

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-10-589-595

POEMS-синдром с дебютом заболевания в виде дизиммунной хронической полинейропатии

В.В. Коротаева, Я.Б. Кушнир, О.В. Кудяшева, А.Ю. Полушин, В.С. Краснов

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

POEMS-синдром (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M-protein, Skin changes) — это редкое паранеопластическое заболевание, связанное с плазмоклеточной дискразией, патогенез которого в настоящее время полностью не изучен. Диагноз POEMS-синдрома зачастую подтверждается спустя длительный промежуток времени от дебюта заболевания, поскольку синдром встречается редко и может быть принят за другие неврологические заболевания, чаще всего за хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию (ХВДП). В статье представлено описание развития заболевания у молодого мужчины с дебютом неврологических нарушений в виде клинического фенотипа типичной формы ХВДП, рефрактерной к терапии первой линии, и дальнейшим присоединением системных клинических и лабораторных признаков POEMS-синдрома. Были выполнены необходимые лабораторные и радиологические исследования для подтверждения диагноза. Диагноз установлен на основании наличия у пациента 2 обязательных больших критериев, 1 дополнительного большого и 4 малых критериев POEMS-синдрома. Далее пациент был выписан под наблюдение врачей-гематологов с целью инициации базисной терапии POEMS-синдрома. Своевременное выявление «красных флагов» POEMS-синдрома у пациентов с клиникой ХВДП позволяет вовремя начать лечение, предотвратить дальнейшее прогрессирование заболевания и развитие стойких инвалидизирующих нарушений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: POEMS-синдром, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, парапротеин, моноклональная гаммапатия неопределенного значения.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Коротаева В.В., Кушнир Я.Б., Кудяшева О.В. и др. POEMS-синдром с дебютом заболевания в виде дизиммунной хронической полинейропатии. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(10):589–595. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-10-589-595.

POEMS-syndrome with the disease onset in the form of chronic dysimmune neuropathy

V.V. Korotaeva, Ya.B. Kushnir, O.V. Kudyasheva, A.Yu. Polushin, V.S. Krasnov

I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

POEMS syndrome (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M-protein, Skin changes) is a rare paraneoplastic disease associated with plasma cell dyscrasias, the pathogenesis of which is currently not fully understood. The diagnosis of POEMS syndrome is commonly confirmed after an extended period of time from the disease onset, since the syndrome is rare and can be mistaken for other neurological diseases, for instance, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). The article describes a clinical case of the disease in a young male patient with the onset of neurological disorders in the form of the CIDP clinical phenotype, refractory to first-line therapy, and further systemic clinical and laboratory comorbidities of POEMS syndrome. The necessary laboratory and radiological studies were performed to confirm the diagnosis. The diagnosis was established based on the presence of 2 major, 1 additional major and 4 minor criteria of POEMS syndrome in the patient. Then the patient was discharged for further observation of hematologists to initiate basic therapy of POEMS syndrome. Early detection of the POEMS syndrome "red flags" in patients with the CIDP allows for timely treatment initiation, prevention of further disease progression and the development of persistent disabling disorders.

KEYWORDS: POEMS-syndrome, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, paraprotein, monoclonal gammopathy of undetermined significance.

FOR CITATION: Korotaeva V.V., Kushnir Ya.B., Kudyasheva O.V. et al. POEMS-syndrome with the disease onset in the form of chronic dysimmune neuropathy. Russian Medical Inquiry. 2022;6(10):589–595 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-10-589-595.

ВВЕДЕНИЕ

POEMS-синдром (P — полинейропатия, O — органомегалия, E — эндокринопатия, M — моноклональная гаммапатия, S — изменения кожи) относится к группе паранеопластических синдромов, возникающих вследствие первичного опухолевого поражения клеток плазмочитарного ряда в костном мозге [1]. Патогенез синдрома в настоящее время полностью не изучен. Вы-

сказываются предположения о том, что вследствие моноклональной плазмоклеточной дискразии в костном мозге запускается гиперпродукция провоспалительных цитокинов, включая наиболее значимый из них сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor, VEGF). VEGF, являясь мультифункциональным цитокином, отвечает за процессы ангиогенеза и повышения проницаемости сосудов. Уровень VEGF зачастую значи-

тельно повышен у пациентов с РОEMS-синдромом по сравнению с пациентами, имеющими другие гематологические заболевания и воспалительные полинейропатии [2]. РОEMS-синдром — довольно редкое заболевание. По данным литературы, распространенность синдрома составляет 3 случая на 1 млн населения. РОEMS-синдром манифестирует в возрасте от 40 до 60 лет и несколько чаще встречается у мужчин [1, 3].

Несмотря на существование диагностических критериев РОEMS-синдрома, разработанных группой исследователей из клиники Mayo во главе с A. Dispenzieri [1], это заболевание остается сложным для диагностики в клинической практике врача-невролога. Полинейропатия с демиелинизирующим паттерном по данным электронейромиографии (ЭНМГ) может быть ошибочно принята за хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию (ХВДП). Повышение уровня парапротеина часто незначительно и поэтому упускается из виду, а системные проявления заболевания объясняются не связанной с ним сопутствующей патологией [4]. Неврологические проявления не всегда возникают в дебюте заболевания, наиболее часто РОEMS-синдром манифестирует с системных и лабораторных признаков, поэтому такие пациенты сразу попадают под наблюдение врача-гематолога, который определяет тактику лечения.

Особенность нашего клинического наблюдения заключается в том, что неврологические проявления РОEMS-синдрома опережали системные признаки и лабораторные маркеры на 8 мес., что отдаляло своевременную диагностику и лечение заболевания.

Клиническое наблюдение

Пациент Т., 36 лет, поступил в клинику неврологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России в апреле 2021 г. При поступлении пациент предъявлял жалобы: на простреливающие боли в ступнях и пальцах ног; слабость в ногах в виде невозможности активных движений и ходьбы; слабость в руках, преимущественно в кистях (невозможность активных движений в кистях и в локтевом суставе).

Первые признаки заболевания возникли в феврале 2020 г. в виде парестезий, дизестезий и сильных нейропатических болей в ступнях. Спустя 1 мес. от начала заболевания развилась слабость в дистальных отделах нижних конечностей. На протяжении 6 мес. от дебюта симптомов у пациента прогрессировала слабость в дистальных и проксимальных отделах ног, через 7 мес. возникла слабость в кистях. На 10-й месяц заболевания слабость в ногах и кистях достигла степени плегии, появилась слабость в проксимальных отделах верхних конечностей. Из анамнеза известно, что с момента начала заболевания пациент похудел примерно на 60 кг.

На 2-й месяц от начала заболевания пациенту выполнена ЭНМГ верхних и нижних конечностей, результаты которой свидетельствовали о демиелинизирующем и вторичном аксональном поражении нервов верхних и нижних конечностей. При повторной ЭНМГ на 13-й месяц заболевания у пациента было зафиксировано электрическое «молчание» мышц нижних конечностей. Спустя 10 мес. от дебюта заболевания пациент самостоятельно выполнил компьютерную томографию (КТ) органов грудной и брюшной полости и малого таза, по данным которой выявлялись немногочис-

ленные гиперплазированные внутригрудные, подвздошные, паховые лимфатические узлы, гепатоспленомегалия.

С 4-го по 11-й месяц течения заболевания пациента наблюдали с диагнозом ХВДП, он получал терапию пероральными глюкокортикостероидами, однако положительного эффекта от лечения не отмечалось. Терапия внутривенным иммуноглобулином и высокообменный плазмаферез до поступления в стационар не проводились.

На момент поступления в клинику неврологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России срок заболевания составил 14 мес. В объективном статусе обращали на себя внимание гиперпигментированные кожные покровы бронзовой окраски. На коже пальцев кистей и стоп — множественные пигментированные пятна по типу гиперкератоза. Также имелось единичное пигментированное пятно гиперкератоза в области большого вертела правой бедренной кости. На коже стоп имелись трофические изменения, на ногах и руках — лейконихии (рис. 1, 2).

В неврологическом статусе на момент поступления был выявлен полиневритический синдром, представленный в основном грубыми двигательными расстройствами в виде арефлексии нижних и верхних конечностей, глубо-



Рис. 1. Гиперкератоз пальцев левой стопы (пациент Т., 36 лет)

Fig. 1. Hyperkeratosis of the toes on the left foot (patient T., male, 36 y.o.)



Рис. 2. Лейконихии и гиперкератоз кистей (пациент Т., 36 лет)

Fig. 2. Leukonychia and hyperkeratosis of the hands (patient T., male, 36 y.o.)

кого тетрапареза до плегии в ногах с сохранными минимальными движениями в кистях, диффузной мышечной атрофией. Также имелись грубые расстройства поверхностной чувствительности: анестезия по типу перчаток и носков, гипестезия по типу высокых гольфов, аллодиния в ступнях. Присутствовали выраженные нарушения глубокой чувствительности: отсутствие вибрационной чувствительности в верхних конечностях с уровня головки плечевых костей, в нижних конечностях с уровня надколенников, отсутствие суставно-мышечного чувства при движениях в лучезапястных и голеностопных суставах с двух сторон. Кроме того, имелись вегетативные расстройства в виде похолодания и трофических изменений кожи кистей и стоп, стойкого красного дермографизма кожи голени и стоп. Также у пациента имелся выраженный нейропатический болевой синдром в ногах, который не купировался терапевтическими суточными дозами габапентина (до 2400 мг/сут), дулоксетина (до 60 мг/сут), карбамазепина (до 1200 мг/сут).

Состояние пациента при поступлении было оценено по следующим шкалам выраженности полинейропатии: шкала оценки инвалидизации при воспалительной нейропатии INCAT (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment), опросник качества жизни у пациентов с воспалительными полинейропатиями I-RODS (Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale), шкала невропатических нарушений NIS (Neuropathy Impairment Score). Сумма баллов по шкале INCAT составила 9, по шкале I-RODS — 0, по шкале NIS — 175,5.

Результаты лабораторных исследований. По данным клинического анализа крови выявили эритроцитоз $6,96 \times 10^{12}/л$ и тромбоцитемию $550 \times 10^9/л$, в биохимическом анализе крови — повышение уровня ТТГ до 6,068 мМЕ/л, снижение содержания общего белка до 57 г/л и витамина B_{12} до 103,3 пмоль/л. Общий анализ мочи и анализ на общий белок в суточной моче в пределах референсных значений, белок Бенс-Джонса в моче не обнаружен. По данным исследования ликвора выявлено значимое повышение уровня белка до 2460 мг/л, остальные показатели без особенностей. Лабораторные маркеры заболеваний соединительной ткани также без особенностей. По результатам капиллярного электрофореза белков сыворотки крови наблюдалось абсолютное уменьшение концентрации альбумина до 28,4 г/л; абсолютные значения глобулинов были в пределах референсных. Иммуноглобулины классов А, М, G обнаруживались также в пределах референсных значений. В аликвоте мочи обнаружено повышение уровня свободных легких лямбда-цепей иммуноглобулинов до 13,61 мкг/мл. Легкие цепи типов каппа и лямбда в сыворотке крови были в пределах референсных значений. Проводилось типирование образцов сыворотки и мочи иммунохимическим методом, результаты показали наличие (1,17 г/л) парапротеина, представленного IgG/lambda.

В целях поиска остеосклеротических и остеодеструктивных изменений скелета была выполнена низкодозная КТ всего тела, по результатам которой в теле правой лопатки определен обширный участок разрежения костной ткани с ровным склерозированным контуром, частичным нарушением кортикального слоя и наличием в структуре мягкотканного компонента размером до $31 \times 16 \times 31$ мм, в правом поперечном отростке позвонка S4 — схожий участок разрежения костной ткани с ровным четким контуром максимальным размером до 8×15 мм (рис. 3).

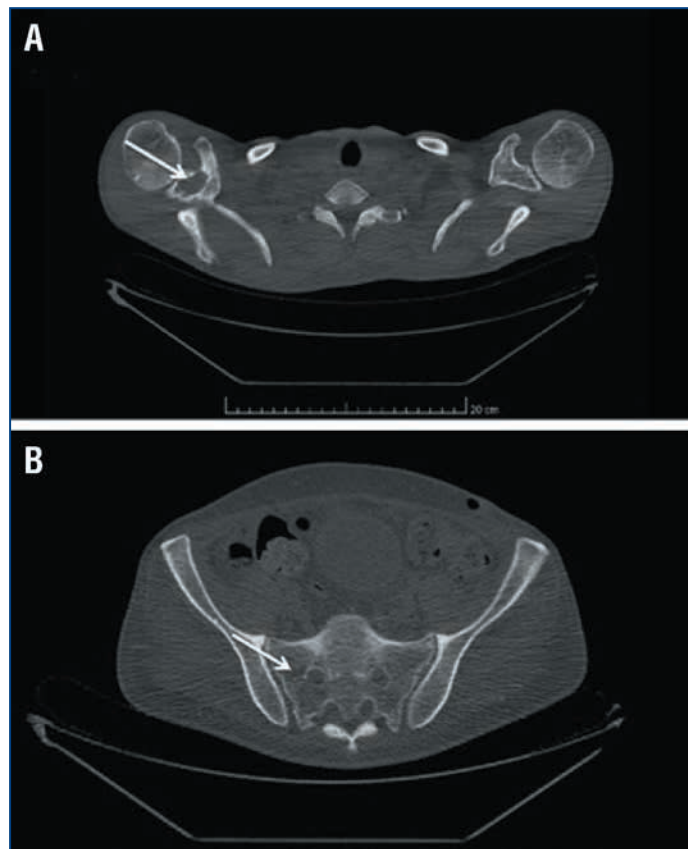


Рис. 3. Результаты низкодозной КТ с выявленным участком разрежения костной ткани (белая стрелка) в области тела правой лопатки (А) и правого поперечного отростка позвонка S4 (В)

Fig. 3. The results of a low-dose CT scan with the detected area of bone tissue dilution (white arrow) in the area of the right scapula (A) and the right transverse process of the vertebra S4 (B)

В рамках дифференциального диагноза первичного амилоидоза была выполнена биопсия подкожной жировой клетчатки области живота и исследована сыворотка крови на β_2 -микроглобулин. По результатам биопсии признаков накопления амилоида не выявлено, уровень β_2 -микроглобулина был повышен до 5,18 мг/л.

По результатам проведенных лабораторных и инструментальных исследований назначена консультация гематолога с последующим выполнением трепан-биопсии костного мозга. В ходе комплексного иммуногистохимического исследования полученного биоптата костного мозга был выявлен умеренно выраженный избыток плазматических клеток (7–8%) без признаков монотипической экспрессии легких цепей.

Таким образом, на основании данных клинической картины, анамнеза и проведенного на догоспитальном и госпитальном этапах обследования можно было заподозрить у пациента наличие РОEMS-синдрома: имели место 2 обязательных больших критерия РОEMS-синдрома, 1 дополнительный большой критерий и 4 малых критерия.

Совместно с гематологом было принято решение об инициации специфической терапии леналидомидом, так как применение бортезомиба (первая линия терапии при РОEMS-синдроме) в данном случае было противопоказано по причине риска прогрессии полинейропатии.

После выписки из стационара пациент взят под динамическое наблюдение гематологом с целью инициации лече-

ния ROEMS-синдрома по схеме, включающей препараты леналидомид и дексаметазон.

Спустя 3 мес. после начала специфической терапии у пациента наблюдается положительная динамика в виде уменьшения выраженности моторного дефицита и снижения интенсивности нейропатического болевого синдрома. Также наблюдается улучшение в соматическом статусе в виде нормализации массы тела, уменьшения гиперпигментации кожных покровов. Пациент продолжает специфическое лечение и остается под наблюдением врача-гематолога и врача-невролога.

ОБСУЖДЕНИЕ

В структуре диагностики воспалительных полинейропатий ROEMS-синдром занимает особое место. При развернутой клинической картине синдрома постановка верного диагноза не составляет труда, однако в тех случаях, когда развитие неврологической симптоматики опережает системные клинические и лабораторные проявления, врачу-неврологу сложно своевременно заподозрить ROEMS-синдром и направить пациента к врачу-гематологу для начала специфической терапии. По данным литературы, дебют ROEMS-синдрома в виде неврологических симптомов встречается менее чем у 50% пациентов с данным заболеванием [3].

Представленное нами клиническое наблюдение интересно тем, что неврологическая симптоматика опережала классические системные клинические признаки ROEMS-синдрома (гепатоспленомегалия и лимфаденопатия) примерно на 10 мес. Следует отметить, что в дебюте заболевания пациент был прицельно обследован для исключения парапротеинемических полинейропатий, однако данных за патологическую секрецию парапротеина по результатам лабораторных анализов обнаружено не было.

Из-за отсутствия данных за ROEMS-синдром в дебюте заболевания пациенту на основании критериев EFNS/PNS 2010 г. был установлен диагноз достоверной типичной формы ХВДП. В литературе также упоминается, что ошибочный диагноз ХВДП у пациентов с ROEMS-синдромом не является редкостью. Н.С. Lehmann et al. [5] в своей работе приходят к выводу, что в связи со схожестью клинической картины и несовершенством существующих критериев диагноза ХВДП пациенты с ROEMS-синдромом формально полностью удовлетворяют критериям достоверной ХВДП. У пациента в представленном нами случае имелись все клинические признаки типичной формы ХВДП, а именно: а) симметричные проксимальная и дистальная мышечная слабость и чувствительные нарушения в руках и ногах, развивающиеся в течение не менее 2 мес.; б) хроническое прогрессирующее течение заболевания; в) отсутствие сухожильных рефлексов на руках и ногах. Кроме того, анализ ликвора показал повышение уровня белка до 2460 мг/л при цитозе менее 10 лейкоцитов на 1 мм³. Данные ЭНМГ при исследовании нервов верхних и нижних конечностей также соответствовали демиелинизирующему паттерну, характерному для достоверной ХВДП [6].

По мнению ряда авторов, лишь незначительные нюансы в электрофизиологической картине заболевания позволяют отличить полинейропатию при ROEMS-синдроме от истинной ХВДП. Предположить ROEMS-синдром по данным ЭНМГ можно при обнаружении признаков демиелинизации, преимущественно в нервном стволе, а не в дисталь-

ных отделах нерва, а также более выраженной аксональной дегенерации в нервах нижних конечностей по сравнению с верхними [7]. В описанном нами клиническом наблюдении у пациента в развернутой стадии заболевания по данным ЭНМГ наблюдалось электрическое «молчание» мышц нижних конечностей в виде снижения амплитуды М-ответа с исследуемых двигательных нервов до нуля, что позволяет сделать вывод о выраженном повреждении нервов нижних конечностей.

Из всего вышеперечисленного следует вывод, что иммуноопосредованная полинейропатия при ROEMS-синдроме является одним из заболеваний, скрывающихся за маской ХВДП. Для того чтобы вовремя заподозрить диагноз ROEMS-синдрома у пациента с клиникой типичной ХВДП, врачу-неврологу необходимо обращать внимание на так называемые «красные флаги». В литературе «красными флагами» ROEMS-синдрома считаются следующие признаки: выраженные нейропатические или мышечные боли в стопах или икрах в дебюте заболевания, коморбидные состояния или признаки системного поражения органов (отеки, потеря веса, органомегалия, пигментация кожи или ногтей, сыпь, гинекомастия) и отсутствие ответа на адекватную терапию ХВДП первой линии.

Также для иммуноопосредованной полинейропатии при ROEMS-синдроме характерно более быстрое развитие нарушений самостоятельной ходьбы, чем при ХВДП, — в среднем от дебюта заболевания до инвалидизации пациента проходит 9,5 мес. [8]. У представленного пациента заболевание дебютировало выраженными нейропатическими болями в ступнях. Также обращает на себя внимание постепенное выраженное снижение массы тела до 60 кг за 1 год от начала заболевания. Кроме того, при поступлении при внешнем осмотре пациента имелись ярко выраженная гиперпигментация кожи и изменение цвета ногтей (лейконихии). При анализе темпов прогрессирования заболевания можно отметить быстрое и неуклонное нарастание неврологического дефицита до плевгии в ногах и кистях за 10 мес. с момента дебюта заболевания, несмотря на проводимую в адекватных дозах терапию ХВДП первой линии пероральной формой метилпреднизолона в течение 6 мес. в дозе 1 мг/кг/сут.

Таким образом, все вышеперечисленные атипичные черты, выявленные при тщательном сборе анамнеза и объективном обследовании пациента, позволили заподозрить диагноз иммуноопосредованной полинейропатии, ассоциированной с ROEMS-синдромом. Однако для исключения альтернативных причин воспалительной полинейропатии и для подтверждения диагноза согласно критериям ROEMS-синдрома мы провели ряд дополнительных лабораторных и инструментальных обследований, результаты которых представлены выше. В целях поиска очагов остеосклероза была выполнена низкодозная КТ тела пациента, которая является более чувствительным методом в диагностике изменений скелета при ROEMS-синдроме, чем рентгенография плоских костей [9]. В соответствии с критериями ROEMS-синдрома, предложенными в 2014 г. A. Dispenzieri et al. [1], для подтверждения диагноза необходимо наличие обоих обязательных больших критериев, одного из трех других больших критериев и одного из шести малых критериев.

В таблице мы приводим сравнение критериев ROEMS-синдрома и имеющихся данных пациента Т. с патогенетическим обоснованием их возникновения.

Таблица. POEMS-синдром: диагностические критерии [1], клинические проявления и их патогенетическое обоснование у пациента Т.

Table. POEMS syndrome: diagnostic criteria [1], clinical manifestations and their pathogenetic rationale in patient T.

Группа критериев Criteria group	Критерии POEMS-синдрома Criteria for the diagnosis of POEMS syndrome	Данные пациента Т. Patient T. data	Патогенетические механизмы развития симптомов Pathogenetic mechanisms of the symptoms
ОБК / MjC	<p>1. Полинейропатия (обычно демиелинизирующая) / Polyneuropathy (commonly demyelinating)</p> <p>2. Моноклональная гаммапатия (почти всегда лямбда-типа) / 2. Monoclonal gammopathy (commonly lambda type)</p>	<p>1. Демиелинизирующая полинейропатия (по данным ЭНМГ) / 1. Demyelinating polyneuropathy (according to ENMG)</p> <p>2. Моноклональная гаммапатия лямбда-типа (парапротеин 1,17 г/л, представленный IgG/lambda) / 2. Lambda type monoclonal gammopathy (paraprotein 1.17 g/L, presented by IgG/lambda)</p>	<p>1. Иммуноопосредованное разрушение нервных волокон вследствие увеличенной продукции провоспалительных цитокинов, в частности VEGF, а также микроангиопатия эндоневральных сосудов [3] / 1. Immune-mediated destruction of nerve fibers due to increased production of pro-inflammatory cytokines, in particular VEGF, as well as microangiopathy of endoneural vessels [3]</p> <p>2. Секреция аномального белка патологическим клоном плазматических клеток в костном мозге [1, 10] / 2. Abnormal protein secretion by a pathological plasma cell clone in the bone marrow [1, 10]</p>
ДБК / AMC	<p>1. Болезнь Кастлемана / 1. Castleman's disease</p> <p>2. Остеосклеротические изменения / 2. Osteosclerosis</p> <p>3. Повышение уровня VEGF / 3. Elevated VEGF level</p>	<p>1. Остеосклеротические изменения в теле правой лопатки и правом поперечном отростке позвонка S4 / 1. Osteosclerosis of the right scapula and the right transverse process of the vertebra S4</p>	<p>1. Усиленная пролиферация остеобластов под действием VEGF, инфильтрация плазматическими клетками [11] / 1. Enhanced osteoblast proliferation under the VEGF action, plasma cell infiltration [11]</p>
МК / MiC	<p>1. Органомегалия (гепатоспленомегалия или лимфаденопатия) / 1. Organomegaly (hepatosplenomegaly or lymphadenopathy)</p> <p>2. Генерализованный отечный синдром (отеки, плевральный выпот или асцит) / 2. Generalized edematous syndrome (edema, pleural effusion or ascites)</p> <p>3. Эндокринопатия (признаки поражения следующих органов: надпочечники, щитовидная железа, гипофиз, поджелудочная железа, половые железы, паращитовидные железы) / 3. Endocrinopathy (signs of damage to the following organs: adrenal glands, thyroid gland, pituitary gland, pancreas, reproductive glands, parathyroid glands)</p> <p>4. Кожные изменения (гипертрихоз, гиперпигментация, пеллора, акроцианоз, гиперемия кожи, гломерулярная гемангиома кожи, лейконихии) / 4. Cutaneous changes (hypertrichosis, hyperpigmentation, hypervolemia, acrocyanosis, hyperaemia, glomeruloid hemangioma, leukonychia)</p> <p>5. Отек диска зрительного нерва / 5. Optic disc edema</p> <p>6. Тромбоцитоз/полицимия / 6. Thrombocytosis/polycythemia</p>	<p>1. Гепатоспленомегалия и лимфаденопатия (немногочисленные гиперплазированные внутригрудные, подвздошные, паховые лимфатические узлы) / 1. Hepatosplenomegaly and lymphadenopathy (few hyperplastic intrathoracic, iliac, inguinal lymph nodes)</p> <p>2. Эндокринопатия (субклинический гипотиреоз) / 2. Endocrinopathy (subclinical hypothyroidism)</p> <p>3. Кожные изменения (гиперпигментация кожи, лейконихии) / 3. Cutaneous changes (hyperpigmentation, leukonychia)</p> <p>4. Эритроцитоз и тромбоцитемия / 4. Erythrocytosis and thrombocytemia</p>	<p>1. Пролiferация и скопление патологических клонов плазматических клеток в лимфоидной ткани [11] / 1. Proliferation and accumulation of pathological plasma cell clones in lymphoid tissue [11]</p> <p>2. Вероятно нарушение процессов ангиогенеза в щитовидной железе или неизвестные антитела к ткани гипофиза [12] / 2. Potential disorder of the angiogenesis processes in the thyroid gland or unknown anti-pituitary antibodies [12]</p> <p>3. Усиление ангиогенеза в дерме, тромбирование капилляров, инфильтрация плазматическими клетками [13] / 3. Enhanced angiogenesis in the dermis, capillary thrombosis, plasma cell infiltration [13]</p> <p>4. Гиперплазия мегакариоцитарного и эритроидного ростка в костном мозге под действием VEGF и IL-6 [14] / 4. Megakaryocytic and erythroid hyperplasia in the bone marrow under the VEGF and IL-6 action [14]</p>
ДПиС / OC	<p>Утолщение дистальных фаланг пальцев рук, снижение массы тела, легочная гипертензия/ рестриктивные заболевания легких, тромботические нарушения, диарея, снижение концентрации витамина B₁₂ / Distal phalanges thickening, weight loss, pulmonary hypertension/ obstructive lung diseases, thrombotic disorders, diarrhea, vitamin B₁₂ deficiency</p>	<p>Снижение массы тела, снижение концентрации витамина B₁₂ / Weight loss, vitamin B₁₂ deficiency</p>	<p>Механизм опухолевой кахексии [15] / Mechanism of cancer cachexia [15]</p>

Примечание. ОБК — обязательные большие критерии, ДБК — другие большие критерии, МК — малые критерии, ДПиС — другие признаки и симптомы.

Note. MjC — major criteria, AMC — additional major criteria, MiC — minor criteria, OC — other criteria.

Важным аспектом в обследовании пациента с РОEMS-синдромом является проведение дифференциального диагноза с такими лимфопролиферативными заболеваниями, как множественная миелома, вялотекущая миелома и солитарная плазмоцитома. Также необходимо исключить полинейропатию, ассоциированную с моноклональной гаммапатией неопределенного значения, которая представляет собой большую диагностическую проблему, так как встречается у 3–4% людей в популяции старше 50 лет, а риск трансформации ее в злокачественное лимфопролиферативное заболевание с возрастом увеличивается на 1% каждый год [16]. В связи с этим пациентам с парапротеинемией проводится трепан-биопсия костного мозга с последующим иммуногистохимическим исследованием. Установление патоморфологического диагноза очень важно, так как лечение, последующая поддерживающая терапия и ожидаемые токсические эффекты от лечения совершенно различаются при разных лимфопролиферативных заболеваниях [1].

Нельзя оставить без внимания и трудности лечения пациентов с РОEMS-синдромом, в клинической картине которых доминирует выраженный неврологический дефицит. Поскольку опубликованных рандомизированных клинических исследований в группе пациентов с РОEMS-синдромом мало, рекомендации по лечению основаны на ограниченных данных, полученных на небольших когортах пациентов, и описаниях отдельных клинических наблюдений. Для лечения РОEMS-синдрома используются такие методы, как лучевая терапия, цитостатики (мелфалан, бортезомиб), иммуномодуляторы (леналидомид, талидомид), препарат моноклональных антител к VEGF (бортезомиб), аутотрансплантация гемопоэтических стволовых клеток (АТГСК), а также комбинированный подход в виде высокодозной иммуносупрессивной терапии с последующей АТГСК. Протокол терапии подбирается индивидуально для каждого пациента врачом-гематологом на основании протоколов лечения заболевания в рамках клинических рекомендаций. В связи с тем, что РОEMS-синдром является плазмноклеточной дискразией, режимы терапии данного заболевания схожи с используемыми при лечении множественной миеломы [17]. В случаях РОEMS-синдрома без поражения костного мозга используется локальная лучевая терапия, при поражении костного мозга применяются протоколы терапии, включающие химиотерапевтические агенты, иммуномодуляторы, моноклональные антитела, АТГСК. Как уже упоминалось выше, пациенты с РОEMS-синдромом с тяжелым неврологическим дефицитом требуют особого подхода в подборе терапии. Такие препараты, как талидомид и бортезомиб, используемые в лечении РОEMS-синдрома, обладают доказанным нейротоксическим действием и усугубляют течение полинейропатии у таких пациентов [1, 18]. У нашего пациента в клинической картине основным инвалидирующим синдромом была полинейропатия с выраженным тетрапарезом, поэтому совместно с врачом-гематологом было принято решение о дальнейшей тактике лечения пациента с использованием препаратов с минимальным нейротоксическим действием (леналидомид, дексаметазон). Такой терапевтический подход в подобных ситуациях представлен в результатах клинических исследований по РОEMS-синдрому [19, 20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, своевременная диагностика РОEMS-синдрома у пациентов с воспалительной полинейропатией позволяет определить тактику ведения больного и улучшить прогноз заболевания. Врач-невролог при проведении дифференциального диагноза должен руководствоваться «красными флагами», сигнализирующими о, возможно, имеющемся у пациента РОEMS-синдроме. Особенно важно принимать во внимание те особенности клинической картины и анамнеза заболевания, которые имеются на ранней стадии заболевания, еще до развернутой клинической картины синдрома. Ранняя постановка диагноза до развития тяжелого неврологического дефицита и системного поражения позволяет подобрать оптимальный метод лечения и предотвратить инвалидизацию пациента. Мультидисциплинарный подход в виде тесного сотрудничества врачей разных специальностей (неврологов, гематологов, рентгенологов) является, несомненно, важным при проведении обследования пациента с атипичными дизиммунными полинейропатиями, в том числе РОEMS-синдромом, и дальнейшем наблюдении за ним по мере прохождения специфического лечения.

Литература / References

1. Dispenzieri A. POEMS Syndrome: 2019 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2019;94(7):812–827. DOI: 10.1002/ajh.25495.
2. Pihan M., Lunn M., D'Sa S. et al. Raised VEGF: usefulness in the diagnosis of POEMS syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85(10):e4. DOI: 10.1136/jnnp-2014-309236.181.
3. Nasu S., Misawa S., Sekiguchi Y. et al. Different neurological and physiological profiles in POEMS syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83(5):476–479. DOI: 10.1136/jnnp-2011-301706.
4. Mauermann M.L. The Peripheral Neuropathies of POEMS Syndrome and Castleman Disease. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2018;32(1):153–163. DOI: 10.1016/j.hoc.2017.09.012.
5. Lehmann H.C., Burke D., Kuwabara S. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: update on diagnosis, immunopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2019;90(9):981–987. DOI: 10.1136/jnnp-2019-320314.
6. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of paraproteinemic demyelinating neuropathies. Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society — first revision. *J Peripher Nerv Syst.* 2010;15(3):185–195. DOI: 10.1111/j.1529-8027.2010.00278.x.
7. Mauermann M.L., Sorenson E.J., Dispenzieri A. et al. Uniform demyelination and more severe axonal loss distinguish POEMS syndrome from CIDP. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83(5):480–486. DOI: 10.1136/jnnp-2011-301472.
8. Neligan A., Reilly M.M., Lunn M.P. CIDP: mimics and chameleons. *Pract Neurol.* 2014;14(6):399–408. DOI: 10.1136/practneurol-2014-000831.
9. Glazebrook K., Guerra Bonilla F.L., Johnson A. et al. Computed tomography assessment of bone lesions in patients with POEMS syndrome. *Eur Radiol.* 2015;25(2):497–504. DOI: 10.1007/s00330-014-3428-y.
10. Dao L.N., Hanson C.A., Dispenzieri A. et al. Bone marrow histopathology in POEMS syndrome: a distinctive combination of plasma cell, lymphoid, and myeloid findings in 87 patients. *Blood.* 2011;117(24):6438–6444. DOI: 10.1182/blood-2010-11-316935.
11. Bitter M.A., Komaiko W., Franklin W.A. Giant lymph node hyperplasia with osteoblastic bone lesions and the POEMS (Takatsuki's) syndrome. *Cancer.* 1985;56(1):188–194. DOI: 10.1002/1097-0142(19850701)56:1<188::aid-cncr2820560132>3.0.co;2-z.
12. Gandhi G.Y., Basu R., Dispenzieri A. et al. Endocrinopathy in POEMS syndrome: the Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(7):836–842. DOI: 10.4065/82.7.836.

13. Kulkarni G.B., Mahadevan A., Taly A.B. et al. Clinicopathological profile of polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein and skin changes (POEMS) syndrome. *J Clin Neurosci.* 2011;18(3):356–360. DOI: 10.1016/j.jocn.2010.07.124.
14. Koga H., Tokunaga Y., Hisamoto T. et al. Ratio of serum vascular endothelial growth factor to platelet count correlates with disease activity in a patient with POEMS syndrome. *Eur J Intern Med.* 2002;13(1):70–74. DOI: 10.1016/s0953-6205(01)00199-6.
15. Fearon K., Strasser F., Anker S.D. et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol.* 2011;12(5):489–495. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70218-7.
16. Chaudhry H.M., Mauermann M.L., Rajkumar S.V. Monoclonal Gammopathy-Associated Peripheral Neuropathy: Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(5):838–850. DOI: 10.1016/j.mayocp.2017.02.003.
17. Kumar S.K., Callander N.S., Adekola K. et al. Multiple Myeloma, Version 3.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020;18(12):1685–1717. DOI: 10.6004/jnccn.2020.0057.
18. Пирадов М.А., Супонева Н.А., Гинзберг М.А. и др. POEMS-синдром: обзор литературы и описание клинических наблюдений. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014;114(4):4–10. [Piradov M.A., Suponeva N.A., Ginzberg M.A. et al. POEMS-syndrome: a literature review and case reports. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2014;114(4):4–10 (in Russ.).]
19. Li J., Huang X.F., Cai Q.Q. et al. A prospective phase II study of low dose lenalidomide plus dexamethasone in patients with newly diagnosed polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, and skin changes (POEMS) syndrome. *Am J Hematol.* 2018;93(6):803–809. DOI: 10.1002/ajh.25100.
20. Nozza A., Terenghi F., Gallia F. et al. Lenalidomide and dexamethasone in patients with POEMS syndrome: results of a prospective, open-label trial. *Br J Haematol.* 2017;179(5):748–755. DOI: 10.1111/bjh.14966.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Коротаяева Виктория Вадимовна — клинический ординатор 2-го года обучения кафедры неврологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0000-0003-1255-2972.

Кушнир Яна Богдановна — врач-невролог 1-го неврологического отделения клиники НИИ неврологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0000-0001-7891-9883.

Кудяшева Ольга Викентьевна — врач-гематолог клиники НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0000-0001-5517-7741.

Полушин Алексей Юрьевич — к.м.н., ассистент кафедры неврологии, руководитель блока химиотерапии и трансплантации стволовых клеток при онкологических и аутоиммунных заболеваниях ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия,

г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0000-0001-8699-2482.

Краснов Владимир Сергеевич — к.м.н., доцент кафедры неврологии, врач-невролог приемного отделения ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0000-0002-9769-447X.

Контактная информация: Коротаяева Виктория Вадимовна, e-mail: victorykorotaeva@gmail.com.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 17.05.2022.

Поступила после рецензирования 09.06.2022.

Принята в печать 05.07.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Victoria V. Korotaeva — second-year resident of the Department of Neurology, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1255-2972.

Yana B. Kushnir — neurologist of the 1st Neurological Department, Clinic of the Research Institute of Neurology, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7891-9883.

Olga V. Kudyasheva — hematologist, Clinic of the R.M. Gorbacheva Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5517-7741.

Alexey Yu. Polushin — C. Sc. (Med.), Assistant Professor of the Department of Neurology, Head of the Department of Chemotherapy and Stem Cell Transplantation for Cancer and Autoimmune Diseases, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8699-2482.

Vladimir S. Krasnov — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Neurology, neurologist of the admission department, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9769-447X.

Contact information: Victoria V. Korotaeva, e-mail: victorykorotaeva@gmail.com.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 17.05.2022.

Revised 09.06.2022.

Accepted 05.07.2022.