

ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЙ МИЕЛИТ У ПАЦИЕНТКИ С НЕХОДЖКИНСКОЙ ЛИМФОМОЙ

М.Н. Гусейнова², Л.Г. Заславский^{1,2}, Е.А. Скорнякова¹

¹ГБУЗ Ленинградская областная клиническая больница; Россия, 194291 Санкт-Петербург, проспект Луначарского, 45–49

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»

Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Контакты: Маргарита Набиевна Гусейнова rita051993@gmail.com

Цель исследования – описать клинический случай развития продольно распространенного поперечного миелита у молодой женщины, страдающей неходжкинской лимфомой (фолликулярная, I степени, стадия IIIA, полная ремиссия от февраля 2017 г.). Это редкий случай в клинической практике, который является предметом обсуждения.

Материалы и методы. Пациентка В., 30 лет, с февраля 2016 г. страдает неходжкинской лимфомой (фолликулярная, I степени, стадия IIIA, полная ремиссия от февраля 2017 г.), получает инфузии ритуксимаба 600 мг 1 раз в 2 мес. В ноябре 2018 г. внезапно, на фоне полного благополучия, возникли слабость и онемение ног, в последующем быстро развился выраженный нижний центральный парез. Обратилась за помощью в городскую центр рассеянного склероза 17.11.2018, была госпитализирована и обследована. Получала пульс-терапию метилпреднизолоном 1000 мг внутривенно № 5. Выписана с положительной динамикой с диагнозом демиелинизирующего заболевания центральной нервной системы, неуточненного. Острый протяженный поперечный миелит, EDSS = 3,5 балла. 13.12.2018 в связи с нарастанием спастики и слабости ног экстренно госпитализирована в неврологическое отделение клинической больницы.

Результаты. После окончания лабораторного и инструментального дообследования состояние было расценено как паранеопластический миелит. Рецидив лимфомы был исключен. Проведено лечение: пульс-терапия метилпреднизолоном, плазмаферез и внутривенное введение иммуноглобулина G с отчетливой положительной динамикой.

Заключение. Данное клиническое наблюдение позволило нам ближе ознакомиться с паранеопластическими синдромами и, в частности, с паранеопластическим миелитом. В описанной клинической ситуации мы столкнулись с рядом особенностей: продольно-распространенный поперечный миелит развился без рецидива лимфомы, быстро прогрессировал, отсутствовала реакция на лечение (глюкокортикоиды, плазмаферез, ритуксимаб). Все эти признаки и данные магнитно-резонансной томографии шейного и грудного отделов позвоночника (симметричный гиперинтенсивный сигнал от уровня C_{II} до уровня Th_{XP}, преимущественно с вовлечением центрального отдела спинного мозга в T2-режиме магнитно-резонансной томографии) свидетельствовали в пользу паранеопластической этиологии продольно-распространенного поперечного миелита. Требуется дальнейшее исследование – поиск специфических онкоаневральных и более детальное изучение уже известных антител.

Ключевые слова: неходжкинская лимфома, паранеопластический миелит, внутривенный иммуноглобулин G, продольно-распространенный поперечный миелит, антионкоаневральные антитела, белок, медиатор коллапсированного ответа 5, вольтажзависимый кальциевый канал, амфифизин, ганглиозный ацетилхолиновый рецептор, потенциалзависимый калиевый канал, антитела к ядерному антигену нервных клеток 1-го типа и антитела к ядру нейрона 2-го типа, нижний центральный парез, заболевания спектра нейрооптикомиелита

Для цитирования: Гусейнова М.Н., Заславский Л.Г., Скорнякова Е.А. Паранеопластический миелит у пациентки с неходжкинской лимфомой. Клиницист 2019;13(3–4):78–83.

DOI: 10.17650/1818-8338-2019-13-3-4-78-83

PARANEOPLASTIC MYELITIS IN A PATIENT WITH NON-HODGKIN LYMPHOMA

M. N. Guseynova², L. G. Zaslavskii^{1,2}, E. A. Skornyakova¹

¹Leningrad Regional Clinic Hospital, 45–49 Lunacharskogo Prospect, St.-Petersburg 197022 Russia;

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., St.-Petersburg, 197022 Russia

Objective: description of a clinical case of the development of longitudinally spread transverse myelitis in a young woman suffering from non-Hodgkin's lymphoma (follicular, I degree, IIIA stage, complete remission from February 2017). This is a rare, significant case in clinical practice for both residents and neurologists, and the case is under discussion. It requires certain scientific studies in the search for specific antionconeural antibodies or a more detailed study of the already known. It is necessary to introduce these studies into laboratory practice in Russia, which would help to accelerate the diagnosis of paraneoplastic myelitis.

Materials and methods. Patient В., 30 years old, has been suffering non-Hodgkin's lymphoma since February 2016 (follicular, I degree, IIIA stage, complete remission from February 2017), receives infusions of Rituximab with a dose of 600 mg once in 2 months, the subacute developed pronounced lower spastic paraparesis. In November 2018, suddenly, against the background of complete well-being, weakness

and numbness of the legs appeared. The patient asked for help at the Center for Multiple Sclerosis on 11.17.2018, then she was hospitalized and examined. Patient B. received a pulse therapy with methylprednisolone 1000 mg intravenously № 5. Discharged with positive dynamics with a diagnosis of Demyelinating CNS disease, unspecified. Acute protracted transverse myelitis (LETM), EDSS = 3.5 points. On December 13, due to the increase in spasticity and leg weakness, she was urgently hospitalized in the neurological department of the Clinical Hospital.

Results. After the completion of laboratory and instrumental examination, the condition was regarded by us as paraneoplastic myelitis. Relapse of lymphoma was ruled out. The treatment was carried out: pulse therapy with methylprednisolone, Plasmapheresis and intravenous administration of IgG (Privigen) with a distinct positive dynamics.

Conclusion. This clinical observation allowed us to become more familiar with paraneoplastic syndromes and, in particular, with paraneoplastic myelitis. In the clinical situation previously described, we encountered a number of features: longitudinally extensive transverse myelitis developed without relapse of lymphoma, progressed rapidly, there was no response to treatment (glucocorticosteroids, plasmapheresis, Rituximab). All these signs and MRI data of the cervical and thoracic spine (a symmetric hyper-intensive signal from level CII to level ThXI, mainly involving the central spinal cord T2 MRI mode) testified in favor of the paraneoplastic etiology of longitudinally extensive transverse myelitis.

Key words: non-Hodgkin lymphoma, paraneoplastic syndrome with affected spinal cord, intravenous immunoglobulin G, longitudinally extensive transverse myelitis, antionkoneural antibodies, collapsin response-mediator protein-5 (CRMP-5), Voltage-gated calcium channels, amphiphysin, autoantibodies to acetylcholine receptor, Voltage-gated potassium channels, anti-neuronal nuclear antibody 1, 2, lower spastic paraparesis, neuromyelitis optica spectrum disorder

For citation: Guseynova M.N., Zaslavskii L.G., Skorniyakova E.A. Paraneoplastic myelitis in a patient with non-hodgkin lymphoma. *Klinitsist = The Clinician* 2019; 13(3-4):78-83. (In Russ.).

Введение

Поперечный миелит (ПМ) представляет собой острый воспалительный процесс, возникший в спинном мозге на одном или нескольких его уровнях. ПМ может возникнуть в любом возрасте, но чаще наблюдается в 20 и 40 лет. Прогноз в значительной степени зависит от этиологии процесса. Продольно распространенный ПМ (LETM – longitudinally extensive transverse myelitis) – воспалительное повреждение спинного мозга протяженностью более чем 3 сегмента. Основные причины: оптиконеуромиелит Девика, инфекционный энцефаломиелит, реже внутримедуллярные метастазы при раке легких (50 %), почек, молочной железы и меланоме [1].

Остро развившаяся параплегия у пациентов со злокачественными новообразованиями почти всегда является зловещим признаком, связанным с метастазированием в спинной мозг, однако это также может быть связано с паранеопластическими синдромами [2].

Паранеопластические неврологические синдромы (ПНС) – редкие нарушения, связанные с отдаленным эффектом злокачественных новообразований, не вызванные их прямой инвазией, метастазированием или последствиями лечения. Известно, что одним из главных звеньев патогенеза их развития является аутоиммунный процесс. ПНС связаны с влиянием опухолевого процесса на метаболизм и иммунную систему организма и отличаются разнообразием клинических симптомов. Распространенность этих расстройств варьирует при различных типах злокачественных опухолей, может встречаться у 2–3 % пациентов с нейробластомой или мелкоклеточной карциномой легкого и у 30–50 % пациентов с тимомой и склеротической миеломой [3]. ПНС могут возникать еще до того, как выявлено злокачественное новообразование [4]. Представлено много описаний паранеопластических/ауто-

иммунных энцефалитов, сенсорной полиневропатии, миастенических синдромов, но паранеопластических миелитов значительно меньше. Миелит является редким паранеопластическим проявлением злокачественных образований, в основном наблюдаемым при раке легких и молочной железы [2, 5]. Реже данный синдром встречается при раке предстательной железы, кожи, желудка, пищевода, щитовидной железы, яичников, почек, печени и В-клеточной лимфоме [6, 7].

Важную роль в диагностике этих заболеваний играют онкоконевральные антитела. Они специфичны для злокачественной опухоли, а не для конкретного неврологического синдрома [3]. При обследовании пациента с подозрением на ПНС следует исследовать всю гамму онкоконевральных антител, чтобы не упустить выявление злокачественного процесса на его ранних стадиях. В 30–40 % случаев ПНС может происходить без антител [3].

Больные с ПНС отвечают на противоопухолевую и иммуносупрессивную терапию стероидами, внутривенным иммуноглобулином или ритуксимабом в дополнение к патогенетической терапии основного заболевания, включая хирургические и лучевые методики [3]. Однако в систематическом обзоре 31 случая паранеопластической миелопатии было отмечено, что, несмотря на терапию, лишь минимальное число больных продемонстрировали улучшение, а у большинства пациентов быстро развилась тяжелая инвалидизация [6, 8].

Описание случая

Пациентка В., 30 лет, поступила в неврологическое отделение клинической больницы 13 декабря 2019 г.

Из анамнеза известно, что в феврале 2016 г. установлен диагноз неходжкинской лимфомы (фолликулярная, I степени, стадия IIIA. Полная ремиссия достигнута в феврале 2017 г.). При компьютерной томографии шеи,

груди, живота, таза, выполненной 14.06.2018, и сравнении с исследованием 06.12.2017 данных по поводу рецидива лимфомы нет. С мая 2017 г. по настоящее время получает ритуксимаб 600 мг 1 раз в 2 мес. В ноябре 2018 г. внезапно на фоне полного благополучия возникли слабость и онемение ног.

17 ноября 2018 г. пациентка была госпитализирована в Центр рассеянного склероза. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга с контрастированием от 22.11.2018 (3.0 Т) выявлено умеренное расширение наружных ликворных пространств.

При МРТ шейного отдела позвоночника с контрастированием от 22.11.2018 (3.0 Т) (полное описание заключения): на уровне $C_{II}-Th_{IV}$, преимущественно в белом веществе задних и боковых столбов, больше слева – сливающиеся фокусы повышения интенсивности сигнала на T2-взвешенном изображении (ВИ) (время поперечной релаксации), в STIR-режимах (инверсия – восстановление спинного эха) с максимальным поперечным размером 10,8 мм (уровень C_{VI}). При введении контраста выявляется: в проекции левого бокового столба на уровне C_{IV-V} – фрагментарное и в обоих задних столбах на всем протяжении с распространением в грудной отдел – неравномерное полосовидное повышение интенсивности сигнала. Выявленная МРТ-картина шейного отдела может соответствовать поражению воспалительного генеза. С учетом анамнестических данных нельзя исключить паранеопластический характер изменений.

При МРТ грудного отдела позвоночника с контрастированием от 27.11.18: в белом и сером веществе на всем протяжении – сливные фокусы повышения интенсивности сигнала на T2-ВИ, STIR с максимальным поперечным размером очагов $7,3 \times 0,35$ мм. Умеренное увеличение диаметра поперечника спинного мозга на уровне Th_{VIII} 10×9 мм. Накопление контраста в боковых канатиках с 2 сторон на всем протяжении грудного отдела. В позвонке Th_{IX} – гипointенсивный очаг 10 мм. МРТ-картина диффузно-очагового поражения спинного мозга.

Лабораторные исследования:

- общий анализ цереброспинальной жидкости от 28.11.2018: количество 1 мл, бесцветная, прозрачная, белок 83 г/л (норма – 0,15–0,45 г/л); цитоз $28,7 \times 10^6$ /л (норма от $0,0-0,4 \times 10^6$ /л), лимфоциты – 75 %, моноциты – 23 %, макрофаги – 2 % (норма в 1 мл – содержание форменных элементов типа лимфоцитов до 5);
- биохимическое исследование цереброспинальной жидкости от 28.11.2018: глюкоза – 2,86 ммоль/л (норма 3–3,5 ммоль/л), хлориды – 123 ммоль/л (норма – 115–132 ммоль/л);
- антитела к аквапорину-4 – $<1 : 10$ (референсные значения: $<1 : 10$);
- антитела к двуспиральной ДНК класса иммуноглобулина G (IgG), тест II поколения – 0,03 IU/ml (<25 IU/ml – антител не обнаружено; 25–50 IU/ml –

низкая концентрация; >50 IU/ml – высокая концентрация);

- антитела к цитоплазме нейтрофилов с определением типа свечения – $<1 : 40$ (референсные значения: $<1 : 40$);
- иммуноблот антинуклеарных антител: не обнаружены (антитела к Sm, RNP/Sm, SS-A (60 кДа), SS-A (52 кДа), SS-B, Scl-70, PM-Scl, PCNA, CENT-B, dsDNA/Histone/Nucleosome, Rib P, AMA-M2, Jo-1 – не обнаружены);
- антинуклеарный фактор на клеточной линии HEp-2 с определением 6 типов свечения 1 : 640 – гомогенный тип свечения ядра (референсные значения: $<1 : 160$);
- диагностика первичного антифосфолипидного синдрома: антитела к бета-2-гликопротеину I классов IgG, A, M, кардиолипину, G и M – отрицательны;
- маркеры HBsAg, anti-HCV от 22.11.2018 – отрицательны;
- реакция Вассермана от 22.11.2018 отрицательная;
- антитела к ВИЧ 1,2/Ag к p24 ВИЧ от 22.11.18 г. – отрицательны;
- полимеразная цепная реакция спинномозговой жидкости от 30.11.2018: вирус простого герпеса 1-го и 2-го типа, цитомегаловирус – не обнаружены;
- комплексный тест диагностики рассеянного склероза от 30.11.2018: поликлональный IgG в спинномозговой жидкости и сыворотке крови – 1-й тип синтеза. (Уздоровых лиц и при остром воспалении отмечает 1-й тип синтеза.)

Установлен диагноз: демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы, неуточненное. LETM, EDSS = 3,5 балла. С 27.11.2018 по 06.12.2018 больная получала пульс-терапию метилпреднизолоном 1000 мг внутривенно (в/в) №5. После пульс-терапии таблетированная форма преднизолона не назначалась. Выписана с положительной динамикой.

Через 3 дня после выписки появились жалобы на задержку стула, нарастание слабости и онемение ног, появилось ощущение кольца сдавления в грудном отделе позвоночника с иррадиацией в межреберья на уровне дерматомов $D_{5/6}$.

Консультирована гематологом 12.12.2018 в Национальном медицинском центре онкологии. Была рекомендована проточная цитофлуориметрия для уточнения фазы лимфомы.

13 декабря 2018 г. в связи с нарастанием спастики и слабости ног экстренно госпитализирована в неврологическое отделение клинической больницы, где до 27.12.2018 находилась на обследовании и лечении. В неврологическом статусе: нижний центральный паразетез (глубокие рефлексы с верхних и нижних конечностей $D = S$, высокие. Сила мышц ног в проксимальных отделах – 3 балла, в дистальных – 4 балла. Патологические кистевые и стопные знаки с двух сторон). Проводниковая парагипестезия (двустороннее снижение поверхностной чувствительности) с дерматома D_6 , что указывает на очаг поражения в $Th_{IV/V}$, с сохранностью вибрационной чувствительности.

Координаторные пробы выполняет с атаксией с двух сторон. Нарушение функции тазовых органов в виде задержки стула, преходящего учащения мочеиспускания.

Дифференциальный диагноз нами проводился с миелопатиями разной этиологии: паранеопластической, дизиммунной, инфекционной, ишемической, обсуждалась возможность и органоспецифических осложнений терапии ритуксимабом.

Данные лабораторных методов исследования:

- показатели клинических и биохимических анализов крови (глюкоза, общий белок, билирубин, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, мочевины, креатинин, С-реактивный белок, витамин B_{12}) – в пределах возрастной нормы;
- общий анализ мочи от 17.12.2018: цвет – желтый, плотность – мало мочи, мутная, белок – 24,00, эпителий – плоский единичный, глюкоза – отрицательно, лейкоциты густо покрывают все поля зрения, бактерии – 3. От 24.12.2018: цвет – светло-желтый, плотность – мало мочи, прозрачная, белок – 0,09, эпителий плоский единичный, глюкоза – 2, лейкоциты – 2–3–4, кетоновые тела в моче экспресс-методом – 0;
- реакция Вассермана от 15.12.2018 – отрицательная;
- общий анализ спинномозговой жидкости от 14.12.2018: бесцветная, прозрачная, реакция Панди – положительная (2+) (в норме – отрицательно), реакция Нонне–Апельта – положительная (1+) (в норме отрицательная или слабо положительная (+), опалесценция слабо заметна, количество белка значительно повышено – 1,05 г/л (норма – 0,15–0,45 г/л), цитоз $36,0 \times 10^6$ /л (лимфоциты – 78,7 %, нейтрофилы – 21,3) (норма в 1 мл – содержание форменных элементов типа лимфоцитов до 5), глюкоза – 3,1 ммоль/л (норма – 3–3,5 ммоль/л);
- молекулярно-биологическое исследование крови и спинномозговой жидкости на ДНК микобактерий туберкулезного комплекса, вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирус, вирус простого герпеса 1-го и 2-го типа, токсоплазму, *Borrelia burgdorferi*, tick-borne encephalitic virus, Herpes virus 6 – не обнаружено;
- диагностика лимфопролиферативных заболеваний методом проточной цитофлуориметрии: данных относительно лимфопролиферативного заболевания в объеме исследованного материала не выявлено.

Исследование крови в иммунологической лаборатории ПСПбГМУ им. И. П. Павлова от 24.12.2018:

- антинейрональные антитела (диагностика паранеопластических энцефалитов) – не обнаружено;
- антитела к глутамат–декарбоксилазе островков поджелудочной железы 0,6 IU/ml (<5 IU/ml) – норма;
- антитела к антигенам миелина методом непрямой иммунофлуоресценции – выявлены антинуклеарные антитела на клетках печени, мозжечке и гиппокампе.

Данные инструментальных методов обследования:

- электрокардиография, рентгенография органов грудной клетки – без отклонений от нормы;
- МРТ шейного и грудного отделов позвоночника от 17.12.2018: очаг патологического МРТ-сигнала до 5 мм в диаметре на границе продолговатого и спинного мозга. МРТ-картина характерна для опухолевого процесса спинного мозга (астроцитомы);
- компьютерная томография органов грудной клетки, органов брюшной полости и таза от 17.12.2018: свежих очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено. Диффузные изменения поджелудочной железы. Единичное субкапсулярное очаговое образование левой почки – ангиомиолипома? Жидкостные образования в проекции правого яичника. (Доминантный фолликул? Кисты?) В теле Th_{IX} – очаг остеосклероза 11×9 мм с четкими, умеренно неровными контурами;
- триплексное сканирование вен и артерий нижних конечностей с режимами цветного картирования и ангиоспектрального анализа от 26.12.2018: проходимость, в пределах нормы.

Таким образом, решено, что наиболее вероятным диагнозом у больной с неходжкинской лимфомой (фолликулярная, I степени, стадия IIIA, полная ремиссия от февраля 2017 г.) была паранеопластическая миелопатия. Согласно существующим рекомендациям проведена пульс-терапия метилпреднизолоном 1000 мг № 5 в/в капельно, выполнено 3 сеанса плазмафереза. Вводился цефтриаксон – 2 г/сут в/в, ритуксимаб – 600 мг в течение 4 ч со скоростью введения 120 мл/ч с премедикацией (дексаметазон – 4 мг, супрастин – 1 мл в/в медленно на 10 мл NaCl 0,9 %). Затем был назначен преднизолон в таблетированной форме 50 мг по схеме. К сожалению, эта терапия не привела к значимому улучшению, напротив, степень пареза нарастала. Было решено назначить IgG в/в капельно медленно в расчете 0,4 г/кг 5 дней. После терапии IgG отмечено увеличение силы в ногах, больная была выписана в удовлетворительном состоянии.

28.01.2019 пациентка прошла обследование в Мюнстерской университетской клинике неврологии (Германия). МРТ головного мозга от 28.01.2019: признаков наличия воспалительных, вызывающих подозрение очагов в головном мозге нет. Миелопатия боковых столбов шейного отдела, предположительно продольно распространенная, с сопутствующим нарушением барьера. МРТ спинного мозга от 29.01.2019: в динамике отмечается регрессирующая протяженная миелопатия с выраженным усилением контрастирования боковых столбов, скорее всего, соответствующая LETM.

Предварительное заключение неврологов Мюнстерской клиники: «Регрессирующая протяженная миелопатия с выраженным усилением контрастирования боковых столбов, скорее всего, соответствующая LETM».

При телефонном контакте с пациенткой 20 февраля 2019 г. со слов больной, она чувствует себя лучше,

по дому передвигается без поддержки, на улице — с одной-двух сторонней опорой. Сохраняются менее выраженная слабость в ногах, больше слева, связанное с этим нарушение походки и парестезии в кончиках пальцев рук.

Обсуждение

Наш случай довольно необычен, поскольку LETM развился без рецидива лимфомы. Быстрое прогрессирование, отсутствие реакции на лечение и симметричный гиперинтенсивный сигнал от уровня C_{II} до уровня Th_{XI} , преимущественно с вовлечением центрального спинного мозга в T2-режиме МРТ позволили предположить паранеопластическую этиологию LETM. Описаний данного состояния в доступной литературе при неходжкинской лимфоме мы не нашли. Следует отметить, что в представленном наблюдении только 1 специалист, давший заключение по МРТ спинного мозга, указал на возможность именно паранеопластического миелита, что свидетельствует о малой информированности специалистов по этой проблеме. С самого начала госпитализации мы учитывали эту возможность, но все-таки предприняли максимальные усилия для исключения других, значительно более частых причин миелопатии — ишемической, заболевания спектра нейрооптикомиелита, нейросаркоидоза, рецидива лимфомы. Для спинального инсульта характерно острое, а не прогрессирующее нарастание неврологического дефицита, как в нашем случае. Серонегативный вариант заболевания спектра нейрооптикомиелита, по данным литературы и по нашему опыту, регрессирует при лечении ритуксимабом и глюкокортикоидами. У нашей пациентки, получающей эти препараты и даже плазмаферез, неврологический дефицит прогрессировал. У нас есть опыт диагностики и лечения изолированного спинального нейросаркоидоза, но он также хорошо отвечал на терапию глюкокортикоидами. В данном случае парализация развивалась без инфекционных проявлений, не выявлено нейроинфекций при диагностике с применением метода полимеразно-цепной реакции, не было характерных изменений в крови и цереброспинальной жидкости, что делало инфекционный миелит маловероятным. Рецидив лимфомы был исключен методом проточной цитофлуориметрии. Миелопатия на фоне интрамедуллярной неоплазии (астроцитомы?) была маловероятна, так как для астроцитомы характерны кровоизлияния, которые приводят

к синдрому поперечного поражения спинного мозга. Также обсуждался вопрос возможного органоспецифического осложнения терапии ритуксимабом, но таких данных в литературе не найдено, и смежные специалисты (онкогематологи, ревматологи), которые чаще используют данный препарат в своей практике, не встречались с таким осложнением.

Сомнительные результаты лабораторных анализов, а именно: антинуклеарный фактор, антитела к антигенам миеллина, антинуклеарные антитела на клетках печени, мозжечке и гиппокампе, свидетельствуют о наличии неуточненного аутоиммунного процесса (в том числе и миелопатии, ассоциированной с системной красной волчанкой). Данные маркеры повторно у пациентки не исследовались. Была рекомендована консультация ревматолога с результатами исследования крови.

Паранеопластическая миелопатия может проявляться двумя состояниями:

- 1 — массивный некроз спинного мозга, представляющий собой восходящее поперечное повреждение;
- 2 — пятнистый мультифокальный некроз в основном белого вещества спинного мозга, сходный с таковым при рассеянном склерозе [7].

Было высказано предположение, что лежащая в основе злокачественная опухоль и часть пораженной нервной системы имеют общие антигены, тем самым усиливая аутоиммунный ответ [7]. Было показано, что несколько антител, таких как CRMP-5, VGCC, амфифизин, ганглиозный ацетилхолиновый рецептор, потенциалзависимый калиевый канал, антитела к ядерному антигену нервных клеток 1-го типа и антитела к ядру нейрона типа II, обнаружение NIF — IgG методом иммуноферментного анализа связаны с паранеопластическими поражениями спинного мозга [4, 9].

Заключение

При обследовании пациента с подозрением на ПНС рекомендуют исследовать всю гамму онконейвральные антител, чтобы установить правильный диагноз. В 30–40 % случаев ПНС может развиваться без антител [3]. К сожалению, современная иммунологическая диагностика ПНС в нашей стране ограничена. Требуются дальнейшие исследования — поиск специфических онконейвральных и более детальное изучение уже известных антител.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Bhargava P., Elble R.J. Clinical reasoning: an unusual cause of transverse myelitis? *Neurology* 2014;82(6):46–50. DOI: 10.1212/wnl.000000000000104.
2. Ojeda V.J. Necrotizing myelopathy associated with malignancy. A clinicopathologic study of two cases and literature review. *Cancer* 1984;53(5):1115–23. DOI: 10.1002/1097-0142(19840301)53:5<1115::aid-cnrcr2820530517>3.0.co;2-w.
3. Kannoth S. Paraneoplastic neurologic syndrome: a practical approach. *Ann Indian Acad Neurol* 2012;15(1):6–12. DOI: 10.4103/0972-2327.93267.
4. Basal E., Zalewski N., Kryzer T.J. et al. Paraneoplastic neuronal intermediate filament autoimmunity. *Neurology* 2018;91(18):1677–89. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006435.
5. Jain R.S., Gupta P.K., Agrawal R. et al. Longitudinally extensive transverse myelitis as presenting manifestation of small cell carcinoma lung. *Oxf Med Case Reports* 2015;2015(2):208–10. DOI: 10.1093/omcr/omv011.
6. Misumi H., Ishibashi H., Kanayama K. et al. Necrotizing myelopathy associated with hepatocellular carcinoma. *Jpn J Med* 1988;27(3):333–6. DOI: 10.2169/internalmedicine1962.27.333.
7. Lee C.H., Bharwani L., Sullivan T. Paraneoplastic Necrotizing Myelopathy in a Patient With Newly Diagnosed Diffuse Large B Cell Lymphoma. *World J Oncol* 2011;2(4):195–8. DOI: 10.4021/wjon279w.
8. Flanagan E.P., McKeon A., Lennon V.A. et al. Paraneoplastic isolated myelopathy: clinical course and neuroimaging clues. *Neurology* 2011;76(24):2089–95. DOI: 10.1212/wnl.0b013e31821f468f.
9. Granados A., García L., Ortega C., Lopez A. Diagnostic approach to myelopathies. *Rev Colomb Radiol* 2011;22(3):1–21.

ORCID авторов/ORCID of authors

М.Н. Гусейнова/M.N. Huseynova: <https://orcid.org/0000-0002-3612-4457>

Л.Г. Заславский/L.G. Zaslavskii: <https://orcid.org/0000-0001-9912-1512>

Е.А. Скорнякова/E.A. Skornyakova: <https://orcid.org/0000-0002-4444-4370>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 25.10.2019. **Принята к публикации:** 26.12.2019.

Article submitted: 25.10.2019. **Accepted for publication:** 26.12.2019.