

Дегтерёв Даниил Александрович

**КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
И ПРОГНОЗ ПОРАЖЕНИЯ
НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ
НЕХОДЖКИНСКИМИ ЛИМФОМАМИ**

- Нервные болезни

- Гематология и трансфузиология

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Неходжкинские лимфомы (НХЛ) – является собирательным термином, объединяющим в себе несколько лимфопролиферативных заболеваний с различными клиническими и гистопатологическими характеристиками, при которых происходит неопластическая трансформация В- и Т-клеток, находящихся преимущественно в лимфоидных тканях. НХЛ обычно характеризуются злокачественным ростом лимфатических узлов и селезенки, хотя могут быть задействованы и экстранодальные ткани. НХЛ возникают из нормальных лимфоидных клеток.

Поражение нервной системы отмечается у 5-29% больных системной НХЛ [Шамуров, 2008; Bunn, 1976; Hoerni-Simon, 1987; Recht, 1991; Tomita N., 2000; Wolf M.M., 1985; Young, 1979]. Совокупный риск поражения ЦНС у пациентов НХЛ составляет 16,5-19% [Bollen E.L., 1997; Yoshida, 2000] и примерно в 5-10% случаев вовлекается периферическая нервная система (ПНС) [Baehring; Hughes, 1994].

Так, при агрессивных вариантах лимфом неврологические расстройства отмечаются в 4,5-24,5% случаев [Koen van Besien, 1998; Haioun C., 2000; Hollender A., 2002], и только в 1-3% случаев – при индолентных лимфомах [Серяков А.П., 2002; Hollender A., 2002; Litam J., 1979; Tomita N., 2000; Wolf M.M., 1985; Young R.C., 1979], в основном после гистологической трансформации в злокачественную лимфому [Bollen E.L., 1997; Keldsen N., 1996; Young R.C., 1979].

Однако клинические особенности поражения нервной системы при НХЛ мало представлены в литературе. Основной акцент в изучении неврологических расстройств сделан на их лечении и профилактике, а также влиянии факторов, ведущих к их появлению.

Неврологические расстройства при НХЛ плохо диагностируются в клинической практике. Часто разные неврологические состояния обозначаются одним и тем же диагнозом, например, нейролейкемия. Такие диагнозы носят обобщающий характер, им не дают информацию о подходе к лечению.

В литературе также мало внимания уделяется поражению периферической нервной системы при НХЛ. Обилие повреждающих факторов, воздействующих на

нервное волокно, такие как лимфоидная инфильтрация, компрессия, химио- и лучевая терапия, диспротеинемия, а также нередко паранеопластические и дисметаболические нарушения и недостаточный объём диагностических исследований, затрудняют трактовку поражения.

Не существует единой, признанной всеми классификации поражения нервной системы при НХЛ. В имеющихся в настоящее время классификациях используются разные подходы к оценке поражения нервной системы и не всегда учитываются или до конца представляются некоторые формы.

Отсутствуют данные о прогностических факторах поражения периферической нервной системы в отличие от поражения ЦНС.

Мало внимания уделяется когнитивным нарушениям и расстройствам психических функций у пациентов с поражением нервной системы при НХЛ, в частности, при специфическом поражении головного мозга.

Все вышесказанное указывает на актуальность настоящего исследования.

Цель исследования: Изучение клинических особенностей, частоты и структуры поражения нервной системы при различных гистологических типах НХЛ, определение ведущих клинических признаков, влияющих на исход и выживаемость, а также возможности прогнозировать вовлечение нервной системы у больных НХЛ.

Гипотеза: Предполагается, что установление особенностей неврологических нарушений НХЛ позволит понять характер и динамику протекания патологического процесса, а также разработать дифференцированный подход к определению клинических форм поражения и факторов риска их возникновения.

Объект исследования: патогенез неврологических нарушений при НХЛ.

Предмет исследования: клинические особенности и факторы риска поражения нервной системы при НХЛ.

Задачи исследования:

1. Изучить клинические особенности поражений нервной системы при различных вариантах НХЛ.
2. Установить частоту и характер поражений нервной системы при различных вариантах НХЛ.
3. Выявить возможность ранней диагностики поражения нервной системы при различных вариантах НХЛ.
4. Оценить возможности прогнозирования продолжительности жизни больных НХЛ с поражением нервной системы.

Научная новизна исследования:

Впервые было выполнено исследование особенностей поражения центральной и периферической нервных систем у пациентов НХЛ с учётом влияния различных эндогенных и экзогенных факторов.

На основании эпидемиологического анализа пациентов НХЛ, госпитализированных в Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко в период с 1993 по 2003 гг., выявлено, что медиана общей выживаемости укорачивается в ряду индолентные варианты НХЛ – агрессивные варианты НХЛ – острый лимфобластный лейкоз/лимфома Бёркитта. Отмечено, что поражение нервной системы укорачивает продолжительность жизни пациентов НХЛ. Было показано, что некоторые клинические характеристики и ряд лабораторных и инструментальных показателей независимо связаны с поражением различных отделов нервной системы. Частота поражений ЦНС росла при снижении уровня эритроцитов ($3,7 \times 10^9$ кл/л), снижении уровня гемоглобина (менее 100 мкг/мл), снижении уровня тромбоцитов (180×10^6 кл/л), снижении уровня общего белка (менее 64 Ед/л), вовлечении костного мозга; рост поражения структур ПНС был связан со снижением уровня гемоглобина (менее 100 мкг/мл), повышением уровня СОЭ (более 20 мм/час), множественным экстранодальным поражением и вовлечением костного мозга. Было показано, что с увеличением количества факторов риска увеличивается частота поражения нервной системы и укорачивается 5-летняя выживаемость пациентов как в группе с поражением ЦНС,

так и в группе с поражением ПНС. Для поражения обоих отделов нервной системы отмечено достоверное негативное влияние на выживаемость при добавлении не менее 2-х факторов риска к уже имеющимся.

Впервые на основании анализа множества факторов, связанных с поражением ЦНС и ПНС, у пациентов, разделенных на группы в зависимости от варианта НХЛ (индолентные НХЛ, агрессивные НХЛ и острый лимфобластный лейкоз/лимфома Бёркитта), было показано их дифференцированное влияние на вероятность развития неврологических осложнений. В группе пациентов с острым лимфобластным лейкозом/лимфомой Бёркитта поражение ЦНС характерно для пациентов молодого возраста с наличием бластного криза (гиперлейкоцитоз, тромбоцитопения и поражение костного мозга); поражение ПНС чаще всего является одним из многочисленных экстранодальных очагов лимфомы, кроме того, отмечается увеличение уровня аланинаминотрансферазы. В группе пациентов с агрессивными вариантами НХЛ поражение ЦНС сопровождается супрессией миелодного ростка кроветворения (тромбоцитопения, лимфоцитоз) и гипопропротеинемией; поражение ПНС идет с повышением уровня СОЭ и эозинопенией. И, наконец, в группе пациентов с индолентными вариантами НХЛ поражение ЦНС характерно для старшей возрастной группы с признаками гипохромной анемии (снижение уровня эритроцитов и гемоглобина) и гипопропротеинемией; для поражения ПНС также можно отметить сочетание с анемией (снижение уровня эритроцитов и гемоглобина, увеличение СОЭ).

Проведено динамическое наблюдение за пациентами НХЛ с поражением различных отделов нервной системы: головной мозг, спинной мозг, черепные нервы, периферические нервы и сплетения. Описаны нарушения нервной системы, встречающиеся в выделенных четырёх группах и различающиеся по этиологическому и топическому признакам. С учётом этих признаков и на основании литературных данных составлена классификация неврологических расстройств, возникающих при НХЛ.

Для каждой из групп пациентов показаны характерные синдромы, динамика их развития и особенности течения. В частности, при поражении головного мозга на первый план выходят модально-специфические когнитивные расстройства, а

динамические нарушения уходят на второй план, что подтверждается изменениями, полученными при тестировании КШОПС, БЛТ. Вовлечение спинного мозга характеризуется часто изолированным болевым синдромом в начале заболевания и облигатным присоединением двигательных и чувствительных расстройств в последующем. Поражение черепных нервов примерно в 2/3 случаев сочетается с поражением других отделов нервной системы и часто имеет «стригущий» характер, распространяясь последовательно от глазодвигательной к бульбарной группе нервов, что, по-видимому, связано с вовлечением менингеальных оболочек в области основания головного мозга. Для специфических нарушений периферических нервов при НХЛ отмечено преобладание дисфункции нижних конечностей по сравнению с верхними и наличие, в первую очередь, признаков аксонопатии.

Теоретическая значимость исследования:

Представленные результаты расширяют представление о патогенетических механизмах поражения нервной системы при НХЛ. Кроме того, полученные данные дополняют позиции гематологической и неврологической наук в аспекте прогнозирования и раннего начала терапии соответствующих клинических синдромов.

Практическая значимость исследования:

Разработанные классификация и прогностические факторы могут быть использованы для своевременного выявления поражения нервной системы и раннего назначения лечения пациентам НХЛ.

Результаты работы могут быть использованы в практической работе врача-гематолога, врача-невролога в целях диагностики и прогноза возможности поражения нервной системы у пациентов с НХЛ.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Деление НХЛ на индолентный, агрессивный варианты и острый лимфобластный лейкоз/лимфома Бёркитта закономерно, поскольку выделенные

формы различаются по общей выживаемости и частоте поражения нервной системы.

2. Поражение нервной системы ассоциируется с возрастом, изменениями в общем и биохимическом анализах крови, клеточным содержанием костного мозга и генерализацией процесса. Комбинации этих факторов в зависимости от варианта НХЛ с разной степенью вероятности приводят к неврологическим расстройствам.

3. Лимфоматозный менингит является универсальным процессом, лежащим в основе поражения любого отдела нервной системы. Следствием распространения лимфоидных клеток вдоль менингеальных оболочек становится сочетанное поражение различных отделов нервной системы (1/3 случаев), краниальная невропатия, развивающаяся в кранио-каудальном направлении.

4. Течение неврологических расстройств усугубляется при наличии или присоединении интрамедуллярной лимфомы, краниальной невропатии бульбарной группы нервов, паранеопластического поражения периферических нервов, что связано с нарушениями, влияющими на витальные функции организма.

5. На фоне специфической терапии все неврологические нарушения при НХЛ полностью или частично обратимы, что указывает на важность применения адекватной тактики лечения.

Структура и объём:

Диссертация изложена на 155 страницах компьютерной верстки, содержит 18 рисунков и 38 таблиц; состоит из введения, 5 глав, выводов, списка литературы, приложения. Библиография включает 270 источников, из них 29 – на русском языке, 241 – на иностранных языках.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Организация, материалы и методы исследования:

Исследование было выполнено в Главном Военном Клиническом Госпитале им. Н.Н. Бурденко, Гематологическом научном центре РАМН, Клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова.

Для выявления клинических особенностей поражения нервной системы при НХЛ было проведено комплексное обследование 42 пациентов с неврологическими нарушениями. Критерии включения: 1) диагноз НХЛ, подтверждённый гистохимическим и иммунофенотипическим методами исследования; 2) отсутствие неврологических нарушений, возникших до начала НХЛ или не связанных с ними.

– Оценка неврологического статуса с использованием стандартного инструментария (молоток, иголка, кисточка, камертон).

– Люмбальная пункция с исследованием СМЖ проводилась в горизонтальном положении на правом боку в межкостном промежутке L4- L3 позвонков. Давление ликвора изменялось по частоте капли. Спинномозговая жидкость исследовалась на предмет содержания нормальных элементов крови, белка, сахара. Белок определялся по методу Робертса-Стольников (норма до 0,33%). Сахар по Хагедорка-Иенсона (норма 40-50 мг). Подсчёт форменных элементов крови в камере Фукса-Розенталя. Морфологическое исследование клеток при паноптической окраске по модифицированному методу Романовского (фиксация метиленовым спиртом 1-2 минуты, окраска азур-эозином 4-5 минут).

– Компьютерная томография основана на использовании рентгеновских лучей и позволяет получать изображения срезов человеческого тела в аксиальной плоскости на различном уровне. Метод компьютерной томографии позволяет указать локализацию очага лимфомы в веществе головного и спинного мозга, различных тканях и пространствах.

– Магнитно-резонансная томография основана на измерении электромагнитного отклика атомов водорода на возбуждение их определенной комбинацией электромагнитных волн в постоянном магнитном поле высокой напряженности. При лимфоме патологический очаг имеет более высокую

интенсивность, чем окружающая здоровая ткань в T2-режиме. В T1-режиме выявляется зона отёка, окружающая опухолевый очаг.

– Стимуляционная электронейромиография определяет электропроводимость нервов и мышц. Она изучает функциональное состояние мышцы, степень её вовлечённости в процесс, сохранности иннервации или определение объёма реиннервации. Исследование скорости возбуждения по нервам основано на стимуляции двигательных и чувствительных нервов с последующей регистрацией соответственно мышечного ответа (с помощью электромиографии) или нервного стимула в проксимальном отделе сенсорного волокна.

Для определения вероятности развития неврологических нарушений у пациентов с различными вариантами НХЛ были определены факторы, связанные с данным осложнением. С этой целью исследовались 813 пациентов, у которых были собраны данные, включившие в себя диагноз и временные характеристики заболевания, клиническую оценку и данные параклинических методов обследования.

Оценка состояния когнитивной и психоэмоциональной сфер производилась с использованием краткой шкалы оценки психического статуса, батареи лобных тестов, теста «рисования часов», шкал Спилбергера-Ханина и Бека у 28 пациентов НХЛ и у 10 человек из группы контроля.

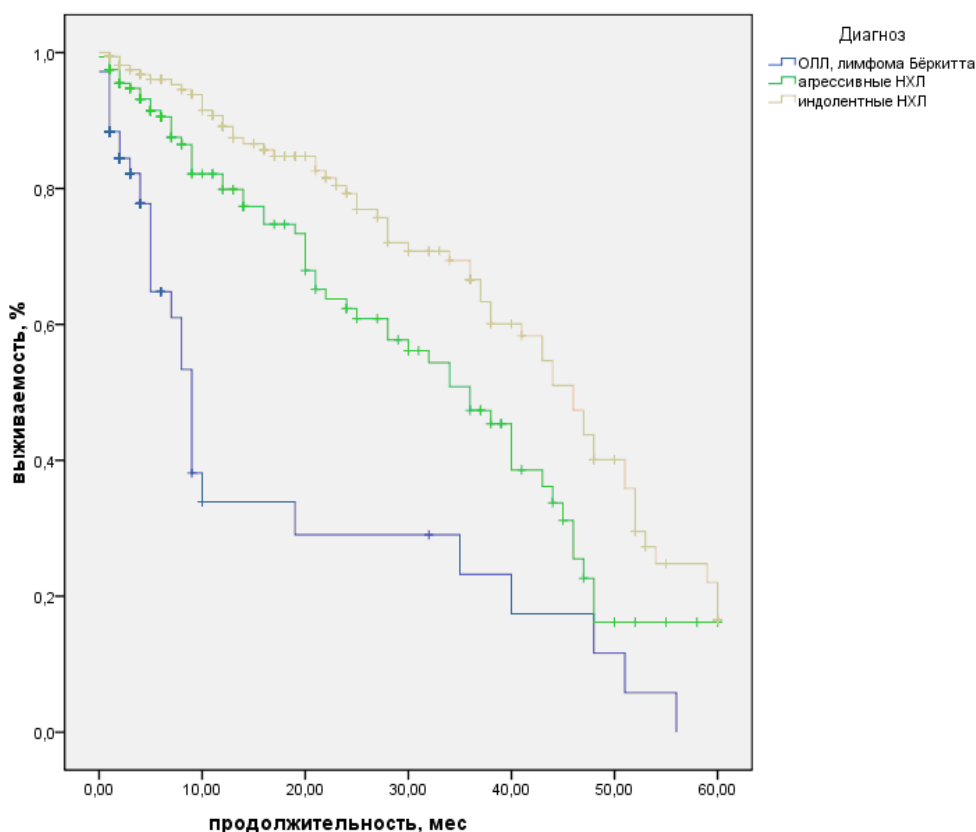
Обработка данных производилась в статистическом пакете SPSS 16.0 и Statistica 6.0 с использованием описательной статистики, t-критерия Стьюдента, корреляционного и многофакторного анализов.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Взаимосвязь продолжительности общей выживаемости с диагнозом НХЛ и поражением нервной системы.

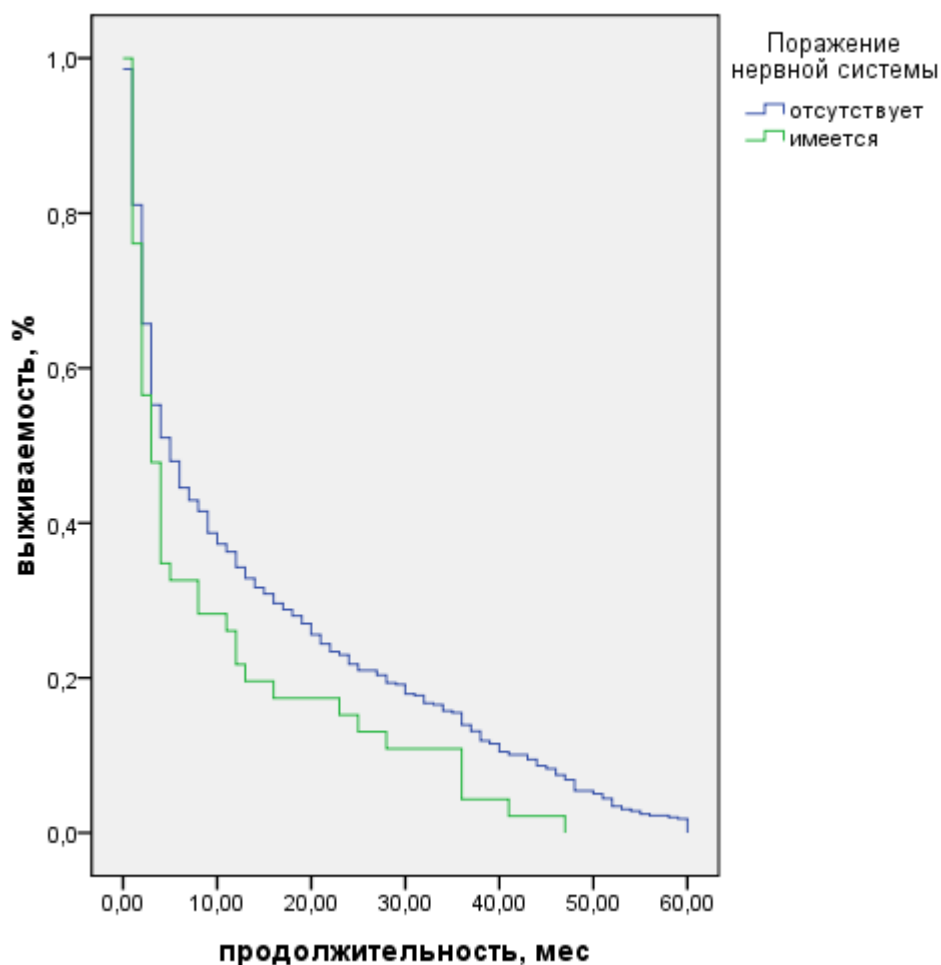
На основании классификации ВОЗ опухолей лимфоидной ткани (1997 г.) в модификации Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко, а также с учётом Кильской классификации НХЛ (1988 г.), пациенты были разделены на группы: 1-я группа – пациенты острым лимфобластным лейкозом и лимфомой Бёркитта; 2-я группа – пациенты с агрессивными вариантами НХЛ; 3-я группа – пациенты с индолентными вариантами НХЛ. Предполагалось, что в силу агрессивного течения, выраженность которого нарастала в ряду индолентные варианты – агрессивные варианты – острый лимфобластный лейкоз и лимфома Бёркитта, поражение нервной системы будет определяться чаще в группах с более активно протекающим патологическим процессом. При оценке 5-летней общей выживаемости было показано, что она падает от 3-й группы к 1-й группе, причем каждая из групп значимо отличалась друг от друга (см. рис. 1).

Рисунок 1. Общая 5-летняя выживаемость при разных вариантах НХЛ.



Вовлечение нервной системы рассматривалось нами как один из факторов, приводящих к сокращению продолжительности общей выживаемости пациентов. Средняя 5-летняя выживаемости пациентов НХЛ с поражением нервной системы составила $9,1 \pm 1,8$ мес., а в отсутствии поражения – $13,6 \pm 0,7$ мес. ($p < 0,05$) (рис. 2).

Рисунок 2. Общая 5-летняя выживаемость у пациентов НХЛ с поражением нервной системы.



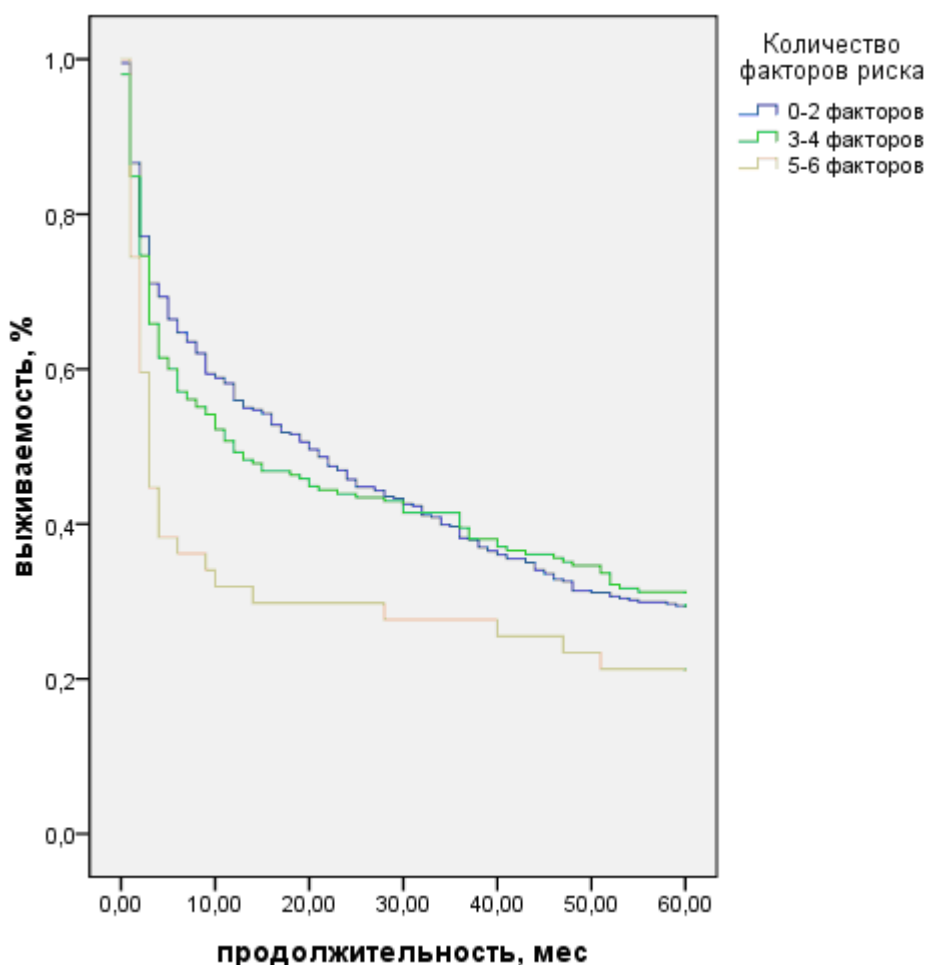
2. Влияние факторов риска поражения нервной системы на общую выживаемость.

На основании корреляционного анализа было показано, что некоторые клинические характеристики и ряд лабораторных и инструментальных показателей независимо связаны с поражением различных отделов нервной системы.

Для ЦНС было выделено 6 факторов риска (оценка по шкале Ann Arbor 3 и более балла, снижение уровня эритроцитов менее $3,7 \times 10^9$ кл/л, снижение уровня гемоглобина менее 100 мкг/мл, снижение уровня тромбоцитов менее 180×10^6 кл/л,

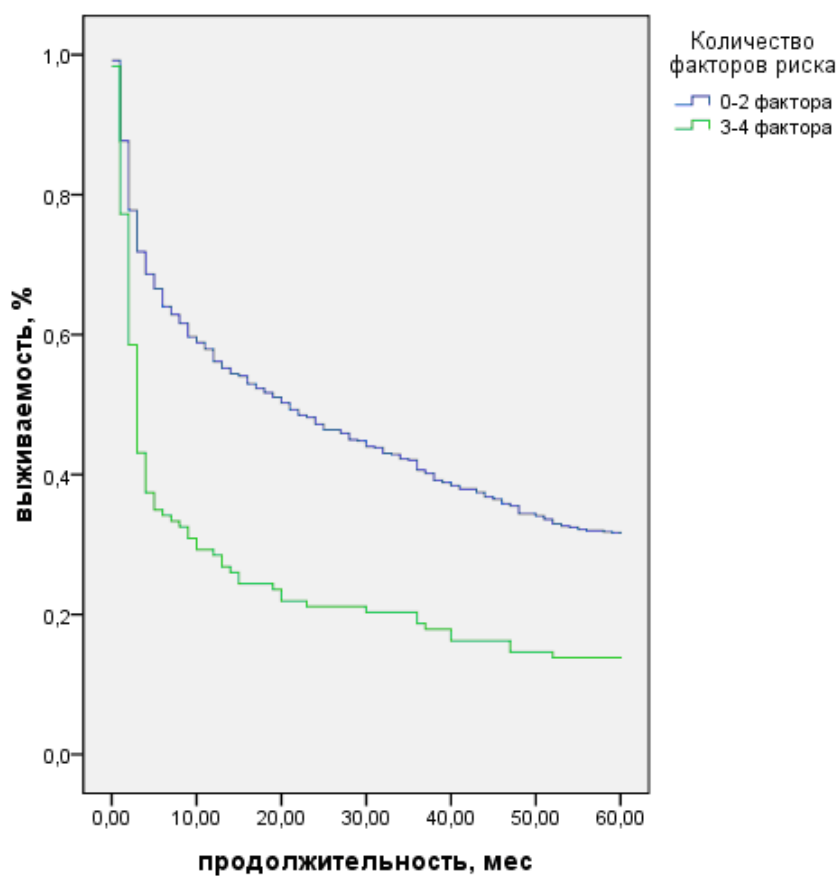
снижение уровня общего белка менее 64 Ед/л, поражение костного мозга). Было отмечено, что наличие 0-2 факторов – 3-4 факторов – 5-6 факторов укорачивало в этом ряду общую выживаемость. Медиана выживаемости за 5-летний период наблюдения составила при наличии 0-2 факторов риска 20 месяцев, 3-4 факторов – 12 месяцев, 5-6 факторов – 3 месяца (см. рис. 3).

Рисунок 3. Влияние факторов риска поражения центральной нервной системы на общую 5-летнюю выживаемость.



Для поражения периферической нервной системы было установлено 4 фактора риска (снижение уровня гемоглобина менее 100 мкг/мл, повышение уровня СОЭ более 20 мм/час, множественное экстранодальное поражение, поражение костного мозга). Медиана выживаемости за 5-летний период наблюдения составила при наличии 0-2 факторов 21 месяц, 3-4 факторов – 3 месяца. Разница определялась в ряду 0-2 и 3-4 фактора (см. рис. 4).

Рисунок 4. Влияние факторов риска поражения периферической нервной системы на общую 5-летнюю выживаемость.



Присутствие факторов, коррелирующих с поражением нервной системы, указывает на плохие прогностические ожидания.

3. Прогнозирование поражения отделов нервной системы при разных вариантах НХЛ.

С учетом дифференцированного влияния различных вариантов НХЛ на поражение отделов нервной системы был проведен многофакторный анализ, на основании которого установлен вес каждого фактора риска в отдельности и их комбинаций в отношении возможности оказывать влияние на поражение нервной системы (см. таблицы 1 и 2).

В 1-й группе пациентов поражение ЦНС характерно для пациентов молодого возраста с наличием бластного криза (гиперлейкоцитоз, тромбоцитопения и поражение костного мозга); поражение ПНС чаще всего является одним из многочисленных экстранодальных очагов лимфомы, кроме того, отмечается увеличение уровня аланинаминотрансферазы. Во 2-й группе пациентов поражение

ЦНС сопровождается супрессией миелодного роста кроветворения (тромбоцитопения, лимфоцитоз) и гипопроотеинемией; поражение ПНС идет с повышением уровня СОЭ и эозинопенией. И, наконец, в 3-й группе пациентов поражение ЦНС характерно для старшей возрастной группы с признаками гипохромной анемии (снижение уровня эритроцитов и гемоглобина) и гипопроотеинемией; для поражения ПНС также можно отметить сочетание с анемией (снижение уровня эритроцитов и гемоглобина, увеличение СОЭ).

Таблица 1. Частота комбинаций факторов риска поражения ЦНС при различных вариантах НХЛ.

Кол-во факторов	1-я группа	2-я группа	3-я группа
1	<ul style="list-style-type: none"> • возраст <60 = 2,5% (0,129-0,001)* 	<ul style="list-style-type: none"> • множ. экстранод. поражение = 50% (0,987-0,013). 	<ul style="list-style-type: none"> • общий белок <64 = 6,5% (0,208-0,008); • возраст >60 = 5,4% (0,157-0,012).
2	<ul style="list-style-type: none"> • возраст <60 + бласты в костном мозге >60 = 5,9% (0,287-0,001); • возраст <60 + лейкоциты >9 = 5,6% (0,273-0,001). 	<ul style="list-style-type: none"> • тромбоциты <180 + общий белок <64 = 9,1% (0,292-0,011). 	<ul style="list-style-type: none"> • возраст >60 + общий белок <64 = 6,9% (0,228-0,008); • возраст >60 + эритроциты <3,7 = 5,0% (0,249-0,001).
3	<ul style="list-style-type: none"> • возраст <60 + лейкоциты >9 + тромбоциты <115 = 14,3% (0,579-0,004); • возраст <60 + тромбоциты <115 + бласты в костном мозге >60 = 11,5% (0,301-0,024); • возраст <60 + лейкоциты >9 + бласты в костном мозге >60 = 9,1% (0,413-0,002). 	<ul style="list-style-type: none"> • тромбоциты <180 + лимфоциты >46 + множ. экстранод. поражение = 100% (1-0,025); • тромбоциты <180 + множ. экстранод. поражение + общий белок <64 = 50% (0,987-0,013); • тромбоциты <180 + лимфоциты >46 + общий белок <64 = 21,1% (0,456-0,061). 	<ul style="list-style-type: none"> • возраст >60 + эритроциты <3,7 + общий белок <64 = 25,0% (0,716-0,005); • гемоглобин <100 + эритроциты <3,7 + общий белок <64 = 8,7% (0,292-0,011); • возраст >60 + гемоглобин <100 + эритроциты <3,7 = 5,9% (0,287-0,001).
4	<ul style="list-style-type: none"> • возраст <60 + лейкоциты >9 + тромбоциты <115 + бласты в костном мозге >60 = 18,75% (0,364-0,072) 	ни одного случая	<ul style="list-style-type: none"> • возраст >60 + гемоглобин <100 + эритроциты <3,7 + общий белок <64 = 16,67% (0,302-0,075).

* – доверительный интервал, равный 95%

Таблица 2. Частота комбинаций факторов риска поражения ПНС
при различных вариантах НХЛ.

Кол-во факторов	1-я группа	2-я группа	3-я группа
1	<ul style="list-style-type: none"> • АЛТ >70 = 13,3% (0,307-0,038)*; • палочкоядерные нейтрофилы >7 = 7,4% (0,243-0,009); • множествен. экстранод. поражения = 5,1% (0,182-0,007). 	ни одного случая	<ul style="list-style-type: none"> • СОЭ >30 = 5,3% (0,182-0,007).
2	<ul style="list-style-type: none"> • множествен. экстранод. поражения + АЛТ >70 = 25% (0,716-0,005); • палочкоядерные нейтрофилы >7 + АЛТ >70 = 14,3% (0,579-0,004). 	<ul style="list-style-type: none"> • СОЭ >20 + эозинофилы <0,5 = 11,8% (0,273-0,033). 	<ul style="list-style-type: none"> • эритроциты <3,5 + СОЭ >30 = 5,6% (0,273-0,001); • гемоглобин <100 + эритроциты <3,5 = 5,0% (0,180-0,003).
3	<ul style="list-style-type: none"> • множествен. экстранод. поражения + палочкоядерные нейтрофилы >7 + АЛТ >70 = 20% (0,716-0,005). 	ни одного случая	<ul style="list-style-type: none"> • гемоглобин <100 + эритроциты <3,5 + СОЭ >30 = 12,1% (0,275-0,033).

* – доверительный интервал, равный 95%

4. Наличие и особенности когнитивных и эмоционально-личностных расстройств при НХЛ.

Для объективизации когнитивных и эмоциональных расстройств у пациентов НХЛ нами было обследовано 38 пациентов НХЛ. Из числа обследованных 28 пациентов имели поражение нервной системы, которое у 12 пациентов затрагивало головной мозг (1 группа), у 16 пациентов вовлечения головного мозга не отмечалось (2 группа). Остальные 10 пациентов не имели поражения нервной системы и составляли группу контроля (3 группа).

При проведении нейропсихологического обследования было выявлено, что общая тяжесть когнитивных расстройств, которая оценивалась по суммарным показателям основных скрининговых нейропсихологических тестов (КШОПС, БТЛД), имела тенденцию к снижению у пациентов 1-й группы по сравнению с двумя другими группами пациентов. У пациентов 2-й группы суммарный балл по КШОПС достоверно был выше по сравнению с пациентами 1-й группы.

Достоверных различий по субтестам БТЛД между группами выявлено не было. Однако отмечается тенденция к снижению балла в субтестах концептуализации, простой и усложнённой реакций выбора в группах с поражением нервной системы по отношению к 3-й группе (см. таблицу 3).

Таблица 3. Сравнительные данные тестов на когнитивную дисфункцию по различным группам.

Показатели	Группы пациентов		
	1-я группа	2-я группа	3-я группа
КШОПС: общий бал	27,2±3,4 2 гр. (p<0,05)	29,5±0,8	28,6±1,5
ориентировка	9,3±1,5	10,00	9,9±0,4
экспрессивная речь (повтор+фраза)	3,92±0,29	4,00	3,88±0,35
счёт	4,17±1,4	4,75±0,62	4,63±1,06
память	2,00±1,28	2,58±0,67	2,25±1,16
рисунок	0,7±0,5	1,00	1,00
понимание речи (чтение + называние предметов)	3,00	3,00	3,00
БТЛД: общий балл	16,00±3,07	17,00±3,16	17,00±0,76
концептуализация	2,83±0,39	2,75±0,87	3,00
беглость речи	2,42±0,90	2,75±0,87	2,38±0,92
праксис	2,67±0,78	2,83±0,58	2,63±0,52
общая реакция выбора	5,3±1,8	5,7±0,9	6,00
Тест рисования часов: общий балл	9,3±0,9	9,25±1,29	9,6±0,7

При анализе показателей депрессии выявлена тенденция к увеличению её выраженности согласно шкале Бека у пациентов 1 и 2 групп по сравнению с

пациентами без поражения нервной системы. На основании шкалы Спилбергера-Ханина был определён уровень тревожности. Отмечено, что пациенты с нецеребральным поражением нервной системы имели по сравнению с 3 группой статистически достоверно более высокие показатели реактивной тревожности ($p < 0,05$). Уровень реактивной и личностной тревожности в группе без поражения нервной системы был всегда ниже, чем в 1 и 2 группах, а тревожные расстройства всегда незначительно были выражены в 2 группе по сравнению с 1 (см. таблицу 4).

Таблица 4. Сравнительные данные тестов на эмоциональные расстройства по различным группам.

Показатели	Группы пациентов		
	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Шкала Бека: общий балл	6,7±4,9	6,7±3,8	5,0±2,8
Шкала Спилбергера-Ханина: общий балл	80,0±22,2	88,3±18,9	70,4±19,8
реактивная тревожность	37,6±1,1	41,8±9,1 3гр. ($p < 0,05$)	28,4±1,1
личностная тревожность	42,4±1,2	46,5±1,1	42,0±9,6

5. Особенности поражение периферической нервной системы при НХЛ на основании стимуляционной электронейромиографии.

Методом стимуляционной электронейромиографии (ЭНМГ) были оценены характеристики проведения импульса по нервам нижних и верхних конечностей (см. таблицу 5).

Таблица 5. Стимуляционная ЭНМГ нервов конечностей при специфическом и паранеопластическом поражении периферической нервной системы.

Показатели	Результаты (n=5)	Норма
Амплитуда М-ответа локтевого нерва	6 ± 2,5 мВ	>6 мВ
Латенция М-ответа локтевого нерва	2 ± 0,6 м/с	<2,5 мс
Скорость М-ответа локтевого нерва	46 ± 7,5 м/с*	>50 м/с
Амплитуда S-ответа локтевого нерва	16 ± 3,6 мВ	5-30 мВ
Скорость S-ответа локтевого нерва	46 ± 10,6 м/с	>50м/с
Амплитуда М-ответа срединного нерва	6 ± 1,9 мВ	>3,5мВ
Латенция М-ответа срединного нерва	2 ± 0,7 м/с	<2,5мс
Скорость М-ответа срединного нерва	48 ± 6,2 м/с	>50м/с
Амплитуда S-ответа срединного нерва	49 ± 8,5 мВ	5-30мВ
Скорость S-ответа срединного нерва	43 ± 9,5 м/с	>50м/с
Амплитуда М-ответа малоберцового нерва	3 ± 2,5 мВ	>3мВ
Латенция М-ответа локтевого нерва	4 ± 1,5 м/с	<3мс
Скорость М-ответа малоберцового нерва	40 ± 12,8 м/с	>40м/с
Скорость F-волны малоберцового нерва	61 ± 5,1 м/с	>30м/с
Процент выпадения F-волн малоберцового нерва	27 ± 1,9%	5-10%
Амплитуда М-ответа большеберцового нерва	4 ± 1,3 мВ	>3мВ
Латенция М-ответа большеберцового нерва	6 ± 3,4 м/с	<3мс
Скорость М-ответа большеберцового нерва	37 ± 4,8 м/с	>40м/с
Скорость F-волны большеберцового нерва	50 ± 1,9 м/с	>30м/с
Процент выпадения F-волн большеберцового нерва	27 ± 1,6%	5-10%
Амплитуда S-ответа икроножного нерва	4 ± 3,1 мВ	5-30мВ
Скорость S-ответа икроножного нерва	50 ± 5,9 м/с	>50м/с

- жирным шрифтом выделены значения, отличающиеся от нормы.

При исследовании в нервах верхней конечности (локтевом и срединном нервах) отмечается снижение скорости М- и S-ответов, в отсутствии изменения амплитуды и латенции. В нервах нижних конечностей (малоберцовом, большеберцовом и икроножном) присутствовало как снижение скорости, так и амплитуды М- и S-ответов, удлинение латенции М-ответа, выпадение F-волн более на 10% от нормы. Снижение скорости проведения в верхних конечностях по двигательным волокнам было на 9% ниже нормальных значений, по чувствительным – на 14%; в нижних конечностях снижение скорости по двигательным волокнам было на 6% ниже нормы, по чувствительным нервам определялась нижняя граница нормы.

Таким образом, на основании выявленных изменений при стимуляционной ЭНМГ в нервах верхних конечностей отмечалась незначительная демиелинизация без чётких признаков аксонопатии. В нервах нижних конечностей патологический процесс носил смешанный характер, демиелинизация сочеталась с аксонопатией. Выраженность демиелинизации в верхних конечностях была больше, нежели в нижних. Клинические данные соответствовали найденным изменениям, поскольку двигательный дефект преобладал в нижних конечностях.

6. Критерии оценки неврологических синдромов, встречающихся при НХЛ.

Неврологические осложнения, встречающиеся при НХЛ, основываясь на их этиологии на специфические (прямые) и неспецифические (непрямые). Специфические осложнения обусловлены инфильтрацией или компрессией лимфоидной тканью структур нервной системы.

Инфильтративное поражение может быть первичным, когда лимфома происходит из нервной системы и некоторых тесно с ней связанных структур (менингеальная оболочка), и вторичным, или метастатическим, когда НХЛ первично локализуется в костном мозге, лимфатических узлах или экстракраниальных областях, а затем уже вовлекает нервную систему, оболочки мозга, окружающие ткани. Первичное поражение нервной системы включает в себя такие хорошо дифференцированные формы, как первичную лимфому головного

мозга, первичную лимфому спинного мозга, первичную лептоменингеальную лимфому, первичную лимфому глаза.

Компрессионное поражение связано с давлением лимфоидной ткани на структуры нервной системы в отсутствии инвазии последних опухолевыми клетками.

К неспецифическим осложнениям были отнесены инфекционное поражение, инсульт, дисметаболическое поражение, ятрогенное и паранеопластическое поражение нервной системы (см. таблицу 6).

Таблица 6. Классификация поражения нервной системы.

СПЕЦИФИЧЕСКОЕ (ПРЯМОЕ)		НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЕ (НЕПРЯМОЕ)
ИНФИЛЬТРАЦИЯ		КОМПРЕССИЯ
ПЕРВИЧНАЯ	ВТОРИЧНАЯ (МЕТАСТАЗ)	
1. Первичная лимфома головного мозга. 2. Первичная лимфома спинного мозга. 3. Первичная лептоменингеальная лимфома. 4. Первичная лимфома глаза.	Генерализованная НХЛ с вовлечением структур ЦНС (головной и спинной мозг), периферической нервной системы (корешки, сплетения, нервы), оболочек мозга, окружающих тканей.	1. Эпидуральная компрессия спинного мозга. 2. Компрессия структур периферической нервной системы.
		1. Инфекционное поражение. 2. Инсульт. 3. Дисметаболическое поражение. 4. Диспротеинемическое поражение. 5. Ятрогенное поражение. 6. Паранеопластическое поражение.

ВЫВОДЫ:

1. Поражение нервной системы у пациентов НХЛ уменьшает продолжительность их жизни. Вовлечение центральной нервной системы укорачивает общую выживаемость в большей степени, чем поражение периферической нервной системы.

2. Агрессивные варианты НХЛ встречаются гораздо чаще (93%) по сравнению с индолентными вариантами НХЛ у пациентов с поражением нервной системы, вне зависимости от поражённого отдела нервной системы. Диагноз

диффузной В-крупноклеточной лимфомы превалирует над остальными и на его долю приходится 62% случаев поражения нервной системы при НХЛ.

3. Для НХЛ характерно поражение нескольких отделов нервной системы, что указывает на активное метастазирование опухолевого процесса. Распространение лимфоидных клеток по менингеальным оболочкам является одним из ведущих механизмов метастазирования. Лимфоматозный менингит – это универсальный процесс, который лежит в основе поражения любого отдела нервной системы.

4. Краниальную невропатию при НХЛ можно считать одним из основных признаков развития лимфоматозного менингита. Краниальная невропатия характеризуется последовательностью возникновения, обычно начинаясь в глазодвигательном и лицевом нервах и распространяясь в краниокаудальном направлении, имеет ремиттирующее течение.

5. Для специфического поражения нервной системы при НХЛ характерно полностью или частичное обратимое течение на любой стадии заболевания, что обусловлено высокой чувствительностью клеток опухоли к проводимой химиотерапии и/или лучевой терапии. Отсутствие эффекта от лечения на фоне регресса других проявлений заболевания в большинстве случаев указывает на иную природу неврологических осложнений (неспецифическое поражение).

6. Факторами, установленными в процессе динамического наблюдения, негативно влияющими на общую выживаемость пациентов НХЛ с поражением нервной системы, являются наличие интрамедуллярной лимфомы, краниальная невропатия бульбарной группы нервов, паранеопластическое поражение периферических нервов.

7. Независимыми факторами риска поражения ЦНС у пациентов НХЛ являются оценка по шкале Ann Arbor 3 и более балла, снижение уровня эритроцитов менее $3,7 \times 10^9$ кл/л, снижение уровня гемоглобина менее 100 мкг/мл, снижение уровня тромбоцитов менее 180×10^6 кл/л, снижение уровня общего белка менее 64 Ед/л, поражение костного мозга. Наличие от 0 до 2, от 3 до 4 и от 5 до 6 факторов риска прогрессивно уменьшало общую выживаемость.

8. Независимыми факторами риска поражения периферической нервной системы у пациентов НХЛ являются снижение уровня гемоглобина менее 100 мкг/мл, повышение уровня СОЭ более 20 мм/час, множественное экстранодальное поражение, поражение костного мозга. Наличие от 0 до 2 и от 3 до 4 факторов риска прогрессивно уменьшало общую выживаемость.

9. Поражение ЦНС у пациентов с острым лимфобластным лейкозом и лимфомой Бёркитта наступает в 19%, если возраст <60 + уровень лейкоцитов крови >9 + уровень тромбоцитов крови <115 + содержание бластов в костном мозге >60 (ДИ 0,364-0,072).

10. Поражение ЦНС у пациентов агрессивными вариантами НХЛ наступает в 100%, если уровень тромбоцитов крови <180 + относительный лимфоцитоз в формуле крови >46 + имеется множественное экстранодальное поражение (ДИ 1-0,025).

11. Поражение ЦНС у пациентов индолентными вариантами НХЛ наступает в 17%, если возраст >60 + уровень гемоглобина крови <100 + уровень эритроцитов крови <3,7 + уровень общего белка крови <64 (ДИ 0,302-0,075).

12. Поражение периферической нервной системы у пациентов острым лимфобластным лейкозом и лимфомой Бёркитта наступает в 20%, если имеется множественное экстранодальное поражение + палочкоядерные нейтрофилы в формуле крови >7 + уровень АЛТ >70 (ДИ 0,716-0,005).

13. Поражение периферической нервной системы у пациентов агрессивными вариантами НХЛ наступает в 12%, если уровень СОЭ >20 + эозинофилы формулы крови <0,5 (ДИ 0,273-0,033).

14. Поражение периферической нервной системы у пациентов индолентными вариантами НХЛ наступает в 12% случаев, если уровень гемоглобина <100 + уровень эритроцитов крови <3,5 + уровень СОЭ >30 (ДИ 0,275-0,033).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При обследовании пациента с неходжкинской лимфомой (НХЛ) показана тщательная оценка состояния нервной системы, основанная на клинической картине и диагностических методах исследования.

2. Необходимо выделять конкретные формы поражения нервной системы у пациентов НХЛ, дополнять диагноз нейролейкоз топическим диагнозом.

3. В комплекс диагностических мероприятий при неврологическом обследовании больных следует включить проведение люмбальной пункции, магнитно-резонансную томографию головного или спинного мозга, стимуляционную электромиографию.

4. Использование прогностических факторов поможет в профилактике и раннем выявлении поражения нервной системы.

5. Пациенты НХЛ должны госпитализироваться в специализированные отделения.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Д.А. Дегтерёв, А.П. Серяков, Ю.М. Кучма. Лимфоидное поражение центральной нервной системы у пациентов индолентными неходжкинскими лимфомами. 2003. VII Российский онкологический конгресс. Москва. С.190.
2. Д.А. Дегтерёв, А.В. Смолин, А.П. Серяков. Первичная лимфома головного мозга. Клинический случай. Сборник трудов, выпуск 2, «Сложные и редкие формы злокачественных новообразований различных локализаций». М., ГВКГ им Н.Н. Бурденко, дек. 2005, С.77-80.
3. D.A. Degterev, A.P. Seryakov, V.N. Ardashev. Features of nervous system involvement in patients with multiple myeloma. International conference «The leading multipurpose military hospital of the country – the main functions, achievements and directions of development», Moscow, June 1-2, 2006. Vol.1, P.165.
4. Д.А. Дегтерёв, И.В. Дамулин, А.П. Серяков. Клинические особенности поражения нервной системы при неходжкинских лимфомах. Общероссийская конференция и пленум Правления Российского общества психиатров, 27-30 октября 2009 г., Москва. С.117.
5. Д.А. Дегтерёв, И.В. Дамулин, А.П. Серяков. Первичная лимфома головного мозга. Обзор литературы. Неврологический журнал. 2007, Том 3, С.14-18.