

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.423-079.4

БОЛЕЗНЬ КАСТЛЕМАНА И IgG4-АССОЦИИРОВАННАЯ ЛИМФАДЕНОПАТИЯ

Егорова Е.К., Суборцева И.Н., Плискунова Ю.В., Ковригина А.М., Меликян А.Л.

ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, 125167, Москва

Резюме. Неопухолевая лимфаденопатия может быть первым клиническим признаком таких редких заболеваний, как болезнь Кастлемана (БК) и IgG4-связанные заболевания (IgG4-СЗ). Диагностика IgG4-ассоциированной лимфаденопатии осложняется наличием как минимум 5 известных в настоящее время гистологических подтипов, требующих проведения дифференциальной диагностики с мультицентрической болезнью Кастлемана (МБК). Дифференциальная диагностика этих двух состояний: МБК и IgG4-СЗ основывается на синтезе клинико-лабораторных и морфологических данных. Среди 70 больных БК, наблюдавшихся в поликлиническом отделении Гематологического научного центра, у 5 (7%) выявлено сочетание мультицентрического плазмноклеточного варианта БК и IgG4-ассоциированной лимфаденопатии. Представлен краткий обзор литературы о двух редких нозологиях – МБК и IgG4-СЗ и их сочетании. Дано описание клинического случая синхронного развития этих болезней у молодого больного.

Ключевые слова: болезнь Кастлемана; IgG4-связанные заболевания.

CASTLEMAN'S DISEASE AND IgG4-ASSOCIATED LYMPHADENOPATHY

Egorova E.K., Subortseva I.N., Pliskunova Yu.V., Kovrigina A.M., Melikyan A.L.

Hematological Research Center, 125167, Moscow, Russia

Summary. Nontumorous lymphadenopathy can be the first clinical sign of such rare diseases as Castleman's disease (CD) and IgG4-associated diseases (IgG4—AD). The diagnosis of IgG4-associated lymphadenopathy is complicated by the presence of at least 5 histological subtypes known by the present time, which have to be differentiated from Castleman's multicenter disease (CMD). The differential diagnosis of these two conditions – CMD and IgG4-AD – is based on clinical laboratory and morphological data. Of the 70 patients with CD, observed at the outpatient department of Hematological Research Center, a combination of CD multicenter plasmocyte variant and IgG4-associated lymphadenopathy was detected in 5 (7%). A brief review of publications on two rare diseases – CMD and IgG4-AD and their combination – is presented. A clinical case with synchronous development of these diseases in a young patient is described.

Key words: Castleman's disease; IgG4-associated diseases.

Болезнь Кастлемана (БК), или ангиофолликулярная гиперплазия лимфатических узлов, характеризуется как редкое поликлональное лимфопролиферативное заболевание с непредсказуемым течением и риском трансформации в лимфому. Впервые она была описана доктором В. Castleman в 1954 г. [1] как случай неопухолевого поражения лимфатических узлов средостения, при гистологическом исследовании которых выявлялись редуцированные фолликулы с гиалинизированными герминальными центрами и выраженной васкуляризацией. В 1972 г. А. Kellerg и соавт. [2], проанализировав клинические и гистологические данные 182 больных, выделили 2 гистологических варианта болезни: гиалиноваскулярный и плазмноклеточный. Несмотря на хорошо очерченную гистологическую характеристику опухоли, диагностика и лечение БК остаются трудной задачей. Клинические особенности, течение заболе-

вания и его прогноз зависят от распространенности процесса: локальный (уницентрический) или генерализованный (мультицентрический) [3–7].

До настоящего времени этиология и патогенез БК неизвестны. В 1990-е годы возникла интерлейкин-6 (ИЛ-6)-опосредованная теория развития плазмноклеточного варианта БК, основанная на обнаружении в крови повышенной концентрации ИЛ-6 – плеоморфного цитокина. Было продемонстрировано, что ИЛ-6 продуцируется клетками герминальных центров гиперплазированных фолликулов при плазмноклеточном варианте БК, и его высокая концентрация в крови коррелирует с клиническими проявлениями болезни. Следующим этапом в изучении патогенеза БК было выявление нового вируса из группы герпесвирусов – герпесвируса 8-го типа (HHV8, или вируса саркомы Капоши). Это новый γ -герпесвирус 8-го типа, кодирующий в геноме клетки человека некоторые регуляторные белки и цитокины, в первую очередь вирусный гомолог ИЛ-6 – ВИЛ-6, который стимулирует выработку человеческого ИЛ-6 и эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor – VEGF), что ведет к неоангиогенезу в неопухолевых лимфатических узлах [6–9].

На основании морфологических особенностей выделяют гиалино-васкулярный, смешанно-

Для корреспонденции:

Егорова Елена Константиновна, врач-гематолог научно-клинического отделения стандартизации методов лечения ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России.

Адрес: 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4а.

Телефон: +7(495) 612-44-72

E-mail: helenegorova@mail.ru

Corresponding author:

Egorova Elena, haematologist (helenegorova@mail.ru).

клеточный и плазмноклеточный варианты БК. Классический, гиалиноваскулярный вариант болезни, как правило, локальный, имеет характерные морфологические особенности и длительное бессимптомное течение. Тотальное удаление опухоли при гиалиноваскулярном варианте БК приводит к излечению. Морфологические критерии диагностики смешанно-клеточного варианта нечетко очерчены, в литературе он упоминается нечасто. Он встречается в различных возрастных группах, гистологическая картина сочетает признаки гиалиноваскулярного и плазмноклеточного вариантов. Наиболее часто смешанно-клеточный вариант проявляется в форме абдоминальной лимфаденопатии с поражением одного или группы лимфатических узлов; вовлечение периферических лимфатических узлов и лимфатических узлов средостения происходит реже. Плазмноклеточный вариант является более агрессивным заболеванием и в большинстве случаев проявляется генерализованным поражением различных органов. У больных обычно отмечают системные проявления и изменения лабораторных показателей. Среди наиболее частых клинических симптомов следует отметить конституциональные симптомы (лихорадка, ночная потливость, слабость, похудание), генерализованную лимфаденопатию, гепато- и/или спленомегалию. Изменения лабораторных показателей включают в себя анемию, возможны как тромбоцитоз, так и тромбоцитопения, лейкоцитоз, гипергаммаглобулинемия, гипоальбуминемия, а также ускорение СОЭ, повышение концентрации белков острой фазы, таких как С-реактивный белок (СРБ), фибриноген и ИЛ-6. Мультицентрическая болезнь Кастлемана (МБК) может сочетаться с РОEMS-синдромом (полинейропатия, органомегалия, эндокринопатия, моноклональная секреция и кожные изменения), амилоидозом, множественной миеломой, неходжкинскими лимфомами, прогрессировать в саркому Капоши или злокачественную лимфому. Больным МБК требуется проведение системного цитостатического лечения. В отдельную группу относят ННВ-8-положительный (ННВ-8⁺) вариант МБК. В настоящее время доказано, что ННВ-8⁺-клетки при МБК имеют морфологические и иммунологические характеристики плазмобластов и могут экспрессировать IgM, чаще с рестрикцией λ -цепи, и с высокой долей вероятности трансформируются в истинную плазмобластную лимфому. Прогноз при этом варианте болезни неблагоприятный [3–9].

В настоящее время применяют множество методов лечения плазмноклеточного, мультицентрического вариантов БК: глюкокортикостероиды, химиотерапия, противовирусные препараты, интерферон α , антитела к ИЛ-6 (силтуксимаб), антитела к рецептору ИЛ-6 (тоцилизумаб), моноклональное антитело к CD20 (ритуксимаб). Вместе с тем рекомендации по выбору варианта лечения МБК отсутствуют, поскольку стандартных протоколов терапии не

существует. Терапия гиалиноваскулярного варианта БК направлена на тотальное хирургическое удаление вовлеченных лимфатических узлов [3, 5–7, 10].

IgG4-связанное заболевание

В последние десятилетия в клинической практике врачей появилась «новое заболевание». Это IgG4-связанное заболевание (IgG4-C3), которое объединило разные болезни, ранее рассматриваемые как отдельные нозологические формы с многообразными клиническими проявлениями, но имеющие одинаковые лабораторные и морфологические признаки: увеличение в сыворотке крови иммуноглобулина G (IgG) подкласса 4, морфологически – фиброз, лимфоплазмочитарная инфильтрация органов и тканей с обилием IgG4⁺-плазматических клеток, примесью эозинофилов, формированием облитерирующего флебита [11]. Еще в 1980-х годах в литературе появились первые сообщения, которые описывали отдельные клинические случаи IgG4-C3 [12–16]. Лишь в 2010 г. на основании обобщения всех описанных случаев в Японии был принят термин IgG4-C3 [17–19]. В 2011 г. в Бостоне врачи разных специальностей обменялись накопленным по данной проблеме опытом, были согласованы основные термины, намечены пути дальнейшего изучения этой болезни [20–23].

IgG4-C3 имеет сходные клинические характеристики с неходжкинскими лимфомами, МБК и иммуноопосредованными состояниями и может протекать как хронический склерозирующий сиалоаденит, тиреоидит Риделя, плазмноклеточная гранулема легких и другие поражения легочной ткани, плазмноклеточный мастит, аутоиммунный/иммунный гепатит, тубулоинтерстициальный нефрит, простатит, воспалительная аневризма аорты, генерализованная лимфаденопатия, поражения кожи, болезнь Микулитча, склерозирующий псевдотумор орбит, склерозирующий холангит, аутоиммунный панкреатит типа I, фиброз брюшинного пространства (болезнь Ормонда) [11, 24, 25]. Каждое из этих заболеваний может возникать самостоятельно или в различных сочетаниях.

Патогенез IgG4-C3 в настоящее время неясен. Изучается влияние на развитие болезни генетических предрасполагающих факторов, таких как наличие субтипов HLA-DRB1*0405, HLA-DQB*0401 [26]. Изучение иммунного статуса больных IgG4-C3 показало, что у них преобладает Th2-иммунный ответ. Нарушения иммунной регуляции и преобладание иммунного ответа по Th2-типу приводят к избыточному усилению синтеза IgG4. IgG является основным фактором гуморального звена иммунной защиты, противодействующей развитию в организме инфекционных процессов, и составляет 70–80% от всех классов Ig. В ходе развития иммунного ответа после синтеза специфических антител класса M активированные B-клетки переключаются на синтез Ig класса G. T-клеточная стимуляция мононуклеарных клеток в первую очередь способствует

Таблица 1

Гистологические подтипы IgG4-ассоциированной лимфаденопатии

Под-тип	Гистологический тип	Распределение IgG4 ⁺ -плазматических клеток	Лимфаденопатия
I	Мультицентрическая болезнь Кастанелана	Межфолликулярное	Системная
II	Реактивная фолликулярная гиперплазия	Межфолликулярное	Локальная
III	Паракортикальная гиперплазия с пролиферацией иммунобластов	Межфолликулярное	Системная
IV	ПТЗЦ-тип	Интрафолликулярное	Локальная/системная
V	Воспалительная псевдоопухоль	Межфолликулярное	Локальная

увеличению синтеза ряда цитокинов: ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13, под действием которых происходит стимуляция пролиферации В-лимфоцитов, плазматических клеток, фибробластов и как следствие этого гиперпродукция IgG4 и IgE (у этих Ig общие механизмы синтеза), фиброз и склероз пораженного органа. Таким образом, триггером в развитии IgG4-C3 могут служить различные аутоиммунные состояния. Например, различные атопические формы аллергии и иммуноопосредованные состояния [11, 21].

Морфологической особенностью IgG4-C3 является инфильтрация лимфатических узлов IgG4⁺-поликлональными плазматическими клетками. Выделяют 5 основных гистологических подтипов IgG4-ассоциированной лимфаденопатии: напоминающие МБК, реактивную фолликулярную гиперплазию, паракортикальную гиперплазию с пролиферацией иммунобластов, тип прогрессивно трансформирующегося зародышевого центра и тип, напоминающий воспалительную псевдоопухоль [12–14, 22–24]. Клональная перестройка генов Ig не характерна для этих заболеваний (табл. 1).

На основании клинико-морфологических изменений разработаны и опубликованы диагностические критерии IgG4-C3:

– серологические (IgG4 сыворотки крови более 1,35 г/л);

– гистологические (фиброз, облитерирующий флебит, инфильтрация лимфоцитами и IgG4⁺-плазматическими клетками; при соотношении IgG4/IgG плазматических клеток более 40%) [16]. Так как патогенез IgG4-C3 представляет собой сложный процесс, а клинические проявления неспецифичны, то для постановки диагноза IgG4-C3 необходимо расширенное обследование пациента для определения других диагностических маркеров [24, 25, 27].

До настоящего времени не существует разработанных схем лечения IgG4-C3. Показания к началу терапии зависят от варианта IgG4-C3 и состояния пациента. К используемым препаратам относятся: глюкокортикостероидные гормоны (преднизолон 40 мг/сут) и/или иммунодепрессанты (циклофосфан, азатиоприн, микофенолата мофетил, 6-меркаптопурин, метотрексат). Появились сообщения о применении моноклональных антител, в частности ритуксимаба, как в виде монотерапии, так и в сочетании с цитостатическими средствами. Наибольшую эффективность в лечении этих пациентов показала схема ритуксимаб + преднизолон [28–30].

Так как при первом подтипе IgG4-связанной лимфаденопатии отмечаются сходные с МБК клинические проявления, дифференциальная диагностика МБК и IgG4-ассоциированной лимфаденопатии представляет значительные трудности. При IgG4-C3, в отличие от МБК, отсутствуют В-симптомы (лихорадка, усталость, похудание и ночная потливость), из лабораторных тестов изменены только концентрации IgG и IgE, у пациентов часто наблюдается длительный положительный ответ на лечение глюкокортикостероидными гормонами. Кроме того, при исследовании биопсированного лимфатического узла МБК и IgG4-C3 выявляется сходная морфологическая картина. Все вышесказанное обуславливает необходимость определения уровня сывороточного IgG, IgG4 и IgE для установления окончательного диагноза.

Описание клинического наблюдения

В научно-клиническом отделении амбулаторно-поликлинической помощи ФГБУ Гематологический научный центр (ГНЦ) Минздрава России в течение последних 10 лет наблюдаются 70 больных МБК. Среди них у 5 (7%) пациентов с подтвержденным диагнозом МБК, плазматический вариант, при иммунохимическом исследовании белков сыворотки крови была выявлена высокая концентрация IgE (более 10 норм) и IgG. Это явилось показанием для проведения дальнейших диагностических исследований.

Представляем клиническое наблюдение случая сочетания МБК и IgG4-ассоциированной лимфаденопатии.

Больной М., 30 лет, с детских лет наблюдался гематологами по поводу носовых кровотечений, увеличенных периферических лимфатических узлов и спленомегалии. В 2009 г. в возрасте 26 лет появилась отечность век и орбит обоих глаз. За медицинской помощью впервые обратился в 2010 г. с вышеописанными жалобами. В анализах крови – повышенная СОЭ до 40 мм/ч (норма 0–20 мм/ч), гиперпротеинемия до 90 г/л (норма до 85 г/л). Анализ мочи – протеинурия до 0,99 г/л (норма до 0,033 г/л). В 2011 г. был обследован в ГНЦ с подозрением на лимфо-пролиферативное заболевание.

При объективном осмотре выявлены двусторонний экзофтальм, увеличение всех групп периферических лимфатических узлов, сливающихся в конгломераты, отдельные лимфатические узлы максимальным размером до 3 см. В периферической крови отмечены эозинофилия до 19% (норма 0–5%) при нормальном уровне других показателей, повышение сывороточных концентраций ферментов – аспартатаминотрансферазы 53 ЕД/л (норма до 20 ЕД/л); аланинаминотрансферазы 61 ЕД/л (норма до 40 ЕД/л), лактатдегидрогеназы 995 ЕД/л (норма 140–280 ЕД/л).



Компьютерная томография орбит больного М. Болезнь Кастлемана, плазмоклеточный, мультицентрический, HHV-8-отрицательный вариант/IgG4-связанное заболевание.

Стрелками показаны ретробульбарные образования.

а – до лечения; б – после лечения.

При иммунохимическом исследовании белков сыворотки крови и мочи уровень поликлонального IgG превышал норму в 2,3 раза – 554 МЕ/мл (норма 95–235 МЕ/мл), отмечено увеличение IgK и IgL без признаков моноклональной секреции. На серии компьютерных томограмм (КТ) орбит и органов грудной клетки определялись двусторонний симметричный экзофтальм (+1 см), увеличение слезных желез, инфильтрация ретробульбарной клетчатки, увеличение аксиальных лимфатических узлов, претрахеальных и субаортальных лимфатических узлов до 1,7 см, бифуркационных – до 2,4 см; в переднем средостении лоцировалось образование 4×5,3 см (см. рисунок, а). По данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости была выявлена гепатомегалия за счет правой доли печени – до 169×106 мм; спленомегалия (размер селезенки 190×74 мм), увеличение внутрибрюшных лимфатических узлов. 10.02.11 была выполнена эксцизионная биопсия шейного лимфатического узла.

По результатам гистологического и иммуногистохимического исследований удаленного лимфатического узла был диагностирован плазмоклеточный вариант болезни Кастлемана (ИЛ-6⁺, HHV-8⁻). В рамках проводимого в России клинического исследования пациенту была проведена этиопатогенетическая терапия силтуксимабом (антагонист ИЛ-6) с частичным эффектом: уменьшились

периферические лимфатические узлы, нормализовались концентрации общего белка, эозинофилов и СОЭ. Вместе с тем сохранялись экзофтальм, гипергаммаглобулинемия и спленомегалия. С 2011 г. по 2013 г. состояние больного сохранялось удовлетворительным, за медицинской помощью не обращался. С января 2013 г. отметил появление слабости, потливости, онемение кончиков пальцев (больше справа), усиление слезотечения.

При осмотре обращали на себя внимание экзофтальм и обильное слезотечение, пальпировались все группы периферических лимфатических узлов от 1 до 4 см, подвижные, плотные, безболезненные. Обследование выявило в клиническом анализе крови повышение СОЭ до 61 мм/ч, в биохимическом анализе крови – дальнейшее нарастание гиперпротеинемии до 113 г/л, дисгаммаглобулинемию – альбумин 33 г/л (норма 35–52 г/л), глобулин 80 г/л (норма 25–33 г/л); соотношение альбумин/глобулины 0,4 (норма 1,2–2), повышение концентрации IgG4 в сыворотке крови в 36,5 раза выше нормы – более 73 г/л (норма до 2 г/л), а IgG в 2,2 раза – более 37,4 г/л (норма 8–17 г/л). При иммунохимическом исследовании белков сыворотки крови и мочи выявлены высокая концентрация β_2 -микроглобулина – 5,4 мг/л (норма до 2,4 мг/л), резкое повышение концентрации IgE до 3960 кЕД/л (норма до 135 кЕД/л), снижение концентрации IgM до 33 МЕ/л (норма 60–405 МЕ/л). При морфологическом исследовании вовлечения костного мозга не обнаружено. По данным УЗИ органов брюшной полости: гепатомегалия за счет правой доли – 169×95 мм, дальнейшее увеличение размера селезенки до 200×74 мм, появление эхографических признаков инфильтративного процесса собирательной системы обеих почек, имелись изменения, указывавшие на возможность специфической инфильтрации чашечно-лоханочной системы с обеих сторон.

Больному была выполнена повторная биопсия шейного лимфатического узла, при гистологическом исследовании биоптата вновь выявлена морфологическая картина, соответствующая БК, плазмоклеточному варианту. При иммуногистохимическом исследовании реакция с антителом к HHV-8 была отрицательная, IgG4 > IgG > 50%. Данная морфологическая картина и иммунофенотип характеризуют плазмоклеточный вариант БК, ассоциированный с большим количеством IgG4⁺-плазматических клеток.

Таким образом, на основании имевшихся у больного слабости, потливости, генерализованной периферической, внутрибрюшной и внутригрудной лимфаденопатии, гепатоспленомегалии, повышения СОЭ, гиперпротеинемии и гипергаммаглобулинемии, гистологического и иммуногистохимического исследований биопсированного лимфатического узла был установлен диагноз БК (HHV8⁻), плазмоклеточный, мультицентрический вариант. Наличие двустороннего симметричного поражения слезных желез с формированием экзофтальма, высокие концентрации в сыворотке крови IgG, IgG4 и IgE, симметричное инфильтративное поражение чашечно-лоханочной системы обеих почек позволили установить у больного и IgG4-C3 (табл. 2).

С мая по сентябрь 2013 г. больному было проведено 6 курсов химиотерапии по программе R-VCD (ритуксимаб, бортезомиб, циклофосфан, дексаметазон). Лечение переносил удовлетворительно. При обследовании после проведенного цитостатического лечения отмечена положительная динамика в виде купирования клинических проявлений: нормализации концентрации общего белка,

Таблица 2

Наличие у больного М. признаков, характерных для мультицентрической болезни Кастлемана и IgG4-связанного заболевания

Болезнь Кастлемана	IgG4-связанное заболевание
В-симптомы	-
Тромбоцитопения	↑ IgG4
↑ СОЭ	↑ IgG
Гиперпротеинемия	↑ IgE
↑ β ₂ -микроглобулин	Двусторонний экзофтальм
Генерализованная лимфаденопатия	Генерализованная лимфаденопатия
Гипергаммаглобулинемия	Гипергаммаглобулинемия

сокращения размера селезенки, а также периферических, внутригрудных и внутрибрюшных лимфатических узлов, уменьшения выраженности экзофтальма; слабости, потливости, слезотечения (см. **рисунок, б**). Однако концентрации IgG, IgG4 и IgE в сыворотке крови оставались выше нормы в 2 раза. Учитывая наличие у больного двух заболеваний, незначительный эффект от проведенной ранее патогенетической терапии силтуксимабом мультицентрического варианта БК, было решено назначить в качестве длительной поддерживающей терапии ритуксимаб в дозе 375 мг на 1 м² поверхности тела 1 раз в 2 мес. Стадирование через 6 мес терапии ритуксимабом показало дальнейшее уменьшение периферических лимфатических узлов, селезенки, жировые изменения внутригрудных лимфатических узлов и отсутствие увеличенных внутрибрюшных узлов, нормализацию размера печени, концентраций IgG и IgG4 в сыворотке крови, фиброз параорбитальной клетчатки. В значительно меньшей степени регрессировали инфильтративные изменения чашечно-лоханочной системы обеих почек.

Таким образом, БК и IgG4-СЗ являются болезнями, сходными по клинической картине и течению, однако имеют ряд морфологических и лабораторных особенностей, которые позволяют провести дифференциальную диагностику и выбрать вариант терапии.

Генерализованная лимфаденопатия является общим симптомом у больных с МБК и IgG4-СЗ. Исследования последних лет, направленные на изучение IgG4-СЗ, позволили очертить спектр патологических состояний, протекающих с одинаковыми симптомами, такими как повышение концентраций IgG, IgG4 и IgE в сыворотке крови и наличие в пораженных органах фиброза и лимфоплазмочитарной инфильтрации с высоким содержанием IgG4⁺ зрелых плазматических клеток. Ряд случаев с характеристиками IgG4-СЗ протекает с наличием других клинико-лабораторных изменений, не свойственных данной группе болезней: лейкоцитоза, анемии, гипоальбуминемии, гиперпротеинемии, повышения СОЭ, повышенных концентраций ИЛ-6 и СРБ, которые в большей степени характерны для МБК. Объединяло эти случаи морфологическое сходство в биопсированных лимфатических узлах.

При анализе показателей 70 пациентов с диагностированной БК в ГНЦ у 5 (7%) было отмечено

Таблица 3

Клинико-лабораторные характеристики IgG4-связанного заболевания и гипер-ИЛ-6-синдромов

Показатель	IgG4-связанное заболевание	Гипер-ИЛ-6-синдромы
Сывороточный иммуноглобулин	IgG, IgG4, IgE – повышены	IgG, IgG1, IgG4, IgA, IgM – норма (немного повышены); IgE – норма
Сывороточный уровень IgG4/IgG	Повышен	Нормальный (немного повышен)
Сывороточный ИЛ-6	Нормальный (немного повышен)	Повышен
Сывороточный СРБ	Нормальный (немного повышен)	Повышен
Тромбоцитоз	Нет	Да
Анемия	Нет	Да
Гипоальбуминемия	Нет	Да
Гипохолестеринемия	Нет	Да

сочетанное увеличение сывороточных концентраций IgG и IgE. Обращало на себя внимание сходство этих случаев – все больные предъявляли жалобы на слабость, потливость, наличие генерализованной лимфаденопатии, пальпировались все группы периферических лимфатических узлов, по данным КТ имелись внутригрудная и внутрибрюшная лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, в анализах крови отмечались лейкоцитоз, ускорение СОЭ, концентрации СРБ и гипергаммаглобулинемия, у 2 больных был выраженный симметричный экзофтальм за счет наличия псевдоопухолей орбит. С целью верификации диагноза всем была выполнена экцизионная биопсия лимфатического узла, при гистологическом исследовании биоптата выявлялась картина, соответствующая плазмноклеточному варианту БК. Поскольку с такими изменениями протекают IgG4-СЗ, у больных были выполнены исследования на определение концентрации IgG4 в сыворотке крови и экспрессии IgG4-позитивных плазматических клеток в биоптате лимфатического узла. У всех 5 больных эти показатели были выше нормы и соответствовали диагностическим для установления диагноза IgG4-СЗ.

Таким образом, существует группа пациентов с признаками БК и IgG4-СЗ, имеющая ряд клинико-лабораторных особенностей, которые позволяют провести между ними разделительную черту (**табл. 3**).

IgG4-СЗ характеризуется вовлечением всех групп лимфатических узлов, поликлональной гипериммуноглобулинемией, появлением в крови аутоантител и отсутствием клинических симптомов. В то же время МБК дебютирует с конституциональными симптомами (потливость, похудение, субфебрилитет) и выраженными изменениями лабораторных показателей (анемия, тромбоцитоз или тромбоцитопения, лейкоцитоз, повышение СОЭ, концентрации белков острой фазы воспаления). Как правило, лимфаденопатия при МБК сопровождается гепато- или/и спленомегалией [31, 32].

Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует трудность дифференциальной диагностики между IgG4-СЗ и МБК, в связи с тем, что БК является редкой нозологией, а случаи ее сочетания с IgG4-СЗ единичны. Возможно, отсутствие эффекта от лечения МБК антагонистом ИЛ-6 (силтуксимабом) обусловлено наличием IgG4-СЗ. Проведенная химиотерапия, включающая глюкокортикостероидные гормоны, оказалась максимально эффективной.

Таким образом, встречаются случаи сочетания у одного больного 2 болезнями – БК и IgG4-СЗ. Для дифференциальной диагностики таких заболеваний необходимо проводить полное клинико-инструментальное и лабораторное обследование и использовать приведенные выше диагностические критерии. Наличие двух заболеваний предполагает интенсификацию лечения и применение химиотерапии с последующим поддерживающим лечением или глюкокортикостероидными гормонами, или ритуксимабом [28–30].

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

- Castleman B., Towne V.W. Case records of the Massachusetts General Hospital: case N40231. *N. Engl. J. Med.* 1954; 250(23): 1001–5.
- Keller A.R., Hochholzer L., Castleman B. Hyaline-vascular and plasma-cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other locations. *Cancer.* 1972; 29(3): 670–83.
- Меликян А.Л., Капланская И.Б., Корнева Е.П., Франк Г.А. Болезнь Кастлемана. *Терапевтический архив.* 2005; 7: 48–53. [Melikyan A.L., Kaplanskaya I.B., Korneva E.P., Frank G.A. Castleman's disease. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2005; 7: 48–53]. (in Russian)
- Меликян А.Л. Болезнь Кастлемана. В кн.: Воробьев А.И., Кременецкая А.М., ред. *Атлас опухолей лимфатической системы.* М.: Ньюдиамед; 2007: 259–62. [Melikyan A.L. Castleman's disease. In: Vorob'ev A.I., Kremetskaya A.M., eds. *Atlas of tumors of the lymphatic system.* Moscow: N'yudiamed; 2007: 259–62]. (in Russian)
- Casper C. The aetiology and management of Castleman disease at 50 years: translating pathophysiology to patient care. *Br. J. Haematol.* 2005; 129(1): 3–17.
- Talat N., Schulte K.M. Castleman's disease: systematic analysis of 416 patients from the literature. *Oncologist.* 2011; 16(9): 1316–24. doi: 10.1634/theoncologist.2011-0075.
- Saeed-Abdul-Rahman I., Al-Amri A.M. Castleman disease. *Korean J. Hematol.* 2012; 47(3): 163–77. doi: 10.5045/kjh.2012.47.3.163.
- Cai Q., Verma S.C., Lu J., Robertson E.S. Molecular biology of Kaposi's sarcoma herpesvirus and related oncogenesis. *Adv. Virus Res.* 2010; 78: 87–142. doi: 10.1016/B978-0-12-385032-4.00003-3.
- El-Osta H.E., Kurzrock R. Castleman's disease: from basic mechanisms to molecular therapeutics. *Oncologist.* 2011; 16(4): 497–511. doi: 10.1634/theoncologist.2010-0212.
- Nishimoto N., Kanakura Y., Aozasa K., Johkoh T., Nakamura M., Nakano S. et al. Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman's disease. *Blood.* 2005; 106(8): 2627–32.
- Седышев С.Х., Васильев В.И., Ковригина А.М., Насонов Е.Л. IgG4-связанное системное заболевание. Современный взгляд на «старые» болезни. *Научно-практическая ревматология.* 2012; 54(5): 64–72. [Sedyshhev S.Kh., Vasil'ev V.I., Kovrigina A.M., Nasonov E.L. IgG4-related autoimmune disease. Modern view of the «old» disease. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2012; 54(5): 64–72]. (in Russian)
- Kawaguchi K., Koike M., Tsuruta K., Okamoto A., Tabata I., Fujita N. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis: a variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas. *Hum. Pathol.* 1991; 22(4): 387–95.
- Yoshida K., Toki F., Takeuchi T., Watanabe S.I., Shiratori K., Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.* 1995; 40(7): 1561–8.
- Hamano H., Kawa S., Horiuchi A., Unno H., Furuya N., Akamatsu T., et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344(10): 732–8.
- Kamisawa T., Funata N., Hayashi Y., Eishi Y., Koike M., Tsuruta K., et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J. Gastroenterol.* 2003; 38(10): 982–4.
- Yamamoto M., Takahashi N., Sugai S., Imai K. Clinical and pathological characteristics of Mikulicz's disease (IgG4-related plasmacytic exocrinopathy). *Autoimmun. Rev.* 2005; 4(4): 195–200.
- Sarles H., Sarles J.C., Muratore R., Guieu C. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas – an autonomous pancreatic disease? *Am. J. Dig. Dis.* 1961; 6(7): 688–98.
- Comings D.E., Skubi K.B., van Eyes J., Motulsky A.G. Familial multifocal fibrosclerosis. Findings suggesting that retroperitoneal fibrosis, mediastinal fibrosis, sclerosing cholangitis, Riedel's thyroiditis, and pseudotumor of the orbit may be different manifestations of a single disease. *Ann. Intern. Med.* 1967; 66(5): 884–92.
- Nakano S., Takeda I., Kitamura K., Watahiki H., Limuma Y., Takenaka M. Vanishing tumor of the abdomen in patient with Sjogren's syndrome. *Am. J. Dig. Dis.* 1978; 23(Suppl.): 75S–9S.
- Deshpande V., Zen Y., Chan J.K., Yi E.E., Sato Y., Yoshino T., et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod. Pathol.* 2012; 25(9): 1181–92. doi: 10.1038/modpathol.2012.72.
- Zen Y., Fujii T., Harada K., Kawano M., Yamada K., Takahira M., Nakanuma Y. Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. *Hepatology.* 2007; 45(6): 1538–46.
- Cheuk W., Yuen H.K., Chu S.Y., Chiu E.K., Lam L.K., Chan J.K. Lymphadenopathy of IgG4-related sclerosing disease. *Am. J. Surg. Pathol.* 2008; 32(5): 671–81.
- Grimm K.E., Barry T.S., Chizhevsky V., Hii A., Weiss L.M., Siddiqi I.N., et al. Histopathological findings in 29 lymph node biopsies with increased IgG4 plasma cells. *Mod. Pathol.* 2012; 25(3): 480–91. doi: 10.1038/modpathol.2011.177.
- Stone J.H., Zen Y., Deshpande V. IgG4-related disease. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366(6): 539–51. doi: 10.1056/NEJMra1104650.
- Stone J.H., Khosroshahi A., Deshpande V., Chan J.K., Heathcote J.G., Aalberse R., et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum.* 2012; 64(10): 3061–7. doi: 10.1002/art.34593.
- Kawa S., Ota M., Yoshizawa K., Horiuchi A., Hamano H., Ochi Y., et al. HLA DRB1*0405-DQB1*0401 haplotype is associated with autoimmune pancreatitis in the Japanese population. *Gastroenterology.* 2002; 122(5): 1264–9.
- Umehara H., Okazaki K., Masaki Y., Kawano M., Yamamoto M., Saeki T., et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod. Rheumatol.* 2012; 22(1): 21–30. doi: 10.1007/s10165-011-0571-z.
- Kamisawa T., Shimosegawa T., Okazaki K., Nishino T., Watanabe H., Kanno A., et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut.* 2009; 58(11): 1504–7. doi: 10.1136/gut.2008.172908.
- Kamisawa T., Okazaki K., Kawa S., Shimosegawa T., Tanaka M. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: III. Treatment and prognosis of AIP. *J. Gastroenterol.* 2010; 45(5): 471–7. doi: 10.1007/s00535-010-0221-9.
- Khosroshahi A., Bloch D.B., Deshpande V., Stone J.H. Rituximab therapy leads to rapid decline of serum IgG4 levels and prompt clinical improvement in IgG4-related systemic disease. *Arthritis Rheum.* 2010; 62(6): 1755–62. doi: 10.1002/art.27435.
- Sato Y., Kojima M., Takata K., Morito T., Asaoku H., Takeuchi T., et al. Systemic IgG4-related lymphadenopathy: a clinical and pathologic comparison to multicentric Castleman's disease. *Mod. Pathol.* 2009; 22(4): 589–99. doi: 10.1038/modpathol.2009.17.
- Sato Y., Notohara K., Kojima M., Takata K., Masaki Y., Yoshino T. IgG4-related disease: historical overview and pathology of hematological disorders. *Pathol. Int.* 2010; 60(4): 247–58. doi: 10.1111/j.1440-1827.2010.02524.x.

Поступила 20.06.14

Received 20.06.14