



DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-5-385-391

УДК: 616.132-002.77-07-085

EDN: WZDANA



А.В. Ягода^{*1}, П.В. Корой¹, Д.П. Харченко²,
Е.В. Бондаренко¹

¹— Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии, Ставрополь, Россия

²— Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ставропольского края «Ставропольская краевая клиническая больница», Ставрополь, Россия

БОЛЕЗНЬ КАСТЛЕМАНА. АССОЦИАЦИЯ С СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ

A.V. Yagoda¹, P.V. Koroy¹, D.P. Kharchenko²,
E.V. Bondarenko¹

¹— Stavropol State Medical University, Department of Hospital Therapy, Stavropol, Russia

²— Stavropol Regional Clinical Hospital, Stavropol, Russia

Castleman's Disease. Association with System Scleroderma

Резюме

В статье представлено наблюдение редко встречающегося доброкачественного лимфопролиферативного заболевания — болезни Кастлемана, с выраженными системными симптомами. Клинический случай представляет интерес не только редкостью патологии, но и особенностями клинических проявлений, включающих паранеопластический псевдосклеродермический клинико-иммунологический синдром, который ранее в контексте болезни Кастлемана описан не был, синдром Рейно, выраженную легочную гипертензию и предполагаемый (не доказанный морфологически) вариант экстранодального поражения с ранее также не наблюдаемой его локализацией в стенке сигмовидной кишки.

Ключевые слова: болезнь Кастлемана, склеродермия, синдром Рейно, легочная гипертензия

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 28.07.2023 г.

Принята к публикации 07.09.2023 г.

Для цитирования: Ягода А.В., Корой П.В., Харченко Д.П., Бондаренко Е.В. БОЛЕЗНЬ КАСТЛЕМАНА. АССОЦИАЦИЯ С СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ. Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(5): 385-391. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-5-385-391. EDN: WZDANA

Abstract

The article presents an observation of a rare benign lymphoproliferative disease — Castleman's disease, with pronounced systemic symptoms. The clinical case is of interest not only for the rarity of pathology, but also for the peculiarities of clinical manifestations, including paraneoplastic pseudosclerodermic clinical and immunological syndrome, which was not previously described in the context of Castleman's disease, Raynaud's syndrome, severe pulmonary hypertension and a suspected (not proven morphologically) variant of extranodal lesion with its previously also not observed localization in the sigmoid colon wall.

Key words: Castleman's disease, scleroderma, Raynaud's syndrome, pulmonary hypertension

Контакты: Александр Валентинович Ягода, e-mail: alexander.yagoda@gmail.com

Contacts: Aleksandr V. Yagoda, e-mail: alexander.yagoda@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5727-1640>

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 28.07.2023

Accepted for publication on 07.09.2023

For citation: Yagoda A.V., Koroy P.V., Kharchenko D.P., Bondarenko E.V. Castleman's disease. Association with system scleroderma. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(5): 385-391. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-5-385-391. EDN: WZDANA

АТ — антитела, БК — болезнь Кастлемана, ВЭБ — вирус Эпштейна-Барр, ГВБК — гиалино-васкулярный БК, ДДЛА — диастолическое давление в ЛА, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ИЛ — интерлейкин, ИМТ — индекс массы тела, КТ — компьютерная томография, ЛА — легочная артерия, ЛГ — легочная гипертензия, МВБК — мультицентрический вариант БК, МСКТ — мультиспиральная КТ, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПВБК — плазмноклеточный вариант БК, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, РФП — радиофармацевтический препарат, СДЛА — систолическое давление в ЛА, СКВ — системная красная волчанка, СРБ — С-реактивный белок, ССД — системная склеродермия, ЦВМИ — цитомегаловирусная инфекция, ЧПЭхоКГ — чреспищеводное ЭхоКГ, ЭхоКГ — эхокардиография, ANA — антиядерные антитела, EGF — эпидермальный фактор роста, HHV-8 — вирус герпеса человека 8-го типа, HIV — вирус иммунодефицита человека, Ig — иммуноглобулин, IgG-4-СЛАП — IgG-4-связанная лимфаденопатия, IL- интерлейкин, VEGF — васкуло-эндотелиальный фактор роста

Ангиофолликулярная гиперплазия лимфатических узлов, известная как болезнь Кастлемана (БК), является редким доброкачественным лимфопролиферативным заболеванием с риском развития неходжкинской лимфомы, связанным с рядом болезней — онкологических и аутоиммунных. Частота встречаемости БК не определена.

В отношении этиологии БК существует несколько гипотез, включая инфекционную и аутоиммунную. Предполагается участие в развитии БК инфекции вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ), вируса иммунодефицита (HIV) или герпеса 8-го типа (HHV-8). Доказана прямая связь между уровнем ИЛ-6 в сыворотке крови, участвующим в патогенезе воспалительных, аутоиммунных и онкологических заболеваний, в том числе ревматоидного артрита, и наличием у больных БК клинических симптомов [1]. В патогенезе гиалино-васкулярного варианта, как и, вероятно, других форм БК, важная роль принадлежит фолликулярно-дендритическим клеткам, пролиферация и дисплазия которых при сочетанных с POEMS-синдромом (по первым буквам основных симптомов: Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M-protein, and Skin Changes — полинейропатия, органомегалия, эндокринопатия, М-протеин, кожные изменения) формах экспрессирует эндотелиальный васкулярный ростовой фактор (VEGF), способствующий активной сосудистой пролиферации [2].

Из морфологических вариантов болезни Кастлемана рассматривают гиалино-васкулярный (ГВБК), встречающийся более, чем в 70 % случаев, и плазмноклеточный вариант (ПВБК), на долю которого приходится около 30%; иногда выделяют смешанно-клеточный (смешанный) вариант. Опухолевидное образование при БК локализуется в грудной клетке (корне лёгкого) или в средостении, реже в забрюшинном пространстве, периферических лимфоузлах и совсем редко — в лимфоидной ткани носоглотки и языка, в миндалинах, орбите [3, 4]. Эксклюзивные экстранодальные поражения описаны в глубоких мягких тканях груди, шеи и ретроперитонеальной области, в мышцах

конечностей, в области орбит [5]. Клинические варианты БК включают наиболее распространённый локальный (уницентрический) и реже встречающийся генерализованный — мультицентрический вариант (МВБК). Малосимптомно или бессимптомно протекающие локальные формы связаны почти исключительно с лимфаденопатией одной анатомической зоны, генерализованные — проявляются клиническими и лабораторными симптомами и, как правило, агрессивным течением [6, 7]. Мультицентрический клинический вариант обычно представлен гистологической картиной плазмноклеточного варианта и бывает связан с вирусами HIV, HHV-8 либо характеризуется как идиопатическая мультицентрическая БК [8, 9].

В большинстве случаев ГВБК клинические проявления отсутствуют. Увеличенные лимфоузлы различной локализации (наружные, висцеральные) могут быть одиночными или располагаться в виде цепочки расположенных рядом узлов. У каждого десятого больного присутствуют конституциональные симптомы (лихорадка, кожный зуд, похудание, диспепсия, одышка) и отклонения в лабораторных показателях (гипертромбоцитоз, анемия, увеличение уровня С-реактивного белка и др.). Лимфаденопатия средостения или забрюшинного пространства может сопровождаться симптомами сдавления органов — кашлем, одышкой, болями либо быть случайной находкой при профилактических обследованиях. По данным МРТ или КТ опухолевая масса обнаруживается в виде солидного образования с четким, ровным контуром, интенсивно накапливающего контрастное вещество в обе сосудистые фазы [10].

При плазмноклеточном локальном варианте БК наиболее часто поражаются лимфоузлы (один или несколько) брюшной полости [3, 6, 7], у большинства больных присутствуют системные клинические признаки и лабораторные сдвиги. Редкий МВБК, встречающийся в старшей возрастной группе больных, протекает с выраженными конституциональными симптомами, а также спленомегалией/гепатолиенальным синдромом, периферической лимфаденопатией,

выраженными и разнообразными изменениями лабораторных показателей [7, 11]. Мультицентрический вариант может завершаться ремиссией, протекать с частыми рецидивами, носить стабильный характер, либо трансформироваться в злокачественную лимфому.

Дифференциальный диагноз вариантов БК возможен при изучении морфологической и иммуногистохимической картины удалённого лимфоузла. Существуют проблемы дифференциального диагноза БК, в том числе морфологические, с неходжкинской лимфомой, реактивной лимфаденопатией, IgG4-связанной лимфаденопатией (IgG-4-СЛАП) [12, 13].

Важной особенностью БК является возможность развития ассоциированных клинических состояний: системных аутоиммунных или опухолевых, таких как неходжкинская лимфома, множественная миелома, лимфогранулематоз, а также амилоидоза, синдрома POEMS, лимфопролиферативных заболеваний, связанных с ВИЧ-инфекцией или присутствием HHV-8 vIL-6 [2, 14, 15].

Наличие аутоиммунных нарушений доказывается встречаемостью при БК аутоантител (антинуклеарного фактора, антител к ДНК, к тиреоглобулину, париетальным клеткам, клеткам надпочечников), развитием аутоиммунной гемолитической анемии, аутоиммунной тромбоцитопении, гломерулонефрита [16]. Выраженный плазмцитоз в лимфатических узлах, напоминающий плазмноклеточный вариант болезни Кастлемана, иногда обнаруживается при ревматоидном артрите [17]. Описаны случаи мультицентрического варианта БК, протекавшие под маской системной красной волчанки (СКВ) [18]. В случаях сопровождающей СКВ лимфаденопатии обнаруживались морфологические признаки гиалино-вазкулярного и плазмноклеточного вариантов БК [19]. Общность встречаемых при СКВ и БК клинических и, главное, морфологических признаков позволяло в ряде случаев обсуждать проблему сочетания этих двух заболеваний [20].

Вместе с тем мы не обнаружили описания случаев сочетанного течения БК с другими заболеваниями из группы коллагенозов, в частности, с системной склеродермией при том, что случаи псевдосклеродермического синдрома многократно были описаны у пациентов с множественной миеломой, лимфобластной лимфосаркомой, другими лимфопролиферативными опухолевыми процессами [21].

Приводим клиническое наблюдение.

Больная Ф., 21 года поступила в отделение ревматологии с жалобами на боли в кистях рук, посинение и побеление пальцев рук и ног на холоде, боль в правом плечевом суставе и шейном отделе позвоночника; на одышку при минимальной физической нагрузке, в покое, учащённое сердцебиение; на периодическое повышение температуры тела до 38,0-38,5°C (максимум до 41°) с ознобами, сопровождающееся сильными болями в мышцах, шелушением кожи в области живота; на выраженную слабость, повышенную утомляемость.

С возраста примерно 12 лет отмечала увеличение шейных лимфоузлов на фоне длительного сухого кашля, обследовалась и лечилась у фтизиатра с эффектом выздоровления. Рентгенологически было выявлено периферическое образование левого лёгкого, трактуемое как остаточные изменения специфического процесса. Отмечалась аллергическая реакция на применение противовирусных препаратов.

Больной себя считает более 2 лет, когда после ангины (обострения гнойного тонзиллита), леченной антибактериальными и нестероидными противовоспалительными препаратами, сохранялось повышение температуры тела до фебрильных цифр, чередующееся с субфебрилитетом, возникли боли в суставах и мышцах, увеличились шейные лимфатические узлы. Около полутора лет назад стало появляться изменение цвета (синюшность, побледнение) пальцев рук и ног.

До поступления в ревматологическое отделение была обследована в онкологическом диспансере с подозрением на неходжкинскую лимфому: определялись лимфаденопатия шейной области, верхнегрудных лимфоузлов, умеренная спленомегалия, единичные увеличенные подмышечные и паховые узлы. На языке определялись безболезненные афты.

Параллельно была диагностирована хроническая ВЭБ-инфекция в периоде активации и первично латентная форма ЦМВИ вне активации по поводу чего проводилось специальное лечение. В общем анализе крови определялся небольшой нейтрофильный лейкоцитоз, умеренно выраженная анемия, увеличение СОЭ, 2,5-кратное увеличение С-реактивного белка. В соскобе из зева обнаружена ДНК ВЭБ, в крови — микоплазма пневмонии IgA, IgG в невысоких и IgM — в пограничных титрах, из зева выделен β -гемолитический стрептококк. В моче — лейкоцитурия, белок (0,21 г/л). Обнаружена гипоальбуминемия (22,96 г/л), гипергаммаглобулинемия (57,17 %); М-протеин в сыворотке и в моче отсутствовал. По данным УЗИ выявлены увеличенные лимфоузлы шеи (max 46×15 мм). При КТ грудной, брюшной полостей и малого таза установлены: внутригрудная лимфаденопатия (max 24,7×7,1 мм), увеличение паховых, парааортальных лимфоузлов, узлов в воротах печени, подвздошных, параколических; гепатомегалия (207×75×214 мм), спленомегалия (167×68 мм). По данным ПЭТ-КТ — картина умеренно увеличенных лимфоузлов: шейно-надключичных и подмышечных с обеих сторон, а также медиастинальных, абдоминальных, тазовых, забрюшинных, пахово-бедренных (max 20 мм), диффузная гиперфиксация радиофармацевтического препарата (РФП) в гипертрофированной лимфоидной ткани глоточного кольца, диффузный гиперметаболизм РФП в паренхиме без признаков очаговости.

При микроскопическом исследовании лимфатического узла (отделение гематопатологии Первого СПб медицинского университета им. И.П. Павлова): фолликулярный рисунок сохранён; во всех отделах узла — лимфоидные фолликулы разных размеров с чёткими границами, лежат отдельно друг от друга; несколько

фолликулов с признаками слияния и формированием герминативного центра неправильной формы, определяется зародышевый центр и зона мантии; в герминативных центрах зональность сохранена, много макрофагов, между фолликулами — скопление плазматических клеток. Иммуногистохимическое исследование: лимфоидные клетки фолликулярных структур экспрессируют CD20; клетки герминативного центра экспрессируют bc1-6 , CD10, экспрессии bc1-2 в них нет; умеренная примесь Т-лимфоцитов (CD3+), клетки располагаются преимущественно между фолликулярными структурами; в реакции с антителами к CD23 дендритная строма в значительной части фолликулов фрагментарно отсутствует, в реакции с антителами к CD21 эта картина менее выражена; IgD маркирует зону мантии; MNDA+ клетки располагаются рыхло в периферических отделах фолликулов; в реакциях с антителами к IgL κ арра и IgL λ арда данных в пользу моноклональности не получено. Индекс пролиферации (по Ki-67) в фолликулярных структурах (герминативные центры) высокий, вне центров не более 2 %.



Рисунок. Больная Ф. Синдром Рейно
Figure. Patient F. Raynaud's syndrome

Выявленные изменения, соответствуют плазмоклеточному варианту болезни Кастлемана.

Гематологический консилиум верифицировал болезнь Кастлемана нетяжёлого течения: на основании данных гистологического и гистохимического исследования, результатов КТ, УЗИ (картина увеличенных лимфоузлов, гепатоспленомегалия), а также наличия гипоальбуминемии, гипергаммаглобулинемии, фебрильных подъёмов температуры тела и отсутствия М-протеина в сыворотке крови и в моче.

При поступлении в отделение ревматологии жалобы на повышение температуры тела до 38°C, на боли в области шеи больше справа, видимое увеличение шейных лимфоузлов, на мышечные и суставные боли.

Состояние удовлетворительное. Телосложение нормостеническое. ИМТ = 22,05 кг/м². Кожные покровы чистые, бледные, губы слегка цианотичны. Гипомимия, заострённый нос. Кожа лба не собирается в складку. Кисти и стопы холодные на ощупь, определяется периодическое побледнение кожи кистей и стоп с переходом в цианоз и/или эритему, наиболее демонстративное во 2-3 пальцах рук (рис.).

Зябкость, онемение пальцев рук и ног. Склередема. На языке единичные безболезненные афты. Пальпируются увеличенные (до 4 см) шейные, подчелюстные, подмышечные лимфоузлы — плотные, безболезненные. Над лёгкими перкуторно легочный звук, дыхание везикулярное, ослабленное в нижних отделах справа. ЧДД 18 в 1 минуту. АДп 100/70 мм рт. ст., АДл 95/70 мм рт. ст., ЧСС 79 в 1 минуту. Границы сердца расширены вправо, I тон на верхушке звучный, короткий систолический шум; акцент II тона над лёгочной артерией. Живот мягкий, безболезненный, край печени за рёберной дугой, селезёнка не пальпируется. Паравerteбральные точки при пальпации в шейном отделе слегка болезненные. Симптом поперечного «сжатия» кистей и стоп, правого плечевого сустава положительный.

Общий анализ крови: эр. $3,44 \times 10^{12}/\text{л}$, Hb 103 г/л, Ht 0,27, л. $11,2 \times 10^9/\text{л}$, п. 1 %, с. 56 %, лимф. 34 %, м. 8 %, э. 1 %, тромбоц. $508 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 54 мм/ч.

Общий анализ мочи: относительная плотность 1025, рН 5,5, белок 10 мг/л, лейкоциты 6-7-10 в п/зрения.

Коагулограмма: АВР 66 сек, ПВ 11,9 сек, МНО 1,01, АЧТВ 34 сек, фибриноген 5,38 г/л, фибринолитическая активность 11 мин., протромбин по Квику 88,8 %, этаноловый тест отр., D-димер 0,96 мкг/мл.

Биохимический анализ крови: ГГТ 109 Ед/л, ЛДГ 305 Ед/л, АлАТ 24 Ед/л, АсАТ 32 Ед/л, ЩФ 243 Ед/л, КФК 55 Ед/л, КФК МВ 24 Ед/л, СРБ 12,2 мг/л, белок общий 106 г/л, альбумин 34 г/л, глюкоза 4,2 ммоль/л, билирубин общ./связ. 8/1,4 мкмоль/л, мочевины 4,2 ммоль/л, мочевины 390 мкмоль/л, железо 6,0 мкмоль/л, pro/BNP 1157 пкг/мл, креатинин 62 мкмоль/л. Электролиты крови, липидный спектр, гормоны щитовидной железы в пределах нормы. Прокальцитонин в крови менее 0,5 нг/мл (отрицательный).

В крови роста микрофлоры не обнаружено. Анти-HIV, HHV-8 — отрицательны. Уровень АТ IgG к капсидному антигену вируса Эпштейна-Барр положительный,

IgM — отрицательный, АТ к ранним белкам ВЭБ (IgG) 60,6 Е/мл (норма до 40), к ядерному антигену ВЭБ — 266 Е/мл (норма до 20).

Иммунологические исследования: антинуклеарные АТ IgG тест положительный, уровень антиядерных антител к антигенам: SS-A/Ro, SS-B/LA, RNP 70, Sm, RNP/Sm, центромере В, Jo-1 5,8 (норма до 1,2). Уровень антител к дДНК 56,1 (норма до 25). Ревматоидный фактор 27 МЕ/мл (положительный). Анти-SCL-70 IgG отрицательный. Уровень антител IgG к циклическому цитруллинированному пептиду 8,9 Е/мл (отрицательный). Волчаночный антикоагулянт 1,09 у.е. (отрицательный).

ЭКГ. Синусовая тахикардия (121 в минуту). Вертикальное положение эл. оси сердца. Нарушение реполяризации миокарда области верхушки и нижнего отдела ЛЖ. При СМ ЭКГ тахикардия — от 107 до 143 (в среднем 120 уд/мин).

ЭхоКГ, ЧПЭхоКГ. Глобальная сократительная способность миокарда сохранена. Увеличение полости левого предсердия. Уплотнение створок митрального клапана и подклапанных структур, аортальных полулуний. Проплапс передней створки митрального клапана до 4,7 мм, митральная регургитация. Проплапс створок трикуспидального клапана, недостаточность клапана; регургитация на клапане легочной артерии. Признаки значительной легочной гипертензии (СДЛА= 66 мм рт. ст., ДДЛА= 24 мм рт. ст.).

КТ органов грудной полости с контрастированием: ствол легочной артерии 32 мм, правая ветвь 18 мм, левая 16,5 мм, сосуды контрастированы равномерно на всём протяжении. Двусторонний базальный плевропневмофиброз, правосторонний гидроторакс, гиперплазированные бифуркационные лимфоузлы, шейная, надключичная, подмышечная лимфаденопатия. Заключение: признаки легочной гипертензии.

МСКТ брюшной полости, забрюшинного пространства, почек. Удвоение почечной артерии с обеих сторон, небольшой объём жидкости в малом тазу. Гепатоспленомегалия. Лимфоузлы увеличены в воротах печени, подвздошные, параколические, паховые, парааортальные узлы в области почечных артерий сливаются в конгломерат до 28×18 мм. Неравномерное утолщение стенок и нечёткость контуров сигмовидной кишки с регионарной лимфаденопатией, которое необходимо дифференцировать между воспалительным процессом и объёмным образованием.

При колоноскопии органической патологии в сигмовидной кишке не было выявлено.

УЗИ органов брюшной полости, почек: гепатоспленомегалия, диффузные изменения паренхимы печени и поджелудочной железы, контурная деформация желчного пузыря, в правой плевральной полости жидкость толщиной 17 мм.

Заключительный клинический диагноз. Болезнь Кастлемана, плазмоклеточный вариант с системными симптомами, нетяжёлое течение, ассоциированная с прогрессирующим системным склерозом — системной склеродермией подострого течения, высокой активности с поражением сосудов (синдром Рейно), кожи

(склередема, маскообразность лица), лёгких (легочная артериальная гипертензия, двусторонний базальный плевропневмофиброз, правосторонний гидроторакс), сердца (кардиомиопатия). Экстранодальное поражение (образование в стенке сигмовидной кишки)? Иммунологическая активность по ANA. Хроническая инфекция вируса Эпштейна-Барр вне активации.

Назначен преднизолон (35 мг/сут) в сочетании с циклофосфаном 400 мг (с последующим увеличением дозы до 600 мг) каждые 2 недели, а также пентоксифиллин по 600 мг/сут курсами, силденафил в дозе 25 мг трижды в день, симптоматические средства при суставных болях.

Уже через неделю лечения уменьшился болевой суставно-мышечный синдром, температура снизилась до уровня низкого субфебрилитета. Через 3 месяца исчезли конституциональные симптомы, уменьшились одышка и клинические проявления синдрома Рейно, нормализовались размеры доступных пальпации лимфоузлов; СДЛА снизилось с 66 до 54 мм рт. ст. Динамика КТ показала нормализацию размеров лимфатических узлов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства; кранио-каудальный размер селезёнки уменьшился со 164 до 140 мм, толщина и контур стенки сигмовидной кишки нормализовались.

Обсуждение

Приведен случай довольно редко встречающегося заболевания — болезни Кастлемана и ещё более редкая (по нашим данным, ранее не описанная) его форма, сочетающаяся с патологией из группы системных поражений соединительной ткани — склеродермией.

Системная склеродермия, как и другие системные ревматические болезни, может выступать в качестве клинической «маски» целого ряда патологических процессов, скрывая за собой метаболические нарушения, эндокринопатии (порфирию, фенилкетонурию, болезнь Вильсона, синдромы Вернера, Шихана, прогерия, гипотиреоз), а также группу опухолевых болезней — солидных опухолей, хронических лейкозов, лимфопролиферативных процессов [21], манифестирующих в разные сроки развёрнутой симптоматики склеродермии.

В приведенном клиническом случае патология лимфоидных органов наблюдалась за 5-6 лет до развёрнутой картины заболевания в виде увеличенных узлов в области шеи и периферического узлового образования левого лёгкого, рассматриваемых на том этапе как проявление возможного туберкулёзного процесса.

Симптомы склеродермии (синдром Рейно, к которому позже присоединились гипомимия, заострённый нос, склередема) стали возникать у Ф. вскоре после перенесенной ангины, вызванной, возможно, ВЭБ и протекающей с гипертермией, мышечно-суставной болью, похуданием, потливостью, развитием генерализованной формы лимфаденопатии, гепато-спленомегалии,

с высоким уровнем СРБ, анемией, лейкоцитозом, гипертромбоцитозом, увеличением СОЭ, гипергаммаглобулинемией, что при наличии клиники аутоиммунного (склеродермического) синдрома и доказанном плазмоклеточном морфологическом варианте было верифицировано как болезнь Кастлемана с системными симптомами, напоминающая мультицентрический (генерализованный) вариант БК — МБК [4, 5], который обычно требует применения глюкокортикоидов и химиотерапии [17]. Генез болезни у Ф., учитывая анти-HIV (-) и HHV-8 (-), возможно, связан с ВЭБ-инфекцией.

Были также диагностированы двусторонний базальный плевропневмофиброз, легочная гипертензия (ЛГ) с повышением давления в ЛА, увеличением диаметра легочных сосудов, недостаточностью трёхстворчатого клапана.

В целом частота встречаемости ЛГ при ССД варьирует от 9 до 65 %, развивается ЛГ по единым с другими сосудистыми нарушениями (синдромом Рейно склеродермическим почечным кризом) механизмам в результате прогрессирующего ремоделирования легочных сосудов мелкого и среднего калибра на фоне эндотелиального повреждения и нарушения регуляции межклеточных взаимодействий [22, 23]. Механизм развития ЛГ, обусловленный увеличением экспрессии VEGF и синтеза плазматическими клетками лёгких λ -цепей иммуноглобулинов, продуктивным васкулитом с облитерацией (склерозом) микрососудистого русла был описан при болезни Кастлемана с POEMS-синдромом [24].

При иммунологическом обследовании установлено наличие отдельных маркеров склеродермии — антинуклеарных антител, антител к антигенам SS-A/Ro, SS-B/LA, RNP 70, Sm, RNP/Sm, центромеру B, Jo-1, превышающих норму в 5 раз, а также ревматоидного фактора.

Привлекли внимание результаты МСКТ, обнаружившие неравномерное утолщение стенок и нечёткость контуров сигмовидной кишки подозрительные на воспалительный или опухолевый процесс в её стенке. Было высказано предположение о варианте экстранодального поражения при БК. К сожалению, согласия больной на эндоскопическое или лапароскопическое исследование с биопсией получено не было. Однако факт регресса (исчезновения) этого образования в ходе лечения позволяет предположить возможность именно экстранодального образования с редкой (ранее не описанной) локализацией в стенке сигмовидной кишки.

Итак, развитие у больной с болезнью Кастлемана ряда специфических клинических проявлений системной склеродермии: уплотнения кожи в области кистей, лба с формированием гипомимии, заострённого носа, иммунологических сдвигов в виде антинуклеарных антител и ревматоидного фактора, наличия синдрома Рейно и формирования легочной гипертензии позволили диагностировать псевдосклеродермический паранеопластический синдром — ассоциированную форму поражения при безусловной ведущей роли БК

как лимфопролиферативного процесса с активным, прогрессирующим течением (прогностически в ряде случаев злокачественного), хотя последний факт для формирования паранеопластического синдрома вовсе не обязателен.

Заключение

Представленное наблюдение плазмоклеточного варианта болезни Кастлемана, с выраженными системными симптомами, представляет интерес не только редкостью патологии, но и особенностями клинических проявлений, включающих паранеопластический псевдосклеродермический клинко-иммунологический синдром, который ранее в контексте БК описан не был, синдром Рейно, выраженную легочную гипертензию и предполагаемый (не доказанный морфологически) вариант экстранодального поражения с ранее также ненаблюдаемой его локализацией в стенке сигмовидной кишки.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией
Ягода А.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5727-1640>): разработка дизайна публикации, написание статьи, обзор публикаций по теме исследования

Корой П.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6392-8461>): анализ данных, написание статьи, обзор публикаций по теме статьи
Харченко Д.П.: ведение пациента, сбор анамнеза, коррекция рукописи, обзор публикаций по теме статьи

Бондаренко Е.В.: ведение пациента, обзор публикаций по теме статьи

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication.

Yagoda A.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5727-1640>): publication design, article writing, review of research publications, case management

Koroy P.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6392-8461>): data analysis, article writing, review of publications on the topic of the article

Kharchenko D.P.: case management, history taking, manuscript correction, review of publications on the topic of the article

Bondarenko E.V.: case management, review of publications on the topic of the article

Список литературы / References:

- O'Shea J.J., Murray P.J. Cytokine signaling modules in inflammatory responses. *Immunity*. 2008; 28(4):477-487. doi: 10.1016/j.immuni.2008.03.002
- Dispenzieri A. POEMS syndrome. *Blood Rev.* 2007; 21(6): 285-299. doi: 10.1016/j.blre.2007.07.004
- 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): 670-683. doi: 10.1002/1097-0142(197203)29:3

4. Меликян А.Л., Егорова Е.К. Болезнь Кастлемана (обзор литературы). Онкогематология. 2016; 11(2): 8-20. doi: 10.17650/1818-8346-2016-11-2-08-20 Melikyan A.L., Egorova E.K. Castleman disease (literature review). Oncohematology. 2016; 11(2): 8-20. doi: 10.17650/1818-8346-2016-11-2-08-20. [In Russian]
5. Васильев В.И., Пальшина С.Г., Павловская А.И. и др. Идиопатическая мультицентрическая болезнь Кастлемана. Терапевтический архив. 2020; 92 (5): 78-84. doi: 10.26442/00403660.2020.05.000440 Vasilyev V.I., Palshina S.G., Pavlovskaya A.I. et al. Idiopathic multicentric Castleman's disease. Therapeutic archive. 2020; 92 (5): 78-84. doi: 10.26442/00403660.2020.05.000440. [In Russian]
6. Frizzera G. Castleman's disease and related disorders. Semin Diagn Pathol. 1988; 5(4): 346-364. PMID: 2464187
7. Меликян А.Л., Егорова Е.К., Ковригина А.М. и др. Клинико-морфологические особенности различных вариантов болезни Кастлемана. Терапевтический архив. 2015; 87(7): 64-71. doi: 10.17116/terarkh201587764-71 Melikyan A.L., Egorova E.K., Kovrigina A.M. et al. Clinical and morphological features of different types of Castleman's disease. Therapeutic archives. 2015; 87(7): 64-71. doi: 10.17116/terarkh201587764-71. [In Russian]
8. Wang Hao-Wey, Pittaluga S., Jaffe E.S. Multicentric Castleman's disease: Where are we now? Semin Diagn Pathol. 2016; 33: 294-306. doi: 10.1053/j.semdp.2016.05.006
9. Liu A.Y., Nabel C.S., Finkelman B.S. et al. Idiopathic multicentric Castleman's disease: a systematic literature review. Lancet Hematol. 2016; 3(4): e163-e175. doi: 10.1016/s2352-3026(16)00006-5
10. Ko S.F., Hsieh M.J., Ng S.H. et al. Imaging spectrum of Castleman's disease. Am J Roentgenol. 2004; 182(3): 769-775. doi: 10.2214/ajr.182.3.1820769
11. Reddy M.P., Graham M.M. FDG positron emission tomographic imaging of thoracic Castleman's disease. Clin Nucl Med. 2003; 28(4): 325-326. doi: 10.1097/01.RLU.0000057615.73933.2F
12. Grimm K.E., Barry T.S., Chizhevsky V. et al. Histopathological findings in 29 lymph node biopsies with increased IgG4 plasma cells. Modern Pathol. 2012; 25: 480-491. doi: 10.1038/modpathol.2011.177
13. Sato Y., Kojima M., Takata K. et al. Multicentric Castleman's disease with abundant IgG4-positive cells: a clinical and pathological analysis of six cases. J Clin Pathol. 2010; 63: 1084-1089. doi: 10.1136/jcp.2010.082958
14. Kaplan L.D. Human herpesvirus-8: Kaposi sarcoma, multicentric Castleman disease, and primary effusion lymphoma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2013; 2013: 103-108. doi: 10.1182/asheducation-2013.1.103
15. Haque S., van Kirk R. Three patients with both Hodgkin's lymphoma and Castleman's disease: Clinicopathologic correlations and lack of association with HHV-8. Indian J Med Paediatr Oncol. 2009; 30(2): 76-79. doi: 10.4103/0971-5851.60052
16. Nishimoto N., Kishimoto T., Yoshizaki K. Anti-interleukin 6 receptor antibody treatment in rheumatic disease. Ann Rheum Dis. 2000; 59(suppl 1): 121-127. doi: 10.1136/ard.59.suppl_1.i21
17. Наср М.Р., Перри А.М., Скрабек П. Патология лимфатических узлов для клиницистов. Пер с англ. под ред. Ю.А. Криволапова. М.: Практическая медицина. 2020; 224 с. Nasr M.R., Perry A.M., Scrubik P. Lymph Nodes Pathology of for Clinicians. Edited by Yu.A. Krivolapov. M.: Practical Medicine. 2020; 224 p. [In Russian]
18. Simko R., Nagy K., Lombay B. et al. Multicentric Castleman disease and systemic lupus erythematosus phenotype in a boy with Klinefelter syndrome: long-term disease stabilization with interferon therapy. J Pediatr Hematol Oncol. 2000; 22(2): 180-183. doi: 10.1097/00043426-200003000-00021
19. Greiner T., Armitage J.O., Gross T.G. Atypical lymphoproliferative disease. Hematology. 2000; 1: 133-154. doi: 10.1182/asheducation-2000.1.133
20. Широкова И.Е., Лисицына Т.А., Раденска-Лоповок С.Г. и др. Системная красная волчанка или болезнь Кастлемана? Трудности диагностики (описание случая и обзор литературы). Научно-практическая ревматология. 2002; 40 (3): 54-61. doi: 10.14412/1995-4484-2002-1220 Shirokova I.E., Lisiezina T.A., Rudenska-Lopovok S.G. Systemic lupus erythematosus or Kastleman's disease difficulties of diagnosis (case report and review of literature). Rheumatology Science and Practice. 2002; 40(3): 54-61. doi: 10.14412/1995-4484-2002-1220 [In Russian]
21. Гусева Н.Г. Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы. РАМН. М.: Медицина. 1993; 270 с. Guseva N.G. Systemic scleroderma and pseudosclerodermic syndromes. RAMS. M.: Medicine. 1993; 270 p. [In Russian]
22. Легочная гипертензия / Под ред. И.Е. Чазовой, Т.В. Мартынюк. М.: Практика. 2015; 928 с. Pulmonary hypertension / Edited by I.E. Chazova, T.V. Martynyuk. M.: Praktika. 2015; 928 p. [In Russian]
23. Mathai S.P., Hassoun P.M. Pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases. Heart Fail Clin. 2012; 8(3): 413-425. doi: 10.1016/j.hfc.212.04.001
24. Михайлов А.М., Бессмельцев С.С., Потапенко В.Г. и др. Болезнь Кастлемана, РОЕМС-синдром и продуктивный васкулит микрососудистого русла в различных тканях. Сибирский научный медицинский журнал. 2019; 39(1): 119-124. doi: 10.15372/SSMJ20190117 Mikhailov A.M., Bessmeltsev S.S., Potapenko V.G. et al. The Castleman disease, POEMS-syndrome and productive vasculitis in microvascular network of different tissues. Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal. 2019; 39(1): 119-124. doi: 10.15372/SSMJ20190117 [In Russian]