

УДК 616-006.4421.443

**О.В. Стоянова*, М.А. Барбанова, Т.А. Петропавловская,
И.А. Никитина, Е.М. Иванова**

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗА

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России, Краснодар, Россия

Контактная информация: *О.В. Стоянова – к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России; Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4, e-mail: 100yanovaolga@list.ru, тел. +7 (861) 252-85-82

Лимфогранулематоз (лимфома Ходжкина) – это опухолевое заболевание лимфатической системы. Клинические проявления лимфогранулематоза могут быть полиморфными, с изолированным или множественным поражением органов и систем организма, что затрудняет постановку диагноза и проведение специфической терапии. Поражение нервной системы при лимфогранулематозе возникает вследствие компрессии нервных образований или их инфильтрации из лимфогранулематозных узлов, первичного образования лимфомы в ЦНС, паранеопластической реакции. Представлены клинические наблюдения с дебюта лимфогранулематоза в виде неврологических проявлений – миелопатии с поражением верхних грудных сегментов, развитием нижней параплегии. Проведенный диагностический поиск, лапаротомия с биопсией забрюшинных парааортальных лимфоузлов, патологогистологическое исследование лимфоузлов подтвердили диагноз лимфогранулематоза. Проведенное специфическое лечение в гематологическом отделении привело к полному регрессу неврологической симптоматики.

Ключевые слова: лимфогранулематоз, нервная система, миелопатия, нижняя параплегия.

**O.V. Stoyanova, M.A. Barabanova, T.A. Petropavlovskaya,
I.A. Nikitina, E.M. Ivanova**

NEUROLOGIC PERFORMANCE OF LYMPHOGRANULOMATOSIS

State Public Health Budget Institution 'Scientific Research Institute -Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1, Krasnodar Region Public Health Ministry, Department of nervous system diseases and neurosurgery of Advanced Training Faculty

Lymphogranulomatosis (Hodgkin lymphoma) is a timorous disease of the lymphatic system. Clinical manifestations may be polymorph with isolated or multiple organ and body system invasions which cause trouble while diagnosing and administrating specific therapy. Nervous system invasion occurs following neurogenesis compression or their infiltration from lymphogranulomatosis nodes, primary lymphoma in CNS, paraneoplastic reaction. Clinical findings from the lymphogranulomatosis onset as neurological evidences are demonstrated: myelopathy with upper thoracic segments invasions and lower paraplegia development. We performed diagnostic search, laparotomy with biopsy of retroperitoneal para-aortic lymph nodes, histopathologic examination of lymph nodes confirmed diagnosis of lymphogranulomatosis. We performed specific treatment in the department of hematology and observed complete regress of neurological symptoms.

Key words: lymphogranulomatosis, nervous system, myelopathy, lower paraplegia.

Лимфогранулематоз (лимфома Ходжкина, злокачественная гранулема) – это опухолевое заболевание лимфатической системы, поражающее лимфатические узлы и другие органы, составляющие часть защитной системы организма (селезенку, вилочковую железу, костный мозг), и характеризуется гранулематозными разрастаниями с наличием гигантских клеток Березовского-Штернберга [1, 2, 6]. Впервые описано Томасом Ходжкиным в 1832г [12]. Болезнь Ход-

жкина может возникать в любых возрастных группах. Кривая заболеваемости имеет два пика – первый приходится на возраст 15-40 лет, а второй постепенно нарастает после 50 лет, мужчины заболевают несколько чаще, чем женщины [3].

Клинические проявления в дебюте заболевания весьма разнообразны. Начинаясь в лимфатических узлах, процесс может распространяться практически на все органы, сопровождаясь различно выражен-

ными проявлениями интоксикации. Преимущественное поражение того или иного органа, или системы и определяет картину заболевания.

Поражение нервной системы при лимфогранулематозе. Прорастание специфических гранулематозных масс в эпидуральную клетчатку или в позвонки обуславливает компрессию спинного мозга [4, 5, 7]. Давление лимфогранулематозных узлов на нервные корешки, сплетения и периферические нервные стволы может привести к картине тяжелых невралгий или невритов. Может наблюдаться поражение черепно-мозговых нервов при прорастании в оболочку основания головного мозга. При этом может иметь место синдром повышения внутричерепного давления. Описаны эпилептиформные припадки как генерализованные, так и локальные. Лимфогранулематозные узлы могут сдавливать сосуды головного и спинного мозга, вызывая ишемические очаги [11, 12].

Пациент Ч., 41 год. Заболел в апреле, когда на фоне переохлаждения появились кашель, боль за грудиной. При первом обследовании в общем анализе крови выявлено повышение СОЭ, на рентгенограмме органов грудной клетки патологии нет, температура не измерялась. Был проведен курс антибиотикотерапии, после чего состояние улучшилось. Через 5 месяцев вновь появились кашель и боль за грудиной. Через две недели на фоне этих симптомов и повышения температуры до 38,5°C, появились онемение, парестезии в обеих стопах, которые в течение 7-10 дней симметрично распространились до уровня сосковой линии, возникла слабость в стопах. За весь период заболевания болевого синдрома в позвоночнике, миалгий, артралгий не было. Пациент был госпитализирован клинику нервных болезней на базе неврологического отделения Краевой клинической больницы №1.

Неврологический статус при поступлении: со стороны ВНД черепной иннервации патологии не выявлено. Центральная умеренная нижняя парапарез. Болевая гипестезия с двух сторон по спинальному проводниковому типу с верхней границей на уровне Th6. Менингеальных симптомов нет. Болезненности при пальпации и перкуссии остистых отростков и паравертебральных точек не выявлено. Нарушения функции тазовых органов не отмечает. Лимфоузлы, доступные для пальпации, не увеличены. Учитывая развитие заболевания после переохлаждения, общинфекционный синдром, картину поперечного поражения спинного мозга на грудном уровне, был выставлен диагноз «миелит». За время нахождения в стационаре сохранялась фебрильная температура (38,5–39,5°C). Улучшения состояния от проведенного курса антибиотиков отмечено не было. Симптоматика неуклонно нарастала: в течение недели степень нижнего парапареза достигла плевгии, развилось нарушение функции тазовых органов по центральному типу. Результаты обследова-

ния: ОАК – Нв 100 г/л, СОЭ – 52мм/ч, в остальном без отклонений. Резко положительный СРБ, серомукоид – 1,400, сиаловые кислоты – 280, ревматоидный фактор отрицательный. Прокальцитонинотест – отрицательный. Серологические исследования на цитомегаловирус, токсоплазмоз, ВПГ1,2, анализы на антитела к ВИЧ, НbsAg, антитела к HCV дали отрицательный результат. ЛЕ-клетки не обнаружены. Анализ на белок Бенс-Джонса – отрицательный. Посев крови и мочи на стерильность роста не дал. СМЖ без патологии. Исследование СМЖ методом ПЦР на туберкулез, цитомегаловирус, токсоплазмоз, ВПГ1, 2 отрицательны, атипичные клетки не выявлены. **КТ органов грудной клетки:** визуализируются увеличенные паратрахеальные, парааортальные, трахеобронхиальные и бифуркационные лимфоузлы, сливающиеся в конгломерат. На уровне V грудного позвонка паравертебрально справа имеется мягкотканый компонент размерами 12*39 мм в поперечнике. При исследовании в «костном» окне признаков деструкции не выявлено. Данные изменения можно расценить как специфическое поражение (туберкулез?), медиастинальная форма саркоидоза (?), пролиферативное заболевание (лимфогранулематоз?). **КТ брюшной полости:** в забрюшинном пространстве парааортально с обеих сторон визуализируется пакет увеличенных лимфоузлов, гепатоспленомегалия. МРТ спинного мозга не производилась по техническим причинам.

Консультация фтизиатра: Данных за туберкулез бронхо-легочной системы нет. **Консультация гематолога:** учитывая стойкий лихорадочный синдром, потерю массы тела, выраженную потливость – нельзя исключить абдоминальную форму лимфогранулематоза. Рекомендовано: диагностическая лапаротомия с биопсией забрюшинных парааортальных лимфоузлов; изготовление мазков – отпечатков удаленных лимфоузлов. Выполнена попытка удаления с биопсией подмышечных лимфоузлов слева – лимфоидной ткани не обнаружено. С целью морфологического подтверждения лимфопролиферативного заболевания выполнена диагностическая лапаротомия с ревизией брюшной полости и забрюшинного пространства. При ревизии селезенки в ее толще пальпировались плотные узлы от 1,5 до 3 см, выполнена спленэктомия. При биопсии узлов корня брыжейки специфических изменений не обнаружено. Только по результатам патологогистологического исследования лимфоузлов селезенки выставлен диагноз лимфогранулематоз, смешанноклеточный вариант, фиброзно-гранулематозная форма.

Пациентка С., 35 лет, поступила с жалобами боли в шейном и грудном отделе позвоночника, слабость и чувство онемения в ногах, туловище; увеличение надключичных лимфоузлов слева, общую слабость. Считает себя больной с середины февраля 2012 г, когда появились боли в спине, лечилась самостоятельно (со-

гревающие мази, мануальная терапия), без эффекта. В начале апреля 2012 г. появилось онемение нижней части туловища с последующим распространением по нисходящему типу. С 15.04.12 г развилась слабость в ногах, стала передвигаться с посторонней помощью.

Неврологический статус при поступлении
Функция высшей нервной деятельности не нарушена. Менингеальных симптомов нет. Со стороны черепной иннервации патологии не выявлено. Походка с опорой на ходунки. Мышечный тонус не изменен. Нижний центральный проксимальный асимметричный парапарез. Гипестезия по проводниковому типу с уровня Th 7-8. Функция тазовых органов не нарушена. В течение 3-х дней вырос парез в н/конечностях.

Результаты обследования: ОАК: Лейк. $-17.6 \times 10^9/\text{л}$, Эр. $-4.21 \times 10^{12}/\text{л}$, Нб -111 г/л , Нт -32.1% , тр. $-405 \times 10^9/\text{л}$, лимф. -19.0% , моноциты -3.0% , эоз. -0.5% , СОЭ -30 мм/ч .

Биохимическое исследование крови, коагулограмма, электролиты крови – без патологии. Учитывая начало заболевания с болевого синдрома, с последующим развитием нижнего центрального парапареза, с проводниковым типом расстройства чувствительности, для исключения объемного образования спинного мозга, первоначально выполнено МРТ шейно-грудного отделов спинного мозга, где были получены данные за эпидурит шейно-грудного отдела позвоночника. **Консультация нейрохирурга:** рекомендовано оперативное лечение. Однако, учитывая лейкоцитоз, повышение СОЭ, был продолжен диагностический поиск. При *КТ органов грудной клетки, брюшной полости* выявлено объемное образование левого легкого, очаговые образования правого легкого, лимфаденопатия средостения, надключичной области слева. *КТ шейного отдела спинного мозга:* деструктивных изменений шейных и верхнегрудных позвонков не выявлено. Структурная перестройка тела Th1 позвонка. Объемный процесс мягких тканей шеи слева. **Консультация пульмонолога:** Лимфаденопатия средостения. Периферическая лимфаденопатия. Очагово-инфильтративный процесс правого легкого. **Фибро-бронхоскопия:** Сдавление извне Б – 4,5 справа. Сдавление извне ББС слева. Локальный эндобронхит НДБ слева. Браш-биопсия: микро: 1(2 ст) – выраженный воспалительный процесс, клеточный детрит, бронхиальный эпителий с реактивными изменениями. II (2ст), IV (2ст) – кровь, воспалительный процесс, участки клеточного детрита, скопление клеток бронхиального эпителия. 111 (2ст) – кровь, участки клеточного детрита, единичные группы клеток бронхиального эпителия. **ПЦР к Tbc** – отр. **ПГИ:** морфологическая картина больше характерна для туберкулезного процесса. Однако, учитывая изменения в общем анализе крови, лимфаденопатию, поражение легких, спинного мозга, не исключалось лимфопролифера-

тивное заболевание, для подтверждения которого выполнена биопсия шейных, надключичных лимфоузлов. **ПГИ** ткани из лимфоузла шеи: несмотря на отсутствие (по результатам ИФТ) классических CD-30 позитивных клеток, морфологическая картина в большей степени соответствует лимфоме Ходжкина, вариант с подавлением лимфоидной ткани. В результате проведенного обследования был выставлен диагноз: Компрессионно-ишемическая миелопатия на верхнегрудном уровне на фоне лимфогранулематоза с поражением оболочек спинного мозга. 4 ст., 2 кл гр. Центральный нижний парапарез с расстройством чувствительности по проводниковому типу с дисфункцией тазовых органов.

Обсуждение

Нередко начало болезни скрывается под «масками» других заболеваний, что приводит к затруднениям в постановке верного диагноза и проведению своевременной соответствующей терапии [9, 10].

У первого пациента дебют заболевания пришелся на период после перенесенного острого респираторного заболевания на фоне переохлаждения. Первыми симптомами являлись кашель, боль за грудиной, повышение СОЭ, в последующем отмечались подостро развивающиеся неврологические нарушения: миелопатия с поражением верхних грудных сегментов, нижний центральный парапарез, лихорадка неясного генеза. В результате обследования выявлены следующие диагностические критерии, необходимые для постановки диагноза лимфогранулематоза: лихорадка, спленомегалия, гепатомегалия; лейкоцитоз, выраженное увеличение СОЭ. В то же время отсутствовало увеличение наружных лимфатических узлов, доступных для пальпации, проливной пот, часто встречающийся кожный зуд. В последующем в биоптате селезенки выявлены клетки Рид-Березовского-Штернберга.

Во втором случае у пациентки до развития нижнего парапареза в течение месяца отмечался болевой синдром в шейном отделе позвоночника, что было расценено как проявление остеохондроза. Особенностью представленных клинических наблюдений является то, что одним из первых проявлений лимфогранулематоза были выраженные неврологические нарушения при отсутствии клинических признаков поражения со стороны других органов и систем.

Как известно, первым проявлением лимфогранулематоза обычно становится увеличение лимфатических узлов шейно-надключичной, подмышечной или паховой областей. В первом случае лимфоузлы, доступные для пальпации, были не увеличены. Только при выполнении компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости визуализированы увеличенные паратрахеальные лимфоузлы, сливающиеся в конгломерат и пакет увеличенных параа-

ортальных лимфоузлов. В первом случае отсутствие воспалительных изменений в СМЖ, исключающих диагноз «миелит», развитие картины поперечного поражения спинного мозга можно было бы объяснить компрессией объемным образованием с экстра-, интравертебральным ростом, прорастанием специфических гранулематозных масс в эпидуральную клетчатку, что не подтверждено нейровизуализационными методами. Выявлено только небольшое мягкотканное образование, расположенное паравертебрально. Кроме того, у пациента отсутствовала болевая стадия, которая предшествует симптомам сдавления спинного мозга. Вероятно, возникновение спинальной симптоматики связано с компрессией сосуда и развитием ишемической миелопатии. Однако наличие длительного лихорадочного, интоксикационного синдромов в сочетании с выраженным увеличением СОЭ, лимфаденопатией послужили основанием для дальнейшего диагностического поиска.

Во втором случае признакам поперечного поражения спинного мозга предшествовала болевая стадия, повышения температуры тела не отмечалось. Выявленное образование при МРТ спинного мозга дифференцировалось с эпидуральным абсцессом. При КТ органов грудной, брюшной полости обнаружено увеличение лимфоузлов, но отсутствовала гепатоспленомегалия. Таким образом, во втором случае имели место 2 клинических диагностических критерия: увеличение наружных и внутренних лимфоузлов, лейкоцитоз, увеличение СОЭ. Диагностические трудности заключаются в том, что даже при достаточно убедительной клинической картине только гистологическое исследование, обнаруживающее лимфогранулему, позволяет окончательно подтвердить диагноз. Морфологический диагноз может считаться достоверным лишь при наличии в гистологическом варианте клеток Березовского-Штернберга. В первом случае биопсия подмышечного узла оказалась неинформативной, что потребовало проведения диагностической лапаротомии с биопсией узлов корня брыжейки, лимфатических узлов селезенки. Только ПГИ исследование селезенки подтвердило диагноз. Во втором случае при биопсии шейного лимфатического узла имевшаяся морфологическая картина в большей степени соответствовала лимфоме Ходжкина. В связи с установлением диагноза лимфогранулематоза пациенты для дальнейшего лечения были переведены в гематологическое отделение, где на фоне специфического лечения неврологические нарушения полностью регрессировали (первый пациент после 1 курса мог стоять, после 2 курса – ходить, после 3 курса – в неврологическом статусе очаговой симптоматики выявлено не было, у второй пациентки также наблюдался регресс нижнего центрального паразепара).

Выводы

1. Поражение нервной системы при лимфогранулематозе встречается в большинстве случаев и отличается ярко выраженным полиморфизмом.
2. Описанные клинические наблюдения являются примером дебюта лимфогранулематоза с тяжелого поражения нервной системы, что в значительной мере затрудняет своевременную постановку точного диагноза.
3. Трудности диагностики в представленных случаях связаны с отсутствием характерных клинических признаков лимфогранулематоза, неинформативностью морфологического исследования поверхностных лимфоузлов и доминированием выраженных неврологических нарушений.
4. Специфическая терапия лимфогранулематоза способна приводить к полному регрессу неврологических нарушений.

Литература

1. Волкова М.А. Клиническая онкогематология. / под ред. Волковой М.А. – М., Изд-во «Медицина», 2007. – 1144с.
2. Демина Е.А. Лимфома Ходжкина (лимфогранулематоз). Современная терминология: Лекция //Терапевт. архив. – 2004. – Т.76, №1. – С.69 – 73.
3. Имянитов Е.Н. Эпидемиология и биология лимфомы Ходжкина //Практическая онкология. – 2007. – Т.8, №2. – С.53 – 56.
4. Ковригина А. М., Пробатова Н. А. Лимфома Ходжкина и крупноклеточные лимфомы. М.: Мед. информ. Агентство, 2007.
5. Скоромец А.А. Соматоневрология: руководство для врачей /под ред. А.А.Скоромца.-Спб.:СпкцЛит, 2009. – С. 191 – 192.
6. Терентьева Н.А., Алясова А.В., Шахов Б.Е. Лимфома Ходжкина (лимфогранулематоз). Клиническая картина. Изд-во НГМА, Ниж.Новгород, 2008. – С.36 – 43.
7. Терентьева Н.А., Алясова А.В., Шахов Б.Е. Лимфома Ходжкина (лимфогранулематоз). Поражение нервной системы. Изд-во НГМА, Ниж.Новгород, 2008. – С.78 – 89.
9. Batchelor T., Loeffler J.S. Primary CNS lymphoma. J Clin Oncol 2006 Mar 10; 24(8):1281- 8.
10. Freeman C., Berg J.W., Cutler S.J. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. Cancer 1972 Jan; 29(1):252 – 60.
11. Kadan-Lottic N.S., Skluzacek M.C., Gurney J.G. Decreasing Incidence rates of primary central nervous system lymphoma. Cancer 2002;95:193–202.
12. Hodgkin T. On some morbid experiences of the absorbent glands and spleen. Med Chir Trans 1932;17: 69 – 7.

Статья поступила 27.04.2016 г.