

**POEMS syndrome (a case report and literature review)**

*A. A. Klodzinskiy, V. V. Ryzhko, O. M. Sorkina, I. B. Kaplan-skaja, E. A. Semyonova, E. J. Varlamova, M. Z. H. Aleksanjan, M. S. Sataeva*

**Summary:**

We present a case report of 42 years old woman, who suffered from POEMS syndrome for a long time. The effect of treatment combination of thalidomide and dexamethasone was unsuccessful. Immunosuppression and heavy infectious complications have led to a lethal outcome.

**Keywords:**

POEMS syndrome, polyneuropathy, monoclonal gammopathy, hepatomegaly, splenomegaly, primary hypothyroidism, primary hypogonadism, lymphadenopathy, plasmocytoma, thalidomide, dexamethasone.

Hematology Research Center, Moscow

Контакты: [sajberex@gmail.com](mailto:sajberex@gmail.com)

Принято в печать: 19 мая 2008 г.

## POEMS-синдром (описание наблюдения и обзор литературы)

*А. А. Клодзинский, В. В. Рыжко, О. М. Соркина, И. Б. Капланская, Е. А. Семенова, Е. Ю. Варламова, М. Ж. Александян, М. С. Сатаева*

## РЕФЕРАТ

Приводится обзор литературы и собственное наблюдение длительного течения POEMS-синдрома у пациентки 42 лет. Терапия талидомидом и дексаметазоном имела минимальный клинический эффект. Иммуносупрессия и тяжелые инфекционные осложнения привели к летальному исходу.

**Ключевые слова**

POEMS-синдром, полинейропатия, моноклональная гаммапатия, гепатомегалия, спленомегалия, первичный гипотиреоз, первичный гипогонадизм, лимфаденопатия, плазмоцитомы, талидомид, дексаметазон.

## ВВЕДЕНИЕ

В 1956 г. старший медицинский регистратор Бристольской королевской больницы R. S. Crow описал двух больных с плазмоцитомой, у которых имела тяжелая полинейропатия в сочетании с рядом других признаков, включающих пигментацию кожи, симптом белых ногтей, лимфаденопатию, значительное снижение массы тела [1]. В обоих случаях при электрофорезе белков сыворотки крови М-градиент не выявлялся, протеинурия Бенс-Джонса также отсутствовала. Тем не менее однозначно исключить наличие моноклональной гаммапатии в каждом из описанных случаев на тот период времени было невозможно, поскольку еще не использовались более чувствительные методы идентификации моноклональных иммуноглобулинов и их фрагментов, позволяющие определить даже следовые количества.

R. S. Crow провел ретроспективную оценку клинической картины у всех пациентов с множественной миеломой, которые лечились в клинике за последние 5 лет, и пришел к заключению, что сочетание плазмноклеточной опухоли с полинейропатией не является большой редкостью, поскольку наблюдалось у 2 из 14 пациентов. Автор подчеркивал, что объяснить поражение

нервов первичным амилоидозом, который может сочетаться с миеломой и часто сопровождается полинейропатией, в данном случае нельзя, поскольку гистологическое исследование кожного мышечного лоскута и периферического нерва с окраской Конго-рот дало отрицательный результат. Гиперпигментация кожи, изменение цвета ногтей и другие симптомы были расценены автором как паранеопластические проявления, связанные с плазмоцитомой.

Клинические наблюдения, приведенные R. S. Crow, могли остаться казуистическими, если бы не японские исследования. В 1968 г. S. Shimpo наблюдал пациента с полинейропатией, плазмоцитомой и эндокринными нарушениями [2]. В 1974 г. K. Takatsuki и соавт. описали ассоциацию миеломы как с эндокринопатией, так и с гиперпигментацией кожи. Они впервые постулировали, что подобное сочетание может быть новым синдромом [3]. Позже ими был приведен подробный обзор 32 случаев заболевания.

Столь частое выявление данного синдрома у жителей японских островов привело к появлению одного из названий заболевания — японская системная болезнь, которое используется и отечественными авторами [4]. Однако, как показали более поздние исследования, частота встречаемости синдрома в

других этнических группах сопоставима с распространенностью у японцев [5, 6].

Для обозначения данного заболевания в 1980 г. Р. А. Bardwick и соавт. [7] предложили акроним POEMS, представляющий собой аббревиатуру, образованную из первых букв английских названий наиболее типичных признаков:

**P**olyneuropathy — полинейропатия;

**O**rganomegaly — органомегалия;

**E**ndocrinopathy — эндокринопатия;

**M** protein — М-градиент;

**S**kin changes — кожные изменения.

Звучность, простота и легкость запоминания аббревиатуры обеспечили ее широкое распространение в медицинской литературе, несмотря на то что в сокращении не получили отражения некоторые важные признаки, включающие склеротические изменения костей, частое наличие болезни Кастанеллана, а также кахексию, водянку полостей, тромбоз. Несмотря на эти известные ограничения, данный акроним практически вытеснил более ранние эпонимические названия заболевания (синдром Crow—Fukase, болезнь Takatsuki).

### Клиническая картина

Манифестация POEMS-синдрома обычно происходит в возрасте 40–50 лет [4]. Частота различных симптомов при POEMS-синдроме представлена на рис. 1 [8].

**Периферическая полинейропатия** — наиболее ранний и основной признак заболевания. Пациенты жалуются на зябкость и покалывание в ступнях, голенях. Позже присоединяются моторные нарушения, имеющие характер вялых парезов. В дальнейшем моторные нарушения преобладают над сенсорными. Поражение нервов верхних конечностей выражено в меньшей степени, чем нижних. Лишь у небольшой части пациентов имеется интенсивная нейропатическая боль.

В большинстве случаев заболевания отмечается медленное, в течение ряда лет нарастание слабости в ногах с постепенным развитием мышечной атрофии, особенно заметной выраженной в дистальных отделах. При гистологическом исследовании п. suralis выявляется картина первичной демиелинизации и аксональной дегенерации без признаков депонирования иммуноглобулинов или амилоидных отложений.

**Органомегалия.** Примерно у 50 % пациентов увеличены печень, селезенка, лимфатические узлы. Гепатомегалия может быть значительной и сочетаться с выраженным асцитом. Лимфаденопатия, как правило, генерализованная, в 11–24 % случаев обусловлена мультицентрическим вариантом ангиофолликулярной гиперплазии лимфатических узлов (болезнь Кастанеллана) [5, 8]. Реже изменения в лимфатических узлах носят неспецифический, реактивный характер. Наиболее редко увеличение лимфоузлов при POEMS-синдроме обусловлено плазмцитомой.

**Эндокринопатии.** Нарушения функции желез внутренней секреции — характерная особенность POEMS-синдрома, обнаруживаются несколько чаще, чем органомегалия.

Поскольку патогенез POEMS-синдрома неизвестен и заболевание достаточно редко, имеются существенные методические трудности в определении круга характерных для заболевания эндокринопатий. Дополнительные сложности создает также высокая распространенность некоторых из них, например сахарного диабета типа 2 и гипотиреоза.

Наиболее подробно эндокринопатии при POEMS-синдроме были описаны А. Dispenzieri и соавт. [8], выявившими различную патологию желез внутренней секреции у 67 % пациентов, в структуре которой — гипогонадизм (55 %), гинекомастия или галакторея (18 %), нарушения в гипофизарно-надпочечниковой системе по типу надпочечниковой недостаточности (16 %). Гипотиреоз (чаще первичный) отмечен у 14 % пациентов, сахарный диабет и гиперпаратиреоз — в 3 %.

Расстройства функции половых желез наиболее часты и имеют важное клиническое значение, проявляясь эректильной дисфункцией у мужчин и нарушениями овариально-менструального цикла у женщин. Интересно отметить, что чаще всего при POEMS-синдроме невозможно определить вид недостаточности коры надпочечников. В тех случаях, когда дифференциация возможна, в основном диагностируется первичная недостаточность, при которой имеется характерная гиперпигментация кожи и слизистых оболочек, повышение уровня адренокортикотропного гормона (АКТГ) и снижение — глюкокортикоидных. У некоторых пациентов в дебюте POEMS-синдрома нарушения функционирования системы гипофиз—надпочечники отсутствуют и развиваются только при длительном течении заболевания.

**Моноклональная плазмоклеточная пролиферация.** Моноклональная секреция иммуноглобулинов имеется практически у всех пациентов. Ее особенностью является крайне низкий уровень, поэтому М-градиент при электрофорезе белков сыворотки выявляется лишь у 15–20 % пациентов. В остальных случаях для определения моноклональных иммуноглобулинов необходимы более чувствительные методы исследования, например иммунофиксация. Даже при наличии М-градиента уровень парапротеина, как правило, не превышает 20 г/л<sup>5</sup>. Количество плазматических клеток по данным цитологического исследования костного мозга также невелико (медиана около 5 %).

**Кожные изменения.** У 50–90 % пациентов выявляется гиперпигментация, напоминающая изменения цвета кожи при первичной надпочечниковой недостаточности. Весьма типичны изменения придатков кожи: огрубение волос, белые ногти. Огрубение волос особенно заметно у женщин и характеризуется изменением структуры пушковых волос, в основном на коже дистальных отделов конечностей. Волосы

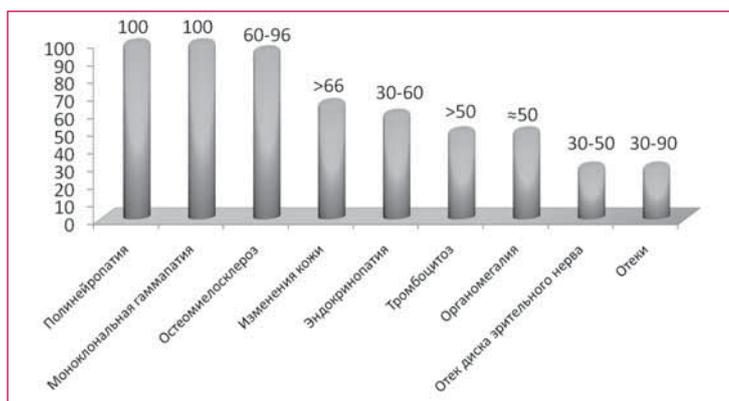


Рис. 1. Частота клинических симптомов (%) при POEMS-синдроме (99 пациентов, клиника Мейо, 1975–1998 гг.)

**Таблица 1.** Клинические и лабораторные признаки плазмоклеточных пролифераций, ассоциированных с периферической полинейропатией (по A. Dispenzieri, 2003–2008; с изменениями и дополнениями) [5, 8, 11, 12]

Признак	MGUS	POEMS	Множественная миелома	AL-амилоидоз*	Криоглобулинемия I, II типов	CD**
Периферическая полинейропатия, %	≈5	100	1–8	15–20	≈25	≈25
Преобладание сенсорного (S) или моторного (M) компонента	S	M	S	S	S	?
Органомегалия	–	++	+	++	++	++
Изменения кожи и ее придатков	–	++	+	++	+++	–
Другие симптомы	Нет	Отеки, астения, эндокринопатии, похудение	Боль в костях, астения	Астения, отеки, кардиомиопатия, нефротический синдром	Пурпура, артралгия, гепатит (HCV-инфекция), нефрит	Астения, похудение, лихорадка
Парапротеины	IgM > IgG > IgA	IgG > IgA > IgM	IgG > IgA	IgG > IgA > IgM	IgM > > IgG > IgA	–
Моноклональные легкие цепи	κ в 75 % случаев	λ в 95 % случаев	κ в 75 % случаев	λ в 75 % случаев	κ в 75 % случаев	–
M-градиент, г/л	< 30	Обычно < 20	Обычно > 30	Обычно < 20	Обычно < 20	–
Плазмциты в костном мозге, %	< 10	Обычно < 5	> 10	Обычно < 10	Обычно < 5	Обычно < 5
Очаги деструкции в костях	Нет	+++ (склеротические, склеротические + литические)	+++ (остеолитические очаги, остеопороз, переломы)	Нет	Нет	Нет
Тромбоцитоз	–	+	–	+(++)	+	–
Анемия	–	+	++	++	++	++

\* AL-амилоидоз — амилоидоз, обусловленный отложением легких цепей иммуноглобулинов.

\*\* CD — плазмоклеточный тип мультицентрической ангиофоликулярной гиперплазии лимфатических узлов (болезнь Кастанелана).

становятся более темными, длинными и жесткими. При этом визуально их количество может существенно не изменяться. Гирсутизм для POEMS-синдрома нехарактерен.

Симптом белых ногтей был описан при POEMS-синдроме еще в 1956 г. R. S. Crow. Он характеризуется тем, что на фоне потемнения кожи кистей отчетливо видны бледные ногтевые ложа. Механизм развития данного симптома неясен. При первичной надпочечниковой недостаточности у представителей белой расы также изменяется цвет ногтей, но они становятся не белыми, а коричневыми за счет гиперпигментации ногтевых пластинок. Поэтому выявление симптома белых ногтей одновременно с диффузной гиперпигментацией кожных покровов может иметь определенное дифференциально-диагностическое значение.

Более редки и менее специфичны плетора, акроцианоз, ангиоматоз, напоминающий поражение кожи при саркоме Капоши.

**Другие симптомы.** Среди прочих проявлений достаточно часто выявляются остеосклеротические изменения костей, иногда в сочетании с остеолитом и крайне редко — только очаговая резорбция. У 50 % пациентов можно обнаружить тромбоцитоз (до  $500–600 \times 10^9/л$ ). Столь же часто встречается отек дисков зрительных нервов. Клинически важными проявлениями являются внесосудистые скопления жидкости — асцит, гидроторакс, реже гидроперикард, вероятно обусловленные гипоальбуминемией и повышенной сосудистой проницаемостью. В сочетании с выраженным снижением массы тела за счет потери жировой клетчатки и мышечной атрофией это придает пациентам характерный внешний вид.

Еще одним признаком заболевания, немаловажным для прогноза, является поражение дыхательной системы в виде легочной гипертензии, выраженность которой коррелирует с уровнем IL-1β, TNF-α, IL-6, VEGF, а также пневмофиброза, приводящего к выраженному снижению диффузионной способности легких.

Поражение почек в клинической картине не доминирует, но встречается часто. Характерна протинурия (81 % случаев) с потерей менее 2 г белка в сутки, более редка микрогематурия (30 % случаев), при длительном течении заболевания может развиться хроническая почечная недостаточность. При гистологическом исследовании биоптата почки обнаруживают эндартериитоподобные изменения в мелких артериях сосудистых клубочков.

Помимо васкулопатии при POEMS-синдроме в 20 % случаев возможно развитие тяжелых артериальных тромбозов различной локализации [9, 10].

### Дифференциальный диагноз и диагностические критерии

Дифференциальный диагноз POEMS-синдрома включает полинейропатии, ассоциированные с моноклональной гаммапатией неопределенного значения (MGUS — от англ. monoclonal gammopathy of undetermined significance), множественной миеломой, мультицентрическим вариантом ангиофоликулярной гиперплазии лимфатических узлов, криоглобулинемией, первичным амилоидозом (табл. 1), а также хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию.

Спектр заболеваний, при которых полинейропатия сочетается с плазмоклеточными пролиферациями, достаточно широк, поэтому иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи необходимо во всех неясных случаях демиелинизирующей полинейропатии.

Системность поражения требует исключения диффузных заболеваний соединительной ткани, в первую очередь системной склеродермии, а также системных васкулитов с поражением мелких и средних сосудов. Выявление POEMS-синдрома облегчают диагностические критерии (табл. 2).

**Таблица 2.** Диагностические критерии POEMS-синдрома [11]

Большие критерии	Полинейропатия
	Моноклональная плазмоклеточная пролиферация (почти всегда λ)
	Склеротические изменения костей
	Болезнь Кастанелана
Малые критерии	Повышение VEGF
	Органомегалия (спленомегалия, гематомегалия или лимфаденопатия)
	Увеличение внесосудистого объема жидкости (отеки, плевральный выпот или асцит)
	Эндокринопатии
	Кожные изменения (гиперпигментация, гипертрихоз, гломерулоидная гемангиома, плетора, акроцианоз, шелушение, белые ногти)
Диагностика	Отек диска зрительного нерва
	Тромбоцитоз/полицитемия
Диагноз является достоверным при наличии не менее трех больших критериев (причем полинейропатия и моноклональная гаммапатия являются обязательными) и одного малого.	

### Прогноз

POEMS-синдром имеет длительное хроническое течение с медианой выживаемости в среднем 13,8 лет, что примерно в 4 раза выше по сравнению с выживаемостью при множественной миеломе [8].

### Ключи к патогенезу

Этиология и патогенез РОEMS-синдрома в настоящее время неизвестны. Более того, окончательно не решен вопрос, к какой группе относится заболевание — плазмноклеточным опухолям или диффузным заболеваниям соединительной ткани. Несколько характерных особенностей РОEMS-синдрома, по мнению группы исследователей из клиники Мейо, являются ключами к его патогенезу. Во-первых, почти у всех пациентов при иммунохимическом исследовании сыворотки крови определяется легкая цепь иммуноглобулинов- $\lambda$ . Во-вторых, во всех случаях заболевания выявляется увеличение уровня IL-6 и эндотелиального сосудистого фактора роста (VEGF). В-третьих, РОEMS-синдром часто сочетается с остеосклеротической миеломой и/или ангиофоликулярной гиперплазией лимфатических узлов (болезнь Кастлемана).

Наличие моноклональной гаммапатии является, по всей видимости, обязательным для РОEMS-синдрома, хотя в литературных данных по этому вопросу имеются некоторые противоречия. Французская группа по исследованию РОEMS и исследователи из клиники Мейо предполагают, что это один из кардинальных признаков, встречающийся в 100 % случаев (чаще всего выявляется IgA $\lambda$  или IgG $\lambda$ ) [4, 13]. В то же время японские авторы отмечали моноклональную секрецию лишь в 75–80 % случаев, а в 15 % случаев имела место поликлональная гипергаммаглобулинемия. Поскольку моноклональная секреция у большинства пациентов незначительна, в 31 % случаев ее можно обнаружить только при использовании метода иммунофиксации [7]. При этом в 4 % случаев даже с помощью иммунофиксации японские исследователи не смогли выявить моноклональную секрецию [14, 15].

Подобная диссоциация между выраженным мульти-системным поражением с характерной запоминающейся клинической картиной и при этом умеренной, даже скудной секрецией парапротеина позволяет предположить, что РОEMS-синдром представляет собой заболевание, отличающееся от парапротеинемических гемобластозов. Несомненное соответствие между степенью органного поражения и уровнем секреции парапротеина сближает РОEMS-синдром с первичным амилоидозом, но в отличие от последнего при РОEMS не обнаруживаются тканевые депозиты, включающие иммуноглобулины или их фрагменты.

Еще более явственно самостоятельность РОEMS-синдрома прослеживается при анализе уровня плазменных цитокинов. Известно, что при множественной миеломе повышается уровень провоспалительных цитокинов. Однако у больных с РОEMS-синдромом имеется статистически значимое повышение уровня IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , и IL-6 по сравнению с пациентами, страдающими множественной миеломой [16]. Наиболее часто при РОEMS-синдроме обнаруживают увеличение уровня VEGF, причем его снижение на фоне успешной терапии предвещает хороший клинический ответ [17].

VEGF — один из членов семейства структурно близких между собой белков, которые являются лигандами для семейства рецепторов VEGF. VEGF влияет на развитие новых кровеносных сосудов (ангиогенез) и выживание незрелых кровеносных сосудов (сосудистая поддержка), связываясь с двумя близкими по строению мембранными тирозинкиназными рецепторами (рецептором-1 и рецептором-2 VEGF) и активируя их. Эти рецепторы экспрессируются клетками эндотелия стенки кровеносных сосудов. Связывание VEGF с рецепторами запускает сигнальный каскад, который в конечном итоге стимулирует рост эндотелиальных клеток сосудов, их выживание и пролиферацию. Высокая пролиферативная активность эндотелиоцитов приводит к их более быстрой гибели, свое-

образному эндотелиозу, на фоне которого возможно развитие микротромбозов, обусловленных, с одной стороны, выбросом тромбогенных субстанций, содержащихся в эндотелиоцитах, а с другой — уменьшением местной эндотелийзависимой тромборезистентности. Все это в известной мере напоминает микроваскулит и может объяснить системность поражения и обязательное вовлечение периферической нервной системы, хотя, конечно, РОEMS-синдром из-за отсутствия первичных воспалительных изменений в сосудах не может быть отнесен к классическим системным васкулитам.

Известно, что полинейропатия наблюдается при многих васкулитах, протекающих с поражением сосудов мелкого калибра, и связана с отложением иммунных комплексов в *vasa nervorum* и эпиневррии с последующей активацией моноцитов, высвобождением провоспалительных цитокинов и образованием хемоаттрактантов, миграцией нейтрофилов. Основная роль в развитии аксональной демиелинизации отводится ишемии, обусловленной клеточной инфильтрацией и тромбозом мелких сосудов, питающих нервы [18]. Кроме того, в связи с меньшей эффективностью гематоневрального барьера в сравнении с гематоэнцефалическим простое разрушение эндотелиальной выстилки в мельчайших *vasa nervorum* приводит к забарьерному проникновению свободных радикалов и матричных металлопротеиназ и разрушению миелина [19].

Важные для понимания патогенеза РОEMS-синдрома данные приводят Y. Nakamoto и соавт., обнаружившие в мелких артериальных сосудах почек пролиферацию эндотелия со значительным сужением просвета (рис. 2), признаки мезангиолиза при отсутствии депозитов в субэндотелиальном пространстве [15].

Не менее интересно сопоставление клинической картины РОEMS-синдрома и биологических эффектов IL-6. Этот провоспалительный цитокин, продуцируемый эндотелиальными клетками, моноцитами/макрофагами и активированными T-клетками, помимо эффектов, аналогичных IL-1 и TNF- $\alpha$  (дифференцировка B-клеток, трансформация в плазмочиты, гипертермия, стимуляция синтеза белков острой фазы печени, анорексия), способствует развитию тромбоза, увеличивает продукцию АКТП, что может привести к гиперпигментации.

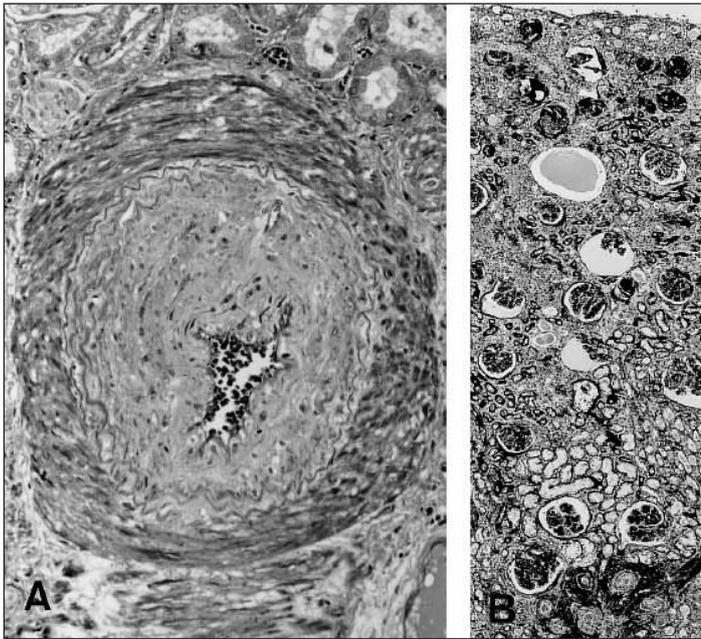
Остеосклероз и изменения в лимфатических узлах, подобные тем, которые имеют место при мультицентрическом варианте ангиофоликулярной гиперплазии, можно также рассматривать как следствие длительной провоспалительной гиперцитокинемии [20, 21].

Этиология РОEMS-синдрома изучена еще меньше, чем патогенез. Из существующих теорий достаточно интересной и в какой-то мере убедительной является одна, рассматриваемая в качестве основного этиологического агента вирус герпеса человека 8-го типа (HNHV-8 — от англ. Human Herpes Virus 8 type).

Появление этой теории связано с выявлением случаев перекреста РОEMS-синдрома с болезнью Кастлемана. Подобное сочетание имеет место, по данным разных авторов, в 11–24 % случаев [4, 9].

Ангиофоликулярная гиперплазия лимфатических узлов представляет собой неопухоловое заболевание, впервые описанное по странному стечению обстоятельств так же, как и РОEMS-синдром, в 1956 г. группой исследователей из Бостона под руководством В. Castleman [22]. Название заболевания уже само по себе предполагает, что имеется фоликулярная гиперплазия лимфоузлов с патологически повышенной внутрифоликулярной васкуляризацией.

На основании клинических и радиологических данных в зависимости от объема поражения различают очаговую и



**Рис. 2.** Очаговое повреждение мелкой артерии и атрофия коркового слоя почки [15]:

*А* — значительная пролиферация интимы мелкого артериального сосуда с резким сужением просвета. Эластическая мембрана и мышечная оболочка сравнительно сохранены.  $\times 200$ ; *В* — в результате атрофии коркового слоя почки наблюдается картина тубулоинтерстициального опустошения, сосудистые клубочки в подкапсульной зоне склерозированы, в средней зоне уменьшены в размерах из-за ишемии. В глубоких отделах коркового слоя выявляются увеличенные клубочки с изменениями, характерными для мембранопролиферативного нефрита.  $\times 8$

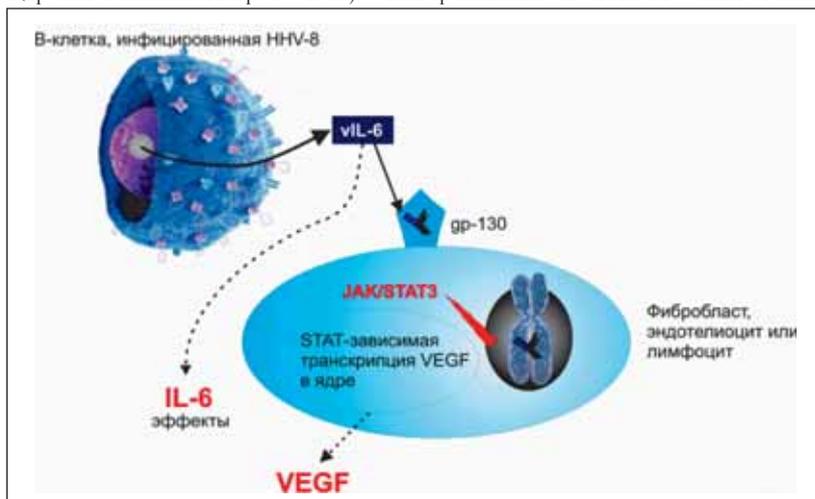
мультицентрическую формы болезни. Гистологическое исследование пораженных лимфатических узлов позволяет выделить гиалиново-сосудистый и плазмочитарный варианты заболевания [23]. Ассоциация с РОЕМС-синдромом характерна для мультицентрической формы болезни Кастлемана. Важно отметить, что при ангиофоликулярной гиперплазии в 27 % случаев возможно развитие изолированной полинейропатии без других симптомов, характерных для РОЕМС-синдрома [7]. При мультицентрической форме обычно имеется распространенное увеличение лимфоузлов и в некоторых случаях гепатомегалия. Также наблюдаются симптомы интоксикации, включая выраженную усталость, вечерние поты, лихорадку, потерю массы тела, анорексию. Эти признаки связывают с повышенной продукцией IL-6 [24]. Гиперпродукция IL-6 также объясняет повышение СОЭ, уровня С-реактивного белка, фибриногена, тромбоцитов и гипергаммаглобулинемию. У пациентов обычно имеются отеки, малочувствительные к петлевым диуретикам, анемия и гипоальбуминемия.

В нескольких исследованиях было установлено, что при мультицентрической форме болезни Кастлемана HHV-8 определяется в 20–50 % случаев даже при отсутствии ВИЧ-инфекции, а при сочетании с ВИЧ-инфекцией частота выявления вируса HHV-8 повышается до 60–100 % [22].

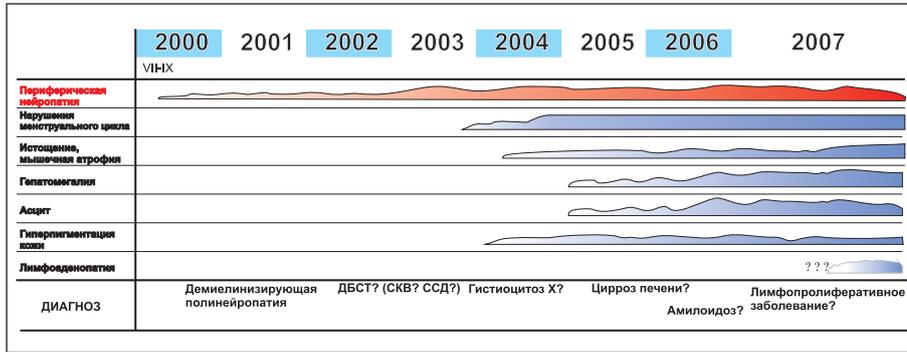
HHV-8 относится к подсемейству  $\gamma$ -герпесвирусов, куда также входит вирус Эпштейна—Барр. Длительное время в англоязычной литературе его называли вирусом, ассоциированным с саркомой Капоши (KSHV — от англ. Kaposi Sarkoma Herpes Virus). Универсальным свойством

$\gamma$ -герпесвирусов является лимфотропность. Отличительная особенность HHV-8 — способность к продукции вирусного IL-6 (vIL-6). Аминокислотная последовательность vIL-6 на 50 % аналогична человеческому IL-6, он вызывает в организме сходные эффекты, благодаря способности образовывать гетеродимеры с IL-6R $\alpha$  и связываться с рецептором gp-130, который экспрессирован на фибробластах, клетках эндотелия и лимфоцитах [25]. Образующийся комплекс активирует Янус-киназу (JAK), фосфорилирующую белок STAT3 (от англ. signal transducer and activator of transcription — преобразователь сигнала и активатор транскрипции), который, в свою очередь, приводит к транскрипции и трансляции локализованного на 6p12 гена VEGF [26]. Таким образом, при HHV-8-инфекции повышается уровень VEGF и наблюдаются IL-6-зависимые эффекты (рис. 3). vIL-6 приводит к пролиферации В-клеток, увеличению фолликулов и гиперплазии лимфоузлов. Одновременно повышается продукция VEGF, вызывающего ангионеогенез, пролиферацию эндотелиоцитов и эндотелиоз. Экспрессия vIL-6 при болезни Кастлемана рассматривается как неблагоприятный прогностический фактор, увеличивающий риск развития неходжкинской лимфомы [27].

Изложив вирусную теорию патогенеза РОЕМС-синдрома, нам все же хотелось бы привести слова выдающегося отечественного клинициста Евгения Михайловича Тареева, настойчиво напоминавшего о том, что «инфекционная концепция является таким постоянно действующим магнитом, который отвлекает внимание врачей и крупных ученых от неинфекционного агента».



**Рис. 3.** Схема влияния HHV-8 на уровень VEGF [26] (объяснение в тексте)



**Рис. 4.** Графологическая структура заболевания пациентки Ж.:  
 ДБСТ — диффузные болезни соединительной ткани; СКВ — системная красная волчанка; ССД — системная склеродермия

РОEMS-синдром относится к числу редких болезней. В зарубежной литературе описано немногим более 200 случаев, в отечественной — единичные. Возможно, это заболевание встречается чаще, чем диагностируется, в связи с плохой информированностью врачей различных специальностей, особенно неврологов, в поле зрения которых в первую очередь могут попасть эти пациенты. В этой связи приводим наше наблюдение.

**Клинический случай**

Пациентка Ж., 1965 г. р. В августе — сентябре 2000 г. обратила внимание на появление нарастающей слабости в ногах (рис. 4). Также имелись парестезии и нарушение чувствительности по типу носков. Была обследована в неврологическом стационаре, где на основании данных гистологического исследования икроножного нерва был установлен диагноз демиелинизирующей полинейропатии неясной этиологии. Проведенное лечение, включавшее витамины группы В и нейропротекторы, эффекта не имело. Слабость в нижних конечностях достигла такой выраженности, что пациентка не могла без посторонней помощи выйти из квартиры.

В конце 2003 г. у пациентки появились нарушения менструального цикла по типу олигоменореи. Несмотря на проводимую терапию препаратами женских половых гормонов, в конце 2004 г. констатировано развитие аменореи.

Одновременно с нарушениями менструальной функции появились изменения кожи: гиперпигментация, сухость. Изменилась структура пушковых волос, покрывающих конечности. Они стали толще и грубее, хотя их количество не увеличилось. Пациентка отмечала четкую хронологическую связь кожных изменений с другими проявлениями заболевания, в первую очередь с нарушениями менструального цикла.

Помимо изменений кожи и ее придатков внешний облик пациентки изменялся в связи со значительным снижением массы тела и мышечной атрофией, особенно ярко выраженной в массах голени и бедер.

С 2005 г. слабость в ногах достигла такой степени, что пациентка стала испытывать затруднения при подъеме с кровати. С этого же времени начал увеличиваться в объеме живот. При клиническом и ультразвуковом исследовании выявлены значительное скопление жидкости в брюшной полости, гепатомегалия и спленомегалия. Проведено несколько процедур лапароцентеза с эвакуацией до 2 л жидкости, но стойкого эффекта достичь не удалось. Асцит также был резистентен к комбинированной диуретической терапии.

Было заподозрено наличие у пациентки цирроза печени. Для решения вопроса о проведении трансплантации печени в октябре 2007 г. пациентка была госпитализирована в НИИ им. Н. В. Склифосовского. С целью верификации диагноза выполнена лапароскопическая биопсия печени. При гистологическом исследовании биоптата выявлены признаки гепатита умеренной активности, цирроз печени и амилоидоз исключены.



**Рис. 5.** Пациентка Ж., 42 лет:  
 А — общий вид; В — гиперпигментация кожи и огрубение волос; С — гиперпигментация кожи кистей и симптом белых ногтей; D — симптом «полой стопы» (стопа Фридрейха — высокий вогнутый свод стопы с переразгибанием пальцев в основных фалангах и сгибанием — в дистальных) и «бутылочных голени»

Впервые обращено внимание на наличие у пациентки лимфаденопатии с увеличением до 1,5–2 см шейных, аксиллярных, паховых лимфатических узлов. Была осмотрена гематологом и для исключения лимфопролиферативного заболевания госпитализирована в Гематологический научный центр РАМН.

Состояние при поступлении тяжелое в связи с истощением (рис. 5). При росте 165 см масса тела 40 кг. Жировая клетчатка практически отсутствовала. Через истонченную кожу лица можно было видеть отдельные пучки мимических мышц.

Несмотря на то что основным поводом для госпитализации послужило выявление у пациентки лимфаденопатии, все же ведущим синдромом являлась сенсорно-моторная полинейропатия.

Поражение периферической нервной системы имело характер демиелинизирующей сенсорно-моторной полинейропатии с преобладанием моторных нарушений в виде тетрапареза преимущественно в дистальных отделах конечностей, более выраженного в ногах (сила в кисти D = 3,5 балла, S = 3 балла; в стопе D = S = 0,5 балла). Длительный вялый парез сопровождался развитием выраженной амиотрофии с характерными «бутылочными голеньями» и «полой стопой» (см. рис. 5).

Второй группой симптомов, имевших место у пациентки, были эндокринные нарушения. Помимо вторичной аменореи, характеризующейся значительным снижением продукции лютеинизирующего (0,2 мМЕ/мл при норме 11,3–39,8) и фолликулостимулирующего гормонов (0,35 мМЕ/мл при норме 21,7–153), у пациентки диагностирован первичный гипотиреоз (табл. 3).

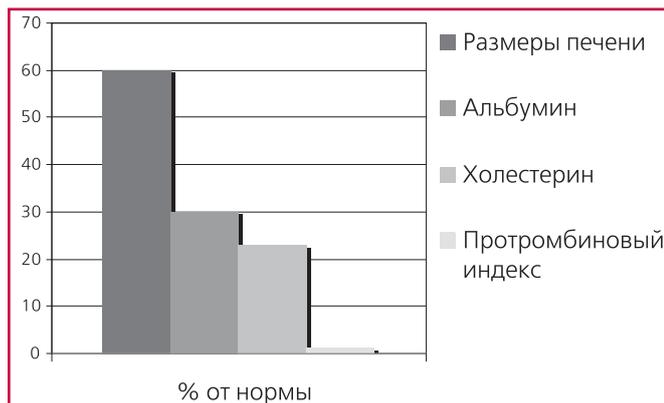
**Таблица 3.** Результаты исследования гормонов щитовидной железы и тиреотропного гормона у пациентки Ж., 42 лет

Показатель	Результаты	Норма
Тиреотропный гормон	10,8 мкМЕ/мл	0,27–3,75 мкМЕ/мл
T <sub>4</sub> общий	46,8 нмоль/л	55–170 нмоль/л
T <sub>4</sub> свободный	6,0 нмоль/л	10–22 нмоль/л
T <sub>3</sub> общий	0,1 нмоль/л	1,0–3,3 нмоль/л
T <sub>3</sub> свободный	1,2 нмоль/л	1,9–5,7 нмоль/л

Клинически у пациентки имелись признаки, позволяющие предполагать первичную хроническую надпочечниковую недостаточность. В их числе — гиперпигментация кожи, выраженная общая слабость, артериальная гипотензия (АД 80/60 мм рт. ст.). Не противоречил предположению и повышенный уровень АКТГ (70,6 пг/мл при норме до 46). В то же время уровень кортизола оставался в пределах нормы (8.00 — 461 нмоль/л; 20.00 — 326 нмоль/л).

Ярко была представлена группа симптомов, связанных с изменениями кожи и ее придатков. Она включала гиперпигментацию, изменения структуры волос, ксеродермию, симптом белых ногтей (см. рис. 5).

Следующая группа симптомов, появившихся практически в одно время, включала гепатомегалию (по данным УЗИ левая доля печени — 160 × 60 мм (норма 100 × 60 мм); правая доля — 186 × 120 мм при норме 150 × 100 мм) и спленомегалию (размеры селезенки по данным УЗИ — 205 × 78 мм при норме 110 × 45), а также выраженный асцит. В то же время явных признаков печеночной недостаточности не наблюдалось. Имелась гипоальбуминемия (25–31 г/л), при этом уровень холестерина, протромбиновый индекс не выходили за границы нормы. Обращала на себя внимание диссоциация между степенью увеличения печени и уровнем биохимических показателей, характеризующих печеночную функ-



**Рис. 6.** Диссоциация между размерами печени и биохимическими показателями у пациентки Ж., 42 лет

цию (рис. 6). Вероятнее всего, в данном случае причиной гипоальбуминемии было не снижение белковосинтетической функции печени, обусловленное печеночной недостаточностью, а переключение на синтез белков острой фазы, т. к. у пациентки был повышен уровень С-реактивного белка, фибриногена, а при иммунохимическом исследовании выявлялось двукратное по сравнению с нормой увеличение фракций  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -глобулинов.

Помимо увеличения печени и селезенки у пациентки имелась генерализованная лимфаденопатия. Увеличенными были не только шейные, подмышечные и паховые лимфатические узлы, но и медиастинальные и забрюшинные, причем последние наиболее значительно (рис. 7).

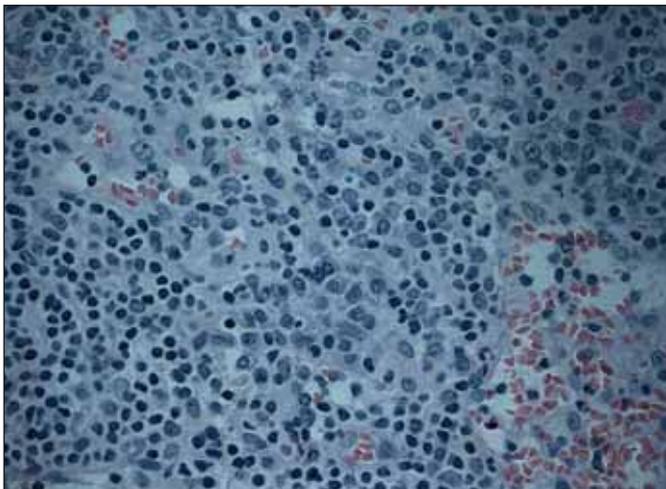
Была проведена эксцизионная биопсия подмышечного лимфоузла справа. Гистологическая структура лимфатического узла оставалась сохранной. Определялось большое количество фолликулов с реактивными центрами. В парафолликулярных областях — пласты плазматических клеток (рис. 8 и 9). Особенностью гистологической картины была сосудистая реакция, выражавшаяся в пролиферации сосудов (рис. 10).

Цитологическое исследование костного мозга было малоинформативным («сухой прокол»). При гистологическом и иммуно-

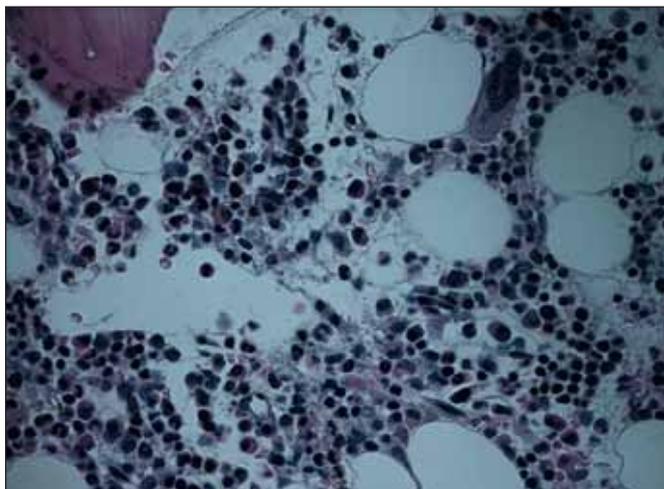


**Рис. 7.** Компьютерные томограммы:

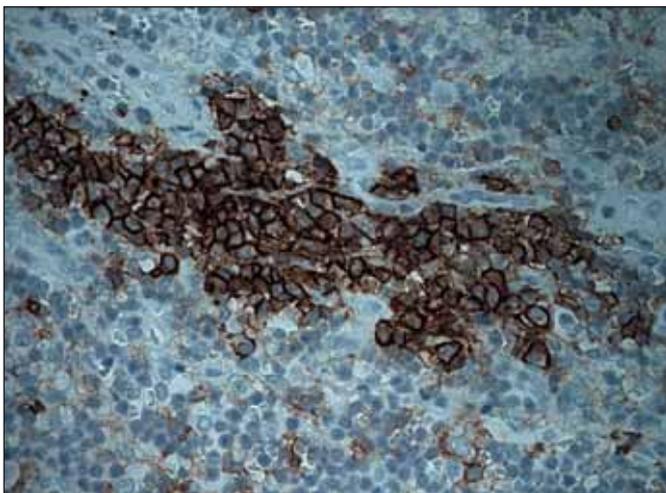
A — грудной сегмент. Увеличение лимфоузлов верхнего средостения; B — брюшной сегмент. На фоне жидкости отдельные внутрибрюшные лимфоузлы, в забрюшинной клетчатке множественные забрюшинные лимфоузлы, часть в виде пакетов, размеры отдельных до 17,5 мм



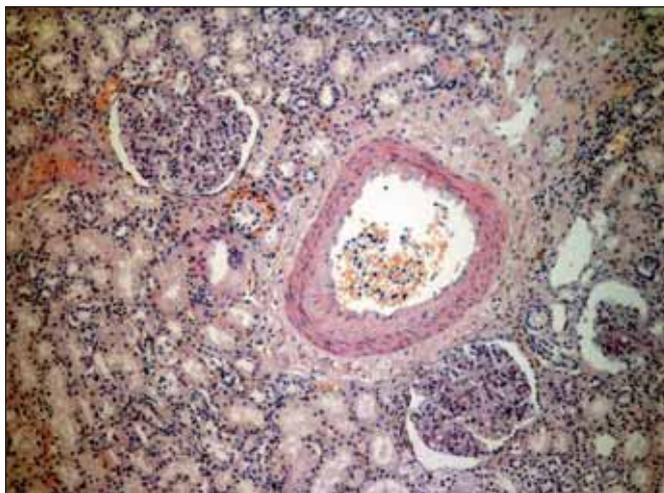
**Рис. 8.** Гистологический срез лимфатического узла (объяснение в тексте)



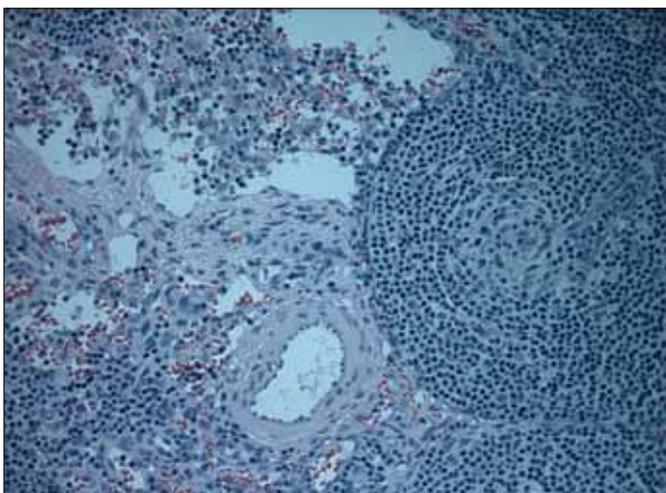
**Рис. 11.** Гистологический срез костного мозга (объяснение в тексте)



**Рис. 9.** Иммуногистохимический препарат лимфатического узла. Пероксидазный метод. Экспрессия CD38



**Рис. 12.** Гистологический срез почек (объяснение в тексте)



**Рис. 10.** Гистологический срез лимфатического узла (объяснение в тексте)

гистохимическом исследовании обращали на себя внимание очаговые скопления плазматических клеток на фоне несколько увеличенного количества зрелых лимфоцитов (рис. 11). Амилоидной инфильтрации в костном мозге не выявлено.

В целом выявленные изменения в лимфатическом узле и костном мозге не укладывались в картину специфического поражения при лимфопролиферативном заболевании и расценивались патогистологами как реактивные.

Характерная клиническая картина позволяла предполагать наличие у пациентки РОEMS-синдрома. Однако помимо демиелинизирующей полинейропатии вторым обязательным признаком является наличие моноклональной гаммапатии. Как в лимфатическом

узле, так и в костном мозге у пациентки определялись очаговые скопления плазматических клеток, но без явного преобладания экспрессии одной из легких цепей. При иммунохимическом исследовании сыворотки крови выявлена воспалительная диспротеинемия, уровень иммуноглобулинов был в пределах нормы, М-градиент, белок Бенс-Джонса не обнаружены. Отсутствие моноклональной секретиции ставило под сомнение диагноз РОEMS-синдрома.

Длительность заболевания и его яркая клиническая картина практически исключали другие диагностические альтернативы, в связи с чем было проведено повторное целенаправленное иммунохимическое исследование сыворотки крови и при иммунофиксации выявлен  $\text{PIgA}\lambda$  в следовых количествах.

Таким образом, у пациентки Ж. имелись два обязательных больших критерия РОEMS-синдрома (полинейропатия и моноклональная плазматическая пролиферация) и почти все малые: органомегалия (гепатоспленомегалия, генерализованная лимфаденопатия), полиэндокринопатия (первичный гипогонадизм, первичный гипотиреоз, хроническая надпочечниковая недостаточность), изменения кожи и ее придатков в виде гиперпигментации, кератоза, гипертрихоза, белых ногтей, внесосудистое скопление жидкости (асцит, отеки), а также тромбоцитоз (до  $450 \times 10^9/\text{л}$ ). Для достоверного диагноза было необходимо наличие еще одного большого критерия. Из оставшихся трех больших критериев два отсутствовали: типичных склеротических изменений костей по данным рентгенографии и радионуклидного сканирования не выявлено, а уровень VEGF не исследовался. Только изменения, обнаруженные в лимфатическом узле, в известной степени можно было трактовать как Кастлеман-подобные и считать недостающим большим критерием, хотя в патологоанатомическом заключении они и не были отнесены к определенной нозологической форме.

После установления диагноза встал вопрос о выборе метода лечения. Надо сказать, что, несмотря на незначительный в сравнении с множественной миеломой уровень моноклональной секретиции, лечение РОEMS-синдрома проводится по аналогичным

программам. При этом наиболее эффективным считается проведение высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией периферических стволовых клеток, хотя смертность при этом выше, чем у пациентов с множественной миеломой, но ниже, чем при AL-амилоидозе (амилоидоз, обусловленный отложением легких цепей иммуноглобулинов) [10]. Другими вариантами лечения является применение стандартных доз алкилирующих агентов и/или кортикостероидов.

С позиций цитокиновой теории патогенеза РОEMS рациональным может быть применение талидомида или леналидомида, способных вызывать анти-VEGF эффект. В литературе имеется описание случая драматического улучшения у пациента с РОEMS-синдромом на фоне лечения талидомидом [28].

В этой связи пациентке была начата терапия талидомидом в суточной дозе 100 мг в сочетании с преднизолоном 60 мг/сут в течение 7 дней с последующим снижением дозы со скоростью 5 мг/сут. Профилактика тромботических осложнений проводилась фраксипарином по 0,3 мл п/к.

На фоне лечения имелась незначительная положительная динамика в виде некоторого увеличения силы в конечностях. Пациентка крайне плохо переносила отмену кортикостероидов с развитием выраженного синдрома отмены, поэтому снижение дозы проводилось постепенно и дексаметазон был заменен на преднизолон.

Длительное пребывание в стационарах, иммуносупрессивная терапия способствовали развитию инфекционных осложнений. У пациентки последовательно развились тяжелая двусторонняя пневмония, катетерный грамположительный сепсис. С диагностической целью была проведена бронхоскопия, за которой последовала остановка сердечной деятельности. Реанимационные мероприятия были эффективны, но полностью сознание не восстановилось. В период нахождения в отделении реанимации присоединилась полирезистентная бактериальная и грибковая инфекция, предопределившая развитие резистентного септического шока и летальный исход.

По данным аутопсии лимфатические узлы основных групп увеличены: в корнях легких и в области бифуркации трахеи до 2,5 см в длину, в остальных группах (подмышечные, паховые, паратрахеальные, парааортальные, брыжечные, ворот печени и селезенки) до 1,5 см, мягкие, на разрезе серо-розовые. При гистологическом исследовании рисунок полностью сохранен. Фолликулы небольших размеров, без центров размножения, расположены в несколько рядов. Парафолликулярная зона расширена, отечна, клетки лежат рыхло. В ней имела место массивная пролиферация CD38+, CD138+, плазматических клеток. Основная масса этих клеток λ+, в небольшом количестве видны клетки κ+. Подобные изменения были локализованы в основном в забрюшинных лимфатических узлах. Специфического поражения костного мозга, селезенки не обнаружено. Практически во всех внутренних органах определялся склероз мелких артерий, периваскулярный склероз. Как видно на рис. 12, интима мелкой почечной артерии неравномерно утолщена, просвет сосуда сужен (ср. рис. 2).

Были выявлены макро- и микроскопические изменения в железах внутренней секреции: гиперплазия передней доли гипофиза, выраженная атрофия коры и гиперплазия мозгового вещества надпочечников, фиброз щитовидной железы, атрофия яичников, периваскулярный и перидуктальный фиброз в поджелудочной железе. При этом в гипофизе и надпочечниках определялась небольшая лимфоидная инфильтрация.

Значительные изменения имелись в легких в виде множественных очагов гнойной бронхопневмонии и в легочных сосудах (слабкий эритроцитоз, эритроцитарно-фибриновые тромбы).

Таким образом, при аутопсии у пациентки Ж., 42 лет, была обнаружена специфическая для плазмцитомы инфильтрация в забрюшинных лимфатических узлах. Кроме того, выявлены значительные морфологические изменения в железах внутренней секреции (гипофиз, надпочечники, яичники, щитовидная железа, поджелудочная железа) и распространенный склероз сосудов, преимущественно артерий мелкого калибра.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Внекостномозговые плазмцитомы встречаются практически во всех органах и могут быть как первичными, так и вторичными, связанными с прогрессией множественной миеломы. Это солидные образования, обычно локализующиеся в верхних дыхательных путях, желудочно-кишечном и мочепо-

ловом трактах, коже, легких. Первичная плазмцитомы лимфатического узла — редкая опухоль [29].

В приведенном клиническом наблюдении необычным является не столько локализация экстрамедуллярной плазмцитомы, поражающей забрюшинные лимфатические узлы (более характерно поражение шейных лимфоузлов) [27, 30], сколько ее сочетание с РОEMS-синдромом. Несмотря на то что в первом описании данного заболевания R. S. Stow связал его развитие с внекостномозговой плазмцитомой, в последующем исследователи чаще всего обнаруживали в лимфатических узлах при РОEMS-синдроме поликлональную пролиферацию, характерную для болезни Кастлемана, и только в единичных случаях — плазмноклеточную опухоль.

Имеются и более поздние описания сочетания плазмцитомы и РОEMS-синдрома. Например, Y. Takakura и соавт. (2003) наблюдали подобное сочетание у мужчины 66 лет, причем плазмноклеточная опухоль также обнаруживалась только в забрюшинных лимфатических узлах [31].

Возникает вопрос: почему в числе диагностических критериев РОEMS-синдрома отсутствует плазмцитомы? По аналогии с заболеваниями печени и цепочкой «гепатит → цирроз → рак печени» в данном случае может иметь место цепочка «поликлональная пролиферация В-клеток → ангиофолликулярная гиперплазия → лимфома/плазмцитомы». Развитие неходжкинских лимфом на фоне доказанной болезни Кастлемана — факт достаточно известный, хотя и нечастый: он может иметь место в 2–6 % случаев [32]. Высокая частота вирусных инфекций (HNV-8 и ВИЧ), ассоциированных с болезнью Кастлемана, еще больше сближает две цепи событий.

Опухолевая трансформация любой клетки — процесс многостадийный, поэтому в опухолях человека подчас находят более 10 мутаций. Возможно и одностадийное развитие опухоли, связанное с вирусными онкогенами. Количество генетических поломок находится в прямой зависимости от пролиферативной активности клеток, а способность системы репарации ДНК устранить эти поломки — в обратной.

В отличие от многих других клеток для В-лимфоцитов соматические перестройки ДНК являются нормальным явлением. Тем не менее обилие этих перестроек может создавать основу для онкогенных нарушений. В условиях неспецифической стимуляции пролиферативной активности провоспалительными цитокинами вероятность мутаций увеличивается. Поэтому обнаружение в данном клиническом наблюдении плазмноклеточной опухоли, учитывая длительность заболевания, вполне закономерно.

Прижизненное гистологическое исследование подмышечного лимфатического узла не позволило диагностировать плазмцитому, что можно объяснить отсутствием генерализации опухоли и ее преимущественной локализацией в забрюшинных лимфоузлах. Лимфатические узлы этой группы образовывали пакеты (до 17,5 мм по данным КТ), но при этом не были самыми крупными. Некоторые лимфатические узлы в области бифуркации трахеи достигали 25 мм.

Обнаружение у пациентки следовых количеств IgA $\lambda$  — наиболее значительное подтверждение наличия у нее плазмноклеточной опухоли с небольшой опухолевой массой, ставшее краеугольным камнем диагноза. Учитывая важность этого признака для установления диагноза РОEMS-синдрома, можно предположить, что во всех случаях данного заболевания имеет место опухоль из плазмцитом или постфолликулярных лимфоцитов, но небольшое количество опухолевых клеток и очаговость поражения затрудняют ее выявление.

Эффективность при РОEMS-синдроме методов, применяемых в лечении миеломы, является еще одним дока-

зательством опухолевой природы заболевания. При этом наилучший клинический ответ может быть достигнут при использовании высокодозной терапии с последующей трансплантацией периферических стволовых клеток [10].

Многообразие клинических проявлений — одна из основных загадок РОEMS-синдрома. Удовлетворительное объяснение подобного многообразия на сегодняшний день отсутствует, но имеются предположения и аналогии. Если мы вновь обратимся к методу аналогий, то можем отметить, что при РОEMS-синдроме в отличие от множественной миеломы чаще имеется секреция легкой  $\lambda$ -цепи, что характерно и для первичного амилоидоза. Есть и другие сходства между РОEMS-синдромом и AL-амилоидозом: системность поражения, частое вовлечение периферической нервной системы, наличие отеков, тромбоцитоз. Однако кардинальное отличие, а именно отсутствие амилоидных отложений во внутренних органах, позволяет провести дифференциальную диагностику между этими заболеваниями.

Также неизвестно, каким образом связана секреция  $\lambda$ -цепей с повышением уровня IL-6 и VEGF при РОEMS-синдроме. Можно предположить, что парапротеины обладают какой-то специфической активностью по аналогии с  $\nu$ IL-6 при HHV-8-инфекции.

Повышение уровня провоспалительных цитокинов и «беспричинный», неадекватный, гипертрофированный и растянутый во времени системный воспалительный ответ составляют, вероятно, основу клинических проявлений РОEMS-синдрома, т. к. плазмоклеточная пролиферация и моноклональная секреция при клиническом исследовании никак себя не обнаруживают. Более того, нельзя исключить и возможность их развития уже на фоне длительной гиперцитокинемии.

Гипотетически развитие РОEMS-синдрома мы можем представить следующим образом: продолжительный неадекватный системный воспалительный ответ с увеличением уровня провоспалительных цитокинов (IL-6 и VEGF) приводит к пролиферации эндотелия с последующим развитием эндотелиоза и микротромбозов, вызывающих нарушение кровотока в *vasa nervorum*, ишемию, разрушение гистоневрального барьера и, в конечном итоге, демиелинизирующую полинейропатию. Изменения во внутренних органах развиваются позже. Увеличение печени и селезенки можно объяснить длительным воздействием провоспалительных цитокинов, в первую очередь TNF- $\alpha$  [32]. Под их влиянием в печени активно синтезируются белки острой фазы, увеличивается образование фибриногена. Одновременно в связи с дефицитом пластического материала, вызванным повышенным его потреблением и пониженным поступлением (снижение аппетита), уменьшается образование «негативных» реактантов острой фазы, к числу которых относятся альбумин, преальбумин, трансферрин [33]. Вследствие гипоальбуминемии снижается онкотическое давление и развиваются отеки.

Кроме того, при гистологическом исследовании практически во всех внутренних органах у пациентки была выявлена васкулопатия в виде склероза мелких артериальных сосудов, которая могла приводить к ишемии и последующему развитию функциональной недостаточности.

Длительный системный воспалительный ответ является стрессорным фактором, приводящим к напряжению стрессореализующих систем. Гипертрофия передней доли гипофиза и мозгового вещества надпочечников при атрофии их коры,

выявленные на аутопсии, могут рассматриваться как морфологическое подтверждение подобного перенапряжения. Как уже отмечалось ранее, IL-6 повышает выработку АКТГ, в результате чего увеличивается продукция глюкокортикоидных гормонов, снижающих продукцию IL-6 по принципу обратной отрицательной связи. Нарушения менструального цикла в условиях хронического стресса — достаточно известный факт (например, «амеория военного времени»).

Изменения кожи и ее придатков развивались у пациентки параллельно с эндокринными нарушениями и, очевидно, являлись их следствием. Увеличение продукции АКТГ приводит к повышению синтеза проопиомеланокортина, который является источником мелатонина, способствующего гиперпигментации. Стимуляция сетчатой зоны коры надпочечников увеличивает выработку мужских половых гормонов, которые могут способствовать изменению структуры волос, привести к нарушению менструальной функции.

Необходимо отметить, что фенотипические проявления эндокринопатий, имевшихся у пациентки, все же необычны. В отличие от изменений кожи при первичной надпочечниковой недостаточности гиперпигментация кожи у пациентки не сопровождалась потемнением слизистых оболочек, а ногти, наоборот, имели белый цвет. Если при гиперандрогемии характерно изменение структуры волос в виде увеличения их жесткости, то одновременно развивается и гирсутизм, тогда как у пациентки огрубение волос не сопровождалось нарушениями их роста.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенный клинический пример показателен тем, что демонстрирует длительное (более 7 лет) естественное течение РОEMS-синдрома с постепенным разворачиванием картины мультисистемного поражения. К моменту диагностики заболевания у пациентки имелось большинство из известных симптомов, характерных для РОEMS-синдрома.

На основании анализа клинического наблюдения и литературных данных можно сделать несколько выводов, важных для практического врача.

1. Во всех случаях демиелинизирующей полинейропатии неуточненной этиологии, особенно при выраженных моторных нарушениях и сочетании с системными поражениями, необходимо иммунохимическое исследование крови и мочи с обязательным использованием метода иммунофиксации.
2. Во всех случаях, подозрительных на РОEMS-синдром, необходимо исключить AL-амилоидоза.
3. Учитывая высокую частоту артериальных тромбозов при РОEMS-синдроме, вероятно связанных с особенностями его патогенеза (васкулопатия, эндотелиоз), в план терапии заболевания необходимо включать антикоагулянты.
4. Лечение РОEMS-синдрома, даже в отсутствие подтвержденной плазмцитомы или остеосклеротической миеломы, проводится по тем же схемам, что и при множественной миеломе, однако ответ на терапию хуже.

Что мы знаем о РОEMS-синдроме? На сегодня немного. Пожалуй, самое главное — это то, что РОEMS-синдром является совершенно особым заболеванием, протекающим с моноклональной гаммапатией, но клинически резко отличающимся от всех известных парапротеинемических гемобластозов и AL-амилоидоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Crow R. S. Peripheral neuritis in myelomatosis. Br. Med. J. 1956; 2: 802–4.
2. Shimpo S. Solitary myeloma causing polyneuritis and endocrine disorders. Nippon Rinsho 1968; 10: 2444–56.
3. Takatsuki K., Yodoi J., Wakisaka K. et al. Plasma cell dyscrasia with polyneuritis and an endocrine anomaly: endocrinological study of a new syndrome. Nippon Rinsho 1974; 50: 567.
4. Гордеев А. В., Мухоморова З. Ю. Японская системная болезнь (POEMS-синдром). Тер. арх. 2006; 12: 7–9.
5. Dispenzieri A. POEMS Syndrome. Hematology 2005; 1: 360–7.
6. Leite A. C., Nascimento O. J., Lima M. A. et al. POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, skin lesions) syndrome: a South America's report. Arq. Neuropsiquiatr. 2007; 65: 516–20.
7. 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.
8. Dispenzieri A., Kyle R. A., Lacy M. Q. et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. Blood 2003; 101: 2496–506.
9. Lesprit P., Authier F. J., Gherardi R. et al. Acute arterial obliteration: a new feature of the POEMS syndrome? Medicine 1996; 75: 226–32.
10. Dispenzieri A., Moreno-Aspitia A., Suarez G. A. et al. Peripheral blood stem cell transplantation in 16 patients with POEMS syndrome, and a review of the literature. Blood 2004; 104: 3400–7.
11. Dispenzieri A. Castleman disease. Cancer Treat. Res. 2008; 142: 293–330.
12. Dispenzieri A. POEMS syndrome. Blood Rev. 2007; 21(6): 285–99.
13. Soubrier M. J., Dubost J. J., Sauvezie B. J. POEMS syndrome: a study of 25 cases and a review of the literature. French Study Group on POEMS Syndrome. Am. J. Med. 1994; 97: 543–53.
14. Nakanishi T., Sobue I., Toyokura Y. et al. The Crow-Fukase syndrome: a study of 102 cases in Japan. Neurology 1984; 34: 712–20.
15. Nakamoto Y., Imai H., Yasuda T. et al. A spectrum of clinicopathological features of neuropathy associated with POEMS syndrome. Nephrol. Dial. Transplant. 1999; 14: 2370–8.
16. Gherardi R. K., Belec L., Soubrier M. et al. Overproduction of proinflammatory cytokines imbalanced by their antagonists in POEMS syndrome. Blood 1996; 87: 1458–65.
17. Watanabe O., Maruyama I., Arimura K. et al. Overproduction of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is causative in Crow-Fukase (POEMS) syndrome. Muscle Nerve 1998; 21: 1390–7.
18. Pagnoux C., Guillevin L. Peripheral neuropathy in systemic vasculitides. Curr. Opin. Rheumatol. 2005; 17: 41–8.
19. Черный В. И., Шраменко Е. К., Бувайло И. В. и др. Демиелинизирующие заболевания нервной системы и возможности дифференцированной терапии в остром и подостром периодах. Межд. неврол. журн. 2007; 3(13): 5–14.
20. Dinarello C. A. Anti-cytokine strategies. Eur. Cytokine Netw. 1992; 3: 7.
21. Yoshizaki K., Matsuda T., Nishimoto N. et al. Pathogenic significance of interleukin-6 (IL-6/BSF-2) in Castleman's disease. Blood 1989; 74: 1360.
22. Castleman B., Iverson L., Menendez V. P. Localized mediastinal lymphnode hyperplasia resembling thymoma. Cancer 1956; 9(4): 822–30.
23. Меликян А. Л., Капланская И. Б., Корнева Е. П., Франк Г. А. Болезнь Кастлемана. Тер. арх. 2005; 7: 48–53.
24. Sarrot-Reynauld F. Castleman's disease. Orph. Encycl. 2001: 1–4.
25. Bollen J. M., Polstra A. M., Kuyl A. C. et al. Multicentric Castleman's disease and Kaposi's sarcoma in a cyclosporin treated, HIV-1 negative patient: case report. BMC Blood Disorders 2003; 3: 3.
26. 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.
27. Menke D. M., Chadburn A., Cesarman E. et al. Analysis of the human herpesvirus 8 (HHV-8) genome and HHV-8 vIL-6 expression in archival cases of Castleman disease at low risk for HIV infection. Am. J. Clin. Pathol. 2002; 117(2): 268–75.
28. Sinisalo M., Hietaharju A., Sauranen J., Wirta O. Thalidomide in POEMS syndrome: case report. Am. J. Hematol. 2004; 76: 66–8.
29. Lim Y. H., Park S. K., Oh H. S. et al. A case of primary plasmacytoma of lymph nodes. Korean J. Intern. Med. 2005; 20(2): 183–6.
30. Horny H. P., Menke D. M., Kaiserling E., Steinke B. Primary plasmacytoma of the lymph node (plasmocytic lymphoma). The differential diagnosis of nodal plasma-cell proliferates. Dtsch. Med. Wochenschr. 1995; 120(50): 1734–8.
31. Takakura Y., Yamaguchi Y., Miyoshi T. A case of Crow-Fukase syndrome with extramedullary plasmacytoma: marked clinical deterioration following a biopsy to plasmacytoma. Rinsho Shinkeigaku 2003; 43(4): 170–5.
32. Gherardi R. K., Bleck L. B., Soubrier M. et al. Overproduction of Proinflammatory Cytokines Imbalanced by Their Antagonists in POEMS Syndrome. Blood 1996; 87(4): 1458–65.
33. Шевченко О. П. Белки острой фазы воспаления. Лаборатория. 1996; 1: 3–6.

