

Паранеопластическая эндокринопатия при болезни Кастлемана и РОEMS-синдроме

В.И. Один¹, А.С. Поляков¹, А.В. Ковалев¹, С.В. Бондарчук¹, В.В. Тыренко¹,
А.М. Михайлов², Т.Ю. Боговская³

¹Кафедра и клиника факультетской терапии им. С.П. Боткина ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, лит. А;

²кафедра госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 199106 Санкт-Петербург, В.О., Большой проспект, 85;

³ООО «ЛабТест»; Россия, 195197 Санкт-Петербург, ул. Минеральная 13, лит. А

Контакты: Виталий Иванович Один OdinVitali@mail.ru

РОEMS-синдром (P – полинейропатия, O – органомегалия, E – эндокринопатия, M – моноклональная гаммапатия, S – изменения кожи), ассоциированный с болезнью Кастлемана, моноклональной гаммапатией неясного значения, симптоматическими гемобластозами, системным амилоидозом, системными аутоиммунными заболеваниями, – редкий паранеопластический синдром, характеризующийся развитием полинейропатии, органомегалии, эндокринопатии, моноклональной гаммапатии и изменений кожи. Медленное развитие и неспецифичность большинства клинических проявлений, недостаточная информированность врачей различных специальностей являются основными причинами позднего обращения за медицинской помощью и длительного, иногда многолетнего, диагностического поиска. Даже после установки диагноза применение современных методов иммуносупрессивной, иммуномодулирующей или противоопухолевой терапии существенно ограничивается сложностями таксономической рубрификации диагноза, отсутствием единых терапевтических подходов и связанными с этим нерешенными вопросами профиликации и лекарственного обеспечения больных. В статье представлен обзор основных сведений о патогенезе и клинических проявлениях РОEMS-синдрома. На примере пациента с болезнью Кастлемана продемонстрированы сложности первичной диагностики РОEMS-синдрома и проблемы междисциплинарного взаимодействия врачей различных специальностей. Проанализировано значение эндокринных нарушений в диагностике и планировании терапии.

Ключевые слова: РОEMS-синдром, болезнь Кастлемана, паранеопластическая эндокринопатия, эндокринопатия, тестостерон, гипогонадизм, гипотиреоз, дермопатия, нейропатия, VEGF

Для цитирования: Один В.И., Поляков А.С., Ковалев А.В. и др. Паранеопластическая эндокринопатия при болезни Кастлемана и РОEMS-синдроме. Онкогематология 2020;15(3):67–79.

DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-3-67-79



Paraneoplastic endocrinopathy in Castleman disease and POEMS syndrome

V.I. Odin¹, A.S. Polyakov¹, A.V. Kovalev¹, S.V. Bondarchuk¹, V.V. Tyrenko¹, A.M. Mykhailov², T. Yu. Bogovskaya³

¹Department and Clinic of Faculty Therapy named after S.P. Botkin, C.M. Kirov Military Medical Academy, Russian Defense Ministry; 6, Lit. A Akademika Lebedeva St., Saint-Petersburg 194044, Russia;

²Department of Hospital Therapy and Cardiology named after M.S. Kushakovskiy, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 85 Bol'shoy Prospekt, V.I., Saint-Petersburg 199106, Russia;

³LabTest; 13, Lit. A Mineral'naya St., Saint-Petersburg 195197, Russia

Polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, skin changes (POEMS) syndrome is a rare paraneoplastic syndrome associated with Castleman disease, monoclonal gammopathy of undetermined significance, symptomatic hemoblastosis or systemic autoimmune diseases. Slow development, nonspecificity of most clinical manifestations and lack of awareness of physicians are the main reasons for the late access to medical care and a long, sometimes many years, diagnostic search. Even after diagnosis, the use of modern methods of immunosuppressive, immunomodulating or antitumor therapy is significantly limited by the difficulties of taxonomic classification of the diagnosis, the lack of unified therapeutic approaches, and related unresolved issues of profiling and drug provision of patients. The article provides an overview of the basic information about the pathogenesis and clinical manifestations of POEMS syndrome. Using the example of a patient with Castleman's disease, the difficulties of primary diagnosis of POEMS syndrome and the problems of interdisciplinary interaction of doctors of various specialties are demonstrated. The significance of endocrine disorders in the diagnosis and treatment planning is analyzed.

Key words: POEMS-syndrome, Castleman disease, paraneoplastic endocrinopathy, endocrinopathy, testosterone, hypogonadism, hypothyroidism, dermopathy, neuropathy, VEGF

For citation: Odin V.I., Polyakov A.S., Kovalev A.V. et al. Paraneoplastic endocrinopathy in Castleman disease and POEMS syndrome. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2020;15(3):67–79. (In Russ.).

Введение

РОEMS-синдром (Р – полинейропатия, О – органомегалия, Е – эндокринопатия, М – моноклональная гаммапатия, S – изменения кожи) – редко встречающийся полиорганный паранеопластический синдром, связанный с дискразией плазматических клеток. Другие эпонимические названия данного синдрома – синдром Такацуки, Кроу–Фуказа, РЕР-синдром (Р – дискразия плазматических клеток, Е – эндокринопатия, Р – полинейропатия). Впервые акроним РОEMS был введен Р. Bardwick и соавт. в 1980 г. [1]. Однако первое описание пациентов с плазмцитомой и полинейропатией, а также с гиперпигментацией кожи, феноменом «белых ногтей», лимфаденопатией и кахексией привел R.S. Crow в 1958 г. [2]. В 1968 г. в Японии под руководством Fukase был опубликован клинический случай пациента с полинейропатией, органомегалией, анасаркой, изменениями кожи, эндокринопатией, дисглобулинемией в сочетании с плазмцитомой [3]. В 1980 г. S. Saikawa предложил название «РЕР-синдром» (Р – своеобразный прогрессирующий полиневрит, Е – отеки, Р – плазмклеточная дискразия) [4]. Н. Driedger и соавт. в 1980 г. ввели название «синдром Такацуки» [5] в честь японского исследователя К. Takatsuki, описавшего в 1977 г. более 30 случаев пациентов с плазмклеточной дискразией, полинейропатией и эндокринопатией [6]. В 1984 г. Т. Nakanishi и соавт. на основании изучения 91 клинического случая предложили название «синдром Кроу–Фуказа» (Crow–Fukase) в честь истинных первооткрывателей [7]. Вклад, внесенный в те годы японскими учеными в исследование РОEMS-синдрома, привел к появлению термина «японская системная болезнь», однако последующие исследования данной нозологической формы в других странах изменили представление о распространенности заболевания в мире [8].

Клинически РОEMS-синдром кроме полинейропатии, органомегалии, эндокринопатии, моноклональной гаммапатии и изменений кожи также включает отечный синдром, остеосклероз, тромбоцитоз или тромбоцитопению, повышенный уровень сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и нарушение функции внешнего дыхания [9, 10].

Наиболее часто возникновение РОEMS ассоциируется с множественной миеломой, болезнью Вальденстрема, лимфоплазмцитарной лимфомой или другими секреторными парапротеиновыми новообразованиями. При этом развитие клинической картины РОEMS может на несколько лет опережать развитие симптоматической формы гемобластоза. Без патоморфологического выявления опухолевого субстрата признаками клональности могут служить цитогенетические изменения, в частности аномалии хромосомы 13, но в целом молекулярно-генетические изменения в плазматических клетках при РОEMS-синдроме совпадают с таковыми при множественной миеломе, но отличаются по частоте отдельных вариантов [11, 12] или об-

наруживаемым при экзомном секвенировании мутациям в генах *KLHL6*, *LTB*, *EHD1*, *EML4*, *HEPHL2*, *HIPK2* и *PCDH10* [13].

При отсутствии предполагаемого паранеопластического генеза РОEMS плазмклеточная дискразия и секреция парапротеина (более чем в 95 % случаях гаммапатия с легкими λ -цепями иммуноглобулинов G (IgG)) ассоциируются с иммунопатологическими процессами, генез которых не вполне изучен [14, 15]. В таких случаях РОEMS-синдром может рассматриваться как компонент системного аутоиммунного заболевания или даже как условно самостоятельная нозология. При изолированном РОEMS-синдроме доминирующими симптомами являются нейропатия, эндокринная дисфункция и отечный синдром, а не гематологические цитопенические синдромы, оссалгии, почечная недостаточность, характерные для парапротеинемических гемобластозов [16].

Патогенетические аспекты

Определенная роль в формировании РОEMS-синдрома принадлежит увеличенной продукции VEGF. Считается, что интерлейкин (IL) 1 β и IL-6, взаимодействуя с рецепторами на детерминированных клетках, стимулируют образование VEGF [17]. Также имеются данные о корреляции уровня IL-12 с тяжестью заболевания [18]. По мнению других авторов, возникновение РОEMS-синдрома связано с активацией провоспалительной части системы цитокинов: IL-1, IL-3, IL-6, IL-11, фактора некроза опухоли α , а также с депрессией синтеза трансформирующего фактора роста β [19]. По современным представлениям, уровень VEGF коррелирует с тяжестью заболевания [20–29]. Данный цитокин может являться ключевым патогенетическим фактором, что подтверждают некоторые результаты анти-VEGF-терапии [30–36]. Известно, что VEGF, воздействуя на рецепторы эндотелиоцитов, вызывает быстрое и обратимое увеличение проницаемости сосудов, кроме того, он играет важную роль в ангиогенезе, что предположительно и приводит к органомегалии, отечному синдрому и появлению гемангиомы кожи. Данный цитокин экспрессируется остеобластами, макрофагами, опухолевыми клетками [17] (включая плазматические [37, 38]), а также мегакариоцитами и тромбоцитами [39].

В эксперименте на плазматических клетках у пациентов с РОEMS-синдромом С. Wang и соавт. продемонстрировали, что плазматические клетки имеют более высокие уровни экспрессии матричной РНК VEGF, чем CD138-негативные клетки [40]. Также было выявлено, что как поликлональные, так и моноклональные плазматические клетки костного мозга имеют сходно высокие уровни внутриклеточного VEGF, при этом моноклональные плазматические клетки имеют более высокие уровни внутриклеточной экспрессии IL-6.

Патогенез полинейропатии в рамках РОEMS-синдрома связан с отложением иммунных комплексов

в *vasa nervorum* и эпинеурии, что, в свою очередь, вызывает активацию местного иммунного ответа, высвобождение провоспалительных цитокинов, образование хемоаттрактантов и миграцию нейтрофилов. Разрушение эндотелиального слоя в мелкокалиберных *vasa nervorum* приводит к проникновению через гематоневральный барьер свободных радикалов и матричных металлопротеиназ, разрушающих миелин [41].

Причины эндокринной дисфункции при РОЕМС, по-видимому, носят функциональный, а не органический характер. До сих пор при этом синдроме не выявлено циркулирующих антител к гормонам или специфическим гормональным рецепторам [42]. При аутопсии пациентов с РОЕМС-синдромом не было обнаружено нарушений структуры эндокринных желез [43]. Вероятной причиной эндокринных нарушений является ингибирующее воздействие вышеописанных цитокинов [19].

Поражение кожи, в свою очередь, ассоциировано с нарушением диффузионной способности легких по рестриктивному типу, а также с наличием IgG-гаммапатии и повышением уровня VEGF [44–46].

Клиническая картина

Наиболее частым и клинически ярким симптомом РОЕМС-синдрома является периферическая полинейропатия [47] (табл. 1). Периферическая нейропатия при РОЕМС-синдроме имеет восходящий симметричный характер, при этом клинически наблюдается как снижение двигательной функции, так и нарушение чувствительности [48]. Боль в конечностях является наиболее яркой жалобой, однако встречается лишь в 10–15 % случаев, в то время как гиперестезии испытывают около 50 % пациентов [49]. У некоторых пациентов первыми признаками заболевания являются онемение и парестезии с последующим развитием двигательных нарушений. Двигательные нарушения включают арефлексию, петушиную походку, положительный симптом Ромберга. Существенно, что автономная кардиальная нейропатия не встречается у пациентов с РОЕМС-синдромом [50]. Аналогичные данные приводят китайские авторы. Так, по данным регистра Китайской Народной Республики, при первичной постановке диагноза периферическая нейропатия встречалась в 60,44 % случаев, отечный синдром – в 15,72 %, эндокринопатии – в 9,87 %, кожные изменения – в 8,05 % и органомегалия – в 2,13 % [51].

Органомегалия наиболее часто манифестирует в виде гепатомегалии, спленомегалии и/или лимфаденопатии [10]. Что касается болезни Кастлемана, то ее находят у больных РОЕМС-синдромом с подтвержденной моноклональной плазмноклеточной пролиферацией в 11–30 % случаев [1, 7, 17, 52, 53].

Существенно, что у трети пациентов при офтальмологическом обследовании диагностируется отек диска зрительного нерва, что ассоциировано с неблагоприятным прогнозом [54].

Таблица 1. Частота встречаемости симптомов при РОЕМС-синдроме [47] (n = 107)

Table 1. Characteristic features of POEMS syndrome [47] (n = 107)

Симптом Feature	n (%)
Полинейропатия Polyneuropathy	105 (98)*
Органомегалия Organomegaly	81 (76)
Эндокринопатия Endocrinopathy	98 (92)
Моноклональная гаммапатия <i>Monoclonal gammopathy</i>	
κ-гаммапатия κ Gammopathy	6 (6)
λ-гаммапатия λ Gammopathy	98 (92)
IgA	56 (52)
IgG	43 (40)
IgM	1 (1)
Поражение кожи Skin lesions	96 (90)
Другие симптомы <i>Other</i>	
Отечный синдром Volume overload	101 (94)
Очаги остеосклероза Sclerotic bone lesions	86 (80)
Нарушение функций дыхания Abnormal PFTs	72 (67)
Тромбоцитоз Thrombocytosis	66 (62)
Отек соска зрительного нерва Papilledema	30 (28)
Болезнь Кастлемана Castleman disease	23 (22)
Эритроцитоз Erythrocytosis	22 (21)

* Среди пациентов без полинейропатии у 2 пациентов была гистологически подтверждена болезнь Кастлемана и поставлен диагноз атипичного РОЕМС-синдрома.

Примечание. Ig – иммуноглобулин.

* Of the patients without polyneuropathy on presentation, two patients with biopsy-proven Castleman disease received a diagnosis of "atypical" POEMS syndrome.

Note. IgA – immunoglobulin; PFT – pulmonary function test.

Кожные проявления включают гиперпигментацию, наличие гемангиом, гипертрихоза, акроцианоза, лейкоконии, склеродермоидных изменений, симптомов повышенного кровенаполнения и барабанных палочек. Симптом барабанных палочек встречается у 4 % пациентов, однако есть данные о частоте встречаемости 49 %

[7, 44]. По данным клиники Мейо, среди 107 пациентов с ROEMS-синдромом у 96 больных были выявлены те или иные кожные поражения (табл. 2) [47].

Таблица 2. Частота встречаемости кожных проявлений ROEMS-синдрома [47] ($n = 107$)

Table 2. Prevalence of cutaneous manifestations in POEMS syndrome [47] ($n = 107$)

Симптом Feature	n (%)
Гиперпигментация Hyperpigmentation	50 (47)
Гемангиомы Hemangioma	50 (47)
Гипертрихоз Hypertrichosis	41 (38)
Акроцианоз Acrocyanosis	36 (34)
«Белые ногти» “White nails”	32 (30)
Склеродермоидные изменения Sclerodermoid changes	28 (26)
Феномен Рейно Raynaud phenomenon	21 (20)
Гиперемия/эритема Hyperemia/erythema	21 (20)
Приливы Flushing	17 (16)
Симптом барабанных палочек Clubbing	6 (6)

Неклассическим проявлением, т. е. не вошедшим в пентаду ROEMS-синдрома, некоторые авторы называют развитие нефропатии по типу гломерулонефрита или тромботической микроангиопатии. Гломерулонефрит наиболее часто развивается по мезангиокапиллярному варианту и в ряде случаев приводит к терминальной почечной недостаточности [55, 56].

Одной из наиболее ярких форм ROEMS-синдрома, является его развитие в ассоциации с неклональным лимфолифолиферативным заболеванием, таким как мультицентричная болезнь Кастанеллана [57]. Мультицентричная болезнь Кастанеллана (ангиофоликулярная гиперплазия лимфатических узлов) — редкое лимфолифолиферативное заболевание, сопровождающееся повышенным синтезом провоспалительных цитокинов, поликлональной лимфолифолиферацией, цитопенией и развитием полиорганной недостаточности. Одна из важных патогенетических характеристик болезни Кастанеллана — возможность развития поликлональной гипергаммаглобулинемии, а также доминантное повышение уровня IL-6 в крови [58].

Эндокринопатия при ROEMS-синдроме может включать поражение любой эндокринной железы, в том числе гипоталамус и гипофиз. При этом эректильная дисфункция может быть одним из первых симптомов, проявляющихся у мужчин с ROEMS-син-

дромом. Большинство пациентов (более 80 %) имеют различной степени выраженности снижения функции гонад, щитовидной железы, надпочечников и нарушение функции β -клеток (табл. 3) [42].

Таблица 3. Частота встречаемости эндокринопатий при ROEMS-синдроме [42] ($N = 64$)

Table 3. Prevalence of endocrine abnormalities in POEMS syndrome [42] ($N = 64$)

Показатель Characteristic	Значение Value
Пациенты с эндокринопатиями, n (%) Patients with endocrinopathy, n (%)	54 (84)
Пол, n : Gender, n : мужской male женский female	38 16
Медиана возраста (межквартильный интервал), лет Median age (interquartile range), years	50 (43–59)
Раса, n : Race, n : европеоидная white латиноамериканская hispanic афроамериканская african american	48 5 1
Средний индекс массы тела (стандартное отклонение), $\text{кг}/\text{м}^2$ Mean body mass index (standard deviation), kg/m^2	25 (4)
Эректильная дисфункция, n/N (%) Erectile dysfunction, n/N (%)	23/38 (61)
Гипогонадизм (мужчины), n/N (%) Hypogonadism (men), n/N (%)	26/33 (79)
Гинекомастия (мужчины), n/N (%) Gynecomastia (men), n/N (%)	10/38 (26)
Гиперпролактинемия, n/N (%) Hyperprolactinemia, n/N (%)	10/35 (29)
Латентный гипотиреоз, n/N (%) Subclinical hypothyroidism, n/N (%)	14/48 (29)
Явный гипотиреоз, n/N (%) Manifest hypothyroidism, n/N (%)	14/48 (29)
Нарушение углеводного обмена, n/N (%) Glucoseintolerance, n/N (%)	24/50 (48)
Сахарный диабет, n/N (%) Diabetes mellitus, n/N (%)	8/50 (16)
Надпочечниковая недостаточность (в тесте с АКТГ 250 мкг), n/N (%) Adrenal insufficiency (in 250 mcg ACTH test), n/N (%)	6/9 (67)
Гипокальциемия, n/N (%) Hypocalcemia, n/N (%)	14/51 (27)
Частота множественной эндокринной патологии, n/N (%) Evidence of multiple endocrine abnormalities, n/N (%)	29/54 (54)

Примечание. Здесь и в табл. 4: АКТГ — аденокортикотропный гормон.

Note. Here and in the table 4: ACTH — adrenocorticotrophic hormone.

Эндокринопатия является одним из центральных, но недостаточно изученных признаков РОEMS-синдрома, и может включать кроме вышеуказанных гиперпролактинемия, гинекомастию у мужчин и нагрубание молочных желез у женщин, гиперэстрогенизм и гипопаратиреоз [42, 59].

Более 50 % пациентов имеют множественные эндокринопатии, включающие 4 эндокринных нарушения. Как правило, это сочетание поражения гонад, щитовидной железы, надпочечников и нарушения углеводного обмена (гипергликемия). Отдельный интерес представляет изолированное повышение уровня адренокортикотропного гормона (АКТГ), что, предполагается, приводит к гиперпигментации.

При обследовании 64 пациентов в клинике Мейо (см. табл. 3) надпочечниковую недостаточность определяли в тесте со стимуляцией АКТГ и она была выявлена у 6 (67 %) из 9 пациентов, у которых проводилось исследование. Существенно, что 13 (48 %) из 27 пациентов имели повышенный уровень АКТГ. При этом у 7 пациентов наблюдался нормальный уровень утреннего кортизола [42]. Гипогонадизм у данных пациентов (мужчин) встречался в 79 % случаев, при этом у большинства уровень свободного тестостерона также был ниже нормальных значений. Преимущественной формой был первичный гипогонадизм, эректильная дисфункция наблюдалась у 61 % и гинекомастия – у четверти пациентов. Из обследованных лиц ($n = 35$) незначительная гиперпролактинемия определялась в 29 % случаев (7 мужчин, 3 женщины). При этом 2 женщины имели нарушение менструального цикла, у 1 определялась галакторея. Таким образом, по данным клиники Мейо, в большинстве случаев обследованные пациенты с РОEMS-синдромом имели те или иные эндокринопатии. Наибольшую частоту имело поражение гонад у мужчин.

По данным британского исследования, в которое вошли 59 пациентов с РОEMS-синдромом, у 63 % больных была достоверно подтверждена РОEMS-ассоциированная эндокринопатия, при этом у 92 % из этих пациентов имелась как минимум одна эндокринная патология. Наиболее часто встречался гипогонадизм (68 %). Гиперпролактинемия наблюдалась у 56 % пациентов, гипотиреоз – у 54 %, нарушение углеводного обмена – у 24 %, надпочечниковая недостаточность – у 17 %. Часть пациентов не нуждались в специфическом лечении эндокринопатий, у других наблюдалась нормализация функций желез внутренней секреции при лечении основного заболевания [60].

Также существуют варианты дебюта РОEMS-синдрома, при которых эндокринопатии занимают основное место в клинической картине. Так, описан случай дебюта РОEMS-синдрома аддисоническим кризом на фоне предшествующей длительной тяжелой полинейропатии у 77-летнего пациента, осложненным сахарным диабетом 2-го типа и гипотиреозом [61]. J. Proctor и соавт. описали случай развития РОEMS-синдрома

у 33-летнего пациента в виде надпочечниковой недостаточности, сенсорно-моторной периферической полинейропатии и латентного первичного гипотиреоза [62]. Также описан дебют у 48-летнего пациента в сочетании нейропатии и гипопитуитаризма на фоне макроаденомы гипофиза, что потребовало гормонозаместительной терапии тестостероном, тироксином и гидрокортизоном [63]. H. Li и соавт. описали случай дебюта РОEMS-синдрома у пациента 61 года с гиперпигментации кожи и симметричных отеков нижних конечностей с последующей верификацией надпочечниковой недостаточности, гипотиреоза и гипогонадизма [59].

Ввиду частой встречаемости эндокринопатий при РОEMS-синдроме предлагается следующий алгоритм обследования пациентов с впервые выявленным РОEMS-синдромом (табл. 4).

В заключение обзора клинических нарушений, свойственных РОEMS-синдрому, необходимо отметить, что диагностика данного патологического состояния требует тесного контакта специалистов разных дисциплин, прежде всего гематолога, невролога и эндокринолога. В настоящее время для диагностики РОEMS-синдрома используются критерии Международной группы по изучению миеломы (IMWG) [64], основанные на предложенной в 2003 г. A. Dispenzieri и соавт. критериальной таблице (табл. 5) [52]. Рубрика «другие признаки», не входящая в критерии IMWG, приводится по таблице A. Dispenzieri 2019 г. [10].

Таким образом, диагноз РОEMS-синдрома устанавливается с помощью диагностических критериев. Для подтверждения диагноза необходимо наличие 3 больших критериев (из них 2 обязательных) и 1 малого.

Следует заметить, что ранее в критерии «другие признаки» включали лихорадку, нефрит и кардиомиопатию (систолическую дисфункцию) [52].

В связи с редкой частотой встречаемости РОEMS-синдром представляет собой сложный диагностический случай даже в условиях современной технологичной медицины. Приводим клинический случай выявления РОEMS-синдрома при мультицентричной болезни Кастлемана.

Клинический случай

Пациент Л., 70 лет, 17.01.2018 поступил в гематологическое отделение клиники кафедры факультетской терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова с жалобами на кахексию (индекс массы тела 21,5 кг/м² на фоне анасарки), возникающие преимущественно в ночное время внезапные приступы общей слабости, сопровождающиеся тахипноэ и имеющие длительность около 1 мин. Приступы разрешались спонтанно, заканчивались непроизвольным мочеиспусканием. Также беспокоили постоянная выраженная слабость в ногах, жгучие боли в стопах и первых пальцах ног, усиливающиеся к вечеру и незначительно уменьшающиеся после приема анальгетиков, немотивированное снижение массы тела на 20 кг

Таблица 4. Алгоритм обследования эндокринной системы для выявления POEMS-синдрома [42]

Table 4. Endocrine review of systems and laboratory tests during initial evaluation of POEMS syndrome [42]

Эндокринная система Endocrine axis	Клинические признаки Review of systems	Лабораторные тесты Initial laboratory tests
Щитовидная железа Thyroid	Повышенная утомляемость, изменения кожи и волос, дисменорея, зябкость, изменения частоты стула, изменения массы тела и настроения Change in energy level, skin and hair changes, menstrual irregularities, heat or cold intolerance, change in bowel habits, weight change, mood changes	Тиреотропный гормон, свободный тироксин Thyrotropin, free thyroxine
Углеводный обмен Glucose metabolism	Полиурия, полидипсия, полифагия, изменение массы тела Polyuria, polydipsia, polyphagia, weight change	Глюкоза натощак Fasting glucose
Половые железы Gonadal	Нарушение либидо, эректильная дисфункция, дисменорея Change in libido, erectile dysfunction, menstrual irregularities	Общий и свободный тестостерон, фолликулостимулирующий гормон, лютеинизирующий гормон, эстрадиол (у женщин) Total and bioavailable testosterone, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, estradiol (in women)
Пролактин Prolactin	Гинекомастия, галакторея, нагрубание молочных желез, дисменорея, головные боли, нарушения зрения Gynecomastia, galactorrhea, breast engorgement, menstrual irregularities, headaches, visual changes	Пролактин Prolactin
Надпочечниковая система Adrenal	Повышенная утомляемость, изменение массы тела, гиперпигментация кожи, миалгии, влечение к соленой пище Weight change, change in energy level, skin color changes, salt craving, muscle aches	Кортизол, АКТГ Cortisol, ACTH
Кальциевый обмен Calcium regulation	Парестезии, мышечные судороги Paresthesias, muscle cramps	Кальций сыворотки крови Calcium

Таблица 5. Диагностические критерии POEMS-синдрома [10, 64]

Table 5. Criteria for the diagnosis of POEMS syndrome [10, 64]

Обязательные большие критерии Mandatory major criteria	Полинейропатия (характерна демиелинизирующая форма). Моноклональное плазматочное пролиферативное заболевание (преимущественно λ-цепи) Polyneuropathy (typically demyelinating). Monoclonal plasma cell-proliferative disorder (almost always λ)
Другие большие критерии Other major criteria	Болезнь Кастанелана*. Очаги остеосклероза. Повышенная продукция сосудистого эндотелиального фактора роста Castelman disease*. Sclerotic bone lesions. Vascular endothelial growth factor elevation
Малые критерии Minor criteria	Органомегалия (спленомегалия, гепатомегалия, лимфоаденопатия). Отечный синдром (периферические отеки, плевральный выпот, асцит). Эндокринопатия (поражение надпочечников, щитовидной**, паращитовидной и поджелудочной** желез, гипофиза и половых желез). Изменения кожи (гиперпигментация, гипертрихоз, гломерулоидная гемангиома, плетора, акроцианоз, приливы, «белые ногти»). Отек диска зрительного нерва. Тромбоцитоз/полицитемия*** Organomegaly (splenomegaly, hepatomegaly, or lymphadenopathy). Extravascular volume overload (edema, pleural effusion, or ascites). Endocrinopathy (adrenal, thyroid**, pituitary, gonadal, parathyroid, pancreatic**). Skin changes (hyperpigmentation, hypertrichosis, glomeruloid hemangioma, plethora, acrocyanosis, flushing, "white nails"). Papilledema. Thrombocytosis/polycythemia***

Окончание табл. 5

End of the table 5

Другие признаки
Other symptoms and
signs

Симптом барабанных палочек, снижение массы тела, гипергидроз, легочная гипертензия/рестриктивное поражение легких, тромботический диатез, диарея, снижение уровня витамина В₁₂ в крови
Clubbing, weight loss, hyperhidrosis, pulmonary hypertension/restrictive lung disease, thrombotic diatheses, diarrhea, low vitamin B₁₂ level

При POEMS-синдроме, ассоциированном с болезнью Кастлемана, возможно не учитывать отсутствие моноклонального плазматического пролиферативного заболевания. **Из-за высокой распространенности сахарного диабета и патологии щитовидной железы эти диагнозы по отдельности не могут являться малым критерием. *Около 50 % пациентов имеют изменения костного мозга, позволяющие исключить моноклональную гаммапатию неясного генеза или множественную миелому [65]. Для болезни Кастлемана более характерны тромбоцитопения или анемия.*

There is a Castleman disease variant of POEMS syndrome that occurs without evidence of a clonal plasma cell disorder that is not accounted for in this table. This entity should be considered separately. **Because of the high prevalence of diabetes mellitus and thyroid abnormalities, this diagnosis alone is not sufficient to meet this minor criterion. *Approximately 50 % of patients will have bone marrow changes that distinguish it from a typical monoclonal gammopathies of undetermined significance or myeloma bone marrow [65]. Anemia and/or thrombocytopenia are distinctively unusual in this syndrome unless Castleman disease is present.*

за последние 6 мес, повышенную потливость по вечерам, гранулирующий язвенный дефект в области тыла левой стопы после перенесенного рожистого воспаления.

При оценке объективного статуса обращали на себя внимание симметричные отеки нижних конечностей до уровня колен, равномерно увеличенный живот за счет асцита, а также выраженные склеродермоидные изменения кожи, «белые ногти» и гипотония (артериальное давление на обеих руках 100/60 мм рт. ст.) (рис. 1–3). Пациент находился в тяжелом состоянии ввиду полной утраты способности к самообслуживанию и низкого общесоматического статуса (ECOG 4).



Рис. 1. Внешний вид пациента. Отмечаются кахексия, отечный синдром, склеродермоидные изменения кожи
Fig. 1. Patient review. Cachexia, edema, sclerodermoid skin lesions



Рис. 2. Симптом «белых ногтей»
Fig. 2. "White nails" symptom



Рис. 3. Склеродермоидные изменения кожи
Fig. 3. Sclerodermoid skin lesions

Особый интерес представляет анамнез болезни, демонстрирующий длительный диагностический процесс, берущий свое начало в 2014 г., когда пациент отметил появление распирающей боли в ногах, усиливающейся к вечеру. Со временем болевой синдром и нарастание слабости в ногах прогрессировали до полной утраты способности к передвижению пешком. Больной неоднократно обращался к ангиохирургу, при ультразвуковой доплерографии сосудов нижних конечностей патологии артериального и венозного русла не было выявлено. В 2015 г. при

очередном ультразвуковом исследовании сосудов нижних конечностей с захватом сосудов таза в малом тазу впервые было обнаружено увеличение лимфатических узлов. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза в левых отделах визуализировалось объемное образование неправильной формы с четким полициклическим контуром, неоднородной структуры, размером 9×10 см, деформирующее и значительно смещающее вправо прямую кишку, мочевой пузырь, предстательную железу и семенные пузырьки, также визуализировались множественные структурно измененные лимфатические узлы до 6 см в диаметре.

В апреле 2015 г. в городском клиническом центре пациенту была выполнена первая эксцизионная биопсия пахового лимфатического узла слева. Результат гистологического исследования: лимфатический узел с гиперплазией лимфоидной ткани. В связи с неинформативным исследованием пациенту была проведена прицельная биопсия конгломерата забрюшинных лимфатических узлов. Результат цитологического исследования: клетки лимфатической ткани с деструктивными изменениями. Результат гистологического исследования: неходжкинская лимфома. При пересмотре микропрепаратов и парафиновых блоков в референс-лаборатории было получено заключение: гистологическая картина соответствует реактивной лимфаденопатии. По результатам иммуногистохимического исследования данных о наличии опухолевого процесса также не получено. Пациента продолжали беспокоить выраженные боли в нижних конечностях.

В августе 2015 г. пациенту была выполнена биопсия солидного образования малого таза. Результат гистологического исследования: жировая ткань с острым расстройством кровообращения; фрагмент фибролипомы.

При МРТ органов малого таза в сентябре 2015 г. было констатировано сохранение паховой, тазовой, забрюшинной лимфаденопатии без существенной динамики. В январе 2016 г. больному выполнена эксцизионная биопсия вновь выявленного увеличенного лимфатического узла подмышечной области слева. Результат гистологического исследования: лимфатический узел без признаков патологии. Была выполнена контрольная МРТ органов малого таза, по данным которой отмечалось минимальное увеличение размеров лимфатических узлов в динамике. Пациент продолжал наблюдаться с диагнозом лимфаденопатии подмышечных, абдоминальных, внутригрудных лимфатических узлов.

В марте 2016 г. пациенту была выполнена эксцизионная биопсия лимфатического узла в левой подмышечной области. Результат гистологического исследования: липоматоз лимфатического узла. Признаки опухолевого роста не выявлены. Пациент продолжал находиться под амбулаторным наблюдением.

При обследовании в августе 2016 г. данные компьютерной томографии органов брюшной полости и малого таза показали картину гепатоспленомегалии, умеренного асцита, гидрперикарда, абдоминальной лимфаденопатии на уровне ворот печени; выраженной забрюшин-

ной и тазовой лимфаденопатии с 2 сторон; наблюдалась отрицательная динамика в виде увеличения всех групп лимфатических узлов. Пациенту была выполнена резекция лимфатических узлов правой паховой области; по данным гистологического исследования материал неинформативен.

В ноябре 2016 г. пациент перенес ишемический инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии. При госпитализации в стационар впервые были описаны неврологические симптомы, объяснявшие основные субъективные проявления заболевания. Выявлена полинейропатия с поражением двигательных и чувствительных волокон верхних конечностей смешанного характера, преимущественно демиелинизирующего, чувствительных и двигательных волокон нижних конечностей смешанного характера. При иммунологическом исследовании обнаружено значительное снижение количества Т-хелперов ($CD3^+CD4^+$ 14,1 %; $0,45 \times 10^9/л$). При иммуноферментном анализе выявлены антитела IgG к вирусу простого герпеса 1-го типа (1:800) и вирусу Эпштейна–Барр (1:1400). Пациенту была проведена электронейромиография, выявлено глубокое поражение сенсорных и моторных волокон периферических нервов верхних и нижних конечностей. Была выполнена биопсия кожного-мышечного лоскута; гистологическое заключение: смешанный процесс – микроангиит, вероятно дерматомиозит (исключить возможность вторичного поражения). В связи с этим была проведена консультация ревматолога; заключение: критерияльных данных о ревматологическом заболевании нет, имеет место хроническое вирусоносительство простого герпеса и вируса Эпштейна–Барр, которое на фоне нарушения иммунореактивности могло вызвать поражение капилляров и периферических нервов. Рекомендована симптоматическая терапия.

Пациенту был проведен скрининг на системные заболевания соединительной ткани, а также на скрытые инфекции. Результат: волчаночный антикоагулянт LA1 66,2 с, LA2 47,8 с, LA1/LA2 1,38 – результат слабopоложительный; уровень миоглобина 105 мкг/л; результат на антинуклеарный фактор, антитела к митохондриям, антитела к цитоплазме нейтрофилов отрицательный; полимеразная цепная реакция крови на цитомегаловирус и вирус Эпштейна–Барр отрицательна; данных о боррелиозе, клещевом энцефалите, гранулоцитарном анаплазмозе человека, моноцитарном эрлихиозе человека не обнаружено.

Следующие 4 мес пациент отмечал ухудшение состояния, повторно амбулаторно был консультирован ревматологом, назначена терапия преднизолоном 60 мг/сут. Из-за появления и нарастания отеков нижних конечностей, ощущения учащенного сердцебиения больной был консультирован кардиологом, верифицирована мерцательная аритмия и назначена соответствующая терапия, лечебный эффект практически отсутствовал.

В рамках следующей госпитализации в мае 2017 г. обращало на себя внимание высокое содержание γ -глобулинов (электрофорез белков крови: альфа 1 – 3,59 %, альфа 2 – 1,12 %, бета – 1,12 %, гамма – 1,12 %).

альфа 2 – 10,07 %, бета – 8,56 %, гамма-фракция 1 – 13,86 %, гамма-фракция 2 – 25,32 %), М-протеин не выявлен, уровни С-реактивного белка 11,51 мг/л, церулоплазмина 37,32 мг/дл. В рамках диагностического обследования проведена позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией. Ее заключение: лимфаденопатия шейной слева, паратрахеальной, бифуркационной, паракавальной, парааортальной, мезентериальной, подвздошной, запирающей, паховой групп с минимальной метаболической активностью; жидкость в полости перикарда; гепатоспленомегалия. Больному проведено ультразвуковое исследование щитовидной железы; эхографических изменений не выявлено.

В сентябре 2017 г. пациенту была выполнена очередная биопсия пахового лимфатического узла. Результат гистологического заключения: болезнь Кастлемана, гиалино-васкулярный тип (рис. 4, 5). При электрофорезе с иммунофиксацией в сыворотке крови обнаружен моноклональный компонент (М-градиент, тип G/λ, 4,59 г/л), в моче легких цепей (белок Бенс-Джонса) и моноклональных иммуноглобулинов не выявлено, селективная гломерулярная протеинурия.

При поступлении в клинику у пациента наблюдалась трехростковая цитопения (уровни лейкоцитов $3,3 \times 10^9$ /л, эритроцитов $3,56 \times 10^{12}$ /л, гемоглобина 102 г/л, гематокрита 31,9 %, тромбоцитов 27×10^9 /л). В общем анализе мочи уровень белка 0,3 г/л. Ранее, в мае 2017 г., отмечалось однократное повышение уровня белка мочи до 1 г/л. Также наблюдались признаки печеночной (уровни общего белка 62 г/л, альбумина 27,9 г/л, холестерина 1,59 ммоль/л, активированное частичное тромбопластиновое время 53,2 с, протромбиновый индекс 64 %) и почечной (уровни мочевины 10,3 ммоль/л, креатинина 139,1 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации $34 \text{ мл/м}^2 \times \text{мин}$) недостаточности, гипогликемия (уровень глюкозы натощак 3,76 ммоль/л). При исследовании содержания электролитов уровни калия (4,83 ммоль/л),

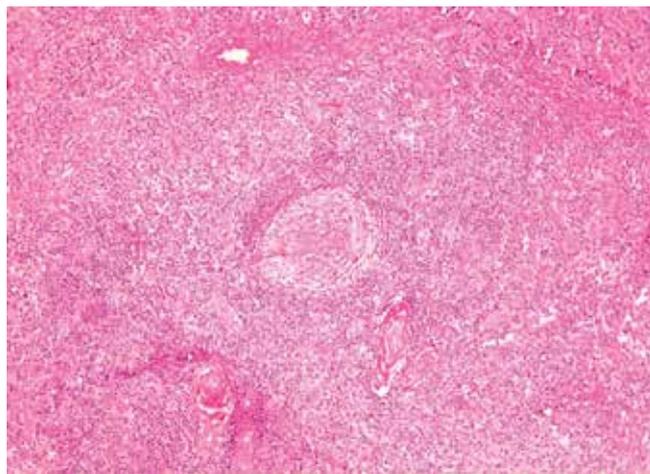


Рис. 4. Общий вид лимфатического узла ($\times 10$, окраска гематоксилином и эозином)

Fig. 4. Review of the lymph node ($\times 10$, hematoxylin & eosin)

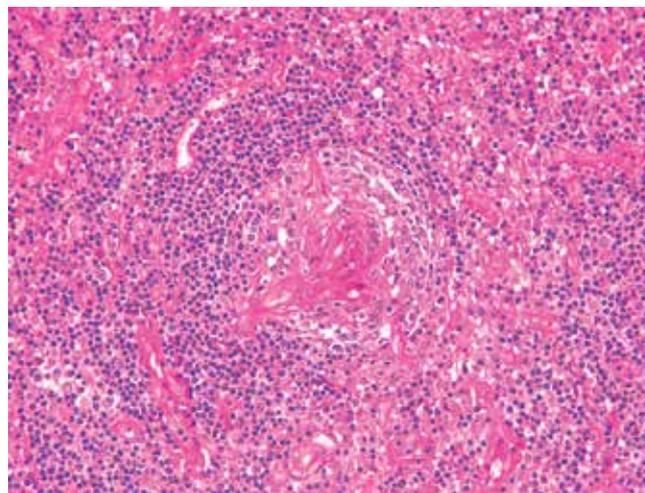


Рис. 5. Врастающие в фолликул сосуды и мантийная зона в виде «луковичной шелухи», гиалиноз герминативного центра ($\times 100$, окраска гематоксилином и эозином)

Fig. 5. Vessels and mantle growing into the follicle in the form of “onion skin” pattern, hyalinosis of the germinal center ($\times 100$, hematoxylin & eosin)

натрия (138 ммоль/л), хлора (100 ммоль/л) и магния (0,72 ммоль/л) находились в пределах нормальных значений, однако наблюдалась гипокальциемия (уровень кальция 1,88 ммоль/л).

С учетом жалоб пациента и анамнеза болезни был поставлен предварительный диагноз: идиопатическая мультицентрическая болезнь Кастлемана. Однако данный диагноз не отражал полного состояния больного. По результатам проведенной полимеразной цепной реакции в крови данных о носительстве вируса иммунодефицита человека и вируса герпеса 8 не получено.

Прогрессирующая в течение последних лет полинейропатия, наличие жидкости в перикарде, плевральных полостях и брюшной полости, лимфаденопатия и гепатоспленомегалия, протеинурия, снижение скорости клубочковой фильтрации, а также наличие гипогликемии, склероподобных изменений кожи, «белых ногтей», тромбоцитопении тяжелой степени и М-протеина указывали на РОEMS-синдром у пациента. Для верификации наличия РОEMS-синдрома пациенту проведен скрининг на эндокринную патологию (табл. 6).

Из эндокринных нарушений выявлен гипогонадизм (уровень общего тестостерона 2,43 нмоль/л) и гипотиреоз (уровни тиреотропного гормона 4,9 мМЕ/л, свободного тироксина 9,8 пмоль/л). Был поставлен окончательный диагноз: идиопатическая мультицентрическая болезнь Кастлемана; РОEMS-синдром с выраженной полинейропатией и поражением двигательных и чувствительных волокон верхних и нижних конечностей смешанного, преимущественно демиелинизирующего характера, поражением кожи, полисерозитом, нефритом, гипогонадизмом и гипотиреозом.

Была инициирована специфическая иммунотерапия ритуксимабом в дозе 375 мг/м^2 (700 мг на введение) еженедельно 4 введения, далее – ежемесячно. Также проводилось сопроводительное лечение в виде гемотрансфузионной

терапии 5 % раствором альбумина человеческого, обогащенного тромбоцитами плазмы. На фоне проводимой гемотрансфузионной терапии отмечено повышение уровня тромбоцитов $>50 \times 10^9/\text{л}$, однако уровень альбумина оставался сниженным.

В дальнейшем пациент был переведен в другой стационар. На момент перевода выполнено 3 введения ритуксимаба, достигнуто улучшение в виде повышения уровней тромбоцитов ($88 \times 10^9/\text{л}$), лейкоцитов ($7,6 \times 10^9/\text{л}$), стабилизации уровня гемоглобина ($104 \times 10^{12}/\text{л}$), отсутствия нарастания отеочного синдрома, лихорадки, осложнений цитолитического синдрома, улучшения общесоматического статуса (ECOG 2–3), субъективного улучшения (уменьшение слабости).

Заместительная гормонотерапия препаратами тестостерона и тироксина не проводилась, так как известно, что лечение основного заболевания способно нивелировать эндокринологические расстройства у данной категории больных.

Таблица 6. Результаты гормонального исследования крови

Table 6. Results of hormonal blood tests

Показатель Test	Значение Value	Референсный интервал Reference value
Свободный тироксин, пмоль/л Free thyroxine, pmol/L	9,8	10,3–24,5
Тиреотропный гормон, мМЕ/л Thyrotropin, mIU/L	4,9	0,4–4,0
Фолликулостимулирующий гормон, мМЕ/мл Follicle-stimulating hormone, mIU/ml	6,15	0,7–11,1
Эстрадиол, пг/мл Estradiol, pg/ml	24,7	0,0–56,0
Пролактин, мМЕ/л Prolactin, mIU/L	318	53–360
Общий тестостерон, нмоль/л Total testosterone, nmol/L	2,43	6,9–25,7
Лютеинизирующий гормон, МЕ/л Luteinizing hormone, IU/L	3,25	0,8–7,6
Альдостерон, пг/мл Aldosterone, pg/ml	190,2	25,0–315,0

Обсуждение

Трудности диагностики РОEMS-синдрома, ассоциированного с болезнью Кастлемана, объясняются, прежде всего, медленным развитием и неспецифичностью субъективной симптоматики при обоих патологических состояниях, поздним обращением пациентов за медицинской помощью, а также недостаточной информированностью врачей различных специальностей в вопросах выявления редких заболеваний. В таких случаях болезнь Кастлемана, являясь, по сути, неклональ-

ной опухолью, выпадает из поля зрения онкологов, гематологов и тем более неврологов или нефрологов — чаще всего первых специалистов на пути пациентов.

Даже после установки диагноза РОEMS-синдрома, развившегося на фоне болезни Кастлемана, системных аутоиммунных заболеваний, системного амилоидоза, моноклональной гаммапатии неясного значения или других вариантов доклинического течения гемобластозов, пациенты оказываются вне рамок свойственных каждой из специальностей терапевтических подходов. Применение современных методов иммуносупрессивной, иммуномодулирующей или противоопухолевой терапии существенно ограничивается сложностями таксономической рубрикации диагноза, отсутствием единых терапевтических подходов и связанными с этим нерешенными вопросами профилизации и лекарственного обеспечения больных.

В представленном клиническом примере наглядно продемонстрированы сложности и длительность диагностического поиска. Заболевание дебютировало болевой нейропатией с медленным развитием других составляющих РОEMS-синдрома. Интересным представляется нарастающее значение эндокринных нарушений, возникших на финальном этапе развития болезни. Обращает на себя внимание длительная и неэффективная «маршрутизация» больного. Так, по поводу интенсивного болевого синдрома нижних конечностей вследствие болевой нейропатии пациент годами обследовался и лечился у сосудистых хирургов. Только после перенесенного инсульта больной был впервые обследован неврологом. Однако даже на этапе выявления характерного типа полинейропатии направление диагностики не изменилось. Нарастание отеочного синдрома расценивалось в качестве проявлений мерцательной аритмии с хронической сердечной недостаточностью и патологии сосудов, в связи с чем кардиологом проводилась кардиотропная, а флебологом — ангиотропная терапия. Изменения кожи привели к установке ревматологом этапного диагноза дерматомиозита и назначению глюкокортикостероидной терапии. Только при серийных доплерографических исследованиях сосудов нижних конечностей была впервые выявлена значительная лимфаденопатия малого таза. Только после 7 патоморфологических исследований различных биопсийных материалов выявлена характерная для болезни Кастлемана гистологическая картина. Окончательный диагноз болезни Кастлемана в сочетании с РОEMS-синдромом был верифицирован только после системного анализа результатов более чем 4-летнего обследования (2014–2018 гг.) и внимательного объективного обследования больного.

При диагностике и планировании терапии у пациентов с РОEMS-синдромом значимость эндокринных нарушений обычно занижается на фоне развернутой картины других характерных проявлений. Выявленные у представленного пациента эндокринные нарушения носили характер множественных поражений

и характеризовали поражение щитовидной железы, гонад, нарушений кальциевого и углеводного обмена. Гипогонадизм у пациента носил преимущественно первичный характер, так как при резком снижении уровня общего тестостерона в крови уровни лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов находились в пределах референсных значений. Обследование на предмет возрастного андрогенного дефицита и эректильной дисфункции не проводилось по причине тяжелого соматического состояния пациента. Гипотиреоз у пациента носил характер явный, первичный, при этом обращает на себя внимание низкая реакция аденогипофиза на сниженную концентрацию периферического гормона (тироксина). Гиперпролактинемия отсутствовала. Нарушений секреции

альдостерона не отмечалось. Обращает на себя внимание неоднократно диагностируемая гипокальциемия, которая характерна для POEMS-синдрома. Выявленное у пациента сочетание гипогликемии и стойкой гипотонии можно было трактовать в рамках надпочечниковой недостаточности.

Заключение

Таким образом, не только популяризация знаний о редких видах патологии и мультидисциплинарные подходы к их выявлению, но и введение в алгоритмы диагностики своевременного эндокринологического обследования могут способствовать совершенствованию диагностики и лечения пациентов с болезнью Кастлемана и POEMS-синдромом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bardwick P.A., Zvaifler N.J., Gill G.N. et al. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, and skin changes. *Medicine* 1980;59(4):311–22. DOI: 10.1097/00005792-198007000-00006.
- Crow R.S. Peripheral neuritis in myelomatosis. *BMJ* 1956;2(4996):802–4. DOI: 10.1136/bmj.2.4996.802.
- Shimpo S., Nishitani H., Tsunematsu T. et al. Solitary plasmacytoma with polyneuritis and endocrine disturbances. *Nippon Rinsho* 1968;26:2444–56.
- Saikawa S. On the etiology of “PEP syndrome (a peculiar progressive polyneuritis associated with pigmentation, edema, plasma cell dyscrasia)”. *Med J Kagoshima Univ* 1980;32:219–43.
- Driedger H., Pruzanski W. Plasma cell neoplasia with peripheral polyneuropathy. *Medicine* 1980;59(4):301–10. DOI: 10.1097/00005792-198007000-00005.
- Takatsuki K., Yodoi J., Uchiyama T. et al. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy and endocrine disorders. Review of 36 cases. *Neurol Med* 1977;7:483–93.
- Nakanishi T., Sobue I., Toyokura Y. et al. The Crow–Fukase syndrome: a study of 102 cases in Japan. *Neurology* 1984;34(6):712. DOI: 10.1212/wnl.34.6.712.
- Пирадов М.А., Супонева Н.А., Гинзберг М.А. и др. POEMS-синдром: обзор литературы и описание клинических наблюдений. *Журнал неврологии и психиатрии* 2014;4:4–10. [Piradov M.A., Suponeva N.A., Ginzberg S.S. et al. POEMS-syndrome: a literature review and case reports. *Zhurnal neurologii i psihiatrii* = *Journal of Neurology and Psychiatry* 2014;4:4–10. (In Russ.)].
- Михайлов А.М., Бессмельцев С.С., Агеева Т.А. и др. Болезнь Кастлемана с развитием POEMS-синдрома: особенности клинической картины, структуры лимфатических узлов и костного мозга. *Бюллетень сибирского отделения Российской академии наук* 2013;(2):63–71. [Mikhaylov A.M., Bessmeltsev S.S., Ageeva T.A. et al. Castlemans disease with POEMS syndrome: clinical and histopathological features with regard to lymph nodes and bone marrow. *Byulleten' sibirskogo otdeleniya Rossijskoy akademii nauk* = *Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences* 2013;(2):63–71. (In Russ.)].
- Dispenzieri A. POEMS Syndrome: 2019 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2019;94(7):812–27. DOI: 10.1002/ajh.25495.
- Kang W.Y., Shen K.N., Duan M.H. et al. 14q32 translocations and 13q14 deletions are common cytogenetic abnormalities in POEMS syndrome. *Eur J Haematol* 2013;91(6):490–6. DOI: 10.1111/ejh.12189.
- Bryce A.H., Ketterling R.P., Gertz M.A. et al. A novel report of *cig-FISH* and cytogenetics in POEMS syndrome. *Am J Hematol* 2008;83(11):840–1. DOI: 10.1002/ajh.21285.
- Nagao Y., Mimura N., Takeda J. et al. Genetic and transcriptional landscape of plasma cells in POEMS syndrome. *Leukemia* 2019;33(7):1723–35. DOI: 10.1038/s41375-018-0348-x.
- Soubrier M., Labauge P., Jouanel P. et al. Restricted use of lambda genes in POEMS syndrome. *Haematologica* 2004;89(4):ECR02.
- Abe D., Nakaseko C., Takeuchi M. et al. Restrictive usage of monoclonal immunoglobulin λ light chain germline in POEMS syndrome. *Blood* 2008;112(3):836–9. DOI: 10.1182/blood-2007-12-126979.
- Dispenzieri A. POEMS syndrome. *Blood Rev* 2007;21(6):285–99. DOI: 10.1016/j.blre.2007.07.004.
- Soubrier M., Dubost J.J., Serre A.F. et al. Growth factors in POEMS syndrome: evidence for a marked increase in circulating vascular endothelial growth factor. *Arth Rheumat* 1997;40(4):786–7. DOI: 10.1002/art.1780400430.
- Kanai K., Sawai S., Sogawa K. et al. Markedly upregulated serum interleukin-12 as a novel biomarker in POEMS syndrome. *Neurology* 2012;79(6):575–82. DOI: 10.1212/wnl.0b013e318263c42b.
- Gheradi R., Belec L., Soubrier M. et al. Overproduction of proinflammatory cytokines imbalanced by their antagonists in POEMS syndrome. *Blood* 1996;87(4):1458–65. DOI: 10.1182/blood.v87.4.1458. bloodjournal8741458.
- Watanabe O., Arimura K., Kitajima I. et al. Greatly raised vascular endothelial growth factor (VEGF) in POEMS syndrome. *Lancet* 1996;347(9002):702. DOI: 10.1016/s0140-6736(96)91261-1.
- Soubrier M., Guillon R., Dubost J.J. et al. Arterial obliteration in POEMS syndrome: possible role of vascular endothelial growth factor. *J Rheumatol* 1998;25(4):813–15.
- Watanabe O., Maruyama I., Arimura K. et al. Overproduction of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is causative in Crow–Fukase (POEMS) syndrome. *Muscle Nerve* 1998;21(11):1390–7. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4598(199811)21:11<1390::AID-MUS5>3.0.CO;2-4.
- Nishi J., Arimura K., Utsunomiya A. et al. Expression of vascular endothelial growth factor in sera and lymph nodes of the plasma cell type of Castlemans disease. *Br J Haematol* 1999;104(3):482–5. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1999.01208.x.
- Soubrier M., Sauron C., Souweine B. et al. Growth factors and proinflammatory cytokines in the renal involvement of POEMS syndrome. *Am J Kidney Dis* 1999;34(4):633–8. DOI: 10.1016/s0272-6386(99)70386-0.
- Niimi H., Arimura K., Jonosono M. et al. VEGF is causative for pulmonary hypertension in a patient with Crow–Fukase (POEMS) syndrome. *Int Med* 2000;39(12):1101–4. DOI: 10.2169/internalmedicine.39.1101.

26. Scarlato M., Previtali S.C., Carpo M. et al. Polyneuropathy in POEMS syndrome: role of angiogenic factors in the pathogenesis. *Brain* 2005;128(8):1911–20. DOI: 10.1093/brain/awh519.
27. Kuwabara S., Misawa S., Kanai K. et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for POEMS syndrome. *Neurology* 2005;66(1):105–7. DOI: 10.1212/01.wnl.0000188757.38495.23.
28. Mineta M., Hatori M., Sano H. et al. Recurrent Crow–Fukase syndrome associated with increased serum levels of vascular endothelial growth factor: a case report and review of the literature. *Tohoku J Exp Med* 2006;210(3):269–77. DOI: 10.1620/tjem.210.269.
29. D'Souza A., Hayman S.R., Buadi F. et al. The utility of plasma vascular endothelial growth factor levels in the diagnosis and follow-up of patients with POEMS syndrome. *Blood* 2011;118(17):4663–5. DOI: 10.1182/blood-2011-06-362392.
30. Kanai K., Kuwabara S., Misawa S. et al. Failure of treatment with anti-VEGF monoclonal antibody for long-standing POEMS syndrome. *Int Med* 2007;46(6):311–3. DOI: 10.2169/internalmedicine.46.6246.
31. Straume O., Bergheim J., Ernst P. Bevacizumab therapy for POEMS syndrome. *Blood* 2006;107(12):4972–4. DOI: 10.1182/blood-2005-12-5045.
32. Dietrich P.Y., Duchosal M.A. Bevacizumab therapy before autologous stem-cell transplantation for POEMS syndrome. *Ann Oncol* 2007;19(3):595. DOI: 10.1093/annonc/mdm602.
33. Badros A., Porter N., Zimrin A. Bevacizumab therapy for POEMS syndrome. *Blood* 2005;106(3):1135. DOI: 10.1182/blood-2005-03-0910.
34. Ohwada C., Nakaseko C., Sakai S. et al. Successful combination treatment with bevacizumab, thalidomide and autologous PBSC for severe POEMS syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2008;43(9):739–40. DOI: 10.1038/bmt.2008.381.
35. Samaras P., Bauer S., Stenner-Liewen F. et al. Treatment of POEMS syndrome with bevacizumab. *Haematologica* 2007;92(10):1438–9. DOI: 10.3324/haematol.11315.
36. Sekiguchi Y., Misawa S., Shibuya K. et al. Ambiguous effects of anti-VEGF monoclonal antibody (bevacizumab) for POEMS syndrome. *J Neurol* 2013;254(12):1346–8. DOI: 10.1136/jnnp-2012-304874.
37. Endo I., Mitsui T., Nishino M. et al. Diurnal fluctuation of edema synchronized with plasma VEGF concentration in a patient with POEMS syndrome. *Int Med* 2002;41(12):1196–8. DOI: 10.2169/internalmedicine.41.1196.
38. Nakano A., Mitsui T., Endo I. et al. Solitary plasmacytoma with VEGF overproduction: report of a patient with polyneuropathy. *Neurology* 2001;56(6):818–9. DOI: 10.1212/wnl.56.6.818.
39. Koga H., Tokunaga Y., Hisamoto T. et al. Ratio of serum vascular endothelial growth factor to platelet count correlates with disease activity in a patient with POEMS syndrome. *Eur J Int Med* 2002;13(1):70–4. DOI: 10.1016/s0953-6205(01)00199-6.
40. Wang C., Huang X.F., Cai Q.Q. et al. Remarkable expression of vascular endothelial growth factor in bone marrow plasma cells of patients with POEMS syndrome. *Leuk Res* 2016;50:78–84. DOI: 10.1016/j.leukres.2016.09.017.
41. Lavenstain B., Dalakas M., Engel W.K. et al. Polyneuropathy in non-secretory osteosclerotic multiple myeloma with immunoglobulin deposition in peripheral nerve tissue. *Neurology* 1979;29:611.
42. Ghandi G.Y., Basu R., Dispenzieri A. et al. Endocrinopathy in POEMS syndrome: the Mayo clinic experience. *Mayo Clinic Proc* 2007;82(7):836–42. DOI: 10.4065/82.7.836.
43. Gherardi R., Baudrimont M., Kujas M. et al. Pathological findings in three non-japanese patients with the POEMS syndrome. *Virch Arch Pathol Anat Histopathol* 1988;413(4):357–66. DOI: 10.1007/bf00783029.
44. Allam J.S., Kennedy C.C., Aksamit T.R. et al. Pulmonary manifestations in patients with POEMS syndrome. *Chest* 2008;133(4):969–74. DOI: 10.1378/chest.07-1800.
45. Barette S., Mouawad R., Choquet S. et al. Skin manifestations and vascular endothelial growth factor levels in POEMS syndrome. *Arch Dermatol* 2010;146(6). DOI: 10.1001/archdermatol.2010.100.
46. Distler O., Del Rosso A., Giacomelli R. et al. Angiogenic and angiostatic factors in systemic sclerosis: increased levels of vascular endothelial growth factor are a feature of the earliest disease stages and are associated with the absence of fingertip ulcers. *Arth Res* 2002;4(6):R11. DOI: 10.1186/ar596.
47. Miest R.Y.N., Comfere N.I., Dispenzieri A. et al. Cutaneous manifestations in patients with POEMS syndrome. *Int J Dermatol* 2013;52(11):1349–56. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2012.05648.x.
48. Dispenzieri A. POEMS syndrome: update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematology* 2012;87:805–14.
49. Miralles G.D., O'Fallon J.R., Talley N.J. Plasma-cell dyscrasia with polyneuropathy. *New Eng J Med* 1992;327(27):1919–23. DOI: 10.1056/nejm199212313272705.
50. Dispenzieri A., Buadi F.K. A review of POEMS syndrome. *Cancer Network*, 2013. Pp. 1–11.
51. Wang Y., Huang L., Shi Y. et al. Characteristics of 1946 Cases of POEMS syndrome in chinese subjects: a literature-based study. *Front Immunol* 2019;10. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01428.
52. Dispenzieri A., Kyle R.A., Lacy M.Q. et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. *Blood* 2003;101(7):2496–506. DOI: 10.1182/blood-2002-07-2299.
53. Li J., Zhou D.B., Huang Z. et al. Clinical characteristics and long-term outcome of patients with POEMS syndrome in China. *Ann Hematol* 2011;90(7):819–26. DOI: 10.1007/s00277-010-1149-0.
54. Kaushik M., Pulido J.S., Abreu R. et al. Ocular findings in patients with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, and skin changes syndrome. *Ophthalmology* 2011;118(4):778–82. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.08.013.
55. Mizuiri S., Mitsuo K., Sakai K. et al. Renal involvement in POEMS syndrome. *Nephron* 1991;59(1):153–6. DOI: 10.1159/000186536.
56. Nakamoto Y., Imai H., Yasuda T. et al. A spectrum of clinicopathological features of nephropathy associated with POEMS syndrome. *Nephrol Dialys Transplant* 1999;14(10):2370–86. DOI: 10.1093/ndt/14.10.2370.
57. Dispenzieri A. Castleman disease. *Rare Hematological Malignancies* Springer US. Pp. 293–330. Available at: http://dx.doi.org/10.1007/978-0-387-73744-7_13.
58. Yu L., Tu M., Cortes J. et al. Clinical and pathological characteristics of HIV- and HHV-8-negative Castleman disease. *Blood* 2017;129(12):1658–68. DOI: 10.1182/blood-2016-11-748855.
59. Li H., Huang Y., Li Y. et al. Endocrine manifestations in POEMS syndrome: a case report and literature review. *BMC Endocr Disord* 2019;19(1):33. DOI: 10.1186/s12902-019-0355-6.
60. Caimari F., Keddie S., Lunn M.P. et al. Prevalence and course of endocrinopathy in POEMS syndrome. *J Clin Endocrinol Metabol* 2018;104(6):2140–6. DOI: 10.1210/jc.2018-01516.
61. Lewandowski K., Al-Din A., Spencer N. et al. Addisonian crisis in a patient with a progressive polyneuropathy. *Endocr Abstr* 2003;5:19. Available at: <https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0005/ea0005p19>.
62. Prokop J., Estorninho J., Marote S. et al. POEMS syndrome: a rare cause of adrenal insufficiency in a young male. *Endocrinol Diabet Metabol Case Rep* 2019. DOI: 10.1530/EDM-19-0010.
63. Bruno C., Fleck J., Cavaghan M. Pituitary macroadenoma in a patient with poems syndrome in conjunction with Castleman disease: first report of a case and review of related literature. *Endocr Pract* 2010;16(1):97–101. DOI: 10.4158/ep09027.crr.
64. Rajkumar S., Dimopoulos M.A., Palumbo A. et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncology* 2014;15(12):538–48. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
65. Dao L.N., Hanson C.A., Dispenzieri A. et al. Bone marrow histopathology in POEMS syndrome: a distinctive combination of plasma cell, lymphoid, and myeloid findings in 87 patients. *Blood* 2011;117(24):6438–44. DOI: 10.1182/blood-2010-11-316935.

Вклад авторов

В.И. Один, А.С. Поляков: разработка концепции и дизайна, клинические исследования, лабораторные исследования, сбор данных, интерпретация данных, написание текста статьи;

А.В. Ковалев: клинические исследования, сбор данных, интерпретация данных, написание текста статьи;

С.В. Бондарчук: интерпретация данных, редактирование статьи;

В.В. Тыренко: разработка концепции и дизайна, интерпретация данных, редактирование статьи, окончательное одобрение статьи;

А.М. Михайлов, Т.Ю. Боговская: лабораторные исследования, сбор данных.

Authors' contributions

V.I. Odin, A.S. Polyakov: concept and design development, clinical and laboratory study, data collection, data interpretation, article writing;

A.V. Kovalev: clinical study, data collection, data interpretation, article writing;

S.V. Bondarchuk: data interpretation, article editing;

V.V. Tyrenko: concept and design development, data interpretation, article editing, final approval of the article;

A.M. Mikhailov, T.Yu. Bogovskaya: laboratory study, data collection.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.И. Один / V.I. Odin: <https://orcid.org/0000-0003-1638-6510>

А.С. Поляков / A.S. Polyakov: <https://orcid.org/0000-0001-9238-8476>

А.В. Ковалев / A.V. Kovalev: <https://orcid.org/0000-0001-5884-2057>

С.В. Бондарчук / S.V. Bondarchuk: <https://orcid.org/0000-0003-2990-8621>

В.В. Тыренко / V.V. Tyrenko: <https://orcid.org/0000-0002-0470-1109>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.