

ХРОНИЧЕСКИЕ ПОЛИНЕВРОПАТИИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С МОНОКЛОНАЛЬНЫМИ ГАММАПАТИЯМИ

Н. Супонева¹, кандидат медицинских наук,

С. Никитин², доктор медицинских наук,

¹Научный центр неврологии РАМН,

²НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН

E-mail: nasu2709@mail.ru

В алгоритм диагностики хронической полиневропатии (ПНП) неясного генеза входит электрофорез с иммунофиксацией с целью выявления моноклональной секреции. ПНП, ассоциированная с моноклональной секрецией, может быть проявлением как злокачественных гемобластозов, так и моноклональной гаммапатии неопределенного значения (MGUS). Клиническая картина чаще всего напоминает хроническую воспалительную демиелинизирующую ПНП (ХВДП) или синдром дистальной приобретенной демиелинизирующей симметричной ПНП. Терапия этих состояний предусматривает плазмаферез, внутривенное введение иммуноглобулина, кортикостероидов, цитостатиков. В составе комплексной терапии целесообразно назначать препараты: Комбилипен – инъекционный сбалансированный комплекс витаминов группы В – В₁, В₆, В₁₂ с лидокаином для внутримышечного введения – и Комбилипен табс (прежнее название – Бенфолипен) – таблетированный комплекс витаминов группы В, содержащий бенфотиамин (жирорастворимую форму витаминов В₁), В₆, В₁₂.

Ключевые слова: хроническая полиневропатия, диагностика, моноклональная секреция, MGUS, ХВДП, лечение.

Моноклональные гаммапатии (синонимы – парапротеинемии, плазмоклеточные дискразии) представляют собой гетерогенную группу заболеваний и синдромов, отличительным признаком которых является пролиферация одного клона клеток В-лимфоидного ряда, ответственного за выработку парапротеина – моноклонального иммуноглобулина – или его фрагментов. Показано, что у 10% и более пациентов, страдающих хронической полиневропатией (ПНП), обнаруживается моноклональная секреция [8]. В связи с этим исследование на наличие парапротеина входит в обязательный перечень обследований у больных с хронической ПНП неясного генеза [14, 15]. Наиболее чувствительным диагностическим тестом является электрофорез с иммунофиксацией, дающий возможность дифференцировать моноклональную гаммапатию с поликлональной, а также выявлять следовые количества моноклонального парапротеина (М-компонента) в сыворотке крови и(или) моче, которые при рутинном электрофорезе могут не обнаруживаться.

При положительном результате исследования необходимо тщательный анализ, включая гематологическое обследование, рентгенографию костей скелета и пункцию костного мозга. Это необходимо из-за высокой вероятности злокачественных заболеваний крови (гемобластозов), ко-

торые могут приводить к поражению периферической нервной системы. При отсутствии данных, указывающих на злокачественный гемобластоз, состояние расценивается как моноклональная секреция неопределенного значения (monoclonal gammopathy of undetermined significance – MGUS) [4]. MGUS диагностируется, если уровень секреции М-протеина стабилен и не превышает 30 г/л, количество плазматических клеток в биоптате костного мозга – не более 10%, М-протеин в моче обнаруживается в следовых количествах либо отсутствует вовсе и нет данных, свидетельствующих о литическом повреждении костей, анемии, гиперкальциемии и почечной недостаточности [5, 8].

Пациенты с хронической ПНП, ассоциированной с MGUS, как правило, остаются под наблюдением невролога, но нуждаются в ежегодном гематологическом обследовании, что обусловлено высоким риском озлокачествления, вероятность которого увеличивается каждый год на 1%. Продолжительное наблюдение (до 25 лет) за такими больными показало, что каждый 3-й пациент в итоге заболевает одним из злокачественных заболеваний (табл. 1).

Симптомы ПНП, ассоциированной с моноклональной гаммапатией, весьма разнообразны (табл. 2) и часто фенотипически схожи с другими формами ХВДП либо представлены DADS-синдромом – дистальной приобретенной демиелинизирующей симметричной ПНП [12]. Реже встречаются аксональный тип поражения периферических нервов, ПНП тонких немиелинизированных волокон и синдром множественной несимметричной мононевропатии. Один из характерных клинических признаков большинства упомянутых ПНП – 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 [3].

Необходимо признать, что сегодня настороженность неврологов в отношении моноклональной гаммапатии как одной из причин прогрессирующей ПНП и их информированность о ней оставляют желать лучшего, что ведет к несвоевременной диагностике злокачественных гемобластозов и отсутствию адекватного контроля за пациентами из группы риска.

Таблица 1

Моноклональные гаммапатии, сопровождающиеся ПНП

Моноклональные гаммапатии	Признак
Доброкачественные (MGUS)	IgM с анти-MAG аутоантителами (DADS-синдром); IgM без анти-MAG аутоантител (аксональная, или DADS-синдром, или ХВДП); IgG (ХВДП или аксональная ПНП тонких немиелинизированных волокон); IgA (ХВДП или аксональная ПНП тонких немиелинизированных волокон)
Злокачественные	Множественная миелома; остеосклеротическая миелома, POEMS-синдром; макроглобулинемия вальденстрема; криоглобулинемия; AL-амилоидоз

Примечание. ХВДП – хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия; POEMS-синдром – разновидность остеосклеротической миеломы.

Таблица 2

**Клинические и лабораторные признаки наиболее часто встречающихся
моноклональных гаммапатий, ассоциированных с ПНП (по [8])**

Признак	MGUS	POEMS-синдром	Множественная миелома	AL-амилоидоз
Моноклональные тяжелые цепи	Чаще – IgM, реже – IgG и IgA	Чаще – IgG, реже – IgA и IgM	Чаще – IgG, реже – IgA	Чаще – IgG, реже – IgA и IgM
Моноклональные легкие цепи	κ (67% случаев)	λ (>95% случаев)	κ (66% случаев)	λ (66% случаев)
Уровень секреции М-протеина	<30 г/л	Обычно – <20 г/л	Обычно – >30 г/л	Обычно – <20 г/л
Частота встречаемости ПНП, %	5	100	1–8	15–20
Тип ПНП	Чаще – Д	Чаще – Д	Д или А	А или ПНП ТНВ
Клинические особенности ПНП	С или СМ, сенситивная атаксия	М	С	С
Вегетативные нарушения	Нет	+	Нет	++
Кожные проявления	Нет	++	+	++
Органомегалия	Нет	++	+	++
Другие клинические признаки	Нет	Эндокринопатия, отеки, утомляемость	Боли в костях, инфекции, утомляемость	Утомляемость, отеки, кардиомиопатия, нефротический синдром
Содержание плазмацитов в костном мозге, %	<10	Обычно – <5	>10	Обычно – <10
Повреждения костей	Нет	+++ (склеротические, смешанные, склеротические и литические)	+++ (литические, остеопороз или переломы)	Нет
Тромбоцитоз	Нет	++	Нет	++
Анемия	Нет	+	++	+

Примечание. «+» – редко; «++» – часто; «+++» – практически всегда; Д – демиелинизирующая ПНП; А – аксональная ПНП; ПНП ТНВ – полиневропатия тонких немиелинизированных волокон; С – сенсорная ПНП, М – моторная, СМ – сенсомоторная.

Таблица 3

Анализ эффективности разных видов терапии ПНП, ассоциированной с моноклональной гаммапатией (по [8])

Терапия	Эффективность лечения (% или число пациентов)			
	MGUS	POEMS-синдром	множественная миелома	AL-амилоидоз
Плазмаферез	+ >30%	–	?	–
Внутривенный иммуноглобулин	+ 20%	–	?	–
Кортикостероиды	+ 2 из 6	+ 15–20%	+ В высоких дозах	+ В высоких дозах
Алкилирующие средства	+ 50%	+ <50%	± Возможно +	± Возможно +
Флударабин	+ при IgM 70%	?	?	?
Ритуксимаб	+ 5 из 5	?	?	?
Интерферон-α	+ при IgM 8 из 10	?	?	?
Высокодозная ПХТ и пересадка стволовых клеток	?	+ 50–100%	± Возможно +	± Возможно +
Облучение	?	+ >50%	± Возможно +	?

Примечание. «+» – улучшение; «±» – стабилизация состояния; «–» – эффекта нет; «?» – нет данных или не применялся; ПХТ – полихимиотерапия.

Эффективность терапии указанных состояний имеет ряд особенностей (табл. 3). Больные, страдающие онкогематологическими заболеваниями, обязательно получают комбинированную специфическую терапию с применением стероидов и цитостатиков. В ряде случаев проводится пересадка аутологичных стволовых клеток [5, 8]. Пациентам

с MGUS, ассоциированной с ПНП, по-прежнему лечение назначает невролог. Терапия ХВДП, ассоциированной с MGUS (IgG или IgA), проводится по стандартной схеме [9, 12], несмотря на наличие парапротеинемии. Однако отмечено, что кортикостероиды эффективны только в 30% случаев. Широко используемые противоопухолевые алки-

лирующие пероральные или внутривенные средства показали свою эффективность в каждом втором случае, но их использование ограничивается выраженными побочными эффектами. Согласно проведенным исследованиям, внутривенный иммуноглобулин эффективен у каждого пятого больного с ПНП, ассоциированной с MGUS, плазмаферез – у каждого третьего, причем последний лучше помогает при IgG-MGUS и IgA-MGUS. Наибольшую эффективность у пациентов с IgM-MGUS продемонстрировали флударабин (эффективность 70%) и интерферон- α (80%), однако необходимо помнить, что ПНП при этом виде моноклональной гаммапатии протекает доброкачественно и достаточно медленно прогрессирует, поэтому решение о начале терапии всегда принимается индивидуально, с учетом ожидаемого эффекта и возможных осложнений [8].

Практически во всех рассматриваемых случаях хронической ПНП в составе комплексной терапии целесообразно назначать препараты, содержащие высокие дозы витаминов группы В [1, 2, 7, 16]. Оптимальным в этом случае является выбор отечественных препаратов Комбилипен (раствор для внутримышечных инъекций) и Комбилипен табс (таблетки), имеющих ряд преимуществ, обусловленных как сбалансированным качественным и количественным составом, так и доступной для большинства россиян стоимостью. Инъекционная форма содержит сбалансированный комплекс витаминов группы В: тиамин, пиридоксин и цианокобаламин, что позволяет избежать назначения каждого из этих витаминов по отдельности и при этом получить необходимый лечебный эффект. Входящий в состав препарата лидокаин обеспечивает более комфортное его введение благодаря обезболивающему эффекту. Уникальность пероральной

формы Комбилипен табс заключается в том, что наряду с пиридоксином (B_6) и цианокобаламином (B_{12}) препарат содержит особую жирорастворимую форму витамина B_1 – бенфотиамин. Как показано в ряде исследований, при приеме внутрь водорастворимой формы витамина B_1 , которая содержится в большинстве витаминных комплексов, достичь необходимой концентрации витамина в крови не удастся ввиду низкой биодоступности тиамин, а также двойного дозозависимого механизма его абсорбции. Установлено, что предел всасывания водорастворимого тиамин – не более 10% от дозы (не более 8–15 мг за сутки) [1, 13]. Кроме того, при увеличении потребляемой дозы биодоступность препарата прогрессивно снижается: при приеме 1 мг тиамин усваивается не более 50%, при приеме 5 мг – только 33%, 20 мг – лишь 25% дозы [1]. В отличие от тиамин жирорастворимый бенфотиамин, входящий в состав Комбилипена табс, без ограничений проникает внутрь клетки путем пассивной диффузии, что позволяет достичь необходимой концентрации и обеспечить его биологическое действие. Помимо этого, бенфотиамин обладает рядом благоприятных фармакокинетических характеристик, включая стабильность в кислой среде и водном растворе, а также устойчивость в отличие от тиамин к воздействию тиаминазы [10, 11].

Включение Комбилипена и Комбилипена табс в комплексную терапию хронической ПНП восполняет дефицит перечисленных нейротропных витаминов в организме, активизирует процессы регенерации, что в конечном счете улучшает проведение возбуждения в периферических нервах [13]. Оптимальна ступенчатая терапевтическая схема: на начальном этапе лечения для достижения быстрого терапевтического эффекта проводят курс из 10 инъекций



Всё работает. Всё включено

Показания к применению:

- ⊕ Невралгия тройничного нерва, неврит лицевого нерва
- ⊕ Болевой синдром, вызванный заболеваниями позвоночника (межрёберная невралгия, люмбашиалгия, поясничный синдром, шейный синдром, шейно-плечевой синдром, корешковый синдром, вызванный дегенеративными заболеваниями позвоночника)
- ⊕ Полинейропатия различной этиологии (диабетическая, алкогольная)



Комплекс нейротропных витаминов

КОМБИЛИПЕН®
с лидокаином

КОМБИЛИПЕН® ТАБС
с бенфотиамином

phs Фармстандарт

Комбилипена, далее рекомендуется перейти на пероральный прием Комбилипена табс, что позволяет усилить и пролонгировать терапевтический эффект. Рекомендуемые дозы перорального приема – 3 таблетки в сутки в течение 4–6 нед.

Опыт применения комплекса нейротропных витаминов группы В у пациентов с хроническими ПНП, ассоциированными как с доброкачественными, так и со злокачественными гаммапатиями, показал его высокую эффективность в виде уменьшения выраженности нейропатического болевого синдрома, а следовательно, – улучшения качества жизни пациентов [6]. Препараты Комбилипен и Комбилипен табс являются сбалансированными комплексами высоких доз витаминов группы В, содержащими, помимо бенфотиамина и пиридоксина, цианкобаламин, благодаря чему их назначение может давать выраженный положительный клинический эффект у больных с хронической ПНП, ассоциированной с моноклональными гаммапатиями.

Литература

1. Громова О.А., Гупало Е.М., Никонов А.А. Клиническая фармакология тиамин и бенфотиамина: «старые» показания – новые механизмы молекулярного действия // Трудный пациент. – 2008; № 2–3.
2. Кукес В.Г. Клинико-фармакологические преимущества Бенфотиамина при лечении полинейропатий // Врач. – 2009; 4: 43–46.
3. Левин О.С. Полиневропатии: клиническое руководство. – 2-е издание. – М., 2006.
4. Меркулова Д.М., Андреева Н.Е., Меркулов Ю.А. и др. Невропатии на фоне моноклональной гаммапатии неопределенного значения // Неврол. журн. – 2008; 2: 48–52.
5. Моисеев С.И., Салогуб Г.Н., Степанова Н.В. Современные принципы диагностики и лечения множественной миеломы. – СПб.: СПбГМУ, 2006.
6. Супонева Н.А., Павлов Э.В. Диагностика и базовая терапия хронических полинейропатий // Врач. – 2009; 4: 43–44.
7. Ang C., Alviar M., Dans A. et al. Vitamin B for treating peripheral neuropathy // Cochrane Database Syst Rev. – 2008; 3: CD004573.
8. Gahrton G., Durie B., Samson D. Multiple myeloma and related disorders. Arnold, 2004.
9. Hadden R., Hughes R. Management of inflammatory neuropathies // J. Neurol. Neurosur. and Psychiat. – 2003; 74: 9–14.
10. Leevy C., Dudeja P., Tyagi S., Kavilaveetil R. J. et al. Annals New York Academy of Sciences 378(1982)316–326. Mechanism of thiamine uptake by human jejunal brushborder membrane vesicles // Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 2001; 281 (3): 786–792.
11. Loew D. Pharmacokinetics of thiamine derivatives especially of benfothiamine // Int. J. of Clin. Pharmacol. And Therap. – 1996; 34 (2): 47–50.
12. Muley S., Parry G. Inflammatory demyelinating neuropathies // Curr Treat Options Neurol. – 2009; 11(3): 221–227.
13. Oka Y. Thiamine (B1) // Kirk-Othmer: Encyclopedia of Chemical Technology. Wiley, New York. 4 edit. – V. 25. – P. 84–94.
14. Poncelet A. An algorithm for the evaluation of peripheral neuropathy // Am Fam Physician. – 1998; 57(4): 755–764.
15. Rosenberg N., Portegies P., de Visser M. et al. Diagnostic investigation of patients with chronic polyneuropathy: evaluation of a clinical guideline // J. Neurol. Neurosur. Psychiat. – 2001; 71: 205–209.
16. Wang Z., Gan Q., Rupert R. et al. Thiamine, piridoxin, ciancobalamine and their combination inhibit thermal, but not mechanical hyperalgesia in rats with primary sensory neuron injury // Pain. – 2005; 116: 168–169.

CHRONIC POLYNEUROPATHIES ASSOCIATED WITH MONOCLONAL GAMMAPATHIES

N. Suponeva¹, Candidate of Medical Sciences; **S. Nikitin**², MD

¹Neurology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences

²Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Russian Academy of Medical Sciences

The algorithm for the diagnosis of chronic polyneuropathy (PNP) of unknown genesis involves immunofixation electrophoresis to reveal monoclonal secretion. Monoclonal secretion-associated PNP may be a manifestation of both malignant hemoblastosis and monoclonal gammopathy of undetermined significance. Its clinical picture most often resembles that of chronic inflammatory demyelinating PNP or distal acquired demyelinating symmetric PNP. Therapy for these conditions envisages plasmapheresis and the intravenous administration of immunoglobulin, corticosteroids, and cytostatics. Combined therapy should comprise Combilipen, an injectable balanced vitamin B complex – B₁, B₆, and B₁₂ with intramuscular lidocaine, and Combilipen tabs (the former name Benfolipen) – the tableted vitamin B complex group containing benfothiamine (fat-soluble form of vitamins B₁), B₆, and B₁₂.

Key words: chronic polyneuropathy, diagnosis, monoclonal secretion, monoclonal gammopathy of undetermined significance, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, treatment.

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ХСН: ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ

Ж. Сизова, доктор медицинских наук, профессор,
Н. Лапидус, кандидат медицинских наук,
I ММГУ им. И.М. Сеченова
E-mail: sizova_klinfarma@mail.ru

Доказано, что хроническая сердечная недостаточность (ХСН) у пожилых достоверно ассоциирована с нарушениями когнитивной функции. Представлены современные возможности патогенетической терапии в улучшении приверженности лечению пациентов с ХСН и умеренными когнитивными расстройствами.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, когнитивные нарушения, приверженность лечению, фармакотерапия.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается одной из самых актуальных проблем медицины в России и в мире, являясь наиболее частой причиной инвалидизации и смертности больных [7].

По данным Фремингемского исследования, ХСН все чаще наблюдается у людей пожилого и старческого возраста. Одной из наиболее распространенных у больных ХСН является нарушение памяти. Доказано, что у пожилых при ХСН риск нарушений когнитивной функции достоверно увеличивается в 1,96 раза [4]. Деменция при ХСН в возрасте 60–80 лет определяется у 5–12% больных, старше 80 лет – у 15–20%, включая случаи болезни Альцгеймера [3]. Более того, снижение когнитивной функции достоверно влияет на показатели смертности у больных ХСН старше 65 лет и рассматривается как независимый фактор риска смерти при данном заболевании [2].

Главная цель лечения ХСН – увеличение продолжительности жизни и улучшение ее качества, которое у пожилых больных определяется не только уменьшением симптомов декомпенсации, но и коррекцией нарушений когнитивной сферы [3]. Одной из проблем, возникающих в амбулаторно-поликлинической практике, является низкая приверженность (комплаентность) таких больных лечению. Чаще всего причиной низкой комплаентности пациентов становятся нарушения памяти, свидетельствующие о возрастных когнитивных изменениях [3]. Поэтому важным требованием современной фармакотерапии является удобство применения препарата.

Больным ХСН и когнитивными расстройствами трудно принимать лекарства со сложным режимом титрования, обычно они не фиксируют побочные эффекты или симптомы передозировки препаратов. Исходя из этого, режим приема лекарственных препаратов должен быть простым (лучше однократным), вероятность лекарственных осложнений – низкой, а лекарственные формы – удобными (таблетки, которые больной может свободно проглотить) [5].