

Болезнь Кастлемана (обзор литературы)

А.Л. Меликян, Е.К. Егорова

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России; Россия, 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, 4а

Контакты: Анаит Леоновна Меликян anoblood@mail.ru

Болезнь Кастлемана (ангиофолликулярная гиперплазия лимфатических узлов) — редкое доброкачественное лимфопролиферативное заболевание с длительным бессимптомным течением, ассоциированное с широким спектром аутоиммунных и онкологических заболеваний и риском развития неходжкинской лимфомы. Редкая встречаемость данного заболевания и разнообразие клинического течения не позволяют провести полноценные и последовательные исследования по изучению его этиологии и патогенеза, разработать стандартные методы терапии. В последние годы число пациентов с болезнью Кастлемана в Российской Федерации увеличилось, и это требует ее распознавания среди неопухлевых и опухолевых лимфаденопатий. Статья посвящена обзору данных о клинических и гистологических вариантах болезни Кастлемана, концепциях ее патогенеза, классификации и лечения.

Ключевые слова: болезнь Кастлемана, интерлейкин-6, герпес-вирус человека 8-го типа

DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-2-08-20

Castleman disease (literature review)

A.L. Melikyan, E.K. Egorova

National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow, 125167, Russia

Castleman disease (angiofollicular hyperplasia of lymph nodes) — a rare benign lymphoproliferative disease with prolonged asymptomatic course, associated with a wide variety of autoimmune and oncological diseases and the risk of non-Hodgkin's lymphoma. The rare occurrence of this disease and a variety of clinical course did not allow for a complete and consistent research on the etiology and pathogenesis and the standard therapies development. In recent years, the number of patients with Castleman disease in the Russian Federation has increased, which requires its recognition among non-neoplastic and neoplastic lymphadenopathy. The article provides an overview about clinical and histological variants of Castleman's disease, its pathogenesis concepts, classification and treatment.

Key words: Castleman disease, interleukin-6, human herpesvirus type 8

Введение

В 1954 г. на клинико-патологической конференции, проходившей в Массачусетском общем госпитале, патолог В. Castleman представил описание интересного клинического случая. У 41-летнего мужчины в течение 13 лет наблюдались слабость и эпизоды рецидивирующей лихорадки, впоследствии появился сухой кашель. В ходе очередного обследования по поводу вышеописанных жалоб было выявлено большое новообразование переднего средостения, тесно прилегающее к сосудам и перикарду. Было выполнено радикальное удаление данного новообразования. Гистологическая картина опухоли не укладывалась ни в одну из известных в то время нозологий. Необычность состояла в увеличении числа вторичных фолликулов, наличии гиалиноза в зародышевых центрах (ЗЦ) фолликулов, гиперваскуляризации и выраженном плазмцитозе ткани опухоли. Проведенное хирургическое лечение привело к излечению пациента [1]. Впоследствии в 1956 г. было выделено новое заболевание, получившее название в честь своего первооткрывателя «болезнь Кастлемана» (БК) [1, 2].

Случаи с подобной гистологической картиной, но разными клиническими симптомами, стали накапли-

ваться. В 1972 г. А. Keller, L. Hochholzer и В. Castleman, проанализировав клинические и гистологические данные 182 больных, выделили 2 гистологических варианта болезни: гиалино-васкулярный вариант (ГВВ), встречающийся в 91 % случаев, и плазмклеточный вариант (ПКВ). По их данным, локализация опухоли может быть различной, однако в 70 % случаев она обнаруживается в грудной клетке, чаще всего в корне легкого, рядом с крупными сосудами или в средостении. У 11 % больных образование выявлялось в брюшном пространстве и только у 4 % — в периферических лимфатических узлах (ЛУ). Остальные 15 % случаев составили редкие локализации, такие как миндалины, орбита, лимфоидная ткань носоглотки и языка [3]. Авторами было показано, что ГВВ в большинстве случаев подразумевает локальное поражение, и опухолевое образование растет медленно, годами, достигая в результате значительных размеров. Симптомы заболевания редки и зависят от локализации опухоли: при вовлечении в патологический процесс ЛУ средостения пациенты жалуются на кашель, одышку, сердцебиение, кровохарканье; при локализации ЛУ в брюшном пространстве — боли в животе, диспептические расстройства или нарушение функции мочевых

путей. Радикальное хирургическое удаление опухоли приводит к излечению. ПКВ характеризуется наличием выраженных конституциональных симптомов (потливость, лихорадка), гепатоспленомегалии, генерализованной периферической лимфаденопатии и изменениями лабораторных показателей (анемия, гипергаммаглобулинемия, увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), уровня С-реактивного белка (СРБ) и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК)). Данный вариант болезни требует проведения специфической терапии [3].

Классификация БК. Первая классификация БК основывалась на морфологических признаках и выделяла 2 варианта: ГВВ и ПКВ [3].

Типичная гистологическая картина при БК ГВВ характеризуется нарушением структуры ЛУ за счет увеличения количества фолликулов и гиперваскуляризации интерфолликулярных зон. Фолликулы, как правило, маленькие, образованы трансформированными атрофичными гиалинизированными ЗЦ, окруженными широкой зоной мантии, состоящей из малых лимфоцитов и внешне часто напоминающей концентрическую структуру наподобие слоев луковицы (рис. 1а). Митозы отсутствуют. К центру такого измененного фолликула подходит 1 или несколько сосудов. При малом увеличении гиалинизированный фолликул и подходящий к нему сосуд выглядят как леденец на палочке (рис. 1б). ЗЦ аномальных фолликулов малоклеточные, состоят из единичных лимфоцитов и фолликулярных дендритических клеток (ФДК), имеются депозиты гиалина. В межфолликулярных зонах определяется повышенное количество кровеносных сосудов, в основном посткапиллярных венул, представленных гиперплазированными эндотелиальными клетками (рис. 2). Среди сосудов обнаруживаются рассеянные или располагающиеся группами малые лимфоциты, плазмциты и плазмцитоподобные моноциты. Синусы не растянуты, иногда слабо различимы [1, 2, 4].

При иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании клетки ЗЦ редуцированных фолликулов — $CD20^-$, $CD21^+$, $CD23^+$. Количество Т-лимфоцитов ($CD3^+$, $CD45RO^+$) в фолликулах и межфолликулярных зонах меньше нормы. Межфолликулярные пространства состоят из $CD68^+$ плазматических клеток, $S-100^+$ -интердигитальных дендритных клеток и кровеносных сосудов ($CD31^+$ (рис. 3), VIII-фактор+ [5]).

ПКВ имеет отличную от ГВВ гистологическую картину. Структура ЛУ нарушена за счет гиперплазированных фолликулов с расширенными ЗЦ, окруженными узкой мантийной зоной, состоящей из малых лимфоцитов (рис. 4а). Зародышевые центры расширены, активны, встречаются макрофаги. Мантийная зона резко сужена, местами отсутствует, состоит из зрелых лимфоцитов. Межфолликулярные зоны и мозговой слой характеризуются гиперплазией по фолликулярному типу с присутствием широких пластов плазма-

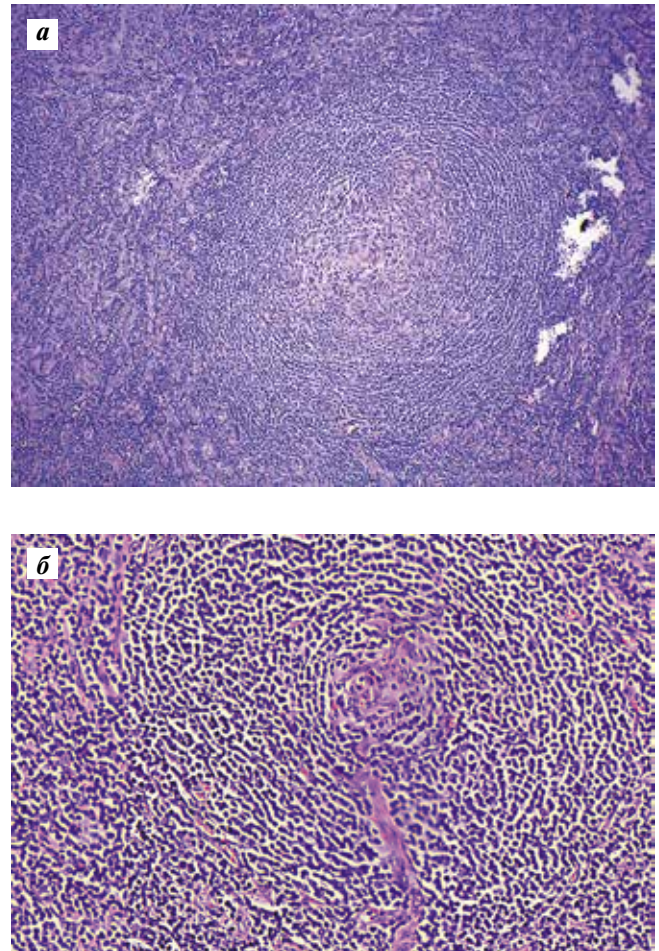


Рис. 1. Лимфатический узел, гиалино-васкулярный вариант: а — регрессивно трансформированный фолликул с ровными рядами расширенной мантийной зоны — «луковица на разрезе»; б — регрессивно трансформированный фолликул с гиалинозом стенки питающего сосуда капиллярного типа — «леденец на палочке». Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$

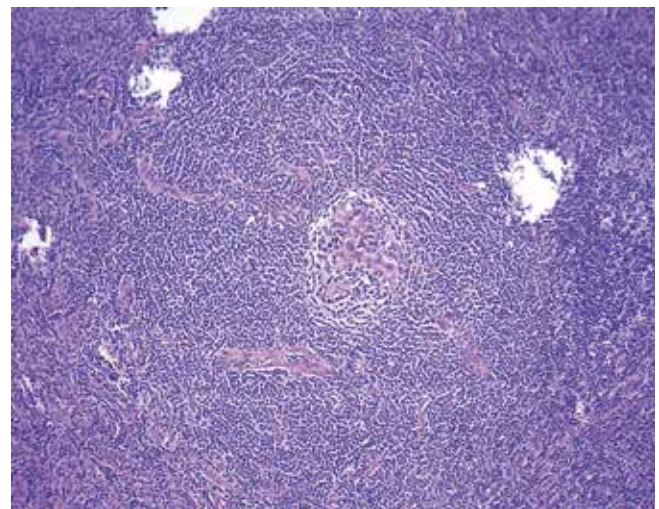


Рис. 2. Лимфатический узел, гиалино-васкулярный вариант. Лимфоидное истощение с фолликулярными дендритическими клетками в редуцированном фолликуле. Васкуляризация и фиброз стромы межфолликулярных пространств. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$

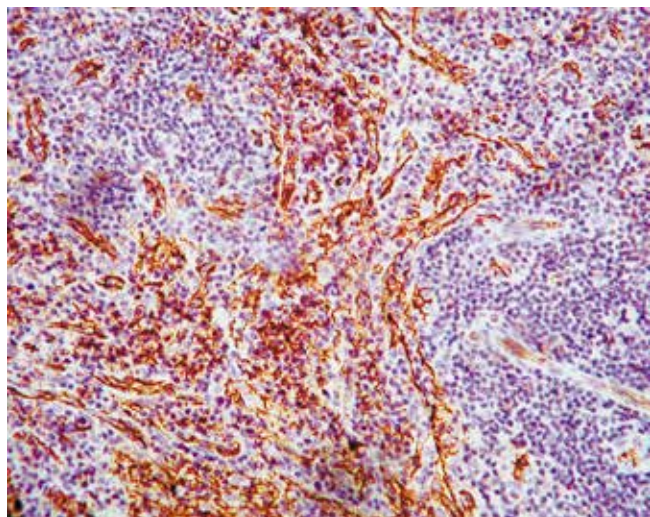


Рис. 3. Лимфатический узел, гиалино-васкулярный вариант. Экспрессия CD31 эндотелиоцитами кровеносных сосудов. Иммуноферментный метод. $\times 200$

тических клеток, представленных зрелыми и незрелыми формами, могут встречаться атипичные и двухъядерные формы, тельца Рассела (рис. 4б). Между плазматическими клетками межфолликулярных пространств встречаются иммунобласты, плазмцитоподобные моноциты, лимфоциты и гистиоциты. Синусы могут быть расширены [2, 3, 4].

При ИГХ-исследовании гиперплазированные фолликулы представлены CD20⁺-В-лимфоцитами (рис. 5), межфолликулярные пространства — CD68⁺, CD138⁺-плазматическими клетками с экспрессией поликлональных иммуноглобулинов (Ig) [5].

Таким образом, А. Keller и соавт. описали основные клинические особенности БК и дали четкие гистологические критерии ее классическим морфологическим вариантам — ГВВ и ПКВ [3]. Некоторые авторы выделяют 3-й гистологический вариант болезни — смешанно-клеточный. Дальнейшие исследования БК показали, что ее локальные формы имеют менее выраженные клинические симптомы, излечиваются хирургическим удалением опухоли и имеют благоприятный прогноз, тогда как генерализованные характеризуются наличием выраженных клинических симптомов, изменениями в лабораторных показателях, более агрессивным течением и худшим прогнозом [6, 7].

Эти данные позволили разделить БК на 2 клинических варианта: локальный (уницентрический) и генерализованный (мультицентрический) [6, 7]. Локальный вариант БК является наиболее распространенной формой заболевания, связан с одним ЛУ или цепочкой ЛУ одной анатомической зоны, и характеризуется, как правило, гиалино-васкулярной морфологией. Мультицентрический вариант, или мультицентрическая болезнь Кастлемана (МБК), встречается реже, протекает более агрессивно, характеризуется смешанно-клеточной или плазмноклеточной морфологией и требует проведения цитостатического лечения (см. таблицу).

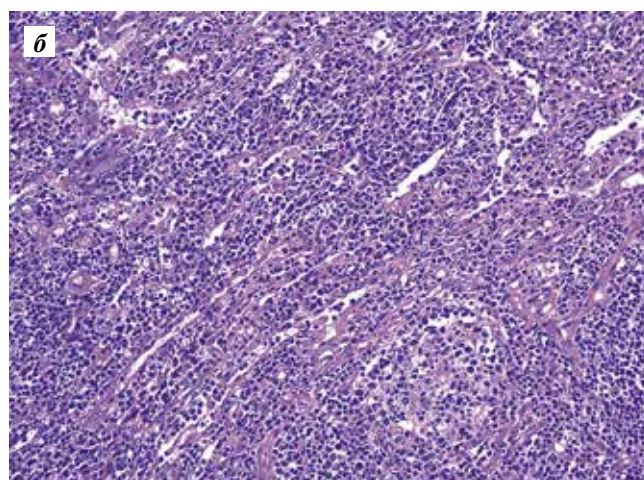
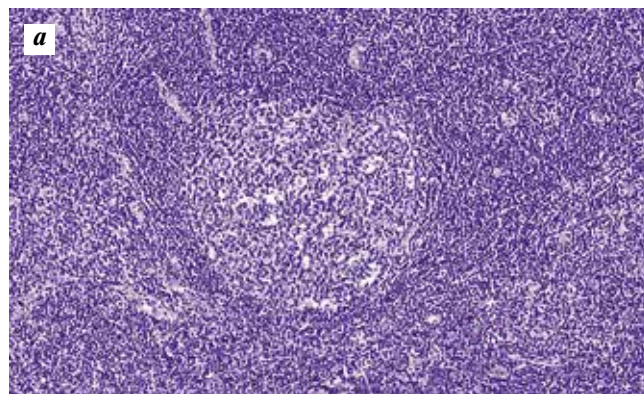


Рис. 4. Лимфатический узел, плазмноклеточный вариант: а — гиперплазированный фолликул с узкой зоной мантии. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$; б — пласты плазматических клеток в межфолликулярной зоне. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

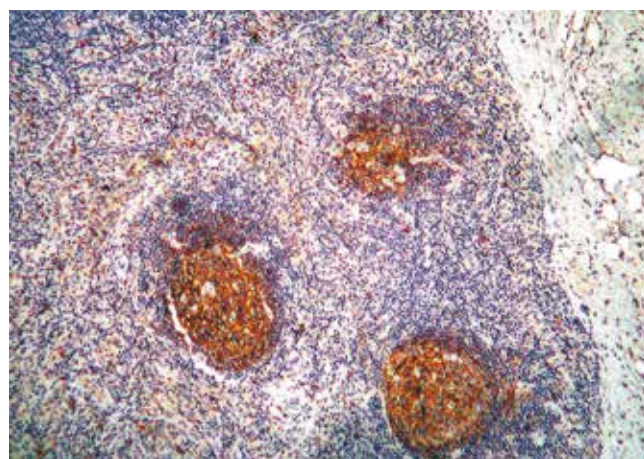


Рис. 5. Лимфатический узел. Плазмноклеточный вариант. Экспрессия CD20 В-лимфоцитами гиперплазированных фолликулов. Иммуноферментный метод. $\times 100$

Однако данная клиническая классификация утратила свою актуальность в связи с выявлением нового патогенетического агента — герпес-вируса человека 8-го типа (HHV-8). Впервые HHV-8 был обнаружен у группы пациентов, имевших сопутствующий БК POEMS-

Клиническая классификация болезни Кастлемана [11]

Показатель	Локальная (уницентрическая)	Генерализованная (мультицентрическая)
Возраст, лет	От 40	От 60
Клинические симптомы	Нет или редко конституциональные симптомы	Частые конституциональные симптомы, аутоиммунные проявления, ROEMS-синдром
Органомегалия	Редко	Часто
Локализация	Лимфатические узлы средостения или брюшной полости	Генерализованная: периферические, медиастинальные и забрюшинные лимфатические узлы
Изменения лабораторных показателей	Иногда анемия, ускорение СОЭ и увеличение концентрации СРБ, гипергаммаглобулинемия	Часто анемия, тромбоцитопения, тромбоцитоз, лейкоцитоз, ускорение СОЭ, увеличение концентрации СРБ и количества ЦИК, гипергаммаглобулинемия, следовая моноклональная секрция
Морфологическая картина	Гиалино-васкулярная, редко плазмноклеточная или смешанно-клеточная	Плазмноклеточная или смешанно-клеточная, редко гиалино-васкулярная
Связь с ВИЧ	Нет	Иногда
Связь с HHV-8	Нет	Да
Терапия	Радикальное хирургическое удаление, лучевая терапия на остаточное образование	Системная цитостатическая терапия с переменным успехом
Развитие лимфомы	Редко	Часто
Клиническое течение	Благоприятное	Неблагоприятное

Примечание. СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, HHV-8 — герпес-вирус человека 8-го типа.

синдром (полинейропатия, органомагалия, эндокринопатия, наличие моноклональной секрции и изменений кожи и ее придатков). Морфологическая картина в ЛУ напоминала таковую при ПКВ, но имелось отличие: в мантийной зоне присутствовали плазмобласты с одним или несколькими ядрышками (рис. 6). Исследование N. Durin и его коллег показало, что данный вариант связан с HHV-8 и развитием плазмобластной лимфомы [8]. Поэтому в настоящее время авторы предпочитают классифицировать БК согласно гистопатогенному типу в противоположность традиционной уницентрической/мультицентрической модели [7, 9–14]

Современная гистопатогенетическая классификация болезни Кастлемана

1. Гиалино-васкулярный локальный вариант.
2. Плазмноклеточный локальный вариант.
3. Мультицентрический вариант, или МБК.
4. HHV-8-ассоциированный плазмобластный вариант.

Этиология и патогенез болезни Кастлемана

Происхождение БК в разное время объяснялось по-разному. Одной из первых была теория «дистопированной» вилочковой железы, или тимомы, поскольку наиболее частой локализацией опухоли было сре-

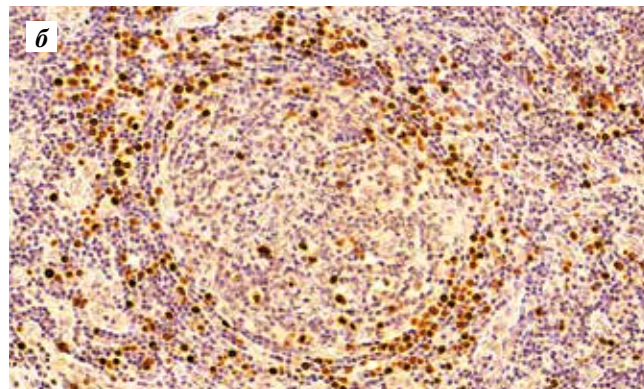
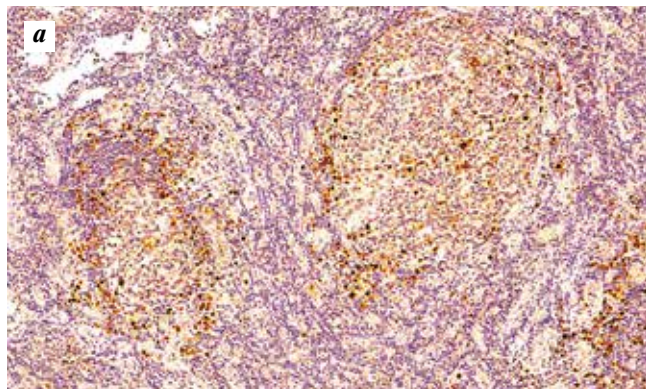


Рис. 6. Лимфатический узел, плазмноклеточный вариант. Ядерная экспрессия LANA-1 HHV-8-лимфоцитами зоны мантии. Иммуноферментный метод. $\times 100$ (а), $\times 200$ (б)

достение или корень легкого и гистологически группы «голых» ФДК напоминали тельца Гассалья в тимусе. Однако ИГХ-исследования не подтвердили общность тимических лимфоцитов и лимфоцитов, пораженных при БК ЛУ [2, 5].

Следующая теория предполагала, что БК — это гамартома или доброкачественная сосудистая опухоль ЛУ, из-за обилия сосудов в интерфолликулярных зонах. Она также не нашла гистологического и ИГХ-подтверждения [5].

Некоторые авторы полагали, что БК — это вариант вялотекущей неходжкинской лимфомы. Большое ретроспективное исследование было выполнено D.M. Menke и другими специалистами из клиники Майо. Они изучили 51 случай, соответствовавший классическим гистологическим критериям БК. Выполненное развернутое ИГХ-исследование позволило выделить ряд особенностей, подтвердивших, что субстратом заболевания являются поликлональные неопухолевые лимфоциты и, хотя морфологическое сходство ГВВ и ПКВ небольшое, это все же варианты одной болезни [5]. Еще одно исследование выполнил J. Soulier с коллегами — они изучили 46 биологических образцов (сыворотка крови, ЛУ и костный мозг) у 34 пациентов с БК, 20 из которых были ВИЧ-отрицательны. В исследовании использовали метод иммуноблоттинга (исследование реаранжировки генов тяжелой цепи иммуноглобулина — В-клональность) и полимеразную цепную реакцию (определение Т-клеточной клональности). Изменения были выявлены только в 4 случаях, в 2 из которых имелось сочетание с В-клеточной лимфомой, а в 2 других, возможно, был минимальный опухолевый клон. Данное исследование подтвердило, что изменения, возникающие в ЛУ при БК, имеют поликлональный характер и не могут быть отнесены к неходжкинским лимфомам [15].

Работы о роли интерлейкина-6 (IL-6) в патогенезе БК появились в конце 1990 годов. Ряд исследователей предположили, что такие клинические проявления болезни, как лихорадка, потливость, похудение и генерализованный тип поражения ЛУ, могут быть связаны с длительным (хроническим) воздействием на организм человека каких-либо биологических агентов. Исследование сыворотки крови пациентов с МБК на содержание различных цитокинов выявило высокий уровень IL-6. Изучение IL-6 показало, что он играет ключевую роль в иммунном ответе, гемопоэзе и формировании острофазовой реакции. IL-6 продуцируют различные типы клеток: макрофаги, Т- и В-лимфоциты, фибробласты, эндотелиальные, эпидермальные и микроглиальные клетки, хондроциты, остециты [16, 17].

Широкий спектр действия IL-6 опосредован активацией его трансмембранных рецепторов — комплекса белков IL-6, IL-6R (IL-6R/CD126/gp80) и gp130, участвующих в активации сигнальных путей JAK-STAT и MAPK [18].

Было выявлено, что IL-6 принимает участие в патогенезе различных воспалительных, аутоиммунных

и онкологических заболеваний, а именно множественной миеломы [19], ревматоидного артрита [20], БК [21], мезангиопролиферативного гломерулонефрита [22], псориаза, саркомы Капоши [23], сепсиса и остеопороза.

В 1989 г. группа K. Yoshizaki провела исследование, целью которого было изучение экспрессии IL-6 клетками ЗЦ реактивных ЛУ в зависимости от морфологического варианта БК и выявление ее корреляции с уровнем IL-6 в сыворотке крови. ИГХ-исследование с анти-IL-6 моноклональным антителом показало присутствие IL-6 в фолликулах ЛУ в 2 случаях БК и его отсутствие в 2 нормальных ЛУ. Оба случая БК протекали с системными проявлениями (лихорадка, потливость и т. п.), и оказалось, что имеется прямая связь между уровнем IL-6 в сыворотке крови и наличием клинических симптомов у пациентов с БК. Удаление пораженных ЛУ при локальном вовлечении привело к нормализации уровня сывороточного IL-6. В отличие от хронических воспалительных заболеваний, сопровождающихся гиперпродукцией IL-6 клетками ЗЦ гиперплазированных фолликулов, при БК не было выявлено увеличения синтеза других воспалительных цитокинов, кроме IL-6. Таким образом, авторы сделали вывод, что дизрегуляция экспрессии IL-6 при БК может быть первичным звеном в этиологии данного заболевания [21].

M.V. Leger и соавт. проанализировали экспрессию гена IL-6 и других цитокинов при различных вариантах БК [24]. В исследование было включено 7 пациентов с БК, у 4 была локальная форма, у 3 — мультицентрическая. Продукцию IL-6 изучали ИГХ-методом и методом гибридизации *in situ* с учетом различных вариантов заболевания. Гиперэкспрессия гена IL-6 в центрах фолликулов при БК является специфичным феноменом, так как ген IL-6 не экспрессируется в фолликулах нормальных [21] и гиперплазированных узлов или в фолликулах других лимфоидных органов. Таким образом, дизрегуляция экспрессии гена IL-6 у пациентов с локальной формой БК коррелирует с присутствием клинических симптомов. Другие цитокины, кроме IL-6, не гиперэкспрессируются в этих случаях, и БК стала единственным заболеванием, при котором выявлялась селективная гиперэкспрессия гена IL-6 [24].

При всех вариантах БК ее клинические и лабораторные проявления являются результатом гиперпродукции цитокинов (в первую очередь IL-6), которые тесно контактируют с пролиферирующими кровеносными сосудами и активируют лимфоциты В-клеточной линейной направленности [21, 24].

Выявленная ассоциация между уровнем IL-6 в сыворотке крови и клиническими проявлениями заболеваний вызвала интерес к изучению биохимических механизмов контроля продукции IL-6 с целью поиска функциональных агонистов и антагонистов как потенциальных терапевтических агентов в лечении IL-6-ассоциированных болезней [16, 25, 26].

Наличие системных симптомов и периферической лимфаденопатии, а также частое присутствие крупных одноядерных клеток с множественными ядрышками, напоминающих клетки Рид-Штернберга [1, 3], в мантийной зоне фолликулов пораженных ЛУ позволило специалистам предположить связь БК и вирусной инфекции, в первую очередь вируса Эпштейна–Барр (EBV). Исследования показали, что дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) EBV может быть обнаружена в ЛУ при БК, однако ее наличие никак не влияет на присутствие клинических симптомов и вариант болезни [27], что является аргументом против возможной роли EBV в развитии БК.

В 1994 г. Y. Chang Y. и соавт. сообщили, что при исследовании участков кожи, пораженных саркомой Капоши, у ВИЧ-положительного больного были обнаружены 2 новых фрагмента вирусной ДНК [28]. Новый вирус получил название ассоциированного с саркомой Капоши герпес-вируса (KSHV) или HHV-8. HHV-8 является новым гамма-герпес-вирусом, членом семейства *Rhadinovirus*. Эпидемиологические исследования ясно показали, что HHV-8-инфекция распространена во всем мире, хотя имеются огромные различия в показателях серопозитивности различных человеческих популяций.

Полная вирусная частица HHV-8 составляет 150–200 нм в диаметре и состоит из капсида и оболочки [29], сходных с иными герпес-вирусами человека (рис. 7). Геном HHV-8 состоит из линейной и двухспиральной ДНК приблизительно 170 kbp в длину [30], которая кодирует более 80 вирусных белков. Как и у других герпес-вирусов, вирусные гены HHV-8 были разделены на литические и латентные гены (рис. 8).

Литические гены кодируют белки с нормальными функциями, и в ходе их литической реактивации происходят активация каскада нижестоящих генов и стимуляция микроокружения для репликации вируса,

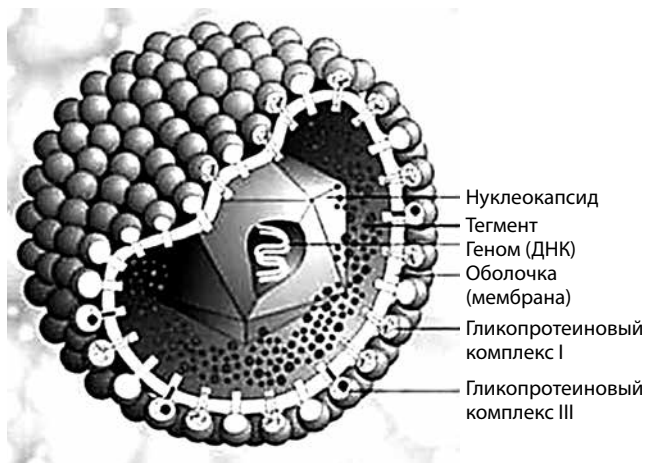


Рис. 7. Геном герпес-вируса человека 8-го типа (Ablashi D. V, Chatlynne L.G, Whitman J. E., Jr., Cesarman E. Spectrum of Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus, or Human Herpesvirus 8, Diseases. Clin Microbiol Rev 2002;15(3): 439–64).

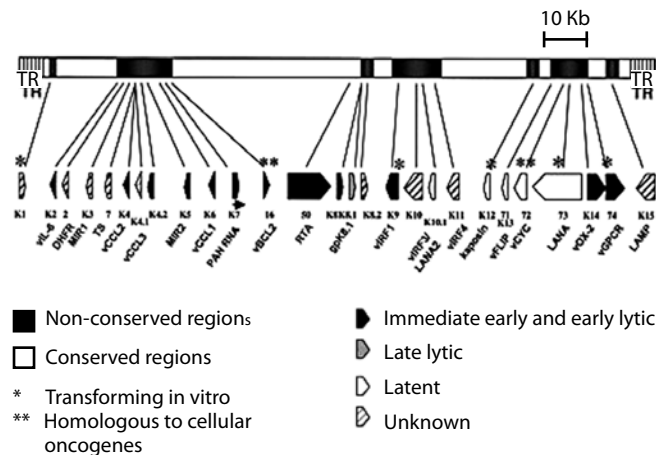


Рис. 8. Возможная модель патогенеза болезни Капоси и точки приложения таргетных препаратов (El-Osta H.E., Kurzrock R. Castlemann's Disease: From Basic Mechanisms to Molecular Therapeutics. Oncologist 2011 Apr; 16(4):497–51) 1

метаболизма нуклеиновых кислот и модуляции клеточных функций [27, 28].

Подробно изучен латентный белок ORF73 (LANA-1, LNA или LNA-1 — латентный ядерный антиген), наиболее часто выявляемый в KSHV-инфицированных клетках при МБК. Белок LANA-1, связываясь с белком p53, препятствует апоптозу клеток, зараженных HHV-8 [31].

HHV-8, как и другие герпес-вирусы, имеет двухфазный жизненный цикл с преобладающим на протяжении всей жизни циклом латентной инфекции и типичным коротким циклом литической реактивации, т. е. вызывает пожизненное латентное носительство. Члены семейства гамма-герпес-вирусов HHV-8 и EBV обладают умением включать клеточную пролиферацию и трансформацию, за что получили название онкогенных вирусов [32].

HHV-8-связанные заболевания — МБК, саркома Капоши и первичная лимфома серозных оболочек (PEL) — могут быть ассоциированы с сетью вирусных цитокинов [33]. Среди вирусных цитокинов, кодируемых HHV-8, K2, или вирусный интерлейкин-6 (vIL-6), — один из наиболее важных белков в патогенезе заболеваний, связанных с KSHV-инфекцией. В частности, считается, что vIL-6 является ключевым в патогенезе саркомы Капоши и МБК [34]. vIL-6 отличается от человеческого IL-6 (hIL-6) тем, что может напрямую связываться с gp130 и активировать JAK-STAT-сигнальный путь, что уникально для vIL-6, в отличие от других цитокинов этой группы. Кроме того, было показано, что vIL-6 стимулирует экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), это ведет к увеличению проницаемости капилляров и скоплению жидкости, что бывает при PEL, а также к повышенному неоангиогенезу и росту эндотелиальных клеток, что характерно для МБК [35, 36].

При БК vIL-6 продуцируется трансформированными лимфоцитами мантийной зоны, латентно инфици-

цированными HHV-8 [9]. Исследование D.M. Menke и др. показало, что при ГВВ и ПКВ имеются различия в возможности обнаружить ген HHV-8 vIL-6 и геном HHV-8 и в частоте экспрессии HHV-8 vIL-6 и генома HHV-8. Было выявлено, что экспрессия гена HHV-8 vIL-6 чаще, чем выявление генома HHV-8, ассоциировалось с риском развития лимфомы и низкой выживаемостью при ПКВ. Авторы показали, что HHV-8 может инфицировать иммунофенотипически характерные популяции В-лимфоцитов мантийной зоны (CD20⁺, CD45RA⁺), которые играют важную роль в патогенезе БК [37]. HHV-8-vIL-6-положительные трансформированные лимфоциты (плазмобласты) мантийной зоны при плазмоклеточном варианте болезни могут вызывать развитие интерфолликулярной плазмобластной лимфомы как у ВИЧ-отрицательных, так и у ВИЧ-положительных пациентов [37].

Таким образом, патогенез БК — сложный много-ступенчатый процесс. Многие авторы считают, что основным патогенным цитокином при БК является IL-6, и первичным его источником в ЛУ служат ФДК, продуцирующие IL-6 при ПКВ, что в случаях ГВВ сопровождается системными симптомами. И именно hIL-6, а не HHV-8-vIL-6 является главным цитокином, экспрессирующимся у ВИЧ-отрицательных пациентов [24]. И выработка hIL-6, а не HHV-8-vIL-6 обуславливает наличие системных симптомов болезни, включая РОEMS-синдром, как при HHV-8-отрицательной, так и при HHV-8-положительной БК, поскольку системные симптомы (в том числе синдром РОEMS) исчезают после анти-hIL-6 терапии [38].

Клиническая картина различных вариантов болезни Кастлемана

Гиалино-васкулярный локальный вариант встречается в 70 % случаев, одинаково часто поражаются мужчины и женщины, средний возраст заболевших составляет 40 лет. Однако в работе N. Talat было показано, что при данном варианте женщины страдают чаще [14]. В патологический процесс, как правило, вовлекается 1 или цепочка расположенных рядом ЛУ. Пораженные ЛУ увеличены, размером от 1 до 25 см, в среднем 6–7 см. Первоначально считали, что наиболее часто при данном варианте болезни поражаются ЛУ средостения, однако в последующих исследованиях было показано, что поражение шейных, подмышечных и забрюшинных ЛУ встречается так же часто. Значительно реже при ГВВ поражаются абдоминальные и ЛУ малого таза [2, 3, 7, 9–12, 14]. Большинство случаев ГВВ не сопровождается клиническими проявлениями, однако в 10 % могут присутствовать конституциональные симптомы (лихорадка, потливость, похудение, кожный зуд) и изменения в лабораторных анализах (анемия, тромбоцитоз, увеличение СОЭ и повышение уровня СРБ) [3]. Как правило, пациенты самостоятельно обнаруживают у себя увеличенные периферические ЛУ, но в связи с отсутствием жалоб за

медицинской помощью они обращаются лишь при их значительном увеличении. Выявление опухолевой массы в средостении или забрюшинном пространстве при отсутствии симптомов сдавления окружающих тканей (кашель, одышка, боли) чаще всего происходит случайно при прохождении профилактических осмотров. По данным магнитно-резонансной (МРТ) или компьютерной томографии (КТ) опухолевая масса обычно является в виде солидного образования, с четкими, достаточно ровными контурами, интенсивно и гомогенно накапливающего контрастное вещество, как в артериальную, так и в венозную фазу [39]. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) при БК неинформативна, так как не позволяет провести полную дифференциальную диагностику для исключения злокачественного образования [40]. Диагноз ГВВ БК может быть установлен на основании классической гистологической картины в пораженном ЛУ, полученном путем эксцизионной биопсии. Выполнение тонкоигольной биопсии ЛУ в этих случаях не оправдано, так как получение «столбика» неизмененных клеток может привести к неудаче в постановке диагноза (это применимо и к остальным вариантам БК). Считают, что в патогенезе ГВВ основную роль играет активация пролиферации ФДК, ведущая к их дисплазии [41]. Уровень дисплазии ФДК коррелирует с экспрессией рецептора эпидермального фактора роста (EGF). Увеличение экспрессии EGF в перифолликулярных фибробластах стимулирует трансформацию ФДК, а увеличение экспрессии VEGF способствует выраженной васкулярной пролиферации, характерной для данного варианта БК. В редких случаях чрезмерная дисплазия ФДК может привести к трансформации ФДК и развитию опухолей из ФДК [41]. Радикальное хирургическое удаление новообразования приводит к излечению [7].

Плазмоклеточный локальный вариант встречается в 10–20 % случаев БК, характеризуется поражением цепочки ЛУ, хотя встречается и изолированное поражение единственного ЛУ [3]. Наиболее часто поражаются ЛУ брюшной полости, но могут вовлекаться ЛУ и других локализаций: периферические, забрюшинного пространства, средостения и малого таза [6, 7]. Заболевают пациенты среднего возраста независимо от пола. Однако в отличие от ГВВ при ПКВ у большинства больных присутствуют системные симптомы (потливость, субфебрилитет, слабость) и имеются изменения лабораторных данных. В 80–90 % случаев встречаются увеличение СОЭ и анемия. Выявляемые при КТ и МРТ изменения схожи с таковыми при ГВВ [39, 40]. Окончательный диагноз ПКВ устанавливается на основании клинических симптомов и наличия соответствующей морфологической и ИГХ-картины в удаленном ЛУ. Лечение этого варианта также хирургическое, в неоперабельных случаях возможно применение до- или послеоперационной лучевой терапии [7].

МБК — редкий вариант БК, встречающийся в старшей возрастной группе (медиана возраста составляет

50–60 лет), характеризующийся большим разнообразием клинических проявлений и в большинстве случаев неблагоприятным прогнозом. Первоначально считали, что этим вариантом болезни чаще страдают женщины, однако дальнейшие исследования не выявили доминантности в соотношении полов заболевших [42]. Данный вариант болезни характеризуется наличием выраженных конституциональных симптомов: лихорадки в 100 % случаев, в 50 % – похудения; часто имеются болевой синдром, кожный зуд, одышка, диспептические расстройства. МБК сопровождается периферической лимфаденопатией и органомегалией: гепатомегалия всегда сочетается со спленомегалией и встречается в 63 % случаев, изолированная спленомегалия отмечается у 33–79 % больных [7, 42]. Изменения лабораторных показателей при МБК более выражены и разнообразнее, чем при локальных вариантах: анемия, тромбоцитоз, тромбоцитопения, лейкоцитоз, увеличение СОЭ, концентрации СРБ, поликлональная гипергаммаглобулинемия (более 90 % случаев), увеличение количества ЦИК, гиперпротеинемия, гипоальбуминемия, билирубинемия и увеличение уровня трансаминаз (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза) в сыворотке крови – у 1/3 пациентов [7, 43]. Не отмечено характерных рентгенологических особенностей при МБК. Выявляемые при КТ, МРТ, ПЭТ и скинтиграфии изменения неспецифичны и могут встречаться при ряде других заболеваний – онкогематологических, аутоиммунных [39, 40]. Клиническое течение данного варианта заболевания различно: от агрессивного до вялотекущего, с периодами относительного благополучия и эпизодами обострений. МБК может осложняться развитием анасарки (асцит, плеврит, перикардит), аутоиммунной гемолитической анемии и иммунной тромбоцитопении [7].

HHV-8-положительная (плазмобластная) БК – крайне редкий вариант, у ВИЧ-отрицательных пациентов описаны единичные случаи, тогда как у ВИЧ-положительных обнаруживается почти в 100 % случаев, т. е. встречается у иммунокомпрометированных людей. Клиническое течение сходно с таковым при МБК, однако, имеет быстро прогрессирующий характер, без периодов стабилизации [7, 43]. Диагноз устанавливается по морфологической картине биопсированного ЛУ, для которой характерно присутствие в межфолликулярной зоне плазмобластов, инфицированных HHV-8 (как правило, они содержат LANA-1 HHV-8 и экспрессируют цитоплазматические IgM и λ -рестриктированные легкие цепи). Первоначально IgM λ -рестриктированные плазмобласты монотипичны, но поликлональны, однако при трансформации болезни они могут формировать скопления и приводить к моноклональным пролиферациям, в первую очередь к HHV-8-положительной плазмобластной лимфоме с неблагоприятным прогнозом [3, 4, 7]. Также HHV-8-положительный вариант БК в 84 % случаев сочетается с ROEMS-синдромом, и вероятность инфицирования HHV-8 у боль-

ных с МБК и ROEMS-синдромом в 5 раз выше, чем у пациентов с ROEMS-синдромом без БК [44]. Высокая агрессивность данного варианта заболевания требует проведения цитостатической терапии с применением противовирусных препаратов или без него.

Существует ряд ассоциированных с БК состояний, часть из которых является результатом иммунного конфликта самого заболевания, а другие – признаками наличия 2-й болезни, требующей дополнительной диагностики и лечения. БК может сочетаться с амилоидозом [45], системными аутоиммунными заболеваниями, множественной миеломой, болезнью Ходжкина (описаны единичные случаи) и неходжкинскими лимфомами (данная связь встречается чаще у ВИЧ-положительных больных с вероятностью от 23 до 37 %) [46], ROEMS-синдромом (в 11–24 % случаев) [47], заболеваниями кожных покровов (пемфигус), саркомой Капоши (в 13 %) [48] и ВИЧ-инфекцией [49]. Развитие ВИЧ-положительной МБК возможно при любом уровне CD4-клеток. До настоящего времени не разработаны стандартные варианты терапии, применяются различные схемы моно- и полихимиотерапии (ПХТ) в сочетании с противовирусной терапией (высокоактивная антиретровирусная терапия) или без нее. Прогноз у таких пациентов неблагоприятный, средняя продолжительность жизни в одном из крупных исследований составила 14 мес [49].

Дифференциальный диагноз МБК труден, так как помимо обязательной эксцизионной биопсии ЛУ необходимо исключение всего спектра сопутствующей патологии. Выполнение хирургического удаления ЛУ в данном случае не приводит к излечению, и этот вариант БК требует проведения специфической цитостатической терапии.

Терапия болезни Каптемана

Первоначально терапия БК включала хирургические методы, циторедуктивное и лучевое воздействия, лечение по протоколам лимфопролиферативных заболеваний. Постепенное изучение патогенеза заболевания и выявление новых вирусных агентов позволило исследователям применять при различных вариантах БК более направленную терапию. Существует множество методов лечения БК: стероиды, химиотерапия, комбинированная химиотерапия, противовирусные препараты, интерферон α , антитело к IL-6 (силтуксимаб), антитело к рецептору IL-6 (тоцилизумаб) и моноклональное антитело к CD20 (ритуксимаб). Однако рекомендации по лечению БК давать довольно сложно, так как нет стандартной терапии, а в литературе описаны только единичные истории болезни или небольшие последовательности случаев.

Терапия локальных вариантов БК, как ГВВ, так и ПКВ, включает радикальное хирургическое удаление пораженных ЛУ. Исследования таких случаев показали высокую эффективность удаления опухолевого образования – отсутствие рецидивов при ГВВ

и редкую их частоту при ПКВ [2, 3]. Описаны случаи успешного применения лучевой терапии в качестве предоперационной подготовки при больших размерах пораженных ЛУ (средостение или забрюшинное пространство), с целью уменьшения размера и/или постоперационного лечения при частичном удалении опухоли. Возможно использование лучевой терапии в сочетании с глюкокортикостероидами и/или ПХТ в неоперабельных случаях [50, 51].

Терапия МБК сложна, так как хирургическое удаление одного или нескольких ЛУ (спленэктомия) не показали значимого или длительного улучшения состояния. Применение лучевой терапии в качестве единственного метода лечения при МБК не показано из-за низкой эффективности [50, 51]. Использование различных курсов ПХТ, иммуномодулирующей терапии, противовирусной и эпигенетической терапии показало разную эффективность. Исследования эффективности противоопухолевых агентов проводили на небольших группах пациентов, поэтому информация об ответе, его продолжительности и побочных эффектах неоднородна и затрудняет интерпретацию данного лечения [51].

В качестве монотерапии для лечения пациентов с МБК применяли хлорамбуцил, кортикостероидные гормоны, циклофосфамид, 2-хлордезоксиаденозин, кармустин, винкристин, блеомицин, этопозид, доксорубин. Применение в качестве монотерапии глюкокортикостероидов не оправдано, так как они лишь приводят к кратковременному улучшению общего самочувствия, а их длительный прием сопровождается увеличением риска бактериальной инфекции и другими осложнениями (остеопороз и т. д.) [51].

Первое время для лечения МБК применяли комбинации и курсы ПХТ, используемые для лечения неходжкинской лимфомы, с достижением полных и частичных ремиссий. Наиболее распространенные курсы, описанные в литературе, — СНОР (циклофосфан, преднизолон, винкристин, доксорубин) и CVAD (циклофосфан, дексаметазон, винбластин, адриамицин). В 2 исследованиях была показана 67 % эффективность курса CVAD и 50 % курса СНОР в достижении ремиссии, длящейся от 1 года до 10 лет [51]. Применяли и другие комбинации химиопрепаратов: хлорамбуцил + преднизолон, циклофосфамид + преднизолон, циклофосфамид + прокарбазин, CVP (циклофосфамид, винкристин, преднизолон), ABVD (адриамицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин), высокие дозы мелфалана с последующей аутологичной трансплантацией стволовых клеток. Из-за редкости заболевания и небольшого числа единообразно пролеченных больных нельзя с уверенностью сказать, какой из предложенных курсов ПХТ наиболее эффективен [51, 52].

Изучение патогенеза заболевания позволило работать и начать применять при лечении МБК различные эпигенетические агенты [25, 26].

Иммуномодуляторы. Значительный клинический эффект был достигнут в ряде случаев МБК при лече-

нии препаратами интерферона α (реаферон, интрон, роферон и т. п.), обладающими иммунорегулирующим и противовирусным свойствами. Первоначально интерферон α применяли у ВИЧ-инфицированных пациентов [53], однако в дальнейшем были описаны случаи и успешного лечения HHV-8-положительных больных, а также пациентов с МБК без доказанного инфицирования HHV-8. Интересно, что в большинстве случаев интерферон α хорошо переносится и может вызывать долгосрочную полную ремиссию [53]. Точный механизм лечебного воздействия интерферона α неизвестен, но, вероятнее всего, он блокирует механизм активации рецептора IL-6, подавляет репликацию HHV-8 и регулирует экспрессию человеческого лейкоцитарного антигена класса 1 на инфицированных HHV-8 вирусом клетках, что ведет к усилению клеточного разрушения.

Полностью трансретининовая кислота (ATRA) имеет антипролиферативные свойства и может блокировать в клетке IL-6-зависимые сигнальные пути [54]. Возможно, эти свойства ATRA могут быть использованы при лечении МБК, в качестве монотерапии и в сочетании с другими цитостатическими агентами. В настоящее время в литературе описан 1 случай успешного применения ATRA в лечении МБК у пациентки с ВИЧ и HHV-8-инфекциями [54].

Талидомид как иммуномодулирующий препарат используется в настоящее время для лечения плазмоклеточных заболеваний, таких как множественная миелома, в патогенезе которых гиперпродукция IL-6 играет ключевую роль. Небольшие исследования применения талидомида у пациентов с МБК, как ВИЧ-положительных, так и ВИЧ-отрицательных, с или без HHV-8, показали его высокую эффективность. Она может быть обусловлена избирательным снижением уровня экспрессии IL-6, фактора некроза опухоли и нарушением выработки IL-6 [55].

Моноклональные антитела. Анти-CD20-моноклональное антитело (ритуксимаб) — химерное моноклональное антитело, обладающее избирательной активностью в отношении CD20⁺-В-лимфоцитов, действующее путем активации комплементзависимого цитотоксического пути и антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности. Изучение биоптатов ЛУ пациентов с БК показало, что плазматические клетки в мантийной зоне некоторых пациентов с мультицентрическим вариантом болезни экспрессируют поверхностный маркер CD20 [5]. Впервые ритуксимаб был использован в лечении ВИЧ- и HHV-8-положительных пациентов с МБК. В настоящее время терапия ритуксимабом эффективна как у ВИЧ-отрицательных, так и у ВИЧ-положительных пациентов. В исследовании L. Gérard и соавт. 24 пациентам с ВИЧ-инфекцией ритуксимаб назначали в стандартной дозе 375 мг/кв² поверхности тела, внутривенно капельно 1 раз в неделю в течение 4 нед. Через 2 мес в 92 % случаев была достигнута устойчивая ремиссия, которая сохранялась

в 71 % случаев в течение года. Из побочных эффектов данной терапии отмечались незначительные инфекции и умеренное обострение кожных поражений у пациентов с саркомой Капоши [56]. Еще 1 исследование эффективности ритуксимаба со схожей методикой включало 21 больного с плазмобластным вариантом МБК и ВИЧ-инфекцией. В 67 % случаев был получен частичный ответ, в 29 % — стабилизация заболевания. Причем общая 2-летняя выживаемость составила 95 %, а выживаемость без прогрессирования — 92 и 79 % через 1 и 2 года соответственно. При этом в крови отмечалось снижение вирусной нагрузки HNV-8, а также уровней IL-6 и IL-10. Однако у 4 из 11 пациентов с саркомой Капоши отмечалось прогрессирование кожных поражений [57]. Поэтому ряд специалистов не рекомендует применять ритуксимаб у пациентов с активными кожными поражениями при сопутствующей саркоме Капоши.

Таким образом, ритуксимаб может использоваться в лечении БК как в качестве монотерапии, так и в сочетании с другими химиотерапевтическими агентами [56, 57], а также применяться для купирования аутоиммунных осложнений [58] или РОEMS-синдрома.

Анти-IL-6-моноклональные антитела. Учитывая важную роль IL-6 в патогенезе БК, предположили о возможной эффективности в качестве лекарственного средства анти-IL-6-моноклональных антител. Первое исследование было проведено J. T. Veck и его коллегами [59], которые сообщили об успешном применении мышинового анти-IL-6-моноклонального антитела BE-8 у пациента с МБК и повышенным уровнем IL-6 в сыворотке крови. Успех заключался в быстром регрессе клинических и лабораторных проявлений. Однако на 84-й день терапии лечение было остановлено в связи с рецидивом заболевания, который, вероятно, был связан с коротким периодом полувыведения мышинового моноклонального антитела и его нейтрализацией человеческими антимышиными антителами. Для преодоления этого было разработано химерное моноклональное антитело с большим периодом полураспада и меньшей степенью иммуногенности — силтуксимаб. Промежуточные результаты I фазы исследования применения силтуксимаба у ВИЧ- и HNV-8-отрицательных пациентов в дозе 12 мг/кг массы тела 1 раз в неделю были опубликованы F. Van Rhee [25]. Терапия хорошо переносилась, не было выраженной токсичности, и в 78 % случаев был достигнут положительный клинический эффект, а в 52 % — противоопухолевый. Однако данный препарат не рекомендован к применению у HNV-8-положительных больных. Несмотря на эффективность, терапия анти-IL-6-моноклональным антителом не приводит к достижению длительной ремиссии, в большинстве случаев ее прекращение сочетается с возвратом болезни.

Первым препаратом в группе **моноклональных антител к рецептору IL-6** стал атлизумаб — частично мышинное, частично человеческое моноклональное ан-

титело. Терапия семи ВИЧ- и HNV-8-отрицательных пациентов путем внутривенного введения лекарства в течение 1 или 2 нед привела к исчезновению симптомов и нормализации лабораторных данных более чем на 2 мес. Однако прерывание лечения привело к быстрому рецидиву, а повторное введение препарата оказалось неэффективным [60]. Следующим препаратом в группе гуманизированных моноклональных антител к рецептору IL-6 стал тоцилизумаб. Исследование N. Nishimoto по использованию тоцилизумаба в дозе 8 мг/кг/массы тела 1 раз в 2 нед внутривенно капельно у 28 ВИЧ-отрицательных пациентов с МБК показало исчезновение конституциональных симптомов, нормализацию лабораторных показателей и уменьшение лимфаденопатии. В связи с хорошей переносимостью и отсутствием выраженных побочных эффектов 27 пациентов продолжали получать лечение более 3 лет [26]. Дальнейшие исследования тоцилизумаба подтвердили его эффективность в отношении пациентов с МБК (ВИЧ- и HNV-8-отрицательной) за счет уменьшения в сыворотке крови количества IL-6 и свободного рецептора к IL-6, а также снижения выработки эндогенного IL-6 вследствие блокады IL-6R [26].

Ингибиторы протеасом. Бортезомиб (велкейд), был зарегистрирован в 2003 г. как препарат выбора в терапии множественной миеломы. Применение велкейда у пациентов с БК привело к снижению уровня IL-6 в сыворотке крови и, как следствие, к положительному клиническому ответу на лечение. Опыт использования бортезомиба в виде моно- или ПХТ при БК недостаточен, в литературе встречаются описания единичных случаев [61].

Рекомбинантный антагонист рецептора IL-1 — анакинра, зарегистрированный в США как препарат выбора при лечении ревматоидного артрита, также эффективен в отношении других IL-6-связанных заболеваний — болезни Стилла, системного ювенильного ревматоидного артрита. Считают, что IL-1 активирует NF-κB-путь при связывании с рецептором к IL-1, что приводит к увеличению синтеза провоспалительных белков, участвующих в патогенезе БК, особенно IL-6. Введение рекомбинантного антагониста рецептора к IL-1 приводит к уменьшению выработки IL-6. Анакинра была успешно применена в лечении 13-летнего мальчика с рефрактерной МБК [62] и 62-летнего мужчины [63].

Антивирусные препараты. Высокая степень литической репликации HNV-8 при МБК может теоретически обеспечить высокую чувствительность инфицированных В-лимфоцитов к противовирусным агентам. В исследованиях *in vitro* ганцикловир, фоскарнет и цидофовир оказались единственными препаратами, обладающими активностью против HNV-8. Однако результаты применения данных препаратов у больных с МБК и ВИЧ-инфекцией оказались неоднозначными [64, 65]. Возможно, исследования *in vitro* не полностью отражают степень противовирусного эффекта, поэто-

му необходимы расширенные клинические испытания для определения лекарства, обладающего максимальным воздействием на HHV-8.

Предложения по выбору терапии БК носят общий характер и предлагают врачу опираться на свой опыт. Так, для ВИЧ-отрицательных пациентов возможно длительное иницирующее лечение моноклональным антителом к рецептору IL-6 до получения полного клинического ответа. В случае отсутствия эффекта целесообразно применение моно- или ПХТ в комплексе с ритуксимабом или без него. В рефрактерных случаях могут быть использованы любые другие препараты, показавшие эффективность по данным литературы, или аутологичная трансплантация стволовых клеток [33, 46].

Заключение

БК является редким лимфопролиферативным заболеванием неизвестной этиологии, которая должна быть включена в дифференциальный диагноз при неопухолевых и опухолевых лимфаденопатиях. БК следует классифицировать на 3 клинико-морфологических варианта: локальный гиалино-васкулярный, локальный плазмоклеточный и МБК. Дифференциальная диагностика последнего варианта требует обязательного исследования на инфицированность HHV-8 и ВИЧ, а также исключения всех сопутствующих заболеваний, поскольку БК может сопровождаться развитием лимфомы Ходжкина и неходжкинских лимфом, саркомы Капоши, опухолей из ФДК, амилоидоза, что имеет важное прогностическое и терапевтическое значение.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Castleman B., Thowne V.W. Case records of the Massachusetts General Hospital Weekly Clinicopathological Exercises: Case 40011. *New Engl J Med.* 1954;250:26–30. DOI: 10.1056/NEJM195401072500107; PMID: 13111435.
2. Castleman B., Iverson L., Menendez V.P. Localized mediastinal lymphnode hyperplasia resembling thymoma. *Cancer* 1956;9(4):822–30. DOI: 10.1002/1097-0142(195607/08)9:4; PMID: 13356266.
3. Keller A.R., Hochholzer L., Castleman B. Hyaline-vascular and plasma cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other locations. *Cancer* 1972;29(3):670–83. DOI: 10.1002/1097-0142(197203)29:3; PMID: 4551306.
4. Ioachim H.L. Castleman's disease. In: Ioachim H.L., Howard R. *Ioachims lymph node pathology*. JB Lippincott Co, 2006.
5. Menke D.M., Tiemann M., Camoriano J.K. et al. Diagnosis of Castleman's disease by identification of an immunophenotypically aberrant population of mantle zone B lymphocytes in paraffin-embedded lymph node biopsies. *Am J Clin Pathol* 1996;105(3):268–76. DOI: 10.1093/ajcp/105.3.268; PMID: 8602606.
6. Frizzera G. Castleman's disease and related disorders. *Semin Diagn Pathol* 1988;5(4):346–64. 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 [Melikyan A.L., Egorova E.K., Kovrigina A.M. et al. Clinical and morphological features of different types of Castleman's disease. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archives*, 2015;87(7):64–71. (In Russ.)]. DOI:10.17116/terarkh201587764-71; PMID: 26390727.
8. Dupin N., Diss T.L., Kellam P. et al. HHV-8 is associated with a plasmablastic variant of Castleman disease that is linked to HHV-8-positive plasmablastic lymphoma. *Blood* 2000;95(4):1406–12. PMID: 10666218.
9. 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. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.05311.x; PMID: 15801951.
10. Kim J.E., Kim J.C., Park I.A. et al. Clinicopathologic study of Castleman's disease in Korea. *J Korean Med Sci* 2000;15(4):393–8. DOI: 10.3346/jkms.2000.15.4.393; PMID: 10983686.
11. Saeed-Abdul-Rahman I., Al-Amri A.M. Castleman disease. *Korean J Hematol* 2012;47(3):163–177. DOI: 10.5045/kjh.2012.47.3.163; PMID: 23071471.
12. Cronin D.M., Warnke R.A. Castleman disease: an update on classification and the spectrum of associated lesions. *Adv Anat Pathol* 2009;16(4):236–246. DOI: 10.1097/PAP.0b013e3181a9d4d3; PMID: 19546611.
13. El-Osta H.E., Kurzrock R. Castleman's disease: from basic mechanisms to molecular therapeutics. *Oncologist* 2011;16(4):497–511. DOI: 10.1634/theoncologist.2010-0212; PMID: 21441298.
14. Talat N., Schulte K.M. Castleman's disease: systematic analysis of 416 patients from the literature. *Oncologist* 2011;16(9):1316–24. DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0075; PMID: 21765191.
15. Soulier J., Grollet L., Oksenhendler E. et al. Molecular analysis of clonality in Castleman's disease. *Blood* 1995;86(3):1131–8. PMID: 7620166.
16. Akira S., Taga T, Kishimoto T. Interleukin-6 in biology and medicine. *Adv Immunol* 1993;54:1–78. PMID: 8379461.
17. Kishimoto T. IL-6: from its discovery to clinical applications. *Int Immunol* 2010;22(5):347–52. DOI: 10.1093/intimm/dxq030; PMID: 20410258.
18. Skiniotis G., Boulanger M.J., Garcia K.C. et al. Signaling conformations of the tall cytokine receptor gp130 when in complex with IL-6 and IL-6 receptor. *Nat Struct Mol Biol* 2005;12(6):545–51. DOI: 10.1038/nsmb941; PMID: 15895091.
19. Bataille R., Jourdan M., Zhang X.G. et al. IL-6 is a potent growth factor for plasma cells and is elevated in overt myeloma and plasma cell leukemia. *J Clin Invest* 1989;84:2008–2011. DOI: 10.1172/JCI114392; PMID: 2592570.
20. O'Shea J.J., Murray P.J. Cytokine signaling modules in inflammatory responses. *Immunity* 2008;28(4):477–87. DOI: 10.1016/j.immuni.2008.03.002; PMID: 18400190.
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(4):1360–7. PMID: 2788466.
22. Horii Y., Muraguchi A., Iwano M. et al. Involvement of interleukin-6 in mesangial proliferative glomerulonephritis. *J Immunol* 1989;143(12):3949–55. PMID: 2592764.
23. Miles S.A., Rezai A.R., Salazar-González J.F. et al. AIDS Kaposi sarcoma-derived cells produce and respond to interleukin 6. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87(11):4068–72. PMID: 1693429.
24. Leger-Ravet M.B., Peuchmaur M., Devergne O. et al. Interleukin-6 gene expression in Castleman's disease. *Blood* 1991;78(11):2923–30. PMID: 1954381.
25. Van Rhee F., Fayad L., Voorhees P. et al. Siltuximab, a novel anti-interleukin-6 monoclonal antibody, for Castleman's disease. *J Clin Oncol* 2010;28(23):3701–8.

- DOI: 10.1200/JCO.2009.27.2377; PMID: 20625121.
26. Nishimoto N., Terao K., Mima T. et al. Mechanisms and pathological significances in increase in serum interleukin-6(IL-6) and soluble IL-6 receptor after administration of an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis and Castleman disease. *Blood* 2008;112(10):3959–64. DOI: 10.1182/blood-2008-05-155846; PMID: 18784373.
27. Corbellino M., Poiriel L., Aubin J.T. et al. The role of human herpesvirus 8 and Epstein – Barr virus in the pathogenesis of giant lymph node hyperplasia(Castleman's disease). *Clin Infect Dis* 1996;22(6):1120–1. DOI: 10.1093/clinids/22.6.1120; PMID: 8783733.
28. Chang Y., Cesarman E., Pessin M.S. et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994;266(5192):1865–9. DOI: 10.1126/science.7997879; PMID: 7997879.
29. Orenstein J.M., Alkan S., Blauvelt A. et al. Visualization of human herpesvirus type 8 in Kaposi's sarcoma by light and transmission electron microscopy. *AIDS* 1997;11(5):35–45. PMID: 9108935.
30. Renne R., Lagunoff M., Zhong W. et al. The size and conformation of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus 8) DNA in infected cells and virions. *J Virol* 1996;70(11):8151–4. PMID: 8892944.
31. Hu J., Renne R. Characterization of the minimal replicator of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus latent origin. *J Virol* 2005;79(4):2637–42. DOI: 10.1128/JVI.79.4.2637–2642.2005; PMID: 15681465.
32. Damania B. Oncogenic gamma-herpesviruses: comparison of viral proteins involved in tumorigenesis. *Nat Rev Microbiol* 2004;2(8):656–68. DOI: 10.1038/nrmicro958; PMID: 15263900.
33. Du M.Q., Bacon C.M., Isaacson P.G. Kaposi sarcoma-associated herpesvirus/human herpesvirus 8 and lymphoproliferative disorders. *J Clin Pathol* 2007;60(12):1350–7. DOI: 10.1136/jcp.2007.047969; PMID: 18042691.
34. Cai Q., Verma S.C., Lu J. et al. Molecular biology of Kaposi's sarcoma herpesvirus and related oncogenesis. *Adv Virus Res* 2010;78:87–142. DOI: 10.1016/B978-0-12-385032-4.00003–3; PMID: 21040832.
35. Sakakibara S., Tosato G. Viral interleukin-6: role in Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-associated malignancies. *J Interferon Cytokine Res* 2011;31(11):791–801. DOI: 10.1089/jir.2011.0043; PMID: 21767154.
36. Foss H.D., Araujo I., Demel G. et al. Expression of vascular endothelial growth factor in lymphomas and Castleman's disease. *J Pathol* 1997;183(1):44–50. DOI: 10.1002/(SICI)1096–9896(199709)183:1; PMID: 9370946.
37. 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. DOI: 10.1309/7243-AV50-KJ28-V6J9; PMID: 11863223.
38. Foussat A., Fior R., Girard T. et al. Involvement of human interleukin-6 in systemic manifestations of human herpesvirus type 8 – associated multicentric Castleman's disease. *AIDS* 1999;13(1):150–2. PMID: 10207568.
39. Ko S.F., Hsieh M.J., Ng S.H. et al. Imaging spectrum of Castleman's disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;182(3):769–75. PMID: 14975984.
40. Reddy M.P., Graham M.M. FDG positron emission tomographic imaging of thoracic Castleman's disease. *Clin Nucl Med* 2003;28(4):325–6. PMID: 12642717.
41. Меликян А.Л., Егорова Е.К., Карагулян С.Р. и др. Развитие опухоли из фолликулярных дендритных клеток при гиалино-васкулярном варианте болезни Кастлемана. *Терапевтический архив* 2009;7:75–77. [Melikyan A.L., Egorova E.K., Karagulyan S.R. et al. The development of follicular dendritic cells tumors in hyaline-vascular type of Castleman's disease. *Terapevticheskiy arkhiv = The-rapeutic archives* 2009;7:75–77 (In Russ.)].
42. Peterson B.A., Frizzera, G. Multicentric Castleman's disease. *Semin Oncol* 1993;20(6):636–47. PMID: 8296200.
43. Suda T., Katano H., Delzol G. et al. HHV-8 infection status of AIDS-unrelated and AIDS-associated multicentric Castleman's disease. *Pathol Int* 2001;51(9):671–9. DOI: 10.1046/j.1440–1827.2001.01266.x; PMID: 11696169.
44. Belec L., Mohamed A.S., Authier F.J. et al. Human herpesvirus 8 infection in patients with POEMS syndrome-associated multicentric Castleman's disease. *Blood* 1999;93(11):3643–53. PMID: 10339470.
45. Verbrugge W., Maes B.D., Knockaert D.C. Localised plasma-cell type Castleman's disease and AA-amyloidosis cured by resection. A case report and review of the literature. *Acta Clin Belg* 2005;60(1):22–7. DOI: 10.1179/acb.2005.006; PMID: 15981701.
46. 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):76–9. DOI: 10.4103/0971–5851.60052; PMID: 20596307.
47. Dispenzieri A. POEMS syndrome. *Blood* 2007;21(6):285–99. DOI: 10.1016/j.blre.2007.07.004; PMID: 17850941.
48. Kaplan L.D. Human herpesvirus-8: Kaposi sarcoma, multicentric Castleman disease, and primary effusion lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013;2013:103–8. DOI: 10.1182/asheducation-2013.1.103; PMID: 24319170.
49. Oksenhendler E., Duarte M., Soulier J. et al. Multicentric Castleman's disease in HIV infection: a clinical and pathological study of 20 patients. *AIDS* 1996;10(1):61–7. PMID: 8924253.
50. Miranda F.A., Faria V.H., Arruda G.V. et al. Radiation therapy in the treatment of unicentric Castleman's disease. *J Bras Pneumol* 2013;39(1):116–8. DOI: 10.1590/S1806-37132013000100019; PMID: 23503497.
51. Chronowski G.M., Ha C.S., Wilder R.B. et al. Treatment of unicentric and multicentric Castleman disease and the role of radiotherapy. *Cancer* 2001;92(3):670–6. PMID: 11505414.
52. Ogita M., Hoshino J., Sogawa Y. et al. Multicentric Castleman disease with secondary AA renal amyloidosis, nephrotic syndrome and chronic renal failure, remission after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation. *Clin Nephrol* 2007;68(3):171–6. PMID: 17915620.
53. Nord J.A., Karter D. Low dose interferon-alpha therapy for HIV-associated multicentric Castleman's disease. *Int J STD AIDS* 2003;14(1):61–2. PMID: 12590797.
54. Rieu P., Droz D., Gessain A., Grünfeld J.P., Hermine O. Retinoic acid for treatment of multicentric Castleman's disease. *Lancet* 1999;354(9186):1262–3. DOI: 10.1016/S0140–6736(99)03957–4; PMID: 10520638.
55. Lee F.C., Merchant S.H. Alleviation of systemic manifestations of multicentric Castleman's disease by thalidomide. *Am J Hematol* 2003;73(1):48–53. DOI: 10.1002/ajh.10310; PMID: 12701121.
56. Gérard L., Bérezné A., Galicier L. et al. Prospective study of rituximab in chemotherapy-dependent human immunodeficiency virus associated multicentric Castleman's disease: ANRS 117 Castleman B Trial. *J Clin Oncol* 2007;25(22):3350–3356. DOI: 10.1200/JCO.2007.10.6732; PMID: 17664482.
57. Bower M., Powles T., Williams S. et al. Brief communication: Rituximab in HIV-associated multicentric Castleman disease. *Ann Intern Med* 2007;47(12): 836–9. DOI: 10.7326/0003-4819-147-12-200712180-00003; PMID: 18087054.
58. Ocio E.M., Sanchez-Guijo F.M., Diez-Campelo M. et al. Efficacy of rituximab in an aggressive form of multicentric Castleman disease associated with immune phenomena. *Am J Hematol* 2005;78(4):302–5. DOI: 10.1002/ajh.20283; PMID: 15795923.
59. Beck J.T., Hsu S.M., Wijdenes J. et al. Brief report: Alleviation of systemic manifestations of Castleman's disease by monoclonal anti-interleukin-6 antibody. *N Engl J Med* 1994;330:602–605. DOI: 10.1056/NEJM199403033300904; PMID: 8302342.
60. Nishimoto N., Kanakura Y., Aozasa K., et al. Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman disease. *Blood* 2005;106(8):2627–32. DOI:

- 10.1182/blood-2004-12-460; PMID: 15998837.
61. Sobas M.A., Alonso Vence N., Dias Arias J. et al. Efficacy of bortezomib in refractory form of multicentric Castleman disease associated to POEMS syndrome(MCD-POEMS variant). Ann Hematol 2010;89(2):217–9. DOI: 10.1007/s00277-009-0795-6; PMID: 19636554.
62. Galeotti C., Tran T.A., Franchi-Abella S. et al. IL-1 RA Agonist(anakinra) in the treatment of multifocal Castleman disease: Case report. J Pediatr Hematol Oncol 2008;30:920–924. DOI: 10.1097/MPH. 0b013e31818ab31f; PMID: 19131781.
63. El-Osta H., Janku F., Kurzrock R. Successful treatment of Castleman’s disease with interleukin-1 receptor antagonist (anakinra). Mol Cancer Ther 2010;9:1485–1488. DOI: 10.1158/1535–7163. MCT-10-0156; PMID: 20501803.
64. Casper C., Nichols W.G., Huang M. L. et al. Remission of HHV-8 and HIV-associated multicentric Castleman disease with ganciclovir treatment. Blood 2004;103(5):1632–1634. DOI: 10.1182/blood-2003-05-1721; PMID: 14615380.
65. Berezne A., Agbalika F., Oksenhendler E. Failure of cidofovir in HIV-associated multicentric Castleman disease. Blood 2004;103(11):4368–4369. DOI: 10.1182/blood-2004-01-0158; PMID: 15155471.