

*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

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2015

**Работа выполнена** в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии»

**Научные руководители:**

член-корреспондент РАН, профессор,  
доктор медицинских наук

**Пирадов Михаил Александрович**

доктор медицинских наук

**Супонева Наталья Александровна**

**Официальные оппоненты:**

**Зиновьева Ольга Евгеньевна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Меркулов Юрий Александрович**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», врач-невролог высшей категории Неврологического центра имени Б.М. Гехта Центральной клинической больницы № 2 имени Н.А. Семашко открытого акционерного общества «Российские железные дороги»

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Защита состоится** «26» апреля 2016 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д.001.006.01 при ФГБНУ НЦН по адресу: 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ НЦН:  
125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80 и на сайте [www.neurology.ru](http://www.neurology.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 года

Ученый секретарь  
диссертационного совета Д 001.006.01,  
кандидат медицинских наук

Е.В. Гнедовская

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы и степень ее разработанности

В обширной группе заболеваний периферического нейро-моторного аппарата, согласно существующей статистике, более 60% составляют хронические полиневропатии (ПНП) (Gorsonetal, 1997). Несмотря на современные возможности диагностики и установления этиологии, 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% (Левин О.С., 2005; ImreovaH. etal, 2005).

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 трудностей не вызывает (Зиновьева О.Е. и др., 2006; Строков И.А. и др., 2010). 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 (MisraU.K. etal., 2007; DeSousa E.A., 2010; Vallat J.M. etal., 2010).

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 секреция). Выявить моноклональную секрецию 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 парапротеинемий, ассоциированных с полиневропатий, противоречивы, поскольку их выявляемость осложнена из-за недостаточного уровня информированности врачей поликлинического звена.

Парапротеинемические демиелинизирующие полиневропатии (ПДН) по клиническим и электрофизиологическим признакам часто не отличаются 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 РОЕМС синдром, редкая патология, проявляющаяся хронической прогрессирующей ПНП. Диагностика РОЕМС - синдрома чаще всего представляет большие трудности.

Уточнение этиологии и патофизиологических механизмов показывает, что 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. В связи с этим была сформулирована **цель исследования**: 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 клиническо-нейрофизиологическое и иммунологическое исследование пациентов с демиелинизирующими полиневропатиями, ассоциированными с моноклональными гаммапатиями. На основании полученных данных выделены клиническо-

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.

#### **Теоретическая и 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 клиничко-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, ROEMS-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 ROEMS-синдромом жизнь и улучшить их функциональный статус.

#### **Степень достоверности и апробация работы**

Достоверность полученных результатов определяется количеством наблюдений, постановкой цели и задач, соблюдением критериев включения пациентов в исследование, использованием в работе современных методов иммунохимического и электрофизиологического обследования, применением статистического анализа.

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 и образовательного отдела, лаборатории клинической нейрофизиологии, лаборатории патологической анатомии, лаборатории нейроурологии и уродинамики ФГБНУ «Научный центр неврологии» 2 октября 2015 года, протокол № 10. 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 работы:**

Полученные результаты внедрены в практику работы научно-консультативного отделения и лаборатории клинической нейрофизиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии».

#### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, в том числе 2 печатные работы в рецензируемых журналах, рекомендованных 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.



## МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

Исключались из исследования все пациенты, имевшие:

1. хроническую печеночную или почечную недостаточность в стадии декомпенсации;
2. сахарный диабет, хронический алкоголизм;
3. наследственную моторно-сенсорную ПНП (по данным семейного анамнеза);
4. противопоказания к проведению ЭНМГ-обследования.



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

Таким образом, в исследование были включены 60 пациентов, клинико-нейрофизиологическая картина, которых соответствовала вероятной/достоверной ХВДП (по критериям EFNS/PNS, 2010).

По результатам скринингового электрофоретического исследования белков сыворотки крови и мочи с иммунофиксацией, была выделена группа пациентов с хронической демиелинизирующей ПНП и моноклональной секрецией (**группа 2**,  $n=30$ , ср. возраст  $52\pm 14,2(30-84)$ , М: Ж 2,75:1), и сформирована группа сравнения, состоящая из пациентов с ХВДП, без моноклональной секреции (**группа 1**,  $n=30$ , ср. возраст  $51,5\pm 16,5(20-78)$ , М: Ж 1:1). Детальное обследование пациентов группы 2, проведённое в ФГБУ Гематологическом научном центре 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 МГНЗ (16 человек, 53,3 %, ср. возраст  $46,5\pm 13,1(30-74)$ , М: Ж 4,33:1) были отнесены в **группу 2а**, с ЛПЗ – в **группу 2б** (14 человек, 46,7%, ср. возраст  $55,0\pm 15,1(32-84)$ , М: Ж 1,8:1).

В исследовании использовались следующие диагностические методы:

### **1. Клинический неврологический осмотр**

При исследовании неврологического статуса оценивались следующие показатели: наличие и распределение мышечной слабости, степень выраженности мышечных атрофий, состояние рефлекторной сферы, чувствительные функции, наличие трофических нарушений, а также признаков вегетативной дисфункции.

Все клинические показатели были оценены по 3-хбальной шкале, где 0 - отсутствие, 1 – незначительная или умеренная выраженность, 2 - наибольшая выраженность патологического признака.

Для оценки степени неврологического дефицита использовалась шкала невропатических нарушений (Neuropathy Impairment Score - NIS). Для выявления невропатического компонента болевого синдрома использовался опросник DN4. С целью сепаратной оценки инвалидизации в руках и ногах использовалась специализированная шкала инвалидизации (Overall Disability SumScore – ODSSINCAT).

## **2. Нейрофизиологические методы**

Функциональное состояние периферических нервов исследовалось с использованием стимуляционной ЭНМГ на четырёхканальном электромиографе экспертного класса «Keypoint» (Medtronic, Дания). Исследование проводилось по стандартной методике (J.Kimura, 2001). Исследовались двигательные порции п.п. medianus, ulnaris, peroneus и tibialis и чувствительные порции п.п. medianus, ulnaris, peroneussuperficialis и suralis. Осуществлялась оценка основных ЭНМГ-параметров: характеристик М-волны (терминальная латентность, амплитуда негативной фазы, наличие блоков проведения и дисперсии) и ПД чувствительных нервов (антидромным методом - амплитуда от пика до пика), значений скоростей проведения возбуждения по моторным и сенсорным волокнам (СРВ). За нормативные значения принимались критерии, опубликованные Kimura (2001); блок проведения возбуждения (БП) диагностировался по международным критериям (EFNS, 2010).

## **3. Лабораторные методы**

1) 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, КФК,  $\gamma$ -ГТ, АСТ, АЛТ, кальция, калия); ревматологические пробы (определение С-реактивного белка, РФ, антистрептолизина-О).

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

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 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. Данные представлены в виде средних арифметических значений и стандартных отклонений ( $M + SD$ ), абсолютных и относительных значений (%), медиан ( $Me$ ), верхнего и нижнего квартилей ( $LQ$ ,  $UQ$ ). Использовались критерии Спирмена, Манна-Уитни и др. Различия считались значимыми при уровне  $p < 0,05$ . Анализ прогностической значимости параметров осуществлялся с использованием ROC-анализа пакета программ MedCalc 12.2.1 (MedCalcSoftware, Бельгия). 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.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН (номер протокола 1/13 от 13.02.13 г.). Все участники перед выполнением исследования прошли процедуру подписания информированного согласия.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Одной из важных задач нашей работы было определение частоты выявляемости моноклональной секреции (МС) среди пациентов с синдромом хронической демиелинизирующей полиневропатии. Для решения этой задачи мы обследовали 153 пациента, обратившихся в научно-консультативное отделение ФГБНУ НЦ неврологии с направительным диагнозом «хроническая сенсомоторная ПНП неясного генеза», из которых у 96 больных клинико-нейрофизиологическая картина соответствовала вероятной/достоверной ХВДП (по критериям EFNS/PNS, 2010). Из 96 больных при электрофорезе (ЭФ) с иммунофиксацией белков сыворотки крови у 30 больных была обнаружена моноклональная секреция. Т.о., соответственно нашим данным, МС выявляется у трети больных с подозрением на ХВДП.

Анализ результатов рутинного электрофореза белков сыворотки крови (ЭФ) у больных с хронической демиелинизирующей полиневропатией с (группа 2, подгруппы 2а и 2б) и без моноклональной секреции (группа 1). Сравнение **уровня белковых фракций в 1-ой и 2-ой группах не обнаружило** значимых различий. Однако качественный анализ белков сыворотки крови в выделенных группах показал, что для 2-ой группы характерно снижение уровня IgA и повышение уровня IgM, чего не отмечалось ни у одного пациента группы 1 ( $p=0,0351$ ). Так же не было выявлено различий **уровня белковых фракций между группами 1 и 2а.** В то же время, при сравнении групп 1 и 2б по этому показателю было выявлено достоверное 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 1-ой группы. 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 ( $p=0,0086$ ).

Сравнение результатов ЭФ белков сыворотки крови в группах 2а и 2б показало, что гипоальбуминемия в группе 2б отмечалась чаще, чем в группе 2а ( $p=0,0047$ ). 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 достоверно чаще, чем в группе 2а ( $p=0,0394$ ).

Результаты иммунохимического исследования. По данным иммунохимического исследования, в группе 2а М-градиенты были представлены парапротеинами Мк, Гк, G $\lambda$  и, по одному случаю, М $\lambda$  и А $\lambda$ . Следует отметить, что моноклональная секреция парапротеина класса А в 5 из 6 случаев была выявлена в группе больных ЛПЗ, в связи с чем целесообразно провести оценку прогностической значимости данного показателя на большей выборке. Уровень секреции М-протеина в большинстве случаев был невысоким, у 9 (56,25%)

пациентов был выявлен следовой уровень секреции парапротеина. 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.

*Таким образом,* рутинное электрофоретическое исследование не выявляет каких-либо различий в уровне белковых фракций в группах больных ХВДП и ПДН, ассоциированной с 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,Г) 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 M-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.

**Таблица 1. Результаты иммунохимического исследования белков сыворотки и окончательные диагнозы пациентов группы 2**

	Пациент	Класс и тип ИГ	Уровень секреции М-протеина, г/л	Диагноз
Гр. 2а	О.	Gκ	1,9	МГНЗ
	Рж.	Gκ	Следы	МГНЗ
	Д.	Gκ	2,9	МГНЗ
	Ч.	Gκ	3,3	МГНЗ
	Шг.	Gκ	4,1	МГНЗ
	Шл.	Gκ	6,8	МГНЗ
	Хм.	Gλ	Следы	МГНЗ
	Хс.	Gλ	Следы	МГНЗ
	У.	Gλ	Следы	МГНЗ
	Дч.	Mκ	Следы	МГНЗ
	В.	Mκ	2,1	МГНЗ
	Ат.	Mκ	5,7	МГНЗ
	С.	Mλ	Следы	МГНЗ
	Пк.	M?	Следы	МГНЗ
	Рс.	M и G*	Следы	МГНЗ
Гр. 2б	Б.	Aλ	Следы	МГНЗ
	Мц.	Aλ	Следы	POEMS
	Ж.	Aλ	Следы	POEMS
	Шк.	Aλ	Следы	POEMS
	Р.	Aλ	3,2	Миеломная болезнь
	Гр.	Aκ	47,6	Миеломная болезнь
	Ос.	Mκ	Следы	POEMS
	Грц.	Mκ	3,8	Миеломная болезнь
	А.	Mκ	5,8	Болезнь Вальденстрема
	Б.	Mλ	14,2	Лимфома
Мз.	Gλ	7,2	Миеломная болезнь	

Я.	Gλ	11,1	Миеломная болезнь
Л.	Gλ	Следы	POEMS
Кв.	Gλ	28,2	Миеломная болезнь
Кр.	Gκ	56,2	Миеломная болезнь

\*Биклональный тип секретиции иммуноглобулинов

Клиническая оценка пациентов с хроническими демиелинизирующими полиневропатиями. Для выявления клинических различий между 1-ой и 2-ой группами мы проанализировали демографические показатели, длительность заболевания, варианты течения болезни, жалобы больных и данные неврологического осмотра.

**Сравнение демографических показателей и характера течения заболевания** в выделенных группах.

Результаты анализа не выявили значимых различий по возрасту во всех сопоставляемых группах.

В отношении распределения по половому признаку наблюдается иная ситуация. При том, что количество мужчин и женщин в первой группе было равным (15/15), во 2-ой группе наметилась тенденция к преобладанию мужчин (22/8) ( $p=0,0631$ ), которая в подгруппе 2а достигла уровня достоверности ( $p=0,0386$ ). В обеих группах ПДН преобладали больные мужского пола: 13 пациентов (81,3%) в группе 2а и 9 пациентов (64,3%) в группе 2б ( $p=0,2945$ ).

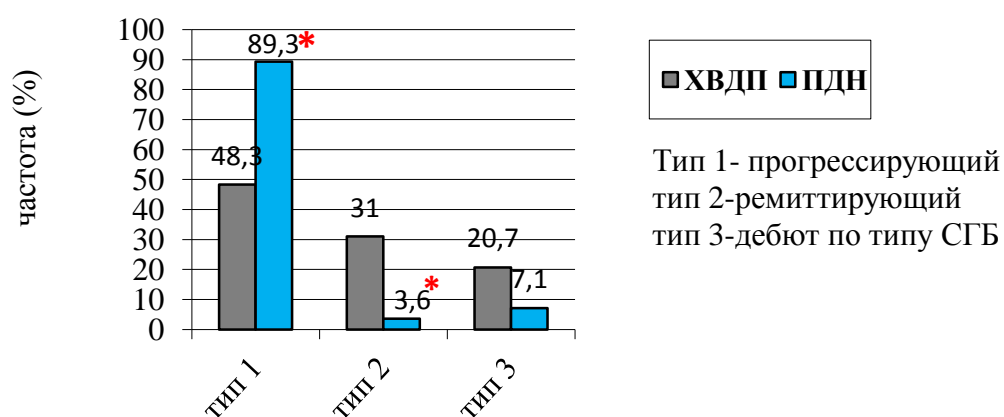
Длительность болезни на момент обращения во 2-ой группе была достоверно больше, чем в первой, в среднем составляя 1,5 и 0,5 года соответственно ( $p=0,0262$ ). Эти различия были характерны и для обеих подгрупп внутри 2-ой группы. Так продолжительность болезни в группе 2а была в среднем 1,25 года, а в группе 2б - 2 года.

*Таким образом,* можно отметить, что при одинаковом возрасте, во второй группе преобладали пациенты мужского пола, а также отмечалась большая продолжительность болезни до момента постановки диагноза.

Характер течения заболевания. У обследованных нами больных можно было выделить 3 варианта течения заболевания: прогрессирующий, ремитирующий и острый дебют по типу синдрома Гийена – Барре (СГБ). По характеру течения заболевания выделенные группы различались с высокой степенью достоверности.



Ремитирующий тип течения наблюдался практически только в 1-ой группе и достоверно преобладал по сравнению со 2-ой ( $p=0,0064$ ). Во 2-ой группе по сравнению с 1-ой группой выявлено достоверное преобладание прогрессирующего варианта течения ( $p=0,0009$ ) (Рисунок №2). Прогрессирующий тип течения присутствовал достоверно чаще по сравнению с 1-ой группой и в обеих подгруппах (2а ( $p=0,0132$ ) и 2б ( $p=0,0141$ )). Т.е. при наличии МС течение полиневропатии было преимущественно прогрессирующим (86,7% случаев в группе 2а, 93,0% случаев в группе 2б).



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

Анализ жалоб пациентов в выделенных группах. Анализ жалоб, предъявляемых больными, показал, что характерным для 2-ой группы является наличие болезненных парестезий (при сравнении 1-ой группы со 2-ой ( $p=0,0009$ ), а также подгруппами: 2а ( $p=0,0191$ ) и 2б ( $p=0,002$ )). Большая генерализация онемения так же обнаружена во 2-ой группе по сравнению с 1-ой ( $p=0,0443$ ) и особенно в группе 2б ( $p=0,0219$ ). По остальным показателям (ощущение онемения в конечностях, нейропатические боли, нарушение походки, неустойчивость и дискоординация (вследствие грубой сенситивной атаксии), слабость) достоверных различий между группами 1 и 2 получено не было.

При оценке степени инвалидизации, вызванной проявлениями ПНП, с использованием шкалы ODSS, достоверных различий между группами выявлено не было. Средний суммарный балл для группы 1 - 6,3, для группы 2 - 4,8 ( $p=0,2067$ ).

*Таким образом, можно заключить, что жалобы, предъявляемые больными всех выделенных групп, по большинству сенсомоторных и координаторных нарушений практически не различались, за исключением болезненных парестезий и большей степени распространённости онемений, которые достоверно чаще встречались у больных ПДН.*

#### Структура неврологической симптоматики при ХВДП и ПДН.

**Моторные симптомы.** Согласно оценке неврологических симптомов по шкале NIS, не было найдено различий между группами 1-2, 1-2а и 1-2б по степени выраженности мышечной слабости в конечностях и изменений сухожильных рефлексов. Общий счёт по шкале NIS в группе 1 составил 80,7 баллов, в группе 2 - 72,6 баллов, 2а - 72,8 бал. 2б - 72,3 бал. Следует обратить внимание, что в 1-ой группе достоверно чаще наблюдались преимущественно проксимальные тетрапарезы ( $p=0,0205$ ) и «чисто» моторные формы ПНП ( $p=0,0076$ ), а также асимметричное распределение симптоматики ( $p=0,0361$ ). В то же время в группе 2а чаще наблюдалось сочетание сенсорных и моторных нарушений с высокой степенью достоверности ( $p=0,0191$ ).

**Чувствительные расстройства.** У больных 2-ой группы было выявлено статистически значимое преобладание степени выраженности чувствительных нарушений в ногах (8,9 баллов в группе 2 и 5,6 баллов в группе 1  $p=0,0003$ ) и суммарно в конечностях (13,6 баллов в группе 2 и 9,2 баллов в группе 1 ( $p=0,0009$ )). Такие же различия касались и обеих подгрупп больных ПДН.

Наличие сенситивной атаксии в группе 2б отмечено в 64,3%, при том, что в 1-ой группе она встречалась в 25% случаев ( $p=0,0211$ ).

**Вегетативно-трофические нарушения.** Признаки вегетативной дисфункции не наблюдались ни у одного пациента 1-ой группы, тогда как в группе 2а - у 40%, а в группе 2б - у 50% больных были отмечены те или иные симптомы вегетативно-трофических расстройств. Вегетативные, трофические нарушения кожи нижних конечностей и гипотрофии мышц конечностей не отмечены ни у одного пациента 1-ой группы, но одинаково часто присутствовали в группах 2а и 2б, что достоверно отличало обе подгруппы от группы 1.

Таким образом, пациентов 2-ой группы отличала большая выраженность чувствительных и вегетативно-трофических нарушений, с одинаковой частотой представленных в подгруппах 2а и 2б. Для группы 1 более характерно наличие изолированно моторных форм, а также более асимметричного и преимущественно проксимального распределения неврологических симптомов.

Анализ нейрофизиологических данных. У пациентов с моноклональной секрецией амплитуда М-волны при стимуляции малоберцового нерва в группе 2 была достоверно ниже, чем в группе 1 и составила 0,8 [0,3; 1,6] и 2 [0,5; 3,6] мВ, соответственно ( $p=0,0369$ ). Минимальная СРВ по малоберцовому нерву не различалась в группах 1 и 2, однако, группы 2а и 2б достоверно различались по данному признаку (20,65[14;29] м/с; 31[21,7;35] м/с, соответственно ( $p=0,0454$ ).

Следует отметить, что в группах 2 и 2б, по сравнению с группой 1, достоверно чаще наблюдалось отсутствие М-волны при тестировании малоберцового нерва ( $p=0,026$  и  $p=0,014$ , точный критерий Фишера) соответственно. Отсутствие дистальной М-волны при исследовании большеберцового нерва встречается почти в половине случаев в группе 2б, что достоверно отличает ее от группы 1 ( $p=0,0369$ ).

В большинстве случаев при тестировании сенсорных волокон нервов нижних конечностей не получено ПД нерва, что не позволяло оценить параметры проведения по данным волокнам. Отсутствие ответов при стимуляции сенсорных волокон в обеих группах (1 и 2-ой) встречалось одинаково часто. Выявлено статистически значимое снижение амплитуды ПД нерва при тестировании срединного нерва в группе больных ПДН в сравнении с больными ХВДП, аналогичны различия при сопоставлении групп 2а и 1. Также отмечено достоверное замедление СРВ по чувствительной порции срединного нерва во 2-ой группе и обеих подгруппах (таблица 2).

Таблица 2.

## Сопоставление данных ЭНМГ чувствительной порции n. medianus

Параметр	Группы сравнения		P
	Группы 1 и 2		
ПД нерва, мВ	23	7	<b>0,0032</b>
СРВ, м/с	47	32,5	<b>0,0001</b>
	Группы 1 и 2а		
ПД нерва, мВ	23	4,3	<b>0,0019</b>
СРВ, м/с	47	30	<b>0,0017</b>
	Группы 1 и 2б		
ПД нерва, мВ	23	9,8	0,093
СРВ, м/с	47	34,25	<b>0,0011</b>
	Группы 2а и 2б		
ПД нерва, мВ	4,3	9,8	0,1237
СРВ, м/с	30	34,25	0,5006

Жирным шрифтом выделены значения  $p < 0,05$

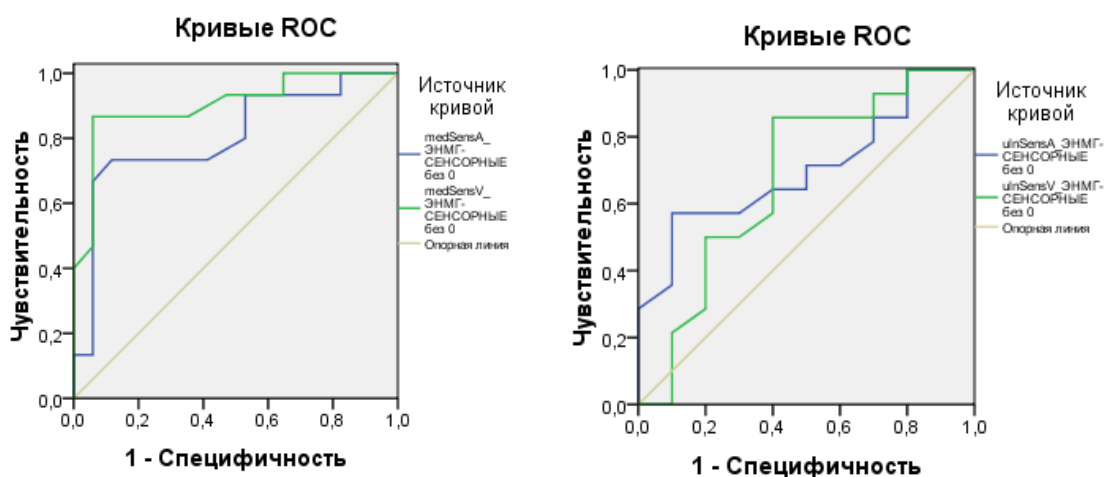
Кроме того, в группе 1 в 21,7% случаев были зарегистрированы БП по n. tibialis, чего не наблюдалось ни в одном случае в группе 2 ( $p = 0,040$ , точный критерий Фишера); при этом частота наличия БП по остальным исследованным нервам в группах 1 и 2 достоверно не различалась.

Таким образом, наличие моноклональной секреции у больных с хронической сенсомоторной первично демиелинизирующей ПНП ассоциировано с более грубым аксональным повреждением двигательных нервов и более грубой демиелинизацией чувствительных.

Анализ результатов ЭНМГ у больных с МГНЗ и ЛПЗ, вопреки ожидаемому, выявил факт отсутствия усугубления нейрофизиологических изменений при наличии опухолевой секреции. Более того, доброкачественная моноклональная гаммапатия, по сравнению с опухолевой, характеризуется более грубым поражением миелиновой оболочки двигательных нервов нижних конечностей.

Прогностическая ценность данных стимуляционной ЭНМГ в отношении наличия 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%) (рисунок 3).



Сенсорный нерв	AUROC	p	Пороговое значение амплитуды ПД (CPB*)	Sensitivity (%)	Specificity (%)
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)

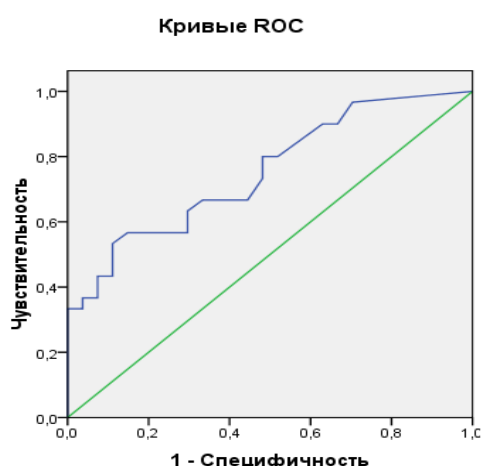
**рисунок 3. ROC-кривые, демонстрирующие значимость амплитуд ПД и CPB nn. medianus et ulnaris в прогнозе наличия моноклональной секреции**

Прогностическая значимость характеристик М-волн (латентности и амплитуды) и CPB nn. medianus, ulnaris, peroneus tibiaialis.

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%) (рисунок 4).



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

*рисунок 4. ROC-кривая, демонстрирующая значимость амплитуды М-волны n. peroneus в прогнозе наличия моноклональной секреции*

POEMS-синдром: описание клинических случаев. POEMS-синдром является редким злокачественным гемобластозом, в основе которого лежит плазмноклеточная дискразия. Основным его проявлением является синдром хронической прогрессирующей сенсомоторной полиневропатии, что является причиной первичного обращения к неврологу. Под нашим наблюдением находились 5 пациентов с верифицированным, согласно критериям клиники Мейо (2007), POEMS: 4 женщины и 1 мужчина в возрасте от 32 до 56 лет. Первые признаки заболевания у всех проявлялись чувством онемения и парестезиями в

стопах. В дальнейшем присоединялись двигательные нарушения – нарастающая слабость в ногах, неустойчивость при ходьбе, нарушение походки, позднее в патологический процесс вовлекались руки. Период от появления первых симптомов до момента обращения к неврологу занимал от 1 мес. до 4 лет, и был напрямую связан со скоростью прогрессирования парезов. При первичном неврологическом осмотре черепные нервы были интактны, периферический тетрапарез был выражен в максимальной степени в дистальных отделах ног, сухожильные рефлексы не вызывались, были выражены дистальные атрофии мышц, значительно расстроена глубокая чувствительность (кроме 1 больной). На момент обращения к неврологу у всех пациентов была нарушена ходьба (использовали опору). В четырех случаях после проведения ЭНМГ была заподозрена ХВДП, при этом назначаемое лечение (плазмаферез, преднизолон) существенно не повлияли на течение болезни. Основанием для подозрений на наличие ЛПЗ были возникновение на более поздних стадиях таких симптомов как тромбоцитоз, гепатомегалия, отёки ног и кожные изменения – у всех 5 пациентов, асцит (2 чел.), эндокринные нарушения (3 чел.). Электрофорез с иммунофиксацией был проведён впервые в сроки от 5 мес. до 6 лет от начала заболевания и выявил секрецию парапротеина А $\kappa$  (3 чел.), G $\kappa$  (1 чел.) и М $\kappa$  (1чел.) в следовых количествах. Это дало основания для тщательного гематологического обследования, по результатам которого был установлен окончательный диагноз и назначена патогенетическая терапия, которая в двух случаях оказалась успешной. У троих пациентов, в связи с поздним началом патогенетической терапии и тяжелым течением заболевания достигнуть ремиссии не удалось, и они погибли от осложнений ЛПЗ в течение года от момента постановки диагноза. Очевидно, что назначение адекватной полихимиотерапии основного заболевания в как можно более ранние сроки влияет на результаты лечения.

### **Обсуждение полученных результатов**

Частота моноклональной гаммапатии в популяции настолько велика, что значение этой проблемы выходит за рамки интересов гематологов. По данным эпидемиологических исследований, она выявляется у 10% людей в популяции, чаще у мужчин. Среди пациентов с хронической ПНП неясного генеза моноклональная гаммапатия выявляется в 10 – 30% случаев (в зависимости от

критериев включения больных в исследование), что было подтверждено результатами проведенного нами исследования. Обнаружение М-градиента всегда является поводом для направления пациента к гематологу, который после комплексного обследования, включающего биопсию костного мозга, уточняет диагноз. 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.

Настоящее исследование было посвящено ответу на основной вопрос: может ли невролог при первичном обращении пациента с хронической сенсомоторной ПНП неясного генеза заподозрить у него моноклональную гаммапатию? Полученные результаты продемонстрировали, что наличие моноклональной секреции у больного с хронической ПНП ассоциировано с мужским полом и неуклонно прогрессирующим течением заболевания, без резких ухудшений, особенно в дебюте заболевания. В клиническую картину хронической сенсомоторной ПНП моноклональная гаммапатия вносит свой вклад, что выражается наличием болезненных парестезий в дистальных отделах конечностей, трофических нарушений кожи нижних конечностей, наличием признаков вегетативной дисфункции. Неврологическая симптоматика в этих случаях чаще всего симметрична, с выраженными расстройствами чувствительности (как поверхностной, так и глубокой). 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.

По данным ЭНМГ, у всех 60 больных, включенных в исследование, были зарегистрированы признаки генерализованного первично демиелинизирующего поражения верхних и, в большей степени, нижних конечностей, что проявлялось



удлинением дистальной латентности М-волн, замедлением СРВ по двигательным и чувствительным нервам, регистрацией блоков проведения и дисперсии М-волн. Сравнение ЭНМГ-показателей между группами 1 и 2 полностью подтвердило клинические отличия группы больных с моноклональной секрецией. Последняя ассоциирована с наличием более грубых признаков вторичного аксонального поражения двигательных нервов нижних конечностей (в большей степени – малоберцового нерва) и меньшей скоростью проведения по чувствительной порции срединного нерва.

Анализ причин хронической сенсомоторной ПНП неясного генеза в исследованной группе больных показал, что чаще всего таковой является «классическая» ХВДП. 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.

Ряд сравнений был также проведен с целью выяснить, имеются ли какие-либо отличия в клинической картине хронической сенсомоторной ПНП на фоне МГНЗ и ЛПЗ. Результаты неврологического осмотра пациентов с хронической ПНП на фоне МГНЗ и опухолевой секреции существенных различий между группами не выявили, кроме большей частоты и степени выраженности сенсорных нарушений в виде болезненных парестезий в конечностях при ЛПЗ. Полученные данные указывают на невозможность при первичном осмотре заподозрить у больного с хронической сенсомоторной ПНП и моноклональной гаммапатией наличие онкологического заболевания. При клиническом сходстве этих двух нозологий, результаты нейрофизиологического исследования продемонстрировали признаки более грубого демиелинизирующего поражения, ассоциированного с моноклональной гаммапатией по сравнению ХВДП. Косвенные ЭНМГ-признаки вторичной аксонопатии были более выраженными в группе 2.

Полученные данные ещё раз подтверждают необходимость направления пациентов с моноклональной гаммапатией и ПНП в профильное учреждение с целью определения природы патологической секреции иммуноглобулинов. Следует подчеркнуть важность такого алгоритма действий, поскольку от своевременности установки диагноза во многом зависит прогноз пациента. Очевидно, что подходы к лечению хронической ПНП на фоне ЛПЗ будут направлены в первую очередь на подавление основного патологического процесса, и уже во вторую очередь – на коррекцию симптомов полиневропатии.

## ВЫВОДЫ

1. Идиопатическая хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия в структуре хронических демиелинизирующих полиневропатий выявляется у каждого второго пациента. Моноклональная секреция 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 секрецию 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-anamнестическим 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.

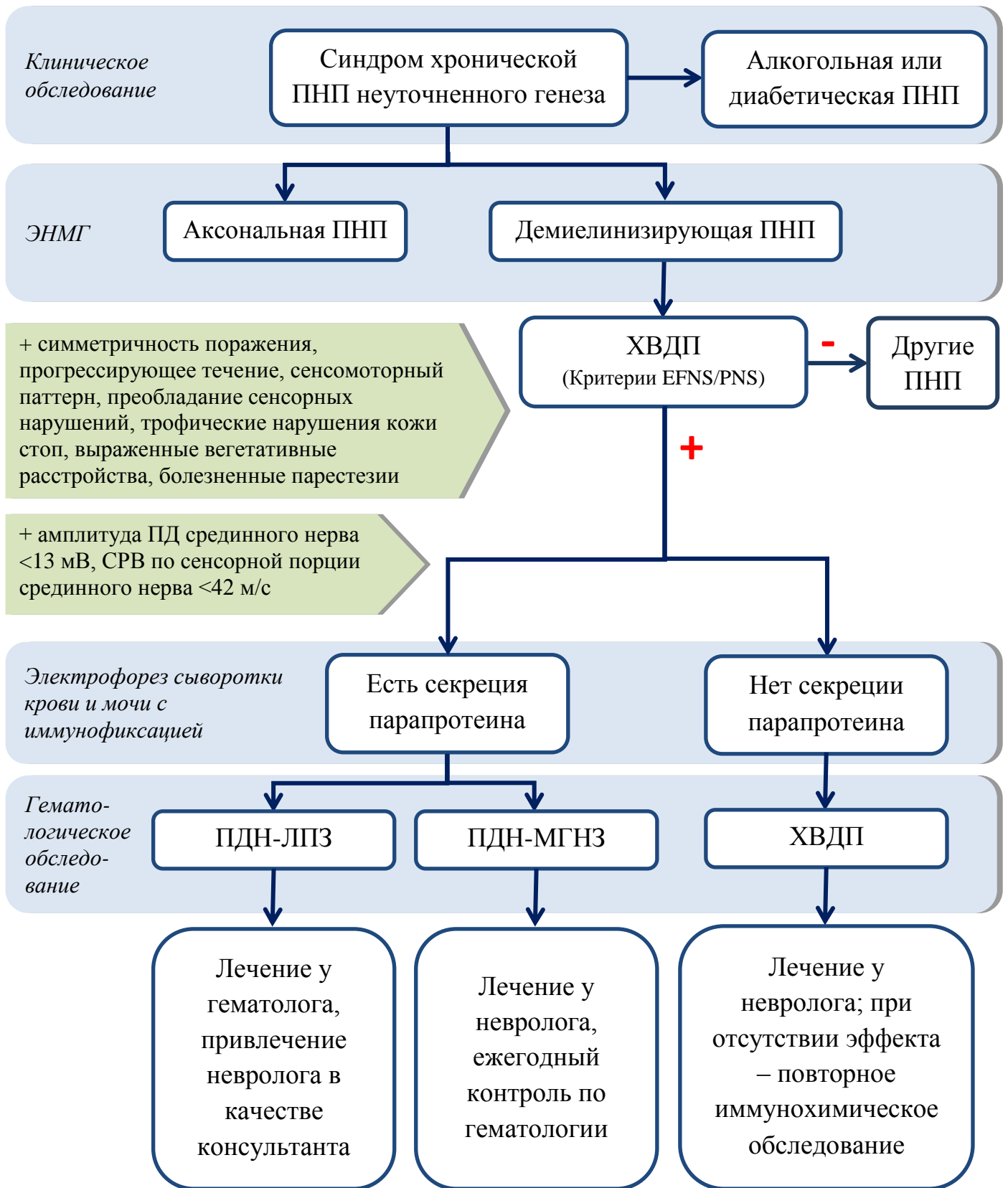


рисунок 5. Алгоритм диагностики и ведения демиелинизирующих парапротеинемических полиневропатий

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:**

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.

## **ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ**

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

ХВДП – хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия

ЭНМГ – электронейромиография

ЭФ – электрофорез белков сыворотки

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

INCAT – Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment

NIS – neuropathy impairment score

ODSS – overall disability sum score

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