

Ритуксимаб в лечении нодальной В-клеточной лимфомы маргинальной зоны, болезни Шёгрена и аутоиммунного гепатита

О.А. Логвиненко, В.И. Васильев, А.М. Ковригина¹, Н.В. Кокосадзе¹, И.В. Гайдук², Б.В. Митриков², М.В. Маевская³, Е.Л. Насонов

ГУ Институт ревматологии РАМН

¹ГУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН

²Московский государственный медико-стоматологический университет

³Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Москва

Резюме

Представлен случай применения ритуксимаба в терапии нодальной В-клеточной лимфомы маргинальной зоны, болезни Шёгрена и аутоиммунного гепатита.

Ключевые слова: болезнь Шёгрена, лимфома, аутоиммунный гепатит, ритуксимаб

Аутоиммунный гепатит (АГ) — редкое хроническое заболевание печени неизвестной этиологии, характеризуется наличием значительного количества определенных аутоантител, гипергаммаглобулинемией и хорошим ответом на иммуносупрессивную терапию [2]. При гистологическом исследовании печени обнаруживаются гепатоцеллюлярный некроз и лимфоплазмноклеточная инфильтрация. Частота ассоциации АГ и синдрома Шёгрена точно не установлена, в литературе встречаются единичные описания случаев [18,19]. Традиционная иммуносупрессивная терапия, используемая при АГ, не включает ритуксимаб (Мабтеру). Известен случай благоприятного влияния ритуксимаба (РТ) на клинические проявления гепатита при лечении пациентки, имевшей идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру и АГ [15]. Мы представляем наблюдение больной, у которой при сочетании АГ с печеночноклеточной недостаточностью, болезни Шёгрена (БШ) с криоглобулинемическим васкулитом и нодальной В-клеточной лимфомы маргинальной зоны РТ явился препаратом выбора.

Больная П.И.Я., 1967 г.р. (40 лет), 14.02.08 поступила в ГУ Институт ревматологии с жалобами на общую слабость, желтушность кожи, наличие массивного подчелюстного образования, сухость рта. Заболела в августе 2007г., когда появилось опухолевидное образование в правой околоушной железе, затем началось увеличение подчелюстных лимфоузлов слева. С ноября 2007г. отмечалось повышение температуры до 37,2°C, слабость, снижение массы тела (до 10 кг), рецидивирующие мелкоочечные геморрагические высыпания на голенях, сухость рта, прекращение менструального цикла, лабиль-

ность настроения, апатия, нарушение ритма сна. С начала января 2008г. — желтуха и асцит. С 28.01 по 14.02 находилась на стационарном обследовании в отделении гепатологии клиники им. В.Х. Василенко: выявлен гепатит с печеночноклеточной недостаточностью, признаки цирроза печени и портальной гипертензии (на основании компьютерной томографии). По данным обследования — общий белок 72 г/л (альбумины 31% [норма 54-66], γ-глобулины 51% [норма 13-22]), общий билирубин 9,0 мг/дл [норма до 1,0], (прямой билирубин 4,2 мг/дл), аспартатаминотрансфераза (АСТ) 1165 Ед/л [норма до 40], аланинаминотрансфераза (АЛТ) 319 Ед/л [норма до 40], γ-глутамилтрансфераза (ГГТП) 67 Ед/л [норма до 50], щелочная фосфатаза (ЩФ) 160 Ед/л [норма до 306], протромбиновый индекс (ПТИ) 57% [норма 93-107], фибриноген 1,5 г/л [норма 2-4] маркеры гепатитов В и С — HCVAb (-), HBsAg (-), HBeAb (-), HBcorAb(сумм) (+), HBcorAb(IgM) (-); АНФ 1/40, антигладкомышечные антитела 1/80, антимитохондриальные антитела — отр. В ан. мочи — билирубин (+), уробилин (+). При компьютерной томографии обнаружена инфильтрация легочной паренхимы, прилежащая к костальной плевре, в С3 и С4 сегментах правого легкого, лимфоузлы аксиллярные до 10 мм, внутригрудные — до 8 мм; асцит, печень увеличена, с неровными, бугристыми контурами, плотность паренхимы диффузно снижена, структура неоднородная, спленомегалия, воротная вена 14,1 мм (норма до 14), селезеночная вена — 10 мм (норма до 5), реканализированная пупочная вена (4,7 мм), спленогастральные, спленоренальные анастомозы. Учитывая наличие массивного конгломерата лимфоузлов в подчелюстной области, больная была проконсультирована в Гематологическом научном центре РАМН, заключение: «не представляется возможным исключить лимфопролиферативное забо-

ление (Лимфогранулематоз у больной с циррозом печени? Генерализованная лимфома с поражением печени?). Рекомендуется проведение биопсии лимфоузла». Из отделения гепатологии клиники им. В.Х. Василенко больная была переведена в ГУ Институт ревматологии РАМН с диагнозом: «Синдром Шёгрена? Генерализованная лимфома с поражением лимфоузлов, легких, печени?» для уточнения характера заболевания.

При поступлении привлекала внимание выраженная эмоциональная лабильность пациентки, сонливость. При объективном обследовании отмечена нормальная температура тела, в области правой околоушной железы пальпировался лимфоузел до 1,5 см в диаметре, значительно увеличенные подчелюстные лимфоузлы слева (рис.1) и небольшие аксиллярные лимфоузлы (до 1 см), иктеричность склер, твердого и мягкого нёба, желтушность кожи, «печеночные» ладони, мелкоточечные геморрагии и экхимозы на голенях, кровоточивость десен, ненапряженный асцит, плотный, болезненный край печени, выступающий на 1 см из-под реберной дуги. Выявлены стоматологические (хронический паренхиматозный паротит, ксеростомия III ст.) и офтальмологические (сухой конъюнктивит – тест Ширмера OD 1 мм, OS 3 мм) признаки синдрома Шёгрена, а также субатрофический ринит. По данным лабораторного обследования: билирубин общий 113 мкмоль/л (норма до 20,5), прямой – 59 мкмоль/л (норма до 5,1), АЛТ 316 ед/л, АСТ 349 ед/л, [АСТ/АЛТ=1,1], ГГТП 53 ед/л, ЩФ 253 ед/л, ПТИ 44%, СОЭ 18 мм/ч, общий белок 75 г/л, альбумины 44%, α 1-глобулины 2%, γ -глобулины 41%, РФ 174 МЕ/мл (норма до 15), АНФ 1/640 (норма < 1/160), анти-Ro > 200 Ед/мл (норма до 25), анти-La 187 Ед/мл (норма до 25), анти-ДНК 32 Ед/мл (норма до 20), криоглобулины +4, или 0,205 ед. опт. пл. (норма до 0,016), C_3 0,44 г/л (норма 0,5-0,9), C_4 0,07 г/л (норма 0,1-0,4), перинуклеарные анти-нейтрофильные антитела (п-АНЦА) 1/160 (норма < 1/20), антитела к миелопероксидазе – 3,2 Ед/мл (норма до 5,0), цитоплазматические АНЦА – отр, антимитохондриальные антитела (АМА-М2) 46 Ед/мл (норма до 10) [иммуноферментный метод], антимитохондриальные антитела 1/20 и антитела к гладким мышцам, к микросомам печени и почек – отр [иммунофлюоресцентный метод], моноклональная секреция в сыворотке крови IgMk следовая и белок Бенс-Джонса (BJk) 0,66 г/сут в моче, IgA 369 МЕ/мл (норма 55-250), IgM 2085 МЕ/мл (норма 60-405), IgG 448 МЕ/мл (норма 95-235), в периферической крови лимфоциты CD19+ 13,1% (норма 5-15). Маркеры гепатитов В и С не обнаружены: HCV Ab – отр, HBs Ag – отр, anti-HBc IgG – отр, anti-HBc IgM – отр, HBe Ag – отр, anti-HBe Ab – отр, ДНК вируса гепатита В – отр, anti-HBs Ab – положительные.

Биопсия подчелюстных лимфоузлов была проведена в день поступления. На следующий день

Рисунок 1

МАССИВНОЕ УВЕЛИЧЕНИЕ ПОДЧЕЛЮСТНЫХ ЛИМФОУЗЛОВ

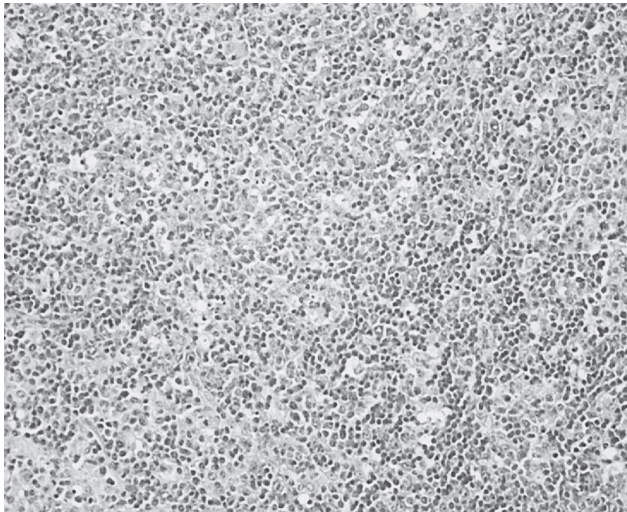


усилились психические нарушения (возбуждение, тревожность, плаксивость), и произошло усугубление печеночной энцефалопатии (неадекватность поведения, дезориентированность, нечеткость речи, выраженная спутанность сознания, реакция только на громкие простые инструкции). Немедленно начата терапия дексаметазоном 80 мг в/в капельно и лактулозой внутрь и в клизмах с хорошим результатом относительно психического статуса.

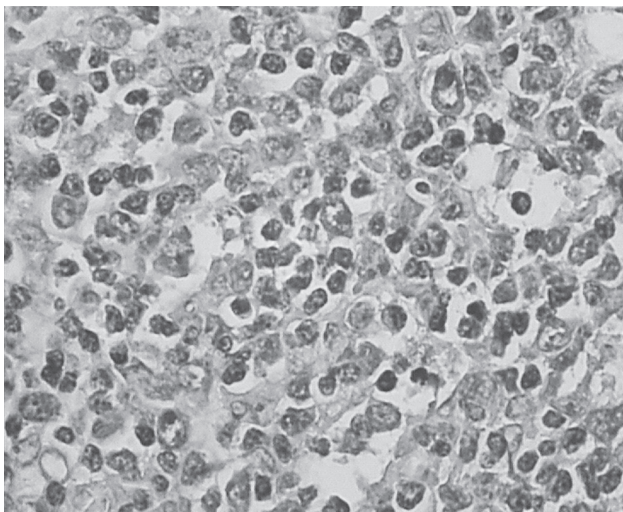
На основании цитологического, гистологического и иммуногистохимического исследования биопсированных лимфоузлов диагностирована нодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны (рис. 2, 3).

Вышеизложенные данные обследования позволили сформулировать диагноз: Хронический аутоиммунный гепатит, печеночноклеточная недостаточность (печеночная энцефалопатия, желтуха, нарушение коагуляционного гемостаза), внепеченочные проявления (лихорадка, легочные инфильтраты, аменорея). Цирроз печени, портальная гипертензия (асцит, спленомегалия, портосистемные анастомозы). Болезнь Шёгрена, хр. паренхиматозный паротит, ксеростомия III ст., сухой хр. конъюнктивит, гипопаракризия III ст., субатрофи-

Рисунок 2
ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЛИМФОУЗЛА
ОБЩИЙ ВИД ПОРАЖЕННОГО ЛИМФОУЗЛА
(ОКРАСКА ГЕМАТОКСИЛИН-ЭОЗИН). СТИРАНИЕ
РИСУНКА СТРОЕНИЯ ЛИМФОУЗЛА ЗА СЧЕТ
ПОЛИМОРФНОКЛЕТОЧНОГО ИНФИЛЬТРАТА ИЗ
ЛИМФОИДНЫХ КЛЕТОК НЕБОЛЬШОГО РАЗМЕРА,
СРЕДИ КОТОРЫХ ВСТРЕЧАЮТСЯ БОЛЕЕ КРУПНЫЕ
КЛЕТКИ, КЛЕТКИ ТИПА МОНОЦИТОИДНЫХ
В-ЛИМФОЦИТОВ.



увеличение x 63

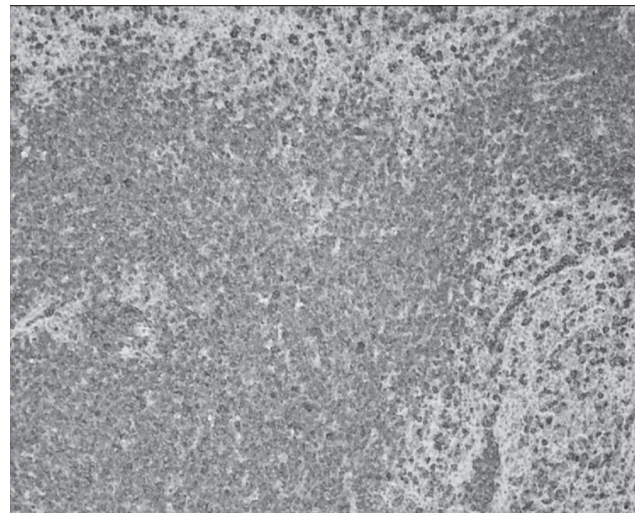


увеличение x 200

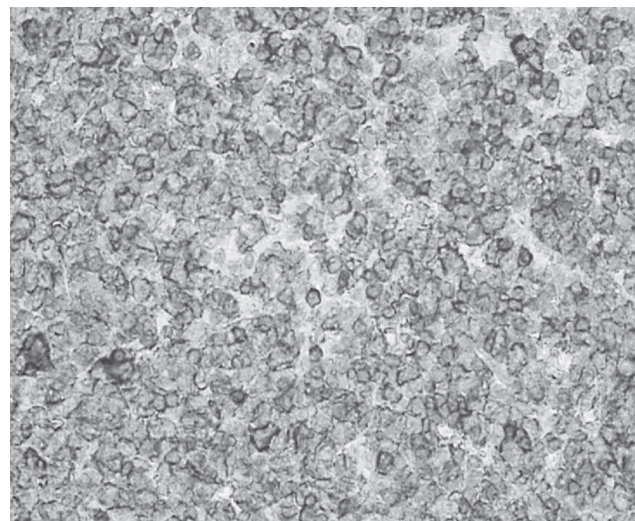
ческий ринит, криоглобулинемический васкулит. Нодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны, поражение подчелюстных, внутрижелезистых (правой околоушной железы), аксиллярных, внутригрудных лимфоузлов.

Лечение проводилось метипредом 24 мг/день с последующим снижением до 16 мг/день, ритуксимабом (Мабтерой) 500 мг в/в капельно еженедельно №4 с премедикацией метипредом по 500 мг. Терапия также включала лактулозу, альбумин, свежемороженную одноклеточную плазму, небольшие дозы верошпирона. После первой инфузии ритуксимаба существенно уменьшились в размерах подчелюст-

Рисунок 3
ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ЛИМФОУЗЛА В-КЛЕТКИ (CD20+) ОПУХОЛЕВОГО
ИНФИЛЬТРАТА



увеличение x 63

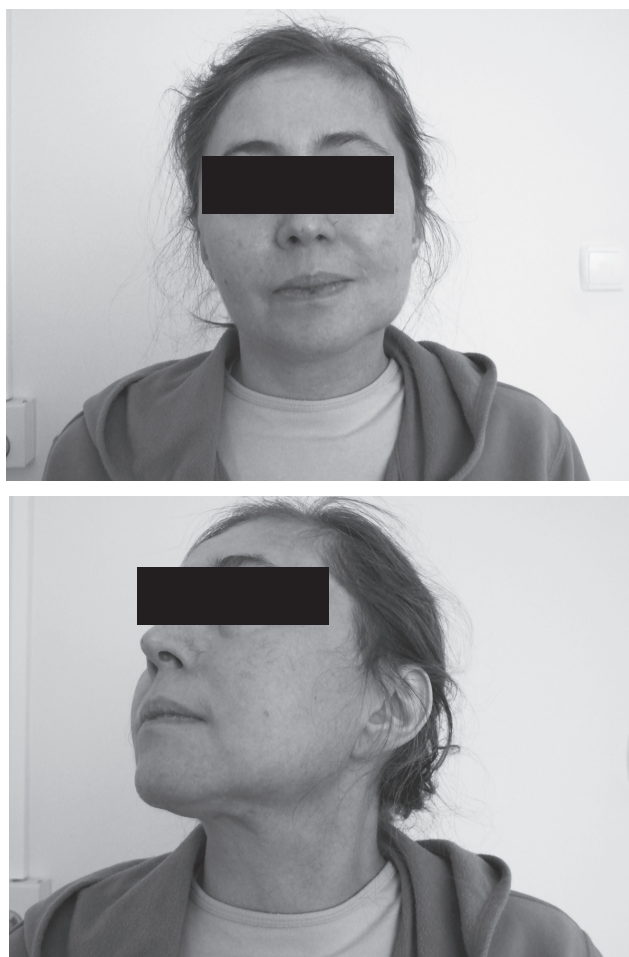


увеличение x 200

ные лимфоузлы, при последующих инфузиях лимфаденопатия полностью регрессировала (рис. 4). К концу госпитализации исчезла желтушность кожи, значительно уменьшилась иктеричность склер, регрессировали петехиальные высыпания на голенях, не появлялись новые экхимозы, купировались явления печеночной энцефалопатии, уменьшились размеры печени, количество асцитической жидкости (по данным компьютерной томографии), инфильтративные изменения в правом легком (рис. 5 и 6), кроме того, отмечена положительная лабораторная динамика. Результаты лечения, оцененные через 1 и 6 недель после окончания терапии ритуксимабом, суммированы в табл. 1.

Существует балльная система диагностики АГ, предложенная Международной группой по изучению этого заболевания [20]. Согласно этой системе, сумма диагностических параметров в нашем случае

Рисунок 4
ПОЛНОЕ ИСЧЕЗНОВЕНИЕ УВЕЛИЧЕННЫХ
ЛИМФОУЗЛОВ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ



составляет 17 баллов, что соответствует диагнозу «определенного» АГ: женский пол, отсутствие недавнего приема гепатотоксических лекарств, злоупотребления алкоголем, сывороточных маркеров вирусных гепатитов, повышение уровня γ -глобулинов более чем в 1,5 раза по сравнению с нормой, повышение титров АНФ $> 1/80$, значительное преобладание активности АЛТ, АСТ над ЩФ, наличие других аутоантител (п-АНЦА), сопутствующего аутоиммунного заболевания, хороший ответ на иммуносупрессивную терапию. Безусловно, желательно было бы иметь морфологическую верификацию диагноза АГ и цирроза печени, но в данном случае это не представлялось возможным, учитывая высокий риск печеночного кровотечения и имеющиеся признаки печеночной энцефалопатии. Даже такое минимальное вмешательство, как биопсия лимфоузла, привело к моментальной прогрессии печеночной энцефалопатии.

При диагностике АГ обязательно рассматриваются другие возможные причины поражения печени: вирусные, лекарственные, алкогольные, метаболические [3]. В результате двукратного обследования вирусная природа гепатита была исключена. Помимо этого, соотношение АСТ к АЛТ составляло более 1, тогда как при вирусных гепатитах этот

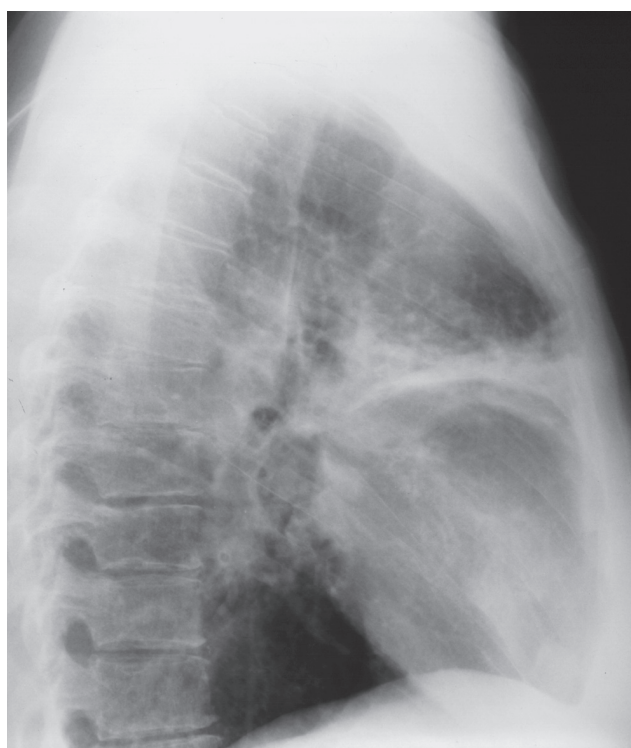
Таблица 1
ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНЫХ
ПРИЗНАКОВ В РЕЗУЛЬТАТЕ ЛЕЧЕНИЯ

Признак	До лечения	После лечения через 1 нед	через 6 нед
Эмоциональные нарушения	+	-	-
Лимфаденопатия	+	-	-
Желтуха (кожа/склеры)	+ / +	- / ↓↓	-
Геморрагии на коже	+	-	-
Асцит	+	↓↓	↓↓
Печень	+1 см	По краю реберной дуги	По краю реберной дуги
Билирубин, мкмоль/л (общий/прямой)	113 / 59	90 / 35	54/18
АЛТ, ед/л	316	108	51
АСТ, ед/л	349	51	58
ПТИ, %	44	81	80
Общий белок, г/л	75	51	58
Альбумины, %	44	51	40
γ -глобулины, %	41	25	27
РФ, МЕ/мл	174	34	23
АНФ	1/640	1/1280	1/1280
Криоглобулины, ед. опт. пл.	0,205	0,087	0,115
п-АНЦА	1/160	1/160	1/160
Анти-ДНК, Ед/мл	32	13	1,5
СЗ, г/л	0,44	0,5	0,8
С4, г/л	0,07	0,05	0,07
АМА-M2, Ед/мл	46	2,2	3,5
Моноклональный IgMk и BJk	+	+	+
IgA, МЕ/мл	369	148	145
IgM, МЕ/мл	2085	346	340
IgG, МЕ/мл	448	133	138
CD19+, %	13,1	0,3	0,3

коэффициент де Ритиса ниже единицы, так как преобладает повышение активности АЛТ [2,7]. Для АГ также характерна более значимая гипергаммаглобулинемия [7].

Вопрос лимфомного поражения печени был сразу сомнителен. Маловероятно, чтобы нодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны низкой степени злокачественности, склонная к индолентному течению, параллельно с поражением лимфоузлов метастазировала в печень, причем с диффузным ростом. К тому же вовлечение печени при этом типе лимфом встречается нечасто — около 4% [11]. Первичная экстранодальная лимфома маргинальной зоны МАЛТ-типа, локализующаяся в печени — крайне редкое заболевание (0,7%), также относится к группе лимфом индолентного течения [1]. Диффузная инфильтрация печени опухолевыми лимфоцитами возможна, но приводит прежде всего

ДИНАМИКА РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ЛЕГКИХ А) ДО ЛЕЧЕНИЯ – НАЛИЧИЕ ИНФИЛЬТРАТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ПРАВОМ ЛЕГКОМ



А) до лечения — наличие инфильтративных изменений в правом легком

Б) после лечения — исчезновение инфильтративных изменений в правом легком

к внутрипеченочному холестазу [3]. Кроме того известно, что именно для АГ характерно быстрое и параллельное развитие цирроза печени [3,7].

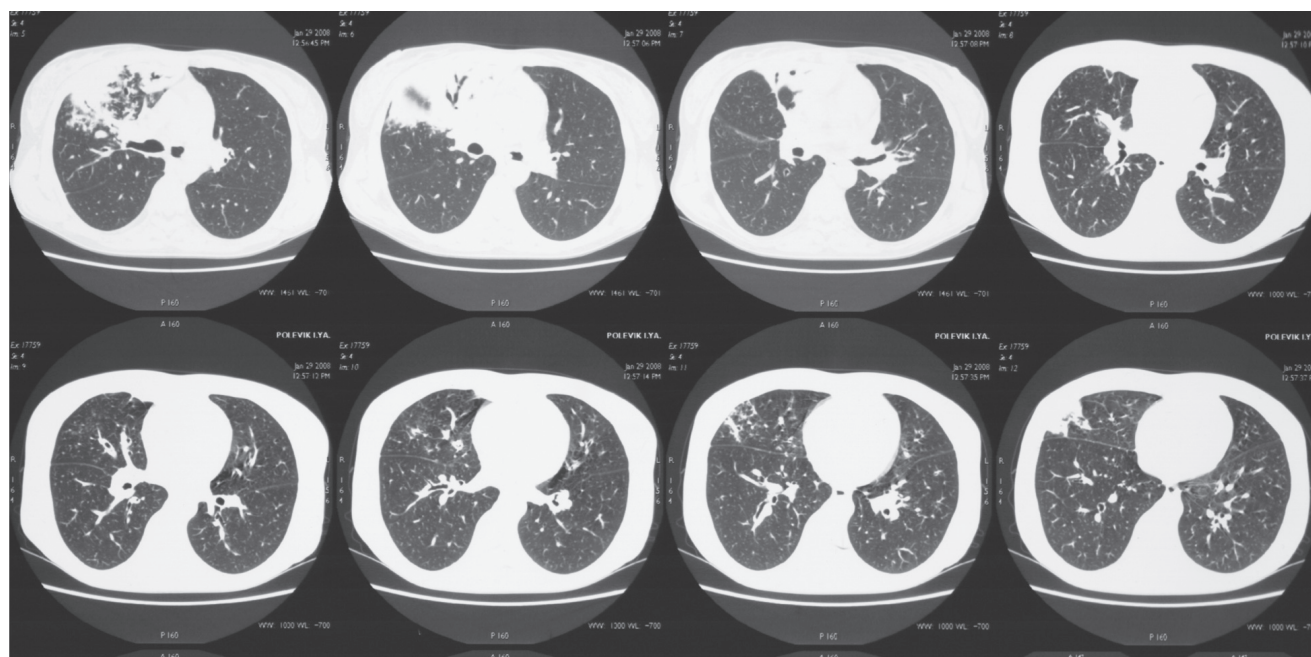
Поражение печени при БШ, как правило, субклиническое и представлено преимущественно билиарными нарушениями, гистологически соответствующими первой стадии первичного билиарного цирроза [16].

В данном случае был поставлен диагноз болезни, а не синдрома Шёгрена, учитывая следующие обстоятельства: во-первых, наличие помимо

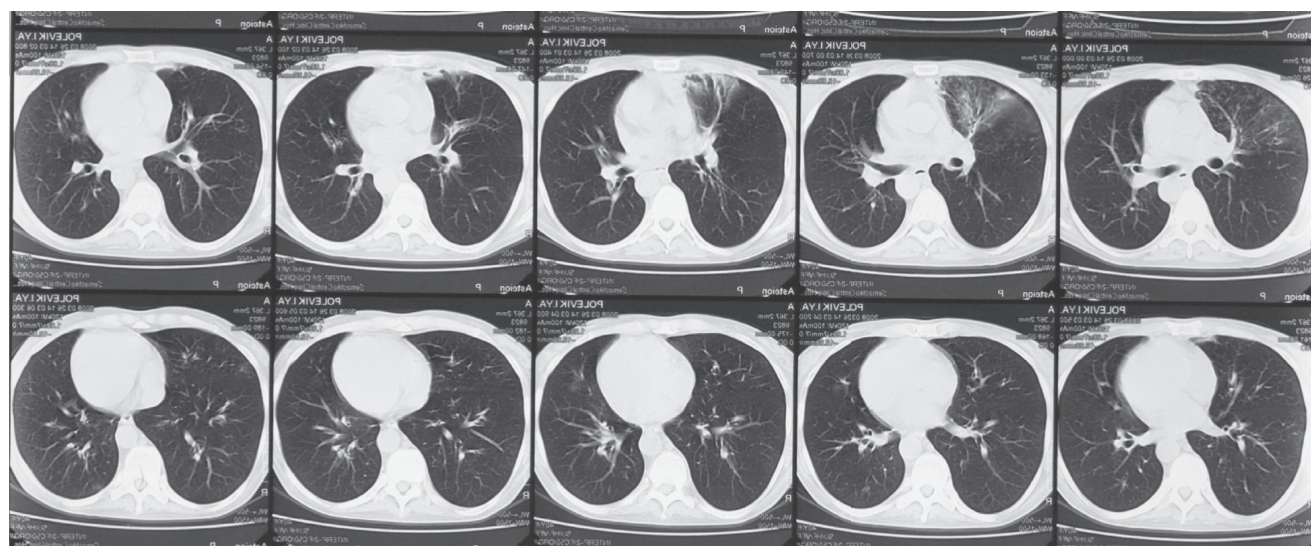
анти-Ro еще и анти-La антител, во-вторых, развитие тяжелой ксеростомии в начале заболевания, в-третьих, присутствие смешанной моноклональной криоглобулинемии в сочетании с лимфомой маргинальной зоны. Известно, что высокая частота встречаемости злокачественных лимфом характерна именно для болезни, а не синдрома Шёгрена [17].

Литературные данные о характере лимфоидной инфильтрации в печени при АГ неоднозначны. Существуют работы, в которых демонстрируется преобладание Т-лимфоцитов [5,12]. Часть авторов указывают на значительное количество В-клеток в мононуклеарном инфильтрате [3,6]. В одной из работ оценивался лимфоидный инфильтрат у боль-

ДИНАМИКА ЛЕГОЧНОЙ ИНФИЛЬТРАЦИИ ПО ДАННЫМ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ



А) до лечения



Б) после лечения (в зеркальном отображении)

ных с АГ при наличии и отсутствии цирроза [6]. Было показано, что соотношение Т- и В-лимфоцитов у больных без цирроза печени было одинаковым (42% и 43% соответственно), тогда как с развитием цирроза количество Т-клеток увеличивалось (54% Т-лимфоцитов и 36% В-лимфоцитов), причем процент Т-лимфоцитов в двух группах больных отличался значимо ($p < 0,01$). Многие авторы сходятся во мнении о присутствии большого количества плазматических клеток в воспалительном инфильтрате [2,3,5]. Принимая во внимание высокий уровень аутоантител, В-клеточного активирующего фактора и превалирование Th2-зависимых цитокинов в циркуляции, роль В-лимфоцитов при АГ несомненна [4, 14].

Использование анти-В клеточной терапии при аутоиммунном поражении печени оправдано, что демонстрируется описанием как нашего наблюдения, так и зарубежными публикациями [15]. Бесспорно, своё значение имеют и глюкокортикоиды, но их эффект не бывает быстрым [3,8]. Разрешение клинических и биохимических признаков тяжелого АГ при стандартной терапии глюкокортикоидами у 60% больных достигалось после 6-ти месяцев терапии [3], тогда как в нашем случае эффект наблюдался в течение одного месяца лечения. РТ оказывает моментальное влияние на размеры околоушных слюнных желез и лимфоузлов, пораженных В-клеточной лимфомой при БШ, но ожидать эффекта относительно отдельных клини-

ческих проявлений, в частности, моноклональной секреции иммуноглобулинов и криоглобулинемического васкулита, непосредственно после прекращения терапии преждевременно. Таким образом, в нашем случае в результате лечения достигнута клиническая ремиссия В-клеточной лимфомы и криоглобулинемического васкулита, а также клинико-лабораторное улучшение АГ. Следует отметить, что контролировать течение АГ только анти-В клеточной терапией вряд ли удастся, учитывая наличие и Т-клеточной инфильтрации. Было бы разумно использование универсального иммуносупрессивного препарата. Стандартное лечение АГ предполагает монотерапию глюкокортикоидами или их комбинацию с азатиоприном, в качестве альтернативных препаратов значатся циклоспорин, такролимус, микофенолата мофетил [8,9,10,13]. Известны отдельные случаи удачного применения потенциально гепатотоксичных средств – циклофосфана и метотрексата [8]. В связи с наличием у нашей пациентки помимо гепатита и васкулита

нодальной В-клеточной лимфомы маргинальной зоны, думается, что целесообразно было бы использование в дальнейшем антилимфопрлиферативного препарата, в частности, лейкерана, который применяется для лечения этого типа лимфом [1].

Сосуществование трёх заболеваний, фульминантное течение АГ с формированием печеночноклеточной недостаточности и цирроза печени изначально обуславливало неблагоприятный прогноз и ограничивало терапевтические возможности. Внедрение в практику аутоиммунных заболеваний анти-В клеточной терапии, которая давно и с успехом применяется в онкогематологии при В-клеточных опухолях, помогает разрешить клинические ситуации, в которых стандартная цитостатическая терапия неприемлема. В данном случае использование РТ, в первую очередь ориентированного на нодальную В-клеточную лимфому маргинальной зоны, позволило параллельно оптимизировать течение АГ и криоглобулинемического васкулита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Поддубная И.В., Москаленко О.А., Балакирева Ю.Н. Неходжкинские лимфомы маргинальной зоны. *Соврем. онкол.*, 2006, 1, online.
2. Подымова С.Д. Болезни печени. *Рук. для врачей.* М., Медицина, 2005, 767.
3. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. *Практич. рук., пер. с англ, под ред. Анросиной З.Г., Мухина Н.А. М., Гэотар Медицина*, 1999, 864.
4. Czaja A., Manns M., McFarlane I. et al. Autoimmune hepatitis: the investigational and clinical challenges. *Hepatology*, 2000, 31, 1194-1200.
5. Eggink H., Houthoff H., Huitema S. et al. Cellular and humoral immune reactions in chronic active liver disease. *Lymphocyte subsets in liver biopsies of patients with untreated idiopathic autoimmune hepatitis, chronic active hepatitis B and primary biliary cirrhosis.* *Clin. Exp. Immunol.*, 1982, 50, 17-24.
6. Fargion S., Sangalli G., Ronchi G. et al. Evaluation of T and B lymphocytes in liver infiltrates of patients with chronic active hepatitis. *J. Clin. Pathol.*, 1979, 32, 344-350.
7. Ferrari R., Pappas G., Agostinelli D. et al. Type 1 autoimmune hepatitis: patterns of clinical presentation and differential diagnosis of the acute type. *Q. J. Med.*, 2004, 97, 407-412.
8. Heneghan M., McFarlane I. Current and novel immunosuppressive therapy for autoimmune hepatitis. *Hepatology*, 2002, 35, 7-13.
9. Johnson P., McFarlane I., Williams R. Azathioprine for long-term maintenance of remission in autoimmune hepatitis. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 333, 958-963.
10. Larsen F., Vainer B., Eefsen M. et al. Low-dose tacrolimus ameliorates liver inflammation and fibrosis in steroid refractory autoimmune hepatitis. *World J. Gastroenterol.*, 2007, 13, 3232-3236.
11. Lodenkemper K., Longerich T., Hummel M. et al. Frequency and diagnostic patterns of lymphomas in liver biopsies with respect to the WHO classification. *Virchows Arch.*, 2007, 450, 493-502.
12. Lohr H., Manns M., Kyriatsoulis A. et al. Clonal analysis of liver-infiltrating T cells in patients with LKM-1 antibody-positive autoimmune chronic active hepatitis. *Clin. Exp. Immunol.*, 1991, 84, 297-302.
13. Manns M., Vogel A. Autoimmune hepatitis, from mechanisms to therapy. *Hepatology*, 2006, 43, S132-S144.
14. Migita K., Abiru S., Maeda Y., et al. Elevated serum BAFF levels in patients with autoimmune hepatitis. *Hum. Immunol.*, 2007, 68, 586-591.
15. Santos E., Arosemena L., Ruez L. et al. Successful treatment of autoimmune hepatitis and idiopathic thrombocytopenic purpura with the monoclonal antibody, rituximab: case report and review of literature. *Liver Int.*, 2006, 26, 625-629.
16. Skopouli F., Barbatis C., Moutsopoulos H. Liver involvement in primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology*, 1994, 33, 745-748.
17. Voulgarelis M., Dafni U., Isenberg D. et al. Malignant lymphoma in primary Sjogren's syndrome. A multicenter, retrospective, clinical study by the European Concerted Action on Sjogren's syndrome. *Arthr. Rheum.*, 1999, 42, 1765-1772.
18. Wada M., Kamimoto H., Park S. et al. Autoimmune hepatitis concomitant with hypergammaglobulinemic purpura, immune thrombocytopenia, and Sjogren's syndrome. *Intern. Med.*, 2001, 40, 308-311.
19. Yamaike N., Saigo K., Imoto S. et al. Autoimmune hepatitis accompanied by idiopathic thrombocytopenic purpura and Sjogren's syndrome. *Intern. Med.*, 2002, 41, 72.

20. Zachou K., Rigopoulou E., Dalekos G. Autoantibodies and autoantigens in autoimmune hepatitis: important

tools in clinical practice and to study pathogenesis of the disease. *J. Autoimmune Dis.*, 2004, 1, 2-19.

Поступила 13.05.08

Abstract

O.A. Logvinenko, V.I. Vasiljev, A.M. Kovrigina, N.V. Kokosadse, I.V. Gaiduk, B.V. Mitrikov, M.V. Maevskaya, E.L. Nasonov

Rituximab in the treatment of nodal B- cell marginal zone lymphoma, primary Sjogren's syndrome and autoimmune hepatitis

A case of nodal B- cell marginal zone lymphoma, primary Sjogren's syndrome and autoimmune hepatitis treated with rituximab is presented.

Key words: *primary Sjogren's syndrome, lymphoma, autoimmune hepatitis, rituximab*