

ЛЕКЦИЯ/ОБЗОР

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.833-06:616-006.448]-036.1

ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

Обзор литературы и собственное наблюдение

В.Н. Григорьева*, А.П. Стамо*, Ю.Д. Авдонина*, К.М. Беляков**

*ГБОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава России, **ГБУЗ Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко Минздрава России

В статье приведен обзор научных публикаций последних лет, посвященных проблеме поражения периферической нервной системы при множественной миеломе. Представлены данные о частоте встречаемости, патогенезе и клинике М-протеин-ассоциированных, амилоидных, бортезомиб-ассоциированных и талидомид-ассоциированных полиневропатий при данной патологии. Описан клинический случай множественной миеломы у 45-летней пациентки, первым клиническим проявлением которой явилась полиневропатия.

Ключевые слова: множественная миелома, периферическая нервная система, М-протеин-ассоциированная полиневропатия, амилоидная полиневропатия, бортезомиб-ассоциированная полиневропатия, талидомид-ассоциированная полиневропатия

The article provides a review of recent scientific publications concerning peripheral nervous system disorders in multiple myeloma. The prevalence, pathogenesis and symptoms of M-protein-associated polyneuropathy, amyloid polyneuropathy, bortezomib-associated polyneuropathy and thalidomid-associated polyneuropathy are presented. A case of 45-years old patient with sensor and motor polyneuropathy as the first symptom of multiple myeloma is presented.

Key words: multiple myeloma, peripheral nervous system, M-protein-associated polyneuropathy, amyloid polyneuropathy, bortezomib-associated polyneuropathy, thalidomid-associated polyneuropathy

Множественная миелома (ММ), миеломная болезнь или плазмноклеточная миелома является одной из самых частых форм злокачественных лимфопролиферативных заболеваний: заболеваемость ММ составляет 3—5 человек на 100 000 населения в год [1, 2, 17, 18, 30].

ММ происходит из В-лимфоцитов, сохраняющих способность к дифференцировке до плазматических клеток. Миеломная болезнь характеризуется инфильтрацией костей скелета патологическими плазмочитами, возникновением очагов остеоли-

зиса и наличием аномального моноклонального иммуноглобулина в сыворотке крови и/или моче. В норме молекулы иммуноглобулинов (Ig), выполняющие функцию антител, включают 2 легкие и 2 тяжелые или 1 тяжелую (γ , μ , α , δ или ϵ) и 1 легкую (κ или λ) белковые цепи. Тяжелая цепь Ig определяет его класс и подкласс. Выделяют такие иммуноглобулины, как IgG (γ -тяжелая цепь), IgM (μ -тяжелая цепь), IgA (α -тяжелая цепь), IgD (δ -тяжелая цепь) и IgE (ϵ -тяжелая цепь) [3, 17]. У здорового человека Ig продуцируются плазматическими клетками, образующимися из плазмобластов в результате превращений В-лимфоцитов. При развитии ММ ряд генетических изменений приводит к тому, что один определенный клон плазматических клеток начинает бесконтрольно пролиферировать, инфильтрируя плоские кости, и синтезировать патологический Ig, который имеет аномальную структуру и утрачивает функцию нормального антитела. Такие «злокачественные» плазматические клетки обозначаются как «миеломные» клетки, а гиперпродуцируемый ими патологический Ig — как М-протеин (моноклональный Ig или парапротеин) [17]. Критериями диагностики ММ служат выявление более 10% атипичных плазматических клеток в пунктате костного мозга, обнаружение моноклонального протеина в сыворотке крови и моче и очагов остеолиза [2, 18].

Неврологические расстройства развиваются более чем у 20% больных ММ, и из них в 2—20% случаев

*Россия, Нижний Новгород, 603005, пл. Минина и Пожарского, 10/1

Russia, Nizhni Novgorod, 603005, Minina i Pozharskogo pl., 10/1

Сведения об авторах:

Григорьева Вера Наумовна — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО НижГМА Минздрава России, e-mail: vrgr@yandex.ru

Стамо Анна Петровна — аспирант каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО НижГМА Минздрава России, e-mail: Stamo-Anna@yandex.ru

Авдонина Юлия Дмитриевна — канд. мед. наук, доц. кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, ГБОУ ВПО НижГМА Минздрава России, e-mail: j.d.avdonina@gmail.com

Беляков Кирилл Михайлович д-р мед. наук, зав. отд-ем функциональной диагностики ГБУЗ Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко, e-mail: kirmih@mail.ru

могут быть первыми клиническими проявлениями заболевания [8, 10]. Такие расстройства возникают в результате компрессии спинного мозга и его корешков эпидуральными плазмоцитами, патологических переломов, а также вследствие уремии, гиперкальциемии, геморрагического синдрома, побочного действия нейротоксических лекарств, сопутствующего амилоидоза [10, 12, 18, 28].

Головной мозг при ММ в патологический процесс вовлекается редко, приблизительно у 1% больных. Описаны такие тяжелые осложнения ММ, как гипераммонийная энцефалопатия, а также острая энцефалопатия, связанная с гиперкальциемией и/или повышением вязкости крови [10, 28]. У большинства пациентов неврологические осложнения ММ связаны с поражением спинного мозга и периферической нервной системы, при этом последние изучены в наименьшей степени [17].

Сведения о частоте поражения периферической нервной системы сильно различаются у разных авторов, составляя от 3 до 40% [3, 26]. Из краниальных нервов при ММ описано поражение II, III, IV и VI пар [10, 18]. В частности, указывается на то, что поражение отводящего нерва возникает на поздних стадиях болезни, хотя иногда может быть и первым ее симптомом [20]. В целом черепные нервы страдают редко, что объясняется тем, что лишь в 3% случаев ММ представлена краниальными и интракраниальными очагами [18]. Что касается корешков спинномозговых нервов и периферических нервов конечностей, то данные о частоте их вовлечения в патологический процесс противоречивы. Так, J. Samacho и соавт. [10] диагностировали корешковые синдромы у 6 из 32 наблюдавшихся ими больных с ММ, а полиневропатию (ПНП) — у 8 из 32 больных. В то же время E.P. Bosch и B.E. Smith [9] отмечают, что у большинства пациентов с ММ имеются радикулярные боли и поражение корешков [9].

Наиболее частой формой поражения периферической нервной системы при ММ является ПНП. Клинически она выявляется в 3—13% случаев ММ [9, 16, 24, 25]. При проведении электромиографии (ЭНМГ) были получены более высокие показатели. Так, в исследовании E.P. Bosch и B.E. Smith ПНП обнаружена у 39% пациентов с ММ, в исследовании J. Naan и W.G. Peters у 40% больных [9, 16]. При этом у больного с уже диагностированной ММ может быть выявлена полиневропатия и у больного с ПНП при обследовании может быть найден М-протеин [9, 16].

В качестве причины ПНП и мононевропатий при данном типе гемобластоза обсуждается повреждающая роль М-протеина, амилоида, ауто-антител против ганглиозидов и миелин-ассоциированных гликопротеинов (МАГ), а также токсическое влияние химиотерапевтических препаратов. Различают следующие виды ПНП: М-протеин-ассоциированные (иммуноопосредованные, диспротеинемические, парапротеинемические), амилоидные, бортезомиб-ассоциированные, талидомид-ассоциированные, паранеопластические и уремические.

При М-протеин-ассоциированных ПНП поражение нервных стволов обусловлено теми патологическими процессами, которые связаны непосредственно с ММ, а не с нейротоксическим действием препаратов, используемых для ее лечения, и не с возникающей вследствие почечной недостаточности эндогенной интоксикацией. В частности, показано, что ПНП возникает в 20% случаев еще до начала лечения ММ [8]. Доказательством существования М-протеин-ассоциированных ПНП может также служить факт ухудшения симптоматики поражения периферической системы после отмены нейротоксичного препарата бортезомиба, поскольку такое ухудшение может быть объяснено лишь иммуноопосредованным повреждением нервных волокон [22].

Причинно-следственная связь между появлением М-протеина и развитием ПНП продолжает активно изучаться. Отмечается возможность взаимодействия патологических моноклональных Ig с антигенами миелиновой оболочки или аксонов, представленными гликопротеинами и гликолипидами [22]. Одной из форм гликолипидов являются ганглиозиды, т. е. гликофинголипиды, содержащие одну или несколько остатков сиаловой кислоты в олигосахаридной цепи. Ганглиозиды обозначают сокращениями GM1, GM2, GM3, GD1, GD2, GT1 и др., где буква «G» представляет первую букву английского слова «ганглиозид», буквы «M», «D» и «T» указывают на присутствие соответственно одного, двух или трех остатков сиаловой кислоты в молекуле, а цифры представляют собой условную степень деградации олигосахаридной цепи молекулы ганглиозидов. Полагают, что при ПНП вовлечение в патологический процесс двигательных волокон связано прежде всего с антителами к GM1 и GD1a, в то время как поражение сенсорных волокон крупного калибра — с антителами к GD1b, а поражение тонких волокон — с антисульфатидными антителами [31]. В результате взаимодействия Ig с антигенами происходит накопление соответствующих комплексов между слоями миелина, что приводит к увеличению расстояния между ними и появлению характерных очагов поражения [9, 21]. Наиболее изучены механизмы развития ПНП при ММ с повышением продукции патологического IgM. Для моноклонального IgM доказана его способность аккумулироваться в периферических нервных стволах и оказывать на них повреждающее действие. Выявление в крови или сыворотке больных моноклонального IgM ассоциировано с наличием полиневропатии в 29—71% случаев [16, 26].

М-протеин-ассоциированную ПНП нередко считают частью синдрома POEMS. Сам термин «POEMS» — это акроним группы патологических состояний, включающих в себя полиневропатию, органомегалию, эндокринопатию, моноклональный протеин и кожные изменения (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M-protein, Skin changes). Однако следует помнить о том, что данный синдром

описан не только при ММ, но и при других парапротеинемических гемобластозах [4, 21].

Клиника М-протеин-ассоциированной ПНП включает медленно прогрессирующие дистальные симметричные чувствительные нарушения восходящего типа, сопровождающиеся симметричной дистальной мышечной слабостью и снижением или отсутствием сухожильных рефлексов. У большинства больных имеется поражение толстых миелиновых волокон, поэтому вибрационная и проприоцептивная чувствительность нарушена в большей степени, чем болевая и температурная [21].

Амилоидная ПНП представляет собой еще один вариант ПНП при ММ. ММ нередко ассоциирована с системным амилоидозом, при котором происходит внеклеточное отложение нерастворимых патологических фибриллярных белков в различных тканях и органах, в том числе в периферической нервной системе. При наиболее распространенном, так называемом AL-типе системного амилоидоза аномальные клоны плазматических клеток костного мозга продуцируют моноклональные амилоидогенные Ig с такими изменениями в структуре легких цепей, которые вызывают их склонность к образованию патологических нерастворимых и резистентных к протеолизу фибрилл, формирующих белковые агрегаты. Содержание плазматических клеток в костном мозге при AL-типе амилоидоза повышено до 5—10% (при миеломной болезни их содержание превышает 12%), а в состав фибриллярных отложений входят легкие цепи Ig или их фрагменты. AL-амилоидоз нередко развивается уже на фоне ММ, но может возникать и при отсутствии гематологической патологии. В последнем случае AL-амилоидоз описывается как «первичный» [28]. У больных с первичным амилоидозом повышена вероятность развития ММ, а множественная миелома часто осложняется системным амилоидозом (в 6—15% случаев). Этот факт затрудняет определение причинно-следственных связей между этими заболеваниями у конкретного больного и побуждает говорить об ассоциации соответствующих патологических процессов [29].

Из всех форм поражения периферической нервной системы при сочетании ММ с амилоидозом чаще всего встречаются компрессия срединного нерва в запястном канале и амилоидная ПНП [6, 16, 29]. Описаны и случаи нетипичной локализации амилоидных отложений, например, в тригеминальном ганглии, корешках спинномозговых нервов и стволах пояснично-крестцового сплетения. В последнем случае в клинической картине отмечаются асимметричные чувствительные и двигательные расстройства в ногах, связанные с постепенно прогрессирующим поражением нервов нижних конечностей [6].

Частота амилоидной ПНП у больных ММ составляет около 5% [19]. Возможными причинами амилоидной ПНП считаются сдавление и ишемия стволов периферических нервов [6]. J.P. Verghese и соавт. в качестве наиболее вероятного механизма

повреждения периферической нервной системы в случаях сочетания ММ с амилоидозом называют накопление нерастворимых амилоидных фибрилл между клетками, которое мешает нормальному функционированию последних [29]. Известно, что спинномозговые ганглии и симпатические ганглии являются излюбленными местами для отложения амилоида и в то же время кровоснабжаются сосудами с фенестрированным эндотелием. Такая анатомическая особенность повышает проницаемость гематоневрального барьера для протеинов с высокой молекулярной массой, в частности для амилоидогенных Ig, и поэтому именно в перечисленных невральных структурах прежде всего и откладывается амилоид. Предполагается, что в спинальных ганглиях амилоид начинает откладываться сначала вокруг мелких нейронов, поэтому тонкие волокна страдают раньше и в большей степени [29]. Такая гипотеза хорошо соотносится и с клиническими данными. Действительно, при амилоидной ПНП наблюдаются вегетативные нарушения (ортостатическая гипотензия, дисфункция ряда внутренних органов) и расстройства поверхностных видов чувствительности. После деструкции мелких нейронов в спинномозговых ганглиях развивается валлеровское перерождение, то есть гибель отростков нейронов на уровне периферических нервов, что сочетается с повышением проницаемости эндоневральных кровеносных сосудов для высокомолекулярных белков и способствует отложению амилоида в эндоневрии нервных стволов. В результате происходит прогрессирование ПНП с постепенным вовлечением толстых миелиновых волокон [29].

Клинически амилоидная ПНП является дистальной, симметричной, прогрессирующей. На начальных стадиях преобладает сенсорная симптоматика. Парестезии и снижение чувствительности вначале возникают в дистальных отделах ног, но вскоре вовлекаются дистальные отделы рук. У большинства пациентов нарушения температурной и болевой чувствительности возникают раньше и выражены в большей степени, чем нарушения вибрационной и проприоцептивной чувствительности. Избирательное нарушение температурной и болевой чувствительности в дистальных отделах нижних конечностей при относительной сохранности тактильной и проприоцептивной чувствительности позволяет заподозрить амилоидоз. Однако надо учитывать, что при амилоидной ПНП, хотя и редко, но встречается в равной степени выраженное снижение всех видов чувствительности или даже преобладание расстройств глубокой чувствительности вследствие преимущественного поражения толстых миелиновых волокон [6, 9].

При амилоидной ПНП наблюдаются также слабость (от легкой до умеренной) и гипотрофия мышц, но по сравнению с чувствительными расстройствами они выражены существенно меньше и редко достигают значительной интенсивности [6, 9]. При тщательном клиническом исследовании

можно обнаружить, например гипотрофию мелких мышц стопы, хотя нередко она не привлекает должного внимания из-за того, что на первый план выходит утрата чувствительности. Сухожильные рефлексы в дистальных отделах обычно снижены или отсутствуют. Утолщение нервных стволов при пальпации в большинстве случаев не выявляется, несмотря на отложения амилоида. Нередко обнаруживаются трофические изменения кожи со снижением потоотделения. Вегетативные нарушения, распространяющиеся на систему потоотделения, желудочно-кишечный тракт или почки, с большой вероятностью указывают на наличие амилоидной вегетативной ПНП [6]. Ее происхождение связывают с накоплением амилоидного белка в вегетативных волокнах и ганглиях.

Таким образом, клинические проявления амилоидной ПНП с самого начала заболевания столь вариабельны, что в большинстве случаев для верификации диагноза ПНП требуется электрофизиологическое исследование периферических нервов, прежде всего их тонких миелиновых и немиелиновых чувствительных и вегетативных волокон. Собственно амилоидный характер ПНП может быть установлен по результатам биопсии ствола икроножного нерва [16].

ПНП при ММ также возникает как осложнение химиотерапии при использовании таких препаратов, как бортезомиб и талидомид. Бортезомиб (велкейд) по механизму своего действия является ингибитором протеасом — крупных белковых комплексов, способствующих поддержанию внутриклеточного гомеостаза [13, 22]. По данным разных авторов, частота возникновения бортезомиб-ассоциированной ПНП у больных ММ варьирует от 21 до 75% [14, 22, 23, 26]. Патогенез нейронального повреждения, лежащего в основе бортезомиб-ассоциированной ПНП, весьма сложен. Важным механизмом поражения периферической нервной системы при лечении этим препаратом является нарушение регуляции нейротрофинов и гомеостаза Ca^{2+} , а также торможение активации ядерного фактора каппа β (NF- κ B) — транскрипционного фактора, регулирующего экспрессию целого ряда генов. Следствием является нарушение транскрипции фактора роста нерва, обеспечивающего выживание нейрона [5, 27].

Накопление бортезомиба происходит в нейронах спинномозговых ганглиев, приводя к их гибели. Описаны и другие возможные механизмы. В частности, G. Cavaletti и соавт. [11] показали, что токсическому эффекту при действии бортезомиба *in vitro* подвергаются прежде всего шванновские клетки и миелин, хотя одновременно может развиваться и аксональная дегенерация [13]. По данным E.P. Bosch и B.E. Smith, и S. Ravaglia и соавт., бортезомиб-ассоциированная ПНП в большинстве случаев является демиелинизирующей или аксонально-демиелинизирующей, хотя P. Sonneveld и J.L.M. Jongen указывают на то, что при лечении данным препаратом развивается ПНП аксонального типа [9, 22, 27].

Клинически бортезомиб-ассоциированная ПНП является преимущественно сенсорной и сенсорно-моторной [14, 23, 24, 26]. Сенсорные волокна страдают в большей степени, но двигательные волокна также вовлекаются в патологический процесс [23, 27]. В частности, S. Ravaglia и соавт. по данным ЭНМГ обнаружили при бортезомиб-ассоциированной ПНП вовлечение в патологический процесс моторных волокон у всех обследованных ими пациентов [22]. A. Corso и соавт. описывают наличие клинически выраженных двигательных нарушений в 6% случаев, а P.G. Richardson и соавт. — в 15% случаев [13, 23]. В клинике бортезомиб-ассоциированной ПНП отмечаются парестезии, гипер- и/или гипестезия, болевой синдром, сенситивная атаксия (в результате нарушения глубокой чувствительности), мышечная слабость. Выраженность симптоматики в большинстве случаев является умеренной, но, несмотря на это, данная патология может значительно ограничивать повседневную жизнедеятельность пациента, особенно в случаях преобладания болевого синдрома [23].

Бортезомиб-ассоциированная ПНП возникает уже в течение первых трех—пяти курсов введения препарата, при этом частота ее возникновения увеличивается с количеством его дозы. Таким образом, бортезомиб-ассоциированная ПНП является дозозависимой и, что важно, обратимой [23]. Она течет тяжелее у пациентов, ранее уже имевших ПНП иной природы [22, 23].

Другой полиневропатией, связанной с побочным действием используемых для лечения ММ лекарственных препаратов, является талидомид-ассоциированная ПНП. Талидомид в настоящее время применяется крайне редко, так как обладает сильным тератогенным действием, но все же в ряде стран он иногда используется в терапии ММ. Талидомид-ассоциированная ПНП была описана еще в 1960-е годы у 25—75% пациентов и была признана наиболее частым проявлением токсического эффекта этого препарата [8, 23, 27]. В основе талидомид-ассоциированной ПНП лежит повреждение спинномозговых ганглиев и нервных волокон большого диаметра [7, 23]. Эта форма ПНП является кумулятивной, дозозависимой и возникает уже приблизительно через месяц после введения препарата, сохраняясь после его отмены. Клинически она является аксональной сенсорной или сенсорно-моторной ПНП с болезненными парестезиями, слабостью, тремором и сенситивной атаксией. Характерно значительное снижение тактильной чувствительности и выраженный болевой синдром. Все проявления симметричны: в патологический процесс вначале вовлекаются дистальные отделы конечностей, позднее — проксимальные отделы [23, 27].

В связи с высоким риском лекарственно-ассоциированной ПНП в процессе химиотерапии больных с ММ рекомендуется проводить мониторинг неврологического статуса больного с целью своевременного выявления первых признаков вторичного полиневропатического синдрома. В случае возник-

новения таких признаков показана коррекция доз нейротоксических препаратов (талидомида и бортезомиба) [5, 27].

Больным с ПНП при ММ рекомендовано проведение симптоматической терапии, направленной прежде всего на уменьшение болевого синдрома. Лечение невропатической боли при множественной миеломе на первом этапе включает применение определенных антиконвульсантов (габапентин и прегабалин) и антидепрессантов (трициклические антидепрессанты и антидепрессанты — ингибиторы захвата как серотонина, так и норадреналина). Опиоидные анальгетики и трамадол рекомендуются в качестве терапии второй линии, хотя при резко выраженном остром болевом синдроме они иногда могут использоваться в качестве препаратов первого ряда. Другие антиконвульсанты и кетамин рекомендуются как препараты третьей линии и только в отдельных случаях назначаются во вторую очередь [27].

Для лечения больных с ПНП при ММ также применяются низкие дозы витаминов и антиоксидантов, а именно витаминов В, С, Е, альфа-липоевой кислоты, глутатиона и ацетил-*L*-карнитина. Показана коррекция недостаточности витамина В₁₂ и фолиевой кислоты [5]. Высокие дозы витамина С и В₆ не рекомендуются в связи с тем, что они отрицательно влияют на течение ММ. В частности, витамин В₆ может способствовать развитию сенсорной ПНП у больных с почечной недостаточностью и у больных, находящихся на диете с ограничением белков. Что касается витамина С, то он способен вмешиваться в метаболизм бортезомиба и уменьшать его цитотоксическое терапевтическое действие [5]. Подчеркивается, что для уточнения оптимальных доз нейропротективных препаратов при ММ требуются дальнейшие исследования [5].

Приводим собственное клиническое наблюдение.

Пациентка Н., 45 лет, поступила в гематологическое отделение в марте 2012 г. с жалобами на слабость, тошноту, онемение и чувство «ползания мурашек» в ногах, периодические «прострелы, похожие на удары током», боли и ощущение «зябкости» в стопах. За два года до этого пациентка впервые стала испытывать онемение и «покалывание» в нижних конечностях, по поводу чего была проконсультирована неврологом, который установил диагноз: полиневропатия неясного генеза». Проведение курса неспецифического лечения по поводу ПНП эффекта не дало. В 2011 г. боли в ногах постепенно усилились. При стационарном обследовании была обнаружена протеинурия, проведена нефробиопсия и установлен диагноз «Амилоидоз почек». Было назначено лечение колхицином, однако курсы терапии больная проводила нерегулярно. На протяжении последних месяцев 2011 г. отмечалось ухудшение состояния в виде нарастания общей слабости, усиления головокружения и быстрого похудения со снижением массы тела на 8 кг.

Для уточнения диагноза в марте 2012 г. пациентка была направлена в гематологическое отделение.

При поступлении: состояние тяжелое, кожные покровы бледные, чистые. Тоны сердца звучные, ритмичные, ЧСС 76 в 1 мин, АД 140/90 мм рт. ст. Дыхание ослаблено в нижних отделах легких, хрипов не выслушивается. Живот мягкий, безболезненный, печень выступает из-под края реберной дуги на 3 см. Отмечается пастозность дистальных отделов нижних конечностей. При проведении дополнительных методов обследования были выявлены: анемия со снижением уровня гемоглобина до 73 г/л, повышение СОЭ (70 мм/ч), азотемия (мочевина 17,5 ммоль/л, креатинин 1214 мкмоль/л, клиренс креатинина 10,8 мл/мин), плазматическая инфильтрация костного мозга по данным миелографии (23% плазматических клеток), моноклональная секреция Ig A λ-типа и белок Бенс-Джонса по данным иммунохимического исследования белкового спектра сыворотки крови и суточной мочи (М-градиент 40 г/л). По данным обзорной рентгенографии всех костей скелета патологических изменений не выявлено.

В связи с жалобами на боли и парестезии в ногах больная была осмотрена неврологом. В неврологическом статусе: сознание ясное, ориентация в месте, времени и собственной личности сохранена. Речь не нарушена. Астенизирована, при разговоре быстро истощается. Менингеальные симптомы отрицательные, со стороны черепных нервов патологии не выявлено. Мышечный тонус в конечностях не изменен, мышечная сила несколько снижена в дистальных отделах ног до 4 баллов. Рефлексы с рук и коленные рефлексы снижены (D=S), ахилловы отсутствуют. Координаторные пробы выполняет с незначительной интенцией. В пробе Ромберга отмечается легкое пошатывание. Гипестезия поверхностных видов чувствительности в ногах по полиневритическому типу (по типу «носков»). Снижение вибрационной чувствительности в дистальных отделах ног. Мышечно-суставное чувство в норме. Симптом Ласега отрицательный с двух сторон. Имеются умеренные вазомоторные и трофические нарушения в области голени и стоп в виде побледнения и сухости кожи, отека мягких тканей, гиперкератоза кожи и ногтей.

Для уточнения характера полиневропатии была проведена электронейромиография, выявившая снижение амплитуды мышечных ответов (М-ответов) при стимуляции малоберцовых нервов, потенциалов действия с икроножных нервов, амплитуды вызванного кожного симпатического потенциала со стоп, а также увеличение латенции вызванного кожного симпатического потенциала, снижение скорости распространения возбуждения по двигательным и сенсорным волокнам малоберцовых и икроножных нервов. Таким образом, по данным ЭНМГ были выявлены признаки моторно-сенсорно-вегетативной ПНП в ногах аксонально-демиелинизирующего типа, преимущественно аксонального со вторичной демиелинизацией. Биопсия икроножного нерва для верификации амилоидной природы полиневропатии не была осуществлена по техническим причинам.

На основании анализа клинической картины и результатов дополнительных методов обследования был установлен диагноз: «множественная миелома II В стадии, секретирующая Ig A λ -типа и белок Бенс-Джонса λ -типа. Хроническая почечная недостаточность II В стадии. Миокардиодистрофия, хроническая сердечная недостаточность I стадии, I ФК. Диспротеинемическая подострая аксонально-демиелинизирующая моторно-сенсорно-вегетативная полиневропатия нижних конечностей с легким дистальным парапарезом, умеренными чувствительными и трофическими расстройствами».

Таким образом, особенностью развития ММ у данной пациентки являлось возникновение заболевания в возрасте 43 лет (в то время как средний возраст начала проявлений этой патологии составляет 65—70 лет), а также развитие ПНП в качестве первого клинического симптома [17]. В большинстве случаев множественная миелома дебютирует с картины остеодеструктивного синдрома («патологических переломов») и/или болей в спине, которые заставляют пациентов обращаться за медицинской помощью, а врачей — предполагать возможность миеломной болезни. Однако у нашей пациентки первые симптомы болезни были обусловлены ПНП, при этом всестороннее клиническое обследование для установления причины поражения периферической нервной системы не было проведено вовремя, что привело к запоздалой диагностике множественной миеломы: срок от момента возникновения симптоматики до постановки нозологического диагноза составил 2 года.

Можно предположить, что у данной больной имел место РОEMS-синдром. Действительно, для постановки диагноза РОEMS-синдрома, согласно критериям А. Dispenzieri и М.А. Gertz (2005), достаточно наличие двух «больших» и одного «малого» критерия, при этом к «большим» критериям относятся ПНП и моноклональная гаммапатия, а к «малым» — склеротическое разрушение костей, болезнь Кастлемана (гигантская гиперплазия лимфоузлов), органомегалия (спленомегалия, гепатомегалия или лимфоаденопатия), отеки, эндокринопатия, изменения кожи или отек диска зрительного нерва. У описываемой нами пациентки имеется соответствие двум «большим» критериям (ПНП и моноклональная гаммапатия) и трем «малым» критериям (гепатомегалия, отеки дистальных отделов нижних конечностей, изменения кожных покровов), что позволяет расценивать этот случай как проявление РОEMS-синдрома.

Таким образом, анализ научных публикаций свидетельствует о том, что поражение периферической нервной системы при множественной миеломе возникает у 13—% больных и представлено преимущественно ПНП. У больных с множественной миеломой важно уделять внимание профилактике ПНП для того, чтобы предотвратить снижение качества их жизни. Пациенты, получающие лечение препаратами с нейротоксическим побочным действием, должны осматриваться в процессе лечения

множественной миеломы при каждом визите к врачу. Больным с полиневропатией неясной этиологии показано проведение иммунохимического исследования сыворотки крови и мочи, рентгенографии костей скелета и анализа аспирата костного мозга для исключения множественной миеломы как одной из возможных причин поражения периферической нервной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Н.Е. Диагностика и лечение множественной миеломы: Методическое пособие. М.: Право на жизнь, Эребус, 1994.
2. Байков В.В. Морфологическая диагностика плазмочитарной миеломы по трепанобиопсиям: (гистологические и иммуногистохимические критерии). // Арх. пат. — 2007. — № 2. — С. 50—52.
3. Гехт Б.М. Теоретическая и клиническая электромиография. — Л.: Наука, 1990.
4. Голубева В.В., Мозолевский Ю.В., Азимова Ю.Э., Беляев А.А. Полиневропатия в структуре РОEMS-синдрома при остеосклеротической форме миеломной болезни // Неврол. журн. — 2003. — Т. 8, № 1. — С. 32—36.
5. Argyriou A.A. Bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: a comprehensive review of the literature // Blood. — 2008. — Vol. 112, N 5. — P. 1593—1599.
6. Bajawa H.P.S., Kelly J.J. Primary systemic amyloid neuropathy // Primary Systemic Amyloid Neuropathy / Ed.: J. E. Karp. — Humana Press, 2010. — Chapt. 10, P. 145—148.
7. Becker P.S. Genetic predisposition for chemotherapy-induced neuropathy in multiple myeloma // J. Clin. Oncol. — 2011. — Vol. 29, N 7. — P. 783—786.
8. Beijers A.J.M. Chemotherapy-induced neurotoxicity: the value of neuroprotective strategies // Netherlands J. Med. — 2012. — Vol. 70, N 1. — P. 18—25.
9. Bosch E.P., Smith B.E. Peripheral neuropathies associated with monoclonal proteins // Med. Clin. N. Am. — 1993. — Vol. 77, N 1. — P. 125—139.
10. Camacho J., Arnalich F., Anciones B. et al. The spectrum of neurological manifestations in myeloma // J. Med. — 1985. — Vol. 16, N 5—6. — P. 597—611.
11. Cavaletti G., Gilardini A., Canta A. et al. Bortezomib-induced peripheral neurotoxicity: a neurophysiological and pathological study in the rat // Exp. Neurol. — 2007. — Vol. 204, N 1. — P. 317—325.
12. Chacko J.M. Paraproteinemic neuropathies // J. Clin. Neuromuscul. Dis. — 2006. — Vol. 7, N 4. — P. 185—197.
13. Chim C.S., Wong L.G. Deafness associated with the use of Bortezomib in multiple myeloma // Acta Oncol. — 2008. — Vol. 47, N 2. — P. 323—324.
14. Corso A., Mangiacavalli S., Varettoni M. et al. Bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: a comparison between previously treated and untreated patients // J. Pain. — 2007. — Vol. 8, N 4. — P. 296—306.
15. Dispenzieri A., Gertz M.A. Treatment options for POEMS syndrome // Expert Opin. Pharmacother. — 2005. — Vol. 6, N 6. — P. 945—953.
16. Haan J., Peters W.G. Amyloid and peripheral nervous system disease // Clin. Neurol. Neurosurg. — 1994. — Vol. 96, N 1. — P. 1—9.

17. *Hájek R., Krejčí M., Pour L., Adam Z.* Multiple myeloma // *Klin. Onkol.* — 2011. — Vol. 24. — P. 11—13.
18. *Joshi A., Jiang D., Singh P., Moffat D.* Skull base presentation of multiple myeloma // *Ear Nose Throat.* — 2011. — Vol. 90, N 1. — P. 6—9.
19. *Kyle R.A., Gertz M.A.* Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases // *Semin. Hematol.* — 2011. — Vol. 32. — P. 45—59.
20. *Na J.H., Park S.H., Shin S.Y.* Multiple myeloma manifesting as a fluctuating sixth nerve palsy // *Korean J. Ophthalmol.* — 2009. — Vol. 23, N 3. — P. 232—233.
21. *Rajabally Y.A.* Neuropathy and paraproteins: review of a complex association // *Eur. J. Neurol.* — 2011. — Vol. 18, N 11. — P. 1291—1298.
22. *Ravaglia S., Corso A., Piccolo G.* et al. Immune-mediated neuropathies in myeloma patients treated with bortezomib // *Clin. Neurophysiol.* — 2008. — Vol. 119, N 11. — P. 2507—2512.
23. *Richardson P.G., Briemberg H., Jagannath S.* et al. Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib // *J. Clin. Oncol.* — 2006. — Vol. 24, N 19. — P. 3113—3120.
24. *Samanta A., Hilton D., Roy S.* Peripheral neuropathy, polymyalgia and arthralgia: a paraneoplastic syndrome associated with myeloma // *Clin. Rheumatol.* — 1990. — Vol. 9, N 2. — P. 246—248.
25. *Shimura K., Shimazaki C., Taniguchi K.* Bortezomib-induced neurogenic bladder in patients with multiple myeloma // *Ann. Hematol.* — 2009. — Vol. 88, N 4. — P. 383—384.
26. *Simmons Z.* Paraproteinemia and neuropathy // *Curr. Opin. Neurol.* — 1999. — Vol. 12, N 5. — P. 589—595.
27. *Sonneveld P., Jongen J.L.M.* Dealing with neuropathy in plasma-cell dyscrasias // *Hematology. Am. Soc. Hematol. Educ. Progr.* — 2010. — Vol. 2010. — P. 423—430.
28. *Verghese J.P., Bradley W.G., Nemni R., McAdam K.P.* Amyloid neuropathy in multiple myeloma and other plasma cell dyscrasias. A hypothesis of the pathogenesis of amyloid neuropathies // *J. Neurol. Sci.* — 1983. — Vol. 59, N 2. — P. 237—246.
29. *Vermeiren P., Vantilborgh A., Offner F.* Myeloma of the central nervous system: report of a single center case series // *Acta Clin. Belg.* — 2011. — Vol. 66, N 3. — P. 205—208.
30. *Wicklund M.P., Kissel J.T.* Paraproteinemic Neuropathy // *Curr. Treat. Options Neurol.* — 2001. — Vol. 3, N 2. — P. 147—156.
31. *Willison H.J., Yuki N.* Peripheral neuropathies and anti-glycolipid antibodies // *Brain.* — 2002. — Vol. 125, N 12. — P. 2591—2625.