

ПАРАПРОТЕИНЕМИЧЕСКИЕ ПОЛИНЕВРОПАТИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПЛАЗМОКЛЕТОЧНЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

¹ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь;

²УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Беларусь

К основным плазмоклеточным новообразованиям, которые характеризуются пролиферацией клональных плазматических клеток, продуцирующих моноклональный иммуноглобулин, относятся моноклональная гаммапатия неопределённого значения, множественная миелома, AL-амилоидоз, солитарная плазмоцитома, лимфоплазмочитарная лимфома, макроглобулинемия Вальденстрема, первичная болезнь холодовых агглютининов, болезни тяжёлых цепей, плазмоклеточный лейкоз, а также некоторые паранеопластические синдромы. Под воздействием моноклонального иммуноглобулина на аксоны или миелиновую оболочку нейронов у ряда пациентов с плазмоклеточными новообразованиями формируются парапротеинемические полиневропатии, которые характеризуются медленным течением и схожими клиническими и инструментальными проявлениями, что затрудняет их диагностику и дифференциальную диагностику. В данной статье систематизированы результаты актуальных исследований, посвящённых патогенезу и клиническим особенностям парапротеинемических полиневропатий при различных плазматических новообразованиях.

Ключевые слова: плазмоклеточные новообразования, множественная миелома, парапротеинемические полиневропатии, классификация, патогенез

Введение

Плазмоклеточные новообразования (ПН) представляют собой гетерогенную группу заболеваний, которые характеризуются накоплением клональных плазматических клеток (ПК) в костном мозге (КМ), продуцирующих моноклональный иммуноглобулин (Ig) [1]. ПН возникают из В-клеток поздних стадий дифференцировки и проходят несколько ступеней клональной прогрессии. Одним из наиболее распространённых ПН является множественная миелома (ММ), на долю которой приходится около 10% от всех злокачественных гематологических новообразований [6]. Доклинической стадией, в 90% случаев предшествующей ММ, является моноклональная гаммапатия неопределённого значения (МГНЗ), встречающаяся у 3–4% пациентов в возрасте старше 50 лет. Однако

моноклональный белок может определяться при различной соматической патологии, инфекционных состояниях, аутоиммунных заболеваниях [8, 9]. Промежуточной бессимптомной стадией между МГНЗ и ММ является тлеющая миелома (ТМ) [6]. Формирование полиневропатии (ПНП) на фоне ПН обусловлено взаимодействием моноклональных иммуноглобулинов с антигенами аксонов или миелиновой оболочки нейронов. Так как клиническая картина парапротеинемической ПНП неспецифична и требует дифференциальной диагностики с хронической воспалительной демиелинизирующей ПНП, то необходимо включать в обследование дополнительные методы диагностики.

Целью данного обзора явилось обобщение и систематизация существующих исследований, посвящённых ПН и парапротеинемическим ПНП.

Распространённость и диагностические критерии плазмоклеточных новообразований

По рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) классификация ПН, основанная на типе моноклонального белка и наличии симптомов поражения органов, в последние годы осуществлялась согласно пересмотренной в 2016 году классификации гематологических новообразований [2]. В 2022 году были опубликованы две пересмотренные классификации ПН: классификация ВОЗ опухолей кроветворной и лимфоидной тканей 5-го пересмотра (WHO-NAEM5) и Международная консенсусная классификация зрелых лимфоидных опухолей (ICC-2022) [3, 4]. При детальном сравнении этих двух классификаций в части описания плазмоклеточных опухолей и родственных им В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний, протекающих с секрецией моноклонального Ig, отмечены некоторые новые категории и варианты заболеваний, выделение которых в самостоятельные категории стало возможным благодаря интеграции клинических, лабораторных и морфологических знаний [5]. Так, в классификацию WHO-NAEM5 введены 3 новые нозологические формы: болезнь холодовых агглютининов, моноклональная гаммапатия почечного значения и паранеопластический синдром AESOP (Adenopathy and an Extensive Skin Patch Overlying a Plasmacytoma), а термин «первичный амилоидоз» заменён на «амилоидоз, связанный с иммуноглобулином» (AL-амилоидоз). В классификации ICC-2022 введены такие нозологические формы, как моноклональная гаммапатия неопределённого значения с секрецией IgM плазмоклеточного типа, первичная болезнь холодовых агглютининов и категория ограниченного AL-амилоидоза.

К основным ПН сегодня, согласно классификациям WHO-NAEM5 и ICC-2022, относят лимфоплазмочитарную лимфому (ЛПЛ), в том числе макроглобулинемию Вальденстрема (МВ); МГНЗ, протекаю-

щую с секрецией IgM и не-IgM МГНЗ; первичную болезнь холодовых агглютининов (пБХА); болезни тяжёлых цепей; плазмоклеточные опухоли, в том числе ММ, костную и внекостную солитарную плазмоцитому (СП); болезни депозитов моноклонального Ig (AL-амилоидоз) и паранеопластические синдромы, связанные с плазмоклеточной пролиферацией, такие как POEMS-синдром (полиневропатия, органомегалия, эндокринопатия, М-протеин, кожные изменения), TEMPI-синдром (телеангиэктазия, повышенный уровень эндогенного эритропоэтина и вторичный эритроцитоз, МГНЗ, накопление жидкости в паранефральном пространстве, внутрилегочное шунтирование), AESOP-синдром (регионарная лимфаденопатия, СП и кожные проявления) [5].

ММ — В-клеточная злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются ПК, продуцирующие моноклональный Ig [7]. Диагноз симптоматической ММ основан на выявлении 10% и более клональных ПК в КМ и/или биопсийном материале в сочетании с одним или более CRAB-критериев (гиперкальциемия, анемия, почечная недостаточность, наличие остеодеструктивных поражений) [6].

Диагноз МГНЗ подтверждается при выявлении менее 10% ПК в КМ и концентрацией М-протеина в сыворотке крови менее 30 г/л и/или белка Бенс-Джонса в моче менее 50 мг/сут [6]. Риск прогрессирования МГНЗ во ММ составляет около 1% в год [10]. ТМ в отличие от МГНЗ прогрессирует чаще — до 10% в год в течение первых 5 лет после постановки диагноза, в течение следующих 5 лет — 3% в год, а затем — 1,5% в год [11]. В отличие от ММ, ТМ не требует проведения специфической терапии ввиду отсутствия CRAB-критериев [6].

СП — локализованная плазмоклеточная опухоль, поражающая кости, мягкие ткани или отдельные органы в виде одиночного образования без проявления системного неопластического процесса [12, 13]. Выделяют экстрамедуллярную плазмоцитому (ЭМП), не связанную с костной тканью; СП, связанную с костной тканью (СКП) и

СП с минимальным поражением КМ. Диагноз СП основывается на результатах биопсии ткани и гистологическом и иммуногистохимическом подтверждении наличия клональных ПК, которые обычно экспрессируют CD138 и/или CD38 [14]. Риск прогрессирования во ММ за 3 года при СП без поражения КМ составляет 10%, а с минимальным его поражением КМ (менее 10% плазматических клеток) — 60% для СКП и 20% — для ЭМП соответственно [14].

ЛПЛ — опухоль, которая состоит из плазмочитарных лимфоцитов, малых В-лимфоцитов и плазматических клеток [3]. Чаще ЛПЛ поражает КМ, реже — лимфатические узлы и селезёнку.

Диагноз МВ правомочен при сочетании признаков поражения ЛПЛ КМ и секреции моноклонального IgM [15]. Для МВ прогрессирование во ММ не характерно [16].

К пБХА относят аутоиммунные гемолитические анемии без явного клинического онкологического процесса, обусловленные антиэритроцитарными антителами к C3d-компоненту комплемента (холодовыми агглютинидами) [17]. Заболеваемость пБХА составляет от 0,5 до 1,9 случая на 1 млн населения в год и чаще встречается в странах с холодным климатом [18]. В большинстве случаев субстратом пБХА является лимфопролиферативное заболевание КМ, ассоциированное с БХА [19]. Диагноз подтверждается прямой моноспецифической реакцией Кумбса с титром холодowych антител 1:64 и более, при этом в 90% случаев холодовые агглютинины представляют собой антитела изотипа IgMκ со специфичностью к антигену I, который присутствует на эритроцитах всех групп крови [20].

Термин «AL-амилоидоз» (ранее — «первичный амилоидоз») предполагает чёткое разделение амилоидоза, связанного с Ig от других форм амилоидоза, не связанных с В-клеточным клональным процессом и болезней депозитов лёгких и тяжёлых цепей неамилоидной природы [3]. Согласно классификации ICC-2022 отдельно выделяют системный и локализованный AL-амилоидоз [4]. Частота трансформации локального AL-

амилоидоза в системный не превышает 2 процентов. Для него характерно поражение органов мочевыводящей системы, лёгких и верхних дыхательных путей, кожи, желудочно-кишечного тракта [21].

К плазмоклеточным опухолям с крайне агрессивным течением относят плазмоклеточный лейкоз (ПКЛ), который проявляется выходом в периферическую кровь циркулирующих ПК, массивной парапротеинемией, гиперкальциемией и экстрамедуллярными поражениями, быстро приводит к цитопении и острому повреждению почек [22]. Выделяют первичный и вторичный ПКЛ, развившийся в результате прогрессии ММ. Для постановки диагноза ПКЛ помимо критериев ММ необходимо наличие >5% ПК в периферической крови [6].

Среди всех паранеопластических синдромов, связанных с плазмоклеточной пролиферацией, особое место занимает ROEMS-синдром, проявляющийся неврологической симптоматикой, связанной с повреждением периферических нервов [23]. В основе патогенеза ROEMS-синдрома лежит пролиферация клональных ПК в КМ с обязательным наличием ПНП [24].

Патогенез, клинические проявления и диагностика парапротеинемической полиневропатии у пациентов с плазмоклеточными новообразованиями

Демиелинизирующая ПНП формируется при взаимодействии иммуноглобулинов с миелинассоциированным гликопротеином (МАГ) в мембране шванновских клеток, который является адгезивной молекулой, скрепляя слои миелина между собой, а также участвует во взаимодействии аксона со шванновской клеткой. При микроскопии биоптата икроножного нерва увеличивается расстояние между слоями миелина в результате накопления между ними анти-МАГ-антител [25].

Кроме повреждения МАГ, ПНП формируются также при воздействии антител против гликофинголипидов — ганглиозидов GM1, GM2, GD1a, GD1b, GQ1b и LM1, выполняющих регуляторные функции и являю-

щимися важными структурными компонентами мембраны нейронов [25]. Отмечено, что повреждение антителами ганглиозидов GM1 или GD1a приводит к изолированным моторным формам ПНП, а формирование ПНП с преимущественным поражением сенсорных волокон крупного калибра или тонких волокон связано с формированием антител к ганглиозидам GD1b или антисульфатидными антителами, соответственно.

При МГНЗ распространённость ПНП составляет 5%, при этом в её структуре соотношение случаев диагностируемой ПНП в зависимости от вида секретируемого иммуноглобулина составляет 6:3:1 при секреции IgM, IgG и IgA соответственно [26].

Для ПНП при МГНЗ, связанной с секретами моноклонального IgM с анти-МАГ-антителами, характерно медленное начало с постепенным прогрессированием в течение нескольких лет и возможным последующим периодом стабилизации [25]. Клинические проявления обусловлены демиелинизацией с преимущественным поражением толстых волокон: сенсорные нарушения в виде онемения и парестезии на начальных стадиях в дистальных отделах конечностей, с течением времени распространяющиеся на проксимальные отделы. При этом болевой синдром и вегетативные нарушения чаще всего отсутствуют, а двигательные нарушения в виде амиотрофии и мышечной слабости возникают на поздних стадиях и, в отличие от хронической воспалительной демиелинизирующей ПНП, минимально или умеренно выражены [25]. У 40–90% пациентов на ранних стадиях диагностируется постуральный тремор и чувствительная атаксия, черепные нервы, как правило, не вовлекаются.

При ПНП с отсутствием анти-МАГ-антител повреждение нейронов может носить аксональный или демиелинизирующий характер. Клинические проявления при формировании антител к ганглиозидам GM1 или GD1b могут напоминать мультифокальную моторную невропатию с блоками проведения; при наличии парепроотеина с антисульфатидной актив-

ностью формируется преимущественно сенсорная аксональная, демиелинизирующая или смешанная ПНП; чувствительная атаксия возможна в результате повреждения сенсорных волокон крупного калибра, обусловленного формированием антител против ганглиозида GQ1b; в редких случаях возможно снижение всех видов чувствительности и формирование болевого синдрома в результате преимущественного повреждения тонких миелинизированных и немиелинизированных волокон [25]. При формировании антител к хондроитин-сульфату С развивается преимущественно сенсорная аксональная ПНП. В этом случае возникают сенсорные нарушения в виде онемения, парестезии и болевых ощущений в дистальных отделах нижних конечностей, которые по мере прогрессирования ПНП распространяются на проксимальные. При этом сухожильные рефлексы на ранних стадиях остаются без изменений, а степень проявления сенсорных симптомов по сравнению с таковыми при ПНП, связанной с анти-МАГ-антителами, менее выражена [25]. Демиелинизирующий вариант ПНП встречается реже и клинически напоминает хроническую воспалительную демиелинизирующую ПНП.

ПНП при МГНЗ, связанной с продукцией моноклональных IgG или IgA, чаще протекает с вовлечением сенсорных и моторных волокон и носит преимущественно аксональный характер. В случае демиелинизирующего характера в отличие от хронической воспалительной демиелинизирующей ПНП для данных форм ПНП характерно более длительное течение с большей вовлечённостью в патологический процесс сенсорных волокон [25].

Формирование ПНП при ММ обусловлено структурным повреждением нейронов за счёт отложения амилоида в сосудах нервов, инфильтрацией нервных волокон опухолевыми ПК или амилоидом, а также отложением фрагментов IgG и IgA в тканях [25]. Частота ПНП при ММ составляет 4–14% [27]. Клинически ПНП при ММ могут проявляться медленно прогресси-

рующей дистальной аксональной ПНП с симметричными сенсорными или сенсорно-моторными нарушениями, более выраженными в нижних конечностях, а также демиелинизирующей ПНП, подобной по своей симптоматике хронической воспалительной демиелинизирующей ПНП [25].

У 20% пациентов на момент постановки диагноза МВ имеются признаки ПНП, при этом патогенез и клинические проявления ПНП напоминают таковые при МГНЗ, связанной с образованием анти-МАГ-антител [28]. Кроме того, формирование ПНП при МВ может быть обусловлено нейролимфоматозом — инфильтрацией нервных стволов опухолевыми ПК. При этом формируется смешанная сенсорно-моторная ПНП, а признаки нейролимфоматоза подтверждаются данными биопсии нерва [27]. Описаны случаи формирования хронической демиелинизирующей сенсорно-моторной ПНП, а также ПНП с преимущественным поражением тонких волокон с развитием сенсорных и вегетативных нарушений [25].

При пБХА ПНП проявляется в 7–90% случаев и за счёт большей восприимчивости к ишемическому фактору толстых чувствительных и двигательных волокон в основном имеет аксональный сенсомоторный или сенсорный характер [25, 29]. Прогрессирующие менее чем за 6 месяцев сенсорные симптомы в виде парестезии и онемения в нижних конечностях провоцируются холодом, чаще носят симметричный характер и сопровождаются болевым синдромом невропатического характера, тогда как изолированная моторная ПНП встречается только в 5% случаев [25, 29]. Для пБХА также характерен CANOMAD-синдром (англ. Chronic Ataxic Neuropathy, Ophthalmoplegia, IgM M-protein, Cold Agglutinins and Disialosyl Ganglioside Antibodies) — редкая смешанная сенсорно-моторная ПНП, связанная с секрецией моноклонального IgM к ганглиозидам CD1b, GD3, GT1b и GQ1b, которая проявляется сенситивной атаксией, офтальмоплегией и наличием холодových агглютининов [30].

По данным электронейромиографического (ЭНМГ) исследования у пациентов с этой формой ПНП выявляют как демиелинизирующий (60%), так и аксональный (27%) характер поражения нервных волокон [31].

AL-амилоидоз за счёт отложения белков во внеклеточном веществе и повреждении аксонов тонких немиелинизированных и миелинизированных волокон в 40% случаев также сопровождается формированием в течение 6 месяцев первично аксональной сенсорно-моторной ПНП, при этом в 15% случаев симптомы ПНП могут быть единственным проявлением заболевания [25, 32].

Начальными симптомами ПНП при AL-амилоидозе являются сенсорные нарушения в виде парестезии, онемения и болевого синдрома невропатического характера, при этом чаще поверхностная чувствительность страдает в большей степени, чем глубокая. Со временем прогрессируя, симптомы ПНП наблюдаются в более проксимальных отделах нижних конечностей, а также в дистальных отделах верхних конечностей [25]. Кроме того, для ПНП, ассоциированной с AL-амилоидозом, характерны симптомы автономной ПНП, включающие в себя гипогидроз, ортостатическую гипотензию, расстройства желудочно-кишечного тракта, недержание мочи и эректильную дисфункцию, которые могут проявляться на начальных стадиях заболевания [32]. Развитие двигательных нарушений и амиотрофии в дистальных отделах конечностей характерно для поздней стадий заболевания, при этом сенсорные и моторные нарушения могут носить асимметричный характер за счёт вовлечения спинномозговых корешков и поясничного сплетения [25]. Кроме того, начальными проявлениями AL-амилоидоза у некоторых пациентов является множественная крапивообразная невропатия, у 20–25% пациентов с AL-амилоидозом диагностируются туннельные невропатии [25].

POEMS-синдром в 60% случаев дебютирует с ПНП, а её формирование обусловлено аутоиммунным процессом, секрецией

цитокинов, фактором роста сосудистого эндотелия и секрецией лёгких цепей иммуноглобулинов [25]. Такая ПНП носит симметричный, преимущественно демиелинизирующий характер; для неё характерно вовлечение как моторных, так и сенсорных волокон, при этом симптомы (онемение, парестезии, мышечная слабость и невропатический болевой синдром) носят восходящий характер и по клинической картине напоминают хроническую воспалительную демиелинизирующую ПНП [25].

Систематизируя вышеизложенную информацию, особенности патогенеза, клинические проявления и характер поражения периферических нервов по данным электронейромиографического (ЭНМГ) исследования для ПНП при ПН представлены в таблице 1 [25–32].

Лабораторная диагностика, подтверждающая ПН, а также данные ЭНМГ исследования при ПНП позволяют уточнить диагноз [27]. При наличии IgM МГНЗ и признаков ПНП по данным ЭНМГ, в зависимости от характера поражения исследуемых нервов, выполняют дополнительные лабораторные исследования: при демиелинизирующем поражении исключают анти-МАГ ПНП (анализ на анти-МАГ-антитела), при отрицательном результате — анализ на антитела к ганглиозидам (исключают CANOMAD-синдром). При аксональном или смешанном поражении необходимо исключить пБХА, AL-амилоидоз, а в случаях с быстрым прогрессированием клиники ПНП — выполнить биопсию нерва для исключения нейролимфоматоза. В случае не IgM МГНЗ (с секрецией IgA или IgG) необходимо исключить РОEMS-синдром (определение содержания фактора роста эндотелия сосудов) [27].

Заключение

Таким образом, плазмоклеточные новообразования, к которым относится множественная миелома, остаются актуальными для изучения в настоящее время. Парапротеинемическая полиневропатия является частым симптомом разных плаз-

моклеточных новообразований и проявляется сенсорными и/или сенсорно-моторными нарушениями с наиболее частой локализацией в нижних конечностях. Полиневропатии при различных плазмоклеточных новообразованиях имеют сложные механизмы патогенеза и схожие симптомы. Представленный обзор систематизирует основные клинические, инструментальные и лабораторные проявления полиневропатии при различных плазмоклеточных новообразованиях, что можно использовать в клинической практике для их дифференциальной диагностики.

Библиографический список

1. Boccadoro, M. Plasma cell dyscrasias: classification, clinical and laboratory characteristics, and differential diagnosis / M. Boccadoro, A. Pileri // *Bailliere's Clinical Haematology*. – 1995. – Vol. 8, №4. – P. 705–719.
2. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms / S.H. Swerdlow, E. Campo, S.A. Pileri [et al.] // *Blood*. – 2016. – Vol. 127, №20. – P. 2375–2390.
3. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms / R. Alaggio, C. Amador, I. Anagnostopoulos [et al.] // *Leukemia*. – 2022. – Vol. 36, №7. – P. 1720–1748.
4. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee / E. Campo, E.S. Jaffe, J.R. Cook [et al.] // *Blood*. – 2022. – Vol. 140, №11. – P. 1229–1253.
5. Семочкин, С.В. Плазмоклеточные опухоли в гематологических классификациях 2022 г.: WHO-NAEM5 (ВОЗ, 5-й пересмотр) и ICC (Международная консенсусная классификация). Взгляд клинициста / С.В. Семочкин // *Клиническая онкогематология*. – 2024. – Т. 17, №2. – С. 94–108.
6. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma / S.V. Rajkumar, M.A. Dimopoulos, A. Palumbo [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2014. – Vol. 15, №12. – P. 538–548.
7. Множественная миелома. Клинические рекомендации / Л.П. Менделеева, О.М. Вотякова, И.Г. Рехтина [и др.] // *Современная Онкология*. – 2020. – Т. 22, №4. – С. 6–28.
8. The prevalence and significance of monoclonal gammopathy of undetermined significance in acute medical admissions / C. Atkin, V. Reddy-Kolanu, M.T. Drayson [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 2020. – Vol. 189, №6. – P. 1127–1135.
9. Long-Term Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance / R.A. Kyle, D.R.

Таблица 1 — Сравнительная характеристика ПНП при различных ПН

Вид ПН	ПНП				
	Частота (%)	Патогенез		Характер поражения	Клинические проявления
МГНЗ	5	С секрецией IgM	Формирование анти-МАГ-антител	Демиелинизирующая, преимущественно сенсорная	Медленно прогрессирующие восходящие сенсорные нарушения могут сопровождаться сенситивной атаксией и интенционным тремором в кистях и пальцах рук
			Формирование антител к ганглиозидам; формирование антител к хондроитин-сульфату С	Аксональная или аксонально-демиелинизирующая сенсорная, сенсорно-моторная	Медленно прогрессирующие восходящие сенсорные или моторные нарушения, иногда с невропатической болью; возможна сенситивная атаксия
		С секрецией IgG, IgA	Отложение фрагментов IgG, IgA в тканях	Преимущественно аксональная, сенсорно-моторная	Медленно прогрессирующие восходящие, преимущественно сенсорные или сенсорно-моторные нарушения
ММ	4-14	Отложение амилоида в сосудах нервов; отложение фрагментов IgG, IgA в тканях		Аксональная или аксонально-демиелинизирующая сенсорная, сенсорно-моторная	Медленно прогрессирующие восходящие симметричные сенсорные или сенсорно-моторные нарушения, иногда с невропатической болью
МВ	20	Формирование анти-МАГ-антител; Нейролимфоматоз		Демиелинизирующая или аксонально-демиелинизирующая сенсорно-моторная	Медленно прогрессирующие восходящие сенсорно-моторные нарушения с невропатической болью
пБХА	7-90	Ишемия нервных волокон		Аксональная или демиелинизирующая сенсорная, сенсорно-моторная	Быстро прогрессирующие сенсорные нарушения с невропатической болью; сенсорно-моторные нарушения, сенситивная атаксия, офтальмоплегия
AL-амилоидоз	40	Отложение амилоида во внеклеточном пространстве; повреждение аксонов		Аксональная сенсорно-моторная	Быстро прогрессирующие, иногда асимметричные сенсорно-моторные нарушения с невропатической болью и вегетативной недостаточностью
POEMS-синдром	100	Аутоиммунный процесс; секреция цитокинов, фактора роста сосудистого эндотелия; секреция лёгких цепей Ig		Преимущественно демиелинизирующая сенсорно-моторная	Медленно прогрессирующие восходящие сенсорно-моторные нарушения с невропатической болью

Larson, T.M. Therneau [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2018. – Vol. 378, №3. – P. 241–249.

10. The molecular make up of smoldering myeloma highlights the evolutionary pathways leading to multiple myeloma / E. M. Boyle, S. Deshpande, R. Tytarenko [et al.] // Nature Communications. – 2021. – Vol. 293, №12. – P. 1–13.

11. Prevalence of smoldering multiple myeloma based on nationwide screening / S. Thorsteinsdottir, G.K. Gislason, T. Aspelund [et al.] // Nat Med. – 2023. – Vol. 29, №2. – P. 467–472.

12. Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) for Overall Survival in Multiple Myeloma: A European Myeloma Network (EMN) Report Within the HARMONY Project / M. D'Agostino, D.A. Cairns, J.J. Lahuerta [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2022. – Vol. 40, №29. – P. 3406–3418.

13. Особенности диагностики и лечения различных вариантов плазмцитомы / В.В. Войцеховский, А.А. Григоренко, Т.В. Есенина [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2023. – № 88. – С. 105–119.

14. Diagnosis, treatment, and response assessment in solitary plasmacytoma: updated recommendations from a European Expert Panel / J. Caers, B. Paiva, E. Zamagni [et al.] // Journal of Gematology and Oncology. – 2018. – Vol. 11, №1. – P. 1–10.

15. Kyle, R.A. A tribute to Jan Gosta Waldenstrom / R.A. Kyle, K.C. Anderson // Blood. – 1997. – Vol. 89, №12. – P. 4245–4247.

16. Клинико-эпидемиологическая характеристика плазмклеточных новообразований / Ж.М. Козич, В.Н. Мартинков, И.В. Веялкин [и др.] // Здравоохранение. – 2023. – № 7. – С. 33–42.

17. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting / U. Jager, W. Barcellini, C.M. Broome [et al.] // Blood Reviews. – 2020. – Vol. 41, № 29. – P. 1–22.

18. Guidelines on the management of drug-induced immune and secondary autoimmune, haemolytic anaemia / Q.A. Hill, R. Stamps, E. Massey [et al.] // British Journal of Haematology. – 2017. – Vol. 177, №22. – P. 208–220.

19. Immunoglobulin heavy and light chain gene features are correlated with primary cold agglutinin disease onset and activity / A. Malecka, G. Troen, A. Tierens [et al.] // Haematologica. – 2016. – Vol. 101, №9. – P. 361–364.

20. Roelcke, D. Cold agglutination. Antibodies and antigens / D. Roelcke // Clinical Immunology and Immunopathology. – 1974. – Vol. 2, №2. – P. 266–280.

21. Localized immunoglobulin light chain amyloidosis: Novel insights including prognostic factors for local progression / M. Basset, K. Hummedah, C. Kimmich [et al.] // Am J Hematol. – 2020. – Vol. 95, №10. – P. 1158–1169.

22. Plasma cell leukemia: A review of the molecular classification, diagnosis, and evidenced-based treatment / K. Gowin, S. Skerget, J.J. Keats [et al.] // Leukemia Research. – 2021. – № 111. – P. 1–8.

23. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, and skin changes: the POEMS syndrome. Report on two cases and a review of the literature / P.A. Bardwick, N.J. Zvaifler, G.N. Gill [et al.] // Medicine. – 1980. – Vol. 59, №4. – P. 311–322.

24. Dispenzieri, A. POEMS syndrome: 2021 Update on diagnosis, risk-stratification, and management / A. Dispenzieri // Am J Hematol. – 2021. – Vol. 96, №7. – P. 872–888.

25. Левин, О.С. Полиневропатии: Клиническое руководство / О.С. Левин. – 3-е изд., испр. и доп. – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016. – 480 с.

26. Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (MGUS) – Not So Asymptomatic after All / O.C. Lomas, T.H. Mouhieddine, S. Tahri [et al.] // Cancers. – 2020. – Vol. 12, №6. – P. 1–16.

27. From Biology to Treatment of Monoclonal Gammopathies of Neurological Significance / A. Visentin, S. Pravato, F. Castellani [et al.] // Cancers. – 2022. – Vol. 14, №6. – P. 1–17.

28. Hobbs, M. Waldenström Macroglobulinemia: Clinical Presentation, Diagnosis, and Management / M. Hobbs, A. Fonder, Y. L. HWA // J Adv Pract Oncol. – 2020. – Vol. 11, №4. – P. 381–389.

29. Efficacy and Safety of Rituximab in Vasculitic Neuropathy: A Systematic Review of the Literature / N. Mena-Vázquez, P. Cabezudo-García, C.F. Varela [et al.] // Reumatol Clin. – 2019. – Vol. 15, №3. – P. 173–178.

30. Dispenzieri, A. Monoclonal gammopathies of clinical significance / A. Dispenzieri // Hematology. – 2020. – № 1. – P. 380–388.

31. CANOMAD: a neurological monoclonal gammopathy of clinical significance that benefits from B-cell-targeted therapies / M.L. Cann, F. Bouhour, K. Viala [et al.] // Blood. – 2020. – Vol. 136, №21. – P. 2428–2436.

32. Paraneoplastic Neuropathies: What's New Since the 2004 Recommended Diagnostic Criteria / M. Zoccarato, W. Grisold, A. Grisold [et al.] // Frontiers in Neurology. – 2021. – Vol. 12, №1. – P. 1–14.

M.V. Linkou, Zh.M. Kozich, N.N. Usova

**PARAPROTEINEMIC POLYNEUROPATHIES IN
PATIENTS WITH PLASMA CELL NEOPLASMS**

The main plasma cell neoplasms characterized by the proliferation of clonal plasma cells producing monoclonal immunoglobulin include monoclonal gammopathy of undetermined significance, multiple myeloma, AL amyloidosis, solitary plasmacytoma, lymphoplasmacytic lymphoma, Waldenstrom's macroglobulinemia, primary cold agglutinin disease, heavy chain diseases, plasma cell leukemia, and some paraneoplastic syndromes. Under the influence of monoclonal immunoglobulin on axons or myelin sheath of neurons, a number of patients with plasma cell neoplasms develop paraproteinemic polyneuropathies. They are characterized by a slow course and similar clinical and instrumental manifestations, which complicates their diagnosis and differential diagnosis. This article systematizes the results of current studies devoted to the pathogenesis and clinical features of paraproteinemic polyneuropathies associated with various plasma cell neoplasms.

Key words: *plasma cell neoplasms, multiple myeloma, paraproteinemic polyneuropathies, classification, pathogenesis*

Поступила 20.12.24