

А.А. Яковлев^{1,2}, Р.А. Гапешин^{*1}, А.Г. Смочилин^{1,3}, М.В. Яковлева¹

¹— ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

²— ФГБОУ ВО «Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

³— ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА У ПАЦИЕНТОВ С ПОЛИНЕЙРОПАТИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С МОНОКЛОНАЛЬНОЙ ГАММАПАТИЕЙ НЕУСТАНОВЛЕННОЙ ЭТИОЛОГИИ

A.A. Yakovlev^{1,2}, R.A. Gapeshin^{*1}, A.G. Smochilin^{1,3}, M.V. Yakovleva¹

¹— Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

²— Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «North-Western State medical University named after I.I. Mechnikov», St. Petersburg, Russia

³— Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «St. Petersburg State University», St. Petersburg, Russia

EVALUATION OF HUMAN IMMUNOGLOBULIN EFFECTIVENESS IN PATIENTS WITH SENSORY-MOTOR POLYNEUROPATHY ASSOCIATED WITH MONOCLONAL GAMMAPATHY OF UNDETERMINED SIGNIFICANCE

Резюме

Введение. Ряд парапротеинемических полинейропатий непосредственно связан с моноклональной гаммапатией неуставленной этиологии (MGUS: monoclonal gammopathy of undetermined significance). Одним из первых проявлений MGUS, помимо секреции моноклонального иммуноглобулина, и задолго до проявлений злокачественности является полинейропатия. **Цель исследования.** Определение эффективности применения человеческого иммуноглобулина у пациентов с полинейропатией ассоциированной с MGUS. **Материалы и методы.** Было обследовано 16 пациентов с полинейропатией ассоциированной с MGUS в возрасте от 53 до 78 лет. Пациентам был проведен курс инфузионной терапии человеческим иммуноглобулином в дозе 0,4 г/кг в течение 5 дней. **Результаты.** После курса лечения выявлено уменьшение проявлений сенсорного компонента нейропатии, нейропатической боли и сенситивной атаксии, что подтверждалось данными электронейромиографии, стабильности, а также оценкой по шкале Ловетта, шкале неврологических расстройств, вопроснику «Pain detect». Моторный компонент полинейропатии имел более стойкие проявления. **Заключение.** Терапия человеческим иммуноглобулином при периферической нейропатии ассоциированной с MGUS эффективна в отношении уменьшения нейропатической боли и проявлений сенсорной атаксии, а также улучшения поверхностной и глубокой чувствительности, тогда как моторный компонент полинейропатии более устойчив к данному виду терапии.

Ключевые слова: человеческий иммуноглобулин, парапротеинемическая полинейропатия, моноклональная гаммапатия неуставленной этиологии

Для цитирования: Яковлев А.А., Гапешин Р.А., Смочилин А.Г., Яковлева М.В. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА У ПАЦИЕНТОВ С ПОЛИНЕЙРОПАТИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С МОНОКЛОНАЛЬНОЙ ГАММАПАТИЕЙ НЕУСТАНОВЛЕННОЙ ЭТИОЛОГИИ. Архив внутренней медицины. 2018; 8(4): 278-284. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-4-278-284

*Контакты/Contacts. E-mail: gapeshin.ra@gmail.com

Abstract

Introduction. A number of paraproteinemic polyneuropathy is directly linked to the monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). One of the first manifestations of MGUS in addition to the secretion of monoclonal immunoglobulin, and long before the manifestation of malignancy is polyneuropathy. **Materials and Methods.** Were examined in 16 patients with polyneuropathy associated with MGUS in age from 53 to 78 years. Patients underwent a course of infusion therapy with human immunoglobulin in the dose of 0.4 g/kg for 5 days. **Results.** After treatment revealed a reduction of the manifestations of the sensory component of the neuropathy, neuropathic pain and sensitive ataxia that was confirmed by electromyographic data of stabilography, and a rating on a scale Lovett, the scale of neuropathy disability score, the questionnaire «Pain detect». The motor component of polyneuropathy had more persistent symptoms. **Conclusion.** Treatment with human immunoglobulin is effective in reduction of neuropathic pain and sensory ataxia and in increase of superficial and deep sensation, while the motor component of polyneuropathy had more persistent symptoms.

Key words: human immunoglobulin, paraproteinemic polyneuropathy, monoclonal gammopathy of undetermined significance

For citation: Yakovlev A.A., Gapeshin R.A., Smochilin A.G., Yakovleva M.V. EVALUATION OF HUMAN IMMUNOGLOBULIN EFFECTIVENESS IN PATIENTS WITH SENSORY-MOTOR POLYNEUROPATHY ASSOCIATED WITH MONOCLONAL GAMMAPATHY OF UNDETERMINED SIGNIFICANCE. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(4): 278-284. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-4-278-284

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-4-278-284

MGUS — моноклональная гаммапатия неустановленной этиологии, БОС — биологическая обратная связь, ВЧ — вибрационная чувствительность, КР — коэффициент Ромберга, МАГ — миелинассоциированный гликопротеин, МВ — макроглобулинемия Вальденстрема, ММ — множественная миелома, ПГ — парапротеинемические гемобластозы, ПП — парапротеинемические полинейропатии, СП — солитарная плазмочитома, ХВДП — хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, ЭНМГ — электронейромиография

Введение

Среди различных вариантов хронических воспалительных демиелинизирующих полинейропатий парапротеинемические полинейропатии (ПП) встречаются в 30% случаев, и также составляют около 5% всех известных видов полинейропатий [1, 2]. Как правило, периферические нейропатии, обусловленные парапротеинемией, развиваются на фоне парапротеинемических гемобластозов (ПГ), к которым относятся такие заболевания, как множественная миелома (ММ), солитарная плазмочитома (СП), макроглобулинемия Вальденстрема (МВ) и другие. В основе патогенеза парапротеинемических гемобластозов лежит секреция моноклональных иммуноглобулинов (парапротеинов). Источником опухолевого роста при ПГ являются В-лимфоциты. Доказано, что опухолевая трансформация происходит на уровне предшественников В-клеток, которые сохраняют способность к дифференцировке в иммуноглобулин-продуцирующие клетки (лимфоциты или плазматические клетки). Клон опухолевых В-лимфоцитов продуцирует однородные по иммунохимическим признакам иммуноглобулины (парапротеины). Поражение периферических нервов, проявляющееся сенсорными, сенсомоторными или моторными явлениями полинейропатии, при парапротеинемиях по частоте превосходит все другие паранеопластические поражения нервной системы. Парапротеин — моноклональный сывороточный белок (М-протеин), продуцирующийся пролиферирующим клоном плазматических клеток. Пролиферация клона может иметь опухолевый или неопухолевый характер. М-протеин, как правило, представляет собой иммуноглобулин (IgM, IgG, IgA или IgD) [2, 3]. Моноклональный Ig может обладать свойством антитела, направленного к компонентам миелина или аксо-

леммы. Ряд ПП непосредственно связан с моноклональной гаммапатией неустановленной этиологии (MGUS: monoclonal gammopathy of undetermined significance), которая зачастую предшествует развитию злокачественных заболеваний. В наблюдении Landgren O., Kyle R.A. et al, ретроспективно исследовавших 213 пациентов с IgM-MGUS, был отмечен высокий риск прогрессирования MGUS в ММ (68%), МВ (11%) и лимфому (8%) [4, 5]. Одним из первых проявлений MGUS, помимо секреции моноклонального иммуноглобулина, и задолго до проявлений злокачественности является ПП, клинические признаки которой нередко опережают проявления основного онкологического заболевания на 3-5 лет [6, 7]. Механизм, приводящий к повреждению нервной ткани, при MGUS реализуется через образование миелинассоциированного гликопротеина (МАГ). Вставка антиМАГ-антител приводит к повреждению нерва и развитию преимущественно демиелинизирующей нейропатии [8]. Основой патогенеза поражения периферических нервов при ПП является токсическое воздействие моноклонального парапротеина. В настоящее время в лечении ПП, особенно при MGUS, используется принцип симптоматической терапии. На развернутых стадиях злокачественных процессов протекающих с парапротеинемией обычно используются химиотерапевтические препараты, применение которых в силу нейротоксичности зачастую ограничено. Есть данные об эффективности использования при ПП ассоциированной с MGUS человеческого иммуноглобулина и ритуксимаба [9, 10]. Отсутствие четких критериев постановки диагноза ПП ассоциированной с MGUS, отсутствие каких-либо рутинно используемых и стандартизированных подходов к диагностике и лечению данного варианта полинейропатии создает на практике значительные сложности.

Цель исследования

Оценить эффективность человеческого иммуноглобулина при коррекции явлений периферической нейропатии ассоциированной с MGUS.

Материалы и методы

В процессе клинического наблюдения было обследовано 16 пациентов с парапротеинемией и с клиническими проявлениями парапротеинемической периферической нейропатии в возрасте от 53 до 78 лет, из них 5 женщин (31,25%) и 11 мужчин (68,75%). Медиана возраста пациентов составила 64 года. Медиана срока между установлением диагноза и включением пациента в наблюдение составила 11 месяцев (от 1 мес. до 48 мес.). У всех пациентов, включенных в исследование, были клинические признаки периферической нейропатии, что подтверждалось данными неврологического осмотра и электронейромиографии (ЭНМГ). Парапротеинемический характер выявленной периферической нейропатии был подтвержден наличием у пациентов в крови парапротеинемии (М-градиент) — средняя концентрация парапротеина составила 6,8 г/л, выявлением в сыворотке крови и моче повышенных значений каппа-, либо лямбда-цепей, явлениями белково-клеточной диссоциации в спинномозговой жидкости, а также исключением конкурентных причин полинейропатии.

Диагноз ПП ассоциированной с MGUS был установлен с учетом общепринятых критериев (предложенных специалистами «Anderson Cancer Center» Соединенных Штатов Америки) постановки диагноза MGUS [11]: М-компонент: IgG менее 30 г/л, IgA 10 г/л, легкие цепи в моче менее 1 г/л, плазматические клетки в трепанате костного мозга менее 10%, пролиферативный индекс плазматических клеток менее 1%, отсутствие очагов деструкции и поражения костной ткани по данным рентгенографических методов исследования и магнитно-резонансной томографии, отсутствие почечной недостаточности, гиперкальциемии, анемии, болей в костях, экстрамедуллярных поражений.

Комплексная оценка неврологического и функционального дефицита у пациентов с ПП предполагала определение: мышечной силы, поверхностной (болевая, температурная) и глубокой чувствительности (вибрационная, суставно-мышечное чувство), оценку субъективных проявлений полинейропатии (наличие жалоб на онемение, жжение, парестезии и другие симптомы). При оценке мышечной силы использовалась шестибальная шкала Ловетта [12]. Исследование вибрационной чувствительности (ВЧ) проводилось градуированным камертоном (С128 Гц) по Риделю-Сейфферу в единицах от 0 до 8 Ед. Камертон устанавливался в стандартных точках костных выступов с лучевой кости, с тыльной

поверхности большого пальца стопы, лодыжки, голени. Измерение ВЧ с каждой точки проводилось трехкратно с последующим вычислением среднего значения. Полученный показатель выражался в единицах (Ед) градуированного камертона. ЭНМГ выполнялось на аппаратах «Viking IV» и «Viking Select» в горизонтальном положении больного перед началом курса лечения и спустя месяц после него. Для исследования скоростей распространения возбуждения по двигательным и чувствительным волокнам периферических нервов проводили стимуляцию срединного, лучевого, локтевого, большеберцового, малоберцового и икроножного нервов. За нормальные показатели ЭНМГ принимали величины, приведенные в руководстве «Laboratory reference for clinical neurophysiology» (Jay A. Livenson, Dong M. Ma, 1992) [13]. С целью комплексной оценки неврологического дефицита у пациентов с ПП проводилось тестирование по шкале неврологических расстройств (NDS: neuropathy disability score) [14]. Степень тяжести ПП оценивалась на основании исследования порогов 4-х видов чувствительности (тактильной, болевой, температурной и ВЧ) и исследования рефлексов (ахилловых и коленных) на основании стандартизированных тестов, принятых в международной практике для исследования периферической сенсомоторной нейропатии. Для количественной оценки порогов каждому виду чувствительности (тактильной, болевой, температурной и ВЧ) присваивались баллы в зависимости от уровня нарушения (от 0 до 5 баллов), для перевода нарушений порога ВЧ из условных единиц в баллы разработан специальный алгоритм; нарушения рефлексов также выражались в баллах (от 0 до 2 баллов). Сумма средних значений каждого вида чувствительности по двум конечностям и сумма значений каждого из 4-х рефлексов давали представление о наличии, либо отсутствии периферической нейропатии. Сумма баллов от 1 до 4-х свидетельствовала о легкой периферической нейропатии, 5-13 баллов — об умеренной нейропатии, 14-28 баллов — о выраженной нейропатии.

При оценке нейропатической боли использовалось тестирование по вопроснику «Pain detect» [15, 16]. Вопросник «Pain detect» предназначен для заполнения врачом и объединяет в себе схему распределения болевых расстройств в виде картинки с визуальной аналоговой шкалой и вопросником, направленным на выявление спонтанных и вызванных симптомов нейропатической боли. Также, при помощи рисунка, вопросник «Pain detect» позволяет оценивать характер течения боли: постоянный, приступообразный, постоянный с приступами и т.д. Значения по вопроснику «Pain detect» от 0 до 12 баллов свидетельствуют о маловероятном наличии нейропатического компонента боли (менее 15% вероятности), от 13 до 18 баллов — о неопределенном результате с возможным нейропатическим компонентом боли, от 19 до 38 баллов — о высокой вероятности нали-

чия нейропатического компонента боли (более 90% вероятности).

Диагноз периферической нейропатии устанавливался в соответствии с критериями диагностики и стадии полинейропатии по Dyck P.J. 1988 г. К критериям диагностики относились: 1. Исследование проведения импульсов по моторным и сенсорным нервным волокнам; 2. Данные неврологического осмотра; 3. Количественное тестирование двигательных, сенсорных и вегетативных функций; 4. Наличие симптомов (субъективных проявлений) полинейропатии. Об отсутствии полинейропатии свидетельствовал показатель менее двух выявленных критериев [11].

До и после курса лечения каждому пациенту проводилось стабилметрическое тестирование на платформе «ST-150» с биологической обратной связью (БОС). Стабилметрическое тестирование на системе «ST-150» (рис. 1) проводилось в первый день наблюдения и на четырнадцатые сутки наблюдения. После предварительного тестирования баланса равновесия на стабилплатформе с использованием классического варианта пробы Ромберга, проводимой в режиме фазы с «открытыми» и «закрытыми» глазами и построением статокинезиограмм, данные обрабатывались программой «Stabip», в том числе с определением коэффициента Ромберга (КР) — параметра, характеризующего взаимоотношение между зрительной и проприоцептивной системами. КР определяется отношением площади статокинезиограммы в положении «глаза открыты» к таковой в положении «глаза закрыты», выраженным в % [17]. Средние нормативные значения КР лежат в пределах от 150 до 300%.



Рисунок 1. Стабилплатформа «ST-150»
Figure 1. Force plate «ST-150»

В ходе лечения всем пациентам проводилась внутривенная инфузия человеческого иммуноглобулина в дозе 0,4 грамм на килограмм веса ежедневно с обязательной премедикацией в виде внутримышечной инъекции анальгина 50% — 2,0 и димедрола 1% — 1,0.

Использовались стандартные методики статистического анализа. Статистический анализ данных включал расчет средних значений (средних арифметических), стандартных ошибок (ошибок средних), показателей рассеяния вариантов (среднеквадратичных отклонений), а также параметрического критерия Стьюдента t — доверительный параметрический коэффициент. P — уровень значимости (для доверительной вероятности 95% он равен: $1 - 0,95 = 0,05$) [18]. Достоверным считался уровень значимости $p < 0,05$. Для оценки эффективности разработанных диагностических и терапевтических комплексов использовались следующие показатели: чувствительность метода, специфичность метода и точность метода (диагностическая точность, диагностическая эффективность).

Результаты и обсуждение

До курса лечения человеческим иммуноглобулином средний балл по шкале NDS в наблюдаемой группе пациентов составил 16 баллов, что свидетельствовало в пользу выраженной нейропатии. Согласно комплексной оценке неврологического статуса в 43,6% случаев пациенты имели снижение мышечной силы в нижних конечностях на 25%, в 24,07% случаев у пациентов снижения мышечной силы зафиксировано не было, в 16,6% случаев имело место снижение силы на 50%, в 11,1% случаев снижение силы достигло 75% от нормы, в 4,6% случаев выявлялось более грубое снижение мышечной силы. У 62,5% пациентов отмечалось снижение коленного и ахиллова рефлексов, у 37,5% пациентов было выявлено полное выпадение глубоких рефлексов с нижних конечностей. По данным оценки неврологического статуса до начала курса лечения ВЧ с медиальной лодыжки составляла в данной группе $3,85 \pm 0,34$ ($p < 0,001$). При оценке по вопроснику «Pain detect» средний показатель составил 26 баллов, что соответствовало высокой вероятности наличия нейропатического компонента боли ($>90\%$).

Наиболее часто пациенты с выявленной ПП среди своих жалоб отмечали «нечувствительность и покалывание в стопах», что совпадало с данными неврологического осмотра — выявление у данной группы пациентов снижения и/или выпадения глубоких рефлексов, гипестезии по типу «носков» и «перчаток», а также с данными ЭНМГ.

При исследовании методом ЭНМГ до начала лечения у всех пациентов фиксировались признаки диффузного страдания периферических нервов (сенсомоторная полинейропатия), преимуществен-

но выраженного в нижних конечностях, со снижением амплитуд М-ответов с икроножного нерва до $3,36\pm0,35$ ($p<0,05$). Таким образом, парапротеин-ассоциированная полинейропатия у наблюдаемых нами пациентов носила преимущественно дистальный моторно-сенсорный (с некоторым преобладанием сенсорного компонента) аксонально-демиелинизирующий характер.

Согласно данным предварительного тестирования на стабиплатформе «ST-150» КР составил у пациентов наблюдаемой группы в среднем 670% ($p<0,05$)

(табл. 1). Анализу подвергались статокинезиограммы, построенные по результатам пробы Ромберга, выполненной на стабиплатформе в фазах «глаза открыты» и «глаза закрыты» при обработке в программе «Stabip».

Данные статокинезиограмм до начала курса нейрореабилитационных мероприятий указывали на значительные нарушения баланса равновесия в фазе исследования с закрытыми глазами (рис. 2), что свидетельствовало о выраженных проявлениях сенситивной атаксии.



Рисунок 2. Примеры статокинезиограмм в фазе «глаза открыты» и «глаза закрыты»
Figure 2. Examples of statokinesiograms in «opened eyes» and «closed eyes» phases

Таблица 1. Динамика изменения ряда клинических и инструментальных показателей у исследуемых пациентов на фоне проведенной терапии
Table 1. Clinical and laboratory parameters changing in patients on therapy

	Средний балл до курса терапии/ Mean score before the course of therapy	Средний балл после курса терапии/ Mean score after course of therapy	Уровень статистической значимости/ Level of statistical significance
Вибрационная чувствительность/ Pallesthesia, Ед	3,85±0,34	4,45±0,20	$p<0,001$
Средняя амплитуда М-ответа с икроножного нерва/ The average amplitude of the М-response from the calf nerve, mВ	3,36±0,35	3,46±0,43	$p<0,05$
Коэффициент Ромберга/ Romberg coefficient, %	670	560	$p<0,05$

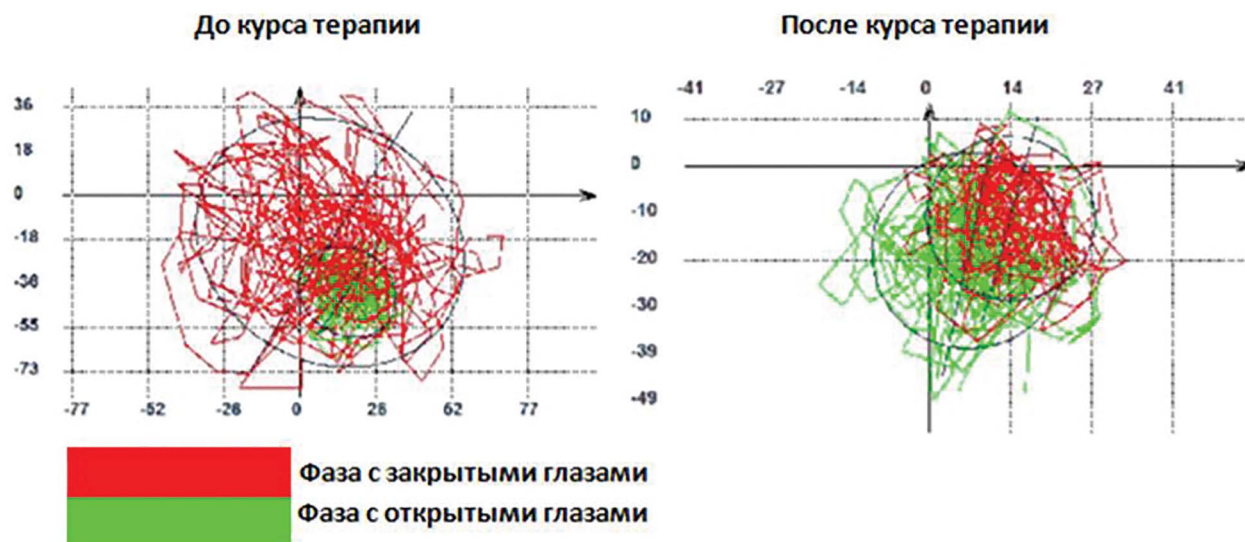


Рисунок 3. Пример статокинезиограмм до и после курса терапии
Figure 3. Example of statokinesigrams before and after therapy

Таким образом, симптомы ПП ассоциированной с MGUS, весьма разнообразны и часто клинически схожи клиническими проявлениями с хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией (ХВДП) [19, 20]. Реже встречаются аксональный тип поражения периферических нервов, тонких немиелинизированных волокон и синдром множественной несимметричной мононевропатии. Один из характерных клинических признаков ПП ассоциированной с MGUS — наличие грубых расстройств поверхностных и глубоких видов чувствительности, проявляющихся ощущениями онемения и парестезиями конечностей, нарушениями координации и устойчивости при ходьбе, а в ряде случаев сопровождающихся выраженным нейропатическим болевым синдромом [15, 19, 21].

После проведенного курса лечения средние значения составили: по шкале NDS — 14 баллов, ВЧ с медиальной лодыжки — $4,45 \pm 0,20$ Ед по Риделю-Сейфферу ($p < 0,001$), КР — 560% ($p < 0,05$) (рис. 3), средняя амплитуда М-ответа с икроножного нерва — $3,46 \pm 0,43$ ($p < 0,05$) (табл. 1). По вопроснику «Pain detect» средний показатель после курса лечения составил 22 балла, что свидетельствовало об уменьшении нейропатической боли.

Согласно литературным данным терапия ПП с MGUS проводится по стандартным схемам лечения ХВДП [21, 22, 23], несмотря на наличие парапротеинемии. Однако отмечено, что кортикостероиды эффективны только в 30% случаев ПП с MGUS. Химиотерапевтические алкилирующие пероральные или внутривенные средства показали свою эффективность в каждом втором случае, но их использование ограничивается выраженными, в том числе нейротоксичными, побочными эффектами. Согласно проведенным исследованиям, внутривенный иммуноглобулин эффективен у каждого пятого пациента

с ПП ассоциированной с MGUS, плазмаферез — у каждого третьего [21, 24]. В нашем случае наиболее предпочтительным вариантом лечения была определена схема с внутривенным введением человеческого иммуноглобулина. Выбор человеческого иммуноглобулина, как базового метода медикаментозной терапии, был основан на относительной доброкачественности MGUS, невысокой концентрации парапротеина (менее 30 г/л) и при этом довольно выраженными явлениями поражения периферической нервной системы с моторным и сенсорным компонентом, при которых применение нейротоксичных препаратов (таких как цитостатики) было бы сопряжено с риском развития токсического (постцитостатического) компонента полинейропатии. Основным положительный эффект, достигнутый на фоне проведенного курса терапии, выражался в нашем случае в виде уменьшения проявлений сенсорного компонента полинейропатии и уменьшения нейропатической боли, а также уменьшения сенсорной атаксии. Моторный компонент полинейропатии имел более стойкие проявления. Каких-либо побочных или нежелательных реакций на введение человеческого иммуноглобулина в нашем наблюдении зафиксировано не было.

Заключение

Терапия человеческим иммуноглобулином при схеме введения в дозе 0,4 г/кг в течение 5 дней при периферической нейропатии ассоциированной с MGUS эффективна в отношении уменьшения нейропатической боли и проявлений сенсорной атаксии, а также улучшения поверхностной и глубокой чувствительности (что подтверждается данными ЭНМГ). Моторный компонент полинейропатии ассоцииро-

ванный с MGUS более устойчив при терапии человеческим иммуноглобулином. Терапия человеческим иммуноглобулином по данным ряда международных исследований [21, 24], а также нашего испытания, демонстрирует безопасность и хорошую переносимость у пациентов с ПП ассоциированной с MGUS и может быть рекомендована как один из наиболее предпочтительных методов коррекции клинических проявлений периферической нейропатии у пациентов с парапротеинемией при уровне парапротеина не более 30 г/л.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

1. Гинзберг М.А., Варламова Е.Ю., Рышко В.В. и соавт. Клинико-нейрофизиологическое исследование хронической демиелинизирующей полиневропатии, ассоциированной с моноклональной секрецией. Медицинский совет. 2015; 10: 93–96. Ginzberg M.A., Varlamova E.Y., Ryshko V.V. et al. Clinical and neurophysiological assessment of chronic demyelinating polyneuropathy associated with monoclonal secretion. Medical Council. 2015; 10: 93–96 [In Russian].
2. Левин О.С. Полиневропатии: клиническое руководство. 2-е издание. М.; 2006; 486 с. Levin O.S. Polyneuropathies: clinical guidelines. 2nd edition. Moscow; 2006; 486 p. [In Russian].
3. Schmidt E.B., Moller-Petersen J. Monoclonal Gammopathy in General Practice Diagnostic Value of Typing and Quantitation of Immunoglobulins. Scandinavian Journal of Primary Health Care. 1985; 3(2): 91–94. <https://doi.org/10.3109/02813438509013923>.
4. Kyle R.A. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: natural history in 241 cases. Am. J. Med. 1978; 64: 814–26. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(78\)90563-6](https://doi.org/10.1016/0002-9343(78)90563-6).
5. Landgren O., Kyle R.A., Pfeiffer R.M. et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. Blood 2009; 113(22): 5412–5. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-12-194241>.
6. Беляков К.М., Густов А.В. Паранеопластические полиневропатии. Нижний Новгород: Издательство НижГМА. 2007; 96 с. Belyakov K.M., Gustov A.V. Paraneoplastic polyneuropathies. Nizhny Novgorod: NizhGMA press; 2007; 96 p. [In Russian].
7. Dyck P.J. Detection, characterization, and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics. Muscle Nerve 1988; (11): 21–32. <https://doi.org/10.1002/mus.880110106>.
8. 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; 18: 899–905. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03312.x>.
9. Mata S., Borsini W., Ambrosini S. et al. IgM monoclonal gammopathy-associated neuropathies with different IgM specificity. Eur. J. Neurol. 2011; 18: 167–173. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03345.x>.
10. Pestronk A., Florence J., Miller T. et al. Treatment of IgM antibody associated polyneuropathies using rituximab. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2003; 74: 485–489. <https://doi.org/10.1136/jnnp.74.4.485>.
11. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. Br. J. Haematol. 2003; 121(5): 749–757. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2003.04355.x>.
12. Петров К.Б., Иванчин Д.М. Лечебная гимнастика при парезах стопы. ЛФК и массаж. Спортивная медицина 2008; 1(49): 37–43. Petrov K.B., Ivanchin D.M. Medical Gymnastics at Paralysis of the Foot. LFK i massash. Sportivnaya medicina. 2008; 1(49): 37–43 [In Russian].
13. Livenson Jay A., Dong M.Ma. Laboratory reference for clinical neurophysiology (1992). Pain. 2005; 313–314.
14. Young M.J., Boulton A.J.M., Macleod A.F. et al. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. Diabetologia. 1993; 36: 150–154. <https://doi.org/10.1007/bf00400697>.
15. Backonja M-M., Krause S.J. Neuropathic Pain Questionnaire-Short Form. Clin. J. Pain. 2003; 19: 315–316. <https://doi.org/10.1097/00002508-200309000-00005>.
16. Freynhagen R., Baron R., Gockel U., Tolle T. Pain detect: a new screening questionnaire to detect neuropathic components in patients with back pain. Curr. Med. Res. Opin. 2006; 22: 1911–20.
17. Скворцов Д.В. Стабилометрическое исследование. Краткое руководство. М.: Мера-ТСП. 2010; 174 с. Skvortsov D.V. Stabilometric testing. Short guidance. Moscow: Mera-TSP. 2010; 174 p. [In Russian].
18. Банержи А. Медицинская статистика понятным языком. Перевод с английского под. ред. В.П. Леонова. М.: Практическая медицина. 2007; 287 с. Banergi A. Medical Statistics Made Clear. Translated from english by Leonov V.P. Moscow: Practical Medicine. 2007; 287 p. [In Russian].
19. Супонева Н.А., Павлов Э.В. Диагностика и базовая терапия хронических полиневропатий. Врач. 2009; 4: 43–44. Suponeva N.A., Pavlov E.V. Diagnostics and basic treatment of chronic polyneuropathies. Doctor. 2009; 4: 43–44 [In Russian].
20. Rosenberg N., Portegies P., de Visser M. et al. Diagnostic investigation of patients with chronic polyneuropathy: evaluation of a clinical guideline. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 2001; 71: 205–209. <https://doi.org/10.1136/jnnp.71.2.205>.
21. Супонева Н.А., Никитин С. Хронические полиневропатии, ассоциированные с моноклональными гаммапатиями. Врач. Москва: Издательский дом «Русский врач». 2010; 9: 51–54. Suponeva N.A., Nikitin S. Chronic polyneuropathies associated with monoclonal gammopathies Doctor. Moscow: Publ. house «Russian doctor». 2010; 9: 51–54 [In Russian].
22. Gorson K.C., Allam G., Ropper A.H. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: clinical features and response to treatment in 67 consecutive patients with and without a monoclonal gammopathy. Neurology. 1997; 48(2): 321–328. <https://doi.org/10.1212/wnl.48.2.321>.
23. Poncelet A. An algorithm for the evaluation of peripheral neuropathy. Am. Fam. Physician. 1998; 57(4): 755–764.
24. Radl J., Valentijn R.M., Haaijman J.J., Paul L.C. Monoclonal gammopathies in patients undergoing immunosuppressive treatment after renal transplantation. Clin. Immunol. Immunopathol. 1985; 37(1): 98–102. [https://doi.org/10.1016/0090-1229\(85\)90140-0](https://doi.org/10.1016/0090-1229(85)90140-0).

Статья получена/Article received 16.05.2018 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication
05.06.2018 г.