

УДК 616.833.1:616-006.441

КУШНИР Г.М.<sup>1</sup>, САВЧУК Е.А.<sup>1</sup>, ИОШИНА Н.Н.<sup>1</sup>, НОВИКОВ Н.Ю.<sup>1</sup>, КУЗИНА О.С.<sup>2</sup>, БЕРЕЖНОЙ А.В.<sup>1</sup><sup>1</sup>ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского»,  
г. Симферополь<sup>2</sup>7-я городская клиническая больница, г. Симферополь, Республика Крым

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МОНОНЕЙРОПАТИИ У БОЛЬНОГО С НЕХОДЖКИНСКОЙ ЛИМФОМОЙ

**Резюме.** В последние годы отмечается рост заболеваемости различными лимфопролиферативными заболеваниями, в том числе неходжкинскими лимфомами. У больных с неходжкинскими лимфомами часто развивается поражение периферической нервной системы. Нейропатии обычно выявляются у больных с установленным диагнозом лимфомы и редко являются начальными проявлениями основного заболевания. Мы приводим описание больного 43 лет с множественной монойропатией, обусловленной неходжкинской лимфомой. Этот клинический случай показал, что неходжкинская лимфома может дебютировать с патологией периферических нервов при исключении других причин данного заболевания.

**Ключевые слова:** множественная монойропатия, неходжкинская лимфома.

Проблема злокачественных лимфопролиферативных заболеваний (лимфом) в течение последних десятилетий приобретает все большее значение, что связано с прогрессирующим увеличением их частоты в структуре гемобластозов. Лимфомами называют опухоли, которые возникают из лимфоидной ткани, расположенной вне костного мозга, например в лимфатических узлах или внутренних органах — печени, селезенке, толстой кишке, головном мозге. В последнем случае к термину «лимфома» добавляется указание органа, из лимфоидной ткани которого данная опухоль происходит (например, «лимфома головного мозга»). Различают два основных типа лимфом, первый из которых представляет собой В- и Т-клеточные опухоли, — неходжкинские лимфомы (НХЛ), а второй — болезнь Ходжкина (лимфогранулематоз) [4, 5].

НХЛ являются гетерогенной группой неопластических заболеваний, происходящих из иммунной системы. Достижения иммунологии, цитогенетики и молекулярной биологии позволяют выделять специфические субтипы лимфом, различающиеся клиническим течением, ответом на терапию и прогнозом. Так, в зависимости от субтипа лимфомы прогноз может

### Адрес для переписки с авторами:

Кушнир Григорий Матвеевич  
Республика Крым, г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7  
ГУ «Крымский государственный медицинский университет  
имени С.И. Георгиевского»  
E-mail: kushnir95@mail.ru

© Кушнир Г.М., Савчук Е.А., Иошина Н.Н., Новиков Н.Ю.,  
Кузина О.С., Бережной А.В., 2014  
© «Международный неврологический журнал», 2014  
© Заславский А.Ю., 2014

варьировать от благополучного (выживаемость 10–20 лет) до крайне неблагоприятного (выживаемость менее 1 года) [1, 6].

В последние годы заболеваемость НХЛ постоянно растет, причем она значительно выше в развитых странах, и увеличилась более чем на 50 % за последние 20 лет [2, 7]. Среди всех новообразований в мире ежегодно на долю НХЛ приходится до 5 % среди мужчин и до 4 % среди женщин. Стандартизированный показатель заболеваемости лимфомами среди мужчин составил 3,8 на 100 тыс., среди женщин — 2,3 на 100 тыс. [8]. Вероятность развития НХЛ повышается с возрастом от 0,7 случая (10 лет) до 20 случаев (80 лет) на 100 000 населения в год.

Причина большинства случаев НХЛ неизвестна, однако некоторые генетические заболевания (гипогаммаглобулинемия, синдром Вискотт — Олдрича, атаксия-телеангиэктазия), аутоиммунные заболевания (синдром Сьегрена, тиреоидит Хашимото, системная красная волчанка, ревматоидный артрит), экзогенные факторы и инфекционные агенты (вирус Эпштейна — Барр, человеческий Т-клеточный лимфотропный вирус 1-го типа, герпес-вирус HHV-8, вирус гепатита С) могут быть провоцирующими факторами возникновения некоторых форм лимфом [11]. В целом в возникновении НХЛ основная роль принадлежит длительной антигенной стимуляции и нарушениям генома клетки, возникающим на разных этапах дифференцировки лимфоцита.

В соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (2001, 2009) выделяют большое количество различных морфоиммунологических вариантов НХЛ, однако частота встречаемости их весьма вариабельна. По данным мировой статистики, наиболее часто выявляют НХЛ В-клеточного происхождения (более 80 %), а среди них — диффузную крупноклеточную (30,6 %) и фолликулярную (22,1 %). Другие варианты диагностируют значительно реже: НХЛ Т-клеточного происхождения составляют менее 20 %, а периферические Т-клеточные — только 7 % [7].

Поражение нервной системы развивается у 5–29 % больных НХЛ, и примерно в 5–10 % случаев вовлекается периферическая нервная система (ПНС) [2]. Вариант НХЛ оказывает влияние на вероятность поражения нервной системы: при агрессивных вариантах НХЛ неврологические расстройства отмечаются в 4,5–24,5 % случаев, при индолентных лимфомах — только в 1–3 % случаев, в основном после гистологической трансформации в агрессивный вариант лимфомы [2]. Неврологические расстройства могут вызываться лимфопролиферативным процессом в головном мозге, а также лимфоидной инфильтрацией и компрессией структур периферической нервной системы, развитием паранеопластических и дисметаболических нарушений [2, 4].

Для больных системными НХЛ, не сопровождающимся опухолевым поражением центральной нервной системы, характерен широкий спектр синдромов поражения центральной и периферической нервной системы, среди которых наиболее часто наблюдаются психовегетативные расстройства, кохлеовестибулярная недостаточность, болевые синдромы в шее, плечевом, тазовом поясах и конечностях, пирамидная недостаточность, нарушения чувствительности по полиневритическому типу, легкие и умеренные когнитивные нарушения [9–11].

Таким образом, неврологические расстройства при НХЛ разнообразны, неспецифичны, их развитие значительно утяжеляет состояние больных, требует своевременной диагностики и коррекции [3].

Представляем вашему вниманию историю пациента, страдавшего лимфомой с поражением нервной системы.

Пациент Б., 43 года, поступил в клинику 25.06.09 г. по направлению невропатолога с диагнозом «невропатия левого отводящего нерва». При поступлении предъявлял жалобы на общую слабость, повышение температуры в течение 2 недель до субфебрильных цифр, отсутствие аппетита, практически постоянную диффузную ноющую головную боль; двоение, усиливающееся при взгляде влево, а также вперед, вверх, вниз; ноющую боль в правом коленном суставе, слабость правой ноги, из-за чего затруднено поднятие по лестнице.

**История заболевания.** Считает себя больным приблизительно с 10 июня 2009 года, когда впервые появилась умеренно выраженная боль по передней поверхности правого бедра. Через неделю боль переместилась в область коленного сустава, с того же времени стал отмечать повышение температуры до 37,5 °С вечером. 20.06.09 г. появилось двоение перед глазами. Больной обратился в поликлинику по месту жительства и был госпитализирован в неврологическое отделение. Анамнез жизни. Из перенесенных заболеваний — аппендэктомия, осложнившаяся перитонитом, в 2008 году. Около 10 лет отмечает увеличение лимфатических узлов в подмышечных областях, по этому поводу за медицинской помощью не обращался. Венерические заболевания, малярию, ВИЧ, туберкулез отрицает. Аллергологический анамнез не отягощен. Вредных привычек не имеет. 8 лет назад вернулся из мест лишения свободы.

**Объективный статус.** Удовлетворительного питания. Правильного телосложения. Кожные покровы бледно-розовые, чистые. Отеков нет. Увеличены лимфатические узлы в подчелюстных, подмышечных, паховых областях, 2,0–3,0 см в диаметре, при пальпации плотно-эластичной консистенции, безболезненные, не спаяны с окружающими тканями. Субиктеричность склер. Язык обложен желтым налетом. Температура на момент осмотра — 36,7 °С.

Щитовидная железа не увеличена. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. Артериальное давление — 120/80 мм рт.ст., пульс — 80 ударов в 1 минуту, ритмичный. Печень выступает из-под реберной дуги на 2 см, при пальпации безболезненная. Селезенка не увеличена. Живот мягкий, безболезненный, симптомов раздражения брюшины нет. Мочеиспускание не нарушено, диурез сохранен. Со слов больного — троекратный жидкий стул ежедневно в течение 10 дней.

**Неврологический статус.** Сознание ясное. Адекватен. Ориентирован на месте, во времени, собственной личности. Менингеальных знаков нет. Перкуссия черепа и пальпация тригеминальных точек безболезненна. Черепно-мозговые нарушения (ЧМН): птоз века слева. Зрачки D = S. Сходящееся косоглазие слева. Ограничены движения глазных яблок кнаружи с двух сторон, больше слева. Ограничение движений при взгляде вверх левым глазом. Диплопия при взгляде во все стороны, вперед, особенно при взгляде влево. Остальные ЧМН без патологии. Снижена сила в m. quadriceps femoris справа до 4 баллов. Сила, тонус, объем движений других мышц удовлетворительные. Рефлексы с рук живые, D = S, коленный справа — снижен, слева — живой, ахилловы — живые, D = S. Гипестезия по передней поверхности бедра справа. Нарушений координации нет. **Предварительный диагноз:** множественная нейропатия с поражением отводящих, левого глазодвигательного, правого бедренного нервов, неуточненного генеза. Генерализованная лимфаденопатия. Субфебрилитет неясной этиологии. Проведенные дополнительные исследования показали выраженные изменения в общих анализах крови: прогрессирующее снижение Hb со 100 до 49 г/л, гематокрита — с 32 до 15 %, тромбоцитов — с 45 до 30, сдвиг формулы влево: юные — 1 %, палочкоядерные — с 12 до 24 %, повышение скорости оседания эритроцитов — 20 мм/час. В общем анализе мочи: протеинурия — 3,3 г/л, нарастающая гематурия, лейкоцитоз. При биохимических исследованиях крови отмечалось нарастание уровня мочевины крови до 15,9 ммоль/л. Больному были проведены также следующие исследования: прозериновая проба — отрицательная; компьютерная томография головного мозга — без патологии; консультация окулиста — глазное дно без патологии; люмбальная пункция: ликвор бесцветный, прозрачный, белок — 0,066 г/л, цитоз — 1 клетка (лимфоцит), глюкоза — 3,5 ммоль/л, атипичные клетки и микобактерии туберкулеза не обнаружены; кровь на ВИЧ — АТ к ВИЧ не обнаружены; рентген органов грудной клетки без патологии.

Результаты исследований показали прогрессирующую анемию, тромбоцитопению, лейкопению, палочкоядерный сдвиг, прогрессирующую гематурию.

Состояние больного прогрессивно ухудшалось: усилилось двоение, развилась многократная рвота,

наросла общая слабость, развился геморрагический синдром: макрогематурия, появились петехии на мягком небе, в месте биопсии лимфатического узла. В связи с ухудшением состояния — нарастанием геморрагического синдрома — больной переведен в отделение реанимации. Далее у пациента развился геморрагический плеврит, перикардит. Проводилась дифференциальная диагностика между онкопатологией и лимфопролиферативными заболеваниями, продолжался онкопоиск: фиброгастроскопия — экзофитное образование, полипоз желудка. Биопсия. **Заключение:** признаки гастрита. Лор-онколог: эпюлис. Грануляции. Взята биопсия. Больной осмотрен гематологом: у больного тромбоцитопения. Клинически картина вторичной тромбоцитопении, МТS в костный мозг? Лечение: гемостатическая терапия. Рекомендовано определение дальнейшей тактики по результатам биопсии лимфоузла и эпюлиса, миелограммы.

С диагностической целью была проведена биопсия лимфоузла. Заключение: структура лимфоузла частично нарушена. Местами встречаются отдельные гипертрофические фолликулы со светлыми центрами. Клеточный состав в измененных участках представлен средних размеров клетками со светлой цитоплазмой, округлым ядром, в котором хорошо визуализируются ядрышки. Миелограмма — костный мозг диффузно инфильтрирован мелкоклеточными лимфоцитоподобными клетками — признаки лимфопролиферативного заболевания.

Консилиум в составе невролога, гематолога. Заключение: наиболее вероятно злокачественная лимфома, дифференцировать с онкопатологией другой локализации. Компьютерная томография органов грудной клетки, почек: двусторонний выпотной плеврит. Асцит. Спленомегалия. В чашечно-лоханочной системе почек — кровь. Изменения в паренхиме легких могут быть характерны для кровоизлияний. Консилиум гематологов: у больного злокачественная лимфома IV ст. с поражением внутренних органов, лимфоузлов и костного мозга, тромбоцитопенией, геморрагический синдром. Ввиду тяжести состояния специфическая химиотерапия не показана. Рекомендована симптоматическая терапия. Прогноз неблагоприятен. Пациент умер на 16-й день пребывания в клинике.

#### **Заключительный диагноз:**

I. Злокачественная лимфома IV ст. с поражением внутренних органов, лимфоузлов и костного мозга.

II. Осложнения: множественная мононейропатия (25.06.09), тромбоцитопения (02.07.09). Геморрагический синдром. Двусторонний геморрагический плеврит (07.07.09). Асцит. Гематурия (02.07.09).

III. Эрозивная гастропатия, полипоз желудка (01.07.09). Эпюлис (03.07.09).

Диагноз был подтвержден при патологоанатомическом исследовании.

Таким образом, при поступлении ведущим неврологическим синдромом у больного, заставившим его обратиться за специализированной медицинской помощью, являлась множественная нейропатия. Однако выявленные полиорганные нарушения (лимфоаденопатия, прогрессирующая анемия, тромбоцитопения, геморрагический синдром) заставили проводить поиск основного заболевания и установить причинно-следственную связь между лимфомой и поражением структур периферической нервной системы. Диагностировать НХЛ возможно по результатам анализа данных гистологического исследования лимфатических узлов либо других опухолевых образований. В обязательном порядке проводится их цитологическое, цитохимическое, а также иммунологическое исследование [6, 8]. Знание вариантов поражения нервной системы при лимфо-пролиферативных заболеваниях позволяет быстро поставить диагноз, назначить своевременную специфическую терапию, что может обеспечить в ряде случаев более благоприятный прогноз.

## Список литературы

1. Губкин А.В. Первичные лимфо-пролиферативные заболевания центральной нервной системы / А.В. Губкин, Е.Е. Звонков, А.М. Кременецкая // *Онкогематология*. — 2008. — Т. 1, № 4. — С. 323-332.
2. Дегтерев Д.А. Клинические особенности и прогноз поражения нервной системы у пациентов неходжкинскими лимфомами: Дис... канд. мед. наук: спец. 14.01.11 — «нервные болезни» / Дегтерев Даниил Александрович. — М., 2010. — 127 с.
3. Евтушенко С.К. Паранеопластические неврологические синдромы (клиника, диагностика и возможности лечения) /

Евтушенко С.К. // *Международный неврологический журнал*. — 2011. — 8(46). — С. 9-21.

4. Киселева А.А. Неврологические расстройства при неходжкинских лимфомах / Киселева А.А., Григорьева В.Н., Авдонина Ю.Д // *Нижегородский медицинский журнал*. — 2008. — № 1. — С. 18-25.

5. Ковалева А.В. Первичная лимфома головного мозга (случай из практики) / Ковалева А.В., Симонян В.А., Евтушенко С.К. [и др.] // *Международный неврологический журнал*. — 2010. — № 3(33). — С. 89-92.

6. Мухин Н.А. Лимфомы и хронические лимфолейкозы / Н.А. Мухин, В.С. Моисеев, А.И. Мартынов // *Внутренние болезни: учебник в 2 т.* / Под ред. Н.А. Мухина, В.С. Моисеева, А.И. Мартынова. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — Т. 2. — С. 381-400.

7. Поддубная И.В. Неходжкинские лимфомы // *Клиническая онкогематология: руководство для врачей* / Под ред. М.А. Волковой. — М.: Медицина, 2007. — С. 724-771.

8. Сивкович С.А. Методы лечения больных неходжкинскими злокачественными лимфомами / Сивкович С.А. // *Здоровье Украины*. — 2008. — 2/1. — С. 48-49.

9. Тумян Г.С. Вторичное поражение центральной нервной системы при неходжкинских лимфомах / Г.С. Тумян // *Онкогематология*. — 2010. — Т. 3. — С. 10-14.

10. Шамуров Ю.С. Опухолевое поражение нервной системы при неходжкинских лимфомах / Ю.С. Шамуров, А.Ф. Василенко, А.В. Садырин // *Неврологический журнал*. — 2008. — № 2. — С. 18-21.

11. Rahmani M. T-cell lymphoma revealed by a mononeuritis multiplex: case report and review of literature / Rahmani M., Birouk N., Amarti A. [et al.] // *Rev. Neurol. (Paris)*. — 2007. — 163(4). — P. 462-470.

Получено 30.05.14 ■

Кушнір Г.М.<sup>1</sup>, Савчук О.О.<sup>1</sup>, Іошіна Н.М.<sup>1</sup>, Новіков М.Ю.<sup>1</sup>, Кузіна О.С.<sup>2</sup>, Березний А.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ДУ «Кримський державний медичний університет імені С.І. Георгієвського», м. Сімферополь

<sup>2</sup> 7-ма міська клінічна лікарня, м. Сімферополь, Республіка Крим

### КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК МНОЖИННОЇ НЕЙРОПАТІЇ У ХВОРОГО З НЕХОДЖКІНСЬКОЮ ЛІМФОМОЮ

**Резюме.** В останні роки відзначається зростання захворюваності на різні лімфо-проліферативні захворювання, у тому числі неходжкінськими лімфомами. У хворих із неходжкінськими лімфомами часто розвивається ураження периферичної нервової системи. Нейропатії зазвичай виявляються у хворих із встановленим діагнозом лімфоми і рідко є початковими проявами основного захворювання. Ми наводимо опис хворого 43 років із множинною мононевропатією, обумовленою неходжкінською лімфомою. Цей клінічний випадок показав, що неходжкінська лімфома може дебютувати з патології периферичних нервів при виключенні інших причин даного захворювання.

**Ключові слова:** множинна мононейропатія, неходжкінська лімфома.

Kushnir H.M.<sup>1</sup>, Savchuk Ye.A.<sup>1</sup>, Ioshina N.N.<sup>1</sup>, Novikov N.Yu.<sup>1</sup>, Kuzina O.S.<sup>2</sup>, Bereznoi A.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> State Institution «Crimean State Medical University named after S.I. Georgievskyi»

<sup>2</sup> City Clinical Hospital № 7, Simferopol, Republic of Crimea

### CLINICAL CASE OF MULTIFOCAL MONONEUROPATHY IN PATIENT WITH NON-HODGKIN'S LYMPHOMA

**Summary.** In recent years, there has been an increased incidence of a variety of lymphoproliferative diseases, including non-Hodgkin's lymphomas. Patients with non-Hodgkin's lymphoma often develop lesions of the peripheral nervous system. Neuropathies are usually being detected in patients with an established diagnosis of lymphoma and are rarely the initial manifestations of the underlying disease. We describe a 43-year-old patient with multifocal mononeuropathy caused by non-Hodgkin's lymphoma. This clinical case has shown that the pathology of the peripheral nerves, with the exclusion of other causes of the disease, could be the onset of non-Hodgkin's lymphoma.

**Key words:** multifocal mononeuropathy, non-Hodgkin's lymphoma.