



Е.А. Якименко, Л.В. Закатова, Н.Н. Антипова, В.В. Клочко, В.В. Тбилели,
Одесский национальный медицинский университет

В-клеточная лимфома у пациентки с болезнью Шегрена

(клинический случай)

Блезнь Шегрена (БШ) – системное заболевание неизвестной этиологии, характерным для которого является хронический аутоиммунный и лимфопролиферативный процесс в секретирующих эпителиальных железах с развитием паренхиматозного сиалоаденита с ксеростомией и сухого кератоконъюнктивита с гипопаракриемией [1-3]. Синдром Шегрена (СШ) – аналогичное болезни Шегрена поражение слюнных и слезных желез, развивающееся у 5-25% больных с системными заболеваниями соединительной ткани, чаще ревматоидным артритом, у 50-75% больных с хроническими аутоиммунными поражениями печени (хронический аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз печени) и реже при других аутоиммунных заболеваниях [1, 4]. Синдром Шегрена – системное воспалительное состояние, к типичным признакам которого относятся сухость глаз, сухость полости рта, артрит.

Заболеваемость БШ колеблется от 4 до 250 случаев на 100 000 населения; пик заболеваемости приходится на возраст 35-50 лет; у женщин встречается в 8-10 раз чаще, чем у мужчин; смертность при БШ в 3 раза выше, чем в популяции [5].

Факт высокой встречаемости лимфом при БШ известен. Особая предрасположенность к развитию злокачественных опухолей, происходящих из лимфоидной ткани, заложена в основе БШ (лимфоплазмозитарная инфильтрация эпителиальных желез и поликлональная В-клеточная активация с образованием аутоантител и возможная злокачественная трансформация лимфоэпителиальных клеток пораженных слюнных желез с формированием лимфомы) [5-7]. В-клеточная гиперактивность лежит в основе патогенетических механизмов развития БШ/СШ и проявляется лимфоидной инфильтрацией как секретирующих эпителиальных желез, так и других органов и тканей, образованием аутоантител (РФ, АНФ, Ro/La) и криоглобулинов с моноклональным РФ в составе,

а также развитием у 5-16% больных преимущественно В-клеточных лимфом [5, 6].

Так, по данным литературы, частота формирования лимфом при БШ в 44-50 (!) раз выше, чем при других аутоиммунных заболеваниях; у 5-15% больных после 10-20-летнего течения БШ происходит формирование лимфом, а после 40-летнего течения – у 40% больных; в среднем лимфомы диагностируются через 11-14 лет от начала БШ [6]. Это позволяет рассматривать данное заболевание как аутоиммунное и лимфопролиферативное одновременно [2, 6].

Лимфомы составляют 20-50% в структуре летальности при БШ. Другие причины летальности: генерализованный криоглобулинемический васкулит, аутоиммунные панцитопении (частота 37,7% и 6,6% соответственно) [6, 7].

Далее приводим наше клиническое наблюдение, иллюстрирующее ассоциацию БШ с лимфопролиферативным заболеванием.

Больная К., 48 лет, поступила в ревматологическое отделение многопрофильного медицинского центра (ММЦ) ОНМедУ с жалобами на: сухость во рту, значительное увеличение околоушных слюнных желез, длительный (более 3 месяцев) субфебрилитет, артралгии, миалгии, снижение массы тела (на 5 кг за последние 3 месяца), ночные поты, одышку при ходьбе, общую слабость. Из анамнеза болезни известно, что считает себя больной с 2001 г., когда впервые появилось двустороннее увеличение околоушных слюнных желез (был установлен диагноз эпидемического паротита), которое прошло самостоятельно через 2 недели. В дальнейшем эпизоды увеличения слюнных желез повторялись многократно (примерно 1 раз в 2 года) и так же самопроизвольно регрессировали в течение короткого времени (2 недели). Пациентка не обследовалась. Ухудшение самочувствия отметила с февраля 2014 г., когда после переутомления и стресса внезапно возникли резкое увеличение слюнных



желез и подчелюстных лимфатических узлов, субфебрилитет, слабость, артралгии. Лечилась амбулаторно (антибиотикотерапия, прием нестероидных противовоспалительных средств (НПВС)) без эффекта. Госпитализирована для уточнения диагноза и лечения.

Данные объективного исследования: общее состояние больной удовлетворительное, температура тела 37,6°C. Кожа и видимые слизистые оболочки обычной окраски, чистые. Околоушные слюнные железы значительно увеличены в размерах. Затылочные, заднешейные, подчелюстные, надключичные, подмышечные, паховые лимфоузлы увеличены (до 3-4 см в диаметре), эластической консистенции, безболезненные. Ширина сосудистого пучка – 14 см. Границы сердечной тупости расширены влево. Сердечная деятельность ритмичная, тоны сердца звучные, чистые. Пульс – 84 в 1 минуту, ритмичный. Артериальное давление (АД) – 120/80 мм рт. ст. Перкуторно над легкими – ясный легочный звук, при аускультации – жесткое везикулярное дыхание. Язык обложен белым налетом. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Край печени выступает из-под реберной дуги на 2 см. Селезенка не пальпируется. Периферических отеков нет.

Данные лабораторных исследований: *общий анализ крови*: эритроциты – 3,98 Т/л, гемоглобин – 117 г/л, цветной показатель – 0,87, лейкоциты – 6,0 Г/л, эозинофилы – 1%, палочкоядерные нейтрофилы – 2%, сегментоядерные нейтрофилы – 64%, лимфоциты – 27%, моноциты – 6%, СОЭ – 56 мм/ч.

Биохимический анализ крови: общий белок – 78 г/л; альбумины (А) – 44%; глобулины; α_1 – 4%, α_2 – 12%, β – 16%, γ – 24%; тимоловая проба – 40 ед.; АЛТ – 1,8 ммоль/л, СРБ (+++), РФ (+) 1/64.

Исследование крови на маркеры вирусных гепатитов В, С: не обнаружены.

Исследование крови на антитела к растворимым ядерным антигенам (ANA-профиль): SS-Anative (+++, 105), Ro-52 (+++, 96), SS-B (+++, 82).

Рентгенография органов грудной клетки (ОГК): Тень средостения в верхних отделах расширена за счет объемного образования, занимающего в поперечнике 13,5 см. Контуры справа четкие, выпуклые, слева – менее дифференцированные. В легких – без очаговых и инфильтративных изменений. Корни малоструктурные, частично перекрыты объемным образованием. Синусы свободные. Слева диафрагма малодифференцирована.

Компьютерная томография (КТ) ОГК: В верхней доле (SI-II) левого легкого очаговое образование округлой формы до 8 мм. Увеличение размера и количества лимфатических узлов средостения, сливающихся между собой в конгломераты. Лимфоузлы верхнего отдела переднего средостения, аортопульмональные узлы диаметром 10-45 мм сливаются в конгломераты до 62 × 65 мм. Справа ретрокавально, паратрахеально, смещая

легкое, имеется конгломерат размером 68 × 64 мм. Конгломераты паратрахеальных и бронхопульмональных лимфатических узлов – до 40 × 34 мм.

Заключение: КТ-картина лимфопролиферативного процесса (лимфома?, лимфогранулематоз?). Лимфогранулема (?) в верхней доле левого легкого.

Клинический диагноз:

Основное заболевание – Лимфопролиферативное заболевание (лимфома?, лимфогранулематоз?). Болезнь Шегрена, хроническое течение, II стадия (генерализованная), активность III ст., рецидивирующий двусторонний паренхиматозный паротит, генерализованная лимфаденопатия, артралгии, миалгии, гепатит.

На фоне терапии (медрол 32 мг/сут, мовалис, омез) отмечена нормализация температуры тела, уменьшение размеров слюнных желез и шейных лимфатических узлов.

КТ органов брюшной полости (ОБП).

Заключение: Лимфопролиферативное заболевание (?) с поражением брюшных (перипортальных, перипанкреатических) и забрюшинных лимфатических узлов (паракавальных, парааортальных).

Консультация гематолога: Лимфопролиферативное заболевание? Назначена биопсия шейного лимфоузла для гистологического исследования.

Гистологическое исследование (с иммуногистохимическим исследованием): В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны.

Больная госпитализирована в гематологическое отделение ОКБ.

Клинический диагноз (ОКБ): В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны с поражением шейно-надключичных, медиастинальных, подмышечных, брюшных, забрюшинных лимфатических узлов, верхней доли левого легкого, ст. 4А.

Начат 1-й индукционный курс паллиативной химиотерапии (ПХТ) в режиме R-СНОР-14 (ритуксимаб (мабтера) 375 мг/м², циклофосфан 750 мг/м², доксорубин 50 мг/м², винкристин 2 мг/м², медрол 64 мг). Повторные курсы 2 раза в месяц (всего № 8).

КТ ОГК и ОБП после 4-го курса ПХТ: Выраженная положительная динамика в отношении размеров медиастинальных, прикорневых, подмышечных, внутрибрюшных и забрюшинных лимфатических узлов (диаметр уменьшился до 4-12 мм), конгломераты отсутствуют.

В-клеточная лимфома – наиболее часто встречающийся вариант неходжкинских лимфом высокой степени злокачественности. К моменту установления диагноза генерализованную стадию имеют 2/3 больных. Заболевание характеризуется неблагоприятным прогнозом: пятилетняя выживаемость в среднем 38% (до 80% при использовании режима R-СНОР), а медиана выживаемости нелеченых больных – менее 1 года [8].

На сегодняшний день больной проведено 7 индукционных курсов ПХТ с хорошим эффектом.



Таким образом, особенностями данного клинического случая являются: субклиническое течение заболевания на протяжении продолжительного времени (более 13 лет), поздняя клиническая манифестация болезни на этапе осложнений, выраженная положительная динамика клинических данных на фоне начатой терапии.

Список литературы

1. Vitali C., Bombarardieri S., Moutsopoulos H.M. et al. Preliminary criteria for the classification of Sjogren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community // *Arthritis Rheum.* – 2015. – Vol. 36. – P. 340.
2. Національний підручник з ревматології / за ред. В.М. Коваленка, Н.М. Шуби. – К.: МОРІОН, 2013. – 672 с.
3. Номенклатура, класифікація, критерії діагностики та програми лікування ревматичних хвороб / за ред. В.М. Коваленка, Н.М. Шуби. – К., 2004. – 156 с.
4. Hansen A., Lipsky P.E., Dorner T. B cells in Sjogren's syndrome: indications for disturbed selection in ectopic lymphoid tissue // *Arthritis Research & Therapy.* 2007, 9:218-230.
5. Васильев В.И. Болезнь Шегрена: клинико-лабораторные, иммуноморфологические проявления и прогноз: дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2007. – С. 1-343.
6. Васильев В.И., Логвиненко О.А., Кокосадзе Н.В., Насонов Е.Л. Анти-В-клеточная терапия синдрома и болезни Шегрена // *Научно-практическая ревматология.* – 2008 (приложение к № 1). – С. 34-39.
7. Васильев В.И., Пробатова Н.А., Тупицин Н.Н. и др. MALT-лимфомы при болезни Шегрена // *Терапевт. арх.* – 2006. – № 1. – С. 45-49.
8. Васильев В.И. Лимфопролиферативные заболевания при болезни Шегрена // *Онкогематология.* – 2007. – № 3. – С. 16-26.