

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Научный центр неврологии»

*На правах рукописи*

Гинзберг Марианна Акимовна

**Демиелинизирующие полиневропатии, ассоциированные с  
парапротеинемией (клинико-электрофизиологическое и  
иммунологическое исследование).**

14.01.11 – Нервные болезни

14.03.03 – Патологическая физиология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
член-корреспондент РАН,  
доктор медицинских наук  
М.А. Пирадов

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук  
Н.А. Супонева

Москва - 2015

## Оглавление

Введение.....	4
Актуальность проблемы .....	4
Задачи работы.....	6
Научная новизна.....	7
Практическая значимость.....	8
Основные положения, выносимые на защиту.....	8
Апробация работы.....	9
Внедрение результатов исследования .....	10
Глава 1. Обзор литературы.....	12
1.1. Хронические парапротеинемические полиневропатии.....	12
1.2. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия.....	28
1.3. Патопфизиология демиелинизирующего процесса при хронических приобретённых дизиммунных полиневропати.....	33
Глава 2. Материалы и методы исследования.....	40
Глава 3. Результаты.....	50
3.1. Оценка лабораторных данных пациентов с хроническими демиелинизирующими полиневропатиями.....	50
3.2. Клиническая оценка пациентов с хроническими демиелинизирующими полиневропатиями.....	60
3.3. Оценка электрофизиологических данных пациентов с хроническими демиелинизирующими полиневропатиями.....	79
3.4. Прогностическая ценность данных стимуляционной ЭНМГ в отношении наличия парапротеинемии.....	89
Глава 4. Описание клинических наблюдений (POEMS-синдром).....	92
Глава 5. Обсуждение полученных результатов.....	103
Выводы.....	118
Практические рекомендации.....	120

Алгоритм диагностики и ведения хронических демиелинизирующих полиневропатий.....	121
Список сокращений и условных обозначений.....	122
Список литературы.....	123
Приложения.....	145
- Приложение 1. Критерии ХВДП EFNS/PNS.....	145
- Приложение 2. Шкала NIS.....	148
- Приложение 3. Шкала ODSS INCAT.....	150
- Приложение 4. Опросник DN4.....	152

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

В обширной группе заболеваний периферического нейро-моторного аппарата, согласно существующей статистике, более 60% составляют хронические полиневропатии (ПНП) [66]. Несмотря на современные диагностические возможности, в 25% случаев не удается установить природу поражения периферических нервов даже при углубленном обследовании больных в специализированных центрах, а в неспециализированных клиниках число неясных случаев достигает 50% [12;79].

Сегодня электронейромиография (ЭНМГ) по прежнему остается основным и широко доступным инструментальным методом диагностики ПНП в амбулаторной практике. ЭНМГ позволяет подтвердить синдромальный диагноз, уточнить форму ПНП по степени вовлечения в процесс сенсорных и моторных волокон, а также определить тип невропатии с нарушением целостности миелиновой оболочки (демиелинизирующая ПНП) и/или вовлечением стержня аксона (аксональная ПНП). Диагностика самых частых хронических ПНП, диабетической и алкогольной, у практикующих врачей обычно не вызывает трудностей [7;8;20]. Гораздо сложнее обстоит ситуация с выявлением других, более редких форм.

Среди хронических демиелинизирующих ПНП особое место занимает хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ХВДП) – аутоиммунное хроническое заболевание, часто приводящее к инвалидизации, особенно в случаях поздней диагностики и несвоевременного назначения патогенетической терапии. Распространенность ХВДП достигает 7 случаев на 100 000 населения, заболеваемость – от 0,5 до 1,9 случаев на 100 000 в год, причем эти данные по мнению большинства исследователей, представляются

существенно заниженными, что связано с недоучетом атипичных и клинически стертых случаев [51;123;167].

В когорте пациентов с демиелинизирующими ПНП особую группу представляют пациенты, у которых характерные изменения в периферических нервах сопровождаются наличием парапротеинемии. Парапротеинемия характеризуется наличием секрета патологического иммуноглобулина одним клоном В-лимфоцитов (моноклональная секрета). Выявить моноклональную секрета можно рутинным способом – при помощи электрофореза белков сыворотки, доступного в большинстве клинических лабораторий, а также с помощью более современной и чувствительной методики с применением иммунофиксации, доступной лишь в отдельных диагностических центрах. Данные о заболеваемости и распространённости парапротеинемических демиелинизирующих полиневропатий противоречивы, поскольку их выявляемость осложнена из-за недостаточного уровня информированности врачей поликлинического звена.

Парапротеинемические демиелинизирующие полиневропатии (ПДН) по клиническим и электрофизиологическим признакам часто неотличимы от ХВДП, при том, что часть из них может быть обусловлена злокачественной плазмоклеточной дискразией в рамках лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ), а другие – ассоциированы с относительно доброкачественным состоянием, связанным лишь с повышением риска развития ЛПЗ в будущем (в среднем на 1% ежегодно) – моноклональной гаммапатией неопределённого значения (МГНЗ). Отдельное место среди ПДН с ЛПЗ занимает POEMS-синдром, редкая патология, проявляющаяся хронической прогрессирующей ПНП. Диагностика POEMS-синдрома чаще всего представляет большие трудности.

Подходы к ведению таких больных отличаются: при ПДН-МГНЗ и наличии парапротеина класса IgG или IgA пациент получает такую же терапию, как при ХВДП без моноклональной секреции (глюкокортикоиды, плазмаферез, внутривенный иммуноглобулин). При наличии ПДН с парапротеином IgM диагностируется отдельная форма полиневропатии - IgM-ПДН, подходы к лечению которой имеют свои особенности (в частности, принята «выжидательная» тактика без применения иммуносупрессоров, а при выраженном нарушении двигательных функций препаратом первой линии является внутривенный иммуноглобулин). В ситуации выявления у пациента с парапротеинемической полиневропатией ЛПЗ, дальнейшее его ведение осуществляется гематологом с привлечением невролога в качестве врача-консультанта. Очевидно, что успех лечения пациентов с ЛПЗ, дебютировавших изолированной неврологической симптоматикой, напрямую зависит от своевременности постановки основного диагноза и начала специфической терапии, т.е. полностью находится в сфере ответственности невролога.

**Цель:** комплексное исследование клинических, электрофизиологических и иммунологических особенностей хронических парапротеинемических демиелинизирующих полиневропатий.

### **Задачи исследования**

1. Определить частоту идиопатической хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии и демиелинизирующей полиневропатии с моноклональной секрецией в структуре синдрома хронической демиелинизирующей полиневропатии.
2. Установить диагностическую ценность рутинного электрофореза, электрофореза с иммунофиксацией сывороточных белков и исследования гуморального иммунитета в группе пациентов с хроническими парапротеинемическими демиелинизирующими полиневропатиями.

3. Изучить клинические характеристики двигательных и чувствительных расстройств у пациентов с хроническими парапротеинемическими демиелинизирующими полиневропатиями, ассоциированными с моноклональной гаммапатией неясного значения и лимфопролиферативными заболеваниями. Отдельно рассмотреть группу пациентов с POEMS - синдромом.
4. Уточнить электрофизиологические особенности и прогностическую ценность поражения проводящей функции периферических нервов при моноклональной гаммапатии неясного значения и лимфопролиферативных заболеваниях, ассоциированных с синдромом хронической демиелинизирующей полиневропатии.
5. Разработать алгоритм диагностики хронических демиелинизирующих полиневропатий, ассоциированных с моноклональной секрецией.

### **Научная новизна**

В работе впервые выполнено дифференцированное клинко-нейрофизиологическое и иммунологическое исследование пациентов с демиелинизирующими полиневропатиями, ассоциированными с моноклональными гаммапатиями. На основании полученных данных выделены клинко-электрофизиологические и иммунологические паттерны, характерные для ПДН-МГНЗ и ПДН-ЛПЗ.

Впервые на основании полученных данных о доле ХВДП и ПДН среди пациентов с хроническими демиелинизирующими ПНП, обратившихся в ФГБНУ Научный центр неврологии, получена информация о встречаемости данных нозологических форм в поликлинической практике.

### **Практическая значимость**

В результате оптимизации процесса диагностики ПДН, снижена длительность диагностического периода, что позволило своевременно назначать адекватную терапию.

Разработаны практические рекомендации по обследованию пациентов с ПДН и раннему выявлению ассоциированных с моноклональной секрецией состояний. Предложенный дифференциально-диагностический алгоритм оценки пациентов с демиелинизирующими ПНП улучшает качество диагностики ХВДП и ПДН.

Сравнение разных методов иммунологического анализа у больных демиелинизирующими ПНП показало, что в диагностике ПДН рутинный электрофорез не обладает достаточной информативностью относительно метода электрофореза с иммунофиксацией.

Выделение специфических клинико-электрофизиологического и иммунологического паттернов позволяет выявлять пациентов, нуждающихся в углубленном гематологическом обследовании и последующем динамическом наблюдении и курации совместно с гематологами.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Моноклональная гаммапатия является одной из важных причин хронической демиелинизирующей полиневропатии. Значительная доля (50%) приходится на состояния злокачественной природы – лимфопролиферативные заболевания, другие относятся к моноклональной гаммапатии неясного значения.
2. В большинстве случаев парапротеинемической демиелинизирующей полиневропатии уровень моноклональной секреции достаточно низкий или следовой, в том числе при лимфопролиферативных заболеваниях.

Абсолютной информативностью в отношении наличия парапротеинемии при полиневропатии обладает только электрофорез с иммунофиксацией.

3. Существует ряд неврологических симптомов, которые позволяют заподозрить у пациента с хронической демиелинизирующей полиневропатией парапротеинемическую этиологию. Однако нет убедительных клинических данных, которые позволяют дифференцировать доброкачественный характер парапротеинемической полиневропатии от злокачественного.

4. Имеются особенности нейрофизиологической картины парапротеинемических полиневропатий, отличающие от идиопатической хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии: более отчётливое и выраженное аксональное повреждение двигательных и чувствительных аксонов.

5. Согласно описанным клиническим наблюдениям, РОEMS-синдром в дебюте может мимикрировать не только хроническую, но и острую воспалительную демиелинизирующую полиневропатию (синдром Гийена-Барре). Вопреки имеющимся негативным представлениям о данном заболевании, своевременная диагностика и адекватная тактика ведения позволяет сохранить пациентам с РОEMS-синдромом жизнь и улучшить их функциональный статус.

#### **Апробация работы**

Диссертационная работа апробирована и рекомендована к защите на совместном собрании научных сотрудников 3, 5, 6 неврологических отделений, отделения реанимации и интенсивной терапии, отделения физиотерапии и нейрореабилитации, научно - консультативного отделения, отделения лучевой диагностики, научно-координационного отдела, лаборатории клинической нейрофизиологии, лаборатории патологической анатомии, лаборатории нейроурологии и уродинамики ФГБНУ «Научный центр неврологии» 2 октября 2015 года. Материалы

диссертации были представлены на X Российской конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы» (Москва, 2013), VII Научно-практической конференции «Современная гематология. Проблемы и решения» (Москва, 2013), I конгрессе российского комитета исследователей рассеянного склероза (Ярославль, 2014), II конгрессе российского комитета исследователей рассеянного склероза (Ярославль, 2015), Научно-практическая конференция с международным участием «Новые технологии в диагностике и лечении болезней нервно-мышечной системы» (Москва, 2015), III Национальном конгрессе «Неотложные состояния в неврологии» (Москва, 2015).

### **Внедрение результатов исследования**

Полученные результаты внедрены в практику работы научно-консультативного отделения и лаборатории клинической нейрофизиологии ФГБНУ НЦН.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, в том числе 2 статьи в журналах, рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ.

### **Личный вклад автора**

Автору принадлежит определяющая роль в разработке и выполнении протокола исследования, постановке задач, обосновании выводов и практических рекомендаций. Самостоятельно были проведены полный клинический осмотр и нейрофизиологическое обследование участников исследования, оценка результатов иммунохимического исследования, а также статистический анализ данных.

### **Структура и объём диссертации**

Диссертация изложена на 152 страницах машинописного текста, содержит 30 таблиц и иллюстрирована 11 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, общей характеристики обследованных лиц и методов исследования, глав собственных результатов и описания клинических случаев, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Библиографический указатель содержит 188 источников литературы, из которых 23 отечественных, 160 иностранных и 5 собственных публикаций автора.

## Глава 1

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

#### 1.1. Парапρωтеинемические хронические полиневропатии.

Парапρωтеинемические ПНП – это полиневропатии, которые развиваются у пациентов с моноклональной гаммапатией. Моноклональные гаммапатии (парапρωтеинемии, плазмоклеточные дискразии) – представляют гетерогенную группу заболеваний и синдромов, отличительным признаком которых является пролиферация одного клона клеток В-лимфоидного ряда, ответственного за выработку парапρωтеина - моноклонального иммуноглобулина или его фрагментов.

В 1940г. Aritz при изучении составных частей плазмы и сыворотки крови открыл «белки, чуждые нормальной крови, образованные патологическими клетками, но сродными между собой, с одинаковым (гомогенным) строением, которые легко и самопроизвольно осаждаются, их осадок окрашивается конго-красным». Этим белкам Aritz дал название парапρωтеины. М-пρωтеин может представлять собой иммуноглобулин (IgM, IgG, или IgA), состоящий из двух легких ( $\kappa$  и  $\lambda$ ) и двух тяжелых цепей либо только одной легкой или только тяжелой цепи. По данным популяционного исследования, проведенного в штате Миннесота, по результатам электрофореза сывороточных белков с иммунофиксацией, моноклональная секреция выявлялась у 3,2% обследованных в возрасте 50 лет и старше, 5,3% в возрасте 70 лет и старше и у 7,5% старше 85 лет [102].

Моноклональная гаммапатия может возникнуть в результате развития злокачественного лимфопролиферативного заболевания, в том числе множественной миеломы или солитарной плазмцитомы, макроглобулинемии Вальденстрема (МВ), лимфомы или хронической лимфоцитарной лейкемии, а также при первичном амилоидозе, криоглобулинемии и васкулите (таблица 1). Вместе с тем, в большинстве

случаев (до 56%) моноклональная гаммапатия не связана ни с одним из выше перечисленных заболеваний [97]. В таком случае она называется доброкачественной моноклональной гаммапатией. Однако ряд авторов сознательно избегает использования данного термина, поскольку у определенного числа этих пациентов со временем, могут появиться признаки злокачественного процесса. В этой связи был предложен термин моноклональной гаммапатии неопределенного значения, МГНЗ (**monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS**).

**Таблица 1. Классификация патологических изменений системы кроветворения, ассоциированных с наличием парапротеина [80].**

<p>I Злокачественные моноклональные гаммапатии:</p> <p>(1) Множественная миелома (манифестная, бессимптомная (медленно текущая), олигосекреторная или остеосклеротическая);</p> <p>(2) Плазмоцитома (солитарная, экстрамедуллярная, множественная солитарная);</p> <p>(3) Злокачественное лимфопролиферативное заболевание:</p> <p style="padding-left: 20px;">a) Макроглобулинемия Вальденстрема;</p> <p style="padding-left: 20px;">b) Злокачественная лимфома;</p> <p style="padding-left: 20px;">c) Хронический лимфолейкоз.</p> <p>(3) Болезнь тяжелых цепей;</p> <p>(4) Первичный амилоидоз (AL-амилоидоз) (ассоциированный с миеломой или нет).</p>
<p>II Моноклональная гаммапатия неопределенного значения (МГНЗ).</p>

В течение многих лет в рутинной практике широко используется электрофорез белков сыворотки, который позволяет выявить абсолютные и относительные значения для отдельных фракций белков – альфа, бета, гамма – глобулинов, а также верифицировать в гамма-зоне М-градиент. Однако для образования М-градиента на электрофореграмме необходима достаточно высокая концентрация парапротеина, что не всегда наблюдается при лимфопролиферативных заболеваниях, особенно на ранних стадиях. Для более детальной диагностики был разработан метод электрофореза с иммунофиксацией, дающий возможность дифференцировать моноклональную гаммапатию от поликлональной, а также выявить малые и даже следовые количества парапротеина (М-компонента) в сыворотке и/или моче [102].

Обнаружение парапротеинемии обязывает врача отправить пациента к гематологу, а последнего - провести комплексное обследование, с использованием клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования. Основной целью является исключение злокачественной природы моноклональной гаммапатии.

Согласно литературным данным, парапротеинемия выявляется в среднем в 10% случаев всех полиневропатий, и до 25% - при демиелинизирующих ПНП [89]. В большинстве из этих случаев причиной парапротеинемии у больных с полиневропатиями является идиопатическая (доброкачественная) моноклональная гаммапатия. Реже выявляются такие злокачественные состояния, как первичный системный амилоидоз, миеломная болезнь, остеосклеротическая миелома, макроглобулинемия Вальденстрема, болезнь тяжелых цепей. Ниже будут рассмотрены причины и особенности парапротеинемических полиневропатий более подробно.

#### **Моноклональная гаммапатия неясного значения.**

МГНЗ является самой распространённой парапротеинемией, на неё приходится до двух третей всех случаев парапротеинемических заболеваний [101]. В настоящее время установлены критерии этого состояния. Для МГНЗ характерны: уровень моноклонального иммуноглобулина  $<30$  г/л, содержание плазматических клеток в костном мозге  $<10\%$ , отсутствие таких системных проявлений как анемия, гиперкальциемия, поражение костей или почечная недостаточность [80].

Почти у трети пациентов с МГНЗ встречается невропатия, причём их взаимосвязь впервые была описана ещё в 1960-70-е годы [156;176]. Частота заболевания среди афроамериканцев выше, чем среди европейцев [104;105]. Данное состояние заслуживает внимания потому, что ежегодно 1-2% случаев МГНЗ трансформируются в лимфопролиферативные заболевания [95]. Так, среди 1384 пациентов Клиники Мейо с МГНЗ,

наблюдаемых в период с 1960 по 1994 годы, у 115 человек в последующем были диагностированы множественная миелома, IgM-лимфомы, первичный амилоидоз, макроглобулиемия, хронический лимфолейкоз или плазмоцитомы (относительный риск составил 25.0, 2.4, 8.4, 46.0, 0.9, и 8.5, соответственно). Кумулятивный риск трансформации заболевания в злокачественное составил: 12% - для 10 лет, 25% - для 20 лет, 30% - для 25 лет [100]. Благодаря этим данным, эксперты рекомендовали таким пациентам ежегодно контролировать уровень иммуноглобулина, а в случае его существенного повышения - обратиться к гематологу [33;65].

Такая настороженность обусловлена ещё и тем, что повышается риск развития множественной миеломы не только при МГНЗ у самого пациента, но даже если МГНЗ была диагностирована у его родственников первой степени, то есть прослеживается определённая генетическая предрасположенность. Риск развития миеломы также повышается если концентрация парапротеина  $>15$  г/л, или если М-градиент образован не парапротеином класса G (IgG), а другими классами - M (IgM) или A (IgA), в сочетании с нарушенным соотношением свободных лёгких цепей (отношение свободных цепей каппа к свободным цепям лямбда  $<0,26$  или  $>1,65$  считается патологическим) [33;142]. У пациентов с полиневропатией и МГНЗ такие симптомы, как постепенное снижение веса, прогрессирование невропатии и уровень М-протеина  $>1$  г/л, считаются независимыми прогностическими факторами злокачественности [58]. IgG - наиболее часто встречающийся в популяции М-протеин. При исследовании М-протеина в группе из 787 пациентов Клиники Мейо, IgG встречается у 61% пациентов, IgM - у 18%, IgA - у 11% и IgD только у 0,5%. У 6% пациентов обнаружена моноклональная гаммапатия, у 3,5% - биклональная [96]. В популяционном исследовании округа Олмстед (штат Миннесота) наблюдалось такое же распределение классов

иммуноглобулинов (68,9% IgG, 17,2% IgM, 10,8% IgA и 3% биклональные) [102].

В то же время у пациентов с парапротеинемическими невропатиями чаще остальных парапротеинов выявляется Ig класса М (до 50% случаев) [61;70;143], обычно представленный легкими каппа цепями. Парапротеины IgG и IgA у пациентов с невропатиями обнаруживаются заметно реже: распространенность периферической невропатии у пациентов с МГНЗ IgG составляет почти 5%, с IgA - 15% [128].

Парапротеинемическая полиневропатия, ассоциированная с IgM-МГНЗ. Не смотря на то, что у некоторых пациентов с IgM МГНЗ наблюдаются клинические и электродиагностические признаки классической хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии (ХВДП), сопровождающейся двигательными и чувствительными нарушениями, у большинства пациентов выявляются либо изолированные сенсорные нарушения, либо их сочетание с дистальными парезами [42;113;181]. Приблизительно у двух третей пациентов с хронической сенсорной дистальной демиелинизирующей невропатией, ассоциированной с моноклональной IgM гаммапатией, обнаруживаются антитела к миелин-ассоциированному гликопротеину (anti-MAG). Невропатия с антителами к миелин-ассоциированному гликопротеину (anti-MAG) выделяется в отдельную форму ПНП и обычно возникает на фоне МГНЗ, но может также развиваться у пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема и В-клеточной лимфомой [65]. Эту подгруппу пациентов важно выявить и отличить от пациентов с ХВДП, так как при относительной схожести клинических проявлений они имеют разные клиническое течение заболевания и результат лечения.

Известно, что симптомы начинают развиваться в возрасте от 60 лет, и постепенно нарастают до дистальной сенсомоторной невропатии [87]. Заболевание развивается медленно, но носит далеко не благоприятный

характер. У пациентов развивается сенсорная атаксия, которая в конечном итоге может привести к потере трудоспособности, в сочетании с мышечной слабостью и интенционным тремором. От 24% до 50% пациентов с невропатиями с антителами к миелин-ассоциированному гликопротеину (anti-MAG) теряют трудоспособность через 10-15 лет от появления первых неврологических симптомов [130]. По данным исследования скорости проведения импульса по нервным волокнам, выявляется демиелинизирующая полиневропатия с выраженным увеличением дистальной моторной латентности непропорционально скорости проведения в проксимальных отделах, что выражается в снижении индекса терминальной латентности (определяется как  $\text{дистальное расстояние} / \text{моторная СРВ} \times \text{дистальная моторная латентность}$ ) [41;85].

Блоки проведения возбуждения, аномальная темпоральная дисперсия, снижение потенциала действия сенсорных порций срединных нервов и нормальный сенсорный потенциал икроножных нервов, - особенности, характерные для ХВДП. Однако они не обнаруживаются у пациентов с невропатиями с антителами к миелин-ассоциированному гликопротеину (anti-MAG), предположительно потому, что в основе патофизиологии лежит дистальная диффузная (не мультифокальная) демиелинизация [131].

Клиническая характеристика, электродиагностические признаки и данные биопсии нервов подтверждают значимую роль антител к миелин-ассоциированному гликопротеину (anti-MAG) в патогенезе этой формы парапротеинемической полиневропатии. Новые доказательства появились при обнаружении комплементзависимой демиелинизации периферических нервов после введения антител к миелин-ассоциированному гликопротеину IgM в организм животных [76;124;164].

При недавнем исследовании 140 пациентов с IgM-ассоциированной полиневропатией, у 54 пациентов не было выявлено anti-MAG антител. Однако в 44% случаев из них наблюдалось сродство антител класса IgM к ганглиозидам или ганглиозидным комплексам. Эти антитела также активировали систему комплемента, что позволяет рассматривать их в качестве патогенетического фактора [159]. Отмечались существенные различия клинической картины заболевания при сравнении больных с положительной и отрицательной реакцией на anti-MAG антитела.

Наличие данных о прогрессировании дистальной приобретенной демиелинизирующей симметричной ПНП (DADS) при наличии anti-MAG антител, но без парапротеина в течение в среднем около 6 лет до хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии (ХВДП), позволяет предположить, что эти состояния являются стадиями одного заболевания, хотя подтверждения этой гипотезы в настоящее время не получено [110].

В целом, ответ на иммунотерапию у пациентов с IgM МГНЗ с фенотипом DADS с М-протеином очень слабый, в отличие от пациентов с идиопатической ХВДП и хронической сенсорной дистальной демиелинизирующей невропатией без IgM гаммапатии [74;87], которые хорошо отвечают на иммунотерапию [106].

IgG- и IgA –МГНЗ – парапротеинемические полиневропатии. Связь парапротеинов IgG и IgA с невропатией выражена не настолько сильно как с парапротеином IgM. У пациентов с IgG и IgA МГНЗ и периферической невропатией могут встречаться различные клинические симптомы: возможны симметричные дистальные аксональные сенсомоторные полиневропатии или демиелинизирующие полирадикулоневропатии, схожие с ХВДП [70]. У пациентов с IgG- или IgA-ассоциированными парапротеинемическими демиелинизирующими невропатиями отсутствуют специфические антитела, ассоциированные с

демиелинизирующей невропатией, поэтому в клинической практике при ведении данных пациентов нет необходимости в изучении сывороточных антител к известным эпитомам нервной ткани [83].

Таким образом, парапротеинемические демиелинизирующие полиневропатии, ассоциированные с МГНЗ в отдельных случаях имеют свои особенности, но в целом по клинико-электрофизиологическим характеристикам, могут напоминать ХВДП. Учитывая то, что пациенты с этими формами ПНП имеют некоторые отличия, целесообразно их изучить более подробно и выделить дифференциально-диагностические особенности, что может способствовать более раннему выявлению и корректному ведению данных пациентов.

### **Парапротеинемические демиелинизирующие полиневропатии, ассоциированные с лимфопролиферативными заболеваниями.**

Ниже рассмотрим те злокачественные гемобластозы (лимфопролиферативные заболевания), при которых также были описаны демиелинизирующие ПНП.

Множественная миелома (ММ) – одно из наиболее распространённых злокачественных гематологических заболеваний, связанных с наличием парапротеинов в сыворотке крови. Этим заболеванием обычно страдают люди пожилого возраста. Средний возраст выявления множественной миеломы – старше 60 лет. Только у 10% пациентов диагноз установлен в возрасте младше 50 лет и только у 2% в возрасте младше 40 лет [35;101]. Изначально у пациентов наблюдаются неспецифические симптомы: повышенная утомляемость, общая слабость, снижение веса, боли в костях и рецидивирующие инфекции. По результатам лабораторных исследований у 70% пациентов выявляется анемия и у 50% пациентов – повышенный уровень креатинина. 58% больных в качестве основной жалобы обращали внимание на боль в костях [98]. Почти у 90% пациентов в крови был обнаружен М-протеин. Наиболее

часто встречаются тяжёлые цепи IgG (50% случаев). Следующий по частоте встречаемости класс иммуноглобулинов – А (IgA). Среди лёгких цепей при ММ чаще всего встречаются - Каппа. Приблизительно у 20% пациентов в крови определяются только моноклональные легкие цепи иммуноглобулинов.

Диагноз ММ обычно ставится на основании следующих критериев: наличие М-протеина в крови, наличие белка Бенс-Джонса в моче, более 10% плазматических клеток в пунктате костного мозга и поражение органов-мишеней, включающее гиперкальцемию, почечную недостаточность, анемию, остеолитическое поражение костей [80;96;101]. Нет определённого диагностического уровня М-протеина в крови, так как почти у 40% пациентов с множественной миеломой он составляет <30 г/л, что характерно для олигосекретирующей ММ, и одновременно является одним из критериев МГНЗ. Только в небольшом проценте случаев (3%) уровень М-протеина не определяется ни в крови, ни в моче, так как миелома является несекретирующей [80].

Неврологические осложнения при ММ могут быть следствием как непосредственного прорастания опухоли или компрессии нервных корешков или сплетений, так и сдавления костного мозга поражённым позвончиком [156;176]. Но в достаточно большом проценте случаев, приблизительно у 75% пациентов с ММ, развивается периферическая невропатия, либо вследствие самого заболевания, либо вследствие воздействия химиотерапии в процессе лечения миеломы [148]. Поражение мозговых оболочек наблюдается достаточно редко - по данным одного из исследований у 18 пациентов из 1586, а поражение черепно-мозговых нервов наблюдалось только у 8 пациентов [59]. Периферическая невропатия развивается у 11-13% пациентов с множественной миеломой, которые не получают адекватного лечения [43;138].

Периферические невропатии, связанные с множественной миеломой, как правило, гетерогенные, что характерно для большинства канцероматозных невропатий. Варианты проявления невропатий: медленно прогрессирующая симметричная сенсомоторная невропатия; сенсорная невропатия; или (редко) преимущественно моторная невропатия [89]. По данным некоторых исследований, множественные невропатии развиваются из-за инфильтрации плазматическими клетками периферических нервных волокон [50]. При множественной миеломе также могут возникать невропатии, с преимущественным поражением тонких нервных волокон (с выраженным болевым синдромом) или синдром запястного канала, как при амилоидных невропатиях [49;156]. Неоднородность клинической картины и довольно низкая частота встречаемости полиневропатии у пациентов с множественной (не склеротической) миеломой, свидетельствует о неясном патогенезе заболевания, в котором играют роль многие факторы: от непосредственной инфильтрации периферических нервных волокон до фокальных компрессий нервных волокон и иммунологически опосредованных процессов.

По результатам электродиагностического исследования чаще всего выявляется аксональный тип поражения [49;88;132;148;176]. Электродиагностические признаки сегментарной демиелинизации наблюдаются реже [88]. В настоящее время доступно мало данных, касающихся особенностей сенсомоторной демиелинизирующей ПНП, развивающейся при множественной миеломе, между тем она также может напоминать по своим характеристикам идиопатическую ХВДП.

Первичный амилоидоз (AL-амилоидоз) встречается у 30-40% пациентов с множественной миеломой и тоже может быть причиной хронической ПНП.

Макроглобулинемия Вальденстрема (МВ) – редкое В-клеточное пролиферативное заболевание, характеризующееся, лимфоплазмочитарной инфильтрацией костного мозга и моноклональной IgM гаммапатией в крови. Средний возраст выявления заболевания составляет 69 лет, и только 1% случаев заболевания приходится на возраст младше 40 лет. Чаще болеют мужчины [64]. Диагноз МВ ставится на основании: присутствия парапротеина IgM в сыворотке крови и >10% плазматических клеток в пунктате костного мозга, преимущественно в интратрабекулярных пространствах [68]. Уровень IgM в крови у пациентов с МВ обычно >30 г/л, но этих данных обычно бывает не достаточно: диагноз устанавливается только по результатам биопсии костного мозга [135]. Для заболевания характерны: повышенная утомляемость, слабость и клинические проявления синдрома повышенной вязкости крови (затруднённое дыхание, носовые кровотечения, нечёткость зрения и головокружение). У 20-25% пациентов наблюдается увеличение печени и селезёнки, а также лимфаденопатия. У 20% пациентов с самого начала заболевания развивается периферическая невропатия, а частота развития периферической невропатии в течение всего периода заболевания составляет 47% [112].

У пациентов с МВ обычно развивается дистальная хроническая симметричная сенсорно-моторная полиневропатия, похожая на полиневропатию при IgM-моноклональной гаммапатии неясного генеза. Слабость не очень характерна для этого заболевания. Вовлечение в патологический процесс центральной нервной системы наблюдается редко. У 50% пациентов с невропатией есть антитела к миелин-ассоциированному гликопротеину (anti-MAG) [129]. По результатам электродиагностического исследования выявляются признаки демиелинизации – увеличение дистальной латентности М-волны и снижение скорости распространения возбуждения. У пациентов без

антител к миелин-ассоциированному гликопротеину (anti-MAG) наблюдаются признаки дистальной аксональной невропатии или сочетание аксональной и демиелинизирующей невропатий [170].

POEMS-синдром. Среди лимфопролиферативных заболеваний, POEMS-синдром занимает особое место, что обусловлено дебютом данного заболевания с неврологической симптоматики в виде прогрессирующей сенсомоторной полиневропатии. Диагностика данного состояния бывает осложнена имеющейся диссоциацией клинических и лабораторных показателей - при ярких неврологических и полисистемных проявлениях моноклональная секреция может обнаруживаться только при выполнении иммунофиксации, выявляющей следовое количество парапротеина. Своевременность диагностики POEMS-синдрома во многом определяет своевременность назначения патогенетической иммуносупрессивной терапии и, соответственно, напрямую определяет прогноз для пациентов.

POEMS-синдром (**P**olyneuropathy, **O**rganomegaly, **E**ndocrinopathy, **M**-protein, and **S**kin Changes – полиневропатия, органомегалия, эндокринопатия, М-протеин, кожные изменения). Аббревиатура «POEMS» была предложена Bardwick в 1980 году по первым буквам основных симптомов в английской транскрипции. [31]. Синдром впервые описан R. Crow в 1956 г., в публикации были приведены наблюдения 2 пациентов с плазмоцитомой и полиневропатией, сочетающихся с пигментацией кожи, симптомом белых ногтей (лейконихии), лимфаденопатией и значительным снижением массы тела [45]. В последующие годы японскими исследователями (Shimpo 1968, Takatsuki и соавт.1974) опубликован ряд наблюдений пациентов с похожим набором симптомов [126; 155;162], что даже дало основание для введения термина «японская системная болезнь». Однако в последующем репрезентативные исследования обсуждаемой нозологической формы появились и для

европейской популяции, что изменило представление о распространенности заболевания [115;127].

При анализе актуальных литературных данных оценить частоту встречаемости РОЕМС-синдрома на европейской территории не представляется возможным. В Японии встречаемость РОЕМС составляет 0,3 на 100 000 человек [55]. Пик заболеваемости приходится на четвертое–шестое десятилетие жизни [174].

Специфические методы диагностики РОЕМС-синдрома не разработаны. Для верификации диагноза предложены критерии заболевания, представленные в таблице 2. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) является значимым диагностическим маркером со 100% чувствительностью и 93% специфичностью в соответствующей клинической ситуации [175]. Если проанализировать представленные ниже критерии диагностики РОЕМС-синдрома, то можно отметить, что большинство системных проявлений данного заболевания относятся к «малым» диагностическим критериям. Это означает, что допустимы, и нередко бывают случаи, когда у пациента имеют место три больших критерия (полиневропатия, моноклональная гаммапатия и, например, повышение VEGF), и только один малый, причем выраженность последнего может быть незначительной или на первый взгляд не столь клинически значимой (например, эндокринопатия в виде сахарного диабета или гипотиреоза, или отдельные кожные проявления). В таком сочетании признаков РОЕМС-синдром может легко быть не замеченным среди множества хронических полиневропатий, и может быть ошибочно принят, например, за диабетическую полиневропатию, полиневропатию при гипотиреозе и другие. В связи с этим информированность неврологов о данной патологии чрезвычайно важна.

**Таблица 2. Диагностические критерии POEMS-синдрома [122].**

Большие диагностические критерии	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Полиневропатия</li> <li>2. Моноклональная плазмочитарная инфильтрация костного мозга, секреция парапротеина (практически всегда <math>\lambda</math>-типа)</li> <li>3. Склеротические изменения костной ткани или болезнь Кастлемана</li> <li>4. Повышение уровня фактора роста эндотелия сосудов (VEGF)</li> </ol>
Малые диагностические критерии	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Органомегалия (гепатоспленомегалия или лимфаденопатия)</li> <li>2. Генерализованный отечный синдром (отеки, плевральный выпот или асцит)</li> <li>3. Эндокринопатия</li> <li>4. Кожные изменения (гипертрихоз, гиперпигментация, плетора, акроцианоз, гиперемия кожи, гломерулярная гемангиома кожи, лейконихия)</li> <li>5. Отек диска зрительного нерва</li> <li>6. Тромбоцитоз/полицитемия</li> </ol>
Другие симптомы	Утолщение дистальных фаланг пальцев рук, снижение массы тела, легочная гипертензия/рестриктивные заболевания легких, тромботические нарушения, диарея, снижение уровня витамина B <sub>12</sub>
<p>Диагноз является достоверным при наличии не менее трех больших критериев (причем полиневропатия и моноклональная гаммапатия являются обязательными) и одного малого.</p>	

Ведущим в клинической картине POEMS-синдрома является синдром хронической прогрессирующей по «восходящему» типу сенсомоторной полиневропатии, достаточно быстро инвалидизирующей пациента. Вместе с тем, в литературе описаны и преимущественно моторные формы с симметричным дистальным распределением мышечной слабости в дебюте заболевания [81]. Клинически полиневропатия при POEMS – синдроме не отличается от таковой при тяжелой форме ХВДП. В последнее время в литературе появились сообщения о возможности острого дебюта заболевания, что являлось основанием для постановки первоначального диагноза «синдром Гийена-Барре». Поводом для последующего пересмотра диагноза всегда служила неэффективность проводимой стандартной терапии, требующая проведения дополнительных диагностических исследований, и прогрессирование симптоматики более 2 месяцев [14;158].

Черепные нервы при POEMS, как правило, интактны. Поражаются преимущественно толстые миелинизированные волокна, что обуславливает снижение тактильного, вибрационного и двумерно-

пространственного чувства, при относительной сохранности болевой и температурной чувствительности. Более половины пациентов имеют затруднения при ходьбе из-за атаксии и слабости [80].

ЭМГ исследование периферических нервов подтверждает наличие у больного генерализованной полиневропатии, отличающейся как признаками демиелинизации, так и вовлечения аксонального стержня [160]. В 70% и более случаев результаты ЭМГ соответствуют критериям ХВДП, что приводит к тому, что заподозрить наличие у пациента РОEMS-синдром можно только после присоединения системных проявлений. Данный факт удлиняет время до установки правильного диагноза [121]. В связи с этим зарубежными исследователями предприняты попытки выделения ЭМГ-критериев РОEMS, однако, как показывает практика, в связи с отсутствием специфических нейрофизиологических отклонений, этот подход пока еще требует дальнейшего изучения [53;69].

Кожные проявления при РОEMS-синдроме встречаются часто и включают в себя фокальную гиперпигментацию, гипертрихоз, плетору, а также склеродермоподобные изменения (утолщение и уплотнение) кожных покровов. Кроме того у пациентов с РОEMS-синдромом описаны симптом «белых ногтей», утолщение концевых фаланг пальцев рук, гипергидроз, и феномен Рейно.

Эндокринопатия является одним из основных клинико-лабораторных признаков РОEMS-синдрома. Наиболее частым проявлением считается гипогонадизм [53]. Кроме того встречаются гипотиреоз, сахарный диабет, надпочечниковая недостаточность, гиперпролактинемия и гипопаратиреоз. В большинстве случаев наблюдается полигландулярная патология.

Прогноз заболевания variabelен и зависит от множества сопутствующих факторов (сроки начала лечения, переносимость терапии, комплаентность больного, наличие осложнений и сопутствующих заболеваний), однако, несомненно, определяющим является

своевременность установки диагноза. Число симптомов в картине ROEMS-синдрома не оказывает влияние на прогноз, хотя вовлечение в патологический процесс дыхательной мускулатуры является предиктором неблагоприятного исхода [3].

В отечественной литературе имеются единичные описания пациентов с ROEMS-синдромом [10,17], что обуславливает актуальность продолжающихся в данном направлении исследований.

### **Другие невропатии, ассоциированные с парапротеинемией.**

Синдром CANOMAD. Синдром хронической атаксической невропатии с офтальмоплегией, IgM-ассоциированной моноклональной гаммапатией, антителами к холодовым агглютинином и дисиаialogанглиозидам (антитела класса М к ганглиозидам GD1b/GQ1b). Синдром CANOMAD является редким заболеванием, сходным с хроническим синдромом Фишера и имеющим электрофизиологические признаки демиелинизации и аксональных нарушений [171;178].

У пациентов с криоглобулинемией [171] или первичным (AL) амилоидозом [173] демиелинизирующая невропатия встречается редко, значительно чаще имеется аксональная невропатия. AL амилоидоз следует заподозрить при наличии выраженной нейропатической боли или вегетативной дистонии. AL амилоидоз можно подтвердить с помощью исследования биоптата нервной ткани или других тканей. При отсутствии симптомов или признаков амилоидоза хроническая аксональная полиневропатия с IgG-ассоциированной моноклональной гаммапатией неопределенного значения обычно неотличима от хронической идиопатической аксональной полиневропатии.

Традиционно состояния, связанные с секцией парапротеина, как доброкачественные, так и злокачественные, являются прерогативой гематологов. Но все перечисленные в таблице 1 состояния могут быть ассоциированы с развитием поражений периферической нервной системы,

и в первую очередь – хронических полиневропатий. Никаких затруднений не возникает, если пациент, уже будучи под наблюдением гематолога, предъявляет жалобы неврологического характера. В этом случае он будет направлен к неврологу и получит полноценную помощь. Однако в ряде случаев неврологическая симптоматика может дебютировать значительно раньше, чем проявят себя гематологические или системные проявления лимфопролиферативных заболеваний, либо может существенно превосходить их по своей значимости (например, двигательные нарушения, болевой синдром).

### **1.2. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия.**

ХВДП – гетерогенная группа заболеваний периферической нервной системы, обусловленных иммунологическими нарушениями. В данную группу входит как «классическая» ХВДП, так и «атипичные» варианты: синдром Льюиса-Самнера (Lewis-Sumner syndrome, MADSAM), дистальная приобретенная демиелинизирующая симметричная полиневропатия (DADS), изолированные моторная и сенсорная формы ХВДП. Первые упоминания клинической и морфологической картины приобретенной хронической рецидивирующей ПНП встречаются в работах W. Harris в 1929г.

В 1956г. J.H.Austin описал 32 случая симметричной рецидивирующей ПНП, чувствительной к кортикостероидам, и сделал предположения, что нарушения проведения импульса в данных случаях по нервному волокну связано с сегментарной демиелинизацией. В последующем данная патология неоднократно описывалась под разными названиями: рецидивирующий кортикостероидозависимый неврит, ненаследственный гипертрофический неврит, хроническая рецидивирующая полирадикулоневропатия, хронический синдром Гийена-

Барре, хроническая воспалительная ПНП и другие. С 1982г. общепринятым становится термин «ХВДП».

Заболеваемость ХВДП составляет от 0,81 до 1,9 случаев на 100000 населения в год [119]. По данным О.С.Левина [12], ХВДП составляет около 5% ПНП в целом, и более 20% ПНП «неясного генеза». По данным отечественной литературы, частота ХВДП среди 198 обследованных пациентов с полиневропатиями составила 2% [5]. Мужчины болеют несколько чаще, чем женщины [23;37;146;161]. ХВДП может встречаться в любом возрасте, включая детский. Средний возраст начала заболевания - 48 лет [119;120;146].

ХВДП характеризуется развитием симметричной (реже асимметричной) слабости и чувствительными нарушениями в проксимальных и дистальных отделах конечностей, нарастающими в течение двух и более месяцев [1;13;16;32;75;78;107;151]. Наиболее типично ХВДП протекает с медленным, но неуклонным прогрессированием симптоматики. В 28-74% случаях прогрессирование происходит ступенеобразно. В 14-45% случаев отмечается рецидивирующее течение, которое чаще наблюдается у больных на третьем-четвертом десятилетии жизни [161]. Иногда начало заболевания напоминает синдром Гийена-Барре, лишь затем приобретая рецидивирующее или прогрессирующее течение [21;22]. Тип течения может меняться: на фоне медленного прогрессирования симптоматики могут возникать эпизоды быстрого ухудшения.

ХВДП обычно дебютирует с нижних конечностей - в виде затруднений при подъеме по лестнице, подъема с корточек, спотыкания [90]. Сухожильные рефлексy снижены или отсутствуют [57;118]. В начале заболевания не характерны мышечные атрофии, даже в наиболее пораженных мышцах [75]. В отличие от мышечной слабости, наблюдающейся как в дистальных, так и в проксимальных отделах,

чувствительные нарушения представлены преимущественно в дистальных отделах и встречаются в 64-89% случаев. В 5-8% случаев расстройства чувствительности носят доминирующий характер в дебюте заболевания [12;13;40]. Болевые ощущения для больных с ХВДП не характерны, однако в ряде случаев, выявляется нейропатический болевой синдром [38;90]. Расстройства глубокой чувствительности преобладают по сравнению с расстройствами поверхностной, проявляясь сенситивной атаксией, а также постуральным кинетическим тремором. Это объясняется преимущественным вовлечением в патологический процесс толстых миелинизированных волокон [12]. Бульбарный синдром, слабость дыхательной мускулатуры, вегетативные симптомы выражены минимально и наблюдаются у 5-15% больных с ХВДП [22]. В отдельных случаях описаны дистальный гипергидроз, ортостатическая гипотония, снижение массы тела [18]. Краниальные нервы (лицевой, тройничный, бульбарные, реже глазодвигательный) вовлекаются в 7-36% [18;37;75;90]. Почти у половины больных с ХВДП при МРТ выявляются очаги демиелинизации в головном мозге, которые обычно остаются асимптомными [63;108;134].

При нейрофизиологическом исследовании, методом стимуляционной ЭМГ, характерно выявления признаков демиелинизации - снижения СРВ по двигательным и чувствительным волокнам периферических нервов. Амплитуда М-ответа, как правило, длительное время имеет нормальное значение или снижается незначительно, что косвенно указывает на относительную сохранность нейротрофических функций осевого цилиндра [84]. Вместе с тем, диффузная демиелинизация, приводящая к рассинхронизации потока импульсов по отдельным волокнам периферического нерва, отражается на форме М-ответа в виде увеличения его длительности и появления полифазии. Характерно также увеличение порога вызывания М-ответа и резидуальной латентности (РЛ). При анализе

F-волн определяется расширение диапазона СРВ по отдельным волокнам периферического нерва, наличие дисперсии, укрупнения и повторных F-волн [2;6;11;13;16].

Таким образом, блоки проведения возбуждения, аномальная темпоральная дисперсия, снижение потенциала действия сенсорных порций срединных нервов и нормальный сенсорный потенциал икроножных нервов, - особенности, характерные для ХВДП [131].

При игольчатой ЭМГ спустя несколько месяцев после начала заболевания выявляются признаки аксональной дегенерации, отмечается увеличение длительности ПДЕ с выраженной их полифазией (также за счет рассинхронизации поступления импульса к отдельным мышечным волокнам двигательной единицы). Спонтанная активность мышечных волокон, как правило, представлена умеренно благодаря достаточному нейротрофическому обеспечению мышечных волокон вследствие относительной сохранности аксотока.

При магнитной стимуляции моторных спинномозговых корешков выявляется увеличение порога вызывания М-ответа, замедление времени проведения импульса по периферическому нерву. В отдельных случаях отмечается феномен "корешковой задержки", свидетельствующий о вовлечении в процесс наиболее проксимального корешкового сегмента нерва [19;137].

Дополнительную информацию может дать обнаружение утолщенных спинномозговых корешков и/или плечевых/поясничных сплетений, накапливающих контраст, по данным МРТ, что свидетельствует о воспалительных изменениях в данных структурах [56;93].

Лабораторным критерием диагностики ХВДП является выявление белково-клеточной диссоциации в 86-100% случаев. Также выявляется

увеличение уровня белка в цереброспинальной жидкости (более 0,45 г/л) при нормальном или минимально повышенном цитозе [4;32;37;75;151].

Целесообразность исследования антител к ганглиозидам периферического миелина при воспалительных демиелинизирующих невропатиях в настоящее время поставлена под сомнение, в связи с весьма противоречивыми данными. Согласно результатам исследований, встречается повышение титра антител к ганглиозиду GM1(IgM) при ХВДП - от 0 до 77% случаев, при синдроме Льюиса-Самнера - от 0 до 48% случаев, то есть в крайне широких пределах [26;30;77;92;139;169;177]. Подобное расхождение результатов иммунологических тестов может быть связано с различными методиками, применяемыми в лабораториях или отсутствием единой системы оценки результатов.

При обследовании биоптатов нерва у больных с ХВДП выявляются признаки сегментарной демиелинизации и ремиелинизации, отека и лимфоцитарной инфильтрации, обычно периваскулярной, в эпиневррии, эндоневрии и периневрии, сопровождающиеся иногда гипертрофическими изменениями миелина с образованием характерных "луковичных головок". Однако, в настоящее время, исследование цереброспинальной жидкости и биопсия нерва, по данным группы экспертов INCAT, рассматриваются как дополнительные методы диагностики ХВДП и проводятся в исключительных случаях.

Регресс клинических проявлений и электрофизиологических изменений в ответ на проведение иммунотерапии является важным дополнительным критерием диагностики ХВДП [12].

В 2010 году EFNS/PNS были предложены критерии диагностики ХВДП, включающие клинические и электрофизиологические характеристики (приложение 1). Эти критерии обладают высокими значениями чувствительности и специфичности, и с успехом используются в научной и практической работе.

### **1.3. Патофизиология демиелинизирующего процесса при хронических приобретённых дизиммунных полиневропатиях.**

#### **IgM – ассоциированные ПДН.**

Дистальная приобретенная демиелинизирующая симметричная / сенсорная невропатия (DADS) связана с реакцией антител типа IgM против миелин-ассоциированного гликопротеина (MAG). Считается, что антитела являются патогенетическим фактором, активирующим комплемент, препятствующим аксоглиальному взаимодействию и вызывающим расслоение миелина, что, по данным электронной микроскопии, приводит к хорошо заметному расслоению ламелл миелиновой оболочки [46;150]. Тем не менее, в настоящее время остается неясным, является ли целью антител *in vivo* сам миелин-ассоциированный гликопротеин или схожий по структуре углеводный эпитоп гликолипида - сульфатированный глюкуронил параглобозид. По данным биопсии кожи наблюдается снижение плотности эпидермальных нервных волокон и отложения IgM на миелинизированных нервных волокнах [71]. В отличие от иммунного поражения нервных волокон, у части пациентов с парапротеином класса IgM клинически развивается ассиметричная сенсорная аксональная невропатия преимущественно верхних конечностей обусловленная отложением иммуноглобулина. Это происходит вне зависимости от нарушений вегетативной нервной системы, связанных с амилоидной инфильтрацией и считается результатом механического сдавления и/или нарушения микроциркуляции [60]. Аналогичные выводы были сделаны при анализе первых данных по невропатии, ассоциированной с иммуноглобулином G4, в основе патогенеза которой, лежит инфильтрация эпинеурия плазматическими клетками, секретирующими данный иммуноглобулин [133]. Важно отметить, что это состояние не связано с наличием парапротеина, при нём не обязательно будет наблюдаться

повышение уровня иммуноглобулина G4 и множественная моноклональная гаммапатия может развиваться в результате рецидивирующе-ремиттирующей инфильтрации лимфоидными клетками, в связи с реактивной лимфоидной гиперплазией с повышением уровня IgG-положительных клеток [182].

### **IgG и IgA – ассоциированные ПДН.**

У данных пациентов роль парапротеинов IgG и IgA остаётся не понятной. Как и в случае с IgM невропатией, в исследованиях отмечается отложения иммуноглобулинов в эндоневрии и вдоль расслоившихся ламелл миелиновой оболочки в периферических нервных волокнах у пациентов с IgG и IgA МГНЗ и демиелинизирующими невропатиями [165;166;168]. Частота обнаружения таких изменений не известна из-за малого количества биопсий нервов у этих пациентов. Механизмы, приводящие к периферической невропатии не понятны, но есть некоторые предположения: отложения иммуноглобулинов в эндоневрии могут приводить к сдавлению сосудов эндоневрия; отложения иммуноглобулинов вдоль стенок капилляров приводит к окклюзии просвета капилляра, что может вызывать ишемию нерва; отложения в эндоневрии могут напрямую вызывать разрушение цитоплазмы шванновских клеток и ишемию; или к невропатии может приводить аутоиммунная реакция [165]. У пациентов с IgA МГНЗ и аксональной полиневропатией в эндоневрии обнаружены кристаллические включения, но их значение пока не известно [172].

### **Макроглобулинемия Вальденстрема.**

Наличие антител к миелин-ассоциированному гликопротеину (anti-MAG) считается патогенетически значимым, также как и при вышеописанной IgM-моноклональной гаммапатии неясного генеза. К другим возможным этиологическим факторам полиневропатии при МВ относятся: непосредственная инфильтрация опухолевыми клетками

нервных волокон, наличие сопутствующего амилоидоза (отложение лёгких цепей иммуноглобулина), криоглобулинемия, васкулит [170].

### **POEMS-синдром.**

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе развития POEMS-синдрома при плазмоклеточных дискразиях, изучены недостаточно. В развитии симптомокомплекса показана роль повышения уровня фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [175], интерлейкина 6, фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) и интерлейкина 1 $\beta$ . Провоспалительные цитокины приводят к возникновению микроангиопатий, чем и объясняется столь разнообразная клиническая картина заболевания [24;25;111]. Поскольку VEGF увеличивает проницаемость сосудистой стенки, а также стимулирует ангиогенез, предполагается, что данные эффекты лежат в основе формирования органомегалии, отечного синдрома и гемангиом кожи [136]. Доказано, что именно уровень VEGF в сыворотке крови у пациентов с POEMS-синдромом достоверно коррелирует с активностью болезни [175], тем не менее, снижение уровня VEGF в сыворотке крови, по данным некоторых авторов, не всегда коррелирует с клиническим улучшением [154]. В настоящее время известно, что при POEMS-синдроме отмечается также значимое повышение других факторов роста [180] и цитокинов [86], независимых от VEGF, что может объяснять неблагоприятную ответную реакцию на проводимую терапию.

Патогенез полиневропатии в рамках POEMS связан с отложением иммунных комплексов в *vasa nervorum* и эпиневрии, что в свою очередь вызывает активацию местного иммунного ответа, высвобождение провоспалительных цитокинов, образование хемоаттрактантов и миграцию нейтрофилов. Разрушение эндотелиального слоя в мелкокалиберных *vasa nervorum* приводит к проникновению через гематоневральный барьер

свободных радикалов и матричных металлопротеиназ, разрушающих миелин [54;109].

**Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия.**

Патогенез ХВДП до конца не изучен. Но несомненным считается аутоиммунная природа заболевания. В работах Yuki N [183] показано, что одним из механизмов аутоиммунного процесса при ХВДП является феномен молекулярной мимикрии, объясняющий запуск аутоиммунной реакции на фоне предшествующей бактериальной (микоплазмоз, токсоплазмоз) или вирусной (вирус Эпштейн-Барра) инвазии. Они установили, что ввиду схожести структуры эпитопов ганглиозидов миелиновой оболочки периферического нерва и мукополисахаридов, например, С. Jejuni, организмом инфицированного человека продуцируется единый класс антител как к ганглиозидам миелиновой оболочки периферических нервов, так и к мукополисахаридам возбудителя.

Предшествующая инфекция при ХВДП, в отличие от синдрома Гийена-Барре, прослеживается не более чем в 20% случаев [37;40;82].

Антитела. В исследовании, опубликованном Kuwahara M., Suzuki H. в 2013 году, было показано, что у больных ХВДП в небольшом проценте случаев выявляются антитела к ганглиозиду LM1, несколько чаще встречались антитела к комплексам LM1:GM1 и/или LM1:GD1b [94]. Таким образом, ХВДП можно отнести к группе патологических и физиологических процессов, в развитии которых определенную роль могут играть ганглиозидные комплексы [70;149;150]. В других исследованиях изучается роль протеинов нодальной и паранодальной области нервных волокон в качестве мишени для антител при ХВДП. Особое внимание уделяется нейрофасцину. Querol и коллеги [141] обнаружили антитела к нейрофасцину 155 (NF155) у 2-х из 53 пациентов с ХВДП. У пациентов со

специфическими антителами наблюдался слабый положительный ответ на внутривенное введение иммуноглобулина (IVIg). В дальнейшем, из 8-ми случаев резистентности к внутривенному введению иммуноглобулина, у двух пациентов были обнаружены антитела к NF155. Во всех четырёх случаях было проведено иммуногистохимическое исследование сыворотки крови с использованием препарата ткани нервного волокна паранодальной области и мозжечка крыс. Было выдвинуто предположение, что такая реактивность может способствовать возникновению тремора, наблюдавшегося у трёх из четырёх пациентов. Интересно отметить, что антитела к NF155 относились преимущественно или исключительно к подклассу иммуноглобулина G4. Исследуя культуры нейронов гиппокампа методом иммунопреципитации и масс-спектропии в этой же группе пациентов, было подтверждено наличие антител к иммуноглобулину G4, направленных против контактина-1 или комплекса контактин-1/контактин-ассоциированный белок 1(CASPR1) у 3-х пациентов с ХВДП из 46-ти [140].

Эффекторные механизмы. Связь между аксональным комплексом контактин-1/контактин-ассоциированный белок 1(CASPR1) и глиальным нейрофасцином 155 (NF155) обеспечивает паранодальное соединение. В нескольких наглядных экспериментах было показано, что мишенями антител к контактину-1 у пациентов с ХВДП являются гликозилированные компоненты, необходимые для этого взаимодействия. Более того, антитела ингибируют контактин-1/контактин-ассоциированный белок 1(CASPR1)/нейрофасцин опосредованную агрегацию клеток и разрушают паранодальные структуры в миелинизированных культурах, предположительно оказывая комплемент независимое патогенетическое блокирующее действие [103]. Однако, в большинстве случаев, специфическая мишень для антител не была определена [52], что является плодородной почвой для дальнейшего исследования.

Клеточный иммунитет. В вышеописанных исследованиях основное внимание уделялось антителам. Выявление высоких уровней фактора, активирующего В-лимфоциты, у пациентов с впервые выявленной ХВДП перед внутривенным введением иммуноглобулина (IVIg), по сравнению с пациентами с невоспалительной полиневропатией и контрольной группой, подтверждает важную роль системы гуморального иммунитета в течении ХВДП [34]. Более того, в недавних исследованиях, проводимых с участием пациентов из Туниса, была обнаружена связь риска развития ХВДП с определённым HLA-DR/DQ гаплотипом [125]. Однако в когорте австралийских пациентов, согласно предыдущему исследованию, такой связи не отмечалось [117]. Эти гены кодируют главный комплекс гистосовместимости (ГКГС) II класса, ответственный за презентацию внеклеточных антигенов Т-хелперам, которые в дальнейшем реализуют гуморальный иммунный ответ. Тем не менее, уровень интерлейкина-12 в спинномозговой жидкости также связан с ХВДП [147], даже у пациентов на фоне терапии и при длительном течении заболевания. Также этот цитокин может изменять структуру подкласса иммуноглобулина G, секретируемого В-лимфоцитами. Исходя из этого, биопсии икроножного нерва у пациентов с ХВДП, в среднем после 4 лет заболевания, обнаруживают экспрессию ГКГС II класса и инфильтрацию клонально расширенными CD8+Т-лимфоцитами. Рестриктивный Т-клеточный рецептор с репертуаром этих клонов также повторялся в клонально расширенных Т-клетках, обнаруженных в периферической крови [153].

Невропатии, ассоциированные с моноклональными гаммапатиями, имеют различные клинические, лабораторные, радиологические, электродиагностические показатели и результаты биопсии и требуют тщательной оценки гематологических нарушений, лежащих в их основе. Пациенты с моноклональной гаммапатией неясного генеза требуют постоянного врачебного наблюдения. Лечение пациентов с IgM-

моноклональной гаммапатией неясного генеза, включая тех, у кого есть антитела к миелин-ассоциированному гликопротеину (anti-MAG), в отличие от других групп пациентов, занимаются в основном неврологи. В связи с ограниченным количеством данных о пользе иммунотерапии для данной группы пациентов, лечение должно проводиться только после анализа тяжести ситуации без лечения и учёта возможного токсического воздействия препарата, и ожидаемой пользы от предлагаемого лечения. Долгосрочные рандомизированные контролируемые клинические исследования помогут понять пользу применяемых схем иммунотерапии. Но даже такие исследования имеют ряд ограничений: относительно низкая распространенность заболеваний, длительный период наблюдения для оценки эффективности терапии и трудности в обследовании пациентов с невропатиями, в которых преобладает сенсорный компонент. Как выяснилось, невропатии, ассоциированные с моноклональными гаммапатиями, за исключением таковых с IgM, более чувствительны к терапии, не смотря на то, что в основе патогенеза последней лежит демиелинизация. В отличие от основной роли невролога в обследовании и лечении пациентов с невропатиями, ассоциированными с моноклональными гаммапатиями, в подходе к лечению пациентов с другими парапротеинемическими невропатиями обычно учитывается злокачественный характер заболевания. Основная задача невролога – выявление POEMS-синдрома или другого системного гематологического нарушения, в случае если основным симптомом заболевания является невропатия. Тщательное наблюдение невролога также необходимо для разработки плана лечения и его целей, а также для оценки эффективности терапии в отношении невропатии.

## Глава 2

### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

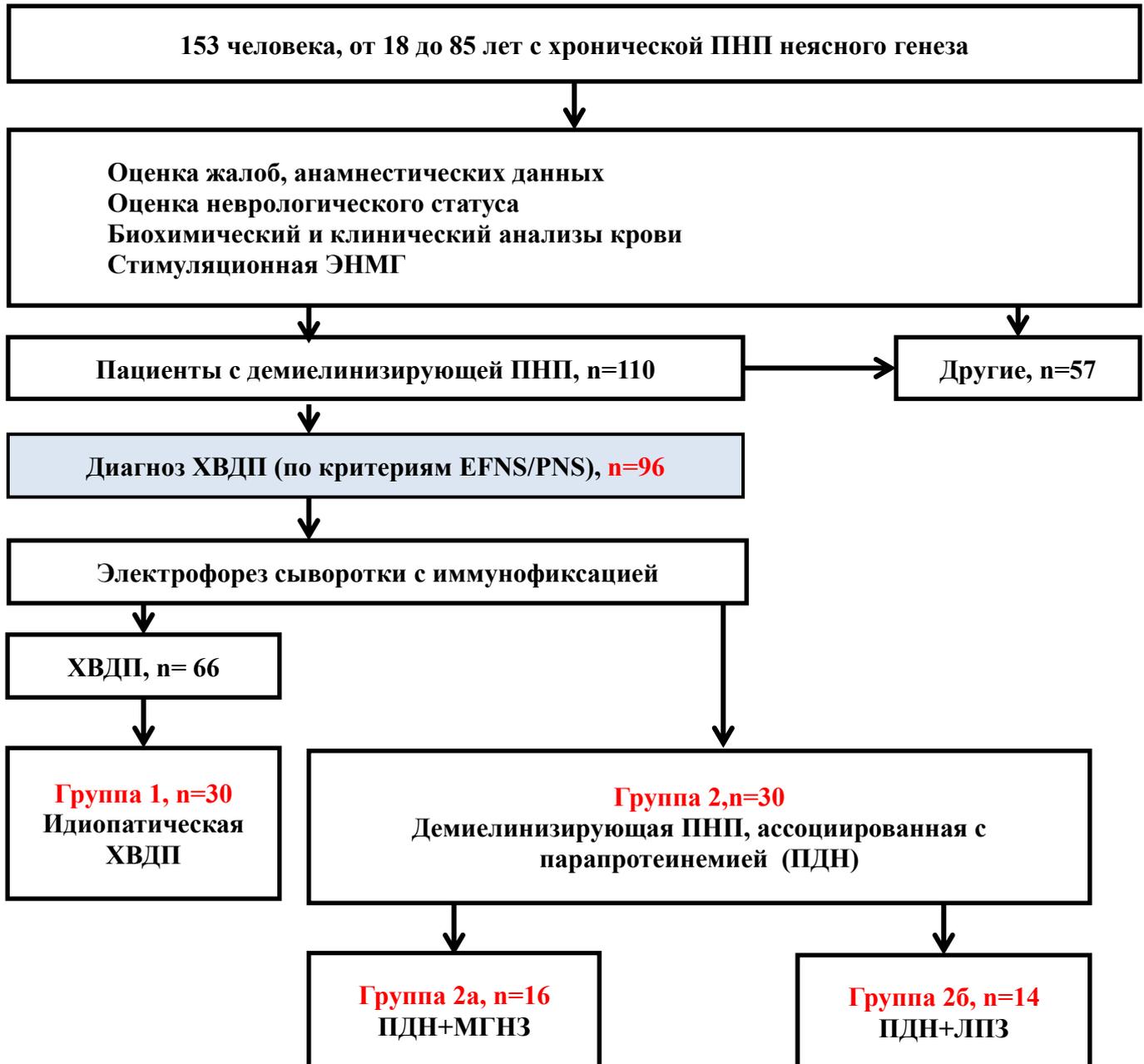
Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН (председатель – д.м.н. Гераскина Л.А.), протокол заседания № 1/13 от 13.02.2013г. Все пациенты перед включением в исследование подписывали информированное согласие.

Критерии включения: мужчины и женщины от 18 до 85 лет, клинико-нейрофизиологическая картина которых соответствовала вероятной/достоверной ХВДП (по критериям EFNS/PNS, 2010).

Критерии исключения: наличие хронической печеночной или почечной недостаточности в стадии декомпенсации, сахарного диабета, хронического алкоголизма; наличие наследственной моторно-сенсорной ПНП (по данным семейного анамнеза); наличие противопоказаний к проведению ЭНМГ-обследования (эпилепсия с частыми, более чем раз в месяц, эпилептиками; психические расстройства (острый психоз, делирий, галлюцинации и т.п.); стенокардия 3функционального класса и покоя; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации; показатели артериального давления более 170/90 мм рт.ст., зафиксированное перед исследованием; острый инфаркт миокарда за последние 6 месяцев, эпизод нарушения ритма сердца за последний месяц, наличие кардиостимулятора).

Дизайн исследования — простое сравнительное проспективное (рисунок 1).

Рисунок 1. Дизайн исследования «демиелинизирующие полиневропатии, ассоциированные с парапротеинемией (клинико-электрофизиологическое и иммунологическое исследование)».



Для формирования группы пациентов с демиелинизирующей парапротеинемической полиневропатией, нами было проведено скрининговое обследование 153 пациентов, обратившихся в научно-консультативное отделение ФГБУ НЦ Неврологии в период с 2008 по 2014гг., с направительным диагнозом «хроническая полиневропатия неясного генеза». У 110 из них, по данным первичного ЭНМГ-

обследования, был выявлен генерализованный демиелинизирующий невралный уровень поражения. 96 пациентам был установлен диагноз ХВДП в соответствии с критериями EFNS/PNS, 2010, после чего им был проведен электрофорез сывороточных белков с иммунофиксацией, в соответствии с результатами которого была выделена группа пациентов с ПДН (группа 2, n=30) и с «идиопатической» ХВДП без моноклональной секреции (группа 1, n=30). Далее всем пациентам с парапротеинемической демиелинизирующей ПНП было проведено тщательное гематологическое обследование, по результатам которого у 14 пациентов был верифицирован гемобластоз (группа 2б, n=14), а у 16 - моноклональная гаммапатия неопределенного значения (МГНЗ). Основные характеристики выделенных групп представлены в таблице 3.

**Таблица 3. Общая характеристика обследованных пациентов.**

	Группа 1 Идиопатическая ХВДП	Группа 2 Парапротеинемические ПНП		
		Группа 2 ПДН	Группа 2а ПДН-МГНЗ	Группа 2б ПДН- ЛПЗ
Количество пациентов (n)	30	30	16	14
Пол (м : ж)	1:1	2,75:1	4,33:1	1,8:1
Возраст, годы (Me [LQ;UQ])	51,5[37;63]	52[41;60]	46,5[40;59,5]	55[46;62]
Длительность болезни, годы (Me [LQ;UQ])	0,5[0,25;2]	1,5[0,5;3]	1,25[0,5;2,5]	2[0,5;5]

Таким образом, в группу 1 вошли пациенты с диагнозом ХВДП, установленным согласно критериям EFNS/PNS 2010 (достоверный и вероятный диагноз, согласно клиническим и электрофизиологическим критериям).

Детальное обследование пациентов группы 2, проведённое в ФГБУ Гематологический научный центр Министерства здравоохранения РФ (совместно с доцентом кафедры гематологии РМАПО к.м.н. В.В.Рыжко),

позволило определить природу моноклональной секреции, на основании чего больные с моноклональной гаммапатией неопределенного значения (16 человек, 53,3%) были отнесены в группу 2а, с лимфопролиферативными заболеваниями – в группу 2б (14 человек, 46,7%).

В исследовании использовались следующие диагностические методы:

1. *Клиническое обследование*, которое включало в себя оценку двигательных, чувствительных и вегетативных симптомов. При исследовании двигательной сферы оценивали силу проксимальных и дистальных мышц верхних и нижних конечностей. Количественная оценка мышечной силы проводилась по 6-бальной шкале: 0-отсутствие произвольных движений и мышечных сокращений, 1-шевеление мышц, 2-движения возможны только при устранении силы тяжести, 3-сохранность движений при действии силы тяжести, 4-легкое снижение силы, когда исследователь преодолевает сопротивление мышцы, 5-мышечная сила сохранена. Сухожильные рефлексy оценивали с двуглавой и трехглавой мышц, а также карпорадиальный, коленный и ахиллов по 3-х балльной шкале: 0-живые, 1-снижены, 2-отсутствуют. Мышечные атрофии оценивались визуально по 3-х балльной шкале: 0-отсутствие атрофии, 1-легкие атрофии, 2-выраженные атрофии.

Исследовали поверхностную (болевою, тактильную и температурную) и глубокую (суставно-мышечное чувство, вибрационную) чувствительность. Болевая чувствительность исследовалась с использованием укола тупой иглой, тактильная чувствительность – с использованием 10-граммового монофиламента, температурная чувствительность - с помощью инструмента «Тип-терм» на тыльной поверхности дистальной фаланги 1-го пальца кисти и стопы. Для количественной оценки поверхностной чувствительности использовалась следующая шкала: 0-отсутствие чувствительности; 1-снижение; 2-норма.

Суставно-мышечное чувство исследовалось в суставах терминальных фаланг кистей и стоп по 3-х балльной шкале: 0 - больной не чувствует движений; 1 - умеренное снижение - пациент ошибается в определении направления движений; 2 - норма. Вибрационная чувствительность измерялась с помощью градуированного камертона 128 Гц на ногтевой фаланге большого пальца на кистях и стопах.

Оценивалось наличие трофических нарушений кожи нижних конечностей (в виде отёчности, изменения цвета, истончения, пигментации, выпадения волос), а также признаков вегетативной дисфункции (в виде акрогипергидроза, повышенной потливости, лабильности артериального давления и сердечного ритма, дизурических явлений).

Для оценки степени неврологического дефицита использовалась шкала невропатических нарушений (Neuropathy Impairment Score - NIS), включающая в себя оценку мышечной силы, сухожильных рефлексов, поверхностной и глубокой чувствительности (приложение 2).

Оценка болевого синдрома проводилась с использованием опросника DN4, который включает в себя блок описательных характеристик боли, и блока характеристик болевого синдрома, выявляемых при осмотре. Положительный ответ на каждый из 10 вопросов оценивается в 1балл. Сумма баллов равная 4 или более указывает на то, что боль у пациента является нейропатической или в структуре болевого синдрома имеется нейропатический компонент (приложение 4).

С целью сепаратной оценки инвалидизации в руках и ногах использовалась специализированная шкала инвалидизации (Overall Disability Sum Score - ODSS), разработанная для воспалительных невропатий и предложенная Европейской группой по изучению течения и лечения воспалительных невропатий (INCAT) (приложение № 3).

2. *Нейрофизиологическое обследование.* Функциональное состояние периферических нервов исследовалось с использованием стимуляционной ЭНМГ на четырехканальном электромиографе экспертного класса «Keurpoint» (Medtronic, Дания). Диагностическое исследование проводилось с 2-х сторон по стандартной методике у всех пациентов с тестированием моторной порции *n.medianus*, *n.ulnaris*, *n.peroneus communis*, *n. tibialis*, а также сенсорных волокон *n.medianus*, *n.ulnaris*, *n.peroneus superficialis*, *n. suralis*. Анализировались следующие параметры:

А. Скорость распространения возбуждения (СРВ) (м/с) по двигательным волокнам *n.medianus*, *n.ulnaris* на 3 уровнях (предплечье, плечо, подмышечная впадина), по *n.peroneus communis* на 2-х уровнях (голень, колено), по *n.tibialis* - на уровне голени.

Б. Отведение М-волны с определением амплитуды (мВ) в ответ на стимуляцию в дистальной точке проводили: для *n.medianus* с мышцы, отводящей большой палец кисти; для *n.ulnaris* с мышцы, отводящей мизинец; для *n.peroneus communis* – с мышцы общего разгибателя пальцев; для *n.tibialis* - с мышцы, отводящей большой палец стопы. Измерялась амплитуда негативной фазы ответа.

В. Потенциал действия нерва (ПД) (мкВ) для *n.medianus*, *n.ulnaris* оценивался на 2-х уровнях (кисть, предплечье), по *n.peroneus superficialis*, *n.suralis* - на уровне голени. Исследование проводилось по антидромной методике. Амплитуда ответа определялась от пика до пика.

Г. Дистальная латентность М-волны (ДЛ) (мс).

Д. Наличие блоков проведения возбуждения (БПВ) [78], дисперсии М-волны. БПВ считался вероятным при снижении амплитуды или площади М-волны на 30-49% при увеличении длительности М-волны не более чем на 15%. БПВ считался достоверным при снижении амплитуды или площади М-волны на 50% в ответ на стимуляцию в проксимальной точке, по отношению к тем же параметрам в ответ на стимуляцию

дистальной точки при увеличении длительности М-ответа не более чем на 15%. Дисперсией считалось увеличение длительности негативной фазы более 15% относительно нормы.

ЭНМГ-исследование проводилось при температуре поверхности тела 34-35С°, которая контролировалась с помощью температурного датчика.

Для выявления патологии периферических нервов по данным ЭНМГ - исследования были использованы нормативные показатели, опубликованные Kimura в 2001 г.[91].

### *3. Лабораторное обследование.*

А) Общее клиническое обследование проводилось для исключения вторичных полиневропатий и включало в себя следующие тесты:

- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- биохимический анализ крови (определение уровня общего белка, глюкозы, прямого и непрямого билирубина, холестерина, креатинфосфокиназы,  $\gamma$ -глутамилтрансферазы, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, кальция, калия);
- ревматологические пробы (определение С-реактивного белка, ревматоидного фактора, антистрептолизина-О).

Б). Иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи, или только сыворотки, проводилось в лаборатории гуморального иммунитета ФГБУ Гематологического научного центра Министерства здравоохранения РФ (заведующая лабораторией – к.м.н. Варламова Е.Ю.).

Комплексное исследование белков крови и мочи с целью:

- выявления, иммунохимической характеристики и количественной оценки парапротеинов в сыворотке крови и моче,

- количественного определения прогностических показателей (С-реактивный белок, бета2-микроглобулин),
- оценки вторичных изменений (иммунодефицит и другие вторичные гаммапатии, воспаление, наличие и тип патологической протеинурии), определения активности ревматоидного фактора по результатам скрининга.

Методы исследования: электрофорез/иммунофиксация (включая модификацию с высоким разрешением) в геле агарозы, капиллярный электрофорез/иммунотипирование, и другие более тонкие и чувствительные методы - нефелометрия, тубдиметрия, иммуноферментный анализ, радиальная иммунодиффузия, колориметрия, криопреципитация, осаждение циркулирующих иммунных комплексов.

С учетом неоднократных изменений норм, используемых лабораторией, нами оценивались не абсолютные величины, а лишь их отклонение от принятых на момент проведения исследования норм.

#### *4. Комплексное гематологическое обследование.*

Всем пациентам группы 2 (с верифицированной моноклональной секрецией) было проведено тщательное обследование на базе ФГБУ Гематологического научного центра Министерства здравоохранения РФ, включавшее в себя:

- Компьютерную томографию грудной клетки и брюшной полости
- Стернальную пункцию
- Трепанобиопсию (по показаниям) с гистологическим исследованием костного мозга
- Ультразвуковое исследование периферических лимфатических узлов.

### 5. Статистическая обработка.

Статистическая обработка данных выполнена на индивидуальном компьютере с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel», и пакета прикладных программ "SPSS for Windows". v.17.0.

Все полученные количественные данные обработаны методом вариационной статистики. Для каждого количественного параметра были определены: среднее значение (M), среднеквадратическое отклонение (SD), ошибка среднего (m), медиана (Me), интерквартильный размах (LQ-UQ), 95% доверительный интервал. Для качественных данных определяли показатели частоты (%).

Перед проведением сравнительного анализа количественных данных в исследуемых группах определяли вид распределения данных (тест Колмогорова-Смирнова, графический анализ данных). При нормальном виде распределения данных для оценки различий в группах применялись методы параметрической статистики (t-критерий Стьюдента). При отсутствии нормального распределения данных применялись методы непараметрической статистики – U-тест Манна-Уитни.

При оценке качественных признаков использовался критерий  $\chi^2$  Пирсона. В случае если абсолютные частоты в клетках таблицы сопряженности были менее 10, использовали поправку Йетса на непрерывность. При условии, когда объем выборки не превышал 5 случаев, использовали точный критерий Фишера для небольших выборок.

Статистически значимыми считались отличия при  $p < 0,05$  (95%-й уровень значимости) и при  $p < 0,01$  (99%-й уровень значимости).

Связь между изучаемыми показателями оценивалась по результатам корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции Пирсона (r) или Спирмена (R) и последующим установлением его значимости по критерию t.

Кроме того, применялся ROC-анализ для выявления показателей, в качестве прогностического фактора. Для чего вычисляли параметр – площадь под кривой (AUC) для определения качества модели. Оценивались величины площадей под ROC-кривыми (AUROC), значения чувствительности и специфичности. Учитывались модели с хорошей (при AUROC 0,7–0,8) и очень хорошей (при AUROC > 0,8) предсказательной способностью при оптимальных уровнях чувствительности и специфичности.

**Глава 3****РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ****3.1. Оценка лабораторных данных пациентов с хроническими демиелинизирующими полиневропатиями.**

Сравнение результатов электрофореза с иммунофиксацией белков сыворотки крови в группах 1 и 2. При сопоставлении результатов электрофореза с иммунофиксацией белков сыворотки крови в группах 1 и 2 были выявлены достоверные различия в уровне общих классов иммуноглобулинов, так в группе 2 у 13,8% пациентов отмечается снижение уровня IgA и повышение уровня IgM, чего не отмечалось ни у одного пациента группы 1 ( $p=0,0351$ ). Значимых различий по уровню белковых фракций получено не было (таблица 4).

**Таблица 4. Сравнение результатов электрофореза с иммунофиксацией белков сыворотки крови в группах 1 и 2.**

Клинические группы		Группа 2	Группа 1	p Хи <sup>2</sup>
Показатель		n=29 (%)	n =30 (%)	
Уровень альбумина	N	18(62,1)	23(76,7)	0,2234
	↓	11(37,9)	6(20)	0,1284
	↑	0,00	1(3,3)	0,3214
Уровень глобулинов				
Альфа 1	N	22(75,9)	24(80)	0,7014
	↓	0,00	1(3,3)	0,3214
	↑	7(24,1)	5(16,6)	0,4760
Альфа 2	N	25(86,2)	23(76,7)	0,3469
	↓	1(3,4)	1(3,3)	0,9805
	↑	3(10,3)	6(20)	0,3025
Бета	N	22(75,9)	28(93,3)	<b>0,0620</b>
	↓	2(6,9)	1(3,3)	0,5334
	↑	5(17,2)	1(3,3)	<b>0,0772</b>
Гамма	N	18(62,1)	23(76,7)	0,2234
	↓	1(3,4)	2(6,7)	0,5737
	↑	10(34,5)	5(16,7)	0,1161
Отклонения по белковым фракциям		16(55,2)	17(56,7)	0,9080
IgG	N	23(79,3)	23(76,7)	0,8065
	↓	3(10,3)	5(16,7)	0,4783
	↑	3(10,3)	2(6,7)	0,6121
IgA	N	18(62,1)	23(76,7)	0,2234
	↓	4(13,8)	0(0,0)	<b>0,0351</b>
	↑	7(24,1)	7(23,3)	0,9421
IgM	N	21(72,4)	28(93,3)	<b>0,0323</b>
	↓	4(13,8)	2(6,7)	0,3652
	↑	4(13,8)	0(0,0)	<b>0,0351</b>
Отклонения по иммуноглобулинам		17(58,6)	13(43,3)	0,2403

\* Красным цветом обозначены значения  $p < 0,05$ ; синим цветом обозначены значения, демонстрирующие тенденцию к достоверности различий.

Сравнение результатов электрофореза с иммунофиксацией белков сыворотки крови в группах 1 и 2а. Сравнение данных электрофореза с иммунофиксацией белков сыворотки крови в группах 1 и 2а значимых различий не выявило (таблица 5).

**Таблица 5. Сравнение результатов электрофореза с иммунофиксацией белков сыворотки крови в группах 1 и 2а**

Клинические группы		Группа 2а n=16 (%)	Группа 1 n=30 (%)	р Хи <sup>2</sup>
Показатель				
Уровень альбумина	N	13(86,7)	23(76,7)	0,4292
	↓	2(13,3)	6(20,0)	0,5814
	↑	0(0,0)	1(3,3)	0,4745
Уровень глобулинов				
Альфа 1	N	15(100,0)	24(80,0)	<b>0,0628</b>
	↓	0(0,0)	1(3,3)	0,745
	↑	0(0,0)	5(16,6)	<b>0,0935</b>
Альфа 2	N	14(93,3)	23(76,7)	0,1680
	↓	0(0,0)	1(3,3)	0,4745
	↑	1(6,7)	6(20,0)	0,2447
Бета	N	15(100,0)	28(93,3)	0,3063
	↓	0(0,0)	1(3,3)	0,4745
	↑	0(0,0)	1(3,3)	0,4745
Гамма	N	12(80,0)	23(76,7)	0,7998
	↓	1(6,7)	2(6,7)	1,0000
	↑	2(13,3)	5(16,7)	0,7712
Отклонения по белковым фракциям		5(33,3)	17(56,7)	0,1399
IgG	N	12(80,0)	23(76,7)	0,7998
	↓	2(13,3)	5(16,7)	0,7712
	↑	1(6,7)	2(6,7)	1,0000
IgA	N	12(80,0)	23(76,7)	0,7998
	↓	1(6,7)	0(0,0)	0,1527
	↑	2(13,3)	7(23,3)	0,4292
IgM	N	13(86,7)	28(93,3)	0,4558
	↓	1(6,7)	2(6,7)	1,0000
	↑	1(6,7)	0(0,0)	0,1527
Отклонения по иммуноглобулинам		7(46,7)	13(43,3)	0,8320

\*Синим цветом обозначены значения, демонстрирующие тенденцию к достоверности различий.

Сравнение результатов электрофореза с иммунофиксацией белков сыворотки крови в группах 1 и 2б. При сопоставлении данных электрофореза с иммунофиксацией белков сыворотки крови в группах 1 и 2б было отмечено снижение уровня альбумина, характерное для больных ЛПЗ (64,3%) достоверно отличавшее группы ( $p=0,0039$ ). В группе 2б почти у половины пациентов было выявлено повышение уровня одной или нескольких фракций глобулинов, что достоверно отличало ее от результатов пациентов группы 1. Также у 21,4% пациентов группы 2б отмечалось отклонение в уровне иммуноглобулинов (понижение уровня IgA и повышение уровня IgM), чего не было отмечено ни у одного пациента из группы 1 ( $p=0,0086$ ) (таблица 6).

**Таблица 6. Сравнение результатов электрофореза с иммунофиксацией белков сыворотки крови в группах 1 и 2б.**

Клинические группы		Группа 2б	Группа 1	p Хи <sup>2</sup>
Показатель		n =14(%)	n =30 (%)	
Уровень альбумина	N	5(35,7)	23(76,7)	<b>0,0085</b>
	↓	9(64,3)	6(20,0)	<b>0,0039</b>
	↑	0(0,0)	1(3,3)	0,4895
Уровень глобулинов				
Альфа 1	N	7(50,0)	24(80,0)	<b>0,0422</b>
	↓	0(0,0)	1(3,3)	0,4895
	↑	7(50,0)	5(16,6)	<b>0,0208</b>
Альфа 2	N	11(78,6)	23(76,7)	0,8883
	↓	1(7,1)	1(3,3)	0,5720
	↑	2(14,3)	6(20)	0,6471
Бета	N	7(50,0)	28(93,3)	<b>0,0009</b>
	↓	2(14,3)	1(3,3)	0,1794
	↑	5(35,7)	1(3,3)	<b>0,0036</b>
Гамма	N	6(42,9)	23(76,7)	<b>0,0275</b>
	↓	0(0,0)	2(6,7)	0,3227
	↑	8(57,1)	5(16,7)	<b>0,0061</b>
Отклонения по белковым фракциям		11(78,6)	17(56,7)	0,1595
IgG	N	11(78,6)	23(76,7)	0,8883
	↓	1(7,1)	5(16,7)	0,3912
	↑	2(14,3)	2(6,7)	0,4129
IgA	N	6(42,9)	23(76,7)	<b>0,0275</b>
	↓	3(21,4)	0(0,0)	<b>0,0086</b>
	↑	5(35,7)	7(23,3)	0,3904
IgM	N	8(57,1)	28(93,3)	<b>0,0037</b>
	↓	3(21,4)	2(6,7)	0,1507
	↑	3(21,4)	0(0,0)	<b>0,0086</b>
Отклонения по иммуноглобулинам		10(71,4)	13(43,3)	<b>0,0822</b>

\* Красным цветом обозначены значения  $p < 0,05$ ; синим цветом обозначены значения, демонстрирующие тенденцию к достоверности различий.

Сравнение результатов электрофореза с иммунофиксацией белков сыворотки крови в группах 2а и 2б. С целью определения особенностей хронической ПНП на фоне ЛПЗ в сравнении с МГНЗ, проанализированы результаты электрофореза у пациентов групп 2а и 2б. Выявлены определенные различия в уровне белковых фракций сыворотки. В частности, гипоальбуминемия в группе 2б отмечалась в 64,3% случаев, в то время как в группе 2а лишь в 13,3% ( $p=0,0047$ ). Анализ отклонений от нормы содержания каждой белковой фракции в отдельности продемонстрировал достоверные различия, так в группе 2б отмечалось повышение фракций  $\alpha_1$ (50,0%),  $\beta$ (35,7%) и  $\gamma$ (57,1%), в то время как в группе 2а отклонения по белковым фракциям были единичными.

При исследовании уровня иммуноглобулинов А, М и G, различий между группами 2а и 2б не обнаружено, однако анализ полученных данных показал, что какие-либо отклонения от нормы в содержании иммуноглобулинов класса А в группе 2б наблюдались у 57,1% человек, что статистически значимо отличалось от группы 2а – где отклонения по данному показателю были выявлены только в 20% случаев ( $p = 0,0394$ ) (таблица 7).

**Таблица 7. Сравнение результатов электрофореза с иммунофиксацией белков сыворотки крови в группах 2а и 2б**

Клинические группы		Группа 2б	Группа 2а	p Хи <sup>2</sup>
Показатель		n =14(%)	n=16 (%)	
Уровень альбумина	N	5(35,7)	13(86,7)	<b>0,0047</b>
	↓	9(64,3)	2(13,3)	<b>0,0047</b>
	↑	0(0,0)	0(0,0)	—
Уровень глобулинов				
Альфа 1	N	7(50,0)	15(100,0)	<b>0,0017</b>
	↓	0(0,0)	0(0,0)	—
	↑	7(50,0)	0(0,0)	<b>0,0017</b>
Альфа 2	N	11(78,6)	14(93,3)	0,2493
	↓	1(7,1)	0(0,0)	0,2921
	↑	2(14,3)	1(6,7)	0,5008
Бета	N	7(50,0)	15(100,0)	<b>0,0017</b>
	↓	2(14,3)	0(0,0)	0,1292
	↑	5(35,7)	0(0,0)	<b>0,0110</b>
Гамма	N	6(42,9)	12(80,0)	<b>0,0394</b>
	↓	0(0,0)	1(6,7)	0,3255
	↑	8(57,1)	2(13,3)	<b>0,0131</b>
Отклонения по белковым фракциям		11(78,6)	5(33,3)	<b>0,0144</b>
IgG	N	11(78,6)	12(80,0)	0,9244
	↓	1(7,1)	2(13,3)	0,5844
	↑	2(14,3)	1(6,7)	0,5008
IgA	N	6(42,9)	12(80,0)	<b>0,0394</b>
	↓	3(21,4)	1(6,7)	0,2493
	↑	5(35,7)	2(13,3)	0,1593
IgM	N	8(57,1)	13(86,7)	<b>0,0755</b>
	↓	3(21,4)	1(6,7)	0,2493
	↑	3(21,4)	1(6,7)	0,2493
Отклонения по иммуноглобулинам		10(71,4)	7(46,7)	0,1761

\* Красным цветом обозначены значения  $p < 0,05$ ; синим цветом обозначены значения, демонстрирующие тенденцию к достоверности различий.

По данным иммунохимического исследования, в группе 2а М-градиенты были представлены парапротеинами Мк, Гк, Гλ и, по одному случаю, Мλ и Аλ. Уровень секреции М-протеина в большинстве случаев был невысоким, у 9 (56,25%) пациентов был выявлен следовой уровень

секреции парапротеина, следы [следы;4,1]г/л. В группе 2б чаще всего регистрировалась секреция иммуноглобулинов Gκ, Gλ, Aλ Mκ, реже – Mλ, и Aκ. Уровень секреции M-протеина в группе 2б достоверно не отличался от группы 2а, хотя в отдельных случаях был достаточно высоким 56,2 г/л (3,5 [следы; 11,1] г/л) (p=0,201). Следует отметить, что во всех случаях РОEMS-синдрома уровень секреции парапротеина был следовым, причем в их выявлении ведущую диагностическую роль сыграл метод иммунофиксации (таблица 8).

**Таблица 8. Результаты иммунохимического исследования белков сыворотки и окончательные диагнозы пациенты группы 2**

	Пациент	Класс и тип ИГ	Уровень секреции М-протеина, г/л	Диагноз
Гр. 2а	О.	Гк	1,9	МГНЗ
	Рж.	Гк	Следы	МГНЗ
	Д.	Гк	2,9	МГНЗ
	Ч.	Гк	3,3	МГНЗ
	Шг.	Гк	4,1	МГНЗ
	Шл.	Гк	6,8	МГНЗ
	Хм.	Гλ	Следы	МГНЗ
	Хс.	Гλ	Следы	МГНЗ
	У.	Гλ	Следы	МГНЗ
	Дч.	Мк	Следы	МГНЗ
	В.	Мк	2,1	МГНЗ
	Ат.	Мк	5,7	МГНЗ
	С.	Мλ	Следы	МГНЗ
	Пк.	М?	Следы	МГНЗ
	Рс.	М и G*	Следы	МГНЗ
	Б.	Аλ	Следы	МГНЗ
Гр. 2б	Мц.	Аλ	Следы	РОЕМС
	Ж.	Аλ	Следы	РОЕМС
	Шк.	Аλ	Следы	РОЕМС
	Р.	Аλ	3,2	Миеломная болезнь
	Гр.	Ак	47,6	Миеломная болезнь
	Ос.	Мк	Следы	РОЕМС
	Грц.	Мк	3,8	Миеломная болезнь
	А.	Мк	5,8	Болезнь Вальденстрема
	Б.	Мλ	14,2	Лимфома
	Мз.	Гλ	7,2	Миеломная болезнь
	Я.	Гλ	11,1	Миеломная болезнь
	Л.	Гλ	Следы	РОЕМС
	Кв.	Гλ	28,2	Миеломная болезнь
	Кр.	Гк	56,2	Миеломная болезнь

\*Биклональный тип секреции иммуноглобулинов

Таким образом, рутинное электрофоретическое исследование не выявляет каких-либо различий в уровне белковых фракций в группе больных с ХВДП и с моноклональной секрецией в рамках МГНЗ, однако при сопоставлении результатов с таковыми в группе больных с ЛПЗ, в последней было отмечено достоверное снижение уровня альбумина, а также повышение уровня практически всех белковых фракций в сыворотке.

Анализ и сопоставление результатов определения уровня основных классов иммуноглобулинов (А,М,С) продемонстрировали отсутствие диагностической значимости этого исследования как для выявления пациентов с хронической ПНП и моноклональной секрецией, так и для обнаружения среди них больных с ЛПЗ.

*Оценка вклада метода иммунофиксации в диагностику парапротеинемических полиневропатий.*

В настоящем исследовании рутинный электрофорез белков сыворотки позволил выявить наличие М-градиента менее чем в половине случаев. Дополнительное применение иммунофиксации дало возможность обнаружить следовую секрецию моноклонального иммуноглобулина у 14 больных, у 5 из которых после дополнительного обследования диагностирован РОEMS-синдром. Это еще раз подтверждает необходимость включения в протокол обследования пациентов с хронической ПНП неясного генеза, помимо рутинного электрофореза белков сыворотки, более чувствительной методики – электрофореза с иммунофиксацией.

По результатам сравнения групп больных с моноклональной секрецией и без нее, рутинное электрофоретическое исследование не выявляет значимых различий в содержании у них белковых фракций. Следовая секреция парапротеина встречалась чаще у больных с МГНЗ, однако для РОEMS-синдрома был также характерен невысокий уровень

секреции, что подтверждается фактом его обнаружения у 5 из таких больных только с помощью метода иммунофиксации.

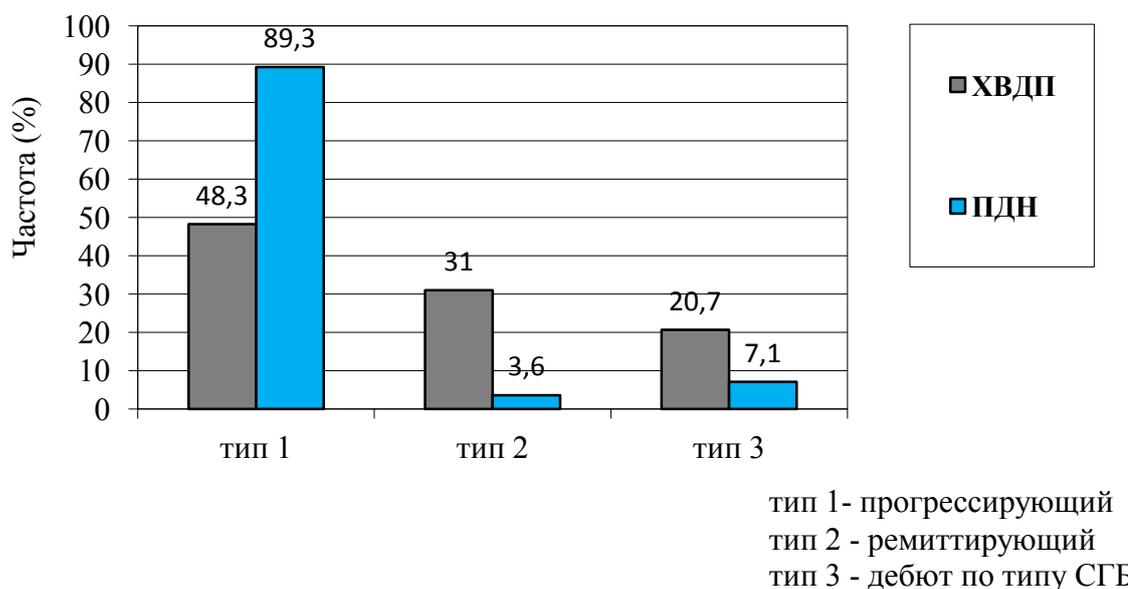
### 3.2. Клиническая оценка пациентов с хроническими демиелинизирующими полиневропатиями.

Оценка жалоб и анамнестических данных в группах 1 и 2. Больные 1-ой и 2-ой групп достоверно не отличались по возрасту (51,5[37;63] в группе 1 и 52[41;60] в группе 2  $p=0,5793$ ), однако по полу прослеживается тенденция к достоверности в преобладании мужчин по сравнению с женщинами во второй группе (22/8) при том, что соотношение мужчин к женщинам в первой группе было 15/15 ( $p = 0,0631$ ).

Длительность болезни в обеих групп на момент обращения в поликлинику НЦ Неврологии достоверно различалась (0,5 [0,25; 2] лет для группы 1 и 1,5 [0,5; 3] лет для группы 2,  $p=0,0262$ ).

Анализ характера течения болезни выявил достоверное преобладание прогрессирующего варианта течения ( $p=0,0009$ ) в группе 2, и достоверное преобладание ремиттирующего течения в группе 1 ( $p=0,0064$ ) (рисунок 2).

Рисунок 2. Сравнение группы 1 и группы 2 по типу течения.



Анализ сенсорных нарушений показал, что в группе 2 достоверно чаще отмечались болезненные парестезии ( $p=0,0009$ ); при оценке нейропатических болей, которые встречались в обеих группах но, практически в 2 раза чаще в группе 2, различия не достигали степени достоверности (0,0634). По остальным показателям достоверных различий между группами 1 и 2 получено не было (таблица 9).

**Таблица 9. Сопоставление анамнестических данных и жалоб пациентов в группах 1 и 2.**

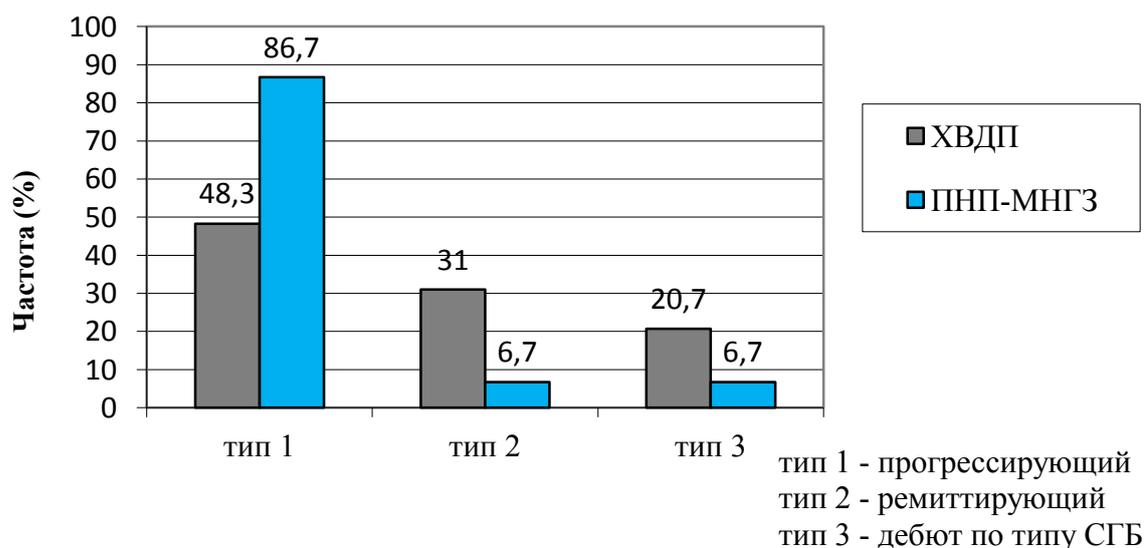
Клинические группы		Группа 2	Группа 1	$p$ Хи <sup>2</sup> , точный критерий Фишера*
		N =30 (%)	N =30 (%)	
Наличие онемения		28(93,3)	22(75,9)	<b>0,065*</b>
Распределение онемения	Руки	1(3,3)	2(13,3)	0,3790
	Ноги	7(23,3)	8(53,3)	0,3055
	Руки, ноги	22(73,3)	12(80,0)	0,1594
Наличие гиперестезии в стопах		8(27,6)	5(17,2)	0,3449
Нарушение походки		26(89,7)	23(79,3)	0,235*
Наличие мышечной слабости		27(93,1)	29(100,0)	0,246*
Распределение мышечной слабости	Руки	1(3,3)	0(0,0)	0,3131
	Ноги	13(43,3)	11(37,9)	0,5939
	Руки, ноги	14(46,7)	18(62,1)	0,2909
Наличие нейропатических болей		16(55,2)	9(31,0)	<b>0,0634</b>
Наличие парестезии		19(67,9)	7(23,3)	<b>0,0009</b>

\* Красным цветом обозначены значения  $p < 0,05$ ; синим цветом обозначены значения, демонстрирующие тенденцию к достоверности различий.

Оценка жалоб и анамнестических данных в группах 1(с классической ХВДП) и 2а (МГНЗ). Статистически значимых различий по возрасту в группах 1 (51,5 [37; 63] лет) и 2а (46,5 [40; 59,5] лет) выявлено не было ( $p=0,8717$ ). Среди больных 1-ой группы мужчин и женщин было равное число (15 мужчин и 15 женщин), тогда как в группе 2а мужчины болели в

4 раза чаще, чем женщины ( $p=0,0386$ ) – обследовано 13 мужчин (81,3%) и 3 женщины (18,8%). Продолжительность заболевания на момент обращения в НЦ Неврологии в рассматриваемых группах различалась с тенденцией к достоверности ( $p = 0,0628$ , параметрический t-критерий Стьюдента). В группе 2а пациенты болели дольше, чем в группе 1 - 1,25[0,5;2,5] и 0,5[0,25;2], соответственно (рисунок 3). Характер течения заболевания в группах статистически различалось с преобладанием прогрессирующего типа в группе 2а (из 15 больных у 13 отмечен прогрессирующий тип т.е. 86,7%), тогда как у пациентов 1-ой группы только в половине случаев было отмечено прогрессирующее течение, а в 31 % случаев – ремиттирующее, а в каждом пятом случае – с резким ухудшением, которого было отмечено только у одного больного из группы 2-а. Таким образом, прогрессирующий тип течения заболевания был достоверно чаще ( $p= 0,0132$ ) у больных группы 2а, т.е. МГНЗ-ассоциированной ПНП.

Рисунок 3. Сравнение группы №1 и группы №2а по типу течения заболевания.



Анализ жалоб пациентов показал, что онемение изолированно в руках встречалось относительно редко и с одинаковой частотой в обеих

группах ( $p=0,9771$ ) и не превышало 7%; изолированное онемение в ногах встречалось чаще, чем в руках, но также с одинаковой частотой в обеих группах и не превышало 28% при отсутствии статистической достоверности; в случаях генерализации такого сенсорного признака как онемение, отмечено достоверное различие ( $p=0,0443$ ) с преобладанием его встречаемости в группе 2. Онемение в руках и ногах у пациентов с парапротеинемией отмечено в 71% случаев, в то время как у пациентов с ХВДП только в 41% случаев. При анализе встречаемости парестезий оказалось, что данный признак достоверно чаще отмечен в группе 2а по сравнению с группой 1 ( $p=0,0191$ ), достигая 60% и 23,3% случаев соответственно. Такие клинические проявления как нарушение походки, неустойчивость, дискоординация и мышечная слабость встречались одинаково часто. При оценке нейропатической боли, ее наличие отмечено у 50% пациентов группы 2а, в то время как в группе 1 только в 31% случаев, но при этом вопреки ожиданиям данное различие в частоте не достигало статистической достоверности (таблица10).

Таблица 10. Сопоставление анамнестических данных и жалоб пациентов в группах 1 и 2а.

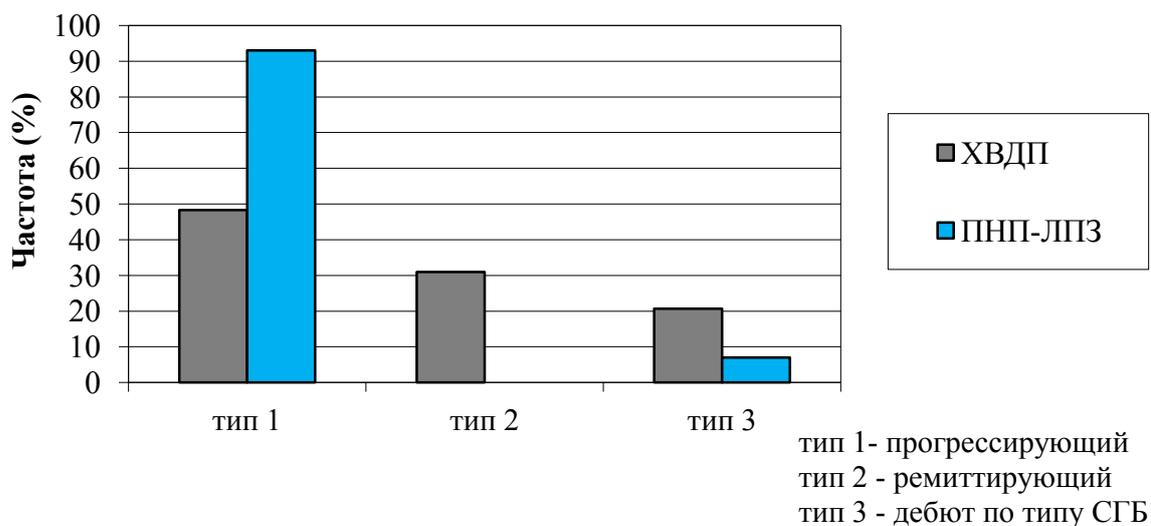
Клинические группы		Группа 2а	Группа 1	$p$ Хи <sup>2</sup> , точный критерий Фишера*
		N=16 (%)	N=30 (%)	
Наличие онемения		15(93,8)	22(75,9)	0,136*
Распределение онемения	Руки	1(6,7)	2(6,9)	0,9771
	Ноги	4(26,7)	8(27,6)	0,9482
	Руки, ноги	11(73,3)	12(41,4)	<b>0,0443</b>
Гиперестезии в стопах		5(33,3)	5(17,2)	0,2273
Нарушение походки		13(86,7)	23(79,3)	0,438*
Мышечная слабость		14(93,3)	29(100,0)	0,341*
Распределение мышечной слабости	Руки	0(0)	0(0%)	----
	Ноги	8(57,1)	11(37,9)	0,2345
	Руки, ноги	6(42,9)	18(62,1)	0,2345
Наличие нейропатических болей		8(53,3)	9(31,0)	0,1499
Наличие парестезий		9(60,0)	7(23,3)	<b>0,0191</b>

\* Красным цветом обозначены значения  $p < 0,05$ .

Оценка жалоб и анамнестических данных в группах 1(с идиопатической ХВДП) и 2б (ЛПЗ). С целью оценки роли и значимости клиничко – анамнестических и демографических показателей в качестве разграничивающих признаков между ХВДП и ПНП на фоне ЛПЗ проведен статистический анализ указанных групп, по среднему возрасту дебюта болезни и возрастному диапазону статистически значимых различий в группах 1 (51,5 [37; 63]) и 2б (55 [46;62]) выявлено не было ( $p = 0,2016$ ). При оценке половой представленности, оказалось, что в группе 1 одинаково часто болеют мужчины и женщины (15 мужчин и 15 женщин), тогда как в группе 2б преобладали пациенты мужского пола: 9 мужчин (64,0%) против 5 женщин (36,0%). Продолжительность болезни на момент обращения пациента в НЦ Неврологии в рассматриваемых группах достоверно различалась ( $p=0,0087$ , параметрический t-критерий

Стьюдента) с большей продолжительностью в группе 2б ( $2[0,5;5]$ ), а в 1-ой ( $0,5[0,25;2]$ ). По характеру течения заболевания группы различались с высокой степенью достоверности (рисунок 4). В группе пациентов с ПНП, на фоне ЛПЗ только в одном случае дебют заболевания был неотличим от СГБ. Однако последующее течение болезни потребовало пересмотра диагноза в связи с продолжающимся более 6 недель прогрессированием симптомов, что не характерно для острых воспалительных демиелинизирующих полиневропатий. Во всех остальных 13 случаях у пациентов в группе 2б изначально отмечен прогрессирующий тип течения. В отличие от группы 2б, в группе 1 отмечено иное распределение пациентов по характеру течения – достоверно чаще встречался прогрессирующий тип (в 49%), реже ремиттирующий (в 31%) и еще реже по типу СГБ (в 20%). Особо обращает на себя внимание факт наличия ремиттирующего течения только в группе 1.

**Рисунок 4. Сравнение группы 1 (ХВДП) и группы 2б (ПНП-ЛПЗ) по типу течения заболевания.**



Анализ жалоб пациентов показал, что одинаково часто у больных 1-ой и 2б групп присутствовали ощущение онемения в конечностях, нейропатические боли, нарушение походки, неустойчивость и дискоординация вследствие грубой сенситивной атаксии), слабость (во всех случаях) и гипотрофии мышц. В 2б группе отмечалась большая генерализация онемения ( $p=0,0219$ ), а также преобладание в частоте встречаемости болезненных парестезий в конечностях (76,9% против 23,3% в первой группе ( $p=0,002$ , точный критерий Фишера) (таблица 11).

Таблица 11. Сопоставление анамнестических данных и жалоб пациентов в группах 1 и 2б.

Клинические группы		Группа 2б	Группа 1	$p$ Хи <sup>2</sup> , точный критерий Фишера*
		N (%)	N (%)	
Наличие онемения		13(92,9)	22(75,9)	0,180*
Распределение онемения	Руки	0(0,0)	2(9,1)	0,3143
	Ноги	3(21,4)	8(36,4)	0,6645
	Руки, ноги	11(78,6)	12(54,5)	<b>0,0219</b>
Наличие гиперестезии в стопах		3(21,4)	5(17,2)	0,522*
Нарушение походки		13(92,9)	23(79,3)	0,255*
Наличие мышечной слабости		13(92,9)	29(100,0)	0,326*
Распределение мышечной слабости	Руки	0(0,0)	0(0,0)	—
	Ноги	5(38,5)	11(37,9)	0,8879
	Руки, ноги	8(61,5)	18(62,1)	0,7569
Наличие нейропатических болей		8(57,1)	9(31,0)	0,1008
Наличие парестезий		10(76,9)	7(23,3)	<b>0,002*</b>

\* Красным цветом обозначены значения  $p < 0,05$ .

Оценка жалоб и анамнестических данных в группах 2а (ПНП, ассоциированной с МГНЗ) и 2б (ПНП на фоне ЛПЗ). Проведенный клиничко-анамнестический анализ пациентов с ПНП-МГНЗ (группа 2а) и хронической ПНП на фоне ЛПЗ (группа 2б) различий по возрасту не выявил: в группе 2а он составил - 46,5[40;59,5] лет, в группе 2б - 55,0 [46;62] лет ( $p=0,1975$ ). В обеих группах преобладали больные мужского пола: 13 пациентов (81,3%) с МГНЗ и 9 пациентов (64,3%) с ЛПЗ ( $p=0,2945$ ). Продолжительность заболевания до момента обращения пациента в поликлинику НЦ Неврологии статистически значимо не различалась: 1,25[0,5;2,5] лет в группе 2а и 2[0,5;5] лет в группе 2б ( $p=0,5208$ ). Как при МГНЗ, так и при ЛПЗ течение полиневропатии было преимущественно прогрессирующим (86,7% случаев в группе 2а, 93,0% случаев в группе 2б).

Спектр жалоб пациентов у больных обеих групп практически не различался (Таблица №12). В группах 2а и 2б одинаково часто присутствовали: ощущение онемения в конечностях (93,8% и 92,9%), нейропатические боли (53,3% и 57,1%), нарушение походки (86,7% и 92,9%) и мышечная слабость (93,3% и 92,9%).

**Таблица 12. Сопоставление анамнестических данных и жалоб пациентов в группах 2а и 2б.**

Клинические группы		Группа 2б	Группа 2а	р Хи <sup>2</sup> , точный критерий Фишера*
		N (%)	N (%)	
Характер течения	Прогрессирующий	12(92,3)	13(86,7)	0,6303
	Ремиттирующий	0(0,0)	1(6,7)	0,3431
	С острым началом по типу СГБ	1(7,7)	1(6,7)	0,9163
Наличие онемения		13(92,9)	15(93,8)	0,724*
Распределение онемения	Руки	0(0,0)	1(6,7)	0,3255
	Ноги	3(21,4)	4(26,7)	0,7419
	Руки, ноги	11(78,6)	11(73,3)	0,7419
Наличие гиперестезии в стопах		3(21,4)	5(33,3)	0,383*
Нарушение походки		13(92,9)	13(86,7)	0,527*
Наличие мышечной слабости		13(92,9)	14(93,3)	0,741*
Распределение мышечной слабости	Руки	0(0,0)	1(6,7)	0,3255
	Ноги	5(38,5)	8(57,1)	0,3404
	Руки, ноги	8(61,5)	6(42,9)	0,3559
Наличие нейропатических болей		8(57,1)	8(53,3)	0,8367
Наличие парестезий		10(76,9)	9(60,0)	0,293*

Сопоставление данных неврологического осмотра пациентов групп 1 и 2. Результаты проведённого осмотра показали, что первую группу отличала большая частота преимущественно проксимальных ( $p = 0,0323$ ), асимметричных ( $p = 0,0361$ ) и изолированная моторных форм ПНП ( $p = 0,016$ ) в сравнении с группой 2. Достоверных различий по преобладанию глубокой или поверхностной чувствительности в выделенных группах

получено не было. Наличие сенситивной атаксии в группе 2 отмечено в 58,6% случаев, при том, что в 1-ой группе выявлялось лишь у четверти больных ( $p = 0,017$ ).

Во 2-ой группе выявлено преобладание в частоте встречаемости трофических нарушений кожи нижних конечностей ( $p = 0,005$ , точный критерий Фишера) и признаков вегетативной дисфункции - ни у одного пациента 1-ой группы таковых не наблюдалось, тогда как в подгруппе 2 у половины больных были отмечены те или иные симптомы ( $p = 0,000$ , точный критерий Фишера) (таблица 13).

**Таблица 13. Сопоставление данных неврологического осмотра в группах 1 и 2.**

Неврологический статус		Группа 2	Группа 1	$p$ Хи <sup>2</sup> , точный критерий Фишера*
Распределение неврологических симптомов	Руки	1(3,3)	5(17,2)	<b>0,0772</b>
	Ноги	17(56,7)	19(65,5)	0,4859
	Руки+ноги	12(40,0)	5(17,2)	<b>0,0536</b>
Преобладание сенсорных или моторных симптомов	Сенсорные	7(24,1)	2(6,9)	<b>0,0698</b>
	Моторные	8(27,6)	20(69,0)	<b>0,0016</b>
	Сенсомоторные	14(48,3)	7(24,1)	<b>0,0558</b>
Дистально-проксимальное распределение	Дистальное	26(86,7)	21(72,4)	0,1739
	Проксимальное	2(6,7)	8(27,6)	<b>0,0323</b>
	Дист.=проксим.	2(6,7)	0(0,0)	0,1572
Симметричность симптомов	Симметричны	25(83,3)	17(58,6)	<b>0,0361</b>
	Асимметричны	5(16,7)	12(41,4)	<b>0,0361</b>
Вовлечение краниальной иннервации		2(6,7)	2(6,9)	0,681*
Наличие вегетативных симптомов		13(44,8)	0(0,0)	<b>0,000*</b>
Наличие сенситивной атаксии		17(58,6)	8(27,6)	<b>0,0170</b>
Тип расстройств чувствительности	Глубокая	9(31,0)	9(31,0)	1,0000
	Поверхностная	4(13,8)	4(13,8)	1,0000
	Глуб+поверхн.	16(55,2)	15(51,7)	0,7924
Наличие трофических нарушений		11(37,9)	2(6,9)	<b>0,005*</b>
Наличие мышечных гипотрофий		22(75,9)	16(55,2)	<b>0,0974</b>

\* Красным цветом обозначены значения  $p < 0,05$ ; синим цветом обозначены значения, демонстрирующие тенденцию к достоверности различий.

Согласно оценке неврологических симптомов по шкале NIS, не было найдено различий между группами в отношении степени выраженности мышечной слабости в конечностях и изменений сухожильных рефлексов. Общий счёт по шкале NIS в группах также не различался: 80,7 баллов в группе 1, и 72,6 баллов в группе 2 ( $p = 0,5278$ ). Было выявлено статистически значимое преобладание степени выраженности чувствительных нарушений в ногах у больных с моноклональной секрецией (5,6 баллов в группе 1 и 8,9 баллов в группе 2,  $p=0,0003$ ) и суммарно в конечностях (9,2 баллов в группе 1 и 13,6 баллов в группе 2,  $p=0,0009$ ).

Оценка тяжести инвалидизации, обусловленной проявлениями ПНП (по шкале ODSS INCAT) не выявила достоверных различий между группами 1 и 2 (таблица 14).

**Таблица 14. Сравнительная оценка тяжести неврологического дефицита и инвалидизации (с применением шкал NIS, ODSS INCAT) в группах 1 и 2.**

Анализируемый параметр		Группа 1 n=30	Группа 2 n=30		
		Me [LQ;UQ]	Me [LQ;UQ]	U	p-level*
Шкала ODSS (баллы)					
Верхние конечности		2 [0;4]	1[1;2]	201	0,3305
Нижние конечности		5 [2;6]	3[2;5]	191	0,2283
<b>Сумма</b>		7,5 [2;10]	4[3;7]	188,5	0,2067
Шкала NIS (баллы)					
Вовлечение краниальных нервов		0 [0;0]	0[0;0]	406	1,0000
Двигательн. нарушения	в руках	10 [6;40,25]	6[0;14]	267	<b>0,0617</b>
	в ногах	32,5 [20;48]	30[14;40]	328	0,3999
	в руках и ногах	51 [26;78,75]	34[20;54,5]	302	0,2007
Сухожильные рефлексы		20 [20;20]	20[12;20]	315	0,2888
Чувствительн. нарушения	в руках	4 [2;4]	4[4;6]	289,5	0,1362
	в ногах	5 [2;8]	8[8;10]	165,5	<b>0,0003</b>
	в руках и ногах	8 [5;12]	13[10;16]	181,5	<b>0,0009</b>
<b>Сумма</b>		69,5 [50;104,75]	67[44;91]	340,5	0,5278

\*по методу Манн-Уитни; красным цветом обозначены значения  $p < 0,05$ ; синим цветом обозначены значения, демонстрирующие тенденцию к достоверности различий.

Сопоставление данных неврологического осмотра пациентов групп 1 и 2а. Результаты проведённого осмотра показали, в 1-ой группе чувствительные и двигательные нарушения были одинаково часто либо симметричными (58,6%) либо асимметричными (41,4%), тогда как в 2а группе симметричность клинических проявлений отмечалась чаще - в 2/3 случаев (75,0%,  $p=0,2719$ ), однако статистически различия по симметричности между группами были не значимы. Следует обратить внимание, что, в отличие от 1-ой группы в группе 2а не было отмечено ни одного случая преимущественно проксимального тетрапареза. По этому показателю анализируемые группы достоверно различались ( $p=0,0205$ ). Также «чисто» моторной формы ПНП значительно чаще были в 1-ой группе (69%) в сравнении с 2а (26,7%), степень достоверности различий

( $p=0,0076$ ). В то же время в группе 2а, чаще наблюдались сенсомоторные расстройства с высокой достоверностью ( $p=0,0191$ ). Неврологические симптомы отличались большей генерализацией в группе 2а, так в этой группе вовлечение в процесс как верхних, так и нижних конечностей отмечалось в 43,8% случаев, в то время как в 1-ой группе только у 5 из 30 (17,2%) ( $p=0,0542$ ). Достоверных различий по преобладанию нарушений глубокой или поверхностной чувствительности в выделенных группах получено не было. Наличие сенситивной атаксии в группе 2а отмечено почти в половине случаев, при том, что в 1-ой группе составляло четверть больных, однако достоверности эти различия не достигали, что, возможно, связано с недостаточным объемом выборки.

Преимущественно дистальная локализация полиневропатии в 1-ой группе была у 72,4% больных, а в группе 2а – в 93,8% случаев ( $p=0,0867$ ). Частота проксимальной локализации поражения в 1-ой группе составила 27,6%, при том, что в группе 2а не было отмечено ни одного случая такой локализации ( $p=0,0205$ ).

Во 2а группе выявлено преобладание в частоте встречаемости трофических нарушений кожи нижних конечностей (с тенденцией к достоверности  $p=0,092$ , точный критерий Фишера) и признаков вегетативной дисфункции - ни у одного пациента 1-ой группы таковых не наблюдалось, тогда как в группе 2а у 6 из 15 (40%) больных были отмечены те или иные симптомы ( $p=0,001$ , точный критерий Фишера) (таблица 15).

Таблица 15. Сопоставление данных неврологического осмотра в группах 1 и 2а.

Неврологический статус		Группа 2а	Группа 1	$p$ Хи <sup>2</sup> , точный критерий Фишера*
Распределение неврологических симптомов	Руки	1(6,3)	5(17,2)	0,2991
	Ноги	8(50,0)	19(65,5)	0,3091
	Руки+ноги	7(43,8)	5(17,2)	<b>0,0542</b>
Преобладание сенсорных или моторных симптомов	Сенсорные	2(13,3)	2(6,9)	0,4814
	Моторные	2(26,7)	20(69,0)	<b>0,0076</b>
	Сенсомоторные	9(60,0)	7(24,1)	<b>0,0191</b>
Дистально-проксимальное распределение	Дистальное	15(93,8)	21(72,4)	<b>0,0867</b>
	Проксимальное	0(0,0)	8(27,6)	<b>0,0205</b>
	Дист.=Прокс.	1(6,3)	0(0,0)	0,1734
Симметричность симптомов	Симметричны	12(75,0)	17(58,6)	0,2719
	Асимметричны	4(25,0)	12(41,4)	0,2719
Вовлечение краниальной иннервации		2(12,5)	2(6,9)	0,448*
Наличие вегетативных симптомов		6(40,0)	0(0,0)	<b>0,001*</b>
Наличие сенситивной атаксии		8(53,3)	8(27,6)	<b>0,0924</b>
Тип расстройств чувствительности	Глубокая	3(20,0)	9(31,0)	0,4360
	Поверхностная	1(6,7)	4(13,8)	0,4802
	Глуб+поверхн.	11(73,3)	15(51,7)	0,1670
Наличие трофических нарушений		4(26,7)	2(6,9)	<b>0,092*</b>
Наличие мышечных гипотрофий		10(66,7)	16(55,2)	0,4623

\* красным цветом обозначены значения  $p < 0,05$ ; синим цветом обозначены значения, демонстрирующие тенденцию к достоверности различий.

По шкале неврологических нарушений NIS, степень выраженности мышечной слабости в конечностях и нарушений сухожильных рефлексов в 1-ой и 2а группах были одинаковыми. Общий счёт по шкале NIS в группе 1 составил 80,7 баллов, в группе 2а - 72,8 баллов ( $p=0,6110$ ). Выявлено статистически значимое преобладание выраженности чувствительных нарушений в ногах у больных 2а группы (8,7 баллов) по сравнению с 1-ой группой (5,6) баллов, ( $p=0,0083$ ), а также превышение суммарного балла чувствительных нарушений в конечностях (13,4) баллов в группе 2а против 9,2 баллов в группе 2а, ( $p=0,0181$ ). Оценка тяжести инвалидизации,

обусловленной проявлениями ПНП (по шкале ODSS INCAT) не выявила достоверных различий между группами 1 и 2а (таблица 16).

**Таблица 16. Сравнительная оценка тяжести неврологического дефицита и инвалидизации (с применением шкал NIS, ODSS INCAT) в группах 1 и 2а.**

Анализируемый параметр		Группа 1 n=30	Группа 2а n=16	U	p-level*
		Me [LQ;UQ]	Me [LQ;UQ]		
Шкала ODSS (баллы)					
Верхние конечности		2 [0;4]	1[1;1]	89	0,2623
Нижние конечности		5 [2;6]	3[2;3]	87,5	0,2376
<b>Сумма</b>		7,5 [2;10]	4[3;5]	83,5	0,1799
Шкала NIS (баллы)					
Вовлечение краниальных нервов		0 [0;0]	0[0;0]	203	0,8584
Двигательн. нарушения	в руках	10 [6;40,25]	6[0;14]	142	0,1963
	в ногах	32,5 [20;48]	32 [14;42]	164	0,4919
	в руках и ногах	51 [26;78,75]	34[14;56]	153	0,3223
Сухожильные рефлексы		20 [20;20]	20[14;20]	158	0,3941
Чувствительн. нарушения	в руках	4 [2;4]	4[4;6]	142	0,1963
	в ногах	5 [2;8]	8[6;10]	93	<b>0,0083</b>
	в руках и ногах	8 [5;12]	12 [10;18]	103	<b>0,0181</b>
<b>Сумма</b>		69,5 [50;104,75]	67[38;92]	170,5	0,6110

\* по методу Манн-Уитни; красным цветом обозначены значения  $p < 0,05$ .

Сопоставление данных неврологического осмотра пациентов групп 1 и 2б. Результаты проведённого осмотра показали, что вовлечение только верхних конечностей в группе 2б было отмечено только у одной пациентки, у которой также выявлена заинтересованность краниальных нервов (в виде 2-х стороннего поражения лицевых нервов), в отличие от группы 1, где у 5 пациентов отмечалось изолированное поражение верхних конечностей ( $p=0,0984$ ). Также «чисто» моторная форма ПНП значительно чаще была в 1-ой группе (69%) в сравнении с группой 2б, где с одинаковой частотой наблюдались как изолировано моторные (28,6%), изолировано

сенсорные (35,7%) симптомы, так и их сочетание (35,7%), степень достоверности различий  $p=0,0124$ . Но достоверных различий по преобладанию глубокой или поверхностной чувствительности в выделенных группах получено не было. Наличие сенситивной атаксии в группе 2б отмечено в 64,3%, при том, что в 1-ой группе составляло 25% ( $p=0,0211$ ).

В 2б группе выявлено преобладание в частоте встречаемости трофических нарушений кожи нижних конечностей ( $p=0,003$ , точный критерий Фишера), мышечных гипотрофий ( $p=0,048$ , точный критерий Фишера) и признаков вегетативной дисфункции - ни у одного пациента 1-ой группы таковых не наблюдалось, тогда как в группе 2б у 50% больных были отмечены те или иные симптомы ( $p=0,000$ , точный критерий Фишера) (таблица 17).

Таблица 17. Сопоставление данных неврологического осмотра пациентов групп 1и 2б.

Неврологический статус		Группа 2б	Группа 1	p Хи <sup>2</sup> , точный критерий Фишера*
Распределение неврологических симптомов	Руки	0(0,0)	5(17,2)	<b>0,0984</b>
	Ноги	9(64,3)	19(65,5)	0,9367
	Руки+ноги	5(35,7)	5(17,2)	0,1791
Преобладание нарушений	Сенсорных	5(35,7)	2(6,9)	<b>0,0165</b>
	Моторных	4(28,6)	20(69,0)	<b>0,0124</b>
	Сенсомоторных	5(35,7)	7(24,1)	0,4278
Дистально-проксимальное распределение	Дистальное	11(78,6)	21(72,4)	0,6645
	Проксимальное	2(14,3)	8(27,6)	0,3333
	Дист.=проксим.	1(7,1)	0(0,0)	0,1453
Симметричность симптомов	Симметричны	13(92,9)	17(58,6)	<b>0,0220</b>
	Асимметричны	1(7,1)	12(41,4)	<b>0,0220</b>
Вовлечение краниальной иннервации		0(0,0)	2(6,9)	0,450*
Наличие вегетативных симптомов		7(50,0)	0(0,0)	<b>0,000*</b>
Наличие сенситивной атаксии		9(64,3)	8(27,6)	<b>0,0211</b>
Тип расстройств чувствительности	Глубокая	6(42,9)	9(31,0)	0,4459
	Поверхностная	3(21,4)	4(13,8)	0,5251
	Глуб+поверхн.	5(35,7)	15(51,7)	0,3240
Наличие трофических нарушений		7(50,0)	2(6,9)	<b>0,003*</b>
Наличие мышечных гипотрофий		12(85,7)	16(55,2)	<b>0,048*</b>

\* красным цветом обозначены значения  $p < 0,05$ ; синим цветом обозначены значения, демонстрирующие тенденцию к достоверности различий.

По шкале неврологических нарушений NIS, степень выраженности мышечной слабости в конечностях и нарушений сухожильных рефлексов в 1-ой и 2-а группах были одинаковыми. Общий счёт по шкале NIS в группе 1 составил 80,7баллов, в группе 2б - 72,3 баллов ( $p=0,6014$ ). Выявлено статистически значимое преобладание выраженности чувствительных нарушений в ногах у больных 2б группы (9,1 баллов) по сравнению с 1-ой группой (5,6 баллов), ( $p=0,001361$ ), а также превышение суммарного балла чувствительных нарушений в конечностях (13,8) баллов в группе 2б против 9,2 баллов в группе 2а ( $p=0,002382$ ). Оценка тяжести

инвалидизации, обусловленной проявлениями ПНП (по шкале ODSS INCAT), не выявила достоверных различий между группами 1 и 2б (таблица 18).

**Таблица 18. Сравнительная оценка тяжести неврологического дефицита и инвалидизации (с применением шкал NIS, ODSS INCAT) в группах 1 и 2б.**

Анализируемый параметр		Группа 1 n=30	Группа 2б n=14	U	p-level*
		Me [LQ;UQ]	Me [LQ;UQ]		
Шкала ODSS (баллы)					
Верхние конечности		2 [0;4]	1[1;3]	112	0,594854
Нижние конечности		5 [2;6]	3,5 [2;5]	103,5	0,392716
<b>Сумма</b>		<b>7,5 [2;10]</b>	<b>3,5 [3;7]</b>	<b>105</b>	<b>0,425031</b>
Шкала NIS (баллы)					
Вовлечение краниальных нервов		0 [0;0]	0[0;0]	189	0,85184
Двигательн. нарушения	в руках	10 [6;40,25]	6[0;10]	125	0,078486
	в ногах	32,5 [20;48]	28 [20;40]	164	0,49188
	в руках и ногах	51 [26;78,75]	34 [27;50]	149	0,271457
Сухожильные рефлексy		20 [20;20]	20[10;20]	157	0,378984
Чувствительн. нарушения	в руках	4 [2;4]	4[4;6]	147,5	0,25389
	в ногах	5 [2;8]	9[8;10]	72,5	<b>0,001361</b>
	в руках и ногах	8 [5;12]	14[11;16]	78,5	<b>0,002382</b>
<b>Сумма</b>		<b>69,5 [50;104,75]</b>	<b>67,5 [48;88]</b>	<b>170</b>	<b>0,601417</b>

\*по методу Манн-Уитни; красным цветом обозначены значения  $p < 0,05$ .

Сопоставление данных неврологического осмотра пациентов групп 2а и 2б. Результаты проведенного осмотра показали, что ни по одному из анализируемых неврологических симптомов статистически значимых различий между группами найдено не было. В группе 2б все виды чувствительности (глубокая, поверхностная и их сочетание) представлены практически равномерно, в то же время в группе 2а преобладающим было сочетание нарушений глубокой и поверхностной чувствительности ( $p=0,0418$ ). Следует отметить, что, в отличие от хронической ПНП при МГНЗ, у пациентов с ЛПЗ был отмечен только один случай асимметрии

неврологических симптомов ( $p=0,1904$ ). В группах 2а и 2б одинаково часто присутствовали: трофические нарушения кожи нижних конечностей (26,7% и 50,0%,  $p=0,181$ ), признаки вегетативной дисфункции (40,0% и 50%,  $p=0,5884$ ), гипотрофии мышц конечностей (66,7% и 41,4%,  $p=0,224$ , точный критерий Фишера) (таблица 19).

**Таблица 19. Сопоставление данных неврологического осмотра пациентов групп 2а и 2б.**

Неврологический статус		Группа 2б	Группа 2а	$p$ Хи <sup>2</sup> , точный критерий Фишера*
Распределение неврологических симптомов	Руки	0(0,0)	1(6,3)	0,3414
	Ноги	9(64,3)	8(50,0)	0,4308
	Руки+ноги	5(35,7)	7(43,8)	0,6540
Преобладание сенсорных или моторных симптомов	Сенсорные	5(35,7)	2(13,3)	0,1593
	Моторные	4(28,6)	4(26,7)	0,9087
	Сенсомоторные	5(35,7)	9(60,0)	0,1909
Дистально-проксимальное распределение	Дистальное	11(78,6)	15(93,8)	0,2224
	Проксимальное	2(14,3)	0(0,0)	0,1176
	Дист.=проксим.	1(7,1)	1(6,3)	0,9221
Симметричность симптомов	Симметричны	13(92,9)	12(75,0)	0,1904
	Асимметричны	1(7,1)	4(25,0)	0,1904
Вовлечение краниальной иннервации		0(0,0)	2(12,5)	0,276*
Наличие вегетативных симптомов		7(50,0)	6(40,0)	0,5884
Наличие сенситивной атаксии		9(64,3)	8(53,3)	0,5496
Тип расстройств чувствительности	Глубокая	6(42,9)	3(20,0)	0,1837
	Поверхностная	3(21,4)	1(6,7)	0,2493
	Глуб+поверхн.	5(35,7)	11(73,3)	<b>0,0418</b>
Наличие трофических нарушений		7(50,0)	4(26,7)	0,181*
Наличие мышечных гипотрофий		12(41,4)	10(66,7)	0,224*

\*красным цветом обозначены значения  $p<0,05$ .

По шкале NIS никаких существенных различий в степени выраженности мышечной слабости и чувствительных нарушений в конечностях, а также изменений сухожильных рефлексов между группами найдено не было. Общий счёт по шкале NIS в группе 2а составил

72,8(±42,2) баллов, в группе 2б – 73,3(±35,8) баллов ( $p=0,9451$ ). Оценка тяжести инвалидизации, обусловленной проявлениями ПНП (по шкале ODSS INCAT) не выявила достоверных различий между группами 2а и 2б (таблица 20).

**Таблица 20. Сравнительная оценка тяжести неврологического дефицита и инвалидизации (с применением шкал NIS, ODSS INCAT) в группах 2а и 2б.**

Анализируемый параметр		Группа 2а n=16	Группа 2б n=14		
		Me [LQ;UQ]	Me [LQ;UQ]	U	p-level*
Шкала ODSS (баллы)					
Верхние конечности		1 [1;1]	1[1;3]	75	0,4375
Нижние конечности		3 [2;3]	3,5 [2;5]	77,5	0,5124
<b>Сумма</b>		4 [3;5]	3,5 [3;7]	72,5	0,3693
Шкала NIS (баллы)					
Вовлечение краниальных нервов		0 [0;0]	0[0;0]	98	0,7600
Двигательн. нарушения	в руках	6 [0;14]	6 [0;10]	95,5	0,9085
	в ногах	32 [14;42]	28 [20;40]	93,5	0,8362
	в руках и ногах	34 [14;56]	34 [27;50]	97,5	0,9817
Сухожильные рефлексy		20 [14;20]	20 [10;20]	97	0,9634
Чувствительн. нарушения	в руках	4 [4;6]	4[4;6]	96	0,9268
	в ногах	8 [6;10]	9[8;10]	83,5	0,5053
	в руках и ногах	12 [10;18]	14[11;16]	88	0,6459
<b>Сумма</b>		67 [38;92]	67,5 [48;88]	96,5	0,9451

\*по методу Манн-Уитни

### **3.3. Оценка электрофизиологических данных пациентов с хроническими демиелинизирующими полиневропатиями.**

Сопоставление данных стимуляционной электронейромиографии пациентов групп 1и 2. У пациентов с моноклональной секрецией амплитуда М-волны при стимуляции малоберцового нерва в группе 1 была достоверно выше, чем в группе 2 и составила 2 [0,5; 3,6] и 0,8 [0,3; 1,6] мВ, соответственно ( $p=0,0369$ ). Следует отметить, что в группе 2, по

сравнению с группой 1 достоверно чаще имелось отсутствие М-волны при тестировании малоберцового нерва ( $p=0,026$ , точный критерий Фишера). Кроме того, в группе 1 в 21,7% случаев были зарегистрированы БПВ по n.tibialis, чего не наблюдалось ни в одном случае в группе 2 ( $p=0,040$ , точный критерий Фишера); при этом частота наличия БПВ по остальным исследованным нервам в группах 1 и 2 достоверно не различалась.

В большинстве случаев при тестировании сенсорных волокон нервов нижних конечностей не получено ПД нерва, что не позволяло оценить параметры проведения по данным волокнам. Выявлено статистически значимое снижение амплитуды ПД нерва при тестировании срединного нерва в группе больных с моноклональной секрецией: 7[3;11] мкВ и 23[7;29] мкВ ( $p=0,0032$ ), а также снижение СРВ: 47 [44; 54] м/с в группе 1 и 32,5 [22; 39] м/с в группе 2 ( $p=0,000$ ). Отсутствие ответов при стимуляции сенсорных волокон в обеих группах встречалось одинаково часто (см. таблицы 21 и 22).

Таблица 21. Сравнительный анализ ЭНМГ - характеристик в группах 1 и 2.

Анализируемый параметр	Группа 2 n (%)	Группа 1 n (%)	p Хи <sup>2</sup> , точный критерий Фишера*
n.peroneus			
Отсутствие М-волны	8(29,6)	2(6,7)	<b>0,026*</b>
Наличие БПВ	7(35,0)	7(23,3)	0,3681
Наличие дисперсия М-волны	9(45,0)	19(63,3)	0,2008
n.tibialis			
Отсутствие М-волны	9(33,3)	5(17,9)	0,1878
Наличие БПВ	0(0,0)	5(21,7)	<b>0,040*</b>
Наличие дисперсия М-волны	15(78,9)	12(54,5)	<b>0,094*</b>
n.medianus			
Отсутствие М-волны	0(0,0)	0(0,0)	----
Наличие БПВ	8(29,6)	6(20,0)	0,3991
Наличие дисперсия М-волны	10(37,0)	16(53,3)	0,2174
n.ulnaris			
Отсутствие М-волны	0(0,0)	0(0,0)	----
Наличие БПВ	6(25,0)	8(32,0)	0,5877
Наличие дисперсия М-волны	9(37,5)	13(52,0)	0,3077

\*красным цветом обозначены значения  $p < 0,05$ ; синим цветом обозначены значения, демонстрирующие тенденцию к достоверности различий.

Таблица 22. Сопоставление данных стимуляционной ЭНМГ в группах 1 и 2.

М-волна	Анализируемый параметр	Группа 1	Группа 2	U	p-level*	
		Me[LQ;UQ]	Me[LQ;UQ]			
n.peroneus						
	Дистальная латентность, мс	5,1[4;10,6]	7,5[5,1;12,2]	196,5	<b>0,0958</b>	
	Амплитуда, мВ	2[0,5;3,6]	0,8[0,3;1,6]	176,5	<b>0,0369</b>	
	СРВ (минимальная), м/с	27[17;35]	22,3[20,3;31]	206,5	0,5793	
n.tibialis						
	Дистальная латентность, мс	6,3[4,3;14,2]	9,15[6,3;13,1]	167	0,2933	
	Амплитуда, мВ	1,4[0,4;4,9]	0,66[0,1;1,5]	136,5	<b>0,0640</b>	
	СРВ (минимальная), м/с	7[4,2;10]	27,6[23;33,8]	124	0,6908	
n.medianus						
	Дистальная латентность, мс	6,1[4,2;10]	6,3[4,8;9,2]	378,5	0,6719	
	Амплитуда, мВ	3,75[1,4;6]	3,8[2,1;4,7]	393	0,8479	
	СРВ (минимальная), м/с	29,45[23;41]	34,5[27;39]	338	0,6526	
n.ulnaris						
	Дистальная латентность, мс	3,8[3,5;6,3]	4,2[3,25;6,35]	287	0,7949	
	Амплитуда, мВ	5,8[1,9;8,1]	4,45[2,75;7,7]	300	1,0000	
	СРВ (минимальная), м/с	33[16;37]	30,4[18;38]	273,5	0,9745	
ПД нерва	n.ulnaris					
		Амплитуда, мкВ	15,5[6;26]	8,8[4;12]	41,5	<b>0,0952</b>
		СРВ, м/с	43,5[40;50]	33,2[26;44,2]	45	0,1432
	n.medianus					
		Амплитуда, мкВ	23[7;29]	7[3;11]	49,5	<b>0,0032</b>
	СРВ, м/с	47[44;54]	32,5[22;39]	24,5	<b>0,0001</b>	

\*по методу Манн-Уитни; красным цветом обозначены значения  $p < 0,05$ ; синим цветом обозначены значения, демонстрирующие тенденцию к достоверности различий.

Таким образом, наличие моноклональной секреции у больных с хронической сенсо-моторной первично демиелинизирующей ПНП ассоциировано с признаками наличия более грубого аксонального повреждения двигательных нервов и более грубой демиелинизации чувствительных.

Сопоставление данных стимуляционной ЭНМГ пациентов группы 1 и 2а. Анализ результатов ЭНМГ (параметры М-волны, СРВ, наличие БПВ

и дисперсии М-волны) в группах 1 и 2а существенных различий не выявил. Анализ результатов исследования чувствительных нервов верхних конечностей продемонстрировал статистически значимое снижение амплитуды ПД нерва для срединного нерва в группе больных с моноклональной секрецией: 4,3[3;7] мкВ и 23[2;29] мкВ ( $p=0,0019$ ), а также замедление СРВ по срединному нерву в группе 1 (47 [44; 54] м/с по сравнению с группой 2а - 30 [15; 38] м/с), ( $p=0,0017$ ). Отсутствие сенсорных потенциалов встречалось одинаково часто (см. таблицы 23 и 24).

**Таблица 23. Сравнительный анализ ЭНМГ - характеристик в группах 1 и 2а.**

Анализируемый параметр	Группа 2а n(%)	Группа 1 n (%)	p Хи <sup>2</sup> , точный критерий Фишера*
n.peroneus			
Отсутствие М-волны	3(20,0)	2(6,7)	0,198*
Наличие БПВ	4(33,3)	7(23,3)	0,382*
Наличие дисперсия М-волны	6(50,0)	19(63,3)	0,4265
n.tibialis			
Отсутствие М-волны	3(20,0)	5(17,9)	0,583*
Наличие БПВ	0(0,0)	5(21,7)	0,104*
Наличие дисперсия М-волны	10(66,7)	12(54,5)	<b>0,094*</b>
n.medianus			
Отсутствие М-волны	0(0,0)	0(0,0)	----
Наличие БПВ	4(26,7)	6(20,0)	0,6121
Наличие дисперсия М-волны	5(33,3)	16(53,3)	0,2049
n.ulnaris			
Отсутствие М-волны	0(0,0)	0(0,0)	----
Наличие БПВ	3(23,1)	8(32,0)	0,429*
Наличие дисперсия М-волны	6(46,2)	13(52,0)	0,7342

\*синим цветом обозначены значения, демонстрирующие тенденцию к достоверности различий.

Таблица 24. Сопоставление данных стимуляционной ЭНМГ в группах 1 и 2а.

М-волна	Анализируемый параметр	Группа 1	Группа 2а	u	p-level*
		Me[LQ;UQ]	Me[LQ;UQ]		
	n.peroneus				
	Дистальная латентность, мс	5,1[4;10,6]	8,55[5,95;13,3]	107	0,0549
	Амплитуда, мВ	2[0,5;3,6]	0,85[0,32;1,75]	115	0,0909
	СРВ (минимальная), м/с	27[17;35]	20,65[14;29]	91	0,1324
	n.tibialis				
	Дистальная латентность, мс	6,3[4,3;14,2]	11,55[6,5;15,35]	95,5	0,1397
	Амплитуда, мВ	1,4[0,4;4,9]	0,51[0,25;1,1]	83	0,0560
	СРВ (минимальная), м/с	7[4,2;10]	27,65[23;33,8]	79,5	0,6147
	n.medianus				
	Дистальная латентность, мс	6,1[4,2;10]	7,2[5;9,6]	193,5	0,4482
	Амплитуда, мВ	3,75[1,4;6]	3,8[2,2;7,3]	209	0,7001
	СРВ (минимальная), м/с	29,45[23;41]	33,15[23;38,12]	194,5	0,9681
	n.ulnaris				
	Дистальная латентность, мс	3,8[3,5;6,3]	5,9[3,2;8,1]	142,5	0,5383
	Амплитуда, мВ	5,8[1,9;8,1]	3,8[2,8;7,7]	162,5	1,0000
	СРВ (минимальная), м/с	33[16;37]	28[17;33]	129	0,4957
ПД нерва	n.ulnaris				
	Амплитуда, мкВ	15,5[6;26]	6,5[1;12,9]	12	0,0893
	СРВ, м/с	43,5[40;50]	42[22,5;70]	26,5	0,8734
	n.medianus				
	Амплитуда, мкВ	23[7;29]	4,3[3;7]	15,5	0,0019
	СРВ, м/с	47[44;54]	30[15;38]	15	0,0017

\*по методу Манн-Уитни; красным цветом обозначены значения  $p < 0,05$ ; синим цветом обозначены значения, демонстрирующие тенденцию к достоверности различий.

Таким образом, полученные результаты сравнения ЭНМГ-данных при классической ХВДП и ПНП-МГНЗ подтвердили сходство этих двух нозологий. Однако у пациентов с ПНП-МГНЗ имелась тенденция к ассоциации моноклональной гаммапатии с более грубым поражением

аксонов общего малоберцового нерва и, как аксона, так и миелиновой оболочки сенсорной порции срединного нерва.

Сопоставление данных стимуляционной ЭНМГ пациентов групп 1 и 2б. Анализ таких показателей, как дистальная латентность, амплитуда М-ответа и СРВ в группах 1 и 2б не выявил достоверных различий по перечисленным параметрам; также не выявлено различий по частоте встречаемости БПВ и увеличения дисперсии М-волны.

Анализ результатов исследования проводящей функции чувствительных нервов верхних конечностей продемонстрировал статистически значимое снижение СРВ по срединному (в группе 2б - 34,25[28,6;40] м/с, и 47[44;54] м/с в группе 1,  $p=0,001115$ ) и локтевому нервам (в группе 2б - 30,7[26;42] м/с и 43,5[40;50] м/с в группе 1,  $p=0,052594$ ).

Отсутствие дистальной М-волны по малоберцовому и большеберцовому нервам встречается почти в половине случаев в группе 2б, что достоверно отличает ее от группы 1 ( $p=0,014$ , точный критерий Фишера для малоберцового и  $p=0,0369$  для большеберцового нервов). Отсутствие ПД нерва при стимуляции сенсорных волокон встречалось одинаково часто (см. таблицы 25 и 26).

**Таблица 25. Сравнительный анализ ЭНМГ - характеристик в группах 1 и 2б.**

Анализируемый параметр	Группа 2б n (%)	Группа 1 n (%)	p Хи <sup>2</sup> , точный критерий Фишера*
n.peroneus			
Отсутствие М-волны	5(41,7)	2(6,7)	<b>0,014*</b>
Наличие БПВ	3(37,5)	7(23,3)	0,348*
Наличие дисперсия М-волны	3(37,5)	19(63,3)	0,181*
n.tibialis			
Отсутствие М-волны	6(50,0)	5(17,9)	<b>0,0369</b>
Наличие БПВ	0(0,0)	5(21,7)	0,236*
Наличие дисперсия М-волны	5(41,7)	12(54,5)	0,369*
n.medianus			
Отсутствие М-волны	0(0,0)	0(0,0)	—
Наличие БПВ	3(25,0)	6(20,0)	0,509*
Наличие дисперсия М-волны	5(41,7)	16(53,3)	0,4945
n.ulnaris			
Отсутствие М-волны	0(0,0)	0(0,0)	—
Наличие БПВ	3(27,3)	8(32,0)	0,7767
Наличие дисперсия М-волны	3(27,3)	13(52,0)	0,156*

\*красным цветом обозначены значения  $p < 0,05$ .

Таблица 26. Сопоставление данных стимуляционной ЭНМГ в группах 1 и 2б.

М-волна	Анализируемый параметр	Группа 1	Группа 2б	U	p-level*
		Me[LQ;UQ]	Me[LQ;UQ]		
n.peroneus					
	Дистальная латентность, мс	5,1[4;10,6]	7,1[4,5;9,2]	89,5	0,631478
	Амплитуда, мВ	2[0,5;3,6]	0,6[0,3;1,5]	61,5	0,10986
	СРВ (минимальная), м/с	27[17;35]	31[21,7;35]	73,5	0,371094
n.tibialis					
	Дистальная латентность, мс	6,3[4,3;14,2]	6,55[4,9;9,7]	66,5	0,892932
	Амплитуда, мВ	1,4[0,4;4,9]	1,25[0,1;1,7]	53,5	0,404004
	СРВ (минимальная), м/с	7[4,2;10]	27,6[23;32]	44,5	0,970272
n.medianus					
	Дистальная латентность, мс	6,1[4,2;10]	5,4[4,56;7,35]	175	0,889283
	Амплитуда, мВ	3,75[1,4;6]	3,8[1,9;4,45]	176	0,911324
	СРВ (минимальная), м/с	29,45[23;41]	36[28,1;41,3]	140,5	0,417001
n.ulnaris					
	Дистальная латентность, мс	3,8[3,5;6,3]	3,6[3,3;5,1]	104,5	0,257097
	Амплитуда, мВ	5,8[1,9;8,1]	5,1[2,7;7,7]	137,5	1
	СРВ (минимальная), м/с	33[16;37]	34[28;40]	105,5	0,476441
ПД нерва	n.ulnaris				
	Амплитуда, мкВ	15,5[6;26]	8,8[6;11]	29,5	0,30255
	СРВ (минимальная), м/с	43,5[40;50]	30,7[26;42]	18,5	<b>0,052594</b>
	n.medianus				
	Амплитуда, мкВ	23[7;29]	9,8[5;13]	34	0,093291
	СРВ (минимальная), м/с	47[44;54]	34,25[28,6;40]	9,5	<b>0,001115</b>

\*по методу Манн-Уитни; красным цветом обозначены значения  $p < 0,05$ ; синим цветом обозначены значения, демонстрирующие тенденцию к достоверности различий.

Сопоставление данных стимуляционной ЭНМГ пациентов групп 2а и 2б. Анализ результатов ЭНМГ у больных с МГНЗ и ЛПЗ, вопреки ожидаемому, выявил факт отсутствия усугубления нейрофизиологических изменений при наличии опухоловой секреции. Более того, именно хроническая ПНП на фоне моноклональной секреции неопределенного значения характеризовалась признаками более грубой демиелинизации нервов нижних конечностей. Так, минимальная СРВ малоберцовому нерву

в группе 2а была 20,65[14;29] м/с, в группе 2б -31[21,7;35] м/с, ( $p=0,0454$ ). Дистальная латентность М-ответа по большеберцовому нерву в группе 2а была 11,55[6,5;15,35] мс, в группе 2б - 6,55[4,9;9,7] мс, ( $p=0,0832$ ). Анализ частоты отсутствия дистального М-ответа, наличия БПВ и дисперсии М-ответа не выявил достоверных различий между группами 2а и 2б. Отсутствие достоверных различий между группами показано и при анализе проводящей функции чувствительных нервов верхних конечностей. Отсутствие ответов при стимуляции сенсорных волокон встречалось одинаково часто.

Таким образом, доброкачественная моноклональная гаммапатия, по сравнению с опухолевой, электрофизиологически характеризуется признаками более грубого поражения миелиновой оболочки двигательных нервов нижних конечностей (см. таблицы 27 и 28).

**Таблица 27. Сравнительный анализ ЭНМГ - характеристик в группах 2а и 2б.**

Анализируемый параметр	Группа 2б n (%)	Группа 2а n (%)	$p$ Хи <sup>2</sup> , точный критерий Фишера*
n.peroneus			
Отсутствие М-волны	5(41,7)	3(20,0)	0,212*
Наличие БПВ	3(37,5)	4(33,3)	0,608*
Наличие дисперсия М-волны	3(37,5)	6(50,0)	0,465*
n.tibialis			
Отсутствие М-волны	6(50,0)	3(20,0)	0,109*
Наличие БПВ	0(0,0)	0(0,0)	----
Наличие дисперсия М-волны	5(71,4)	10(83,3)	0,475*
n.medianus			
Отсутствие М-волны	0(0,0)	0(0,0)	—
Наличие БПВ	3(25,0)	4(26,7)	0,6375
Наличие дисперсия М-волны	5(41,7)	5(33,3)	0,6559
n.ulnaris			
Отсутствие М-волны	0(0,0)	0(0,0)	—
Наличие БПВ	3(27,3)	3(23,1)	0,8130
Наличие дисперсия М-волны	3(27,3)	6(46,2)	0,300*

Таблица 28. Сопоставление данных стимуляционной ЭНМГ в группах 2а и 2б.

М-волна	Анализируемый параметр	Группа 2а	Группа 2б	U	p-level*
		Me[LQ;UQ]	Me[LQ;UQ]		
n.peroneus					
	Дистальная латентность, мс	8,55[5,95;13,3]	7,1[4,5;9,2]	30,5	0,3311
	Амплитуда, мВ	0,85[0,32;1,75]	0,6[0,3;1,5]	36	0,6121
	СРВ (минимальная), м/с	20,65[14;29]	31[21,7;35]	14,5	<b>0,0454</b>
n.tibialis					
	Дистальная латентность, мс	11,55[6,5;15,35]	6,55[4,9;9,7]	17,5	<b>0,0832</b>
	Амплитуда, мВ	0,51[0,25;1,1]	1,25[0,1;1,7]	26	0,3490
	СРВ (минимальная), м/с	27,65[23;33,8]	27,6[23;32]	24	0,9025
n.medianus					
	Дистальная латентность, мс	7,2[5;9,6]	5,4[4,56;7,35]	70	0,3291
	Амплитуда, мВ	3,8[2,2;7,3]	3,8[1,9;4,45]	81,5	0,6783
	СРВ (минимальная), м/с	33,15[23;38,12]	36[28,1;41,3]	69	0,4404
n.ulnaris					
	Дистальная латентность, мс	5,9[3,2;8,1]	3,6[3,3;5,1]	47	0,1558
	Амплитуда, мВ	3,8[2,8;7,7]	5,1[2,7;7,7]	71	0,9769
	СРВ (минимальная), м/с	28[17;33]	34[28;40]	41	0,2103
ПД нерва	n.ulnaris				
	Амплитуда, мкВ	6,5[1;12,9]	8,8[6;11]	10	0,6698
	СРВ, м/с	42[22,5;70]	30,7[26;42]	8	0,3938
	n.medianus				
	Амплитуда, мкВ	4,3[3;7]	9,8[5;13]	20	0,1237
	СРВ, м/с	30[15;38]	34,25[28,6;40]	29	0,5006

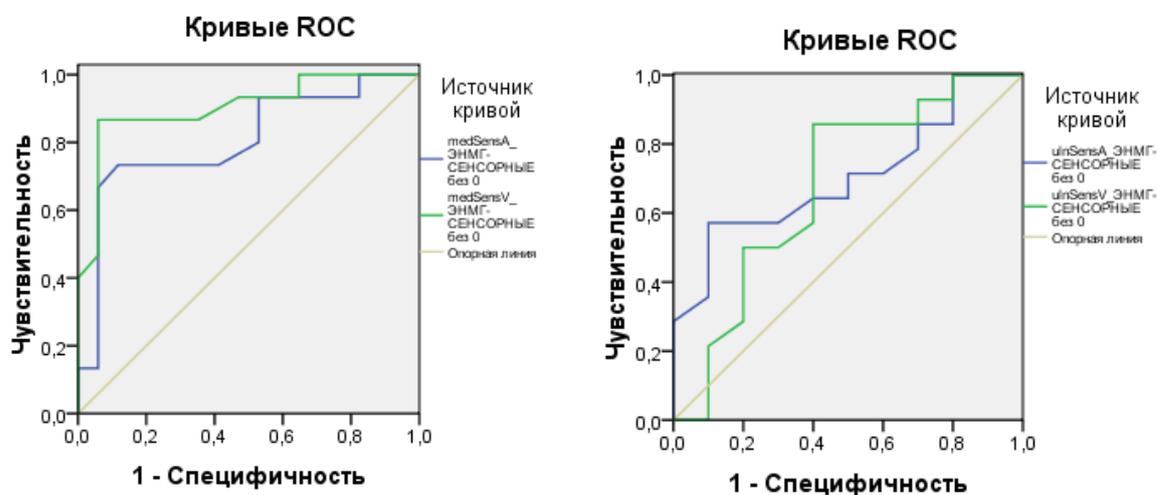
\*по методу Манн-Уитни; красным цветом обозначены значения  $p < 0,05$ ; синим цветом обозначены значения, демонстрирующие тенденцию к достоверности различий.

### 3.4. Прогностическая ценность данных стимуляционной ЭНМГ в отношении наличия парапротеинемии.

Амплитуды ПД и СРВ по чувствительным нервам при прогнозировании парапротеинемии. При определении пороговых величин амплитуд ПД и СРВ nn. medianus et ulnaris значимых в отношении наличия парапротеинемии, оказалось, что моделью с AUROC  $> 0,9$  является

значение CPB n. medianus < 42,5 м/с (AUROC=0,904). Данная модель продемонстрировала высокую чувствительность (88,9%) и специфичность (92,9%). Также хорошей моделью является значение амплитуды ПД n. medianus < 13,5 мкВ (AUROC=0,806), данная модель продемонстрировала высокую чувствительность (88,2%) и специфичность (73,3%) (см. рисунок 5 и таблицу 29).

**Рисунок 5. ROC-кривые, демонстрирующие значимость амплитуд ПД и CPB nn. medianus et ulnaris в прогнозе наличия моноклональной секрети.**



**Таблица 29. ROC-анализ прогностической значимости электрофизиологических характеристик nn. medianus et ulnaris.**

Сенсорный нерв	AUROC	p	Пороговое значение амплитуды ПД (CPB*)	Чувствительность(%)	Специфичность(%)
n.medianus	0,806	0,003	13,5	88,2	73,3
n.medianus	0,904	0,000	42,5*	88,9	92,9
n.ulnaris	0,704	0,095	14,4	94,1	66,7
n.ulnaris	0,679	0,143	36,0*	64,7	86,7

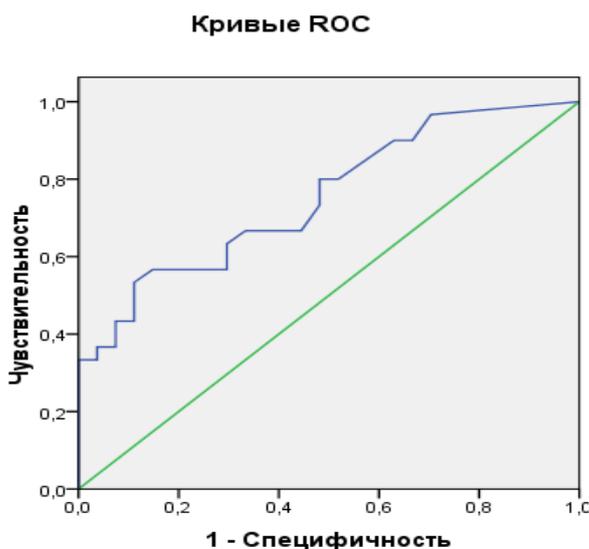
*Примечание:* выделены модели с наибольшей предсказательной способностью (AUROC > 0,8)

Прогностическая значимость характеристик М-волн (латентности и амплитуды) и CPB nn. medianus, ulnaris, peroneus et tibialis. В ходе исследования установлено, что терминальные латентности М-волн и CPB,

зарегистрированные у пациентов обеих групп, прогностической значимостью в отношении моноклональной секреции не обладают: во всех случаях были получены величины AUROC  $< 0,7$  ( $p > 0,05$ ).

При определении пороговых величин амплитуд М-волн, значимых в отношении наличия парапротеинемии, оказалось, что единственной моделью с AUROC  $> 0,7$  является значение амплитуды n.peroneus  $< 1,95$  мВ (AUROC=0,754). Данная модель продемонстрировала относительно невысокую чувствительность (84,2%) и специфичность (55,2%) (см. рисунок 6).

**Рисунок 6. ROC-кривая, демонстрирующая значимость амплитуды М-волны n.peroneus в прогнозе наличия моноклональной секреции.**



**Таблица 30. ROC-анализ прогностической значимости амплитуды М-волны n.peroneus.**

Моторный нерв	AUROC	P	Пороговое значение амплитуды М-волны	Чувствительность(%)	Специфичность(%)
n.peroneus	0,754	0,0369	1,95	84,2	55,2

## Глава 4

### ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ (РОEMS-СИНДРОМ)

РОEMS-синдром (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M-protein, and Skin Changes – полиневропатия, органомегалия, эндокринопатия, М-протеин, кожные изменения) – редкая нозологическая форма, наблюдаемая у больных с парапротеинемическими формами гемобластозов. Ведущим в клинической картине заболевания является синдром хронической прогрессирующей сенсомоторной полиневропатии, обычно являющийся причиной первичного обращения пациентов к неврологу.

Приводим серию собственных клинических наблюдений редкой нозологической формы.

1. **Больная Ж., 42 лет.** Заболевание дебютировало с нарастающей слабости в нижних конечностях, неустойчивости при ходьбе, выраженной общей слабости. За короткое время присоединились боли и онемение в области дистальных фаланг пальцев рук и ног при охлаждении. В течение последующих 3 лет жалобы постепенно прогрессировали, присоединились нарушения ходьбы.

При рутинном обследовании по месту жительства отмечены гепатоспленомегалия, асцит и нарушения менструального цикла, не привлёкшие должного внимания клиницистов. По данным ЭМГ и биопсии нерва была диагностирована ХВДП, однако специфическая терапия (кортикостероиды, плазмаферез, внутривенный иммуноглобулин) не проводилась. На 4 год болезни госпитализирована в ФГБУ Гематологический Научный Центр МЗ РФ с тяжелой кахексией, мышечными атрофиями и контрактурами, грубыми периферическими парезами. При осмотре обращали на себя внимание гепатоспленомегалия, асцит, периферическая лимфаденопатия, стойкая

артериальная гипотония, гиперкератоз, бронзовый цвет кожи (рисунок 7).

**Рисунок 7. Системные проявления (кахексия, гепатоспленомегалия, гиперкератоз и пигментация кожных покровов) у больной с POEMS – синдромом (Больная Ж.).**



Клиническая картина (сочетание хронической полиневропатии и системных признаков) позволила заподозрить у больной наличие POEMS - синдрома. При электрофорезе сывороточных белков с иммунофиксацией выявлена секреция парапротеина Аλ. При исследовании гормонального статуса подтверждены надпочечниковая недостаточность и гипофункция щитовидной железы. Однако, несмотря на диагностический поиск, включавший биопсию подмышечного лимфатического узла, кожи, пункцию костного мозга, трепанобиопсию, иммуногистохимические исследования биоптата лимфатического узла и трепанобиоптата, рентгенографию костей скелета и компьютерную томографию органов грудной клетки и брюшной полости, верифицировать основное заболевание не удалось. Изменения, выявленные в лимфатическом узле и костном мозге, не укладывались в картину специфического поражения для лимфопролиферативного

заболевания и расценивались патогистологами как реактивные. Тем не менее, длительность заболевания и характерная клиническая картина ROEMS-синдрома послужили основанием для назначения специфического лечения - начата терапия талидомидом в комбинации с преднизолоном.

Через 3 недели отмечена незначительная положительная динамика в виде появления чувствительности на стопах и в кончиках пальцев ног. Состояние осложнилось развитием рецидивирующих инфекционных патологий (инфицирование подключичного катетера, двусторонняя плевропневмония), что на фоне общего тяжелого состояния закончилось развитием сепсиса, полиорганной недостаточности и привело к летальному исходу.

2. Больная Ш., 32 лет. Дебют заболевания с появления слабости и чувства онемения в дистальных отделах нижних конечностей. Незадолго до появления симптомов перенесла острую респираторную вирусную инфекцию. Нарушения быстро прогрессировали по восходящему типу. На основании симптомов и анамнеза заподозрен синдром Гийена-Барре и больная была госпитализирована в стационар ФГБУ Научного Центра Неврологии. ЭНМГ исследование выявило генерализованную моторно-сенсорную демиелинизирующую полиневропатию, больше выраженную в нижних конечностях, с блоками проведения и дисфункцией проксимальных отделов исследованных нервов.

Проведено 2 сеанса плазмафереза с положительным, но временным эффектом: в течение недели вновь выросла слабость в ногах, появились нарушения при ходьбе.

С учетом хронического течения заболевания (симптоматика прогрессировала более 2 месяцев) диагноз был пересмотрен и по поводу ХВДП начата пульс-терапия метилпреднизолоном с переходом на пероральный прием в дозе 1 мг/кг, что привело к стабилизации

состояния, но без прогрессирующей положительной динамики. Попытки снижения дозы глюкокортикостероидов приводили к значительному ухудшению состояния - нарастал нижний парапарез, появлялась слабость в руках.

Последующие 5 месяцев пациентка наблюдалась по месту жительства, состояние прогрессивно ухудшалось, присоединилась выраженная слабость в руках, сформировались дистальные мышечные атрофии. Повторно была госпитализирована в тяжелом состоянии, с выраженным тетрапарезом, значительным ограничением подвижности (не могла поворачиваться в постели), артериальной гипотонией.

При осмотре: кожные покровы землистого оттенка, черты лица заострены, дыхание поверхностное, ослабленное. В области крестца визуально впервые было обнаружено крупное образование, твердое при пальпации, безболезненное (ранее не выявлялось).

В неврологическом статусе: вялый тетрапарез (руки - проксимальные отделы 3 балла, дистальные 1-2 балла; ноги - плегия), болевая гипестезия в кистях и стопах, снижение вибрационной чувствительности и мышечно-суставного чувства на стопах, выпадение сухожильных рефлексов. Выраженная гипотрофия мышц дистальных и проксимальных отделов конечностей.

С целью уточнения диагноза было проведено комплексное обследование больной, включавшее компьютерную томографию позвоночного столба, выявившую опухолевую деструкцию тела и боковых масс позвонка S1 (рисунок 8).

**Рисунок 8. Остеолитический очаг в крестце при плазмоцитоме (Больная Ш.)**



Была заподозрена плазмоцитомы с POEMS-синдромом. Электрофорез сывороточных белков с иммунофиксацией, выявил секрецию парапротеина Аλ. Для морфологической верификации была проведена двукратная трепанобиопсия, оказавшаяся неинформативной. При исследовании уровня VEGF в сыворотке крови, выявлено его шестикратное повышение. Ранее диагностированные гепатомегалия и эндокринопатия (гипотиреоз, дисфункция яичников) дополнили картину заболевания и подтвердили диагноз.

Была начата полихимиотерапия талидомидом и циклофосфаном. В течение года на фоне терапии отмечалась положительная динамика неврологических нарушений. Однако из-за низкой комплаентности больной не удалось провести полноценное лечение, что привело к летальному исходу от сопутствующих инфекционных осложнений.

3. **Больной М., 56 лет.** В дебюте заболевания - парестезии в стопах, затруднения при ходьбе, постепенно прогрессирующая слабость в дистальных отделах ног. В дальнейшем присоединились отеки ног. При амбулаторном обследовании в ФГБУ Научном Центре Неврологии данных о кардиоренальном генезе отеков получено не было. При осмотре выявлено увеличение шейных, подмышечных и паховых лимфатических узлов. По данным анализа крови обращало внимание

наличие эритроцитоза до  $6 \times 10^{12}/л$  и тромбоцитоза до 500 тыс/мкл, повышение уровня гемоглобина до 175 г/л, а также гипофункция щитовидной железы. При УЗИ органов брюшной полости отмечено увеличение размеров печени и селезенки.

Проведенная ЭНМГ выявила диффузное снижение скорости распространения возбуждения и блоки проведения возбуждения, а также отсутствие М- и S-ответов на ногах, что послужило основанием для постановки диагноза ХВДП (рисунок 9).

**Рисунок 9. Электронейромиография срединного нерва (двигательная порция). Больной М. (Разрешение - 2мВ/дел, развертка - 8мс/дел).**

Точки стимуляции/параметры	Дистальная латентность М-ответа, мс	Амплитуда М-ответа, мВ	% снижения проксимальн. амплитуды	% изменения длительн. негативной фазы	СРВ, м/с
Запястье	6,5 (N<4,2)	2,1(N>5,0)			
локтевой сгиб	18,3	0,2	-89% - БП	-27%	18,6 (N>50)
середина плеча	19,2	0,2	-12%	23%	83,3

Несмотря на проводимое лечение, отмечалось прогрессирование неврологической симптоматики: появились чувствительные и двигательные нарушения в кистях рук, выросла слабость в ногах, появились нарушения походки. Кроме того, значительно увеличилась выраженность асцита и отеочного синдрома (рисунок 10). Оценка клинико-лабораторной картины заболевания позволила заподозрить у больного наличие гематологической патологии.

**Рисунок 10. Системные проявления (отечный синдром, пигментация кожных покровов, гепатомегалия, асцит, а также дистальные атрофии мышц рук) у больного с POEMS-синдромом (Больной М.).**



В план дифференциальной диагностики был включен POEMS – синдром и выполнено иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи. Обнаружена моноклональная секреция парапротеина  $\Lambda\lambda$  и протеинурия Бенс-Джонса  $\lambda$  (0,31 г/сут). При анализе крови отмечено повышение VEGF до 7 норм. Начата терапия леналидомидом в комбинации с дексаметазоном.

В результате лечения отмечена положительная динамика в виде увеличения двигательной активности, появления минимальных движений в голеностопных суставах, пальцах стопы, улучшилась точность движений в кистях. По данным ЭНМГ увеличилась амплитуда М-ответа для срединного нерва, увеличилась скорость распространения возбуждения, уменьшилась выраженность спонтанной активности в мышцах ног при исследовании игольчатыми электродами, появилось рекрутирование потенциалов двигательных единиц в четырехглавой мышце бедра.

Помимо положительной субъективной и объективной динамики неврологических нарушений было отмечено уменьшение выраженности периферической лимфаденопатии, сокращение размеров печени и селезенки, частичный регресс отечного синдрома.

При контрольном иммунохимическом исследовании сохранялась следовая секреция парапротеина Аλ, однако белок Бенс-Джонса определялся лишь в следовых количествах, а концентрация VEGF снизилась с 7 до 1,5 норм. Также отмечена нормализация уровня тромбоцитов и гемоглобина без дополнительной циторедуктивной терапии. Длительность наблюдения составила 6 лет.

4. **Больная Л., 54 лет.** Заболевание дебютировало с асимметричной слабости в ногах, преимущественно в дистальных отделах. Жалобы носили прогредиентный характер с формированием затруднения ходьбы в течение 4 месяцев. В течение этого времени больная дополнительно отметила снижение массы тела на 5-6 кг, а также регулярные повышения температуры тела до субфебрильных показателей в вечернее время. Пациентка обратилась в ЦКБ №2 им. Семашко ОАО РЖД. При обследовании кожные покровы смуглые с цианотичным оттенком, сухие, сосудистый рисунок диффузно усилен. Отмечается пастозность голеней. Периферические лимфатические узлы не увеличены. В неврологическом статусе: вялый нижний парапарез, преимущественно дистальный. В руках – сила достаточная во всех группах мышц. Сухожильные рефлексы с рук симметрично снижены, с ног не вызываются. Диффузная гипотрофия мышц ног. Чувствительные нарушения в виде гиперестезии с элементами гиперпатии в стопах. Выполнение координаторных проб не нарушено.

При ЭМГ выявлены признаки демиелинизирующей генерализованной полиневропатии, более выраженной в нервах ног, что, с учетом клиники позволило поставить диагноз ХВДП и начато лечение: 5 сеансов плазмафереза без существенного эффекта; от глюкокортикостероидной терапии больная категорически отказалась.

В ходе дифференциально-диагностического поиска исключались причины вторичных полиневропатий, такие как диффузные заболевания

соединительной ткани (острофазовые показатели, антистрептолизин, антитела к ядерным антигенам в пределах нормальных значений), нейробореллиоз (титр антител в сыворотке крови не повышен). В рамках проведенного онкопоиска повышения уровня онкомаркеров отмечено не было. При УЗИ органов брюшной полости выявлена гепатоспленомегалия. При проведении компьютерной томографии были обнаружены очаговые изменения в головке бедренной кости и заподозрена остеосклеротическая миелома с POEMS-синдромом. Для подтверждения диагноза больной проведен электрофорез сывороточных белков с иммунофиксацией, выявивший моноклональную секрецию иммуноглобулина G $\lambda$ .

В связи с угрозой патологического перелома была произведена резекция головки левой бедренной кости с протезированием тазобедренного сустава, инициирована монотерапия литалиром (гидроксикарбамид) с хорошей переносимостью: на фоне терапии отмечена положительная динамика в виде уменьшения выраженности сенсорных нарушений и моторного дефицита. Длительность наблюдения составила 2 года.

5. **Больная О., 46 лет.** В дебюте заболевания отмечалась нарастающая слабость в нижних конечностях. Через 2 недели отметила появление эритематозной сыпи на коже спины, тыле кистей с дальнейшей генерализацией кожного процесса. Начата терапия глюкокортикостероидными гормонами 30 мг/сут в преднизолоновом эквиваленте. Тем не менее, продолжалось прогрессирование неврологической симптоматики: отметила появление нарастающей слабости в верхних конечностях, аксиальной и бульбарной мускулатуры. В связи с прогрессированием симптоматики госпитализирована.

При обследовании по данным ЭМГ была диагностирована ХВДП. Кроме того обращала на себя внимание наличие гепатоспленомегалии, гипотиреоза, лейкоцитоз и тромбоцитопения. Была исключена

ревматологическая причина жалоб пациентки. Продолжено лечение глюкокортикостероидными гормонами в дозе 1 мг/кг массы тела с относительным эффектом. При обращении в НЦ Неврологии отмечался генерализованный болевой синдром, вялый тетрапарез до 2 баллов в руках и 3 в ногах, болевая гипестезия по типу «перчаток и гольфов», нарушения вибрационной чувствительности ниже колен, асимметрия сухожильных рефлексов на руках и арефлексия на ногах. При осмотре также обращала на себя внимание выраженная гиперемия кожи лица и шейноворотниковой зоны.

Сочетание признаков ХВДП с системными проявлениями (гепатоспленомегалия, эритема, гипотиреоз) позволила заподозрить у больной наличие POEMS - синдрома. При электрофорезе сывороточных белков с иммунофиксацией выявлена следовая секреция парапротеина Мк. Было рекомендовано проведение детального гематологического обследования с целью верификации основного заболевания. Однако в дальнейшем состояние пациентки резко ухудшилось с развитием летального исхода от сердечнососудистых осложнений.

Таким образом, во всех описанных нами случаях, синдром полиневропатии являлся ведущим в клинической картине и обуславливал инвалидизацию пациентов. Системные проявления (органомегалия, изменения кожных покровов, отечный синдром) развивались постепенно на фоне уже существовавшей неврологической симптоматики, и в 2 из 5 случаев были выражены минимально. Назначение электрофореза сывороточных белков с иммунофиксацией позволило выявить наличие следовой секреции парапротеина у всех пациентов, что послужило поводом для тщательного гематологического обследования. Длительный анамнез заболевания, выраженность системных проявлений, а также ограничение двигательной активности, вызванное неврологическим дефицитом, явились неблагоприятными прогностическими факторами, и в 2

из 5 случаев не позволили провести адекватную полихимиотерапию, что привело к летальному исходу в течение 2 месяцев от момента установления диагноза. Следует отметить, что своевременная диагностика РОЕМС-синдрома и назначение лечения основного заболевания привели к стабилизации состояния, а в 1 случае и частичному регрессу неврологических симптомов [184].

## Глава 5

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Хронические полиневропатии в практике невролога встречаются достаточно часто. Среди них особое место занимают ассоциированные с моноклональной секрецией патологических иммуноглобулинов – хронические парапротеинемические полиневропатии. Внимание в данной работе было сконцентрировано на демиелинизирующих формах, что было обусловлено необходимостью в дифференцировании таковых с идиопатической воспалительной демиелинизирующей полиневропатией (ХВДП). В отечественной литературе встречались отдельные публикации, касающиеся обзора проблемы, описания клинических наблюдений [14;15;17], но полного комплексного исследования клинических, электрофизиологических и иммунологических особенностей хронических парапротеинемических демиелинизирующих полиневропатий не проводилось, что и послужило целью данной диссертационной работы.

В первую очередь был проведён скрининг пациентов с синдромом хронической полиневропатии (153 человека), обратившихся за помощью в научно-консультативное отделение ФГБНУ НЦН, и среди них по заданным критериям были выделены пациенты с демиелинизирующим характером поражения, диагностированные как имеющие хроническую демиелинизирующую полиневропатию неясного генеза. Их оказалось 96(62,7%). В структуре этого синдрома нами были выделены идиопатическая ХВДП -68,8 % и парапротеинемическая ПНП –31,2%. Полученные данные совпадают с данными Bromberg MB и др. [39;66;157].

Тщательное обследование пациентов на базе Гематологического научного центра позволило определить нозологическую принадлежность парапротеинемических ПНП: оказалось, что в каждом втором случае причиной является лимфопролиферативное заболевание (ЛПЗ), у остальных – моноклональная гаммапатия неясного значения (МГНЗ),

однако по данным литературы МГНЗ составляет более трети в структуре парапротеinemических ПНП. Данное различие, вероятно, связано с тем, что в НЦ Неврологии обращались больные с прогрессированием симптоматики на фоне проводимой терапии, что более характерно для ПНП, ассоциированной с лимфопролиферативными заболеваниями. Среди ЛПЗ встречались миеломная болезнь (чаще всего, 7 человек (23,3%)), болезнь Вальденстрема, секретирующая лимфома и POEMS-синдром. Действительно, миеломная болезнь является самым распространённым гемобластозом, сопровождающимся моноклональной секрецией [99]. Эта же болезнь ассоциирована с поражением периферической нервной системы.

Таким образом, впервые в отечественной литературе были получены данные о частоте перечисленных выше нозологий в структуре синдрома хронической демиелинизирующей полиневропатии. Проведённая работа позволила не только подчеркнуть актуальность проблемы раннего выявления пациентов гематологического профиля с дебютом заболевания в виде синдрома хронической демиелинизирующей полиневропатии. Получены данные о достаточно высокой частоте злокачественных состояний, а также тех, которые требуют ежегодного контроля гематолога, - моноклональной гаммапатии неясного значения (МГНЗ), по причине ежегодного увеличения риска озлокачествления [100].

Распространённым лабораторным методом диагностики М-протеина является электрофорез, выявляющий в гамма-зоне патологический пик, свидетельствующий о повышении концентрации патологических гамма-глобулинов (или их цепей). В практике гематологов уже давно используется более точный метод – иммунофиксация, однако взгляда на необходимость в проведении именно этого метода исследования с неврологической точки зрения пока ещё сформировано не было. Проведённое нами исследование показало, что среди больных с

хронической демиелинизирующей полиневропатией неясного генеза методом рутинного электрофореза стало возможным обнаружить 30% человек с моноклональной секрецией. Между тем методика иммунофиксации значительно увеличила информативность электрофореза и позволила выявить М-градиент и верифицировать класс и тип секреции в 100% случаев. Таким образом, нами продемонстрирована необходимость в проведении иммунохимического исследования сывороточных белков у пациентов с хронической демиелинизирующей полиневропатией неясного генеза.

Тем не менее, на практике нередко встречаются случаи, когда рутинный электрофорез уже был проведён ранее. Своей задачей мы видели анализ соотношения белковых фракций у пациентов с и без парапротеинемии, и выявление отклонений не только указывающих на моноклональную секрецию, но и тех, которые позволили бы заподозрить злокачественное или доброкачественное состояние у данного пациента. Мы подтвердили, что для ЛПЗ характерна гипоальбуминемия и повышение содержания белковых фракций [187]. С одной стороны, эти изменения на электрофореграмме не являются строго специфичными для парапротеинемических синдромов, однако, при наличии у пациента хронической демиелинизирующей полиневропатии дают основания врачу-неврологу не оставить данный факт без внимания и рекомендовать с целью дообследования проведение иммунофиксации.

Учитывая то, что парапротеинемия обусловлена повышенной секрецией патологических иммуноглобулинов, мы провели анализ информативности исследования гуморального иммунитета – уровни иммуноглобулинов класса G, M и A. Это представлялось особенно важным в свете того, что на практике данный вид обследования назначается пациентам достаточно часто, однако как интерпретировать получаемые результаты и как их можно использовать для уточнения этиологии

хронической полиневропатии, ясности не было. Результаты проведённого нами исследования показали, что дифференцировать полиневропатию при МГНЗ и ЛПЗ по результатам данного исследования не представляется возможным [187]. Более того, при наличии гипергаммаглобулинемии заподозрить наличие у больного моноклональной секреции труда не составляет, но информативность этого исследования достаточно низкая, так как уровень секреции у наших больных более чем в половине случаев был минимальным или следовым. Соответственно включение такого метода следования, как уровни иммуноглобулинов класса G, M и A, при хронической демиелинизирующей полиневропатии считаем не целесообразным как с временной, так и экономической точки зрения.

Несомненно, что подтверждение опухолевой природы моноклональной секреции, и, соответственно, причины хронической ПНП, позволяет направить больного в профильное учреждение для проведения специфической терапии. Полученные в настоящей работе результаты показали, что в каждом втором случае хроническая ПНП с моноклональной гаммапатией является следствием ранее не диагностированного ЛПЗ. Этот факт приобретает особую значимость в свете того, что хроническая ПНП в данном случае является ведущим клиническим синдромом ЛПЗ, заподозрить которое может только невролог, назначив на этапе углубленного обследования электрофорез белков сыворотки и мочи с иммунофиксацией. С учётом высокой частоты встречаемости моноклональной секреции как в популяции, так и среди больных с хронической ПНП неясного генеза, включение электрофореза белков сыворотки и мочи в протокол обследования таких больных является обязательным.

Основная часть настоящей работы была посвящена ответу на основной вопрос: может ли невролог при первичном обращении пациента с синдромом хронической сенсо-моторной ПНП неясного генеза

заподозрить у него моноклональную гаммапатию? Полученные результаты продемонстрировали, что наличие моноклональной секреции у больного с хронической ПНП ассоциировано с мужским полом, в соотношении 22:8, что согласуется с данными других исследователей [27].

Представляет интерес анализ характера течения полиневропатии. По нашим данным, для парапротеинемических полиневропатий характерно медленное прогрессирование, без резких ухудшений (89,3%), которые чаще наблюдаются при идиопатической ХВДП (20,7%). Мы также заметили, что резких ухудшений (экзацербаций) практически не бывает в дебюте парапротеинемических полиневропатий, кроме двух случаев наблюдаемых нами: пациентки Ш. с ROEMS-синдромом, описанной в главе 4 (этот случай является уникальным – в литературе похожих дебютов описано единицы [81;158]) и пациента У. с тяжёлым течением МГНЗ-IgG-парапротеинемической полиневропатии.

Подробно проанализировав симптомокомплекс хронических ПНП с и без парапротеинемии, можно с уверенностью констатировать, что моноклональная секреция вносит свой вклад в клиническую картину. Для парапротеинемических ПНП достоверно более характерно наличие сенситивной атаксии ( $p=0,0170$ ), болезненных парестезий в дистальных отделах конечностей ( $p=0,0009$ ), трофических нарушений кожи нижних конечностей (сухость кожи, гиперкератоз, истончение кожи) ( $p=0,005$ , точный критерий Фишера), вегетативных нарушений (acroгипергидроза, повышенной потливости, лабильности АД и сердечного ритма) ( $p=0,000$ , точный критерий Фишера). Эти признаки должны насторожить врача и сподвигнуть его более внимательно исследовать неврологический статус.

Проведя сравнительный анализ особенностей неврологического статуса, стало понятно, что для парапротеинемических полиневропатий характерна симметричность клинических проявлений ( $p=0,0361$ ), а также большая частота смешанных сенсомоторных расстройств, чем при

идиопатической ХВДП, при которой почти в 2/3 случаев отмечалось преобладание моторных нарушений ( $p=0,0016$ ), что совпадает с данными других исследователей.

Проведённые клиничко-анамнестические сравнения между группами 1 (ХВДП) и 2а (ХВДП-МГНЗ) подтвердили полученные другими исследователями результаты, указывающие на клиническое сходство этих двух состояний: последняя характеризуется лишь более грубыми расстройствами чувствительности. Согласно данным литературы, подходы к лечению пациентов с хронической ПНП, ассоциированной с МГНЗ, идентичны таковым при классической ХВДП, однако рядом исследователей отмечено, что эффективность терапии при наличии сопутствующей моноклональной гаммапатии может быть заметно ниже, что следует учитывать при ведении больных и оценке прогноза.

Таким образом, в ходе проведённой диссертационной работы нами был выявлен перечень клинических признаков, позволяющих заподозрить парапротеинемическую этиологию хронической полиневропатии. Однако стоит отметить, что среди наших пациентов встречались те, у которых проявления заболевания не были типичными. Этот факт не позволяет полностью игнорировать моноклональную гаммапатию как возможную причину хронической полиневропатии в случае незаурядных ситуаций [185;188].

Следующим крайне важным вопросом, который был решён в ходе проведённой работы, было выявление клинических характеристик, отличающих полиневропатию при МГНЗ и ЛПЗ. Было проведено подробное сравнение таких признаков, как наличие и распределение мышечной слабости, степень выраженности мышечных атрофий, состояние рефлекторной сферы, чувствительные функции, наличие трофических нарушений, а также признаков вегетативной дисфункции. При этом оказалось, что по клиничко-анамнестическим характеристикам

хронические демиелинизирующие полиневропатии, ассоциированные с моноклональной гаммапатией неясного значения и лимфопролиферативными заболеваниями между собой ничем не отличаются. Это обуславливает необходимость в строгом следовании дифференциально-диагностическому алгоритму, составленному нами в результате проведённой работы, в том числе в части подробного гематологического обследования [185].

Отдельного внимания заслуживает глава, посвященная описанию случаев РОEMS-синдрома. Представленные 5 наблюдений РОEMS-синдрома имеют схожую клиническую картину, различающуюся лишь по тяжести неврологических проявлений. У всех пациентов первые признаки заболевания проявлялись онемением и парестезиями в стопах. В дальнейшем присоединялись двигательные нарушения – нарастающая слабость в ногах, неустойчивость при ходьбе, нарушение походки. Позднее в патологический процесс вовлекались руки.

На момент обращения к неврологу степень двигательного дефекта требовала дополнительной опоры при ходьбе. В трёх случаях данные ЭМГ позволяли предполагать ХВДП, при этом назначаемое лечение (плазмаферез, преднизолон) существенно не влияло на течение болезни, лишь на короткое время приостанавливая её прогрессирование.

Период от появления первых симптомов до момента обращения к неврологу занимал от 1 мес. до 4 лет, и был напрямую связан со скоростью прогрессирования неврологической симптоматики. Следует отметить, что экстраневрологические проявления РОEMS-синдрома возникали не сразу, или были настолько слабо выражены, что не привлекали должного внимания врачей на этапе первичной диагностики. Основанием для подозрения на гемобластоз было выявление тромбоцитоза, гепатомегалии, отёков нижних конечностей и, кожные изменения (4 пациента), а также асцит (2 пациента) и эндокринные нарушения (3 пациента).

По современным представлениям, обнаружение моноклональной секреции является обязательным «большим» диагностическим критерием ROEMS-синдрома. Во всех приведенных случаях только применение высокочувствительного метода – электрофореза с иммунофиксацией (лаборатория гуморального иммунитета ФГБУ «Гематологический научный центр» МЗ РФ), позволило выявить секрецию парапротеина А $\kappa$  (3 чел.), G $\kappa$  (1 чел.) и М $\kappa$  (1 чел.) в следовых количествах. Именно эти данные дали возможность установить окончательный диагноз обсуждаемым пациентам и назначить патогенетическую терапию. Не вызывает сомнений, что назначение рациональной терапии основного заболевания на ранних сроках существенно влияет на результаты лечения. Так, позднее начало лечения (спустя 6 лет от начала заболевания) при тяжелом состоянии в случае №1 и №5 определило неблагоприятный исход. В обоих случаях на момент назначения полихимиотерапии результаты электрофизиологического исследования свидетельствовали о тяжелой вторичной аксональной дегенерации, денервации и гибели мышечных волокон. Тем не менее, даже после отсроченного лечения отмечена положительная динамика неврологических нарушений.

В двух других случаях (№3 и №4) постановка диагноза в ранние сроки и своевременное начало лечения позволили добиться достоверной положительной клинико-лабораторной динамики, с частичным восстановлением ходьбы (наблюдение №3) и улучшением электрофизиологических параметров [184].

Представленный анализ пяти случаев ROEMS-синдрома доказывает необходимость обязательного проведения электрофореза белков сыворотки с иммунофиксацией всем больным с хронической прогрессирующей демиелинизирующей полиневропатией неясного генеза или резистентными формами ХВДП, что отражено в Европейских

рекомендациях по диагностике парапротеинемических демиелинизирующих полиневропатий и ХВДП [65].

Большой объём полученных в ходе исследования данных касается нейрофизиологических особенностей парапротеинемических полиневропатий. Согласно критериям включения в исследование, по данным ЭНМГ, у всех 60 больных, включенных в работу с диагнозом ХВДП и парапротеинемическая демиелинизирующая полиневропатия, были зарегистрированы признаки генерализованного демиелинизирующего поражения верхних и, в большей степени, нижних конечностей. Это проявлялось следующими изменениями ЭНМГ-параметров, указывающими на нарушение проведения по миелиновым оболочкам нервных стволов: удлинением дистальной латентности М-ответов, замедлением СРВ по двигательным и чувствительным нервам (таблица 22). В обеих группах (ХВДП и парапротеинемические ПНП) регистрировалась дисперсия М-ответов, отражающая несинхронное сокращение мышечных волокон, входящих в состав регистрируемой мышцы, что является результатом неравномерного и разного по степени поражения процесса демиелинизации нервных волокон, формирующих ствол исследуемого нерва [9;91]. Как в группе без моноклональной секреции, так и при наличии таковой, нейрофизиологическая картина характеризовалась формированием блоков проведения, БП. Так, в первой группе (без моноклональной секреции) БП были зарегистрированы в 32% случаев, во второй (парапротеинемические ПНП) – у 35 % пациентов. При том, что БП является характерным электрофизиологическим признаком ХВДП (и входит в электрофизиологические критерии данного заболевания), при парапротеинемических ПНП этот феномен был ранее описан в литературе [36;67]. В нашем исследовании БП регистрировались как у больных с МГНЗ (33,3 %), так и ЛПЗ (37,5%), а также и при РОEMS-синдроме (20%) с частотой сопоставимой с ХВДП, однако в аналогичном

зарубежном исследовании, показана большая встречаемость блоков проведения у больных ХВДП [179].

Блок проведения является электрофизиологическим феноменом, в основе формирования которого могут лежать несколько механизмов: локальная (сегментарная) демиелинизация, паранодальная демиелинизация [29;116], а также первично аксональное аутоиммунное поражение перехватов Ранвье, которое можно отнести к группе каналопатий [163].

Сегментарная демиелинизация характеризуется повреждением миелинового слоя на протяжении всего междоузлия, вплоть до полной его потери и оголения соответствующего участка аксона. Напротив, при паранодальной демиелинизации повреждается небольшая часть миелина, прилегающего к перехвату Ранвье, а остальные участки нервного волокна остаются сохранными. Патопфизиология нарушения проведения и формирования блока проведения в этих случаях отличаются. При сегментарной демиелинизации замедление проведения между перехватами Ранвье происходит по мере повреждения всё большего количества слоёв миелина. Крайняя степень повреждения приводит к блокаде проведения импульса между перехватами, таким образом формируется блок проведения [152]. При паранодальной демиелинизации происходит рассеивание активного потока ионов из-за утечки через ограниченный демиелинизацией участок. В результате для достижения деполяризации мембраны требуется много больший активный поток ионов, соответственно на этот процесс затрачивается больше времени [84]. В результате характерным образом изменяются описанные выше ЭНМГ-параметры (дистальная латентность М-ответа увеличивается, замедляется СРВ, появляется дисперсия М-ответа) [48;144]. Но если процесс демиелинизации выражен настолько, что доступного активного транспорта ионов не хватает для наступления деполяризации и достижения порога генерации потенциала действия, то прохождение импульса по нервному

волокну вовсе прекращается, то есть наступает блок проведения [62;84]. В случаях, когда паранодальная демиелинизация распространяется до юкстапаранодальной аксолеммы, БП формируются быстрее. Это связано с тем, что в данной области активный транспорт ионов рассеивается и активирует быстрые юкстапаранодальные калиевые каналы. Действие последних ослабляет активный транспорт путем реполяризации мембраны, происходящей ещё до того как порог потенциала действия будет достигнут [28;84]. В литературе ещё описан третий механизм формирования БП – когда аутоиммунная атака направлена непосредственно на перехваты Ранвье [163]. Этот механизм описан при аксональной форме синдрома Гийена-Барре – острой аутоиммунной моторной аксональной невропатии, при которой формируется мембраноатакующий комплекс в области нодальной аксолеммы, что приводит к дисфункции натриевых каналов и отслойке паранодальных миелиновых терминальных петель [72;73].

Первые два описанных выше патофизиологических механизма замедления проведения и формирования блоков проведения характерны для идиопатической формы ХВДП – заболевания, при котором происходит аутоиммунное повреждение миелиновой оболочки периферических нервов [114]. Пациенты с данным заболеванием сформировали в нашем исследовании группу 1.

Сравнение ЭНМГ-показателей между группами 1 (идиопатическая ХВДП) и 2 (парапротеинемическая ПНП) полностью подтвердило выявленные статистически значимые клинические отличия. Последняя ассоциирована с наличием более грубых признаков вторичного аксонального поражения двигательных нервов нижних конечностей ( $p=0,0369$ ) и смешанным характером поражения аксонов ( $p=0,0032$ ) и миелиновой оболочки сенсорных нервов ( $p=0,0001$ ). В первом случае наиболее демонстративным оказался общий малоберцовый нерв, во втором – сенсорная порция срединного нерва. Надо отметить, что существенных

отличий в выраженности демиелинизации между группами 1 и 2 нами найдено не было (таблица 22), то есть наличие парапротеина при ПНП влияет исключительно на выраженность аксональной дегенерации. Более детальный анализ показал, что при наличии достоверных клинических отличий между идиопатической ХВДП и полиневропатии при МГНЗ в виде более распространенных и ярко выраженных сенсорных симптомов во втором случае (таблицы 15 и 16), электрофизиологические патологические изменения также демонстрируют достоверно более грубые чувствительные нарушения: меньше СРВ и ниже амплитуда сенсорного потенциала. При этом достоверных различий в двигательной сфере, как с клинической, так и электрофизиологической точки зрения, между идиопатической ХВДП и полиневропатией, ассоциированной с МГНЗ, обнаружено не было. Этот факт даёт основание согласиться с мнением о том, что принципиальных отличий в механизмах демиелинизации между этими двумя состояниями не существует, в связи с чем, подходы к лечению одинаковы [4]. Здесь стоит оговориться, что в нашей работе отдельно не вычленились IgM-парапротеинемические ПНП. Это было обусловлено тем, что, не смотря на то, что в литературе, среди МГНЗ, наибольшее внимание уделяется IgM-парапротеинемии, среди обследуемого нами контингента таковых были единицы (4 чел.). Кроме того, по современным представлениям о IgM-МГНЗ полиневропатиях, в случае выявления у пациентов антител к миелин-ассоциированному гликопротеину (MAG) их следует выделить в отдельную нозологическую форму (anti-MAG полиневропатии) и предлагается лечить несколько иначе, чем идиопатическую ХВДП и IgG/IgA-МГНЗ полиневропатии. В частности, рекомендуется проведение внутривенной иммунотерапии, либо использование ритуксимаба [44;47;145]. К сожалению, в тех единичных случаях, когда мы наблюдали IgM-МГНЗ, исследовать антитела к MAG не представилось возможным, что можно считать ограничением проведённой

работы. Очевидно, что в будущем необходимо накапливать отечественный опыт наблюдения за данной категорией больных, и развивать лабораторную диагностику хронических полиневропатий (на момент написания диссертации анализ на антитела к MAG в отечественных лабораториях по-прежнему не доступен).

Продолжая анализ внутри группы 2, было показано, что при клиническом сходстве полиневропатий при МГНЗ и ЛПЗ, результаты нейрофизиологического исследования продемонстрировали признаки более грубого демиелинизирующего поражения, ассоциированного с доброкачественной моноклональной гаммапатией по сравнению с опухолевой при ЛПЗ. Косвенные ЭНМГ-признаки вторичной аксонопатии у этих больных встречались одинаково часто, что вероятно обусловлено небольшим объёмом исследуемой выборки. Принимая во внимание результаты сравнения между группами 1 и 2, и внутри группы 2, парапротеинемические ПНП характеризуются более грубыми аксональными моторными нарушениями. Это косвенно может указывать на различие в патофизиологии неврологических нарушений между идиопатической ХВДП и парапротеинемическими ПНП, а с клинической точки зрения может обуславливать недостаточную эффективность терапии парапротеинемических полиневропатий. Действительно, согласно результатам проведённых исследований, МГНЗ-демиелинизирующие полиневропатии имеют отличительные особенности в характере течения болезни, и в меньшей степени, чем идиопатическая ХВДП, отвечают на иммуносупрессивную терапию [157;166]. С другой стороны, по сравнению с МГНЗ, хроническая ПНП при ЛПЗ также характеризуется достоверно более грубой дегенерацией аксонов, и кроме того - менее выраженными процессами демиелинизации ( $p=0,0454$ ) [185;186;188].

Более выраженный вторичный аксональный компонент ПНП описывается и другими исследователями [66]. Вероятно, данная ситуация

обусловлена развитием системного амилоидоза и, в его рамках, амилоидного поражения периферических нервов, что характерно для множественной миеломы и других ЛПЗ. В нашей работе морфологическое исследование не проводилось, однако оно несомненно является перспективным в плане выяснения деталей патогенеза парапротеинемических ПНП, в том числе сопоставления морфологических данных с клиническими и нейрофизиологическими.

Очевидно, что аксональная дегенерация при ЛПЗ ассоциирована со стойким двигательным дефицитом. Это хорошо прослеживалось на двух больных с РОEMS-синдромом, которым проводилась патогенетическая терапия: на фоне нескольких курсов полихимиотерапии отмечалось не только замедление прогрессирования заболевания, но и улучшение функционального статуса (например, пациент М. до лечения был прикован к постели и не передвигался, а после терапии получил возможность самостоятельно вставать на ноги и ходить с опорой на ходунки). Однако дистальные парезы кистей и стоп по своей выраженности остались прежними (в неврологическом статусе – «петушиная походка» и «когтистая лапа»), без существенной динамики. Электрофизиологическая картина при этом практически не изменилась: амплитуды М-ответов оставались крайне низкими, а улучшение было связано с уменьшением демиелинизации, в том числе уменьшением выраженности блоков проведения.

В завершении работы мы поставили задачу разработать алгоритм диагностики хронических демиелинизирующих полиневропатий, ассоциированных с моноклональной секрецией. Предложенный алгоритм включает в себя ЭМГ-скрининг хронической полиневропатии на демиелинизирующую и аксональную формы, а при подтверждении первого варианта подразумевает расширенный протокол электрофизиологического исследования для оценки на предмет

соответствия критериям ХВДП (EFNS/PNS, 2010). Этот шаг позволяет выделить интересующую группу пациентов, однако стоит отметить, что эти критерии оказались не информативны в отношении дифференцировки между ХВДП и парапротеинемическими демиелинизирующими полиневропатиями. Дополнительную помощь оказывают те клинические факторы, которые были выявлены в процессе сравнительного исследования, и характеризуют парапротеинемические ПНП. Ключевое значение в алгоритме придаётся электрофорезу с иммунофиксацией, который, как уже было отмечено выше, позволяет в 100% случаев выявлять моноклональную секрецию, даже в следовых количествах. Выявление последней определяет абсолютную необходимость в направлении пациента на расширенное гематологическое обследование. Предложенный алгоритм диагностики хронических демиелинизирующих полиневропатий позволяет установить их нозологическую принадлежность в оптимальные сроки, и вовремя назначить адекватную патогенетическую терапию.

**Выводы:**

1. Идиопатическая хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия в структуре хронических демиелинизирующих полиневропатий выявляется у каждого второго пациента. Моноклональная секрция наблюдается в трети случаев хронической демиелинизирующей полиневропатии, причём в каждом втором случае она является следствием наличия у больного лимфопролиферативного заболевания.
2. Применение рутинного электрофореза в половине случаев парапротеинемических полиневропатий не позволяет выявить патологическую секрцию иммуноглобулинов. Наиболее информативным (100% точность) является иммунохимическое исследование. Для демиелинизирующей полиневропатии при лимфопролиферативных заболеваниях характерна гипоальбуминемия ( $p=0,0039$ ) и повышение содержания белковых фракций (для  $\alpha_1$   $p=0,0208$ ; для  $\beta$   $p=0,0036$ ; для  $\gamma$   $p=0,0061$ ). Дифференцировать полиневропатию при моноклональной гаммапатии неясного значения с таковой при лимфопролиферативных заболеваниях по уровню общих иммуноглобулинов класса G, M и A не представляется возможным.
3. Наличие моноклональной гаммапатии (вследствие моноклональной гаммапатии неясного значения или лимфопролиферативного заболевания) у больных с хронической демиелинизирующей полиневропатией ассоциировано с прогрессирующим течением заболевания без резких обострений ( $p=0,0009$ ), симметричностью клинических проявлений ( $p=0,0361$ ), большей частотой встречаемости болезненных парестезий в конечностях ( $p=0,0191$ ), трофических нарушений кожи нижних конечностей ( $p=0,005$ ), признаков вегетативной дисфункции ( $p=0,0001$ ), а также более грубыми чувствительными нарушениями ( $p=0,0003$ ). При этом, по клинико-anamnestическим характеристикам, хронические демиелинизирующие полиневропатии, ассоциированные с

моноклональной гаммапатией неясного значения и лимфопролиферативными заболеваниями между собой ничем не отличаются.

4. Показано, что по сравнению с идиопатической хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатией, моноклональная гаммапатия ассоциирована с более грубым вторичным поражением аксонов двигательных нервов (в большей степени – малоберцового нерва) ( $p=0,0369$ ) и смешанным поражением аксонов ( $p=0,0032$ ) и миелиновой оболочки сенсорных нервов ( $p=0,0001$ , наиболее информативен в этом случае – срединный нерв).

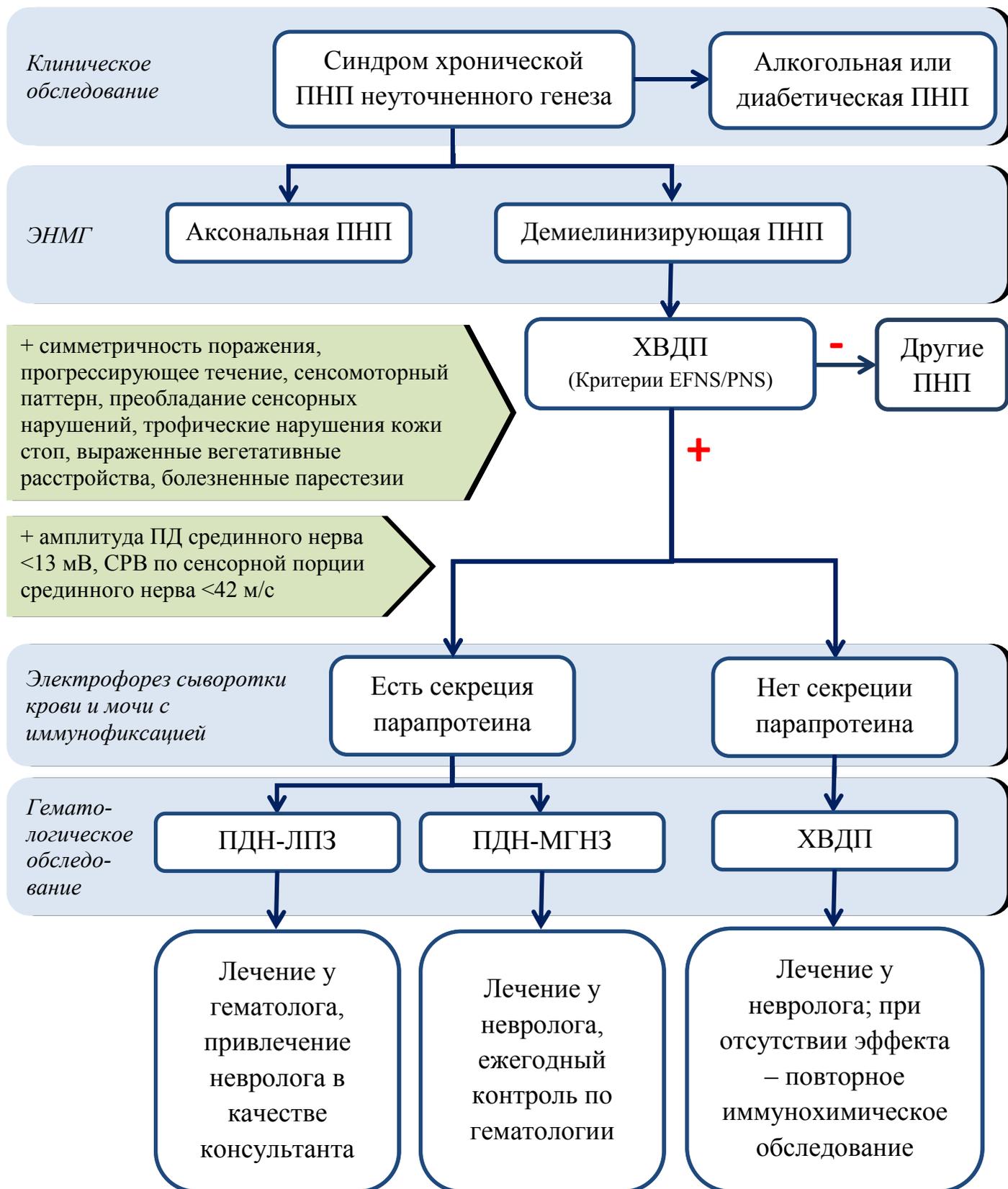
5. Установлено, что по сравнению с моноклональной гаммапатией неясного значения, хроническая полиневропатия при лимфопролиферативных заболеваниях характеризуется менее грубыми процессами демиелинизации ( $p=0,0454$ ). ROEMS-синдром в своем дебюте клинически и электрофизиологически манифестирует как идиопатическая хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (в 4 случаях из 5) и может быть распознан только при проведении электрофореза с иммунофиксацией.

6. Общепринятые клинические и электрофизиологические диагностические критерии хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии (EFNS/PNS, 2010) обладают низкой чувствительностью и специфичностью, и не позволяют дифференцировать данную нозологию от демиелинизирующих полиневропатий при моноклональной гаммапатии неясного значения или лимфопролиферативных заболеваниях. Предложенный в данной работе алгоритм диагностики хронических демиелинизирующих полиневропатий позволяет установить их нозологическую принадлежность в сжатые сроки.

**Практические рекомендации:**

1. Всем пациентам с клинико-электромиографической картиной демиелинизирующей полиневропатии необходимо проводить иммунохимическое обследование белков сыворотки с выполнением иммунофиксации. Проведение этого более чувствительного метода также показано пациентам с гипоальбуминемией и отклонениями в содержании белковых фракций, ранее выявленных при рутинном электрофорезе.
2. При выявлении моноклональной секреции любого уровня (включая следовой), пациенту необходимо провести тщательное гематологическое обследование для исключения лимфопролиферативного заболевания. При подтверждении этого диагноза, ведение пациента осуществляется гематологом с привлечением невролога в качестве врача-консультанта.
3. При подтверждении моноклональной гаммапатии неясного значения, дальнейшее ведение пациента осуществляется неврологом, с обязательным ежегодным контрольным обследованием у гематолога.
4. При атипичном течении хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии (острое начало заболевания), наличии системных симптомов (кожный синдром, гепато-, спленомегалия, эндокринопатия), отсутствии положительной динамики на фоне адекватно проводимой терапии и отсутствии патологической секреции при однократном исследовании, целесообразно повторное иммунохимическое обследование с проведением иммунофиксации.
5. Целесообразно использование предложенного алгоритма дифференциальной диагностики при выявлении у пациента клинико-электрофизиологической картины хронической демиелинизирующей полиневропатии.

**Рисунок 11. Алгоритм диагностики и ведения демиелинизирующих парапротеинемических полиневропатий.**



**ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ**

ГКГС – главный комплекс гистосовместимости

ЛПЗ – лимфопролиферативное заболевание

МВ – макроглобулинемия Вальденстрема

МГНЗ – моноклональная гаммапатия неопределенного значения

ММ – множественная миелома

МС – моноклональная секреция

ПД – потенциал действия

ПДН – парапротеинемическая демиелинизирующая полиневропатия

ПНП – полиневропатия

СГБ – синдром Гийена-Барре

СРВ – скорость распространения возбуждения

ФНО-а – фактор некроза опухоли - альфа

ХВДП – хроническая воспалительная демиелинизирующая

полиневропатия

ЭНМГ – электронейромиография

ЭФ – электрофорез белков сыворотки

CASPR1 –комплекс контактин1/контактин-ассоциированный белок1

DADS (Distal Acquired Demyelinating Symmetric Neuropathy) - дистальная приобретенная демиелинизирующая симметричная ПНП

EFNS/PNS – European Federation of Neurological Societies / Peripheral Nerve Society

IMWG – International Myeloma Working Group

INCAT – Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment

IvIg – внутривенный иммуноглобулин

NF155 – нейрофасцин 155

NIS – neuropathy impairment score

ODSS – overall disability sum score

POEMS – polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein and skin changes.

**Список использованной литературы.**

1. Аверочкин А.И., Мозолевский Ю.В., Штульман Д.Р. Заболевания периферической нервной системы. // В кн.: Болезни нервной системы: Руководство для врачей. — М.: Медицина. — 2001. — Т.1. — 459-523 с.
2. Гехт Б.М., Касаткина Л.Ф., Самойлов М.И. и др. Электромиография в диагностике нервно-мышечных заболеваний. — Таганрог: Издательство ТГРУ, 1997. — 369 с.
3. Голубева В.В., Мозолевский Ю.В., Азимова Ю.Э. и др. Полиневропатия в структуре РОEMS-синдрома при остеосклеротической форме миеломной болезни // Неврологический журнал. — 2003. — Т. 8. — № 1. — С. 32—36.
4. Завалишин И.А., Спириин Н.Н., Бойко А.Н. и др. Хронические нейроинфекции. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 560 с.
5. Заволоков И.Г. Клинико-патогенетические варианты полиневропатий и их лечение: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 1996. — 22 с.
6. Зенков Л.Р., Ронкин М.А. Функциональная диагностика нервных болезней — М.: Медицина, 1991. — 640 с.
7. Зиновьева О.Е., Ангельчева О.И. Вопросы патогенеза и лечения алкогольной полиневропатии // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. — 2009. — №2. — С. 73-76.
8. Зиновьева О.Е., Салтыкова Б.Б., Горбачева Ф.Е. и др. Особенности патогенеза и клинических проявлений дистальной диабетической невропатии у больных сахарным диабетом типов 1 и 2 // Неврологический журнал. — 2006. — № 5. — С. 14-20.

9. Касаткина Л.Ф., Гильванова О.В. Электромиографические методы исследования в диагностике нервно-мышечных заболеваний. Игольчатая электромиография. — М.: Медика, 2010. — 416 с.
10. Клодзинский А.А., Рыжко В.В., Соркина О.М. и др. ROEMS-синдром (описание наблюдения и обзор литературы) // Клиническая онкогематология. — 2008. — Т. 1. — № 2. — С. 145-155.
11. Команцев В.Н., Заболотных В.А. Методические основы клинической электронейромиографии. — СПб.: Лань, 2001. — 350 с.
12. Левин О.С. Полиневропатии. — М.: МИА, 2005. — 496 с.
13. Меркулова Д.М. Механизмы формирования и проблемы реабилитации типичных и атипичных форм приобретенных демиелинизирующих полиневропатий: Дис. ... д-ра мед. наук. — М.: 2000. — 358 с.
14. Меркулова Д.М., Андреева Н.Е., Меркулов Ю.А. и др. Невропатии на фоне моноклональной гаммапатии неопределенного значения // Неврологический журнал. — 2008. — № 2. — С. 48-52.
15. Меркулова Д.М., Чернова П.А., Меркулов Ю.А. и др. Патолофизиологические механизмы формирования полиневропатии при парапротеинемии // Патогенез. — 2008. — Т. 6. — № 4. — С. 37-41.
16. Мозолевский Ю.В. Лечение острой и хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулоневропатии // Русский медицинский журнал. — 2001. — Т. 9. — № 7-8. — С. 10-18.
17. Мозолевский Ю.В. Синдром ROEMS // Неврологический журнал. — 2004. — Т. 9. — № 1. — С. 9-14.
18. Мозолевский Ю.В., Дубанова Е.А., Иванов М.И. Клиника и лечение хронической воспалительной демиелинизирующей

полирадикулоневропатии // Журнал невропатологии и психиатрии. — 1992. — № 2. — С. 6-9.

19. Никитин С.С. Магнитная стимуляция в диагностике и лечении болезней нервной системы: руководство для врачей. — М.: САШКО, 2003. — 738 с.

20. Строков И. А. Диабетическая невропатия: взгляд невролога, поздние осложнения сахарного диабета, новые возможности диагностики и лечения. Симпозиум в рамках 4 конгресса терапевтов, Москва, 4 декабря 2009 г. // Вестник семейной медицины для врачей первичного звена здравоохранения. — 2010. — № 1. — С. 34—36.

21. Супонева Н.А., Никитин С.С., Пирадов М.А. и др. Синдром Гийена-Барре и хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия с острым началом: проблемы дифференциальной диагностики // Клин. неврология. — 2009. — № 2. — С. 30-35.

22. Супонева Н.А., Никитин С.С., Пирадов М.А. и др. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия с острым началом и дыхательной недостаточностью // Академия неврологии и инсульта. Альманах №2. — 2008. — С. 127-135.

23. Эсбери А.К., Джиллиант Р.У. Заболевания периферической нервной системы. — М.: Медицина, 1987. — 352 с.

24. Adams D., Said G. Ultrastructural characterization of the M protein in nerve biopsy of patients with POEMS syndrome // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. — 1998. — Vol. 64 (6). — P. 809-812.

25. Ako S., Kanek Y., Higuchi M. et al. Crow-Fukase syndrome – immunoadsorption plasmapheresis effectively lowers elevated interleukin-6 concentration // Nephrol. Dial. Transplant. — 1999. — N. 14. — P. 419-422.

26. Alaedini A., Sander H., Hays A., Latov N. Antiganglioside antibodies in multifocal acquired sensory and motor neuropathy // *Arch. Neurology*. — 2003. — Vol. 60. — P. 42-46.
27. Alkhawajah N.M., Dunnigan S.K., Bril V. Comparison of monoclonal gammopathy of undetermined significance-associated neuropathy and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy patients // *J. Neurol.* — 2014. — Vol. 261 (8). — P. 1485-1491.
28. Arroyo E.J., Scherer S.S. On the molecular architecture of myelinated fibers // *Histochem. Cell. Biol.* — 2000. — Vol. 113 (1). — P. 1-18.
29. Asbury A.K., Arnason B.G., Adams R.D. The inflammatory lesion in idiopathic polyneuritis. Its role in pathogenesis // *Medicine (Baltimore)*. — 1969. — Vol. 48 (3). — P. 173-215.
30. Asseldonk J.H., Franssen H. et al. Multifocal motor neuropathy // *Lancet Neurol.* — 2005. — N 4. — P. 309-319.
31. Bardwick P.A., Zweifler N.J., Gill G.N. et al. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein and skin changes: The POEMS syndrome. Report on two cases and a review of the // *Medicine*. — 1980. — Vol. 59. — P. 311-322.
32. Barohn R.J., Kissel J.T., Warmolts J.R., Mendell J.R. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Clinical characteristics, course and recommendation for diagnostic criteria // *Arch. Neurol.* — 1989. — N 46. — P. 878-884.
33. Berenson J.R., Anderson K.C., Audell R.A. et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: a consensus statement // *Br. J. Haematol.* — 2010. — Vol. 150. — P. 28-38.
34. Bick S., Tschernatsch M., Karg A. et al. Intravenous immunoglobulin inhibits BAFF production in chronic inflammatory demyelinating

polyneuropathy: a new mechanism of action? // *J. Neuroimmunol.* — 2013. — Vol. 256. — P. 84–90.

35. Blade J., Kyle R.A. Multiple myeloma in young patients: clinical presentation and treatment approach // *Leuk. Lymphoma.* — 1998. — Vol. 30. — P. 493– 501.

36. Bosch E.P., Smith B.E. Peripheral neuropathies associated with monoclonal proteins // *Med. Clin. North Am.* — 1993. — Vol. 77 (1). — P. 125-139.

37. Bouchard C., Lacroix C., Plante V. et al. Clinicopathologic findings and prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy // *Neurology.* — 1999. — Vol. 52. — P. 498-503.

38. Boukhris S., Magy L., Khalil M. et al. Pain as a presenting symptom of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy // *J. of neurological sciences.* — 2007. — Vol. 254. — P. 33-38.

39. Bromberg M.B., Feldman E.L., Albers J.W. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: comparison of patients with and without an associated monoclonal gammopathy // *Neurology.* — 1992. — Vol. 42 (6). — P. 1157-1163.

40. Busby M., Donaghy M. Chronic dysimmune neuropathy. A classification, based upon the clinical features of 102 patients // *J. Neurology.* — 2003. — Vol. 250. — P. 714-724.

41. Capasso M., Torrieri F., Di Muzio A. et al. Can electrophysiology differentiate polyneuropathy with anti-MAG/SGPG antibodies from chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy? // *Clin. Neurophysiol.* — 2002. — Vol. 113. — P. 346-353.

42. Chassande B., Leger J.M., Younes-Chennoufi A.B. et al. Peripheral neuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy: correlations between

M-protein antibody activity and clinical/electrophysiological features in 40 cases // *Muscle Nerve*. — 1998. — Vol. 21. — P. 55–62.

43. Chaudhry V., Cornblath D.R., Polydefkis M. et al. Characteristics of bortezomib- and thalidomide-induced peripheral neuropathy // *J. Peripher. Nerv. Syst.* — 2008. — Vol. 13. — P. 275–282.

44. Comi G., Roveri L., Swan A. et al. Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment Group. A randomised controlled trial of intravenous immunoglobulin in IgM-paraprotein associated demyelinating neuropathy // *J. Neurol.* — 2002. — Vol. 249 (10). — P. 1370-1377.

45. Crow R.S. Peripheral neuritis in myelomatosis // *Br. Med. J.* — 1956. — Vol. 2. — P. 802-804.

46. Dalakas M.C. Pathogenesis and treatment of Anti-MAG neuropathy // *Curr. Treat. Options Neurol.* — 2010. — Vol. 12. — P. 71-83.

47. Dalakas M.C., Quarles R.H., Farrer R.G. et al. A controlled study of intravenous immunoglobulin in demyelinating neuropathy with IgM-gammopathy // *Ann. Neurol.* — 1996. — Vol. 40 (5). — P. 792-795.

48. Davis M. The Landry-Guillain-Barrè Syndrome // *SA Nurs. J.* — 1975. — Vol. 42 (12). — P. 22-23.

49. Dayan A.D., Urich H., Gardner-Thorpe C. Peripheral neuropathy and myeloma // *J. Neurol. Sci.* — 1971. — Vol. 14. — P. 21–35.

50. Denier C., Lozeron P., Adams D. et al. Multifocal neuropathy due to plasma cell infiltration of peripheral nerves in multiple myeloma // *Neurology*. — 2006. — Vol. 66. — P. 917–918.

51. De Sousa E.A. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: diagnosis and management // *Expert. Rev. Clin. Immunol.* — 2010. — Vol. 6 (3). — P. 373-380.

52. Devaux J.J., Odaka M., Yuki N. Nodal proteins are target antigens in Guillain-Barre' syndrome // *J. Peripher. Nerv. Syst.* — 2012. — Vol. 17. — P. 62–71.
53. Dispenzieri A. POEMS syndrome // *Blood Rev.* — 2007. — Vol. 21 (6). — P. 285-299.
54. Dispenzieri A. POEMS syndrome: update on diagnosis, risk-stratification, and management // *Am. J. Hematology.* — 2012. — Vol. 87. — P. 805-814.
55. Dispenzieri A. et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome // *Blood.* — 2003. — Vol. 101. — P. 2496.
56. Duggins A., McLeod J., Pollard J. et al. Spinal root and plexus hypertrophy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy // *Brain.* — 1999. — Vol. 122. — P. 1383-1390.
57. Dyck P.J., Lais A.C., Ohta M. et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy // *Meyo Clin. Proc.* — 1975. — Vol. 50. — P. 621-637.
58. Eurelings M., Notermans N., van de Donk N., Lokhorst H.M. Risk factors for hematological malignancy in polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy // *Muscle Nerve.* — 2001. — Vol. 24. — P. 1295-1302.
59. Fassas A.B.-T., Muwalla F., Berryman T. et al. Myeloma of the central nervous system: association with high-risk chromosomal abnormalities, plasmablastic morphology and extramedullary manifestations // *Br. J. Haematol.* — 2002. — Vol. 117. — P. 103-108.
60. Figueroa J.J., Bosch P.E., Dyck P.J.B. et al. Amyloid-like IgM-deposition neuropathy: a distinct clinico-pathologic and proteomic profile disorder // *J. Peripher. Nerv. Syst.* — 2012. — Vol. 17. — P. 182-190.
61. Filosto M., Cotelli M., Todeschini A. et al. Clinical spectrum and evolution of monoclonal gammopathy associated neuropathy: an observational study // *Neurologist.* — 2012. — Vol. 18. — P. 378–384.

62. Feasby T.E., Brown W.F., Gilbert J.J., Hahn A.F. The pathological basis of conduction block in human neuropathies // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 1985. — Vol. 48 (3). — P. 239-244.
63. Feasby T., Hahn A., Kooplan W., Lee D. Central lesions in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy // *Neurology*. — 1990. — Vol. 40. — P. 476-478.
64. Garcia-Sanz R., Montoto S., Torrequebrada A. et al. Waldenstrom macroglobulinaemia: presenting features and outcome in a series with 217 cases // *Br. J. Haematol.* — 2001. — Vol. 115. — P. 575–582.
65. Gilhus N.E., Barnes M.R., Brainin M. *EFNS Handbook Vol. 1.* — Wiley-Blackwell, 2011. — 584 p.
66. Gorson K.C., Ropper A.H. Axonal neuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 1997. — Vol. 63. — P. 163-168.
67. Gorson K.C., Ropper A.H., Weinberg D.H., Weinstein R. Efficacy of intravenous immunoglobulin in patients with IgG monoclonal gammopathy and polyneuropathy // *Arch. Neurol.* — 2002. — Vol. 59 (5). — P. 766-772.
68. Gertz M. Waldenstrom macroglobulinemia: 2013 update on diagnosis, risk stratification and management // *Am. J. Hematol.* — 2013. — Vol. 88. — P. 703-711.
69. Ghandi G. et al. Endocrinopathy in POEMS syndrome: the Mayo Clinic experience // *Mayo Clin. Proc.* — 2007. — Vol. 82. — P. 836.
70. Gosselin S., Kyle R.A., Dyck P.J. Neuropathy associated with monoclonal gammopathies of undetermined significance // *Ann. Neurol.* — 1991. — Vol. 30. — P. 54-61.

71. Greenshields K.N., Halstead S.K., Zitman F.M.P. et al. The neuropathic potential of anti-GM1 autoantibodies is regulated by the local glycolipid environment in mice // *J. Clin. Invest.* — 2009. — Vol. 119. — P. 595-610.
72. Griffin J.W., Li C.Y., Macko C. et al. Early nodal changes in the acute motor axonal neuropathy pattern of the Guillain-Barré syndrome // *J. Neurocytol.* — 1996. — Vol. 25 (1). — P. 33-51.
73. Hafer-Macko C.E., Sheikh K.A., Li C.Y. et al. Immune attack on the Schwann cell surface in acute inflammatory demyelinating polyneuropathy // *Ann. Neurol.* — 1996. — Vol. 39 (5). — P. 625-635.
74. Hafler D.A., Johnson D., Kelly J.J. et al. Monoclonal gammopathy and neuropathy: myelin-associated glycoprotein reactivity and clinical characteristics // *Neurology.* — 1986. — Vol. 36. — P. 75-78.
75. Hahn A.F., Hartung H., Dyck P. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy // *Peripheral. Neuropathy.* — 2005. — Vol. 2. — P. 2221-2255.
76. Hays A.P., Latov N., Takatsu M., Sherman W.H. Experimental demyelination of nerve induced by serum of patients with neuropathy and an anti-MAG IgM M-protein // *Neurology.* — 1987. — Vol. 37. — P. 242-256.
77. Holloway R., Feasby T. To test or not to test? That is the question // *Neurology.* — 1999. — Vol. 53. — P. 1905-1907.
78. Hughes R., Bouche P., Cornblath D. European Federation of Neurological Societies / Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European federation of Neurological Societies and Peripheral Nerve Society // *Eur. J. Neurol.* — 2006. — Vol. 13. — P. 326-332.
79. Imreová H., Pura M. Differential diagnosis of peripheral neuropathy // *Cas. Lek. Cesk.* — 2005. — Vol. 144 (9) . — P. 628-635.

80. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders // *Br. J. Haematol.* — 2003. — Vol. 121. — P. 749-757.
81. Iose S., Misawa S., Kanai K. et al. POEMS syndrome with Guillan-Barre syndrome-like acute onset: a case report and review of neurological progression in 30 cases // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 2011. — Vol. 82 (6). — P. 678-680.
82. Jo H.Y., Park M.G., Kim D.S. et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in children: characterized by subacute, predominantly motor dominant polyneuropathy with a favorable response to the treatment // *Acta Neurol. Scand.* — 2010. — Vol. 121 (5). — P. 342-347.
83. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies / Peripheral Nerve Society guideline on management of paraproteinaemic demyelinating neuropathies // *J. Peripher. Nerv. Syst.* — 2010. — Vol. 15. — P. 185-195.
84. Kaji R. Physiology of conduction block in multifocal motor neuropathy and other demyelinating neuropathies // *Muscle Nerve.* — 2003. — Vol. 27 (3). — P. 285-296.
85. Kaku D.A., England J.D., Sumner A.J. Distal accentuation of conduction slowing in polyneuropathy associated with antibodies to myelinassociated glycoprotein and sulphatedglucuronylparagloboside // *Brain.* — 1994. — Vol. 117. — P. 941-947.
86. Kanai K., Sawai S., Sogawa K. et al. Markedly upregulated serum interleukin-12 as a novel biomarker in POEMS syndrome // *Neurology.* — 2012. — Vol. 79. — P. 575-582.
87. Katz J.S., Saperstein D.S., Gronseth G. et al. Distal acquired demyelinating symmetric neuropathy // *Neurology.* — 2000. — Vol. 54. — P. 615-615.

88. Kelly J.J. The electrodiagnostic findings in peripheral neuropathy associated with monoclonal gammopathy // *Muscle Nerve*. — 1983. — Vol. 6. — P. 504-509.
89. Kelly J.J., Kyle R.A., Miles J.M. et al. The spectrum of peripheral neuropathy in myeloma // *Neurology*. — 1981. — Vol. 31. — P. 24-31.
90. Kissel J.T., Mendell J.R., Cornblath D.R. *Diagnosis and Management of Peripheral Nerve Disorders*. — Oxford University Press, 2001. — 720 p.
91. Kimura J. *Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle: Principles and Practice*. — Oxford University Press, 2001. — 1024 p.
92. Kuijf M., van Doorn P., Tio-Gillen A. et al. Diagnostic value of anti-GM1 ganglioside serology and validation of the INCAT-ELISA // *J. of neurological science*. — 2005. — Vol. 239. — P. 37-44.
93. Kuwabara S., Nakajoma M., Matsuda S., Hattori T. Magnetic resonance imaging at the demyelinating foci in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy // *Neurology*. — 1997. — Vol. 48. — P. 874-879.
94. Kuwahara M., Suzuki H., Samukawa M. et al. Clinical features of CIDP with LM1-associated antibodies // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 2013. — Vol. 84. — P. 573-575.
95. Kyle R. “Benign” monoclonal gammopathy: a misnomer? // *J. Am. Med. Ass.* — 1984. — Vol. 251. — P. 1849-1854.
96. Kyle R. Diagnostic criteria of multiple myeloma // *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* — 1992. — Vol. 6. — P. 347-358.
97. Kyle R.A. Monoclonal gammopathy of undetermined significance // *Blood Rev.* — 1994. — Vol. 8. — P. 135-141.
98. Kyle R.A., Gertz M.A., Witzig T.E. et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma // *Mayo Clin. Proc.* — 2003. — Vol. 78. — P. 21-33.

99. Kyle R.A., Rajkumar S.V. Monoclonal gammopathies of undetermined significance: a review // *Immunol. Rev.* — 2003. — Vol. 194. — P. 112-139.
100. Kyle R., Therneau T. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 346. — P. 564-569.
101. Kyle R.A., Therneau T.M., Rajkumar S.V. et al. Long-term follow-up of IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance // *Blood.* — 2003. — Vol. 102. — P. 3759-3764.
102. Kyle R.A., Therneau T.M., Rajkumar S.V. et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 354. — P. 1362-1369.
103. Labasque M., Hivert B., Nogales-Gadea G. et al. Specific contactin N-glycans are implicated in neurofascin binding and autoimmune targeting in peripheral neuropathies // *J. Biol. Chem.* — 2014. — Vol. 289. — P. 7907-7918.
104. Landgren O., Graubard B.I., Katzmann J.A. et al. Racial disparities in the prevalence of monoclonal gammopathies: a population-based study of 12 482 persons from the national health and nutritional examination survey // *Leukemia.* — 2014. — Vol. 28. — P. 1-27.
105. Landgren O., Weiss B.M. Patterns of monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma in various ethnic / racial groups: support for genetic factors in pathogenesis // *Leukemia.* — 2009. — Vol. 23. — P. 1691-1697.
106. Larue S., Bombelli F., Viala K. et al. Non-anti-MAG DADS neuropathy as a variant of CIDP: clinical, electrophysiological, laboratory features and response to treatment in 10 cases // *Eur. J. Neurol.* — 2011. — Vol. 18. — P. 899-905.

107. Latov N. Diagnosis of CIDP // *Neurology*. — 2002. — Vol. 59 (6). — S. 2-6.
108. Laura M., Leong W., Murray N. et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: MRI study of brain and spinal cord // *Neurology*. — 2005. — Vol. 64. — N. 5. — P. 914-916.
109. Lavenstain B., Dalakas M., Engel W.K. et al. Polyneuropathy in non-secretory osteosclerotic multiple myeloma with immunoglobulin deposition in peripheral nerve tissue // *Neurology*. — 1979. — Vol. 29. — P. 611.
110. Leitch M.M., Sherman W.H., Brannagan T.H. Distal acquired demyelinating symmetric polyneuropathy progressing to classic chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and response to fludarabine and cyclophosphamide // *Muscle Nerve*. — 2013. — Vol. 47. — P. 292-296.
111. Lesprit P., Godeau B., Authier F.J. et al. Pulmonary hypertension in POEMS syndrome: a new feature mediated by cytokines // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1998. — Vol. 157 (3). — P. 907-911.
112. Levine T., Pestronk A., Florence J. et al. Peripheral neuropathies in Waldenstrom's macroglobulinaemia // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 2006. — Vol. 77. — P. 224-228.
113. Maisonobe T., Chassande B., Verin M. et al. Chronic dysimmune demyelinating polyneuropathy: a clinical and electrophysiological study of 93 patients // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 1996. — Vol. 61. — P. 36-42.
114. Mathey E.K., Park S.B., Hughes R.A. et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: from pathology to phenotype // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 2015. — Vol. 86 (9). — P. 973-985.
115. Mauermann M.L., Sorenson E.J., Dispenzieri A. et al. Uniform demyelination and more severe axonal loss distinguish POEMS syndrome from

CIDP // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 2012. — Vol. 83. — N. 5. — P. 480-486.

116. Mäurer M., Kobsar I., Ott T., Martini R. Macrophage-related demyelination in peripheral nerves of mice deficient in the gap junction protein connexin 32 // *Neurosci. Lett.* — 2002. — Vol. 320 (1-2). — P. 17-20.

117. McCombe P.A., Csurhes P.A., Greer J.M. Studies of HLA associations in male and female patients with Guillain-Barre' syndrome (GBS) and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) // *J. Neuroimmunol.* — 2006. — Vol. 180. — P. 172-177.

118. McCombe P.A., Pollard J.D., McLeod J.G. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. A clinical and electrophysiological study of 92 cases // *Brain.* — 1987. — Vol. 110. — P. 1617-1630.

119. McLeod J.G., Pollard J.D., Macaskill P. et al. Prevalence of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in New South Wales, Australia // *Ann. Neurol.* — 1999. — Vol. 46 (6). — P. 910-913.

120. Mygland A., Monstad P., Vedever C. Onset and course of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy // *Muscle Nerve.* — 2005. — N. 31. — P. 589-593.

121. Min J.H., Hong Y.H., Lee K.W. Electrophysiological features of patients with POEMS syndrome // *Clin. Neurophysiol.* — 2005. — Vol. 116. — N. 4. — P. 965-968.

122. Miralles G.D., O'Fallon J.R., Talley N.J. Plasma-cell dyscrasia with polyneuropathy. The spectrum of POEMS syndrome // *N. Engl. J. Med.* — 1992. — Vol. 327. — N. 27. — P. 1919-1923.

123. Misra U.K., Kalita J., Yadav R.K. A comparison of clinically atypical with typical chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy // *Eur. Neurol.* — 2007. — Vol. 58 (2). — P. 100-105.

124. Monaco S., Ferrari S., Bonetti B. et al. Experimental induction of myelin changes by anti-MAG antibodies and terminal complement complex // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* — 1995. — Vol. 54. — P. 96-104.
125. Mrad M., Fekih-Mrissa N., Mansour M. et al. Association of HLA-DR/DQ polymorphism with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) in Tunisian patients // *Transfus. Apher. Sci.* — 2013. — Vol. 49. — P. 623-626.
126. Nakanishi T., Sobue I., Toyokura Y. et al. The Crow-Fukase syndrome: a study of 102 cases in Japan // *Neurology.* — 1984. — Vol. 34. — P. 712-720.
127. Nasu S., Misawa S., Sekiguchi Y. et al. Different neurological and physiological profiles in POEMS syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 2012. — Vol. 83. — P. 476-479.
128. Nobile-Orazio E., Barbieri S., Baldini L. et al. Peripheral neuropathy in monoclonal gammopathy of undetermined significance: prevalence and immunopathogenetic studies // *Acta Neurol. Scand.* — 1992. — Vol. 85. — P. 383-390.
129. Nobile-Orazio E., Marmioli P., Baldini L. et al. Peripheral neuropathy in macroglobulinemia: incidence and antigen-specificity of M proteins // *Neurology.* — 1987. — Vol. 37. — P. 1506-1514.
130. Nobile-Orazio E., Meucci N., Baldini L. et al. Longterm prognosis of neuropathy associated with anti-MAG IgM M-proteins and its relationship to immune therapies // *Brain.* — 2000. — Vol. 123. — P. 710-717.
131. Notermans N., Franssen H., Eurelings M. et al. Diagnostic criteria for demyelinating polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy // *Muscle Nerve.* — 2000. — Vol. 23. — P. 73-79.

132. Ohi T., Kyle R.A., Dyck P.J. Axonal attenuation and secondary segmental demyelination in myeloma neuropathies // *Ann. Neurol.* — 1985. — Vol. 17. — P. 255-261.
133. Ohyama K., Koike H., Iijima M. et al. IgG4-related neuropathy: a case report // *J. Am. Med. Ass. Neurol.* — 2013. — Vol. 70. — P. 502-505.
134. Ormeroid E.C., Waddy H.M., Kermode A.G. et al. Involment of the central nervous system in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a clinical, electrophysiological and magnetic resonance imaging study // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 1990. — Vol. 53. — P. 789-793.
135. Owen R.G., Treon S.P., Al-Katib A. et al. Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's macroglobulinemia // *Semin. Oncol.* — 2003. — Vol. 30. — P. 110-115.
136. Pagnoux C., Guilliven L. Peripheral neuropathy in systemic vasculitides // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 2005. — Vol. 17. — P. 41-48.
137. Pineda A.A., Ogata K., Osoegawa M. et al. A distinct subgroup of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with CNS demyelination and favorable response to immunotherapy // *J. Neurol. Sci.* — 2007. — Vol. 255 (1-2). — P. 1-6.
138. Plasmati R., Pastorelli F., Cavo M. et al. Neuropathy in multiple myeloma treated with thalidomide: a prospective study // *Neurology.* — 2007. — Vol. 69. — P. 573-581.
139. Pourmand R. Autoantibody testing // *J. of neurological sciences.* — 2004. — Vol. 22. — P. 703-717.
140. Querol L., Nogales-Gadea G., Rojas-Garcia R. et al. Antibodies to contactin-1 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy // *Ann. Neurol.* — 2013. — Vol. 73. — P. 370-380.

141. Querol L., Nogales-Gadea G., Rojas-Garcia R. et al. Neurofascin IgG4 antibodies in CIDP associate with disabling tremor and poor response to IVIg // *Neurology*. — 2014. — Vol. 82. — P. 879-886.
142. Rajkumar S.V., Kyle R.A., Therneau T.M. et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance // *Blood*. — 2005. — Vol. 106. — P. 812-817.
143. Ramchandren S., Lewis R.A. An update on monoclonal gammopathy and neuropathy // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* — 2012. — Vol. 12. — P. 102-110.
144. Rasminsky M. The effects of temperature on conduction in demyelinated single nerve fibers // *Arch. Neurol.* — 1973. — Vol. 28 (5). — P. 287-292.
145. Renaud S., Gregor M., Fuhr P. et al. Rituximab in the treatment of polyneuropathy associated with anti-MAG antibodies // *Muscle Nerve*. — 2003. — Vol. 27 (5). — P. 611-615.
146. Rentzos M., Anyfanti C., Kaponi A. et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a 6 year retrospective clinical study of a hospital-based population // *J. of Clinical Neuroscience*. — 2007. — Vol. 14. — P. 229-235.
147. Rentzos M., Angeli A.V., Rombos A. et al. Proinflammatory cytokines in serum and cerebrospinal fluid of CIDP patients // *Neurol. Res.* — 2012. — Vol. 34. — P. 842-846.
148. Richardson P.G., Delforge M., Beksac M. et al. Management of treatment-emergent peripheral neuropathy in multiple myeloma // *Leukemia*. — 2012. — Vol. 26. — P. 595-608.
149. Rinaldi S., Brennan K.M., Goodyear C.S. et al. Analysis of lectin binding to glycolipid complexes using combinatorial glycoarrays // *Glycobiology*. — 2009. — Vol. 19. — P. 789-796.

150. Rinaldi S., Brennan K.M., Willison H.J. Heteromeric glycolipid complexes as modulators of autoantibody and lectin binding // *Prog. Lipid. Res.* — 2010. — Vol. 49. — P. 87-95.
151. Said G. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy // *Neuromuscular disorders.* — 2006. — N. 16. — P. 293-303.
152. Schauf C.L., Davis F.A. Impulse conduction in multiple sclerosis: a theoretical basis for modification by temperature and pharmacological agents // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 1974. — Vol. 37 (2). — P. 152-161.
153. Schneider-Hohendorf T., Schwab N., Uceyler N. et al. CD8+ T-cell immunity in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy // *Neurology.* — 2012. — Vol. 78. — P. 402-408.
154. Sekiguchi Y., Misawa S., Shibuya K. et al. Ambiguous effects of anti-VEGF monoclonal antibody (Bevacizumab) for POEMS syndrome // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 2013. — Vol. 84. — P. 1346-1348.
155. Shimpo S. Solitary myeloma causing polyneuritis and endocrine disorders // *Nippon Rinsho.* — 1968. — Vol. 10. — P. 2444-2456.
156. Silverstein A., Doniger D.E. Neurologic complications of myelomatosis // *Arch. Neurol.* — 1963. — Vol. 9. — P. 534-544.
157. Simmons Z., Albers J.W., Bromberg M.B., Feldman E.L. Presentation and initial clinical course in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: comparison of patients without and with monoclonal gammopathy // *Neurology.* — 1993. — Vol. 43 (11). — P. 2202-2209.
158. Sójka M., Gajos A., Pigońska J. et al. Guillain-Barré syndrome as the first manifestation of POEMS syndrome // *Neurol. Neurochir. Pol.* — 2012. — Vol. 46. — N. 3. — P. 284-287.
159. Stork A.C.J., Jacobs B.C., Tio-Gillen A.P. et al. Prevalence, specificity and functionality of antiganglioside antibodies in neuropathy associated with

- IgM monoclonal gammopathy // *J. Neuroimmunol.* — 2014. — Vol. 268. — P. 89-94.
160. Sung J.Y., Kuwabara S., Ogawara K. et al. Patterns of nerve conduction abnormalities in POEMS syndrome // *Muscle Nerve.* — 2002. — Vol. 26. — N. 2. — P. 189-193.
161. Tackenberg B., Lünemann J.D., Steinbrecher A. et al. Classifications and treatment responses in chronic immune-mediated demyelinating polyneuropathy // *Neurology.* — 2007. — Vol. 68 (19). — P. 1622-1629.
162. Takatsuki K., Yodoi J., Wikasaka K. et al. Plasma cell dyscrasia with polyneuritis and an endocrine anomaly: endocrinological study of a new syndrome // *Nippon Rinsho.* — 1974. — Vol. 50. — P. 2444-2456.
163. Takigawa T., Yasuda H., Kikkawa R. et al. Antibodies against GM1 ganglioside affect K<sup>+</sup> and Na<sup>+</sup> currents in isolated rat myelinated nerve fibers // *Ann. Neurol.* — 1995. — Vol. 37 (4). — P. 436-442.
164. Tatum A.H. Experimental paraprotein neuropathy, demyelination by passive transfer of human IgM anti-myelin-associated glycoprotein // *Ann. Neurol.* — 1993. — Vol. 33. — P. 502-506.
165. Vallat J.M., Magy L., Richard L. et al. Contribution of electron microscopy to the study of neuropathies associated with an IgG monoclonal paraproteinemia // *Micron.* — 2008. — Vol. 39. — P. 61-70.
166. Vallat J.M., Magy L., Sindou P. et al. IgG neuropathy: an immunoelectron microscopic study // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* — 2005. — Vol. 64. — P. 386-390.
167. Vallat J.M., Sommer C., Magy L. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: diagnostic and therapeutic challenges for a treatable condition // *Lancet Neurol.* — 2010. — Vol. 9 (4). — P. 402-412.

168. Vallat J.M., Tabaraud F., Sindou P. et al. Myelin widenings and MGUS-IgA: an immunoelectron microscopic study // *Ann. Neurol.* — 2000. — Vol. 47. — P. 808-811.
169. Vernino S., Wolfe G. Antibody testing in periferal neuropaties // *Neurol. clin.* — 2007. — Vol. 25. — N. 1. — P. 29-46.
170. Viala K., Stojkovic T., Doncker A.-V. et al. Heterogeneous spectrum of neuropathies in Waldenstrom's macroglobulinemia: a diagnostic strategy to optimize their management // *J. Peripher. Nerv. Syst.* — 2012. — Vol. 17. — P. 90–101.
171. Vital A., Lagueny A., Julien J. et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with dysglobulinemia: a peripheral nerve biopsy study in 18 cases // *Acta Neuropathol.* — 2000. — Vol. 100 (1). — P. 63-68.
172. Vital A., Nedelec-Ciceri C., Vital C. Presence of crystalline inclusions in the peripheral nerve of a patient with IgA lambda monoclonal gammopathy of undetermined significance // *Neuropathology.* — 2008. — Vol. 28. — P. 526-531.
173. Vital C., Vital A., Bouillot-Eimer S. et al. Amyloid neuropathy: a retrospective study of 35 peripheral nerve biopsies // *J. Peripher. Nerv. Syst.* — 2004. — Vol. 9 (4). — P. 232-241.
174. Watanabe O. et al. Greatly raised vascular endothelial growth factor in POEMS syndrome // *Lancet.* — 1996. — Vol. 347. — P. 702.
175. Watanabe O., Maruyama I., Arimura K. et al. Overproduction of vascular endothelial growth factor / vascular permeability factor is causative in Crow-Fukase (POEMS) syndrome // *Muscle Nerve.* — 1998. — Vol. 21. — P. 1390-1397.
176. Walsh J. The neuropathy of multiple myeloma: an electrophysiological and histological study // *Arch. Neurol.* — 1971. — Vol. 25. — P. 404-414.

177. Willison H., Gregson N., O'Hanlon M., Hughes R. Peripheral nerve antigens // *Peripheral Neuropathy*. — 2005. — Vol. 1. — P. 573-609.
178. Willison H.J., O'Leary C.P., Veitch J. et al. The clinical and laboratory features of chronic sensory ataxic neuropathy with anti-disialosylIgM antibodies // *Brain*. — 2001. — Vol. 124. — P. 1968-1977.
179. Xu Y., Song H., Zhang S., Fan D. Neurophysiologic studies of POEMS syndrome and its related diseases // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. — 2014. — Vol. 94 (5). — P. 356-358.
180. Yamada Y., Sawai S., Misawa S. et al. Multiple angiogenetic factors are upregulated in POEMS syndrome // *Ann. Hematol.* — 2013. — Vol. 92. — P. 245-248.
181. Yeung K.B., Thomas P.K., King R.H. et al. The clinical spectrum of peripheral neuropathies associated with benign monoclonal IgM, IgG and IgA paraproteinaemia. Comparative clinical, immunological and nerve biopsy findings // *J. Neurol.* — 1991. — Vol. 238. — P. 383-391.
182. Yokoi S., Kawagashira Y., Ohyama K. et al. Mononeuritis multiplex with tumefactive cellular infiltration in a patient with reactive lymphoid hyperplasia with increased immunoglobulin G4-positive cells // *Hum. Pathol.* — 2014. — Vol. 45. — P. 427-430.
183. Yuki N., Miyatani N., Sato S. et al. Acute relapsing sensory neuropathy associated with IgM antibody against B-series gangliosides containing a GalNAc beta 1-4(Gal3-2 alpha NeuAc8-2 alpha NeuAc)beta 1 configuration // *Neurology*. — 1992. — Vol. 42. — P. 686-689.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

184. Пирадов М.А., Супонева Н.А., Гинзберг М.А. и др. РОEMS-синдром: обзор литературы и описание клинических наблюдений // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. — 2014. — № 4. — С. 4-10.
185. Гинзберг М.А., Варламова Е.Ю., Рыжко В.В. и др. Клинико-нейрофизиологическое исследование хронической демиелинизирующей полиневропатии, ассоциированной с моноклональной секрецией // Медицинский совет. — 2015. — № 10. — С. 93-96.
186. Гинзберг М.А., Варламова Е.Ю., Рыжко В.В. и др. Клинико-нейрофизиологическое исследование парапротеинемической демиелинизирующей полиневропатии // Сборник материалов II Конгресса неврологов Урала. — 2015. — С. 29-30.
187. Гинзберг М.А., Супонева Н.А., Пирадов М.А. и др. Клинико-лабораторные особенности хронической сенсомоторной полинейропатии, ассоциированной с моноклональной гаммапатией // Сборник материалов VII Научно-практической конференции «Современная гематология. Проблемы и решения». — 2013. — С. 18-19 .
188. Гинзберг М.А., Супонева Н.А., Пирадов М.А. и др. Клинико-нейрофизиологические особенности хронической сенсомоторной полиневропатии, ассоциированной с моноклональной гаммапатией // Сборник материалов III всероссийской конференции с международным участием «Нейроинфекции». — 2013. — С. 56-57.

**Приложение 1. Критерии хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии EFNS/PNS 2010.**

**Диагностические категории ХВДП**

<i>Определённая ХВДП</i>	Клинические критерии I (A или B) и II + электродиагностические критерии I; или Вероятная ХВДП + хотя бы один поддерживающий критерий; или Возможная ХВДП + два и более поддерживающих критериев
<i>Вероятная ХВДП</i>	Клинические критерии I (A или B) и II + электродиагностические критерии II; или Возможная ХВДП + хотя бы один поддерживающий критерий
<i>Возможная ХВДП</i>	Клинические критерии I (A или B) и II + электродиагностические критерии III; или ХВДП (определенная, вероятная, возможная), ассоциированная с сопутствующими заболеваниями

**Клинические критерии ХВДП**

<b>I. Критерии включения</b>
<p><b>A. Типичная ХВДП.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Хроническая прогрессирующая, ступенеобразная или рецидивирующая симметричная проксимальная и дистальная слабость рук и ног, в сочетании с чувствительными нарушениями, развивающаяся в течение не менее 2 месяцев; возможно поражение черепных нервов; и</li> <li>Сухожильные рефлексы на руках и ногах угнетены или отсутствуют.</li> </ul>
<p><b>B. Атипичная ХВДП (ХВДП с определёнными особенностями). Один из нижеследующих вариантов, отличающийся от A.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Преимущественно дистальная (дистальная приобретённая демиелинизирующая симметричная, DADS)</li> <li>Асимметричная (мультифокальная приобретённая демиелинизирующая сенсо-моторная невропатия, MADSAM, или синдром Lewis-Sumner)</li> <li>Фокальная (с вовлечением плечевого или пояснично-крестцового сплетения, или одного и более периферических нервов на одной руке или ноге)</li> <li>Чисто моторная</li> <li>Чисто сенсорная (включая хроническую иммунную сенсорную полирадикулопатию с поражением центральных отростков первичных сенсорных нейронов)</li> </ul>
<b>II. Критерии исключения</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Болезнь Лайма, дифтерия, приём лекарственных препаратов или токсических веществ, способных вызвать невропатию</li> <li>Наследственная демиелинизирующая невропатия</li> <li>Выраженные нарушения работы сфинктеров</li> <li>Мультифокальная моторная невропатия</li> <li>IgM моноклональная гаммапатия с высоким титром антител к миелин-ассоциированному гликопротеину (MAG)</li> <li>Другие причины демиелинизирующей невропатии, включая POEMS синдром, остеосклеротическую миелому, диабетическую и недиабетическую пояснично-крестцовую радикулоплексопатию. Лимфома периферической нервной системы и амилоидоз также могут быть причиной демиелинизации</li> </ul>

Поддерживающие критерии ХВДП	уровень рекомендаций
1. Повышение уровня белка в СМЖ при цитозе <10/mm <sup>3</sup>	А
2. При МРТ - накопление контраста и/или гипертрофия конского хвоста, пояснично-крестцовых или шейных корешков, или плечевого или пояснично-крестцового сплетений	С
3. Чувствительные нарушения по данным электрофизиологического обследования по крайней мере в одном нерве: a. нормальный S-ответ при исследовании n.suralis в сочетании с нарушением амплитуды S-ответа при исследовании n.medianus (исключить карпальный туннельный синдром) или n.radialis, или b. СРВ<80% от НГН (или <70% при амплитуде S-ответа <80% от НГН) или c. задержка ССВП без признаков нарушения ЦНС	GPP
4. Объективное клиническое улучшение на фоне иммуномодулирующей терапии	А
Биопсия нерва: доказательство демиелинизации и/или ремиелинизации по данным электронной микроскопии или анализа расчѐсанных нервных волокон	GPP

### Электродиагностические критерии ХВДП

<p>I. <i>Определённая ХВДП.</i> Требуется наличие крайней мере одного из нижеследующих изменений:</p> <p>A. Увеличение дистальной латентности М-ответа на <math>\geq 50\%</math> свыше ВГН в двух нервах (исключить карпальный туннельный синдром), или</p> <p>B. Замедление СРВ на <math>\geq 30\%</math> ниже НГН в двух нервах, или</p> <p>C. Увеличение латентности F-волны на <math>\geq 30\%</math> свыше ВГН в двух нервах (или на <math>\geq 50\%</math> при амплитуде М-ответа <math>&lt; 80\%</math> от НГН), или</p> <p>D. Отсутствие F-волны в двух нервах, если при исследовании этих нервов амплитуда М-ответа составляет <math>\geq 20\%</math> от НГН + по крайней мере ещё один признак демиелинизации* хотя бы в одном другом нерве, или</p> <p>E. Частичный блок проведения: падение амплитуды негативного пика проксимального М-ответа относительно дистального на <math>\geq 50\%</math>, если амплитуда дистального М-ответа составляет <math>\geq 20\%</math> от НГН, - в двух нервах или в одном нерве + по крайней мере ещё один признак демиелинизации* хотя бы в одном другом нерве, или</p> <p>F. Аномальная темпоральная дисперсия (увеличение длительности негативного пика проксимального М-ответа относительно дистального на <math>&gt; 30\%</math>) по крайней мере в двух нервах, или</p> <p>G. длительность дистального М-ответа (интервал между началом первого негативного пика до возвращения последнего негативного пика к изолинии) увеличена по крайней мере в одном нерве (для n.medianus <math>\geq 6,6</math> мс, n.ulnaris <math>\geq 6,7</math> мс, n.peroneus <math>\geq 7,6</math> мс, n.tibialis <math>\geq 8,8</math>мс)** + по крайней мере ещё один признак демиелинизации* хотя бы в одном другом нерве</p>
<p>II. <i>Вероятная ХВДП</i></p> <p>Падение амплитуды негативного пика проксимального М-ответа относительно дистального на <math>\geq 30\%</math> (исключая n.tibialis posterior), если амплитуда негативного пика дистального М-ответа составляет <math>\geq 20\%</math> от НГН, - в двух нервах, или в одном нерве + по крайней мере ещё один признак демиелинизации* хотя бы в одном другом нерве</p>
<p>III. <i>Возможная ХВДП.</i></p> <p>как при вероятной ХВДП (I), но только в одном нерве</p>

Данные критерии применимы к n.medianus, n.ulnaris (стимуляция ниже локтя), n.peroneus (стимуляция ниже головки малоберцовой кости) и n.tibialis – для тестирования с одной стороны. Если данные критерии не выполняются, следует провести исследование тех же нервов с другой стороны, и/или выполнить стимуляцию n.medianus и n.ulnaris с двух сторон в области подмышечной впадины и точки Эрба. Моторный блок проведения не рассматривается по n.ulnaris на уровне локтя. Для диагностики вероятного блока проведения требуется падение амплитуды М-ответа при стимуляции в точке Эрба на  $\geq 50\%$  по сравнению со стимуляцией на уровне запястья. В процессе ЭНМГ-обследования температура кожи на ладонях должна быть не менее  $33^{\circ}\text{C}$ , и в области наружной лодыжки – не менее  $30^{\circ}\text{C}$  (GPP).

\* применимы для любого нерва любой из критериев А-С

\*\* по данным Iose et al, 2009

НГН – нижняя граница нормы, ВГН – верхняя граница нормы.

**Приложение 2. Шкала невропатических нарушений NIS.**

		Правая сторона	Левая сторона	Сумма	
<b>Краниальные нервы</b>	1. III нерв				
	2. VI нерв				
	3. Слабость мышц лица				
	4. Слабость мышц неба				
	5. Слабость мышц языка				
<b>Мышечная Сила</b>	6. Дыхательная мускулатура				
	7. Сгибание шеи				
	8. Отведение плеча				
	9. Сгибание в локтевом суставе				
	10. Сгибание в локтевом суставе в положении пронации				
	11. Разгибание в локтевом суставе				
	12. Сгибание запястья				
	13. Разгибание запястья				
	14. Сжатие кисти				
	15. Разведение пальцев				
	16. Отведение большого пальца кисти				
	17. Сгибание бедра				
	18. Разгибание бедра				
	19. Сгибание в коленном суставе				
	20. Разгибание в коленном суставе				
	21. Сгибание голеностопного сустава				
	22. Разгибание голеностопного сустава				
	23. Разгибание пальцев стопы				
	24. Сгибание пальцев стопы				
<b>Рефлексы</b>	25. С двуглавой мышцы плеча				
	26. С трёхглавой мышцы плеча				
	27. Карпорадиальный				
	28. Коленный				
	29. Ахиллов				
<b>Чувствительность</b>	В руках	30. Тактильная чувствительность			
		31. Болевая чувствительность			
		32. Вибрационная чувствительность			
		33. Мышечно-суставное чувство			
	В ногах	34. Тактильная чувствительность			
		35. Болевая чувствительность			
		36. Вибрационная чувствительность			
37. Мышечно-суставное чувство					
<b>Общая оценка</b>					

**Мышечная сила** оценивается следующим образом:

0 – норма,

1 – снижение на 25%,

2 – снижение на 50%,

3 – снижение на 75% (3,25 – движение с развитием усилия,

3,5 – движение без развития усилия,

3,75 – сокращения мышц без движения),

4 – паралич.

**Рефлексы** оцениваются как

0 – норма,

1 – снижение,

2 – отсутствие.

\*Для пациентов в возрасте 50 лет и старше снижение ахиллова рефлекса оценивается как 0, отсутствие ахиллова рефлекса оценивается как 1 балл.

**Чувствительность** (оценивается на дистальных фалангах указательного пальца кисти и большого пальца стопы) градуируется следующим образом:

0 – норма,

1 – снижение,

2 – отсутствие.

**Приложение 3. Шкала инвалидизации при воспалительных невропатиях ODSS INCAT.**

**Верхние конечности**

Симптом	Не нарушена	Нарушена, но Возможна	Невозможна
Одевание одежды верхней части тела			
Мытье и расчесывание волос			
Поворот ключа в замке			
Использование вилки/ложки и ножа			
Застегивание пуговиц, замков			

**Нижние конечности**

Симптом	Нет	Есть	Невозможна
Имеете ли какие-либо проблемы с ходьбой?			
Используете ли Вы при ходьбе вспомогательные средства?			
Как вы обычно ходите на расстояние 1м: - без помощи - с палочкой/ костылем или держась за чью-то руку - с двумя палочками/костылями или одной палочкой/костылем и держась за чью-то руку -в кресле-каталке			
Если Вы пользуетесь креслом-каталкой, можете ли вы пройти несколько шагов с помощью?			
Если вы ограничены постелью, можете ли вы сделать несколько целенаправленных движений?			

Баллы оценки инвалидизации в верхних конечностях	Баллы оценки инвалидизации в нижних конечностях
<p>0 - норма</p> <p>1- незначительные симптомы в одной или двух руках, не препятствующие выполнению перечисленных выше функций;</p> <p>2- умеренные симптомы в одной или двух руках, нарушающие любую из перечисленных функций, но выполнение функции сохранено;</p> <p>3- выраженные симптомы в одной или двух руках; невозможность выполнения как минимум одной из перечисленных функций</p> <p>4- выраженные симптомы в обеих руках; невозможность выполнения всех перечисленных функций, но возможность произвести отдельные целенаправленные движения</p> <p>5- выраженные симптомы в обеих руках; отсутствие любых целенаправленных движений.</p>	<p>0 - ходьба не нарушена</p> <p>1- ходьба нарушена, но не выглядит нарушенной</p> <p>2- ходьба самостоятельная и выглядит нарушенной</p> <p>3- использование вспомогательных средств с одной стороны при ходьбе на 10 м (25 шагов)</p> <p>4- использование вспомогательных средств с двух сторон при ходьбе на 10 м (25 шагов)</p> <p>5- для перемещения на 10 м (25 шагов) использование кресла-каталки</p> <p>6- при перемещении использование только кресла-каталки, невозможность стоять и пройти несколько шагов при помощи, но сохранена возможность выполнения целенаправленных движений</p> <p>7- ограничение движений креслом-каталкой или кроватью, отсутствие целенаправленных движений в ногах.</p>

**Приложение 4. Шкала для клинической диагностики нейропатической боли или нейропатического компонента болевого синдрома DN 4.**

**Вопрос 1:** Соответствует ли боль, которую испытывает пациент, одному или нескольким из следующих определений?

1. Ощущение жжения
2. Болезненное ощущение холода
3. Ощущение как от ударов током

**Вопрос 2:** Сопровождается ли боль одним или несколькими из следующих симптомов в области ее локализации?

4. Пощипыванием, ощущением ползания мурашек
5. Покалыванием
6. Онемением
7. Зудом

**Вопрос 3:** Локализована ли боль в той же области, где осмотр выявляет один или оба следующих симптома:

8. Пониженная чувствительность к прикосновению
9. Пониженная чувствительность к покалыванию

**Вопрос 4:** Можно ли вызвать или усилить боль в области ее локализации:

10. проведя в этой области кисточкой

**Сумма баллов** (количество ответов «Да»): \_\_\_\_\_

Если сумма составляет 4 и более баллов, это указывает на то, что боль у пациента является нейропатической, или имеется нейропатический компонент боли (при смешанных ноцицептивно-нейропатических болевых синдромах).