

ортопеда с ревматологами, физиотерапевтами, специалистами по лечебной физкультуре, курортологами и другими специалистами, например, психологами, социальными работниками, то есть с теми людьми, которые способны обеспечить не только медицинскую, но и социальную реабилитацию этих особо тяжелых больных ревматологического профиля.

Данное сообщение посвящено, в основном, стационарному этапу медицинской реабилитации тех больных РЗ, у которых были полностью исчерпаны терапевтические методы восстановительного лечения, и они могли быть реабилитированы только с помощью эндопротезирования крупных суставов.

Отдаленные результаты.

В общей сложности у 92% больных были достигнуты хорошие и удовлетворительные результаты: у всех боль-

ных полностью или почти полностью купирован болевой синдром, восстановлена опороспособность и функция оперированной конечности. У 5,8% больных со слишком малым сроком наблюдений оценка результатов не производилась. Ни в одном случае не было выявлено клинических или рентгенологических признаков развития нестабильности.

Применяемая нами программа восстановительного лечения ревматологических больных с поражением крупных суставов себя оправдала. Однако, учитывая небольшой срок наблюдения, требуются более длительные проспективные исследования с выработкой более точных показаний, противопоказаний к оперативному лечению и дальнейшей отработкой методов функционального восстановительного лечения.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Корнилов Н. В. Состояние эндопротезирования крупных суставов в Российской Федерации. Эндопротезирование крупных суставов. Симпозиум с международным участием. Москва, 17-19 мая 2000, 49.
2. Charnley J. The long-term results of the low-friction arthroplasty of the performed as primary intervention. J. Bone Joint Surg. Am., 1972, 54, B, 61-76.
3. Keisu K.S., Orozco F., Charkey P.F. et al. Primary cementless total hip arthroplasty in osteoporotic patients. J. Bone Joint Surg., 2001, 83, 359-365.
4. Zangger P., Gladstein D., Urowitz M., Bogoch S. Outcome of total hip replacement for avascular necrosis in systemic lupus erythematosus. J. Rheumatol., 2000, 27, 4-10.

Abstract.

There are the common principals of the rehabilitation after knee and hip replacements in accordance with particularities of the course and medical treatment for concrete forms of the rheumatic diseases. Such factors of the surgical risk as osteoporosis, haemorrhage, decrease resistance to infection, accompanying heart diseases, endocrin system insufficiency were taken into consideration for elaboration of the rehabilitation program. It has been emphasized the accuracy observance for the technology of the operation as the basis of the successful rehabilitation.

Key words: rheumatic diseases, total joint replacement, rehabilitation.

Поступила 20.02.02.

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

УДК: 616.5-002.525.2-079.4

СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА ИЛИ БОЛЕЗНЬ КАСТЛЕМАНА? ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ (описание случая и обзор литературы).

Т.А. Лисицына, С.Г. Раденска-Лоповок, И.Е. Широкова, Н.П. Ефимова*, Т.М. Решетняк, В.А. Насонова
Институт ревматологии РАМН, Москва.
Калужская Областная Больница*.

Системная красная волчанка (СКВ) - хроническое заболевание из группы системных поражений соединительной ткани, развивающееся на фоне генетически обусловленного несовершенства иммунорегуляторных процессов, приводящего к неконтролируемой продукции антител к

собственным клеткам и их компонентам с развитием аутоиммунного и иммунокомплексного хронического воспаления [1]. Клинически СКВ характеризуется полисиндромностью и тенденцией к прогрессированию. Болезнь поражает преимущественно женщин детородного возраста. Типичными для СКВ являются поражение кожи, слизистой полости рта, полисерозит (плеврит, перикардит, реже асцит), пневмонит, артриты или артралгии, гломерулонефрит, поражение нервной системы (эпилепсия, психозы), трофические нарушения (похудание, алопеция), лихорадка. Дос-

Адрес для переписки:

Т.М. Решетняк

115522, Москва, Каширское шоссе, 34-а

Институт ревматологии РАМН,

тел.: (095) 115-93-79

таточно частыми симптомами активной СКВ являются лимфаденопатия и гепатоспленомегалия. Лабораторными проявлениями СКВ являются иммунологические нарушения, среди которых на первом месте - антиядерные антитела (антиядерный фактор и антитела к нативной ДНК), гематологические изменения (гемолитическая анемия, лейкопения, лимфоцитопения, тромбоцитопения) и часто увеличение СОЭ. При установлении диагноза СКВ учитывают наличие 4 из 11 диагностических критериев, предложенных Американской Коллегией Ревматологов (АКР) и пересмотренных в 1982г [43]. При диагностике СКВ приходится проводить дифференциальный диагноз со многими болезнями, в частности, гематологическими - лейкозы, лимфогранулематоз, лимфомы, однако следует учитывать и редкое лимфопролиферативное заболевание - болезнь Кастлемана (БК) (Castleman's Disease).

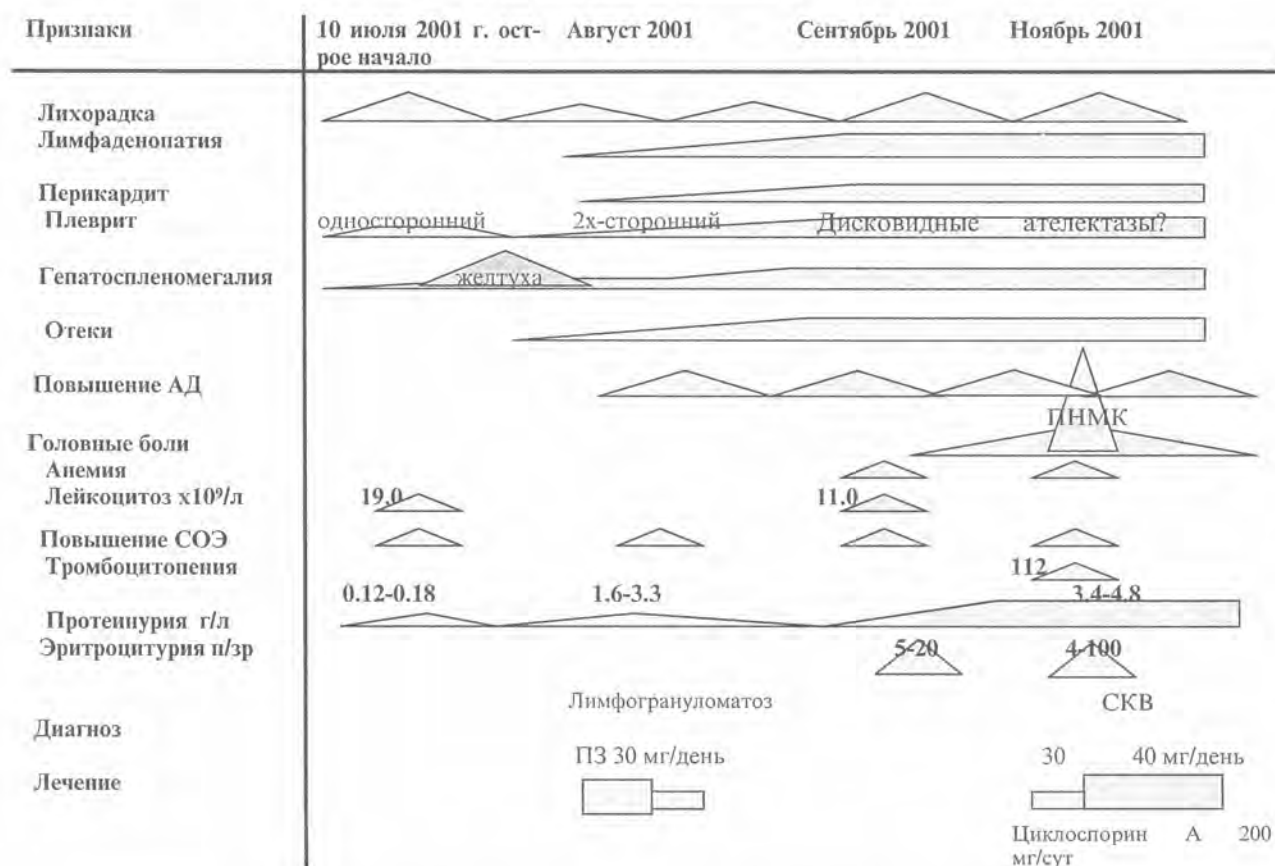
В качестве примера трудностей дифференциальной диагностики БК и СКВ приводим случай из практики.

Больной З., 46 лет поступил в стационар Института ревматологии (ИР) в ноябре 2001 г с жалобами на повышение температуры до 39°C, боли в грудной клетке при глубоком дыхании, отеки на ногах и в лобковой области, постоянные головные боли, ощущение нечеткости зрения и снижение памяти, а также боли в эпигастриальной области и правом подреберье. За 5 месяцев похудел на 12 кг.

лейкоцитоз до $19.0 \times 10^9/\text{л}$ без изменения лейкоцитарной формулы, повышение СОЭ до 55 мм/ч, небольшая протеинурия (0,12 г/л). Несмотря на то, что исключались инфекционные заболевания, проводилась интенсивная антибиотикотерапия без существенного влияния на клиническую симптоматику. Через 2 нед от начала заболевания появилась желтуха кожи и видимых слизистых оболочек, которая через месяц самостоятельно исчезла, но стали нарастать признаки поражения почек - олигурия, отеки на ногах, асцит, периодическое повышение артериального давления, изменение цвета мочи («мясные помои»). В связи с подозрением на неопластический процесс госпитализирован в областную онкодиспансер, где при рентгенографии органов грудной клетки обнаружен 2х-сторонний плеврит, перикардит в сочетании с анемией (Hb 101 г/л, эритроциты $3,2 \times 10^{12}/\text{л}$), лейкоцитозом ($11 \times 10^9/\text{л}$); протеинурия достигла 2-3 г/сут, отмечалась гематурия. В связи с генерализованной лимфаденопатией и гепатоспленомегалией заподозрен гемобластоз. При лапароскопическом исследовании брюшной полости обнаружены признаки, подозрительные на канцероматоз и метастатическое поражение брюшины, а данные гистологического исследования биоптата правого пахового лимфатического узла расценены как лимфогранулематоз, смешанно-клеточная форма. Поскольку клиника болезни не укладывалась в лимфогранулематоз, про-

Рис. 1

Анамнез болезни больного З.



На рисунке 1 схематично представлен анамнез болезни. Заболел остро 10 июля 2001 г, когда появилась лихорадка и был диагностирован односторонний плеврит. При стационарном обследовании в ГКБ г.Калуги, наряду с перечисленными признаками, выявлены спленомегалия,

ведена повторная лапароскопия с цитологическим исследованием асцитической жидкости и гистологическим изучением кусочков брюшины и пунктата лимфоузла, а также трепанобиопсия крыла подвздошной кости. Диагноз лимфогранулематоза был отвергнут, назначен преднизолон по

30 мг/день с последующим постепенным снижением и полной отменой в течение 25 дней. С октября 2001 г появились сильные головные боли в затылочной и лобной областях, стойкая артериальная гипертензия, диффузная эритема лица. На фоне повышенного артериального давления (240/120 мм рт.ст.) 10 октября - эпизод сильнейшей головной боли с нарушением координации и временной потерей зрения, который был расценен как преходящее нару-

шение после предыдущей биопсии подмышечных лимфоузлов. Расширены правая и левая границы сердца при перкуссии, при аускультации - раздвоение 2 тона над легочной артерией, систолический шум на верхушке. АД 220/110 мм рт. ст. В нижних отделах легких - дыхание ослаблено. Печень выступала за пределы реберной дуги на 5 см, размеры по Курлову - 12-16-15 см, пальпировался болезненный нижний полюс селезенки.

Таблица 1.
Лабораторные показатели при поступлении и при выписке больного.

Показатели	При поступлении	При выписке
Гемоглобин, г/л	139	123
Эритроциты $\times 10^{12}/л$	4.5	4.0
Лейкоциты $\times 10^9/л$	8.0-13.0-40.0	22.0
П/я	7	7
С/я	60	55
Тромбоциты $\times 10^9/л$	234	192
СОЭ мм/час	10	7
β -ЛП Ед	62	42
Холестерин ммоль/л	4.8	4.5
Креатинин мкмоль/л	105	73
Мочевина г/л	13.0	4.1
Мочевая кислота мкмоль/л	457	359
Общий белок, г/л	58	57
Альбумины %	46.5	53.02
Серомукоид Ед	0.64	0.3
АСТ Ед/л	10	21
АЛТ Ед/л	11	15
Калий ммоль/л	4.2	4.1
РФ	1/20	
Анти-ДНК, ед ОП	4	
АНФ(срезы печени крыс)	отр	
АНФ на культуре НЕР2	1/320 крапчатое	
Sm-антиген	+	
АКЛ, ед	35	
Общий анализ мочи		
- эритроциты в п/зр	25-30	10-12
- лейкоциты в п/зр	2-10	3-4
Суточная протеинурия, г	4.78	1.77

шение мозгового кровообращения (ПНМК). При консультации окулиста на глазном дне обнаружен очаг кровоизлияния, резкая извитость сосудов, сужение артерий. При МРТ головного мозга в области левой половины мозжечка выявлен ишемический очаг. Результаты ЭГДС показали наличие геморрагического гастрита. УЗИ внутренних органов свидетельствовало о сохраняющейся гепатоспленомегалии и жидкости в брюшной полости. Впервые был предположен диагноз системной красной волчанки. Снова назначен преднизолон в дозе 30 мг/день, с последующим повышением с 25 октября 2001 г до 40 мг/день. В конце ноября больной госпитализирован в клинику ИР для уточнения диагноза и подбора терапии в связи с сохраняющимся тяжелым состоянием.

При поступлении множественные телеангиэктазии на кожных покровах лица и спины, неяркие эритематозные высыпания на коже скуловой области. Видимые слизистые оболочки чистые, бледно-розовые. Отмечались выраженные отеки на ногах и в области лобка. Пальпировались мелкие, безболезненные заднешейные, подчелюстные, надключичные, паховые лимфоузлы, в правой подмышечной области обнаружено крупное образование размером с голубинное яйцо, не спаянное с кожей, безболезненное, возник-

шее после предыдущей биопсии подмышечных лимфоузлов. В таблице 1 представлены лабораторные показатели в динамике: при поступлении - анемия, несколько раз за время госпитализации регистрировался лейкоцитоз ($13-40 \times 10^9/л$) без изменений в лейкоцитарной формуле, который сложно было объяснить вторичной инфекцией или связать с проводимой терапией. Также отмечалось повышение уровня креатинина, мочевины, мочевой кислоты, гипопротеинемия с гипоальбуминемией. В иммунологическом анализе обнаружен АНФ в культуре клеток НЕР-2 в титре 1/320 с крапчатым свечением при нормальных показателях а-ДНК; АКЛ - на низко-позитивных уровнях. Волчаночный антикоагулянт не выявлен. В анализах мочи - гипостенурия, гематурия (10-30 эритроцитов в поле зрения), лейкоцитурия (2-10 лейкоцитов в п/зрении), суточная протеинурия увеличилась до 4,78 г/л, при сохранении фильтрационной функции почек. При рентгенографии органов грудной клетки отмечено расширение границ сердца, небольшое количество жидкости в плевральных полостях. Радиоизотопное исследование легких показало снижение кровоснабжения в заднемедиальном и нижнем отделах левого легкого; медиальных и латеральных отделах правого легкого. При ЭХО-КГ - явления концентрической гипертрофии левого желудочка, а по задней стенке левого желудочка - небольшая сепарация эпи- и утолщение перикарда. Допплер-ЭХО-КГ выявила умеренную (+2-3) митральную и слабую (+1) трикуспидальную регургитацию. Наличие гепатоспленомегалии подтверждено ультразвуковым исследованием, отмечено также повышение эхогенности печени и почек; изменений в системе нижней полой вены и воротной вены не выявлено. При ЭГДС обнаружены эрозии антрального отдела желудка.

Таким образом, учитывая острое начало заболевания с экссудативного полисерозита (плеврита и в последующем перикардита), с развитием гломерулонефрита с нефротическим синдромом и злокачественной гипертензией; иммунологические (положительный АНФ на культуре клеток Нер-2) и гематологические нарушения, а также наличие таких неспецифических признаков как трофические нарушения, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, лихорадка, нельзя было исключить диагноз системной красной волчанки. Ишемический очаг в левой половине мозжечка, выявленный при МРТ головного мозга, и снижение кровоснабжения в некоторых отделах легких - при радиоизотопном исследовании, расцененных как тромбозы мелких ветвей легочной артерии и головного мозга (мозжечка), концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка, изменения митральных створок с формированием митральной недостаточности явились основанием для клинического распознавания вторичного антигемофилипидного синдрома. Наличие АКЛ в низко-позитивных титрах и отсут-

ствие ВА могли быть связаны с приемом высоких доз ГКС, которые не повлияли на лимфаденопатию и гепатоспленомегалию, что потребовало продолжить онкопоиск. Стекла с биоптатами лимфатических узлов консультированы морфологам и в ИР и в Онкологическом центре им. Н.Н.Блохина. Заключение: в лимфатическом узле определяется выраженная пролиферация мелких фолликулов. В

и 1200 мг циклофосфана), свежемороженой плазмы, 10% раствора альбумина, прямых антикоагулянтов. Подобрана гипотензивная терапия (атенолол, триампур, арифон, эднит). После введения циклофосфана были отмечены подъемы температуры, кашель, в связи с чем с 26.12.01 в качестве базисного препарата назначен циклоспорин А по 200 мг в день.



Рис. 2а

Лимфатический узел. Гиперплазия лимфоидной ткани и сосудов в корковом слое. Окраска гематоксилином и эозином. X150.

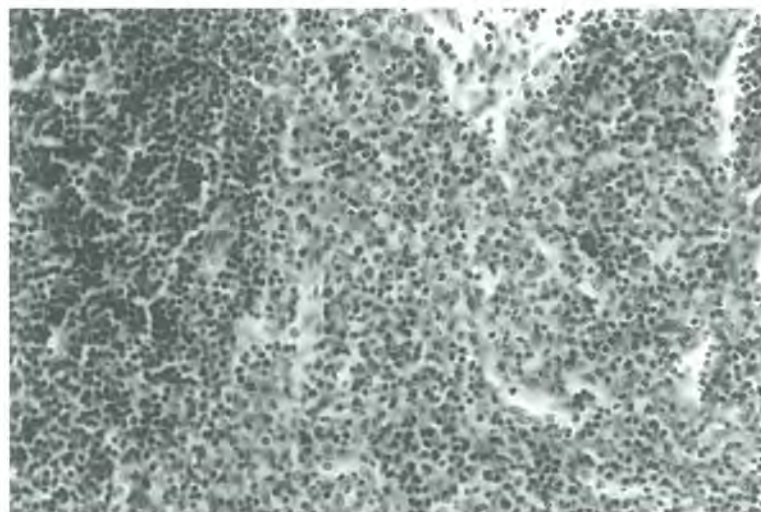


Рис. 2б

Множество молодых плазматических клеток. Окраска по Брассе. X250.

некоторых из них видны герминативные центры (ГЦ), окруженные пластами лимфоцитов («луковичная шелуха» из лимфоцитов) и прорастание капилляров (рис.2а). Рисунок коры лимфатического узла местами стерт в связи с выраженной пролиферацией лимфоцитов и сосудов (рис.2б). В мантийной зоне имеются молодые плазматические клетки. Заключение: Ангиопролиферативная лимфаденопатия (болезнь Кастлемана) - гиалино-васкулярный вариант.

Комплекс терапевтических мероприятий включал внутривенное введение мега-доз глюкокортикостероидов и циклофосфана при сохранении пероральной дозы преднизолона 40 мг/день (суммарно введено 1750 мг метипреда

На фоне проводимой терапии отмечалась нормализация температуры, через 1-1,5 мес стационарного лечения снизилась суточная протеинурия, нормализовался уровень креатинина, уменьшились отеки, появилась тенденция к нормализации артериального давления, уменьшению головных болей, улучшению общего самочувствия.

Таким образом, учитывая наличие стойкого полисерозита, диффузного гломерулонефрита с нефротическим синдромом, гематологических и иммунологических нарушений, неспецифических кожных высыпаний, больному был выставлен диагноз системной красной волчанки с вторичным антифосфолипидным синдромом. Поскольку гистологическое исследование лимфатических узлов выявило признаки ангиопролиферативной лимфаденопатии, обсуждался диагноз БК, многие клинические проявления которой совпадают с наблюдаемыми при СКВ (таблица 2). Однако, поскольку ряд морфологических признаков может встречаться и при СКВ и при БК (таблица 3), мы сочли возможным в данном конкретном случае говорить о сочетании этих двух заболеваний.

В связи с вышеприведенным наблюдением хотелось бы подробнее остановиться на характеристике БК.

БК также известна под такими названиями, как ангиофолликулярная гиперплазия лимфатических узлов, лимфоидный ангиоматоз, опухоль Кастлемана, гигантская доброкачественная лимфома, гигантская гиперплазия лимфоузлов, гамартома лимфоузлов [6,11]. Впервые данная патология была описана В.Castleman с соав. в 1956 г [6] в группе пациентов с локальным увеличением медиастинальных лимфоузлов, при гистологическом исследовании которых обнаружена гиперплазия лимфоидных фолликулов с или без образования герминативных центров и пролиферация капилляров с гиперплазией эндотелия. В последующем БК разделили на 2 большие подгруппы: локализованная и мультицентрическая (диссеминированная) [28], а также выделили три гистологических варианта - гиалино-васкулярный, плазматочный и переходный (смешанный тип) [19,28].

В отношении этиологии БК существуют несколько гипотез, включая инфекционную, аутоиммунную и нарушение регуляции цитокинов, вызывающее лимфопродукцию. Показано, что основным фактором, влияющим на прогрессирование БК, является гиперпродукция интерлейкина-6 (ИЛ-6) в ГЦ гиперплазированных лимфоузлов. Гиперпродукция ИЛ-6 вообще играет существенную роль в патогенезе многих заболеваний, включая множественную миелому, ревматоидный артрит, псориаз, постменопаузальный остеопороз [41]. Выявлена корреляция между сывороточным уровнем ИЛ-6 и выраженностью клинических проявлений у пациентов с плазматочным типом БК [30]. Показано, что гиперпродукция ИЛ-6 приводит к увеличению СОЭ, повышению уровня СРБ, γ-глобу-

линов, тромбоцитозу и снижению сывороточного альбумина [46]. ИЛ-6 может нарушать образование внутриклеточных молекул адгезии, что способствует вовлечению иммунокомпетентных клеток в воспалительный процесс [30]. При БК обнаружена повышенная экспрессия гена, кодирующего ИЛ-6. Недавно было показано, что введение человеческих антител к рецепторам ИЛ-6 так же успешно при-

точно часто мультицентрический вариант БК встречается у ВИЧ-позитивных пациентов [24].

На гиалино-васкулярный субтип приходится 90% всех случаев БК. Мужчины болеют чаще женщин, 70% заболевших моложе 30 лет. В большинстве случаев (58-97%) болезнь субъективно протекает асимптомно, а клиническая выраженность симптоматики связана с величиной и расположением увеличенных лимфоузлов. Чаще других (в 70% случаев) поражаются лимфоузлы грудной клетки и переднего средостения [19] и у большинства таких больных отмечаются жалобы на сухой кашель, одышку и учащение вторичной инфекции дыхательных путей, связанных с компрессией последних значительно увеличенными лимфоузлами средостения. При данной локализации нередким является плевральный выпот [19,37]. Кроме того, внутригрудная локализация увеличенных лимфоузлов может имитировать рак легкого [19]. При внегрудной локализации увеличенные лимфоузлы обнаруживаются ретроперитонеально, мезентериально, в центральной нервной системе, орбите глаза, тазу, шее и подмышечной области, в скелетных мышцах [14,17,38,39]. В диагностике БК большое значение имеет рентгенография, компьютерная томография (КТ) или ядерно-магнитнорезонансное исследование (ЯМР), позволяющие определять гомогенное контрастное объемное образование [13,18], в отличие от лимфом или тимом, которые обычно не различимы на КТ. Гиалино-васкулярный тип БК считается доброкачественным и самоограничивающимся, с 5 летней выживаемостью, близкой к 100% [11,19]. В редких случаях развиваются сосудистые неоплазмы, имеющие сходство с саркомой Капоши [15]. Саркома Капоши чаще ассоциируется с мультицентрическим вариантом болезни [10,27,44]. Крайне редко БК может сочетаться со злокачественной лимфомой. Саркома Капоши и лимфомы развиваются очень медленно, спустя более чем 8 лет после постановки диагноза БК [40]. Лечение гиалино-васкулярного типа болезни заключается в хирургическом удалении гиперплазированных лимфоузлов, и в случае субтотальной резекции частота рецидивов крайне низка.

Для плазматочного варианта типично более генерализованное вовлечение лимфоузлов (грудных, мезентериальных и ретроперитонеальных). Клинически плазматочный вариант БК, особенно его наиболее тяжелая разновидность - диссеминированная или мультицентрическая БК, характеризуется такими системными проявлениями, как лихорадка, потеря веса, общая слабость, периферическая лимфаденопатия (в 100% случаев), увеличение лимфоузлов брюшной полости (в 53%) и средостения (в 47%), гепатомегалия (в 63%), спленомегалия (в 79%), плевральный выпот (в 48%), редко - лимфатическая интерстициальная пневмония. Среди других признаков встречаются кожная сыпь (у 37%), неврологические симптомы (у 24%), обычно - периферическая невропатия, реже - вовлечение ЦНС. Поражение почек проявляется протеинурией и почечной недостаточностью в связи с развитием мезангиопролиферативного гломерулонефрита, а иногда - вторичного амилоидоза.

Из лабораторных нарушений наиболее типичными являются анемия, часто в виде аутоиммунной гемолитической, увеличение СОЭ, гипоальбуминемия, повышенный уровень СРБ и фибриногена и такие иммунологические отклонения, как поликлональная гипергаммаглобулинемия и наличие аутоантител (АНФ, антиДНК, антитела к тиреоглобулину, париетальным клеткам и клеткам надпочечников) [12,26,30]. БК также характеризуется рядом гематологических и коагулопатических нарушений: рефрактерной

Таблица 2
Клинические проявления СКВ и БК

Основные клинические проявления	СКВ	БК
Сыпь на скулах	+	-
Дискоидная сыпь	+	-
Фотодерматит	+	-
Язвы полости рта	+	-
Артрит	+	±
Серозит плеврит	+	+
перикардит	+	+
Нефрит	+	+
Поражение ЦНС	+	-
-судороги		
-психозы		
Гематол. нарушения	+	+
-гемол. анемия	+	+
-лейкопения менее $4 \times 10^9/\text{л}$	+	+
-лимфопения менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$	+	+
-тромбоцитопения менее $100 \times 10^9/\text{л}$	+	+
Иммунол. нарушения		
-ЛЕ - клетки	+	нд
-аДНК	+	+
-ВА	+	+
АНФ	+	+
Дополнительные		
Генерал. высыпания	+	+
Капилляриты	+	нд
Инфаркты ногт. ложа	+	нд
Хейлит	+	нд
Синдром Рейно	+	нд
Лимфаденопатия	+	+
Гепатоспленомегалия	+	+
Кардит, пневмонит	+	±
Лихорадка	+	+
Миозит	+	нд
Выпадение волос	+	-
Похудание на 5 кг и > за 6 мес.	+	+
ЦНС - гол. боли, НМК, эпилепсия	+	±
Поражение глаз	+	+
Другие		
Саркома Капоши	нд	+
Вторичный амилоидоз	±	+
Поликлональная гипергаммаглобулинемия	+	+
Увеличение СОЭ	+	+

нд - нет данных

водит к регрессии симптомов БК, как и применение анти-тел непосредственно к ИЛ-6 [16, 30]. Гиперпродукция ИЛ-6 в пораженных лимфатических узлах при БК может вызывать усиление продукции плазматическими клетками сосудистого эндотелиального фактора роста и, следовательно, усиливать пролиферацию сосудов в лимфоузлах [31]. Наличие инфекции, в конечном итоге, также может быть причиной гиперпродукции ИЛ-6 [16]. Например, в 25% случаев мультицентрическая БК ассоциируется с наличием в организме человеческого вируса герпеса-8 (HHV-8), который обнаруживается также при саркоме Капоши. Доста-

анемией (29), аутоиммунными цитопениями (2), тромбоцитопенической пурпурой (7), наличием волчаночного антикоагулянта (34), миелофиброзом (4).

Мультицентрический вариант болезни часто рассматривается как потенциально злокачественное заболевание, ассоциирующееся с РОЕМС синдромом, название которого включает первые латинские буквы составляющих

или прогрессирование лимфом. Основной терапией, способной замедлить развитие болезни и улучшить самочувствие больных мультицентрическим вариантом БК, являются высокие дозы глюкокортикостероидов (50-100 мг/сут) и цитотоксических препаратов (циклофосфамид, азатиоприн) [3,27,32,35]. Существует успешный опыт использования комбинации циклофосфамида в дозе 2 мг/кг/день (per

Таблица 3

Морфологические признаки лимфаденопатии при болезни Кастлемана (БК) и системной красной волчанке (СКВ)

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ	СКВ*	БК**	ВАРИАНТЫ БК***	
			ГВ	ПлК
Пролиферация дендритных клеток (часто диспластичных) в:	+	+		
-герминативных центрах (ГЦ)		+	+	нд
- мантийной зоне		+	нд	+
Иммунофенотипический полиморфизм В-клеток (B3+, CD5-)	нд°	+	нд	нд
Гиперплазия плазматических клеток	+	+	- / +	++
Гиперплазия моноцитов в мантийной зоне	+	+	+	+
Моноклональная экспрессия легких цепей	-	+	нд	- / +
Поликлональная экспрессия легких цепей	+	-	нд	+
Стирание рисунка лимфатического узла	+	+	+	+
Гиалиноз ГЦ	- / +	+	+	
Пролиферация капилляров в ГЦ	+	+	+	- / +
Фолликулярная гиперплазия с или без ГЦ, со стертой архитектоникой лимфатического узла	+	+	+	+
Эндотелиальная гиперплазия	нд	+	нд	нд
Вирус Эпштейн-Барра	+	нд	+	+
Вирус герпеса-8	-	+	+	+
Гематоксилиновые тельца	+	-	-	-
«Луковичная шелуха» из коллагена вокруг артерий	+	-	-	-
«Луковичная шелуха» из лимфоцитов вокруг фолликулов	-	+	+	-

ГЦ – герминативный центр

ГВ – гиалино-васкулярный тип БК

ПлК – плазма-клеточный тип БК

° нд – нет данных

* Kojuma M. et al., Pathol. Res. Pract., 1997, 193, 8, 565-71.

Kojuma M. et al., Pathol. Int., 2000, 50, 4, 304-312.

** Palestro G. et al., Adv. Clin. Path., 1999, 3, (1-2), 11-22.

*** Palestro G. et al., Adv. Clin. Path., 1999, 3, (1-2), 11-22.

Dhingra H et al, The Mount Sinai J. Medicine, 2001, 68, 6, 410-416.

Greiner T. et al., Hematology, 2000, 1, 133-154.

симптомов (полиневропатию, органомегалию, эндокринопатию, моноклональную протеинемии и изменения кожи), а также остеосклеротической миеломой, саркомой Капоши и СПИДом [8,20,21,28]. Страдают данным вариантом БК люди всех возрастов, но чаще до 50 лет. Женщины болеют в 2 раза чаще мужчин. Мультицентрический вариант болезни может либо заканчиваться ремиссией, либо протекать с частыми рецидивами, либо носить стабильный, медленнопрогрессирующий характер, либо характеризоваться быстро прогрессирующим течением с трансформацией в злокачественную лимфому [27]. Четкой зависимости между наличием определенных клинико-лабораторных проявлений и исходом или течением мультицентрического варианта БК не отмечено, за исключением периферической невропатии, которая ассоциируется с нечувствительностью к проводимой терапии и плохим прогнозом [26].

В отличие от локализованной формы БК мультицентрическая требует системной терапии кортикостероидами и цитотоксическими препаратами [12,26,27]. Летальность при данном варианте болезни достигает почти 50%, а средняя продолжительность жизни 26 мес [27]. Наиболее частыми причинами летального исхода являются сепсис

ос) и циклоспорина А в дозе 4 мг/кг/день [5]. В случае резистентности прибегают к схемам химиотерапии лимфом (кортикостероиды, циклофосфамид, винкристин и т.п.) [16]. В последние годы появились сообщения об успешном применении ретиноевой кислоты как фактора, снижающего продукцию ИЛ-6, человеческих антител к рецепторам ИЛ-6 и к ИЛ-6, а также трансплантата костного мозга [16]. Особенно успешной оказалась терапия человеческими антителами к рецепторам ИЛ-6. Их назначали в дозе 50-100 мг 1-2 раза в нед пациентам, терапия которых кортикостероидами и цитотоксиками была малоэффективной. Переносимость препарата была хорошей, отмечено лишь незначительное транзитное снижение количества гранулоцитов на следующий после инъекции день, самостоятельно восстанавливающееся через 2 дня. Длительность терапии составила 5 мес, но существенное клиническое и лабораторное улучшение отмечено уже к 3 мес лечения [30]. В случаях, когда БК диагностировалась у ВИЧ-инфицированных пациентов, эффективным оказалась терапия α -интерфероном [24].

Таким образом, учитывая то, что основополагающим моментом в патогенезе БК является гиперпродукция

ИЛ-6, влекущая за собой разнообразные системные проявления, понятно что мультицентрический вариант болезни может имитировать патологию, характеризующуюся полиорганностью поражений, прежде всего - системные поражения соединительной ткани. Описан случай, когда, диагноз синдрома Стилла у взрослого, не вызывавший сомнений в дебюте заболевания, был пересмотрен после получения результатов гистологического исследования биоптата увеличенного подмышечного лимфоузла в пользу гиалино-васкулярного варианта БК, клиническая симптоматика которой регрессировала после удаления увеличенных лимфоузлов [25]. Описаны также случаи мультицентрического варианта БК, протекавшей под маской СКВ [42].

Учитывая вышесказанное, при проведении дифференциального диагноза системных заболеваний соединительной ткани необходимо помнить о существовании БК и знать, что решающим моментом диагностики является гистологическое исследование лимфатического узла. Необходимо также помнить, что при СКВ и др. системных заболеваниях соединительной ткани, лимфогранулематозе, приобретенном иммунодефиците и др. описаны "Кастлеман-подобные" морфологические изменения [11,36,47]. В связи с этим хотелось бы остановиться подробнее на сравнительной морфологической характеристике БК и СКВ (таблица 3).

Как было отмечено выше, в зависимости от морфологической картины лимфаденопатии при БК подразделяется на гиалино-васкулярный и плазматочный тип, но чаще четкое разграничение этих вариантов не представляется возможным. Встречаются и случаи со смешенной морфологической характеристикой.

Гиалино-васкулярный вариант БК (90% случаев) характеризуется пролиферацией мелких, четких лимфоидных фолликулов, которые стирают архитектуру лимфатического узла. T.Greiner и соавт. [16] отмечают погибающие ГЦ. Фолликулы окружены циркулярными рядами малых лимфоцитов мантийной зоны («луковичная шелуха» из лимфоцитов). На периферии видны капилляры, врастающие в ГЦ. Массы гиалина располагаются в периваскулярных пространствах и в строме. В интерфолликулярной зоне видна выраженная пролиферация капилляров и различное количество лимфоцитов. Иногда встречаются плазматические клетки.

Фолликулы при **плазматочном варианте** БК (10% случаев) большие по размеру с четкими ГЦ. Такая картина напоминает реактивную фолликулярную гиперплазию [9].

В расширенной интерфолликулярной зоне видно большое количество пролиферирующих плазматических клеток. Она менее васкуляризирована, преимущественно венулами. В патологический процесс могут вовлекаться не все группы лимфатических узлов. В таких случаях синусы интактных узлов морфологически не изменены.

Иммуногистохимические методы выявляют при БК поликлональную экспрессию легких цепей в плазматических клетках. В редких случаях БК моноклональная экспрессия ассоциируется с сывороточным М-белком [45] и может указывать на трансформацию БК в лимфопролиферативное заболевание. В тканях при БК иммуногистохимическими методами и цепной полимеразной реакцией может быть выявлен вирус и герпеса (8 тип), и Эпштейн-Барра [16,33].

Лимфаденопатия при СКВ обычно представлена *реактивной фолликулярной гиперплазией* в виде большого количества фолликулов с или без ГЦ, местами стирания рисунка узла, пролиферацией плазматических клеток и феноменом «луковичной шелухи» артерий в связи с периваскулярным склерозом. В гистологических препаратах можно также увидеть гематоксилиновые тельца и расширенные полнокровные сосуды.

Многие авторы [16,23,33] отмечают, что при лимфаденопатии при СКВ могут обнаруживаться морфологические признаки как гиалино-васкулярного, так и плазматочного варианта БК. Например, M.Kojima и соавт. [22] показали, что у 60% больных СКВ иммуногистохимическими методами выявляется пролиферация дендритных клеток лимфатического узла и поликлональная экспрессия легких цепей в плазматических клетках. Наряду с этим, отмечена высокая частота выявления вируса Эпштейн-Барра. Необходимо подчеркнуть, что описанные морфологические признаки характерны, но не специфичны для БК. В связи с этим диагноз БК, как правило, является диагнозом исключения.

Таким образом, приведенный случай из практики демонстрирует трудности дифференциальной диагностики СКВ и БК и подчеркивает важность морфологического исследования биоптата лимфоузлов для постановки диагноза. Не менее важным является динамическое наблюдение за больными и оценка их ответа на проводимую терапию кортикостероидами и цитотоксическими препаратами. Нельзя исключить возможность сочетания двух заболеваний у одного пациента, как очевидно из приведенного нами примера.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Насонова В.А., Астапенко М.Г. Клиническая ревматология. Руководство для врачей. М., Медицина, 1989.
2. Burgert E.O., Gilchrist G.S., Fairbanks V.F. et al. Intra-abdominal, angiofollicular lymph node hyperplasia (plasma-cell variant) with antierythropoietic factor. Mayo Clin. Proc., 1975, 50, 542-546.
3. Bartoli E., Massarelli G., Soggia G., Tanda F. Multicentric giant lymph node hyperplasia: A hyperimmune syndrome with rapidly progressive course. Am. J. Clin. Pathol., 1980, 73, 423-426.
4. Bleiweiss I.G., Dumitrescu O.L., Jagirdar J. Angiofollicular lymph node hyperplasia associated with myelofibrosis: Case report and immunological marker studies. Hematol. Oncol., 1988, 6, 275-284.
5. Bertero M-T., De Maestri M., Caligaris-Cappio F. Cyclophosphamide/cyclosporin-A treatment of multicentric Castleman's disease with Kaposi's sarcoma. J.Hematol., 2000, 2, scientific correspondence.
6. Castleman B., Iverson L., Menendez V.P. Localized mediastinal lymph-node hyperplasia resembling thymoma. Cancer, 1956, 9, 822-830.
7. Couch W.D. Giant lymph node hyperplasia associated with thrombotic thrombocytopenic purpura. Am. J. Clin. Pathol., 1980, 74, 340-344.
8. Ceaserman E., Knowles D.M. Kaposi's sarcoma - associated herpes virus: A lymphotropic human herpes virus associated with Kaposi's sarcoma, primary effusion lymphoma and multicentric Castleman's disease. Semin. Diagn. Pathol., 1997, 14, 54-66.
9. Dhirgira H., Sondhi D., Fleischman J. et al. Castleman's disease and superior vena cava thrombi: a rare presentation and a review of the literature. Mount Sinai J. Medicine, 2001, 68, 6, 410-416.
10. Frizzera G., Banks P.M., Massarelli G., Rosai J. A systemic lymphoproliferative disorder with morphologic features of Castleman's disease: Pathological findings in 15 patients. Am. J. Surg. Pathol., 1983, 7, 211-231.
11. Frizzera G. Castleman's disease: more questions than answers. Hum. Pathol., 1985, 16, 202-205.
12. Frizzera G., Peterson B.A., Bayrd E.D. et al. A systemic lymphoproliferative disorder with morphologic features of Castleman's disease: Clinical findings and clinicopathological correlation in 15 patients. J. Clin. Oncol., 1985, 3, 1202-1216.

13. Ferreiros J., Gomez L., Mata M.I. et al. Computed tomography in abdominal Castleman's disease. *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 1989, 13, 433-466.
14. Gianaris P.G., Leestma J.E., Cerullo L.J., Butler A. Castleman's disease manifesting in the central nervous system: A case report with immunological studies. *Neurosurgery*, 1989, 24, 608-613.
15. Gerald W., Kostianovasky M., Rosai J. Development of vascular neoplasia in Castleman's disease: Report of seven cases. *Am. J. Surg. Pathol.*, 1990, 14, 603-614.
16. Greiner T., Armitage J.O., Gross T.G. Atypical lymphoproliferative disease. *Hematol.*, 2000, 1, 133-154.
17. Humphrys S.R., Holley K.E., Smith L.H., McIlrath D.C. Mesenteric angiofollicular lymph node hyperplasia (lymphoid hamartoma) with nephrotic syndrome. *Mayo Clin. Proc.*, 1975, 50, 317-321.
18. Hsieh M.L., Quint L.E., Faust J.M., Turner J.E. Enhancing mediastinal mass at MR: Castleman's disease. *Magn. Reson. Imaging*, 1993, 11, 599-601.
19. 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, 670-683.
20. Krishnan J., Danon A.D., Frizzera G. Reactive lymphadenopathies and atypical lymphoproliferative disorders. *Am. J. Clin. Pathol.*, 1993, 90, 385-396.
21. Kirsch C.F., Webb E.M., Webb W.R. Multicentric Castleman's disease and POEMS syndrome: CT findings. *J. Thorac. Imaging*, 1997, 12, 75-77.
22. Kojuma M., Nakamura S., Itoh H. et al. Systemic lupus erythematosus (SLE) lymphadenopathy presenting histopathologic features of Castleman's disease: clinicopathologic study of five cases. *Pathol. Res. Pract.*, 1997, 193, 8, 565-71.
23. Kojuma M., Nakamura S., Morishita Y. et al. Reactive follicular hyperplasia in the lymph node lesions from systemic lupus erythematosus patients: a clinico-pathological and immunohistochemical study of 21 cases. *Pathol. Int.*, 2000, 50, 4, 304-312.
24. Kumari P., Schechter G.P., Saini N., Benator D.A. Successful treatment of Human Immunodeficiency Virus - related Castleman's disease with Interferon- α . *Clin. Infect. Dis.*, 2000, 31, 602-604.
25. Lin S.J., Hsueh C., Chao H.C. Localised hyaline vascular type of Castleman's disease mimicking adult-onset Still's disease (abstract). *Clin. Rheumatol.*, 1999, 18(6), 485-487.
26. Menke D.M., Camorinai J.K., Banks P.M. Angiofollicular lymph node hyperplasia: Comparison of unicentric, multicentric, hyaline-vascular and plasma-cell type by morphometric and clinical analysis. *Mod. Pathol.*, 1992, 5, 525-530.
27. Moon W.K., Im J.G., Han M.C. Castleman's disease of the mediastinum: MR imaging features. *Clin. Radiol.*, 1994, 49, 466-468.
28. McCarthy M.J., Vukelja S.J., Banks P.M., Weiss R.B. Angiofollicular lymph node hyperplasia (Castleman's disease). *Cancer Treat. Rev.*, 1995, 21, 291-310.
29. Neerhout R.C., Larson W., Mansur P. Mesenteric lymphoid hamartoma associated with hypoferrremia, anemia, growth failure and hyperglobulinemia. *N. Engl. J. Med.*, 1969, 280, 922-925.
30. Nishimoto N., Kishimoto T., Yoshizaki K. Anti-interleukin 6 receptor antibody treatment in rheumatic disease. *Ann. Rheum. Dis.*, 2000, 59(suppl 1), 121-127.
31. Nishi J., Maruyama I. Increased expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in Castleman's disease: proposed pathomechanism of vascular proliferation in the affected lymph node [abstract]. *Leuk. Lymphoma*, 2000, 38(3-4), 387-394.
32. Pavlidis N.A., Skopouli F.N., Bai M.C. et al. A successfully treated case of multicentric angiofollicular hyperplasia with oral chemotherapy. *Med. Pediatr. Oncol.*, 1990, 18, 333-335.
33. Palestro G., Turrini F., Pagano M., Chiusa L. Castleman's disease. *Adv. Clin. Pathol.*, 1999, 3, 1-2, 11-22.
34. Rizzo S.C., Balduini C.L., Gamba G. et al. Castleman's disease with coagulation defect: A case report. *Blut*, 1984, 49, 107-109.
35. Repetto L., Jaiparkash M.P., Selby P.J., et al. Aggressive angiofollicular lymph node hyperplasia treated with high dose melphalan and autologous bone marrow transplantation. *Hematol. Oncol.*, 1986, 4, 213-217.
36. Racz P., Tenner-Racz K., Van Volten F. et al. Classification of histopathological changes of lymph nodes in HIV infection: Significance of Castleman's disease like lymph node lesion concerning the diagnosis of HIV-1 related Kaposi sarcoma. *Antibiot. Chemother.*, 1991, 43, 210-213.
37. Reynolds S.P., Gibbs A.R., Weeks R. et al. Massive pleural effusion: An unusual presentation of Castleman's disease. *Eur. Respir. J.*, 1992, 5, 1150-1153.
38. Samuels T.H., Hamilton P.A., Ngan B. Mediastinal Castleman's disease: Demonstration with computed tomography and angiography. *Can. Assoc. Radiol. J.*, 1990, 41, 380-383.
39. Snead M.P., James J.N., Snead D.R., et al. Orbital lymphomas and Castleman's disease. *Eye*, 1993, 7, 84-88.
40. Shahidi H., Myers J.L., Kvale P.A. Castleman's disease. *Mayo. Clin. Proc.*, 1995, 70, 969-977.
41. Simpson R. J., Hammacher A., Smith D.K., et al. Interleukin-6: structure-function relationships. *Protein Sci.*, 1997, 6(5), 929-955.
42. Simko R., Nagy K., Lombay B., Kiss A., Minik K., Lukacs V.H., Vamosi. 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.
43. Tan E.M., Cohen A.S., Fries J.P. et al. The 1982 revised criteria for classification of systemic lupus erythematosus (SLE). *Arthr. Rheum.*, 1982, 25, 1271-1277.
44. Weisenburger D.D., Nathwani B.N., Winberg C.D., Rappaport H. Multicentric angiofollicular lymph node hyperplasia: A clinicopathological study of 16 cases. *Hum. Pathol.*, 1985, 16, 162-172.
45. York J.C., Taylor C.R., Lukes R.J., Monoklonality in giant lymph node hyperplasia [abstract]. *Lab. Inv.*, 1981, 44, 77A.
46. Yoshizaki K., Nishimoto N., Mihara M., Kishimoto T. Therapy of RA by blocking IL-6 signal transduction with humanized anti-IL-6 receptor antibody. *Springer Sem. Immunopathol.*, 1998, 20, 247-259.
47. Zarate-Osorno A., Medeiros L.J., Danon A.D. et al. Hodgkin's disease with coexistent Castleman-like histologic features: A report of three cases. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 1994, 118, 270-274.

Поступила 1.03.02.

www.medi.ru подробно о лекарствах
Профессиональная медицинская информация on-line

Архив журнала "Научно-практическая ревматология" в сети Интернет
<http://www.medi.ru/rheuma>