

**Castleman's disease and POEMS-syndrome**

A. M. Mihailov<sup>1</sup>, S. S. Bessmeltsev<sup>2</sup>, K. M. Pojarisskiy<sup>3</sup>,  
O. J. Kostina<sup>4</sup>, O. P. Koval<sup>4</sup>, L. M. Matuhina<sup>4</sup>,  
J. A. Krivolapov<sup>5</sup>, V. I. Trofimov<sup>6</sup>, S. V. Lapin<sup>6</sup>

**SUMMARY**

Castleman's disease (CD) or giant angiofollicular hyperplasia of lymphatic nodes is a rare disease caused by human herpes virus type 8 (HHV-8). This disease has a certain association with noncancer lymphadenopathy. CD may be of solitary lesion or multicentric form (MCD). CD is accompanied by increasing level of interleukin-6 (IL-6) in blood. The course of CD may be complicated by the development of POEMS-syndrome. This study presents a case of two-year follow-up for patients with mixed variant of MCD, complicated by the development of POEMS-syndrome. MCD was proved by histological investigation of lymphatic node with histochemistry marking of CD21+ dendrite cells of follicle, increasing level of IL-6 and presence of HHV-8 in blood. The prevalence of lymphadenopathy was estimated by computer tomography. POEMS-syndrome was diagnosed by the presence of all main diagnostic criteria: neuro-muscle conducting failure, high histochemistry activity of VEGF on all lymphatic node cells, connection of VEGF with capillary endothelium, presence of  $\lambda$ -chain of immunoglobulin in blood, development of osteosclerosis and presence of own CD. In one's lifetime pituitary gland microadenoma has been revealed for the first time. Appearance of rare in POEMS-syndrome stable injury diffusion lung capacity with the development of lung hypertension and cor pulmonale has been proved. Patient received 6 courses of treatment by CHOP. Treatment had different influence on POEMS-syndrome and MCD features. It is stable remission of MCD during 2 years. POEMS features are more resistible for treatment.



Бенжамин Каселман

**Keywords:**

Lymphadenopathies, Castleman's disease, POEMS-syndrome.

<sup>1</sup> I. I. Mechnikov State Medical Academy, St.-Petersburg

<sup>2</sup> Russian Research Institute of Hematology, St.-Petersburg

<sup>3</sup> Russian Research Centre of Radiology and Surgery, St.-Petersburg

<sup>4</sup> Railway's Hospital, St.-Petersburg

<sup>5</sup> Regional Bureau of Patology, St.-Petersburg

<sup>6</sup> I. P. Pavlov State Medical University, St.-Petersburg

Контакты: mechnik@gmail.com

Принято в печать: 9 июля 2010 г.

**Болезнь Каслмана и РОЕМС-синдром**

А. М. Михайлов<sup>1</sup>, С. С. Бессмельцев<sup>2</sup>, К. М. Пожарисский<sup>3</sup>, О. Я. Костина<sup>4</sup>,  
О. П. Коваль<sup>4</sup>, Л. М. Матюхина<sup>4</sup>, Ю. А. Криволапов<sup>5</sup>, В. И. Трофимов<sup>6</sup>, С. В. Лапин<sup>6</sup>

**РЕФЕРАТ**

Болезнь Каслмана (БК), или ангиофолликулярная гиперплазия лимфоузлов, — редкое заболевание, вызываемое вирусом герпеса человека 8-го типа (HHV-8) и относящееся к неопухолевым лимфаденопатиям. Существует в очаговой или многоочаговой форме (МБК) и сопровождается повышением уровня интерлейкина-6 (ИЛ-6) в крови. Может осложняться развитием РОЕМС-синдрома. Представлено 2-летнее наблюдение за больным со смешанным гиалиново-плазмочитарным вариантом МБК, осложнившимся РОЕМС-синдромом. МБК была доказана гистологическим и гистохимическим исследованием лимфоузла с маркированием CD21+ дендритных клеток фолликулов, повышенным уровнем ИЛ-6 и присутствием ДНК HHV-8 в крови. Распространенность лимфаденопатии оценивалась с помощью компьютерной томографии. РОЕМС-синдром установлен по наличию у больного всех основных диагностических критериев: нарушения электронейромиограммы, высокая гистохимическая активность VEGF на всех клетках лимфоузла и его связь с эндотелием капилляров, присутствие  $\lambda$ -цепи иммуноглобулина в крови, развитие у больного остеосклероза и наличие самой БК. Впервые прижизненно выявлена микроаденома гипофиза в сочетании с гипофизарной гонадной эндокринопатией. Подтверждено появление редких при РОЕМС-синдроме стойких нарушений газодиффузии в легких с развитием легочного сердца. Больной получил 6 курсов терапии по схеме CHOP. Терапия имела различное влияние на проявления МБК и РОЕМС-синдрома. В течение 2 лет МБК имеет стойкую ремиссию. Проявления РОЕМС-синдрома оказались более устойчивыми.

**Ключевые слова**

лимфаденопатии, болезнь Каслмана, РОЕМС-синдром.

**ВВЕДЕНИЕ**

Болезнь Каслмана (БК) — редкое и малоизученное заболевание, обусловленное вирусом герпеса человека 8-го типа (HHV-8). Оно создает большие диагностические трудности у клиницистов и морфологов, т. к. проявляется увеличением лимфоузлов от изолированного до универсального,

нередко сопровождается общими симптомами, в частности лихорадкой. Наиболее часто манифестация болезни напоминает В-клеточные лимфомы [1]. Реже БК осложняется так называемым РОЕМС-синдромом (полинейропатия, органомегалия, эндокринопатия, моноклональная гаммапатия, кожные изменения). Это ухудшает состояние больных, а также

<sup>1</sup> Государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова, С.-Петербург

<sup>2</sup> Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии, С.-Петербург

<sup>3</sup> Российский научный центр радиологии и хирургических технологий, С.-Петербург

<sup>4</sup> Дорожная клиническая больница ОАО РЖД, С.-Петербург

<sup>5</sup> Ленинградское областное патологоанатомическое бюро, С.-Петербург

<sup>6</sup> Государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, С.-Петербург

значительно усложняет постановку правильного диагноза и подбор терапии [2].

Впервые клиническая картина нового заболевания описана В. Castleman в 1954 г. в Бостоне [3], которое в последующем было названо в его честь. Важной особенностью БК является то, что при ее длительном существовании может развиваться В-клеточная лимфома или, реже, опухоль из дендритных клеток лимфоузла [1, 4].

В России статистики по выявлению, течению и исходам БК нет. Описываются единичные случаи или маленькие группы больных [5].

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### Болезнь Каслмана

По клиническому течению болезнь Каслмана подразделяется на два типа: локализованный, или солитарный, и многоцентровый (МБК) [1]. Локализованная форма проявляется увеличением лимфоузлов в одной анатомической области. Может выявляться случайно при рентгенологическом исследовании грудной клетки. Симптомы интоксикации, как правило, отсутствуют. Возможны симптомы компрессии сосудов и внутренних органов. МБК характеризуется лихорадкой и потерей массы тела, которые обусловлены увеличенной продукцией интерлейкина-6 (ИЛ-6). Эта форма часто осложняется развитием РОEMS-синдрома. Она имеет относительно плохой прогноз. Диагноз МБК ставится при увеличении лимфоузлов не менее чем в двух анатомических областях. Чаще болеют лица среднего возраста и пожилые. Известно четыре морфологических варианта БК, из которых два являются основными и встречаются наиболее часто — это гиалиново-васкулярный и плазмноклеточный. Третий тип — смешанный, представляет собой сочетание этих двух. В последнее время предлагают выделять и четвертый, или переходный, субвариант — так называемую плазмобластную БК [5]. В диагнозе необходимо указывать как клиническую форму, так и морфологический вариант БК, который является доминантой для клинических проявлений болезни.

Для морфологической картины лимфоузла при гиалиново-васкулярном типе БК характерно наличие большого количества лимфатических фолликулов с маленькими герминальными центрами и с широкой мантийной зоной, образованной слоями малых лимфоцитов в виде концентрических колец наподобие луковой кожицы вокруг герминальных центров, что делает эти центры плохо различимыми. Также встречаются фолликулы с несколькими герминальными центрами и фолликулы, в которых герминальный центр не определяется. В герминальных центрах отмечается повышенное количество как фолликулярно-дендритных, так и эндотелиальных клеток и сосудов, пронизывающих фолликул. При этом дендритные клетки, как правило, большие и уродливые, что позволяет расценивать их как патологические. Многие фолликулы содержат один или несколько мелких кровеносных сосудов, которые проникают из перифолликулярной ткани. Некоторые из этих сосудов с утолщенными стенками проникают в малые гиалинизированные герминальные центры, что делает их сходными с тельцами Гассала.

При иммуногистохимическом исследовании биоптата лимфоузла отмечается снижение числа В-клеток в фолликуле и повышенное содержание фолликулярно-дендритных клеток, экспрессирующих CD21 и CD23. Т-лимфоциты CD3+ в фолликулах и межфолликулярной области представлены в меньшем количестве, чем в норме.

Наиболее часто дифференциальная диагностика гиалиново-васкулярного типа БК проводится с лимфомой мантийной зоны, при которой значительно более вари-

бельны контуры ядер малых лимфоцитов, имеются соответствующие результаты иммунофенотипирования лимфоцитов и снижена экспрессия легких цепей.

Для клинической картины гиалиново-васкулярного типа БК наиболее типична локализованная форма заболевания, встречающаяся в 80 % случаев.

При плазмноклеточном варианте БК отмечается более массивная лимфаденопатия. Так, описаны случаи с увеличением лимфоузлов до 15 см в диаметре. При морфологическом исследовании лимфоузла наблюдается гиперплазия герминальных центров фолликулов, которые состоят из клеток различного размера, а также из их фрагментов. В центрах также присутствует различное количество макрофагов с хорошо заметными фигурами митозов. Мантийная зона обычно не изменена и окружена слоями зрелых плазматических клеток, которые в большинстве случаев морфологически полиморфны и при этом ограниченно продуцируют легкие  $\lambda$ -цепи. В отличие от гиалиново-васкулярного типа БК при плазмноклеточном варианте сосудистая пролиферация незаметна или отсутствует. Синусы лимфоузла при плазмноклеточном варианте БК могут не идентифицироваться или просматриваться частично.

Дифференциальный диагноз при плазмноклеточном варианте БК наиболее часто приходится проводить с лимфо-плазмобластической лимфомой.

Клиническая картина при плазмноклеточном варианте БК в 90 % случаев характеризуется многоцентровым типом поражения с выраженными симптомами интоксикации.

Плазмобластный субвариант был описан только при МБК у ВИЧ-инфицированных больных. Для этого варианта типично присутствие иммунобластов и плазмобластов в мантийной зоне. Эти клетки положительны на наличие HHV-8 и продуцируют  $\lambda$ -цепь иммуноглобулина M [1, 5, 6].

Патогенез клинических симптомов и морфологические изменения при БК обусловлены активацией сигнального пути ИЛ-6 в ответ на внедрение HHV-8. При этом ИЛ-6 синтезируется не только в типичных местах (фолликулах, межфолликулярной зоне лимфоузлов и в макрофагах), но продуцируется и самим HHV-8. Вирусный ИЛ-6 имеет структуру, очень близкую структуре ИЛ-6 человека [5, 7–10]. Увеличение уровня ИЛ-6 в крови проявляется общими признаками воспалительной реакции в виде лихорадки и появления в крови белков острой фазы воспаления. В лимфоузлах высокий уровень ИЛ-6 способствует развитию сосудистой сети внутри фолликулов и реактивной гиперплазии узлов, в которых при морфологическом исследовании выявляются признаки БК [6].

Сочетание у больного лимфаденопатии и симптомов интоксикации позволяет врачу заподозрить В-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина или ВИЧ-инфекцию [5]. При такой клинической картине обследование на наличие в крови ВИЧ обязательно. Результаты определения ВИЧ в крови у больных МБК привлекли внимание к проблеме взаимоотношения этих двух болезней. Так, все ВИЧ-положительные больные МБК имеют доказательства присутствия у них HHV-8, а у ВИЧ-отрицательных больных МБК наличие HHV-8 удается доказать лишь в 50 % случаев. Признаки инфекции HHV-8 у больных МБК сочетались с указаниями на тяжелое течение общих инфекций и повышенный в дальнейшем риск развития саркомы Капоши и лимфом, положительных по HHV-8 [5]. МБК при сочетании с признаками инфицирования HHV-8 в большинстве случаев относится к плазмноклеточному варианту. Данная клиническая форма часто осложняется развитием РОEMS-синдрома, а у ВИЧ-положительных больных МБК в лимфоузлах появлялись морфологические признаки плазмобластного субварианта [5]. Частым осложнением БК

бывает аутоиммунная гемолитическая анемия [10]. Единственно достоверными методами для правильного диагноза служат морфологическое и иммуногистохимическое исследование лимфоузлов. Однако и здесь имеются сложности: так, наиболее часто морфологическая картина лимфоузла расценивается как реактивная гиперплазия. При этом морфологам и клиницистам при анализе морфологических данных необходимо обращать внимание на основные признаки БК: обильное развитие сосудов в лимфоузле и, особенно, вращание новых кровеносных сосудов в лимфоидные фолликулы (картина «леденца»), распределение лимфоцитов в фолликуле слоями в виде луковой шелухи или наличие пластов плазмочитов, а также гиалинизированные герминальные центры фолликулов [5, 6]. Подтвердить диагноз БК помогает иммуногистохимическое исследование, выявляющее экспрессию CD21+, типичную для дендритных клеток лимфоузла. Пролiferация этих клеток обусловлена иммунным ответом на внедрение HHV-8. Одним из проявлений этого ответа служит повышение уровня ИЛ-6 в крови. Для окончательного подтверждения диагноза БК рекомендовано использовать выявление ДНК HHV-8 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на срезах лимфоузлов. Данный метод подтверждает присутствие ДНК HHV-8 в ткани лимфоузла в 100% случаев [11]. Суммируя данные литературы, можно представить следующую этапность диагностики БК:

1. Общеклиническое обследование и выявление главного диагностического признака — лимфаденопатии.

2. Морфологическое исследование биоптата лимфоузла: оптическая микроскопия с выявлением реактивной лимфаденопатии с гиалинизированными герминальными центрами и типичной архитектурой сосудов и иммуногистохимическое исследование для определения экспрессии CD21+.

3. Биохимическое определение повышенного содержания ИЛ-6 в крови.

4. Ввиду сложности выявления генома HHV-8 в срезах лимфоузлов это исследование можно рекомендовать только для сложных случаев диагностики.

5. Все больные с установленной БК, особенно с ее многоочаговой формой, подлежат обследованию на ВИЧ-инфекцию.

В вопросе лечения БК, судя по многочисленным публикациям, царит произвольный подход [1, 2, 5, 10]. Какие-либо согласованные рекомендации отсутствуют. Спектр терапии колеблется от этиопатогенетически обоснованного использования интерферона- $\alpha$  и антител к ИЛ-6 до наиболее часто используемой схемы СНОР или СНОР в сочетании с ритуксимабом и даже применения миелоаблятивных режимов химиотерапии с поддержкой гемопоэтическими стволовыми клетками. Сравнить эффективность терапии не представляется возможным из-за отсутствия рандомизированных многоцентровых исследований. Как правило, публиковались результаты лечения отдельных пациентов или малых групп больных. Исходя из вирусной этиологии БК и ее патогенетической ассоциации с ИЛ-6, в т. ч. и с продукцией его HHV-8, наиболее рациональной представляется сочетанная терапия интерфероном и антителами к ИЛ-6 [1, 2]. Подавление репликации вирусов должно устранить основной фактор мутации лимфоцитов и дендритных клеток лимфоузлов с развитием таких опасных отдаленных осложнений БК, как лимфома и опухоль из дендритных клеток.

### **POEMS-синдром и его взаимоотношения с болезнью Каслмана**

POEMS — это англоязычная аббревиатура, предложенная в 1980 г. P.A. Wardwick и соавт. [12] для обозначения редкого паранеопластического синдрома, возникающего

при плазмноклеточных опухолях, в т. ч. при плазмноклеточном варианте БК.

Впервые данный синдром был описан R.S. Crow в 1956 г. в Англии у 2 больных с плазмочитомой в сочетании с тяжелой полинейропатией и отсутствием гистологических признаков амилоидоза, которыми ранее объяснялась нейропатия у этих больных (цит. по [8]). В последующем подобный синдром в сочетании с отеками, эндокринопатиями и гиперпигментацией кожи неоднократно описывался в различных странах, особенно часто в Японии. Болезни присваивались разные названия, часто по имени описавших различные симптомы авторов: «японская системная болезнь», болезнь Takatsuki, синдром Crow—Fucose [8, 13]. В дальнейшем уточнялись клинические манифестации синдрома, и в 1980 г. было предложено легко запоминающееся обозначение POEMS, которое состоит из первых букв английских слов, обозначающих его основные симптомы:

P (polyneuropathy),  
O (organomegaly),  
E (endocrinopathy),  
M (monoclonal protein),  
S (skin changes) [8].

### *Патогенез*

Ведущим звеном патогенеза POEMS-синдрома служит гиперпродукция эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF). Установлено, что VEGF способствует образованию новых сосудов за счет активации пролиферации эндотелиальных клеток и одновременно усиливает их апоптоз, что создает микроскопическую картину эндотелиоза и микроангиопатии. Это ведет к микротромбозам и нарушениям трофики, особенно выраженным в периферических нервах, а воздействие свободных радикалов обуславливает разрушение в них миелина. При этом в гистологических препаратах периферических нервов не видно макрофагальной активности, типичной для классической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии.

Эндотелиальные повреждения и мембранопротеративные изменения в почках у больных с POEMS-синдромом также объяснялись воздействием VEGF, хотя клинические симптомы со стороны почек при POEMS-синдроме скудные. Так, суточная потеря белка не превышала 0,5 г [2, 8].

Однако одним лишь воздействием VEGF объяснить весь симптомокомплекс POEMS-синдрома невозможно. Необходимо учитывать, что как остеосклеротическая миелома, так и БК всегда сопровождаются высоким уровнем ИЛ-6, в т. ч. и синтезированным HHV-8. Одновременно наблюдается повышение ИЛ-1 $\beta$  и фактора некроза опухолей (ФНО- $\alpha$ ). Сочетание этих провоспалительных цитокинов в наибольшей степени обуславливает такие воспалительные феномены, как лихорадка, увеличение объема внесосудистой жидкости в виде отеков подкожной клетчатки, асцита, плеврита, а также развитие остеосклероза как ответной реакции на длительно существующую воспалительную реакцию сосудов [18]. Что же является пусковым механизмом цитокиновой реакции при POEMS-синдроме? В настоящее время обсуждается вопрос о роли инфекции HHV-8 как пускового механизма POEMS-синдрома. Для МБК это предположение вполне обоснованно [19], т. к. доказана роль ИЛ-6, синтезированного HHV-8, в стимуляции образования VEGF через систему JAK—STAT-3, а сама МБК патогенетически зависит от выработки ИЛ-6 [8]. Сложнее представляется патогенез POEMS-синдрома при остеосклеротической форме миеломы. Известно, что ИЛ-6 при множественной миеломе служит фактором, играющим роль в дифференцировке В-лимфоцитов в плазмочиты и их дальнейшей пролифе-

рации. Методом ПЦР было установлено присутствие ДНК HIV-8 в стромальных клетках костного мозга у больных с остеосклеротической формой миеломы [11].

Сопоставление остеосклеротической формы множественной миеломы и БК объясняется тем, что РОEMS-синдром описан только при этих двух заболеваниях [2]. Существование самостоятельных форм остеосклеротической миеломы и БК без РОEMS-синдрома не подвергается сомнению. Более близко друг к другу стоят остеосклеротическая миелома с РОEMS-синдромом и БК с РОEMS-синдромом [2]. Описана редкая форма заболевания, включавшая как остеосклеротические изменения костей, так и лимфаденопатию с РОEMS-синдромом. При этом в лимфоузлах находили пласты плазматических клеток в парафолликулярных областях [2, 8]. Кости у больных МБК, осложнившейся РОEMS-синдромом, чаще всего остаются интактными [13].

#### *Клинические проявления*

Клинические проявления РОEMS-синдрома имеют следующие характеристики.

1. Полинейропатия — его основной симптом, который определяет диагноз. Полинейропатия имеет хроническое прогрессирующее течение с преимущественно моторными нарушениями. Типична дистальная аксональная демиелинизация. Первыми жалобами больных бывают слабость, парестезии и зябкость конечностей. Затем появляются моторные нарушения. Неврологические симптомы характерны для повреждения периферических нервов, проявляющегося симметричным ослаблением сухожильных рефлексов. У 50 % больных миастения достигает тяжелой степени и лишает их способности к самообслуживанию. В дальнейшем развивается атрофия мышц и потеря веса. Миастенические нарушения дыхания редки. Сенсорные расстройства присоединяются поздно, в основном это нарушения вибрационной чувствительности и суставного чувства. Поверхностная чувствительность страдает мало. Из признаков вовлеченности черепно-мозговых нервов в 50 % случаев описывался отек диска зрительного нерва. Отмечалось также повышение давления спинномозговой жидкости и уровня белка в ней.

2. Органомегалия. Наиболее часто проявляется увеличением печени и селезенки [1, 5, 6, 8]. Японскими авторами описано увеличение сердца, а при трансвентрикулярной биопсии миокарда были выявлены морфологические изменения, соответствующие изменениям миокарда при кардиомиопатии [14]. Значительно реже наблюдалось поражение легких по рестриктивному типу с проявлениями легочной гипертензии и расширением правых отделов сердца [15]. Также диагностировались тяжелые нарушения газодиффузионной способности легочных мембран, определявшиеся по снижению их проницаемости для окиси углерода (DLCO) [2]. С поражением легких при РОEMS-синдроме связано развитие у больных изменений пальцев в виде барабанных палочек. Появление данного симптома считается неблагоприятным прогностическим признаком. Все пациенты с РОEMS-синдромом, у которых в процессе болезни развились изменения концевых фаланг пальцев рук по типу «барабанных палочек», в дальнейшем скончались от прогрессирующей легочной недостаточности.

3. Эндокринопатии встречались у 84 % больных и наиболее часто проявлялись гипогонадизмом в виде снижения уровня тестостерона и повышения содержания фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего гормонов (ЛГ), пролактина у мужчин, расстройств полового влечения, нарушений менструального цикла у женщин [12]. Также изменялись функции щитовидной и поджелудочной желез. Глюкокортикоидная недостаточность была редкостью. В по-

давляющем числе наблюдений имелась сочетанная эндокринопатия: гонадная, тиреоидная и панкреатическая.

4. М-протеин в сыворотке крови. Он редко выявлялся при обычном электрофорезе белков. Часто обнаруживался методом иммунофиксации и всегда был представлен  $\lambda$ -цепью либо IgG, либо IgA. Протеинурия Бенс-Джонса встречалась редко.

5. Изменения кожи описывались в виде тотальной гиперпигментации, как при гипокортицизме. Однако ногти у больных, наоборот, становятся белыми — характерный симптом «белых ногтей». Типичным было утолщение эпидермиса и огрубение волосяного покрова, а у женщин усиливался волосяной покров на лице. Встречалось также развитие ангиом кожи, плеторы лица и акроцианоза [2].

Перечисленные группы признаков РОEMS-синдрома не исчерпывают всей полноты клинической картины, т. к. термин «РОEMS» был предложен только для удобства запоминания симптомов. Так, многими авторами, в т. ч. и Р.А. Bardwic, описывались массивные отеки подкожной клетчатки, экссудативные плевриты и асцит под названием «синдром Crow—Fucase» [12, 13].

Достаточно часто выявлялись изменения в крови в виде тромбоцитоза или полицитемии. Иногда развивались тромботические осложнения. Изменения почек не проявлялись яркими симптомами, однако при биопсии выявлялась пролиферация и гибель эндотелия капилляров клубочков с развитием гломерулосклероза. Типичным было формирование остеосклеротических изменений, которые проявлялись в виде аневризматических костных кист или неоссифицированных остеофибром. Встречались сочетания остеолитических очагов с остеосклеротическими участками — так называемый симптом мыльных пузырей [2].

#### *Диагностика*

Ниже приведены основные **лабораторно-диагностические признаки** РОEMS-синдрома [2].

1. Увеличение содержания в крови VEGF, который сейчас признан ведущим патогенетическим фактором, ответственным за все перечисленные выше проявления РОEMS-синдрома. Он может быть определен как в сыворотке крови, так и в плазме. Очень высоко его содержание в спинальной жидкости при развитии у больных выраженной полинейропатии. VEGF определяется также в плазматических клетках и в тромбоцитах. При развитии РОEMS-синдрома у больных наблюдалось увеличение содержания и других цитокинов: ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , а уровень ИЛ-6 повышался больше, чем у больных с миеломой без РОEMS. При этом обнаружена корреляция выраженности симптомов РОEMS-синдрома с уровнем ИЛ-6 в крови. В миелограмме больных с РОEMS-синдромом содержание плазматических клеток было обычно менее 5 % [8, 16].

2. При БК, если она осложняется развитием РОEMS-синдрома, выявляется плазмоклеточный или смешанный морфологический вариант заболевания. В единичных публикациях, посвященных множественной миеломе с лимфаденопатией и развитием РОEMS-синдрома, описана плазмоклеточная инфильтрация лимфоузлов [8].

3. Повышение в крови показателей деструкции нервных волокон, например антител к миелину [2].

Из **инструментальных методов** обследования больных с РОEMS-синдромом наиболее часто [2] использовались:

1) электронейромиография (ЭНМГ), выявляющая ухудшение нейромышечного проведения и представляющая собой главный метод целенаправленного обследования больных на наличие у них РОEMS-синдрома и связанной с ним остеосклеротической миеломы или МБК;

2) остеосцинтиграфия скелета и рентгенограммы костей, которые позволяют обнаружить остеосклеротические очаги или сочетание остеосклероза с очагами остеодеструкции;

3) УЗИ брюшной полости, регистрирующее гепатоспленомегалию и наличие асцита;

4) эхокардиография (ЭхоКГ) и ультрабыстрая компьютерная томография (КТ), выявляющие гипертрофию левого и правого желудочков. Кроме того, ЭхоКГ дает возможность одновременно определить повышение давления крови в легочной артерии [14, 15];

5) исследование функции внешнего дыхания (DLCO) нередко указывает на рестриктивные изменения со стороны легких и нарушения газодиффузии через легочные мембраны;

6) офтальмоскопия позволяет обнаруживать отек диска зрительного нерва.

Однако общепризнанного стандарта по диагностике POEMS-синдрома нет. В практической работе рекомендовано использовать следующую шкалу **диагностических критериев** POEMS-синдрома [2].

А. Большие критерии.

1. Полинейропатия.

2. Моноклональная плазмоклеточная пролиферация (всегда  $\lambda$ -цепи).

3. Остеосклероз.

4. Болезнь Каслмана.

5. Повышение содержания VEGF в сыворотке или в плазме крови.

Б. Малые критерии.

1. Органомегалия, в т. ч. лимфаденопатия.

2. Наличие у больного отеков, плеврального выпота или асцита.

3. Эндокринопатия.

4. Изменения кожи.

5. Отек диска зрительного нерва.

6. Тромбоцитоз или полицитемия.

Могут быть обнаружены и другие критерии: потеря массы тела, пальцы в виде барабанных палочек, легочная гипертензия и изменения легких по рестриктивному типу.

Возможны сочетания любых критериев с кардиомиопатией и систолической дисфункцией левого желудочка.

Однако следует помнить, что только полинейропатия и моноклональные плазмоклеточные нарушения должны всегда присутствовать, чтобы можно было говорить о POEMS-синдроме. Что касается количества критериев, необходимых для подтверждения диагноза, то следует отметить различные мнения по этому вопросу. Так, имеются следующие варианты подтверждения POEMS-синдрома:

1. Сочетание не менее трех больших критериев и одного малого критерия, при этом наличие полинейропатии и моноклональной гаммапатии обязательно [8].

2. Сочетание одного из обязательных критериев — полинейропатии или моноклональной гаммапатии — и одного малого критерия [2].

3. У японских авторов был описан случай диагностики POEMS-синдрома еще под старым названием «синдром Crow—Fucose», без полинейропатии, только при наличии гиперпигментации кожи и выявлении  $\lambda$ -цепи IgG в сыворотке крови [14].

#### Дифференциальный диагноз

Основной симптом POEMS-синдрома — периферическая демиелинизирующая полинейропатия, но ее возникновение возможно и при некоторых других заболеваниях [2].

1. Прежде всего, приходится учитывать наличие хронических воспалительных демиелинизирующих заболеваний, например болезни Гийена—Барре.

2. При сочетании периферической полинейропатии и моноклональной  $\lambda$ -гаммапатии необходимо исключить первичный амилоидоз [8], при котором возможна кардио- и гепатомегалия. Однако одним из отличительных признаков амилоидоза считается значительная суточная протеинурия вплоть до развития нефротического синдрома и полная интактность костей. Окончательным доказательством служит прижизненная биопсия почки, печени, десны, кожи, в редких случаях прибегают к биопсии миокарда.

3. Для множественной миеломы характерно обнаружение в пунктате костного мозга более 10 % опухолевых плазматических клеток, выявление моноклонального иммуноглобулина в сыворотке крови или экскреции легких цепей с мочой более 1 г за сутки, а также регистрация одного из следующих признаков органной дисфункции: уровень кальция в сыворотке крови более 2,75 ммоль/л, уровень креатинина в сыворотке крови более 173 мкмоль/л, снижение концентрации гемоглобина менее 100 г/л или поражение костей скелета [20].

В затруднительных случаях и при переходных формах заболевания решающим фактором диагностики служит определение VEGF в сыворотке крови или в плазме. Его увеличение наблюдается только при POEMS-синдроме [2].

Какие же методы обследования следует взять за основу диагностики POEMS-синдрома? Прежде всего, необходима тщательная оценка общеневрологического статуса. Из инструментальных методов обследования предпочтение следует отдать ЭНМГ, а из лабораторных показателей — определению уровня VEGF и продуктов распада миелина в крови.

#### Течение

Течение POEMS-синдрома хроническое, возможно появление новых симптомов, что всегда считается прогностически неблагоприятным фактором. Ухудшается выживаемость при появлении респираторных осложнений. Причинами смерти больных при наличии у них POEMS-синдрома бывают кардиореспираторные нарушения, развитие бульбарного апноэ как осложнения демиелинизирующей полинейропатии, тяжелое течение легочных воспалительных процессов и хроническая почечная недостаточность.

#### Лечение

Многоцентровые рандомизированные исследования по оценке эффективности различных видов терапии при POEMS-синдроме отсутствуют. Основой его лечения является терапия основного заболевания — МБК или остеосклеротической формы миеломы. Наиболее эффективной считается высокодозная химиотерапия с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток периферической крови. При этом положительный эффект в виде полной ремиссии при остеосклеротической форме множественной миеломы с POEMS-синдромом был достигнут в 90 % случаев, но летальность составила 7,4 %, в то время как при терапии без применения высоких доз цитостатиков летальность была 2 %. После проведенной терапии редукция нейропатии и кожных изменений начиналась в срок от 1 до 6 мес. с максимумом эффекта через 2–3 года. Клинический эффект коррелировал с изменением уровня VEGF в крови. Это подтверждало патогенетическое значение повышения уровня VEGF в развитии POEMS-синдрома. Применение у больных со склеротической формой миеломы комбинации мелфалана с преднизолоном оказалось менее эффективным: число достигнутых ремиссий не превышало 40 %.

Предпринимались попытки использования препаратов с анти-VEGF активностью, таких как талидомид и леналидомид, в сочетании с низкими дозами дексаметазона. Однако ответа на лечение получить не удалось. Более того, при использовании талидомида нарастала частота и тяжесть периферической нейропатии. Обнадёживающие результаты были получены при применении у больных МБК с РОEMS-синдромом интерферона- $\alpha$ . Уже через 3 мес. терапии у большинства пациентов наблюдалась редукция полинейропатии и органомегалии [2].

### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Представляем собственное наблюдение больного со смешанным гиалиново-плазматическим вариантом многоцентровой болезни Каслмана, которая осложнилась РОEMS-синдромом.

Больной С., 1958 г. р., в июне 2008 г. обратился с жалобами на кашель с одновременным увеличением подмышечных и паховых лимфоузлов и быстро увеличивающимися отеками стоп, голеней и мошонки. В это же время стали беспокоить ежедневные подъемы температуры тела до 38 °С. 21 июля 2008 г. был госпитализирован в гематологическое отделение Дорожной клинической больницы (ДКБ) ОАО РЖД г. С.-Петербурга. При поступлении состояние средней тяжести. Температура тела 38 °С. За последний месяц потерял 3 кг массы тела. При осмотре кожные покровы с пятнисто-геморрагическими высыпаниями, выраженный отек мошонки и голеней. Лимфоузлы всех наружных групп увеличены, безболезненные при пальпации и не спаяны с кожей. Край печени определяется на 3 см ниже реберной дуги. Селезенка не пальпируется.

Проведено обследование. Анализ крови при поступлении: гемоглобин — 128 г/л, эритроциты —  $4,1 \times 10^{12}/л$ , среднее содержание гемоглобина в эритроците (МСН) — 31,3 пг, лейкоциты —  $7,2 \times 10^9/л$ , эозинофилы — 2%, палочкоядерные нейтрофилы — 1%, сегментоядерные нейтрофилы — 54%, лимфоциты — 36%, моноциты — 7%, тромбоциты —  $190 \times 10^9/л$ , СОЭ — 34 мм/ч. В течение месяца обследования до начала терапии в гемограмме произошли следующие изменения: гемоглобин — 86 г/л, эритроциты —  $3 \times 10^{12}/л$ , МСН — 28,8 пг, лейкоциты —  $5,2 \times 10^9/л$ , эозинофилы — 14%, палочкоядерные нейтрофилы — 1%, сегментоядерные нейтрофилы — 33%, лимфоциты — 49%, моноциты — 3%, тромбоциты —  $285 \times 10^9/л$ , СОЭ — 54 мм/ч. Анализ мочи без изменений. Миелограмма: бластные клетки — 1,2%, промиелоциты — 1,6%, миелоциты — 10%, метамиелоциты — 2,4%, палочкоядерные нейтрофилы — 19,2%, сегментоядерные нейтрофилы — 9,6%, всего клеток нейтрофильного ряда — 42,8%, эозинофилы — 3,2%, плазматические клетки — 2,4%, лимфоциты — 10,8%, моноциты — 1,2%, эритробласты — 0,4%, нормобласты базофильные — 4,4%, нормобласты полихроматофильные — 25,6%, нормобласты оксифильные — 5%, всего клеток эритроидного ряда — 38,4%. Биохимические анализы крови: билирубин непрямой — 9 ммоль/л, ГГТП — 22 ЕД/л (норма до 52 ЕД/л), АСТ — 37 ЕД/л, АЛТ — 41 ЕД/л (норма до 40 ЕД/л). Клубочковая фильтрация — 135 мл/мин, креатинин — 0,078 ммоль/л, С-реактивный белок — 108 мг/л (норма до 6 мг/л). В протейнограмме: общий белок — 79 г/л, альбумины — 41,4%, глобулины:  $\alpha_1$  — 7%,  $\alpha_2$  — 9,5%,  $\beta$  — 14,5%,  $\gamma$  — 27,6%. Антитела к нативной ДНК не обнаружены. Антиядерный фактор в крови — 0,7 ЕД/мл (норма до 1,2 ЕД/мл). Бактериологическое и серологиче-

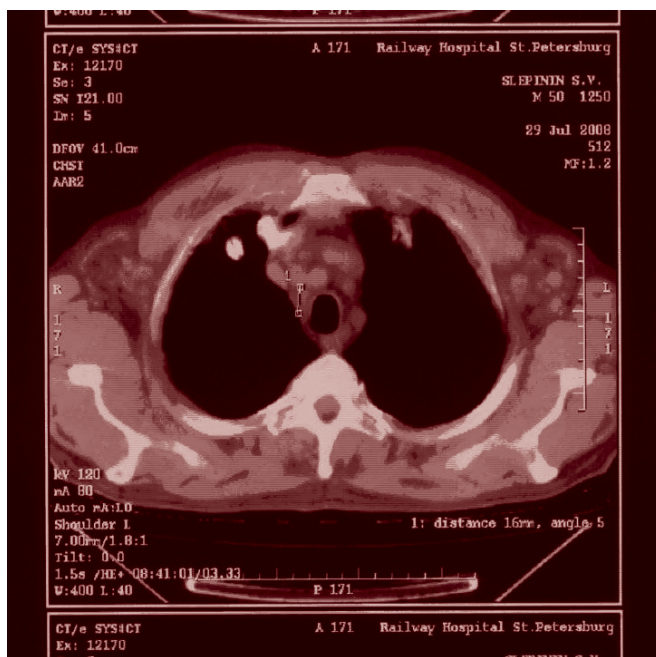


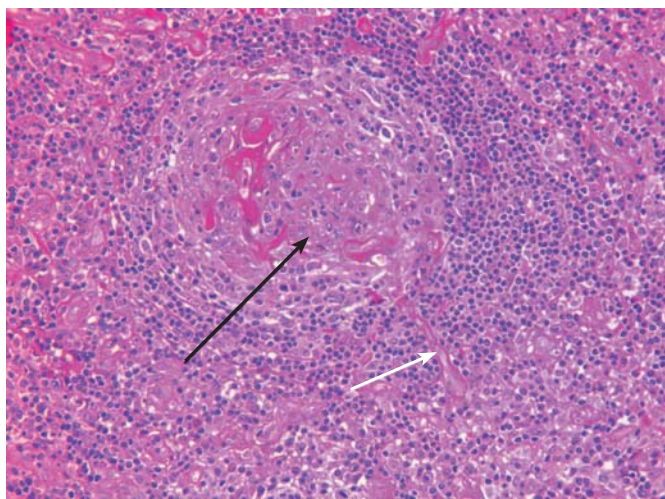
Рис. 1. Компьютерная томограмма грудной клетки больного С. 29.07.08 г. (объяснения в тексте)

ское исследование крови на гемотрансмиссивные инфекции дали отрицательные результаты.

При УЗИ брюшной полости выявлено увеличение селезенки (147 × 58 мм; норма 110 × 45 мм). В воротах селезенки и вблизи головки поджелудочной железы выявлены увеличенные до 11 мм лимфоузлы. Свободная жидкость в брюшной полости отсутствовала. При фиброгастроскопии определялся эрозивный бульбит и хронический гастрит с многочисленными эрозиями. Фиброколоноскопия патологии не выявила. При спиральной КТ грудной клетки от 29.07.08 г. с обеих сторон субплеврально определялись участки уплотнения легочного рисунка и мелкие очаговые тени (рис. 1). Лимфоузлы всех групп несколько увеличены в размере. Имелось уплотнение междолевой плевры. Свободной жидкости в плевральных полостях не было. Аксиллярные лимфоузлы увеличены с обеих сторон до 25 мм. Костных деструктивных изменений в зоне сканирования не определялось. При КТ брюшной полости обнаружено незначительное увеличение селезенки. В забрюшинном пространстве и в малом тазу определялись множественные лимфоузлы диаметром до 30 мм.

При микроскопическом исследовании биопсированного лимфоузла установлено, что строение лимфоузла сохранено, но отмечается гиалиноз сосудов, незначительное расширение межфолликулярной зоны с повышенным содержанием плазмочитов. Краевой и промежуточный синусы различимы на всем протяжении. В просвете синусов видны гистиоциты. Лимфатические фолликулы мелкие, с «выгоревшими» центрами размножения, располагаются во всех анатомических зонах. В паракортикальной зоне на фоне мелких лимфоидных клеток обнаруживаются рассеянные одиночные клетки, имеющие строение иммунобластов (рис. 2).

Результаты иммуногистохимического исследования: в фолликулах положительная экспрессия CD21 и CD23, характерная для фолликулярно-дендритных клеток (рис. 3), В-лимфоциты, экспрессирующие CD20 и CD79, занимают всю фолликулярную зону. Экспрессия Т-лимфоцитов CD3, CD4, CD5, CD7, CD8 определяется в перифолликулярной зоне и в межфолликулярной области. Иммунобласты в паракортикальной зоне экспрессируют CD20 (L26) на мембране и неравномерно слабо CD30 (Ber-H2) на мембране и в зоне

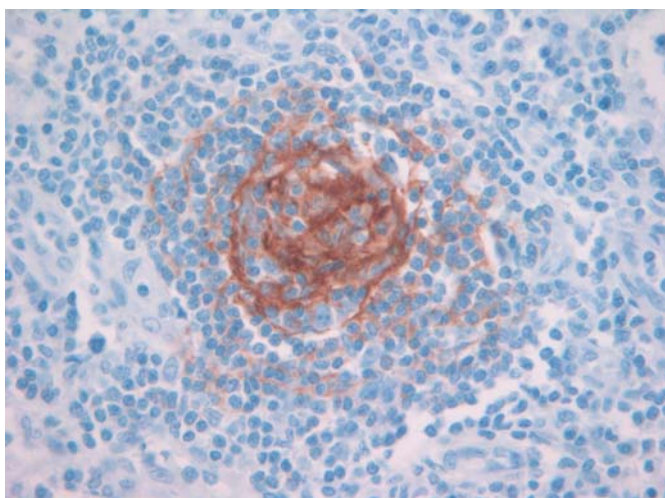


**Рис. 2.** Результаты гистологического исследования лимфоузла больного С. Фолликул с обедненными клетками герминальным центром. Герминальный центр показан черной стрелкой. Сосуд, врастающий в фолликул из межфолликулярной зоны, показан белой стрелкой. Клетки мантийной зоны расположены в виде луковой кожицы. В межфолликулярной зоне видны плазматические клетки. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$

Гольджи. Заключение: морфологическая и иммуногистохимическая картина соответствует гистологическому диагнозу БК. С учетом повышенного содержания плазматических клеток в межфолликулярной зоне данную гистологическую картину можно было расценивать как смешанный, гиалиново-плазматический, тип БК.

ПЦР на циркулирующую в крови ДНК HHV-8 показала слабopоложительный результат. Также определили содержание в крови у больного ИЛ-6, оказавшееся повышенным до 86 пг/мл (у здоровых лиц — не более 50 пг/мл). Таким образом, диагноз БК у больного был подтвержден гистологически, а также по присутствию в крови циркулирующей ДНК HHV-8 и повышению уровня ИЛ-6 в крови.

С учетом выраженного отека и изменений кожи при установлении диагноза МБК было высказано предположение о развитии у больного POEMS-синдрома. Для его подтверждения были проведены дополнительные исследования. ЭНМГ как основной метод выполнена трижды за 1,5 года наблюдения. Представленные результаты ЭНМГ при первом и заключительном обследовании наглядно демонстрируют отрицательную динамику нейромышечного проведения. Исследование проводилось по пяти



**Рис. 3.** Экспрессия CD21 фолликулярно-дендритными клетками зародышевого центра. Иммунопероксидазная реакция,  $\times 400$

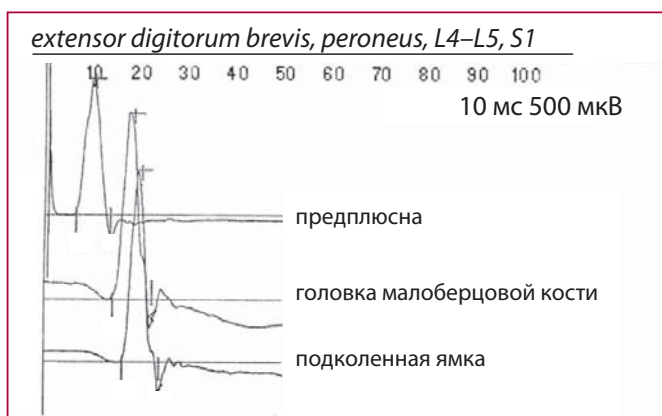
симметричным точкам на нижних конечностях. Для диагностики состояния моторной иннервации регистрировались электрические потенциалы при стимуляции подколенного и малоберцового нервов. Сенсорная проводимость оценивалась по величине электрических потенциалов с икроножного нерва. При исследовании нейромоторной передачи оценивалась амплитуда ответа моторная (в мВ), сенсорная (в мкВ), резидуальная латентность ответа мышцы (в мс) и скорость распространения возбуждения (СРВ) по нервному волокну (в м/с). Уже при первом исследовании было установлено снижение амплитуды ответа, которое в дальнейшем прогрессивно уменьшалось. Также была снижена скорость проведения импульса на отрезке «головка малоберцовой кости — подколенная ямка», которая тоже продолжала прогрессивно уменьшаться при дальнейших исследованиях. Заключительная ЭНМГ зарегистрировала развитие нарушений проведения и по чувствительным волокнам икроножного нерва. Так, при первом обследовании больного амплитуда сенсорного ответа 7,1 мкВ и СРВ 43,2 м/с не отличались от нормальных величин (амплитуда сенсорного ответа не менее 6 мкВ, СРВ не менее 40 м/с). При наблюдении через 9 мес. эти показатели оказались стойко сниженными: амплитуда сенсорного ответа до 3,2 мкВ, СРВ до 35 м/с.

Представленные результаты ЭНМГ позволили диагностировать в начале заболевания признаки только минимальной дистальной сенсорной полинейропатии нижних конечностей и нарушения проведения по малоберцовым нервам с двух сторон на двух уровнях: передних тарзальных каналов и на головках малоберцовых костей, более выраженных справа. В динамике заболевания данные ЭНМГ позволили сделать вывод о развитии и стойком сохранении у больного в течение последующих 9 мес. достоверного ухудшения невралного проведения по моторным волокнам на уровне тарзальных и фибулярных каналов, а также ухудшение проведения по сенсорным нервам нижних конечностей. Это указывало на развитие у больного дистальной моторно-сенсорной аксонально-демиелинизирующей полинейропатии нижних конечностей, которая служит основным симптомом POEMS-синдрома (рис. 4–7).

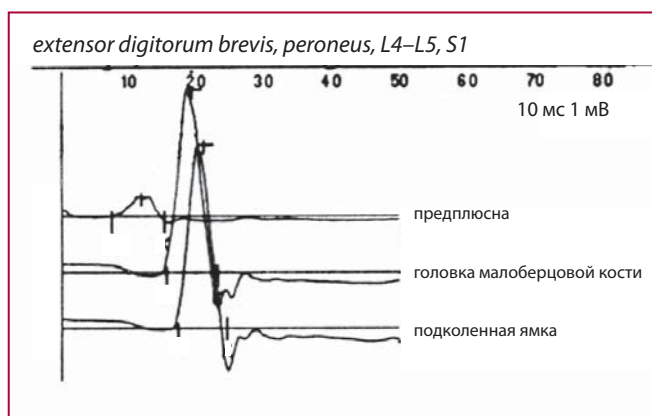
Вторым большим критерием, подтверждающим POEMS-синдром, стала моноклональная плазматическая пролиферация, которая была выявлена у нашего больного только спустя 1,5 года от начала болезни, после того как была зарегистрирована полинейропатия. До начала лечения у него отмечалась биклональная гаммапатия: IgG 36,5 мг/мл, IgA 7 мг/мл, IgM 0,8 мг/мл, без М-протеина при электрофорезе белков сыворотки. Такая градация фракций иммуноглобулинов типична для POEMS-синдрома, но из-за отсутствия признаков полинейропатии в тот момент содержание свободных цепей иммуноглобулинов не определяли. При исследовании через 1,5 года уже после проведенного лечения и установленных стабильных изменений неврологического статуса содержание свободной  $\lambda$ -цепи иммуноглобулинов в сыворотке крови больного оказалось незначительно повышенным (5,4 мкг/мл; норма не более 4,5 мкг/мл), а  $\kappa$ -цепи в суточной моче были резко увеличены (64,1 мкг/мл; норма до 20 мкг/мл). Представленный случай сочетал в себе черты, типичные как для POEMS-синдрома ( $\lambda$ -цепи), так и для миеломы Бенс-Джонса ( $\kappa$ -цепи в моче).

Третий главный диагностический критерий — остеосклероз, был доказан рентгенологически по увеличению кортикального слоя большеберцовой и малоберцовой костей спустя 1,5 года от начала болезни (рис. 8).

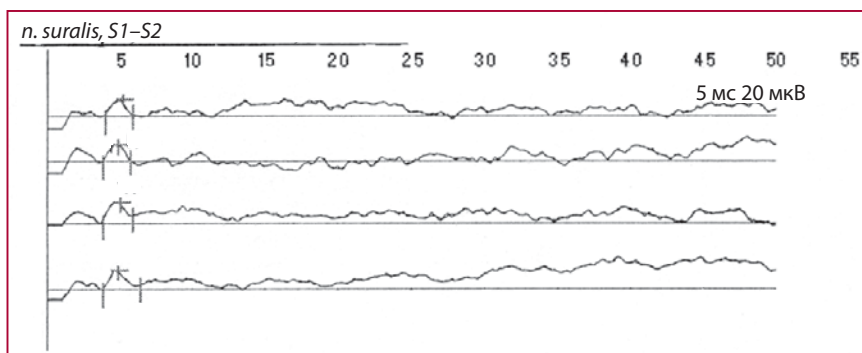
Четвертым диагностическим критерием POEMS-синдрома стала доказанная морфологически и иммуногистохимически БК.



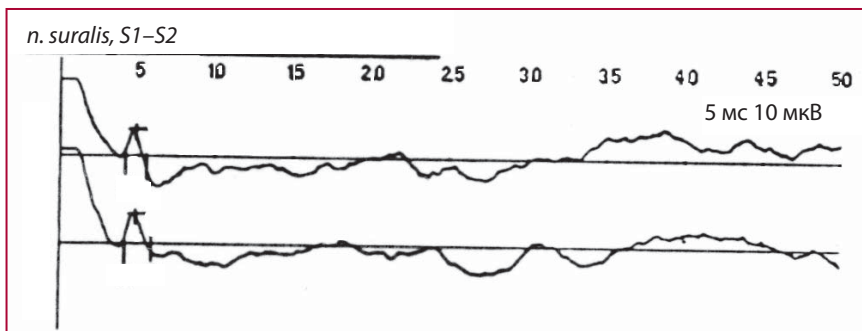
**Рис. 4.** Электронейромиограмма (моторная) больного С. в начале обследования. Нормальная скорость распространения возбуждения с малоберцового нерва на короткую мышцу стопы



**Рис. 5.** Электронейромиограмма (моторная) больного С. при развитии POEMS-синдрома. Снижение скорости распространения возбуждения с малоберцового нерва на короткую мышцу стопы, особенно в области предплюсны



**Рис. 6.** Электронейромиограмма (сенсорная) больного С. в начале обследования. Нормальная скорость распространения возбуждения при стимуляции икроножного нерва



**Рис. 7.** Электронейромиограмма (сенсорная) у больного С. при развитии POEMS-синдрома. Снижение скорости распространения возбуждения при стимуляции икроножного нерва

Пятый главный критерий диагностики POEMS-синдрома и его ведущий патогенетический элемент — активация продукции VEGF — был определен иммуногистохимически на срезах биопсированного лимфоузла уже спустя месяц от начала заболевания. При этом VEGF экспрессируется как эндотелием сосудов, так и практически всеми клетками лимфоузла (рис. 9).

Таким образом, у больного МБК наличие POEMS-синдрома было доказано одновременным присутствием всех пяти больших критериев. При этом ведущий патогенетический фактор VEGF интенсивно выявлялся в пораженной

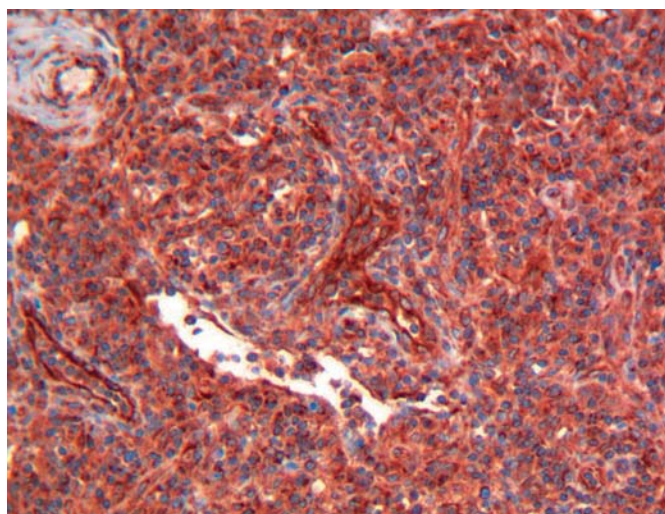
ткани уже в самом начале болезни, а неврологические симптомы появились через 8 мес. и становились более выраженными.

Из так называемых малых критериев диагностики POEMS-синдрома у нашего больного была выявлена органомегалия — увеличение селезенки, обнаруженное уже при первой госпитализации по результатам УЗИ брюшной полости. Зарегистрированная легочная гипертензия с увеличением давления в малом круге до 52 мм рт. ст. также служит одним из малых диагностических критериев POEMS-синдрома, а развившаяся на ее почве дилатация правого



**Рис. 8.** Рентгенограмма костей голени больного С. Усиление кортикальной пластинки трубчатых костей голени как отражение остеосклероза





**Рис. 9.** Экспрессия VEGF эндотелием сосудов и всеми клетками лимфоузла у больного С. Иммуногистохимическое исследование,  $\times 200$

желудочка, которая была зарегистрирована на ЭхоКГ, могла расцениваться как проявление одного из вариантов органомегалии — кардиомегалии.

Учитывая нарастающую у больного легочную гипертензию с развитием легочного сердца, ему было проведено исследование функции внешнего дыхания и газообмена. Установлено снижение газодиффузионной способности легких по DLCO в 2 раза — до 13,5 мл/мин/мм рт. ст. (в норме не менее 26,54 мл/мин/мм рт. ст.) за счет изменения свойств легочных мембран. Также выявлено увеличение общей емкости легких до 7,34 л (119 % от должной величины 6,17 л) и остаточного объема легких до 2,7 л (133,4 % от должной величины 2,02 л) при отсутствии признаков бронхообструкции и бронхоспазма.

Вторым малым критерием РОEMS-синдрома считали первоначально выраженный отек нижних конечностей и мошонки.

Третьим малым критерием РОEMS-синдрома стало развитие изолированной гонадной эндокринопатии. Исследование проводилось в динамике при первой госпитализации и спустя год после лечения. Полученные изменения гормонального фона касались только уровня: 1) тестостерона. В начале заболевания он был снижен до 1,96 нг/мл (норма у мужчин 2,8–8,0 нг/мл), а через год нор-

мализовался до 4,17 нг/мл; 2) ФСГ. В начале заболевания его уровень был повышен до 21,7 мМЕ/мл (норма у мужчин 1,5–12,4 мМЕ/мл) и сохранялся высоким (25,17 мМЕ/мл) спустя год; 3) ЛГ. В начале заболевания он был повышен до 14,75 мМЕ/мл (норма у мужчин 1,7–8,6 мМЕ/мл) и через год тоже сохранялся на высоком уровне — 13,8 мМЕ/мл.

Представленные результаты свидетельствуют о стойких признаках гонадной дисфункции гипофиза. Учитывая это, больному была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) области гипофиза с дополнительным контрастированием сосудов гипофиза.

По результатам МРТ от 25.02.2009 г. (рис. 10) гипофиз был уменьшен в размере за счет высоты (5,1 мм), а ткань гипофиза была неоднородна за счет наличия в нижнем левом отделе образования пониженной интенсивности округлой формы с диаметром 4,7 мм, с нечеткими, но ровными контурами. Это позволило сделать заключение о наличии у больного микроаденомы уменьшенного в размере гипофиза.

Результаты МРТ с контрастированием сосудов гипофиза магнетомом (рис. 11) подтвердили наличие в левых отделах гипофиза участка пониженного накопления контрастирующего вещества округлой формы с нечетким контуром размером 4,5 мм.

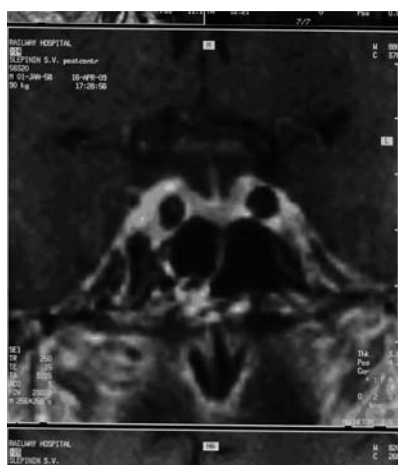
При проведении повторной МРТ через 5 мес. было установлено сохранение микроаденомы гипофиза и формирование ликворной кисты паутинной оболочки в его области (рис. 12).

Прижизненная диагностика сочетания гипофизарно-гонадной дисфункции с микроаденомой гипофиза, признаками уменьшения гипофиза в объеме и изменений паутинной сосудистой оболочки была выполнена нами впервые. Ранее описывалась только посмертная гипертрофия передней доли гипофиза у больной с нодальной формой множественной миеломы, осложнившейся РОEMS-синдромом [8]. Возможно, РОEMS-синдром действительно служит связующим звеном между склеротической формой множественной миеломы и МБК, о чем было высказано предположение ранее [2].

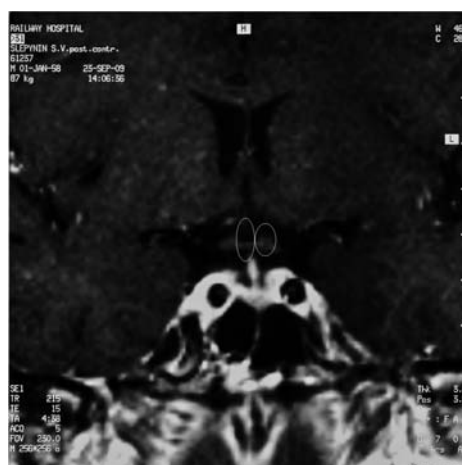
Таким образом, у представленного больного со смешанным гиалиново-плазматическим типом МБК осложнение в виде РОEMS-синдрома было доказано одновременным сочетанием всех пяти больших критериев (полинейропатия, моноклональная плазмоклеточная пролиферация  $\lambda$ - и  $\kappa$ -типов, сама БК, активация VEGF на срезах лимфоузлов и развитие остеосклероза) с тремя малыми критериями



**Рис. 10.** МР-томограмма микроаденомы гипофиза у больного С. (стрелкой показана микроаденома гипофиза)



**Рис. 11.** МР-томограмма микроаденомы гипофиза после контрастирования его сосудов у больного С.



**Рис. 12.** МР-томограмма гипофиза после контрастирования сосудов магнетомом у больного С. 25.09.2009 г. Сохраняющаяся микроаденома гипофиза отмечена малым овалом, а появившаяся ликворная киста паутинной оболочки — большим овалом

(полиорганомегалия, отеки и эндокринопатия) и четыремя так называемыми возможными изменениями (потеря массы тела, легочная гипертензия, рестриктивные изменения легких и признаки дистрофии миокарда).

Ввиду отсутствия стандартов для лечения МБК у нашего больного использовалась схема СНОР с общепринятыми дозировками препаратов. Однако интервал между курсами был увеличен до 2–3 мес. из-за опасений возможной активации HHV-8. Всего было проведено 6 курсов.

Для оценки эффекта лечения необходимо разделить клинико-лабораторные результаты лечения МБК и РОEMS-синдрома. Так, оценивая эффективность влияния схемы СНОР на МБК, следует отметить, что после 3 курсов у больного полностью нормализовалась температура тела. После 6 курсов нормализовались показатели крови: эритроциты —  $4,5 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин — 145 г/л, МСН — 32,5 пг, MCV средний объем эритроцита — 87 фл, лейкоциты —  $6,2 \times 10^9/л$ , базофилы — 1 %, эозинофилы — 1 %, палочкоядерные — 1 %, сегментоядерные — 71 %, лимфоциты — 24 %, моноциты — 2 %, СОЭ — 10 мм/ч.

При повторных исследованиях в процессе лечения и дальнейшего наблюдения за больным у него в крови была отмечена динамика ПЦР на ДНК HHV-8 и наличия антител IgG к HHV-8. Так, после 6 курсов СНОР первоначально положительная ПЦР на ДНК вируса в крови трансформировалась в отрицательную. Наоборот, исходный серонегативный ответ IgG сменился на слабоположительный. Спустя еще 6 мес., через 1,5 года клинического наблюдения, кровь больного сохранила признаки санации: ПЦР на ДНК HHV-8 была отрицательной с одновременным появлением серонегативного ответа IgG на HHV-8. У больного нормализовался уровень ИЛ-6 до 46 нг/мл.

Положительные лабораторные изменения сопровождалась исчезновением наружной лимфаденопатии, резким уменьшением внутренних лимфоузлов и нормализацией размера селезенки. На снимке брюшной полости и забрюшинного пространства видно, что селезенка не увеличена. Свободной жидкости в брюшной полости нет. В забрюшинном пространстве по-прежнему определяется множество лимфоузлов размером до 15 мм, количество их больше в нижних отделах брюшной полости. Также определяются лимфоузлы до 12 мм по ходу сосудов брюшной полости.

Аналогичная положительная динамика отмечена при КТ грудной полости: на КТ остаются увеличенными лимфоузлы: верхние и нижние парааортальные справа и слева — до 12 мм, а бифуркационные — до 10 мм. Инфильтративные изменения в легких отсутствуют, но с обеих сторон субплеврально сохраняются участки уплотненного интерстициального рисунка и мелкие очаги. Уплотнена междолевая плевра. Свободной жидкости в плевральной полости нет.

### Обсуждение клинического случая

Для диагностики БК достаточно морфологического исследования биопсированного лимфоузла. Проявления РОEMS-синдрома при МБК многообразны и могут одновременно включать различные клинические, электрофизиологические и лабораторные изменения. Разностороннее обследование больного позволило выявить их широкий диапазон. Анализ всей клинической картины показал, что на фоне СНОР-терапии достигнуто клиническое улучшение, совпавшее с нормализацией уровня ИЛ-6, стойкой отрицательной ПЦР на ДНК HHV-8 в крови и развитием серонегативной реакции сыворотки крови на HHV-8.

Лечебный эффект в отношении проявлений РОEMS-синдрома не имел такой однозначной положительной

динамики. Как было доказано ЭНМГ, главный для РОEMS-синдрома симптомокомплекс полинейропатии прогрессировал и оставался рефрактерным, несмотря на одновременную эффективность терапии МБК. Вторым по значимости диагностический критерий — плазмоклеточная моноклональность — также продолжал выявляться на фоне клинико-вирусологической ремиссии МБК. Определить повторно VEGF в срезах лимфоузлов в условиях полной редукции наружной лимфаденопатии было невозможно, а биопсия внутренних лимфоузлов при установленном диагнозе МБК не проводилась из-за отсутствия клинических показаний.

В отношении малых критериев РОEMS необходимо отметить, что массивные отеки ног и мошонки исчезли у больного после первого курса СНОР. Приведенные результаты КТ брюшной полости спустя год выявили нормализацию размера селезенки. Эндокринопатия имела неоднозначную динамику: уровень тестостерона нормализовался, но сохранялся высокий уровень в крови ФСГ и ЛГ, а также признаки микроаденомы гипофиза при повторной МРТ.

Лечение не повлияло на сниженные показатели газодиффузионной способности легких и их рестриктивные изменения. Более заметна была динамика со стороны сосудов малого круга кровообращения и размера полостей сердца. Так, давление в легочной артерии снизилось с 52 мм рт. ст. в октябре 2008 г. до 30 мм рт. ст. 05.10.2009 г, а фракция выброса левого желудочка возросла с 64 до 78 %, исчезли признаки регургитации крови в области митрального клапана.

Таким образом, симптомы РОEMS-синдрома оказались клинически более ригидными к воздействию СНОР-терапии, чем клинико-лабораторные проявления МБК, и не зависели от ликвидации вирусемии и нормализации уровня ИЛ-6.

Больной продолжает нами наблюдаться в течение 2 лет с момента заболевания. Полностью сохраняет работоспособность. При контрольном обследовании в мае 2010 г. лимфаденопатия сохраняется только в грудной и брюшной полостях, лимфоузлы не увеличиваются в размере по сравнению с представленными результатами КТ сразу после лечения. Температура, потеря массы тела, отеки, спленомегалия отсутствуют. ПЦР на ДНК HHV-8 в крови сохраняется отрицательной, но в сыворотке крови вновь стали определяться антитела к вирусу HHV-8. Давление в легочной артерии остается повышенным до 30 мм рт. ст. Одышки у больного нет, но появилось легкое изменение концевых фаланг пальцев рук по типу «бараньих палочек». Сохраняется гинекомастия. Повторной химиотерапии, кроме проведенных 6 курсов СНОР, больному не назначалось, его состояние расценивается как стойкая ремиссия.

### ВЫВОДЫ

1. БК диагностируется только морфологически по биопсии лимфоузла. Диагноз может быть поставлен уже при световой микроскопии с окраской гематоксилином и эозином по типичной картине реактивного лимфаденита, но со специфическим обильным развитием новых сосудов в фолликулах. Редкость заболевания служит причиной малого знакомства с этой патологией морфологов и клиницистов, которые не всегда могут правильно оценить имеющиеся симптомы и морфологическую картину, полученную при биопсии.

2. При постановке диагноза БК необходимо провести диагностику распространенности лимфаденопатии с целью определить форму заболевания: очаговая или многоцентро-

вая. Всем больным БК следует проводить вирусологическое исследование на ВИЧ-инфекцию, а также на присутствие ДНК HHV-8 в крови, что в дальнейшем позволит оценить эффект терапии.

3. У больных МБК со смешанным гистологическим вариантом может развиваться POEMS-синдром, при котором самыми ранними симптомами являются отеки и спленомегалия. Возможны симптомы в виде кардиомегалии и легочной гипертензии, которые ошибочно трактуются как результат увеличения лимфоузлов и лимфостаза.

4. Основными доказательствами наличия POEMS-синдрома служат изменения ЭНМГ по типу демиелинизирующей аксональной сенсорно-моторной полинейропатии и высокая экспрессия VEGF всеми клетками лимфоузла при иммуногистохимическом исследовании (при этом гистохимическая активация VEGF в ткани лимфоузла у нашего больного была установлена уже через месяц от начала болезни и совпадала с выраженным отечным синдромом). В развитии полинейропатии наиболее обоснованным представляется участие повышенного содержания ИЛ-6 в крови и активация синтеза VEGF (других причин развития полинейропатии не выявлено; полинейропатия у больного МБК имела отсроченное прогрессирующее развитие с мало выраженной неврологической симптоматикой).

5. Наличие моноклональных плазматических клеток выявляется только иммуноферментным анализом и обнаруживает одновременно  $\lambda$ - и  $\kappa$ -цепи. Нерезкие проявления моноклональности сочетаются с малоинтенсивными проявлениями полинейропатии (это отличало данное наблюдение от случаев тяжелых миастенических расстройств при развитии POEMS-синдрома у пациентов с остеосклеротической миеломой).

6. Стойкое повышение уровня ФСГ и ЛГ в крови сочетается с признаками персистирующей микроаденомы гипофиза, что делает показанным проведение МРТ гипофиза у всех больных с POEMS-синдромом.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Young N.S., Gerson S.L., High K.A. Clinical hematology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006: 322–4.
2. Dispenziery A. POEMS syndrome. Review. Blood Rev. 2007; 21(5): 285–99.
3. Castleman B., Town V. Case 40011. N. Engl. J. Med. 1954; 250(1): 26–30.
4. Меликян А.Л., Егорова Е.К., Карагулян С.Р. и др. Развитие опухоли из фолликулярных дендритных клеток при гиалиново-васкулярном варианте болезни Каслмана. Тер. арх. 2009; 7: 75–7.
5. Hsi E.D. Hematopathology. Philadelphia, 2007: 150–8.
6. Knowles D.M. (ed.) Neoplastic Hematopathology, 2nd edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 546–9.
7. Leger-Ravet M.B., Peuchman M., Deverque O. et al. Interleukin-6 gene expression in Castleman's Disease. Blood 1991; 78(11): 2923–30.
8. Клодзинский А.А., Рыжко В.В., Соркина О.М. и др. POEMS синдром (описание наблюдения и обзор литературы). Клин. онкогематол. 2008; 2: 145–55.
9. Menke D., Chadburn A., Cesarma E. et al. Analysis of human herpes virus 8 (HHV-8) Genom in HHV-8 v IL-6-expression in archives cases of Castleman Disease at low risk for HIV-infection. Am. J. Clin. Pathol. 2002; 117(2): 268–75.
10. Меликян А.Л., Капланская И.Б., Корнева Е.П., Франк Г.А. Болезнь Каслмана. Тер. арх. 2005; 7: 48–53.
11. Belec L., Mohamed Ali S., Antier F.-J. et al. Human herpes virus 8 infection in patient with POEMS syndrome associated multicentric Castleman disease. Blood 1999; 93(11): 3643–53.
12. Bardwick P.A., Zvaifler N.J., Gill G.N. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, and skin changes: the POEMS syndrome. Report on two cases and a review of the literature. Medicine (Baltimore) 1980; 4: 311–22.
13. Takao Naranishi, Itsuro Solue, Yasuo Toyokura et al. The Crow-Fucose syndrome: study of 102 cases in Japan. Neurology 1984; 34(6): 712–20.
14. Noritaco Shimisu, Hajime Akimoto, Akihito Nogami et al. Cardiomyopathy in case of Crow-Fucose syndrome. Jpn. Heart J. 1997; 38(6): 877–80.
15. Ribadeau-Dumas S., Tillie-Leblond J., Rose C. et al. Pulmonary hypertension associated with POEMS syndrom. Eur. Resp. J. 1996; 9(8): 1760–2.
16. Dispenzieri A., Kyle R.A., Lacy M.Q. et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. Blood 2003; 101(7): 2496–506.
17. Dispenzieri A., Moreno-Aspita A., Suarez G.A. et al. Peripheral blood stem cell transplantation in 16 patients with POEMS syndrom and review of literature. Blood 2004; 104(10): 3400–7.
18. Watanabe O., Arimura K., Kitajima I. et al. Greatly raised vascular-endothelial growth factor (VEGF) in POEMS syndrome. Lancet 1996; 347(9001): 702–3.
19. Mandler R.N., Kerrigan D.P., Smart J. et al. Castleman disease in POEMS syndrome with elevated interleukin-6. Cancer 1992; 69(11): 2697–703.
20. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома. Современный взгляд на проблему. Алматы, 2007; 480.