



ГЕНЕРАЛИЗОВАННАЯ В-КЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА МАРГИНАЛЬНОЙ ЗОНЫ, ПРОТЕКАЮЩАЯ ПОД МАСКОЙ ХРОНИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ

Голованова Е. В., Слупская В. А., Хомерики С. Г., Князев О. В., Гудкова Р. Б.

ГУ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы

Слупская Виталия Александровна
11123, Москва, шоссе Энтузиастов, 86
Тел. 8 (495) 304-95-54
E-mail: gastroenter@rambler.ru

РЕЗЮМЕ

В статье описан случай диагностики генерализованной В-клеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны, дебютировавшей гепатолиенальным синдромом. Представлены современные сведения об этиологии, патогенезе, клинических проявлениях, методах диагностики и лечения неходжкинских лимфом.

Ключевые слова: генерализованная В-клеточная лимфома маргинальной зоны; неходжкинские лимфомы; диагностика.

SUMMARY

This article describes a case of diagnosis of generalized B-cell lymphoma of marginal zone cells, which debuted with hepatolienal syndrome. Presented the latest information on etiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic methods and treatment of non-Hodgkin's lymphoma.

Keywords: diffuse B-cell marginal lymphoma; non-Hodgkins lymphoma; diagnostics.

Многообразие клинических и лабораторных синдромов при хронических заболеваниях печени (ХЗП) обусловлено многообразием её функций, поэтому любое заболевание печени представляет собой патологический процесс, в который невольно вовлекаются различные органы и системы. Одним из проявлений хронических заболеваний печени является гепатолиенальный синдром, нередко сопровождающийся проявлениями гиперспленизма — качественными и количественными изменениями со стороны форменных элементов крови, увеличением объема циркулирующей плазмы.

Известно, что для больных с ХЗП характерна анемия (как правило, макроцитарная, в сочетании со снижением продолжительности жизни эритроцита), лейкопения (в рамках гиперспленизма), а также снижение концентрации тромбоцитов в периферическом кровотоке (в связи с повышением так называемого селезеночного пула, усилением

секвестрации клеток в селезенке, снижением уровня тромбопоэтина) [1]. Такие изменения картины периферической крови характерны также для ряда гемобластозов, к которым среди прочих относятся и неходжкинские лимфомы (НХЛ).

Неходжкинские лимфомы (лимфосаркомы) развиваются из лимфоидной ткани, которая выполняет защитную функцию в организме. Лимфоидная ткань представлена лимфоцитами и локализуется в лимфатических узлах, селезенке, вилочковой железе, аденоидах, миндалинах, костном мозге и желудочно-кишечном тракте.

Среди лимфоцитов выделяют В- и Т-клетки, из которых могут развиваться НХЛ, и лишь в ряде случаев это гистиоциты и недифференцированные опухолевые клетки. При этом В-клеточные лимфомы встречаются значительно чаще (85%) по сравнению с Т-клеточными (15%). Заболеваемость НХЛ в развитых странах за последние 20 лет увеличилась

более чем на 50%. Темп прироста заболеваемости НХЛ превышает таковой при лимфоме Ходжкина. В России НХЛ составляют 2,55% всех злокачественных опухолей. Стандартизованный показатель заболеваемости среди мужчин составляет 8,2, а среди женщин — 7,2 на 100000 [7; 8].

Наиболее значимым фактором риска развития НХЛ является возраст: основная часть больных — лица старше 60 лет [7; 8]. Только лимфобластные лимфомы (лейкемии) и лимфома Беркитта развиваются в возрасте до 20 лет (при эндемическом варианте лимфомы Беркитта болеют преимущественно дети — пик заболеваемости 5–8 лет).

Этиология гемобластозов в настоящее время активно изучается. Известны различные этиологические факторы, влияющие на заболеваемость неходжкинскими лимфомами, однако их вклад весьма незначителен, за исключением случаев, связанных с ВИЧ-инфекцией. Тем не менее принято считать, что иммунодефицитные состояния разной природы могут выступать в качестве безусловного фактора риска. Известно, что НХЛ являются наиболее частым видом опухолей у лиц, страдающих атаксией или синдромом Вискотта — Олдриджа, а также у детей с X-ассоциированным лимфопролиферативным синдромом [2]. Вирус Эпштейна — Барр (EBV) может выступать в качестве важного фактора риска наряду с другими этиологическими причинами НХЛ, особенно при лимфоме Беркитта. Кроме того, некоторые дефекты реакций иммунитета (дисбаланс выработки цитокинов, генетические нарушения реаранжировки иммуноглобулинов Т-клеточных рецепторов в ходе лимфопоэза) вносят свой вклад в развитие лимфом. Пациентов, подвергавшихся иммунодепрессивной терапии в связи с трансплантацией костного мозга или других органов, отличает увеличение риска развития лимфом в 30–50 раз [3]. Некоторые другие инфекции также могут служить факторами повышенного риска развития данного заболевания. Это касается лимфоцитарного вируса типа I (HTLV, I), *Helicobacter pylori* и, возможно, вируса гепатита С [4]. Хроническое инфицирование *Helicobacter pylori* связано с 6-кратным увеличением риска возникновения так называемой MALT-лимфомы [5]. Таким образом, можно предположить, что повышенный риск развития НХЛ связан с иммунодефицитом и хронической антигенной стимуляцией. Однако в большинстве случаев развитие лимфомы не удается объяснить воздействием тех или иных этиологических факторов.

В основе **патогенеза** гемобластозов лежит нарушение антигеннезависимой дифференцировки лимфобластов и дальнейшего их созревания в лимфатических узлах и экстралимфатических фолликулах [6].

Детальная биологическая характеристика заболевания служит основой для создания новых морфологических классификаций, что позволяет на более высоком уровне, с применением иммунологических и молекулярных методов исследования,

осуществлять диагностику и дифференциальную диагностику лимфом, сходных на светооптическом уровне.

В настоящее время **«золотым стандартом» диагностики НХЛ** является морфологическое исследование биопсийного материала с последующим иммунофенотипированием в целях верификации варианта лимфомы и выявления возможных прогностических маркеров. Возможность использования парафинового материала для верификации диагноза и варианта лимфомы обусловила широкое применение иммуногистохимического метода. Для иммуногистохимического метода в гематологии применяются поли- (кроличьи) и моноклональные (мышинные) антитела, входящие в номенклатуру CD (кластеров лейкоцитарной дифференцировки), антитела к активационным антигенам, онкобелкам, различным классам иммуноглобулинов, легким цепям, многие другие антитела.

В практике клинициста наиболее часто используется **Европейско-американская классификация**, разработанная под эгидой ВОЗ [9].

В-КЛЕТЧНЫЕ ЛИМФОМЫ

Диффузная В-крупноклеточная лимфома составляет 31% общего числа лимфом (возникает наиболее часто после 60 лет и отличается быстрым ростом, 40–50% больных удается полностью излечить).

1. **Фолликулярная лимфома** (до 22% общего числа НХЛ). Диагностируется обычно в возрасте около 60 лет и характеризуется медленным ростом. Длительная (5-летняя) выживаемость больных колеблется в пределах 60–70%. Со временем фолликулярная лимфома может превратиться в быстрорастущую диффузную лимфому.

2. **Хронический лимфоцитарный лейкоз, или мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома** (7% общего количества лимфом). Они отличаются медленным ростом и резистентностью к лечению. Продолжительность заболевания может составить до 10 лет. Иногда возможна трансформация в быстрорастущую лимфому.

3. **Лимфома из клеток мантийной зоны** (6%) чаще поражает мужчин в возрасте около 63 лет. Эти лимфомы растут не слишком быстро, однако лишь 20% больных живет в течение 5 лет.

4. **Экстранодальные В-клеточные лимфомы маргинальной зоны (MALT-лимфомы)** — мукозоассоциированные (8%). Средний возраст больных — около 60 лет. Часто выявляется в желудке, отличается медленным местным ростом и хорошим прогнозом (излечивается на ранних стадиях).

5. **Нодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны** — моноцитоподобные (2%). Характеризуется медленным ростом, больные с ранними стадиями заболевания могут быть полностью излечены.

6. **Селезеночная В-клеточная лимфома маргинальной зоны** (с или без villous-ворсинчатых лимфоцитов) встречается у пожилых больных, чаще мужского

пола. Нередко лечение не назначается до появления выраженных симптомов (гиперспленизма).

7. *Первичная медиастинальная В-клеточная лимфома* (2%) возникает в средостении преимущественно у женщин в возрасте 30–40 лет и характеризуется быстрым ростом (50% больных могут быть излечены).

8. *Лимфома Беркитта и беркиттоподобная лимфома* (2%) возникает в 90% случаев у мужчин в возрасте около 30 лет. Отличается быстрым ростом, однако при интенсивной химиотерапии 50% больных могут быть полностью излечены.

9. *Лимфома плазмочитарная лимфома (макроглобулинемия Вальденстрема)* составляет 1% общего числа НХЛ. Заболевание отличается медленным течением, но полностью излечить его не удается. Тем не менее выживаемость больных может составлять 5 лет и более.

10. *Волосатоклеточный лейкоз* относится к очень редким заболеваниям, выявляется у пожилых людей и характеризуется медленным ростом. Некоторые больные не нуждаются в лечении.

11. *Первичная лимфома центральной нервной системы (ЦНС)* может поражать как головной, так и спинной мозг. Ранее эта опухоль считалась очень редкой, однако в настоящее время она выявляется чаще, преимущественно у больных СПИДом. 30% больных живут 5 и более лет.

Т-КЛЕТОЧНЫЕ ЛИМФОМЫ

Это заболевание, развивающееся в 2% случаев от общего числа НХЛ, в зависимости от количества опухолевых клеток в костном мозге можно рассматривать и как лимфому, и как лейкоз. В случае выявления менее 25% опухолевых клеток ставится диагноз лимфомы, более 25% — лейкоза. Преобладают мужчины (75%), средний возраст пациентов — 25 лет. Если костный мозг не поражен, то вероятность излечения высокая, а при его вовлечении в процесс вероятность излечения не превышает 20%.

Периферические Т-клеточные лимфомы (7%) подразделяются на несколько видов:

1. кожная Т-клеточная лимфома;
2. ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома;
3. экстранодальная Т-клеточная лимфома из естественных киллеров;
4. нодальный тип;
5. Т-клеточная лимфома с энтеропатией;
6. Т-клеточная панникулитоподобная лимфома подкожной клетчатки;
7. анапластическая крупноклеточная лимфома;
8. Т/0-клеточная.

Первое упоминание о *лимфоме маргинальной зоны* относится к 1984–1986 годам, когда Albert и Sheibani описали «моноцитойдную В-клеточную лимфому». Термин «лимфомы маргинальной зоны» впервые был использован в REAL-классификации 1994 г. В настоящее время установлено, что эти лимфомы развиваются из клеток, являющихся

опухолевым эквивалентом нормальных клеток маргинальной зоны, обнаруживаемых в лимфоидной ткани селезенки, слизистых (MALT) и в меньшей степени — лимфатических узлах.

Характерной особенностью нормальных клеток маргинальной зоны является их способность пролиферировать в ответ на тимуснезависимые и тимусзависимые антигены, а также отсутствие рециркуляции. Различия вариантов обусловлены исходным поражением разных органов и тканей, что, в свою очередь, отражается на прогнозе.

В последнее время доказано, что нодальный вариант и лимфома селезенки отличаются от MALT-лимфомы и различаются между собой. Поэтому в классификации ВОЗ (2001) представлено 3 варианта лимфом маргинальной зоны. По данным анализа REAL-классификации, частота лимфом маргинальной зоны составляет 6,7%. Однако она неодинакова в различных регионах земного шара: например, в Японии — 11,5%, а в Великобритании — 6%. Из трех вариантов лимфомы маргинальной зоны наиболее часто встречаются MALTомы (50–70%) [10].

Лимфомы маргинальной зоны характеризуются индолентным течением. Болезнь развивается медленно, среднее время до терапии составляет около 3 лет, 5-летняя выживаемость — 80%. Клеточным источником происхождения при селезеночной форме маргинальной зоны является постгерминальная В-клетка неизвестной стадии дифференцировки, при нодальной форме — В-клетка маргинальной зоны фолликулов лимфатического узла, а при MALT-лимфоме — постгерминальная В-клетка маргинальной зоны. Опухоль инфильтрирует маргинальную зону и центральную часть фолликула лимфоузла В-клетками маргинальной зоны (центроцитоподобные), моноцитойдными В-клетками и малыми В-лимфоцитами с добавлением разбросанных центробластов и клеток, напоминающих иммунобласт. Может наблюдаться плазмоклеточная дифференцировка и колонизация фолликулов. Поражение лимфатических узлов при диссеминации MALT-лимфомы трудно отличить от первичной нодальной лимфомы.

Опухолевые клетки обычно экспрессируют поверхностные (реже цитоплазматические) иммуноглобулины (IgM, реже IgA и IgG) и пан-В-клеточные антигены (CD19, CD20, CD22 и 79a) при отсутствии экспрессии CD5, CD10, CD23 и циклина D1. В большинстве случаев экспрессируется BCL-2. Установлена вариабельность экспрессии CD43.

Сложностью иммунофенотипической диагностики являются случаи с атипичным иммунофенотипом (присутствие CD5⁺ и CD23⁺ или экспрессия циклина D1). В этом случае дифференциальная



диагностика проводится с мелкоклеточной лимфомой или лимфомой зоны мантии. Кроме того, в отличие от других В-зрелоклеточных НХЛ при лимфомах маргинальной зоны выявляется коэкспрессия моноцито/гистиоцитарного антигена CD11c. Основным отличием от реактивной моноцитойдной гиперплазии (например, при токсоплазмозном лимфадените) является наличие поверхностных иммуноглобулинов (чаще IgM, иногда IgD⁺CD43⁻, как при спленическом варианте).

Цитогенетические нарушения при лимфомах изучены мало. Наиболее часто наблюдается полная или частичная трисомия 3-й, реже — трисомия 18-й и 12-й хромосом, структурная реаранжировка в 1q21 и 1p34. Характерная для экстранодальной MALTомы транслокация t(11;18)(q21;q21) не определяется при первичных нодальной и спленической лимфоме маргинальной зоны. Нередко выявляется делеция 17q, что, возможно, обуславливает повреждение гена CDK6 (циклинзависимая киназа 6). Самыми редкими находками являются трисомия 7-й хромосомы (возможный ген — MLT), изохромосома 17q и транслокация (11;14)(q13;q32) [4; 5].

Клинические проявления лимфомы маргинальной зоны неспецифичны и весьма многообразны. Их можно подразделить на:

— *общие*: немотивированная потеря массы тела, вечернее повышение температуры тела — обычно до субфебрильных цифр, повышенная потливость, особенно в ночное время суток, кожный зуд (свидетельствующие в пользу генерализации процесса);

— *местные*: увеличение и болезненность периферических лимфатических узлов, увеличение интра- и ретроперитонеальных лимфоузлов (проявляющиеся абдоминальными болями, явлениями кишечной непроходимости, синдромом нижней полой вены с развитием асцита), тошнота, рвота и боли в верхних отделах живота при локализации лимфомы в желудке или в тонкой кишке, тянущие боли в левом подреберье, спленомегалия и гиперспленизм при лимфоме селезенки.

Приводим клинический случай успешной диагностики генерализованной В-клеточной лимфомы в условиях гепатологического отделения.

Больной Е., 56 лет, поступил в ЦНИИГ с жалобами на слабость при минимальной физической нагрузке, быструю утомляемость, снижение аппетита и потерю веса на 20 кг в течение полугода. Из анамнеза известно, что профессиональных вредностей у больного не было — работает начальником кадетского военного корпуса. Из вредных привычек отмечает курение до 10 сигарет в день, злоупотребление алкоголем отрицает. В течение жизни оперативных вмешательств, гемотрансфузий не проводилось.

Нарастающую общую слабость больной стал отмечать с 2008 г. Со слов больного, в 2009 г. при плановом профилактическом осмотре впервые выявлено повышение уровня трансаминаз и билирубина до 2 норм, а также гепатоспленомегалия по данным ультразвукового обследования (УЗИ). Интерпретация

выявленных изменений врачами не проводилась. В январе 2010 г. отметил увеличение объема и боли в левом яичке, проводилась антибактериальная терапия без эффекта, в связи с чем в стационаре по месту жительства была выполнена левосторонняя орхэктомия. Суждений о диагнозе, а также результатов гистологического исследования операционного материала в медицинской документации не представлено. В те же сроки по данным общеклинического анализа крови впервые было отмечено наличие анемии. При последующем обследовании в марте 2010 г. выявлено снижение гемоглобина до 8,2 г/дл, эритроцитов до $3,6 \cdot 10^6/\text{мм}^3$, тромбоцитов до $145 \cdot 10^3/\text{мм}^3$, повышение СОЭ до 63 мм/час. По данным биохимического анализа крови выявлено изолированное повышение аланиновой трансаминазы (АЛТ) до 48 ед/л. При проведении УЗИ органов брюшной полости было зафиксировано увеличение размеров селезенки. Спредварительным диагнозом: хронический гепатит неуточненной этиологии, портальная гипертензия, спленомегалия с явлениями гиперспленизма больной направлен в ЦНИИГ для дообследования.

При поступлении состояние больного расценено как удовлетворительное. При осмотре: больной нормостенического телосложения, удовлетворительного питания, ИМТ 22. Кожные покровы смуглые, обычной влажности, чистые. Склеры обычной окраски. Периферические отеки отсутствуют. Со стороны периферических лимфатических узлов (поднижнечелюстных, подмышечных, паховых) патологических изменений отмечено не было. Костно-суставная система без особенностей. Мышечный тонус снижен. Грудная клетка при пальпации безболезненная, эластичная. Дыхание везикулярное, проводится по всем легочным полям, хрипы не выслушиваются, ЧДД 16 в минуту. Область сердца и крупных сосудов визуально не изменена. Верхушечный толчок пальпируется в пятом межреберье, на 1 см кнутри от левой срединно-ключичной линии. Частота сердечных сокращений 69 в минуту, тоны приглушены, ритм правильный, шумов нет. Артериальное давление 110 и 55 мм рт. ст. Язык влажный, покрыт небольшим количеством желтоватого налета, зев чистый. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Пальпаторно печень выступает из-под реберной дуги на 2 см (левая доля) и на 4 см (правая доля), край ее плотный, закруглен, безболезненный. Размеры печени по Курлову $13 \times 10 \times 8$ см. Селезенка не пальпируется. При перкуссии отмечалось увеличение ее размеров — 7×9 см. Перкуторно притуплений в отлогих частях живота не было. Аускультативно выслушивались умеренной интенсивности перистальтические шумы. Область почек визуально не изменена. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Нервно-психическая сфера без патологии.

При обследовании в клинике выявлена трехростковая цитопения — снижение числа эритроцитов до $2,66 \cdot 10^6/\text{мм}^3$ (уровень гемоглобина

соответствовал анемии легкой степени — 10,3 г/дл), тромбоцитопения до $133 \cdot 10^3/\text{мм}^3$, лейкоцитопения до $2,3 \cdot 10^3/\text{мм}^3$ с незначительным лимфоцитозом (до 41%). Отмечалось также повышение СОЭ до 67 мм/ч и повышение концентрации С-реактивного белка (СРБ) до 9,36 г/л. Синдромы цитолиза и холестаза отсутствовали, белково-синтетическая функция печени не нарушена, то есть все показатели биохимического исследования крови, за исключением СРБ, были в пределах нормы.

При обследовании были исключены: нарушение обмена меди (медь сыворотки крови — 112 мкмоль/л при норме 70–140 мкмоль/л, церулоплазмин 24,5 мг/дл при норме 20–60 мг/дл, вирусное заболевание печени (антитела к вирусу гепатита С и HBsAg не обнаружены). Исследование на альфа-фетопротеин — 2 МЕ/мл при норме 0–14,4 МЕ/мл.

При проведении ЭКГ, рентгенологического обследования органов грудной клетки, эндоскопического исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта патологических изменений не выявлено.

При проведении транзитной фиброэластометрии печени эластичность печени по шкале METAVIR составила 4,1 кПа, что свидетельствовало об отсутствии фиброза.

При ультразвуковом исследовании выявлено увеличение размеров печени — косовертикальный размер составил 15,2 см, толщина левой доли — 9,8 см. Объемных образований в печени не выявлено. Выявлены признаки портальной гипертензии: расширение воротной вены, максимальный ее диаметр в воротах печени составил 15 мм. Селезенка расположена обычно, контуры ее ровные, капсула не изменена, паренхима однородная. Размеры увеличены 17,5 × 6,17 см, площадь 108 кв. см. Селезеночная вена расширена до 10 см, в воротах определяются коллатерали. В воротах правой почки и в гепатодуоденальной связке по ходу нижней полой вены выше впадения правой почечной вены определяются несколько округлых, средней эхогенности увеличенных лимфатических узлов размерами до 34 × 22 мм. Контур их ровный, четкий, ткань однородна (рис. 1 А, Б).

Таким образом, с учетом полученных инструментальных данных (наличие интра- и ретроперитонеальной лимфаденопатии, выраженной гепатоспленомегалии, признаков портальной гипертензии в виде расширения воротной и селезеночной вен) при отсутствии изменений со стороны биохимических показателей возникла необходимость исключения у больного лимфопролиферативного заболевания, а также новообразования брюшной полости. С этой целью проведены пункционная биопсия печени и трепанобиопсия.

При гистологическом исследовании ткани печени получена следующая морфологическая картина: портальные тракты слегка расширены, отечны и неравномерно инфильтрированы лимфоидными клетками с признаками атипии (рис. 2 А, В см. на

цветной вклейке). Желчные протоки несколько дилатированы. В цитоплазме гепатоцитов большое количество гранул желчных пигментов. Синусоиды резко расширены, их просветы заполнены скоплениями лимфоцитов, среди которых часто встречаются атипичные лимфоидные клетки (рис. 2 Б, Г см. на цветной вклейке). Очаговые внутريدольковые скопления лимфоидных клеток. Выраженная гиперплазия клеток ретикулоэндотелиальной системы. Единичные цитомегаловирусные тельца. Диффузная инфильтрация лимфоидными элементами носила, скорее всего, вторичный характер. Выявленные в ткани печени изменения не позволяли исключить генерализованный лимфопролиферативный процесс.

Проведена трепанобиопсия, при исследовании костного мозга выявлена следующая картина: тип кроветворения нормобластический, костный мозг малоклеточный, эритроидный и миелоидный ростки угнетены, отмечается выраженный лимфоцитоз костного мозга до 58%. Лимфобласты костного мозга составили 6%, пролимфоциты — 11%, лимфоциты — 41%. Картина соответствовала лейкемизации костного мозга.

Для выявления других возможных диссеминаций генерализованного лимфопролиферативного заболевания с учетом наиболее закономерной экстрадодулярной локализации (около 20% всех случаев — тонкая кишка, 1–7% — желудок, 0,4% случаев — толстая кишка) больному были проведены рентгенологическое и эндоскопическое исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта с пассажем бария по тонкой кишке.

Известно, что при рентгенологическом исследовании желудочно-кишечного тракта НХЛ могут проявляться множественными нодулярными дефектами наполнения, инфильтрацией стенок, псевдополипозом, вовлечением брыжейки и даже образованием свищей, причем последние формы чаще встречаются при поражении тонкой кишки [11].

В анализируемом нами клиническом наблюдении при рентгенологическом исследовании получены следующие данные: складки желудка расширены, на их фоне определяются округлые и овальные дефекты наполнения, наиболее крупные в верхнем отделе (в своде — достигающие в диаметре 1,5 см). В теле желудка и антральном отделе выявлены дефекты наполнения 0,5–0,8 см в диаметре. Перистальтика и эвакуаторная функция желудка не нарушены. Луковица двенадцатиперстной кишки правильной формы, рельеф слизистой сохранен, определяются мелкие дефекты наполнения, аналогичные таковым в желудке. Тонкая кишка заполняется равномерно, рельеф слизистой обычный, патологических изменений не выявлено (рис. 3 А, Б).



При фиброколоноскопии в области печеночного изгиба определялась деформация просвета кишки за счет выпячивания извне, слизистая оболочка в данном месте не изменена. Учитывая рентгенологические данные (отсутствие подслизистых образований в толстой кишке), вышеуказанные изменения расценены как следствие сдавления стенки кишки увеличенными лимфатическими узлами.

Таким образом, на основании комплексного обследования был верифицирован диагноз лимфопролиферативного заболевания, а именно генерализованной лимфомы с лейкокемизацией. Однако для определения дальнейшей тактики терапии была необходима детальная биологическая характеристика заболевания, основанная на применении иммуногистохимического анализа.

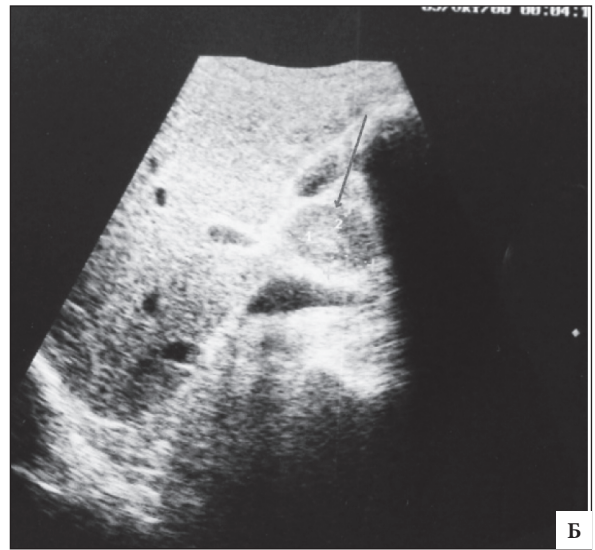
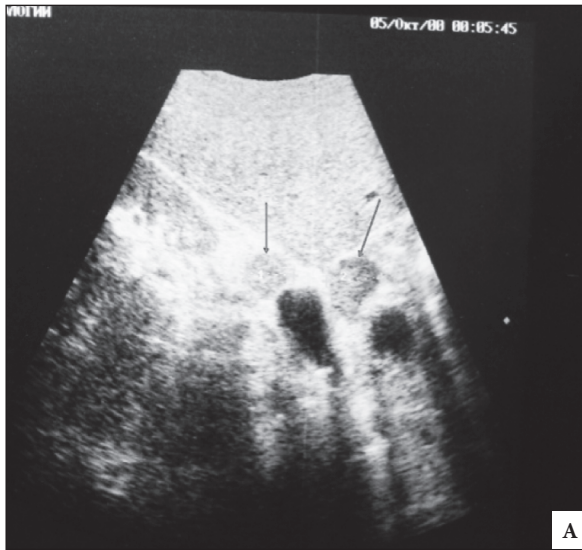


Рис. 1. А, Б

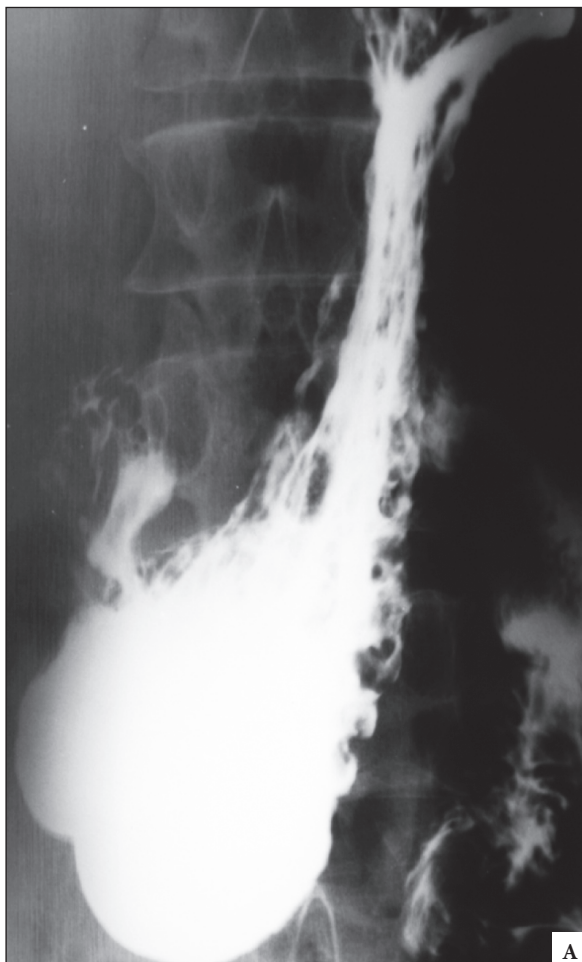


Рис. 3 А, Б

По данным проведенного иммуногистохимического исследования в пункционном биоптате печени в зонах отдельных портальных трактов и в просветах большинства синусоидных капилляров выявлена инфильтрация лимфоидными клетками CD20⁺, CD79a⁺, bcl2⁺, CD10⁻, CD5⁻, cyclinD1⁻, CD23⁻, Ki67⁺-клетки среди них были очень немногочисленны. Встречались только единичные CD3⁺, CD43⁺ Т-лимфоциты. Лимфоидные клетки карра+. Таким образом, выявлена картина специфического для В-клеточной лимфомы поражения (лимфома из клеток маргинальной зоны).

С учетом всех полученных при обследовании данных был выставлен заключительный диагноз: генерализованная В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны с поражением желудка, двенадцатиперстной кишки, печени, селезенки, лимфатических узлов гепатодуоденальной связки и забрюшинных лимфоузлов, с лейкемизацией костного мозга.

Для дальнейшего лечения больной был направлен в онкогематологическое отделение.

Выбор правильной лечебной тактики при НХЛ должен осуществляться профессионалом-онкогематологом с учетом всех параметров, характеризующих заболевание на разных этапах его

развития. Хирургическое лечение в основном применяют при первичных единичных опухолях желудочно-кишечного тракта. Спленэктомия применяется достаточно редко, в случае необходимости коррекции гематологических показателей при выраженном гиперспленизме. Лучевая терапия с успехом применяется в сочетании с химиотерапией (так называемая комбинированная терапия) — при любом морфологическом варианте неходжкинской лимфомы 5–7-летняя безрецидивная выживаемость составляет 63–82% [12; 13].

При медленно прогрессирующих опухолях, к которым относится и В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны, в течение длительного времени может использоваться монокимиотерапия, преимущественно алкилирующими препаратами (Мабтера). При умеренном увеличении лимфатических узлов и лимфоидной инфильтрации костного мозга, не сопровождающемся выраженной анемией и тромбоцитопенией, монокимиотерапия эффективна более чем у 80% больных, 5-летняя выживаемость составляет 91% [12].

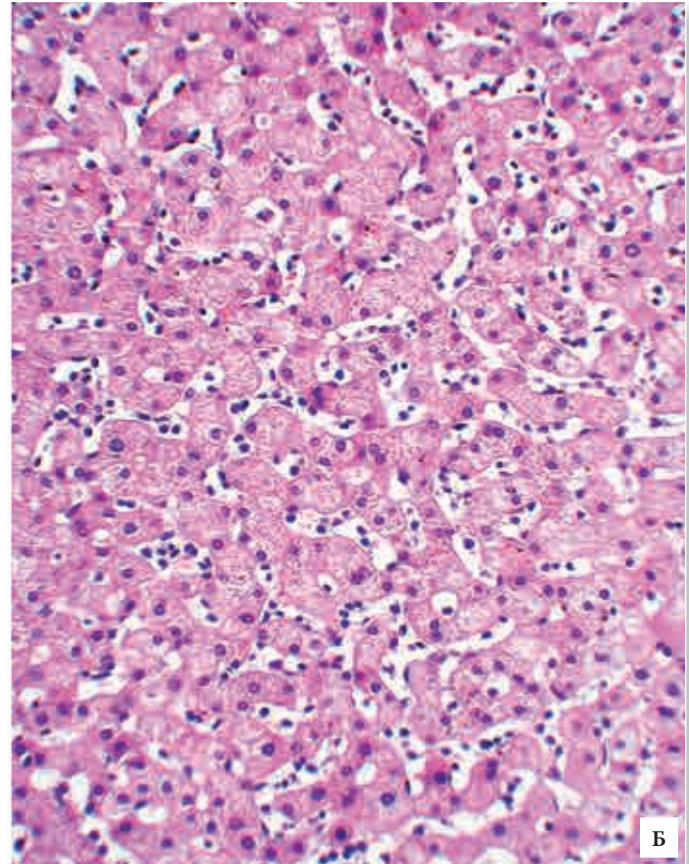
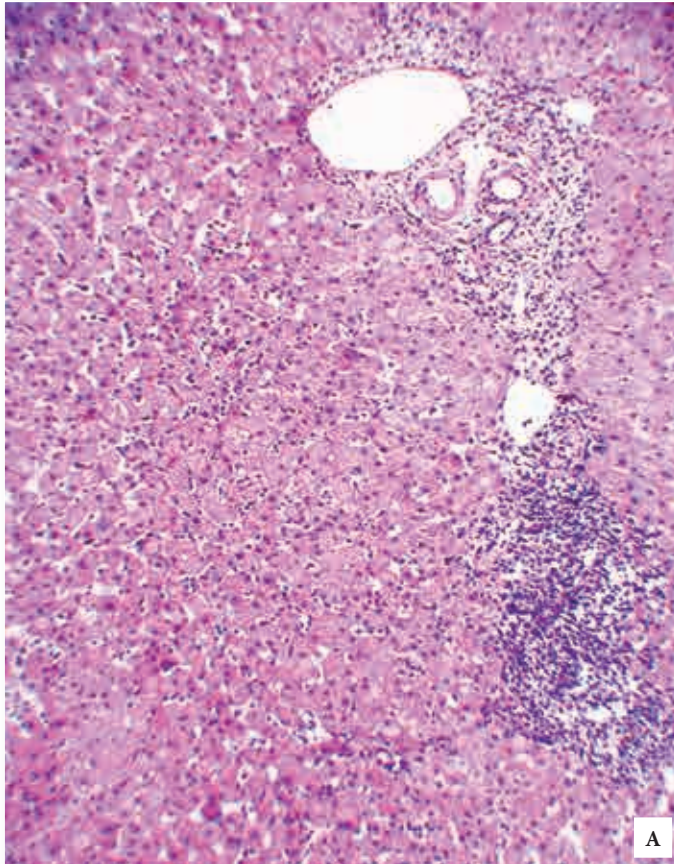
ЛИТЕРАТУРА

1. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчевыводящих путей, практическое руководство. — М.: ГЭОТАР-Мед, 2002. — 864 с.
2. Vose J. M., Chiu B. C., Cheson B. D. et al. Update on epidemiology and therapeutics for non, Hodgkin's lymphoma // *Hematology*. — 2002. — Vol. 2. — P. 241–262.
3. Beral V., Peterman T., Berkelman R., Jaffe H. AIDS-associated non-Hodgkin lymphoma // *Lancet*. — 1991. — Vol. 338. — P. 884–885.
4. Alizadeh A. A., Eisen M. B., Davis R. E. et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling // *Nature*. — 2000. — Vol. 403. — P. 503–511.
5. Wotherspoon A. C. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma // *Brit. Med. Bull.* — 1998. — № 54. — P. 79–85.
6. Swerdlow A. J. Epidemiology of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma // *Europ. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. — 2003. — Vol. 30. — P. S3–12.
7. Maor M. H., Velasquez W. S., Fuller L. M. et al. // *J. Clin. Oncolog.* — 1990. — № 8. — P. 266.
8. Conconi A., Martinelli G., Thieblemont C., Ferreri A. J. et al. Clinical activity of rituximab in extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type // *Blood*. — 2003. — Vol. 102, № 8. — P. 2741–2745.
9. Кулиш С. М. Особенности морфологического исследования лимфом в соответствии с положениями классификации ВОЗ // *Новости медицины и фармации*. — 2007. — № 12 (218).
10. Gospodarowicz M., Bush R., Brown T. et al. // *Int J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1983. — № 9. — P. 3–9.
11. Козарезова Г. И., Ратнер Г. П., Кавицкий С. И. *Новости лучевой диагностики*. — 1998. — № 5. — С. 10–11.
12. Круглова Г. В., Финогенова И. А. *Новое в онкологии* // *Сборник научных трудов*/Под ред. И. В. Поддубной, Н. А. Огнерубова. — Воронежский университет, 1997. — Вып. 2. — С. 6–11.
13. Поддубная И. В. и др. // *Современная онкология*. — 2001. — Т. 3, № 2. — С. 44–47, 57–61.



ИЛЛЮСТРАЦИИ К СТАТЬЕ

**ГЕНЕРАЛИЗОВАННАЯ В-КЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА МАРГИНАЛЬНОЙ ЗОНЫ,
ПРОТЕКАЮЩАЯ ПОД МАСКОЙ ХРОНИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ**



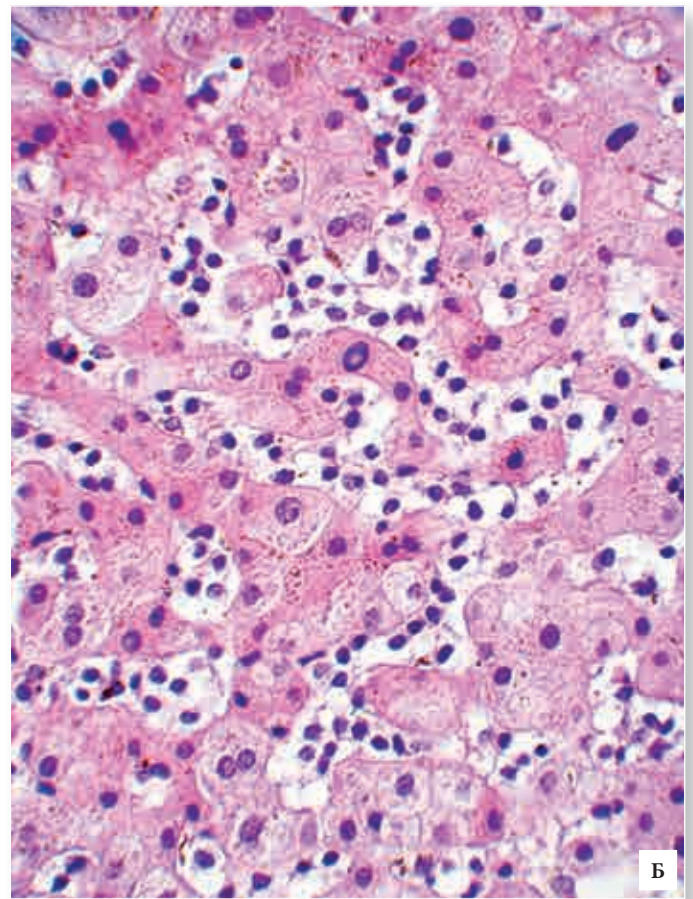
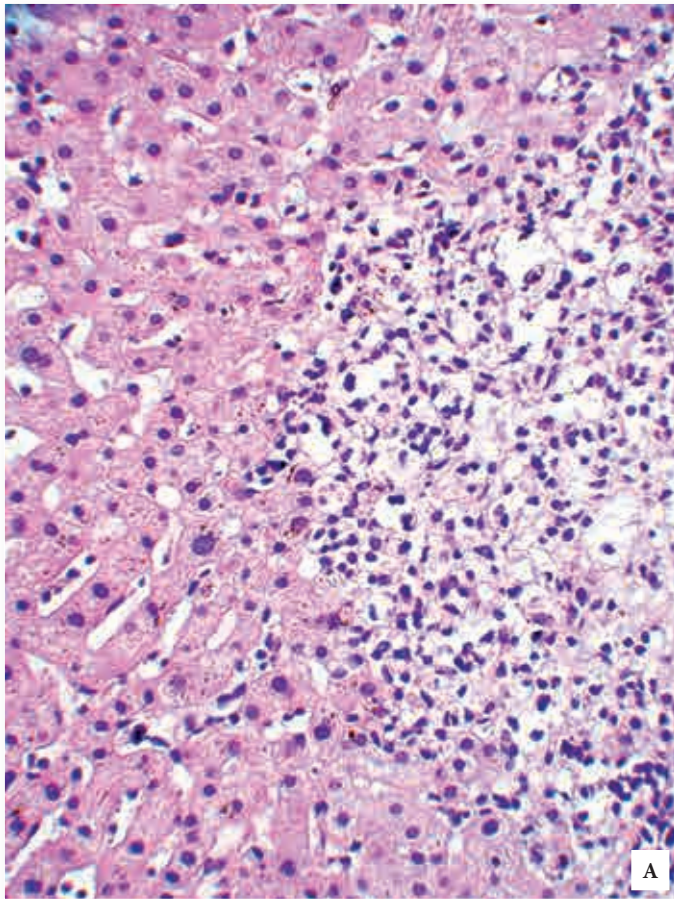


Рис. 2. Гистологическая картина печени у больного с генерализованной В-клеточной лимфомой: А — неравномерная лимфоцитарная инфильтрация портальных трактов. $\times 120$; Б — расширенные синусоиды заполнены скоплениями лимфоцитов. $\times 250$; В — атипичные лимфоциты среди клеток, инфильтрирующих портальный тракт. $\times 250$; Г — атипичные лимфоциты в просвете синусоидов. $\times 500$. Окраска гематоксилином и эозином