

От лихорадки неясного генеза до диагноза – лимфома Ходжкина (клинический случай)

Л.Д.Макоева¹, К.А.Фомина¹, Г.В.Аркадьева¹,
З.В.Серебрякова¹, А.Г.Данилин²,
И.М.Кирпикова², А.А.Лебедева¹

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный
медико-стоматологический университет
им. А.И.Евдокимова» МЗ РФ, Москва

²ФКУЗ «Главный клинический госпиталь МВД
РФ», Москва

Представлен клинический случай пациента с лихорадкой неясного генеза (ЛНГ), демонстрирующий трудности, с которыми может столкнуться терапевт у больного с ЛНГ. Описаны классификация и основные причины ЛНГ, этапы диагностического поиска для верификации диагноза при ЛНГ. Подробно рассматривается ЛНГ с дополнительным синдромом лимфаденопатии и спленомегалии. Описаны особенности клинического течения лимфопролиферативных заболеваний, современные методы диагностики, тактика лечения.

Ключевые слова: лихорадка неясного генеза, лимфопролиферативные заболевания, лимфома Ходжкина, лимфогранулематоз.

Hodgkin's Lymphoma – From Fever of Unknown Origin to Established Diagnosis (Clinical Case)

L.D.Makoeva¹, K.A.Fomina¹, G.V.Arkad'eva¹,
Z.V.Serebryakova¹, A.G.Danilin², I.M.Kirpikova²,
A.A.Lebedeva¹

¹A.I.Yevdokimov Moscow State University of
Medicine and Dentistry of the Ministry of
Health of the Russian Federation, Moscow

²Main Clinical Hospital of the Ministry of
Internal Affairs of the Russian Federation,
Moscow

A clinical case of a patient with fever of unknown origin (FUO) is presented, demonstrating the difficulties that a therapist may face while treating a patient with FUO. The classification and the main causes of FUO, stages of diagnostic search for verification of the diagnosis in FUO are described. FUO with additional lymphadenopathy and splenomegaly is examined in detail. The article describes the features of the clinical course of lymphoproliferative diseases, modern methods of diagnosis, and treatment tactics.

Keywords: fever of unknown origin, lymphoproliferative diseases, Hodgkin's lymphoma, lymphogranulomatosis.

Лихорадка неясного генеза (ЛНГ) – широкая междисциплинарная проблема, имеющая значение для врачей многих специальностей [1–7].

Критерии диагноза ЛНГ [1, 2, 4, 6]:

- наличие у больного температуры тела $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$;
 - длительность 3 нед. и более;
 - неочевидный диагноз.
- Классификация ЛНГ представлена в табл. 1 [4]. В основе ЛНГ лежат [1–7]:
- генерализованные или локальные инфекционно-воспалительные процессы – 30–50% всех случаев;
 - опухоли – 20–30%;
 - системные болезни (коллагенозы, васкулиты) – 20%;
 - прочие болезни – 10–20%;
 - лимфопролиферативные заболевания (лимфомы).
- 10% случаев расшифровать не удается при жизни. В 3% заболевание диагностируется после летального исхода и аутопсии.

Лихорадка является манифестным симптомом заболеваний генетического происхождения и представлена семейной средиземноморской лихорадкой, периодическим синдромом, ассоциированным с рецептором фактора некроза опухоли [1].

Патогенез ЛНГ [1, 4, 6]

- Воздействие экзогенных и эндогенных пирогенов, взаимодействующих друг с другом.
- Экзогенные пирогены: микроорганизмы, токсины, липополисахариды микробного происхождения, неинфекционные антигены, иммунные комплексы, лимфокины.

Под воздействием экзогенных пирогенов происходит стимуляция клеток: нейтрофилов, моноцитов, макрофагов, вырабатывающих эндогенные пирогены (цитокины, медиаторы лихорадки), и клеток различных злокачественных опухолей (лимфопролиферативные опухоли, опухоли почек, пени и др.) [1, 4].

В настоящее время известно 11 цитокинов, обладающих пирогенной активностью. Наиболее важные из них: интерлейкин 1 (ИЛ-1), интерлейкин 6 (ИЛ-6), фактор некроза опухолей α (ФНО- α), γ -интерферон [1].

Наряду с лихорадкой для верификации диагноза важно оценить наличие дополнительных клинических признаков (табл. 2) [1].

Для верификации диагноза при ЛНГ используется 4 этапа диагностического поиска [1].

Первый этап: оценка анамнеза, дополнительных клинических признаков и лабораторных показателей.

Предварительная диагностическая концепция.

Второй этап: разработать и реализовать рациональный план обследования предполагаемого заболевания или сходную группу заболеваний.

Третий этап: назначение наиболее информативных методов обследования (лучевые методы диагностики: компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости; УЗИ органов брюшной полости; биопсия).

Четвертый этап: переход от синдрома ЛНГ к диагнозу с учетом результатов проведенного обследования.

На первом этапе для разграничения инфекционной и неинфекционной природы лихорадки важно оценить содержание сывороточного прокальцитонина – маркера инфекционного воспаления.

Категория ЛНГ	Определение	Частые причины
Классическая	<ul style="list-style-type: none"> • Температура >38,3°C • Длительность >3 нед. • Зарегистрирована во время как минимум трех амбулаторных визитов или 3 дня в стационаре 	<ul style="list-style-type: none"> • Инфекции • Опухоли • Заболевания соединительной ткани
Нозокомиальная	<ul style="list-style-type: none"> • Температура >38,3°C • Пациент госпитализирован ≥24 ч, но не было лихорадки при поступлении • Оценка, по меньшей мере, 3 дня 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Clostridium difficile</i> энтероколит • Лекарственно-индуцированная • Тэла • Септический тромбоз • Синусит
Нейтропеническая	<ul style="list-style-type: none"> • Температура > 38,3°C • Нейтрофилы < 500/мкл • Оценка, по меньшей мере, 3 дня 	<ul style="list-style-type: none"> • Оппортунистические бактериальные инфекции • Аспергиллез • Кандидоз • Герпес-вирусы
Ассоциированная с ВИЧ инфекцией	<ul style="list-style-type: none"> • Температура >38,3°C, длительность > 4 нед. для амбулаторных пациентов, >3 дней для стационарных • ВИЧ-инфекция подтверждена 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Cytomegalovirus</i> • <i>Mycobacterium avium</i> • <i>Intracellulare complex</i> • Пневмоцисты • Лекарственно-индуцированная • Саркома Капоши • Лимфома

Органы/системы	Клинический признак	Диагностическая гипотеза (гипотезы)
Кожа	Узловатая эритема	Саркоидоз
	Петехии, геморрагии	ИЭ, васкулит
	Сетчатое ливедо	Узелковый периартериит
	Следы инъекций	ИЭ, искусственные лихорадки
	Укусы	Инфекции
Височная артерия	Болезненность, утолщение, отсутствие пульсации	Височный артериит
Щитовидная железа	Увеличение размеров, болезненность	Подострый тиреоидит
Периферические лимфоузлы	Увеличение	Лимфома, СКВ, болезнь Стилла, саркоидоз, инфекционный мононуклеоз, вирусные инфекции
Селезенка	Спленомегалия	Инфекции, системные заболевания, гемобластозы
Сердце	Шумы при аускультации	ИЭ, миксома предсердий
Легкие	Плевральный выпот	Туберкулез, СКВ, опухоль, ТЭЛА
ЖКТ	Боли в животе	Болезнь Крона
	Диарея	Язвенный колит, псевдомембранозный колит
Яички	Увеличение, болезненность	Узелковый артериит
Предстательная железа	Болезненность, флюктуация	Абсцесс
Суставы	Болезненность, припухлость	СКВ, болезнь Стилла, ревматоидный артрит (дебют)
Плечевой и тазовый пояс	Боли при движении	Ревматическая полимиалгия
Нижние конечности	Отечность, асимметричность, болезненность	Тромбозы глубоких вен
Периферическая кровь	Анемия + ретикулоцитоз	Гемолитическая анемия (аутоиммунная)
	Панцитопения	Апластическая анемия, гемобластоз
	Тромбоцитоз	Злокачественные опухоли, ревматоидный артрит, язвенный колит
Биохимический анализ крови	АСТ, АЛТ	Гепатит
	Креатинфосфокиназы	Полимиозит

Примечание. ИЭ – инфекционный эндокардит, СКВ – системная красная волчанка, ТЭЛА – тромбоз легочной артерии, АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза.

ЛНГ с дополнительным синдромом лимфаденопатии и спленомегалии

ЛНГ часто сочетается с синдромом лимфаденопатии и требует сложного дифференциально-диагностического подхода, т.к. также встречается при широком спектре заболеваний [1, 8].

Основные заболевания с синдромом лимфаденопатии [1, 8]

1. Инфекционные

1. Реактивные лимфадениты: рожистое воспаление, панариций, острый тонзиллит.

2. Инфекционные лимфадениты:

- бактериальные (гнояный лимфаденит);
- вирусные (инфекционный мононуклеоз, корь, гепатит, цитомегаловирус, ВИЧ, болезнь кошачьих паразитов);
- грибковые (актиномикоз, кокцидиомикоз, гистоплазмоз);
- паразитарные (токсоплазмоз, трипаносомоз, филяриоз);
- микобактериальные (туберкулез, лепра);
- хламидийные (венерическая лимфогранулема – болезнь Никола-Фавра, сифилис, гонорея).

Стадия	Признаки
I	Поражение одной группы л/у (N), расположенных по одну сторону диафрагмы, или наличие одного экстранодального инфильтрата (E)
II	Поражение двух или более групп л/у, расположенных по одну сторону диафрагмы (IIN), или то же в сочетании с экстранодальным инфильтратом
III	Поражение л/у по обе стороны диафрагмы, поражение селезенки (S) или другого органа
IV	Диссеминированное одиночное и множественное поражение нелимфатических органов, костного мозга, легких, плевры, печени, ЖКТ

Рис. 1. Лимфаденопатия на правой половине шеи



II. Опухолевые

1. Гемобласты:
 - лимфопротрофиеративные опухоли (лимфогранулематоз, неходжкинские лимфомы);
 - лейкозы (хронический лимфолейкоз, макроглобулинемия Вальденстрема, острый лейкоз).
2. Метастазы рака: первичные опухоли головы и шеи, молочной железы, легкого, желудка, яичников.

III. Иммунопролиферативные

1. Системные заболевания соединительной ткани: ревматоидный артрит, системная красная волчанка, болезнь Стилла.
2. Лекарственные: препараты золота.
3. Ангиоиммунобластная лимфаденопатия.
4. Поствакцинальная.
5. Саркоидоз Бенье–Бека–Шауманна.

IV. Дисметаболические

1. Амилоидоз: первичный, вторичный, амилоидоз при миеломе.
2. Болезни накопления: болезнь Гоше, болезнь Ниманна–Пика.

V. Эндокринопатии

1. Болезни щитовидной железы: тиреотоксикоз, тиреоидит.
2. Болезни надпочечников: надпочечниковая недостаточность.

При дифференциальной диагностике лимфаденопатий основными ориентирами, полученными при первичном осмотре больных, являются следующие [1, 8]:

- возраст больных;
- анамнестические сведения;
- характер лимфаденопатии: локализация, распространенность, размеры лимфоузлов (л/у) (до 1 см² – реактивная лимфаденопатия; >2 см² – опухолевый или гранулематозный процесс), определение консистенции, болезненности, подвижности л/у;
- наличие других клинических признаков (увеличение селезенки, лихорадка, кожные высыпания, суставной синдром, поражение легких и др.);
- оценка показателей периферической крови.

При проведении дифференциального диагноза надо исходить из 2 моментов [1, 8]:

- 1) одна группа л/у – строго местное заболевание;

- 2) различные множественные группы л/у, включая селезенку, указывает на системное поражение.

В зависимости от распространенности различают следующие варианты лимфаденопатий [1, 8]:

- **Локальная лимфаденопатия** – увеличение л/у в одной из областей (единичные шейные, надключичные л/у);
- **Регионарная лимфаденопатия** – увеличение л/у одной или двух смежных областей (надключичные и подмышечные, надключичные и шейные, затылочные и подчелюстные л/у и т.д.);
- **Генерализованная лимфаденопатия** – увеличение л/у более трех областей (шейные, надключичные, подмышечные, паховые и др.).

Системное увеличение л/у – один из существенных признаков гемобластозов – лейкозов и лимфом, при которых могут поражаться и периферические, и висцеральные л/у [1, 8].

Некоторые особенности увеличения л/у при различных заболеваниях

Лимфомы – опухоли из лимфоидной ткани, их диагностируют по патологическим признакам в биопсийном материале. Характеристика лимфаденопатий: л/у безболезненные, эластичные, обычно локализуются на шее, надключичной ямке, подмышечной, паховой области, разные по размеру, возможна локализация в средостении, брюшной полости и экстранодальные поражения. Повышение температуры является следствием опухолевой интоксикации [9, 10].

К лимфопротрофиеративным заболеваниям относятся [9–12]:

1. Лимфома Ходжкина (ЛХ).
2. Неходжкинские лимфомы.
3. Хронический лимфолейкоз.
4. Волосатоклеточный лейкоз.
5. Множественная миелома.
6. Макроглобулинемия Вальденстрема.

Наиболее часто встречающиеся виды лимфом [9–12]:

1. Лимфогранулематоз – лимфома Ходжкина (ЛХ).
2. Неходжкинские лимфомы (НЛ).

Лимфогранулематоз – ходжкинская лимфома (ХЛ) – первичное опухолевое заболевание лимфатической системы, характеризуется лимфогранулематозными разрастаниями с наличием клеток Березовского–Штернберга–Рида. Диагностируется в любом возрасте [11–16]:

- у 60–80% – дебютирует увеличением шейных л/у;
- у 6–20% – надключичных;
- у 6–12% – паховых;
- у 6–11% – медиастинальных;
- у 9% первичный процесс в миндалинах, селезенке, легких, коже, почках, желудочно-кишечном тракте (ЖКТ).

Из первичного очага по лимфатическим путям метастатически распространяется на смежные и отдаленные группы л/у.

Определение стадии лимфомы осуществляется на основании классификации Ann Arbor (табл. 3) [12, 13].

Выделяют 2 формы А и Б:

А – отсутствие общих симптомов.

Б – с наличием общих симптомов: необъяснимый подъем температуры, волнообразный характер до 38°C, профузные ночные поты, потеря >10% массы тела на протяжении 6 мес.

Л/у плотные, чаще безболезненные, могут спаиваться в виде конгломератов, сдавливать окружающие ткани и органы (рис. 1).

Картина крови: при генерализованных формах – нейтрофильный лейкоцитоз с абсолютной или относительной лимфопенией. У 1–3% – гиперэозинофилия, повышение СОЭ, при прогрессировании заболевания – анемия, тромбоцитопения.

Диагноз подтверждается биопсией л/у – морфологически – наличие многоядерных клеток Березовского–Штернберга–Рида. С целью выявления пораженных л/у средостения, брюшной полости используют лучевые методы диагностики, включая КТ, диагностическую лапаротомию, что позволяет уточнить стадию заболевания и определить тактику лечения [10, 13–16].

Основные клинико-лабораторные признаки лимфогранулематоза [10–13]:

- 1) увеличение л/у;
- 2) лихорадка устойчивая к антибиотикам;
- 3) ночная потливость;
- 4) кожный зуд;
- 5) потеря массы тела;
- 6) признаки компрессии увеличенными л/у;
- 7) нейтрофильный лейкоцитоз, лимфопения, увеличение СОЭ;
- 8) наличие клеток Березовского–Штернберга–Рида в препарате л/у.

Лечение [10, 13–16]:

1. Цикловая полихимиотерапия.
2. Лучевая терапия.
3. Комбинированная терапия.

Одной из комбинаций химиопрепаратов является **схема МОРР:** Мустарген + Винкристин + Прокарбазин + Преднизолон; **схема АВВД:** Доксорубин + Блеомицин + Винбластин + Дакарбазин. И множество других схем лечения, которые проводятся по специальным протоколам в гематологических центрах.

Прогноз зависит от стадии, на которой начата терапия. На I и II стадии излечиваются более 90% пациентов, тогда как при начале лечения на стадии IV – только 50–70%. Наличие Б формы ухудшает прогноз. Прогноз хуже у детей и лиц пожилого возраста [10–13].

Неходжкинские лимфомы – гетерогенная группа опухолей лимфоидного происхождения с различиями в клинических проявлениях, морфологических особенностях и чувствительности к химиотерапии [9, 10, 17]:

- 80% – В-клеточные опухоли (высокой степени злокачественности);
- 15% – Т-клеточные опухоли (высокой степени злокачественности);
- 5% – гистиоцитарные;
- фолликулярная лимфома;
- лимфомы маргинальной зоны;
- лимфомы из клеток мантии;
- макрофолликулярная лимфома и др.

3 степени злокачественности:

1. Низкая ABC из малых лимфоцитов, фолликулярная и смешанная.
2. Промежуточная.
3. Высокая – крупноклеточная.

Первые симптомы лимфосарком: увеличение одной – 50% или двух (15%) групп л/у – чаще шейной

локализации, 12% – генерализованная лимфаденопатия.

Признаки интоксикации. Первичные экстранодальные поражения в любом органе, где есть лимфоидная ткань, возможно изолированное поражение печени, селезенки, легких, плевры.

Гемограмма: у 7,5% – лейкоцитоз, 12% – лейкопения, анемия, ↑СОЭ, лимфоцитоз – 18%.

Дифференциальный диагноз с хроническим лимфолейкозом, инфекционным мононуклеозом.

Диагноз устанавливается на основании гистологического исследования л/у или другого опухолевого образования. Высокая летальность (особенно при ↑ активности).

Лечение: цикловая полихимиотерапия + α-интерферон, генно-инженерная биологическая терапия (моноклональными антителами), в том числе полихимиотерапия в комбинации с ритуксимабом по протоколам в специализированных гематологических центрах. Лучевая терапия [9, 10, 17].

Лимфома Беркита – В-клеточная лимфома, высокой степени злокачественности, чаще встречается у детей в Африке. Характерны – лихорадка, поражения верхней челюсти, опухоль быстро распространяется на носоглотку. Возможна первичная локализация в брыжеечных л/у – развитие кишечной непроходимости.

В стадии генерализации вовлекаются печень, селезенка, поджелудочная железа, костный мозг, кости. Периферические подкожные л/у редко увеличены.

Летальность через 6 мес. после начала болезни. У 1/3 больных трансформируется в острый лейкоз [9–12].

Болезнь Брилла–Симмерса

Чаще болеют мужчины пожилого возраста.

Начинается с увеличения одной группы л/у (шейных, подмышечных, паховых), первично могут поражаться медиастинальные, забрюшинные и др. группы л/у. Синдром сдавления. Описано изолированное поражение селезенки.

В стадии генерализации процесса – лихорадка, анемия, кахексия.

В анализе крови – относительный лимфоцитоз, увеличение СОЭ.

В диагностике показательна биопсия л/у – макрофолликулярная лимфома.

Возможно трансформация в ретикулосаркому [9–12].

Макроглобулинемия Вальденстрема – В-клеточная лимфоцитарная лимфома с преимущественным поражением костного мозга и секрецией моноклонального иммуноглобулина М.

Основными клиническими проявлениями заболевания наряду с лимфаденопатией являются увеличение селезенки, геморрагические кожные высыпания, наличие мочевого синдрома.

В крови выявляется абсолютный лимфоцитоз, анемия (часто вследствие аутоиммунного гемолиза), значительное увеличение СОЭ.

В костном мозге лимфоидная инфильтрация.

Диагноз подтверждается наличием макроглобулина IgM у больного с увеличенными л/у и селезенкой [9–12].

Общие признаки лимфом [9, 10]:

- 1) увеличение л/у;
- 2) увеличение селезенки;
- 3) признаки поражения кишечника;
- 4) признаки компрессии и местная симптоматика в зависимости от локализации лимфом;
- 5) лихорадка, стойкая к антибиотикам;
- 6) абсолютный лимфоцитоз (при лейкемизации);

Рис. 2. Диагностически-значимые дифференциально-диагностические признаки



7) увеличение лимфоцитов в костном мозге;
 8) анемия, тромбоцитопения, аутоиммунные цитопении.

- Клиническая картина ЛХ и НХЛ – сходная.
- В отличие от лимфомы Ходжкина, НХЛ в момент клинических проявлений широко диссеминированы, чаще с экстранодальными поражениями.

Основные рекомендации по ведению больных с лимфаденопатией [8, 9]

- Выявление дополнительных признаков при первичном осмотре больных.
- Обязательное исследование периферической крови при первичном обращении больного.
- Диагностический поиск с учетом выявленных дополнительных признаков.
- Наблюдение за больными в течение 2–4 нед. при «остром» увеличении л/у.
- Назначение антибиотиков только в случаях доказанной бактериальной инфекции.
- Нецелесообразность назначения глюкокортикоидов при неясных лимфаденопатиях.
- Строгие показания к биопсии л/у (плотные, безболезненные л/у размером более 2 см², надключичная локализация, возраст старше 40 лет).

Для уточнения диагноза лимфом у больных лимфаденопатиями имеют диагностическое значение дополнительные признаки (рис. 2) [8–10].

Дифференциальный диагноз спленомегалии [8, 9]

У гематологических больных спленомегалия как результат:

- опухолевого роста – лейкозы, лимфопролиферативные процессы;
- гемолиза – гемолитические анемии;
- заболеваний печени и портальной гипертензии;
- сердечной недостаточности;
- инфекции (малярия, мононуклеоз, лейшманиоз, инфекционный эндокардит и т.д.);
- диффузных заболеваний соединительной ткани (болезнь Стилла, ревматоидный артрит (синдром Фелти), СКВ).

Лечение неходжкинских лимфом проводится в специализированных гематологических центрах и зависит от стадии заболевания [9, 10]:

- Полихимиотерапия (СНОР-программа – циклофосфамид, винкристин, доксорубин, преднизолон) и др. программы.

- Терапия моноклональными антителами (ритуксимаб по схеме).
- СНОР+ритуксимаб.
- Лучевая терапия.

Клинический пример

Больной М., 56 лет, находился в пульмонологическом отделении ГКГ МВД РФ с 01.06.2016 г. по 21.06.2016 г. Поступил с жалобами на эпизоды лихорадки, с подъемом температуры до 39°C, сопровождающиеся ознобами и проливными потами в ночное время.

Анамнез заболевания: считает себя больным с января 2016 г., когда без видимых причин появился озноб и повышение температуры тела до 37,6°C. С марта 2016 г. эпизоды лихорадки участились, подъёмы температуры тела повысились до 39°C, сопровождались ознобами и проливными потами в ночное время. Прием жаропонижающих препаратов был неэффективным. 30.03.2016 г. обратился в поликлинику по месту жительства, осмотрен инфекционистом. В процессе обследования были исключены инфекционные заболевания: иерсинеоз, гепатиты. По данным Эхо-КГ, не выявлен инфекционный эндокардит. Проведено лечение цефтриаксоном без эффекта. Эпизоды лихорадки сохранялись. 19.05.2016 г. выполнена КТ органов грудной клетки, где выявлена лимфаденопатия средостения, размеры лимфоузлов увеличены до 23 мм и отмечено увеличение периферических лимфоузлов подмышечной локализации. Консультирован фтизиатром – исключен туберкулез. За период заболевания похудел на 3 кг. Для дальнейшего обследования и уточнения генеза лихорадки и лимфаденопатии госпитализирован в пульмонологическое отделение ГКГ МВД РФ (рис. 3).

Сопутствующие заболевания: ХОБЛ средней степени тяжести (длительный стаж курения), деформирующий артроз правого коленного сустава (посттравматический), сахарный диабет 2 типа, целевой уровень HbA_{1c} крови до 6,5 %. Лечение метформин по 850 мг 2 раза в сутки.

Объективно: состояние при поступлении средней степени тяжести. Температура тела повышена до 37,9°C. Пальпируются увеличенные надключичные и подмышечные лимфоузлы, безболезненные, подвижные, плотные, не спаянные с кожей, размером

Рис. 3. Схема больного М.

Параметры	Январь 2016 г.	Февраль 2016 г.	Март 2016 г.	Май 2016 г.	Июнь 2016 г.
Температура, °С	37,6	38	39	39	37,9
Озноб	[График: линия, поднимающаяся от января к маю]				
Проливные поты в ночное время	[График: линия, поднимающаяся от января к маю]				
Потеря массы тела	[График: линия, поднимающаяся от января к маю, с пометкой -3 кг]				
КТ ОГК			<ul style="list-style-type: none"> • ↑ВГЛУ • ↑Подмышечных л/у 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑Л/у параортальных и в брюшной полости • Спленомегалия 	
Впервые обратился к врачу	◇				
Исключались DS			<ul style="list-style-type: none"> • Иерсиниоз • Псевдо-туберкулез • Гепатиты • ИЭ 	• Туберкулез	
Верифицирован DS лимфогранулематоз*					●

Примечание. ОГК – органы грудной клетки, ВГЛУ – внутригрудная лимфоденопатия, л/у – лимфатические узлы, DS – диагноз, ИЭ – инфекционный эндокардит; * – выполнялась биопсия подмышечных л/у, при гистологическом исследовании обнаружены клетки Березовского–Штернберга–Рида.

10 мм. Грудная клетка эмфизематозная. Дыхание везикулярное, рассеянные сухие хрипы. ЧДД – 18 в минуту. Границы сердца не расширены. ЧСС – 98 в минуту. АД – 110/70 мм.рт.ст. Живот мягкий безболезненный, печень у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Отеков нет.

Данные дополнительных методов исследований

В общем анализе крови выявлены:

- лимфоцитопения – 14,6% (N – 19–37%);
- анемия – Нв 98 г/л (N – 130–160 г/л);
- ↑СОЭ до 44 мм/час (N – 2–10 мм/ч);
- высокий уровень СРП – 94,5 мг/л (N – до 5 мг/л);
- ↑фибриногена до 5,6 г/л (N – 1,8–3,5 г/л);
- посевы крови на стерильность, в том числе на высоте лихорадки – стерильны, не выявлен рост бактерий;
- нормальный уровень пресепсина и онкомаркеров.

КТ органов брюшной полости: параортально и в брюшной полости выявлены множественные лимфатические узлы до 30 мм, спленомегалия.

Таким образом, у больного обнаружены два синдрома ЛНГ и дополнительный синдром лимфаденопатии (увеличение периферических, висцеральных лимфоузлов и селезенки).

Синдром лимфаденопатии также является междисциплинарной проблемой, учитывая широкий спектр заболеваний, сопровождающихся этим синдромом. В связи с повышением острофазовых показателей крови проводился дифференциальный диагноз между инфекционно-воспалительными заболеваниями и лимфопролиферативными. Результаты дополнительных исследований (лабораторные: отрицательные многократные посевы крови на стерильность, нормальные показатели пресепсина, данные Эхо-КТ) позволили исключить инфекционно-воспалительные процессы.

Увеличение периферических и висцеральных лимфоузлов, увеличение селезенки требовали исключения лимфопролиферативного заболевания. Осуществлена консультация гематолога – рекомендова-

на открытая биопсия периферических лимфоузлов. По результату биопсии лимфоузлов, где были выявлены клетки Березовского–Штернберга–Рида, диагностирована лимфома Ходжкина (лимфогранулематоз).

Больному рекомендовано дальнейшее лечение и наблюдение в гематологическом центре.

Обсуждение

Данные клинического наблюдения демонстрируют наличие у больного сочетания синдромов: ЛНГ, лимфаденопатии и спленомегалии.

Отмечено увеличение периферических лимфатических узлов (надключичных, подмышечных) размером 10–25 мм, безболезненных, плотной консистенции, не спаянных с окружающей тканью. Выявлено увеличение висцеральных, внутригрудных, внутрибрюшных лимфатических узлов (размером 23 мм) и селезенки, обнаруженное при КТ органов грудной и брюшной полости.

Дополнительный синдром лимфаденопатии при ЛНГ позволил высказать гипотезу о возможности наличия у больного лимфопролиферативного заболевания (лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы, хронический лимфолейкоз, множественная миелома, макроглобулинемия Вальденстрема и др.).

Клиническая картина лимфом полиморфна. Проллиферация при лимфомах начинается в экстранодулярной лимфоидной ткани, поэтому симптоматика зависит от локализации опухоли (лимфоузлы, селезенка, лимфоидная ткань нелимфоидных органов: ЖКТ, кожа, бронхолегочный аппарат, средостение). Повышение температуры тела является следствием опухолевой интоксикации, может быть ранним и длительным симптомом [9, 10, 13].

Типично наличие триады признаков: ознобы, проливные поты, особенно ночью, потеря массы тела, а также лимфаденопатия [9, 10, 13]. Все эти симптомы имели место у пациента. Диагностические трудности возникают в случае вовлечения в процесс лимфатических узлов, недоступных пальпации, расположенных в брюшной полости, ретроперитонеально в ма-

лом тазу, в легких и средостении, в связи с чем требуется проведение КТ органов грудной клетки и брюшной полости [9, 10, 13].

Выявление у больного с ЛНГ дополнительного клинического синдрома позволило уменьшить круг предполагаемых заболеваний и провести целенаправленный диагностический поиск лимфопрлиферативных заболеваний.

Для окончательного подтверждения диагноза необходима была биопсия лимфатического узла. Проведенная открытая биопсия лимфатического узла подтвердила диагноз лимфомы Ходжкина (ЛХ), т.к. были выявлены типичные клетки Березовского–Штернберга–Рида, что исключило неходжкинские лимфомы и синдром ЛНГ [13–16].

Путь к диагнозу у пациента был длительным (около 6 мес.). Клинический случай демонстрирует трудности, с которыми может столкнуться терапевт у больного с ЛНГ.

Лихорадка всегда сопутствует опухоли на том или ином этапе развития, но с особым постоянством наблюдается при опухолях лимфоидной ткани.

Правильная диагностика и своевременная современная терапия (полихмотерапия, лучевая терапия) позволяет улучшить прогноз и продлить жизнь больных с ЛХ, что отмечено у нашего пациента.

В настоящее время благодаря адекватной химиотерапии в специализированных гематологических центрах заметно улучшился прогноз лимфопрлиферативных заболеваний, в частности ЛХ.

Выводы

Данный клинический случай свидетельствует о необходимости для верификации диагноза ЛХ при ЛНГ:

- детального изучения анамнеза заболевания;
- тщательного физикального осмотра, в том числе периферических лимфатических узлов, определения размеров печени и селезенки;
- использования методов лучевой диагностики (КТ органов грудной клетки, брюшной полости) для выявления висцеральной лимфаденопатии;
- интерпретации результатов лабораторно-инструментальных методов исследований и необходимости проведения биопсии измененных лимфатических узлов с морфологическим исследованием.

Литература/References

1. Дворецкий Л.И. Лихорадка неясного генеза. Вечная клиническая интрига. Москва. Медпресс-информ. – 2017. – 176 с. / Dvoreckij L.I. Lihoradka neyasnogo geneza. Vechnaya klinicheskaya intriga. Moskva. Medpress-inform. 2017: 176. [in Russian]
2. Дворецкий Л.И. Лихорадка неясного генеза. Всегда ли возможна расшифровка? Трудный пациент. – 2015. Т. 13. № 3. – С. 5–10 / Dvoreckij L.I. Lihoradka neyasnogo geneza. Vsegda li vozmozhna rasshifrovka?// Trudnyj pacient. 2015; 13 (3): 5–10. [in Russian]
3. Верткин А.Л., Силина Е.Г. Лихорадка. Руководство для практикующих врачей. Москва, Эксмо-Пресс. – 2017. – 192 с. / Vertkin A.L., Silina E.G. Lihoradka. Rukovodstvo dlya praktikuyushchih vrachej. Moskva, Eksmo-Press. 2017; 192. [in Russian]

4. Арутюнов Г.П. Лихорадка неясного генеза. Дифференциальный диагноз. Видео-лекции. 54 слайда (https://www.rnmot.ru/public/files/library/1/Kaliningrad_2014_%E2%84%961.pdf) / Arutyunov G.P. Lihoradka neyasnogo geneza. Differencial'nyj diaznoz. Video-lekicii. 54 slajda (https://www.rnmot.ru/public/files/library/1/Kaliningrad_2014_%E2%84%961.pdf). [in Russian]
5. Fusco F.M., Pisapia R., Nardiello S., Cicala S.D., Gaeta G.B., Brancaccio G. Fever of unknown origin (FUO): which are the factors influencing the final diagnosis? A 2005–2015 systematic review. BMC Infect Dis. 2019; 19 (1): 653.
6. Santana L.F.E., Rodrigues M.S., Silva M.P.A., Brito R.J.V.C., Nicacio J.M., Duarte R.M.S.C., Gomes O.V. Fever of unknown origin a literature review. Rev Assoc Med Bras (1992). 2019; 65 (8): 1109–1115.
7. Unger M., Karanikas G., Kerschbaumer A., Winkler S., Aletaha D. Fever of unknown origin (FUO) revised. Wien Klin Wochenschr. 2016; 128 (21–22): 796–801.
8. Трухан Д.И. Лимфаденопатия неясного генеза. Справочник поликлинического врача. – 2018. № 3. – С. 16–24 / Truhan D.I. Limfadenopatiya neyasnogo geneza. Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2018; 3: 16–24. [in Russian]
9. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопрлиферативных заболеваний. Под руководством профессора И.В. Поддубной, профессора В.Г. Савченко. М.: MMA Меди-аМедика. – 2014. – 128 с. / Rossijskie klinicheskie rekomendacii po diaznozike i lecheniyu limfoproliferativnyh zabozevanij. Pod rukovodstvom professora I.V. Poddubnoj, professora V.G. Savchenko. M.: MMA MediaMedika. 2014; 128 s. [in Russian]
10. Лимфома. Рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (Карманный вариант). – 2014. – С. 31–81 / Limfoma. Rekomendacii Evropejskogo obshchestva medicinskoj onkologii (Karmannyj variant), 2014; 31–81. [in Russian]
11. Наглядная гематология. Под ред. Проф. В.И. Ершова. Гэотар-Медиа. Москва. – 2008. – С. 60–65 / Naglyadnaya gematologiya. Pod red. Prof. V.I. Ershova Geotar-Media. Moskva. 2008: 60–65. [in Russian]
12. Внутренние болезни по Дэвидсону. Кардиология. Гематология. Лимфомы. Пер. с англ. Москва. Изд. Гэотар-Медиа. 2009. С. 252–256 / Vnutrennie bolezni po Davidsonu. Kardiologiya. Gematologiya. Limfomy. Per. s angl. Moskva. Izd. Geotar-Media. 2009: 252–256. [in Russian]
13. Мякова Н.В., Масчан А.Л., Румянцев А.Г. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфомы Ходжкина (лимфогранулематоз). Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2015. № 4. – С. 80–90 / Myakova N.V., Maschan A.L., Rumyanцев A.G. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diaznozike i lecheniyu limfomy Hodzhkina (limfogradulematoz). Rossijskij zhurnal detskoj gematologii i onkologii. 2015; 4: 80–90. [in Russian]
14. Ansell S.M. Hodgkin lymphoma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2018; 93 (5): 704–715.
15. Вльгкелманн П.Д., Ейхенауер Д.А., Якоб Т., Фоллманн М., Энгерт А., Скоетц Н. Hodgkin Lymphoma in Adults. Dtsch Arztebl Int. 2018; 115 (31–32): 535–540.
16. Shanbhag S., Ambinder R.F. Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress. CA Cancer J Clin. 2018; 68 (2): 116–132.
17. Al-Hamadani M., Habermann T.M., Cerhan J.R., Macon W.R., Maurer M.J., Go R.S. Non-Hodgkin lymphoma subtype distribution, geodemographic patterns, and survival in the US: A longitudinal analysis of the National Cancer Data Base from 1998 to 2011. Am J Hematol. 2015; 90 (9): 790–5.

Сведения об авторах:

Макова Луиза Джабраиловна – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии №2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова» Минздрава России, Москва

Фомина Ксения Анатольевна – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии №2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова» Минздрава России, Москва

Аркадьева Галина Владимировна – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии №2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова» Минздрава России, Москва

Серебрякова Зинаида Вячеславовна – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии №2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова» Минздрава России, Москва

Данилин Александр Геннадьевич – начальник отделения пульмонологии ФКУЗ «ГКГ МВД России», Москва

Кирликова Инна Михайловна – врач-пульмонолог отделения пульмонологии ФКУЗ «ГКГ МВД России», Москва

Лебедева Анастасия Александровна – студентка 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России