

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2023-17-3-K697>

ТАФРО-СИНДРОМ, СОПРЯЖЕННЫЙ С СЗ-НЕФРОПАТИЕЙ (АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ)

И.В. Пожаров^{1,2}, А.О. Григорьевская¹, Г.Р. Сетдикова¹, Е.С. Столяревич³

¹ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»); Россия, 129110 Москва, Щепкина, 61/2, корпус 1;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997 Москва, Островитянова, 1;

³Межкрупной нефрологический центр ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 123182 Москва, Пехотная, 3

Контакты: Иван Владимирович Пожаров pojarov@yandex.ru

Цель работы – представление клинического случая ТАФРО-синдрома, недавно описанного подтипа идиопатической мультицентрической болезни Кастлемана неизвестной этиологии, который проявляется в виде тромбоцитопении (Т), анасарки (А), лихорадки (F), ретикулинового фиброза (R) костного мозга и/или почечной дисфункции, органомегалии (О) и ассоциирован с увеличением секреции интерлейкина-6 (IL-6) сыворотки.

Материалы и методы. Клиническое наблюдение мужчины молодого возраста, демонстрирующий развитие типичных проявлений ТАФРО, сопряженных с развитием СЗ-нефропатии. Терапия пациента включала в себя глюкокортикоиды (ГК) (метилпреднизолон), колхицин, сарилумаб, ривароксабан, симптоматическое лечение.

Результаты. Обсуждаются особенности течения, ключевые аспекты диагностики и лечения ТАФРО-синдрома. Остается открытым вопрос возможности сочетанного течения двух редких патологий – подтипа идиопатической мультицентрической болезни Кастлемана и СЗ-нефропатии.

Заключение. Диагноз ТАФРО-синдрома может быть рассмотрен после исключения ряда инфекционных, паранеопластических, системных заболеваний соединительной ткани, синдрома POEMS (P – полинейропатия, O – органомегалия, E – эндокринопатия, M – наличие в крови М-протеина, S – изменения кожи), цирроза печени на фоне аутоиммунного гепатита, аутоиммунной тромбоцитопенической пурпуры, а также гемолитико-уремического синдрома. Поражение почек у данной категории пациентов в большинстве описанных клинических случаев морфологически представлено тромботической микроангиопатией или мезангиопролиферативным гломерулонефритом. СЗ-нефропатия у нашего пациента, вероятно, носит сопутствующий характер. В качестве терапии используют ГК в высоких и сверхвысоких дозах, циклоспорин, ингибиторы рецепторов IL-6, а также моноклональные анти-CD20-антитела.

Ключевые слова: ТАФРО-синдром, болезнь Кастлемана, СЗ-нефропатия, ретикулиновый фиброз костного мозга, ингибиторы рецепторов интерлейкина 6, сарилумаб, асцит, гломерулонефрит, тромбоцитопения

Для цитирования: И.В. Пожаров, А.О. Григорьевская, Г.Р. Сетдикова, Е.С. Столяревич. ТАФРО-синдром, сопряженный с СЗ-нефропатией (анализ клинического наблюдения). Клиницист 2023;17(3):42–9.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2023-17-3-K697>

TAFRO syndrome associated with C3 nephropathy (an analysis of clinical experience)

I. V. Pozharov^{1,2}, A. O. Grigorevskaya¹, G. R. Setdikova¹, E. S. Stolyarevich³

¹M. F. Vladimirsky Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia;

²N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russia

³Intercircular Nephrological Center of the Moscow “City Clinical Hospital No. 52 of the Moscow Department of Health”; 52, 3/2 Pekhotnaya St., Moscow 123182, Russia

Contacts: Ivan Vladimirovich Pozharov pojarov@yandex.ru

Aim. To present a clinical case of TAFRO syndrome – a recently described subtype of idiopathic multicentric Castleman disease of unknown etiology, characterized by thrombocytopenia, anasarca, fever, reticulin fibrosis of the bone marrow and/or renal dysfunction, organomegaly associated with an increase in serum IL-6 secretion.

Materials and methods. Herein, we report a young patient diagnosed with TAFRO combined with C3 nephropathy. The patient was treated with glucocorticoids (methylprednisolone), colchicine, sarilumab, rivaroxaban, and symptomatic treatment.

Results. Key aspects of diagnosis, treatment and course of the syndrome were discussed. The possibility of the combined course of two rare pathologies – a subtype of idiopathic multicentric Castleman disease and C3 nephropathy is still unclear.

Conclusion. The diagnosis of TAFRO syndrome can be considered after the exclusion of a number of infectious, paraneoplastic, systemic connective tissue diseases, POEMS syndrome, liver cirrhosis against the background of autoimmune hepatitis, autoimmune thrombocytopenic purpura, as well as hemolytic-uremic syndrome. Kidney damage in this category of patients, in most of the described clinical cases, is morphologically represented by thrombotic microangiopathy or mesangioproliferative glomerulonephritis. C3 nephropathy in that clinical case seems to be concomitant. Glucocorticoids in high and ultrahigh doses, cyclosporine, IL-6 type inhibitors, as well as anti-CD20 antibodies are used as therapy.

Keywords: TAFRO syndrome, Castleman disease, C3 glomerulopathy, bone marrow fibrosis, IL-6 inhibitors, sarilumab, ascites, glomerulonephritis, thrombocytopenia

For citation: Pozharov I.V., Grigorevskaya A.O., Setdikova G.R., Stolyarevich E.S. TAFRO syndrome associated with C3 nephropathy: an analysis of clinical experience. Klinitsist = Clinician 2023;17(3):42–9. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2023-17-3-K697>

Введение

Болезнь Кастлемана (Castleman) (БК), или ангиофолликулярная гиперплазия лимфатических узлов, – неопухолевое лимфопролиферативное заболевание, впервые описанное в 1954 г. Б. Кастлеманом и соавт. [1]. Наиболее распространена (~70–80 %) уницентрическая форма БК (УБК), характеризующаяся изолированным поражением 1 лимфатического узла (ЛУ) или цепочки ЛУ 1 анатомической области (чаще вовлечены ЛУ грудной клетки или брюшной полости) с благоприятным прогнозом при своевременном хирургическом удалении ЛУ. В отличие от уницентрической мультицентрическая форма БК (МБК) со множественной лимфаденопатией встречается реже (примерно в 10–15 %), требует системной цитостатической терапии, отличается неблагоприятным течением (5-летняя выживаемость приблизительно 65 %), системными проявлениями, обусловленными действием избыточно продуцируемого интерлейкина 6 (IL-6) [2]. МБК может сочетаться с целым рядом патологических состояний, таких как лимфома Ходжкина, аутоиммунные заболевания, синдром POEMS (Р – полинейропатия, О – органомегалия, Е – эндокринопатия, М – наличие в крови М-протеина, S – изменения кожи) [2]. Важную роль в патогенезе БК играет вирус герпеса человека 8-го типа (Human Herpes Virus 8, HHV-8), который по результатам ряда исследований, латентно поражает трансформированные лимфоциты мантийной зоны ЛУ, что приводит к бесконтрольной выработке вирусного интерлейкина 6 (IL-6), который обуславливает яркую клиническую картину МБК [3, 4]. Морфологически выделяют несколько основных вариантов БК: гиалиново-васкулярный, плазмоклеточный и смешанно-клеточный [5]. В 2010 г. К. Takai и соавт. [6] описали

особый вариант МБК – HHV-8 негативной идиопатической МБК (иМБК) с рядом системных проявлений в виде тромбоцитопении, анасарки, фебрильной лихорадки, ретикулинового фиброза (по данным гистологического исследования костного мозга), органомегалии (TAFRO-синдром).

Цель работы – представление клинического случая TAFRO-синдрома, недавно описанного подтипа иМБК неизвестной этиологии.

Описание случая

Пациент Т., 41 год (отец – кореец), болен с июля 2016 г., когда впервые на фоне полного здоровья появились немотивированная слабость, острая боль в животе, грудной клетке, повышение температуры тела до фебрильных цифр. Результаты обследования по месту жительства: тромбоциты до $44 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин 67 г/л, креатинин 234 мкмоль/л, NT-proBNP (N-концевой фрагмент активного нейрого гормона) 3828 пг/мл, прокальцитонин 4,93 нг/мл. При компьютерной томографии органов грудной клетки и брюшной полости выявлены гепатоспленомегалия, асцит, двусторонний гидроторакс, увеличение внутригрудных ЛУ. Альфафетопrotein, простатический специфический антиген, раково-эмбриональный антиген, онкомаркер СА19–9 – в пределах нормы. При серологическом исследовании крови антитела к *Treponema pallidum* (суммарные), ВИЧ 1-го и 2-го типов и антиген p24, поверхностный антиген вирусного гепатита В, антитела к вирусу гепатита С – не обнаружены. *Plasmodium spp.*, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax* в мазках крови и толстой капле не найдены. Бактериологическое исследование крови, кала, мочи на патогенную флору (*Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi A*, *Salmonella paratyphi B*) отрицательны. Антитела к Vi-антигену

Salmonella typhi методом реакции пассивной гемагглютинации (РПГА) в крови не обнаружены. РПГА с иерсиниозным, псевдошигеллезным, сыпнотифозным антигенами отрицательные. Иммуноэлектрофорез белков сыворотки крови и мочи: гамма-глобулины в норме, М-градиент не выявлен. Признаков реактивации цитомегаловируса, вируса Эпштейна–Барр, по данным полимеразной цепной реакции (ПЦР), иммуноферментного анализа не выявлено. Маркеры аутоиммунного гепатита AMA-M2, LKM-1, LC1, SLA/LP не обнаружены. Антитела к гладким мышцам — 1:160 (норма менее 1:40), тиреотропный гормон — 1,76 мкМЕ (норма 0,35–4,94 мкМЕ), Т4 свободный — 11,66 ммоль/л (норма 9–19,5 ммоль/л), IL-6 — 17,2 пг/мл (норма до 7 пг/мл). Антитела к *M. tuberculosis* суммарные не обнаружены. Иммуноквантифероновый тест отрицательный. Бактериологическое исследование крови: рост аэробных факультативно-анаэробных бактерий отсутствует. Уровень антигена ADAMTS-13 — 38 %. Волчаночный антикоагулянт, С3, С4-компоненты комплемента, антитела к двуспиральной ДНК, экстрагируемому нуклеарному антигену, бета-2-гликопротеину 1, кардиолипину не обнаружены. Антинуклеарный фактор на клеточной линии HEp-2 — 1:160. Пункция плевральной полости: атипичные клетки не обнаружены. Биопсия пахового ЛУ: саркоидоз? Трепанобиопсия: преобладание Т-лимфоцитов (около 80 %) за счет увеличения цитотоксических Т-лимфоцитов. Гетерогенная экспрессия Т-клеточного маркера CD5 и увеличение субпопуляции Т-клеточного рецептора позитивных клеток, поликлональная популяция В-лимфоцитов — 4 %. В биоптате слизистой оболочки прямой, тощей кишки, подкожно-жировой клетчатке — однократное выявление отложения амилоида, данных о болезни Уиппла не получено.

Пациенту Т. установлен диагноз: «Болезнь Стилла взрослых. Вторичный амилоидоз?». Проведена пульс-терапия метилпреднизолоном (суммарно 750 мг) с последующим переходом на пероральный прием (40 мг/сут) с быстрым положительным эффектом, начата терапия колхицином (2 мг/сут).

Позитронно-эмиссионная томография: периферическая, медиастинальная, забрюшинная и внутрибрюшинная лимфаденопатия — без наличия активной специфической ткани. В верхних шейных, подчелюстных и подмышечных ЛУ с обеих сторон реактивные изменения. Также исключены криопиринопатии, TRAPS-синдром (мутации в гене MVK в экзонах 9, 11 и гене TNFRSF1A в экзонах 2–5 обнаружены не были). Выявлен полиморфизм генов тромбофилии: F2 GG, F5 GG, F7 GG, PAI-1 4G4G, MTHFR CT, FBG GG, F13 GG.

Выполнена открытая биопсия ЛУ аксиллярной области слева: картина более всего соответствует ангиофоликулярной гиперплазии — БК, смешанно-клеточному варианту. Данных о лимфопролиферативном заболевании, саркоидозе, метастатическом поражении не получено.

На фоне проводимой терапии состояние пациента стабильное. Результаты лабораторных анализов: эритроциты $3,98 \times 10^{12}/л$, тромбоциты $125 \times 10^9/л$, лейкоциты $6,4 \times 10^9/л$, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 5 мм/ч, С-реактивный белок (СРБ) 6,5 мг/л.

В конце 2017 г. на фоне самостоятельной отмены терапии ГК наблюдалось стремительное ухудшение состояния: повышение температуры тела до $37,8^\circ\text{C}$, рецидив асцита, эпизод потемнения мочи. Данные лабораторных анализов: гаммаглутамилтранспептидаза (ГГТП) 399 Ед/л, мочевины 7,8 ммоль/л, мочевины 482 мкмоль/л, общий белок 59 г/л, альбумин 26 г/л, холестерин 2,63 ммоль/л, щелочная фосфатаза (ЩФ) 679 Ед/л, СРБ 160,6 мг/л, ферритин 605 мкг/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспарагинаминотрансфераза (АСТ) в пределах нормы; С3-компонент комплемента 109,00 мг/дл (норма 79–152 мг/дл), С4-компонент комплемента 36,70 мг/дл (норма 16–38 мг/дл).

Быстрый положительный клинический эффект дала и повторная пульс-терапия метилпреднизолоном (суммарно 1500 мг) с переходом на пероральный прием в дозе 40 мг/сут. В дальнейшем на фоне лечения метилпреднизолоном (30 мг/сут) и колхицином — стабилизация клинических проявлений болезни со стойким сохранением повышения концентрации острофазовых показателей (СРБ 80–115 мг/л, СОЭ 9–21 мм/ч).

С учетом персистирующего повышения ГГТП и ЩФ (по данным лабораторных анализов) и с целью исключения холестатических заболеваний печени в 2018 г. выполнена магнитно-резонансная холангиопанкреатография — патология не выявлена. По данным биопсии печени: гистологическая картина неспецифического гепатита, морфологические признаки аутоиммунного гепатита, амилоидоза и склерозирующего холангита отсутствуют, перипортальный и/или мостовидный некроз (2), некроз долей печени (0), портальное воспаление — 1 балл (Knodell 3 балла, Ishak 1 балл). Биопсия тонкой кишки: данных об амилоидозе не получено. В тот же период появился белок в моче (1,42 г/сут), уровень креатинина 58,3 мкмоль/л.

В июне 2019 г. состояние относительно удовлетворительное. Данные лабораторных анализов: гемоглобин 123 г/л, тромбоциты $129 \times 10^9/л$, лейкоциты $5,8 \times 10^9/л$, СОЭ 18 мм/ч, альбумин 42 г/л, креатинин 81,4 мкмоль/л, СРБ 39 мг/л, фибриноген 7,25 г/л, С3- и С4-компоненты комплемента 118 мг/дл (норма 79–152 мг/дл) и 0,7 мг/дл (норма 16–138 мг/дл) соответственно, суточная протеинурия 0,21 г/л; ген HLA-B51 не обнаружен.

В октябре 2019 г. в процессе госпитализации в ревматологическом отделении ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» продолжен прием метилпреднизолона в дозе 8 мг/сут, колхицина 2 мг/сут. Результаты лабораторных анализов: гемоглобин 149 г/л, тромбоциты $119 \times 10^9/л$, лейкоциты $6,8 \times 10^9/л$, СОЭ 9 мм/ч, альбумин 48 г/л, АСТ 15 Ед/л, АЛТ 25 Ед/л, ЩФ 240 Ед/л, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) 123 Ед/л, фибриноген 4,1 г/л. В анализе мочи по Нечипоренко: эритроциты 375 000 Ед/мл,

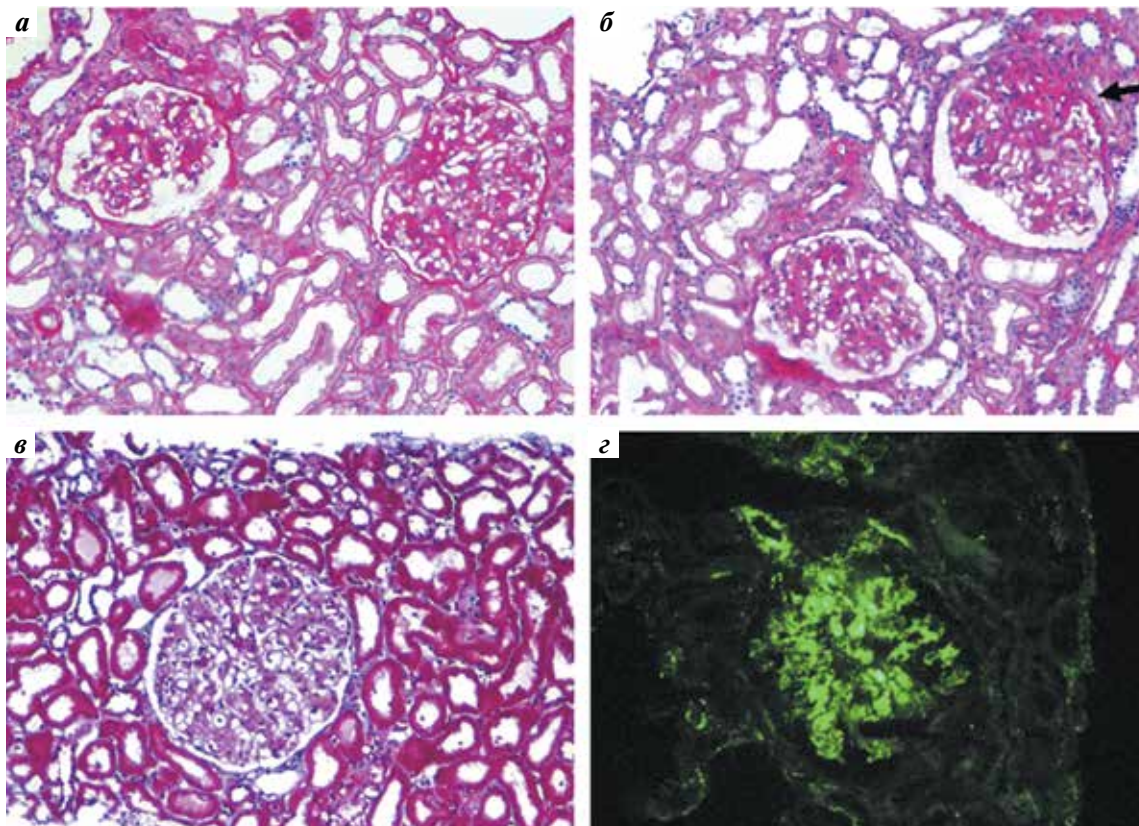


Рис. 1. Микрофотографии микропрепарата биопсии почки пациента Т.: клубочки с расширением мезангия и сопутствующей мезангиальной пролиферацией до 5–7 клеток на зону мезангия: очаговый сегментарный гломерулосклероз (стрелка); а и в — окрашивание PAS, $\times 200$; б — окрашивание трихромом по Массону, $\times 100$; г — гранулярное свечение C3-фрагмента комплемента в мезангии и стенке приносящей артериолы, гранулированное окрашивание C3 в мезангиальной области

Fig. 1. Micrographs of a micropreparation of a kidney biopsy of patient T.: glomerulus with mesangial expansion and concomitant mesangial proliferation (5–7 cells per zone): focal segmental glomerulosclerosis (arrow); а and в — PAS stain, $\times 200$; б — Masson trichrome stain, $\times 100$; г — granular staining of C3 in mesangial area

лейкоциты 3000 Ед/мл, цилиндры 0 Ед/мл; суточная протеинурия 1,42 г/л белка.

Биопсия почки: мезангиопролиферативный гломерулонефрит с фокальным глобальным и сегментарным гломерулосклерозом и преимущественным свечением C3-фрагмента комплемента (рис. 1). Продолжена терапия пероральными ГК, колхицином.

С 2020 по 2022 г. пациент Т. за медицинской помощью не обращался. Самостоятельно постепенно снизил дозу метилпреднизолона до полной отмены.

В 2022 г. при повторной госпитализации в ревматологическое отделение ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» пациент Т. жаловался на общую слабость, одышку, увеличение живота в объеме за счет скопления жидкости (асцит), тяжесть в правом подреберье, повышение температуры тела (преимущественно в вечерние часы) до 37–38 °С без озноба, появление выделений из носа с прожилками крови. Результаты лабораторных анализов: гемоглобин 73 г/л, тромбоциты 43×10^9 /л, лейкоциты $5,3 \times 10^9$ /л, альбумин 29 г/л, АЛТ 10 Ед/л, АСТ 7 Ед/л, ЛДГ 142 Ед/л, ЩФ 573 Ед/л, мочевиная кислота 791,1 мкмоль/л, СРБ 79,63 мг/л, СОЭ 72 мм/ч, фибриноген 8,47 г/л; суточная протеинурия 0,57 г/л; IL-6

сыворотки 16,31 пг/мл (норма менее 7,00 пг/мл). Клон пароксизмальной ночной гемоглобинурии не выявлен. ПЦР-тест ДНК: HHV-8 не обнаружен. Антитела к микросомам печени и почек (анти-LKM), антимитохондриальные антитела (AMA) не обнаружены.

Данные биоптата костного мозга: в костно-мозговых полостях красный (деятельный) костный мозг несколько преобладает над жировым с неравномерным распределением (рис. 2); эритроидный росток несколько расширен, омоложен, с частичным нарушением островковой организации; гранулоцитарный росток количественно в пределах нормы, представлен зрелыми и вызревающими генерациями примерно в равном соотношении (рис. 3); мегакариоцитарный росток расширен. Наряду с неизмененными присутствуют клетки с монобулярным ядром, микроформы, голоядерные и безъядерные, распределены интерстициально, разрозненно и группами по 2–3 шт. Эмприопольез. Синусы расширены, фиброзированы. Интерстициально — миелофиброз (MF-1) (рис. 4, 5). Реакция на амилоид отрицательная.

Таким образом, на основании проведенного клинко-лабораторного обследования, данных инструментальных, морфологических исследований установлен диагноз:

«Болезнь Кастлемана, смешанно-клеточный вариант; TAFRO-синдром умеренной степени активности (MHLW 2019, Grade 2: 5 баллов): полисерозит, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия; поражение почек: мезангиопролиферативный гломерулонефрит с фокальным глобальным и сегментарным гломерулосклерозом, отложением С3-компонента комплемента, ХБП С1А1 (СКФ-ЕРІ 94 мл/мин/1,73 м²), гематологическими нарушениями (тромбоцитопения тяжелой степени, анемия тяжелой степени); ретикулиновый фиброз (MF-1), лихорадка, похудение».

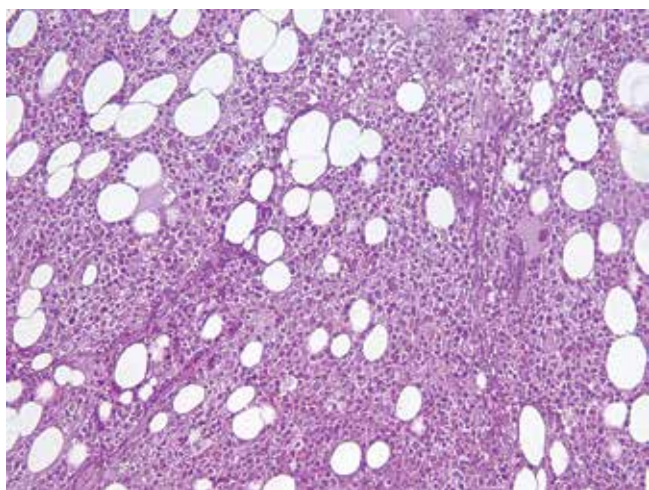


Рис. 2. Микрофотография гистологического препарата пациента Т.: костномозговая полость с несколько преобладающим деятельным костным мозгом (окраска гематоксилином и эозином, ×100)

Fig. 2. Micrograph of a histological preparation of a patient T.: bone marrow cavity with a somewhat predominant active bone marrow (hematoxylin and eosin stain, ×100)

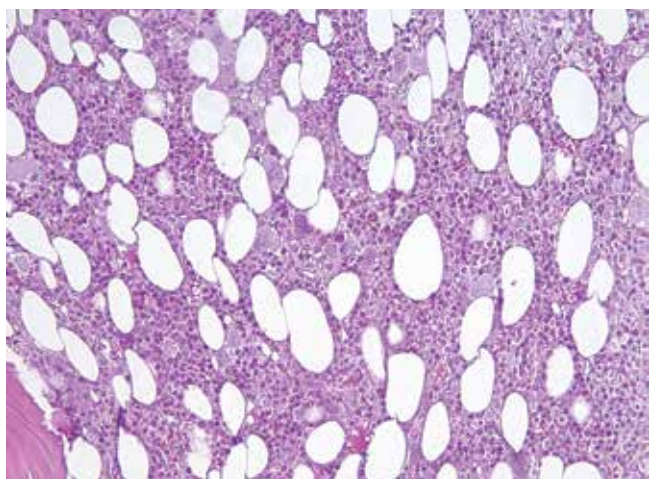


Рис. 3. Микрофотография гистологического препарата пациента Т.: костномозговая полость; гранулоцитарный росток количественно в пределах нормы, представлен зрелыми и вызревающими генерациями примерно в равном соотношении (окраска гематоксилином и эозином, ×200)

Fig. 3. Micrograph of a histological preparation of a patient T.: bone marrow cavity; the granulocytic germ is quantitatively within the normal range, represented by mature and maturing generations in approximately equal proportions (hematoxylin and eosin stain, ×200)

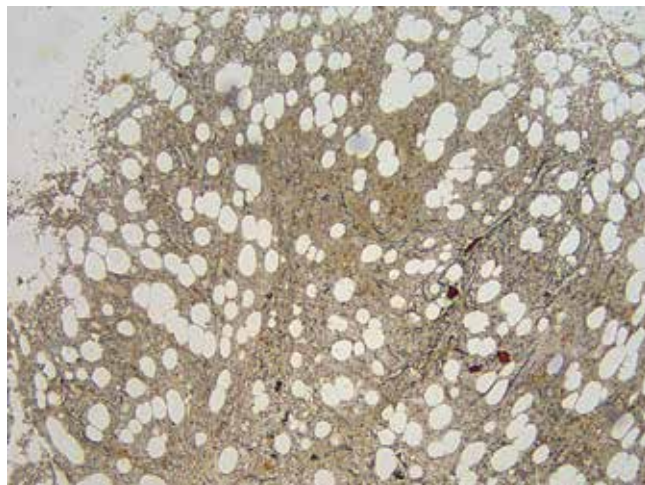


Рис. 4. Микрофотография гистологического препарата (трепанобиоптат костного мозга) пациента Т.: интерстициальный и ретикулиновый фиброз (импрегнация серебром, ×400)

Fig. 4. Micrograph of histological preparations (bone marrow trepanobiopsy): interstitial and reticulin fibrosis (silver impregnation, ×400)

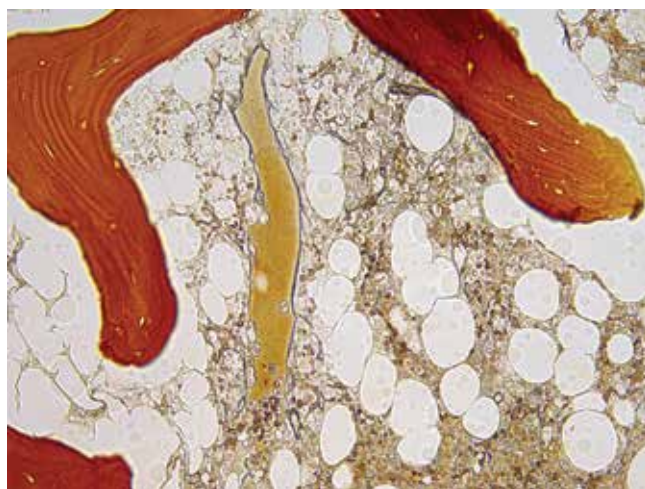


Рис. 5. Микрофотография гистологического препарата (трепанобиоптат костного мозга) пациента Т.: интерстициальный и ретикулиновый фиброз (импрегнация серебром, ×400)

Fig. 5. Micrograph of a histological preparation (bone marrow trepanobiopsy) of the patient T.: interstitial and reticulin fibrosis (silver impregnation, ×400)

Продолжена терапия метилпреднизолоном внутрь (30 мг/сут). К терапии добавлен ингибитор рецепторов IL-6 сарилумаб в дозе 150 мг/мл 1 раз в неделю. В контрольных лабораторных анализах через 2 нед: гемоглобин 87 г/л, тромбоциты по Фонио 43×10^9 /л; лейкоциты $2,7 \times 10^9$ /л; альбумин 33 г/л, АЛТ 11 Ед/л, АСТ 7 Ед/л, ЛДГ 118 Ед/л, ЩФ 252 Ед/л, мочевая кислота 515 мкмоль/л, СРБ 5,18 мг/л, СОЭ 4 мм/ч.

В ходе обследования пациенту Т. проведено 10 биопсий, лишь в одном исследовании, результаты которого представляются сомнительными, выявлено отложение амилоида. Учитывая неоднозначность результатов гистологического исследования биоптата слизистой тонкой

кишки и подкожно-жировой клетчатки (2016 г.), принято решение временно отменить терапию колхицином.

Для дальнейшего наблюдения пациент был направлен в гематологическое отделение ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского».

Обсуждение

В 2015 г. Y. Masaki и соавт. опубликовали первые диагностические критерии TAFRO-синдрома, которые были пересмотрены и дополнены в 2019 г. и в соответствии с которыми диагноз TAFRO-синдром должен удовлетворять 3 большим и по крайней мере 2 из 4 малых критериев (табл. 1) [7, 8]. У нашего пациента отмечены все перечисленные критерии. Согласно данным литературы, повреждение почек у данной категории больных встречается относительно часто [9, 10]. Среди пациентов с установленным диагнозом, которым была проведена биопсия почек, гистологическая картина чаще всего соответствовала изменениям, характерным для тромботической микроангиопатии и мембранопротеративного гломерулонефрита [11, 12]. Насколько нам известно, это первый в России описанный случай TAFRO-синдрома. Нам не удалось найти в литературе наблюдений больных с сочетанием TAFRO-синдрома и С3-нефропатии. Большей частью течение С3-нефропатии носит неуклонно прогрессирующий характер и редко сочетается с системными заболеваниями соединительной ткани, лимфопролиферативными заболеваниями [13]. Тем не менее в литературе описаны случаи С3-нефропатии у пациентов с моноклональной гаммапатией, частота выявления которой у пациентов старше 50 лет составляет от 60 до 83 %. Парапротеинемия в данном контексте рассматривается как триггер, активирующий систему комплемента у лиц с генетически обусловленным нарушением регуляторных факторов. В результате отмечается неконтролируемая активация системы комплемента по альтернативному пути с образованием депозитов, состоящих из С3-фрагмента комплемента, откладывающихся в мезангии и субэндотелиальном пространстве клубочков. Другим известным комплемент-активирующим триггером является постинфекционный гломерулонефрит, который у пациентов с соответствующей предрасположенностью приобретает черты хронического прогрессирующего процесса и продолжается уже как С3-нефропатия. В описанном случае нельзя полностью исключить подобный механизм развития нефропатии, однако с учетом отсутствия данных о наличии инфекционного процесса и парапротеинемии можно также предположить, что С3-нефропатия носит сопутствующий характер и требует дальнейшего наблюдения.

На сегодняшний день не существует единых стандартов терапии TAFRO-синдрома. В качестве терапии первой линии, как правило, применяют высокие дозы ГК. В большинстве случаев ответ на терапию ГК

Диагностические критерии TAFRO-синдрома*

Diagnostic criteria of TAFRO syndrome*

Критерий Criterion	Заболевание, состояние Disease, condition
Большие критерии Big criteria	Анасарка (гидроторакс, асцит). Anasarca (hydrothorax, ascites). Тромбоцитопения (количество тромбоцитов до начала терапии не более 100 000 кл/мкл). Thrombocytopenia (the number of platelets before the start of therapy is not more than 100,000 cells/ μ l). Системное воспаление: лихорадка более 37,5 °C неясного генеза и/или СРБ не менее 2 мг/л Systemic inflammation: fever of more than 37.5 °C of unknown origin and/or CRP of at least 2 mg/l
Малые критерии Small criteria	Изменения, характерные для болезни Кастлемана по данным биопсии лимфатических узлов. Changes characteristic of Castleman's disease according to lymph node biopsy data. Ретикулиновый фиброз и/или повышение содержания числа мегакариоцитов в костном мозге. Reticulin fibrosis and/or an increase in the number of megakaryocytes in the bone marrow. Органомегалия (гепато-, спленомегалия, лимфаденопатия). Organomegaly (hepatomegaly, splenomegaly, lymphadenopathy). Прогрессирующая почечная недостаточность Progressive renal failure
Критерии исключения Exclusion criteria	Паранеопластические процессы. Paraneoplastic processes. Аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, АНЦА-ассоциированный васкулит и т. д.). Autoimmune diseases (systemic lupus erythematosus, ANCA-associated vasculitis, etc.). Инфекционные заболевания. Infectious diseases. POEMS-синдром. POEMS is a syndrome. IgG4-ассоциированные заболевания. IgG4-associated diseases. Цирроз печени. Cirrhosis of the liver. Аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура. Autoimmune thrombocytopenic purpura. Гемолитикоуремический синдром Hemolytic uremic syndrome

*Диагноз TAFRO-синдром должен удовлетворять 3 большим и по крайней мере 2 из 4 малых критериев.

Примечание. СРБ – С-реактивный белок, АНЦА – антитела к цитоплазме нейтрофилов класса иммуноглобулина крови А, POEMS – P – полинейропатия, O – органомегалия, E – эндокринопатия, M – наличие в крови M-протеина, S – изменения кожи, IgG4 – самый многочисленный из 4 субклассов иммуноглобулина G.

*The diagnosis of TAFRO syndrome must satisfy 3 large and at least 2 of the 4 small criteria.

Note. CRP – C is a reactive protein, ANCA – antibodies to the cytoplasm of neutrophils of the blood immunoglobulin A class, POEMS – P – polyneuropathy, O – organomegaly, E – endocrinopathy, M – presence of M-protein in the blood, S – skin changes, IgG4 – the smallest of the 4 subclasses of immunoglobulin G.

остается удовлетворительным, но недостаточным для поддержания длительной ремиссии [7, 14]. У нашего пациента спустя 5 лет после манифестации заболевания вторичная неэффективность ГК не сформировалась.

С учетом основополагающей роли IL-6 в патогенезе заболевания ингибиторы рецепторов IL-6 рассматриваются в качестве препаратов выбора. В литературе описаны случаи успешного применения силтуксимаба (химерный моноклональный ингибитор IL-6; в РФ не зарегистрирован) и тоцилизумаба [14]. По данным разных авторов, у пациентов с иМБК на фоне терапии ингибиторами IL-6 в большинстве случаев удается добиться стойкого клинико-лабораторного контроля [7, 14, 15]. При поиске в литературе случаи применения сарилумаба не обнаружены. Однако встречаются описания случаев с недостаточной эффективностью ингибиторов IL-6. У ряда пациентов показало свою эффективность применение монокло-

нальных анти-CD20-антител (ритуксимаб), а значит, и возможную заинтересованность В-клеточного звена в патогенезе иМБК, что несомненно требует дальнейшего изучения [16, 17].

Заключение

Наше клиническое наблюдение демонстрирует сложность дифференциальной диагностики и лечения TAFRO-синдрома. Данная патология требует пристального внимания со стороны медицинского сообщества, особенно в рамках малого числа публикаций, посвященных этой болезни. Отсутствие обширных клинических исследований пока не позволяет сформировать единый подход к терапии пациентов с иМБК. Однако среди описанных случаев в круг эффективных лекарственных препаратов входят ГК, ингибиторы IL-6, циклоспорин, в отдельных случаях – анти-CD20 анти-

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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<822::aid-cnrcr2820090430>3.0.co;2-4
2. Dispenzieri A., Armitage J.O., Loe M.J. et al. The clinical spectrum of Castleman's disease. *Am J Hematol* 2012;87(11):997–1002. DOI: 10.1002/ajh.23291
3. Neipel F., Albrecht J.C., Ensler A. et al. Human herpesvirus 8 encodes a homolog of interleukin-6. *J Virol* 1997;71(1):839–42. DOI: 10.1128/JVI.71.1.839-842.1997
4. Suthaus J., Stuhlmann-Laeisz C., Tompkins V.S. et al. HHV-8-encoded viral IL-6 collaborates with mouse IL-6 in the development of multicentric Castleman disease in mice. *Blood* 2012;119(22):5173–81. DOI: 10.1182/blood-2011-09-377705
5. Cronin D.M., Warnke R.A. Castleman disease: an update on classification and the spectrum of associated lesions. *Adv Anat Pathol* 2009;16(4):236–46. DOI: 10.1097/PAP.0b013e3181a9d4d3
6. Takai K., Nikkuni K., Shibuya H., Hashidate H. Thrombocytopenia with mild bone marrow fibrosis accompanied by fever, pleural effusion, ascites and hepatosplenomegaly. *Rinsho Ketsueki* 2010;51(5):320–25. PMID: 20534952
7. Masaki Y., Kawabata H., Takai K. et al. Proposed diagnostic criteria, disease severity classification and treatment strategy for TAFRO syndrome, 2015 version. *Int J Hematol* 2016;103(6):686–92. DOI: 10.1007/s12185-016-1979-1
8. Masaki Y., Kawabata H., Takai K. et al. 2019 Updated diagnostic criteria and disease severity classification for TAFRO syndrome. *Int J Hematol* 2020;111(1):155–8. DOI: 10.1007/s12185-019-02780-1
9. Leurs A., Gnemmi V., Lionet A. et al. Renal pathologic findings in TAFRO syndrome: Is there a continuum between thrombotic microangiopathy and membranoproliferative glomerulonephritis? A case report and literature review. *Front Immunol* 2019;10:1489. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01489
10. Iwaki N., Fajgenbaum D.C., Nabel C.S. et al. Clinicopathologic analysis of TAFRO syndrome demonstrates a distinct subtype of HHV-8-negative multicentric Castleman disease. *Am J Hematol* 2016;91(2):220–6. DOI: 10.1002/ajh.24242
11. Tu K.H., Fan P.Y., Chen T.D. et al. TAFRO syndrome with renal thrombotic microangiopathy: Insights into the molecular mechanism and treatment opportunities. *Int J Mol Sci* 2021;22(12):6286. DOI: 10.3390/ijms22126286
12. Nagayama Y., Yamano M., Yagame M. et al. TAFRO syndrome as a cause of glomerular microangiopathy: A case report and literature review. *BMC Nephrol* 2019;20(1):375. DOI: 10.1186/s12882-019-1574-9
13. Ravindran A., Fervenza F.C., Smith R.J.H. et al. C3 glomerulopathy: Ten years' experience at Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc* 2018;93(8):991–1008. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.05.019
14. Igawa T., Sato Y. TAFRO syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am* 2018;32(1):107–18. DOI: 10.1016/j.hoc.2017.09.009
15. Akiyama M., Kaneko Y., Takeuchi T. Tocilizumab for the treatment of TAFRO syndrome: A systematic literature review. *Ann Hematol* 2020;99(11):2463–75. DOI: 10.1007/s00277-020-04275-0
16. Jain P., Verstovsek S., Loghavi S. et al. Durable remission with rituximab in a patient with an unusual variant of Castleman's disease with myelofibrosis-TAFRO syndrome. *Am J Hematol* 2015;90(11):1091–2. DOI: 10.1002/ajh.24015
17. Ide M., Kawachi Y., Izumi Y. et al. Long-term remission in HIV-negative patients with multicentric Castleman's disease using rituximab. *Eur J Haematol* 2006;76(2):119–23. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2005.00570.x

Вклад авторов:

Все авторы: сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования.
И.В. Пожаров, Г.Р. Сетдикова, А.О. Григорьевская: анализ и интерпретация данных;
И.В. Пожаров, А.О. Григорьевская: подготовка рукописи;
И.В. Пожаров: окончательное одобрение рукописи.

Contribution of the authors:

All authors: data collection and processing, provision of research materials.
I.V. Pozharov, G.R. Setdikova, A.O. Grigorievskaya: data analysis and interpretation;
I.V. Pozharov, A.O. Grigorievskaya: preparation of the manuscript;
I.V. Pozharov: final approval of the manuscript.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.В. Пожаров / I.V. Pozharov: <https://orcid.org/0000-0003-0777-8977>
А.О. Григорьевская / A.O. Grigorievskaya: <https://orcid.org/0000-0002-6225-5856>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Информации об информированном согласии не требуется. Права человека и животных соблюдены.

Respect for the rights of patients and the rules of bioethics. Information about informed consent is not required. Human and animal rights are respected.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was conducted without sponsorship.