

УДК 616.-006.441.-076.5

**И.Б. Ковынев, Т.И. Поспелова, Т.А. Агеева, М.И. Лосева,  
Е.Н. Воропаева, Н.Ю. Дьячкова**

## ЧАСТОТА И СТРУКТУРА НЕХОДЖКИНСКИХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЛИМФОМ В НОВОСИБИРСКЕ, НСО И ГОРОДАХ СИБИРСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА

ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет,  
Новосибирский городской гематологический центр  
Городской центр иммуноморфологической диагностики опухолей

Обследовано 764 пациента с неходжкинской злокачественной лимфомой — жителей Сибирского федерального округа и Казахстана. Впервые подробно изучена структура и частота заболеваемости основными клинико-иммуноморфологическими вариантами лимфом в соответствии с классификацией ВОЗ на территории. Показана роль иммуноморфологической диагностики с использованием широкой панели моноклональных антител. Подтверждено ключевое значение изучения совокупности клинических, морфологических, иммунофенотипических и генетических признаков для верификации варианта лимфомы, что является обязательным условием подбора адекватной программы лечения и исхода заболевания.

**Ключевые слова:** Неходжкинская лимфома, иммуноморфология, классификация лимфом ВОЗ, эпидемиология лимфом

Новосибирская область и г. Новосибирск входят в число административных территорий, неблагоприятных по заболеваемости злокачественными новообразованиями, в том числе опухолями крови. По данным облкомстата, за 20 лет число онкологических больных в НСО возросло вдвое. При этом по городу Новосибирску ежегодная заболеваемость составляет 440 случаев на 100 тысяч населения, тогда как средний показатель по России

— 385 человек на 100 тысяч. Заболеваемость опухолями крови с 1987 года по 2005 год увеличивалась темпами, опережающими общую онкологическую заболеваемость ~ в 4,5 раза (с 3,2 до 14,2 на 100 тысяч населения), преимущественно за счет лейкозов и лимфом (Рис. 1).

Основная динамика роста обеспечивается злокачественными лимфомами, среди которых ведущие позиции в последние годы занимают неходж-

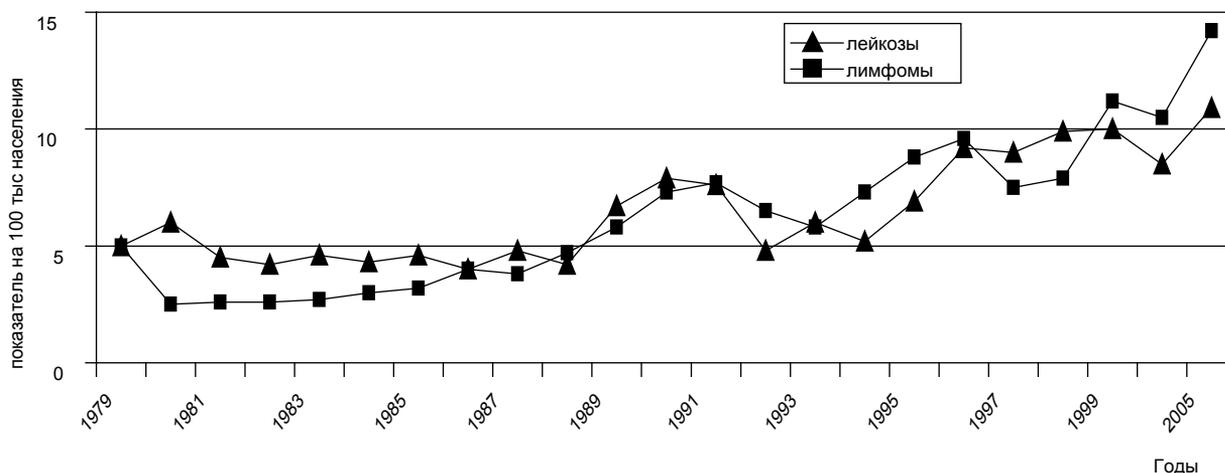


Рис. 1. Динамика заболеваемости лимфомами и лейкозами у населения г. Новосибирска (1979-2005 гг.) (Е.В. Козяева и соавт. 2005 г.)

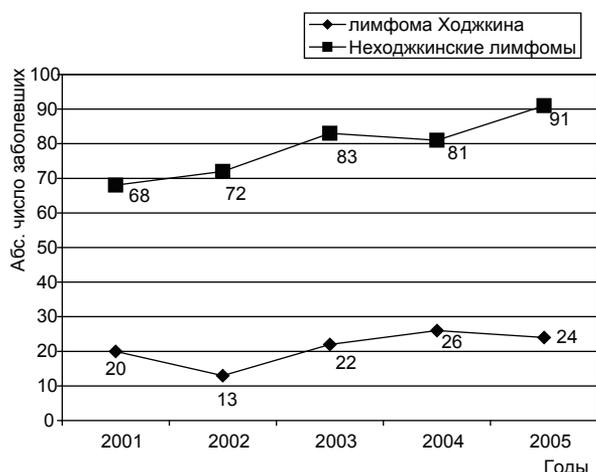


Рис. 2. Динамика первичной заболеваемости ЛГМ и НХЗЛ по г. Новосибирску (2002-2005 гг.)

кинские злокачественные лимфомы. Первичная заболеваемость НХЗЛ в 2,5-4 раза превышает заболеваемость лимфомой Ходжкина (Рис. 2) и составляет основу неблагоприятных тенденций роста лимфоидных неоплазий.

Одна из особенностей этих опухолей — высокий удельный вес лиц молодого, трудоспособного возраста и детей (57,5% больных имеют возраст до 40 лет). Этот контингент отличается преобладанием высокоагрессивных НХЗЛ [1, 2].

Исследования причин указанной динамики показали, что она обусловлена неблагоприятной экологической ситуацией в г. Новосибирске и Сибирском федеральном округе в целом и совпадает с пиками промышленных выбросов с отсрочкой эффекта на 7-10 лет.

Вопросы эпидемиологии отдельных вариантов НХЗЛ изучены недостаточно, в литературе отсутствуют данные о распространенности неходжкинских лимфом в Сибирском федеральном округе, НСО и г. Новосибирске.

Целью настоящего исследования явилось изучение частоты встречаемости отдельных вариантов неходжкинских злокачественных лимфом, выделенных в соответствии с критериями классификации опухолей лимфоидной ткани ВОЗ.

#### Материалы и методы

Нами проанализированы клинические и патоклинические данные о пациентах с НХЗЛ по историям болезни Городского гематологического центра г. Новосибирска, по амбулаторным картам, выпискам из историй болезни больных из ЛПУ СФО. Исследованы диагностические материалы (стерильные пунктаты, препараты биопсированных лимфоузлов и их отпечатки, трепанобиоптаты и мазки периферической крови) 764 больных. Пациенты — жители Сибирского федерального округа (89,9%), других регионов РФ и

Казахстана (10,1%), обследованные в Центре иммуноморфологической диагностики опухолей г. Новосибирска за период 2000-2006 гг.

Диагноз варианта НХЗЛ выставлялся по критериям современной классификации лимфоидных неоплазий ВОЗ (1999-2000 гг.) в соответствии с неопухолевым аналогом [3].

Средний возраст пациентов был равен  $52,5 \pm 4,5$  года (колебался от 10 до 77 лет), давность заболевания от 2 недель до 3,5 лет. Среди обследованных преобладали лица мужского пола (64%). Большинство пациентов имели III и IV стадию заболевания (78% — лейкомически текущие формы патологии с колебанием уровня опухолевых клеток в костном мозге от 15 до 95%).

Для исследования иммунологического фенотипа опухоли применялся иммуногисто(cito)химический метод с использованием моноклональных антител (МКА) (DAKO, Novacastra, R&D) — против дифференцировочных, линейных антигенов, белков регуляторов апоптоза, пролиферативной активности, гисто- и тканеспецифических антигенов (всего 65 маркеров).

Использовалась следующая диагностическая панель моноклональных антител (МКА) [2]:

1. МКА против антигенов ранних гемопоэтических предшественников: CD34 (клон BIRMA-K3), TdT (клон HT-1), CD33 (клон WM-54), HLA-DR (клон DK22).

2. МКА против Т-клеток: CD1a (M-T102), TCR- $\alpha\beta$  (WT 31), TCR- $\delta\gamma$  (11F2), CD2 (MT910), CD3 (UCHT1), CD4 (MT310), CD5 (DK23), CD7 (DK24), CD8 (DK25), CD10 (SS2/36), CD45RO (UCHL1).

3. МКА против миелоидных антигенов: MPO (MPO-7), CD13 (WM-47).

4. МКА против В-клеточных антигенов: CD19 (HD37), CD20 (B-Ly1), CD23 (MHM6), CD79a (JCB117), антитела против  $\mu$ -цепи Ig (A8B5).

5. МКА против белков-регуляторов апоптоза и онкопротеинов: p-53 (DO7), vcl-2 (клон 100/D5), c-тус онкопротеин (9E11).

6. Маркеры пролиферативной активности: Ki-67 (клон MIB-1).

7. МКА против белка — продукта гена множественной лекарственной резистентности (MDR1) — p-glycoprotein (клон JSB-1),

8. МКА против нелинейных антигенов: CD99 (HO36-1), CD30 (Ber-H2), ALK (ALK-1).

Исследование иммунологического фенотипа опухолевых клеток проводилось с помощью систем визуализации (LSAB+, LSAB2 (DAKO) и др.) по стрептавидин-биотиновой методике, либо — полимерной (En Vision (DAKO), с использованием цитохимической метки щелочной фосфатазой или пероксидазой.

Показатели экспрессии (число позитивных клеток в субстрате) заносили в специальную карту с формированием единой базы данных с последующей математической обработкой с использованием компьютерной программы SPSS (11 версия).

По результатам иммуноморфологической характеристики опухолевого субстрата соотношение лимфом В и Т-клеточных линий было 1:4.

### Опухоли из предшественников лимфоидных клеток

**Лимфобластные лимфомы** в отличие от острого лимфобластного лейкоза диагностировались в случае, если заболевание первично протекало с массивными поражениями лимфоидной ткани вне костного мозга, при этом миелограмма содержала 25% и менее опухолевых бластных клеток [4]. Мы разделяем мнение большинства авторов, что разделение этих НХЗЛ на ОЛЛ и лимфобластную лимфому условно и в целом рассматривали лимфобластные неоплазии как клинический вариант лимфомы/лейкемии.

### В-клеточные лимфобластные лимфомы

Группа В-лимфобластных лимфом была представлена 115 пациентами, 86 из которых имели лимфобластный вариант опухоли, а 29 — беркитоподобную лимфому (Рис. 3). Учитывая «поздний» В-лимфобластный фенотип последней, она рассматривалась в данной подгруппе.

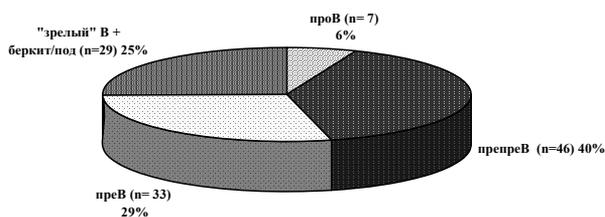


Рис. 3. Структура В-лимфобластных лимфом по иммунологическому фенотипу (n=115)

В группе лимфобластных НХЗЛ преобладали три иммуноморфологических подварианта с фенотипом «compo» ОЛЛ (40% случаев), преВ — 29% и опухоли со «зрелыми» В-лимфобластными маркерами — 25%.

Таким образом, среди опухолей из ранних лимфоидных предшественников основной удельный вес составила В-лимфобластная лимфома/лейкемия из препреВ-клеток.

### Т-лимфобластные лимфомы

Т-лимфобластный фенотип лимфом был выявлен у 29 больных, 55,2% пациентов с этой лимфомой имели возраст до 18 лет. Т-лимфобластная лимфома занимала 14,2% всех детских лимфобластных лимфом, у 2/3 детей диагностировалась в подростковом возрасте. В 25% случаев лимфо-

бластные лимфомы у взрослых имели фенотип Т-ОЛЛ (Рис. 4). 70% пациентов — мужского пола.

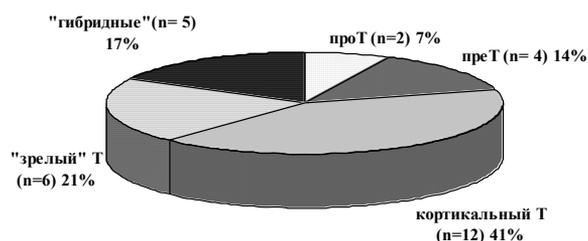


Рис. 4. Структура Т-лимфобластных лимфом по иммунофенотипу (n=29)

Лимфобласты при Т-лимфоме в большинстве случаев были позитивны на TdT и различались лишь по экспрессии CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8.

В 89% случаев был позитивен CD7 и цитоплазматический CD3. В 32% на опухолевых Т-лимфобластах выявлялась коэкспрессия CD4, CD8 (при кортикальном Т-фенотипе).

Таким образом, среди Т-лимфобластных неоплазий преобладали опухоли с кортикальным фенотипом.

### Зрелые (периферические) неходжкинские злокачественные лимфомы

#### Крупноклеточные

Крупноклеточные лимфомы составили 26,3% (n=201) от всего контингента обследованных больных.

#### В-крупноклеточные НХЗЛ

В-крупноклеточные варианты лимфом были представлены 154 пациентами (126 — диффузные В-крупноклеточные и 28 — фолликулярные центробластно-центроцитарные III градации) (Рис. 5). Средний возраст больных — 67,5 лет. 8% больных имели возраст менее 14 лет.



Рис. 5. Частота и структура В-крупноклеточных лимфом (n=154)

Среди заболевших мужчин было больше (72%), чем женщин. Только в одной подгруппе — диффузных В-крупноклеточных НХЗЛ тиму-

са — преобладали женщины молодого возраста (в среднем  $38,5 \pm 2,3$  лет). Большинство пациентов с В-клеточными вариантами лимфом в дебюте заболевания имели увеличение лимфатических узлов средостения (58,7%), внеузловые поражения составляли 40,4%. Из экстранодальных очагов наиболее часто отмечались опухолевые инфильтраты в желудочно-кишечном тракте (29,9% — в желудке). Среди других локализаций лимфомы в 7,5% случаев отмечалось поражение кожи, в 12,2% — центральной нервной системы, в 15% — костей (в том числе с массивными очагами остеолита тазовых костей), в 2% — яичек, в 10,3% — мягких тканей, слюнных желез, почек, в 15% — печени и селезенки, в 18,9% — лимфоидной ткани кольца Пирогова-Вальдейера. Первичные поражения костного мозга встречались редко (18,2%, при этом в 4,4% встречался изолированный «ossium вариант» поражения).

Локализация диффузной В-крупноклеточной лимфомы с первичным поражением костей сопровождалась морфологическими особенностями: в 89,4% опухоль состояла из клеток с многолопастными ядрами.

У больных В-лимфомой тимуса отмечалось наличие больших опухолевых масс в переднем средостении (первично медиастинальная форма В-НХЗЛ), в 88% случаев проявляющееся выраженным синдромом сдавления верхней полой вены.

Тимическая В-крупноклеточная лимфома средостения не имела каких-либо морфологических особенностей и была выделена в отдельную группу, ее составили 19 пациентов (13%), 75% из них — женщины детородного возраста.

Клетки опухоли экспрессировали различные панклеточные маркеры CD19, CD20, CD79a, в части случаев (19%) они теряли один или более антигенов (аберрантный фенотип). Поверхностные или цитоплазматические Ig (IgM>IgG>IgA) обнаруживались в 70%.

### Т-крупноклеточные лимфомы

Т-крупноклеточные НХЗЛ встречались значительно реже В-лимфом и составили небольшую группу — 47 пациентов (6%) (Рис. 6).

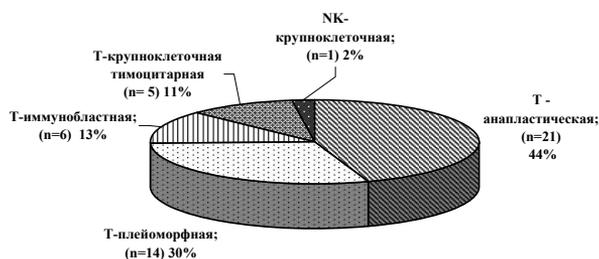


Рис. 6. Частота и структура Т-крупноклеточных лимфом (n=47)

В группу Т-крупноклеточных лимфом вошли Т-анпластическая лимфома (n=21) (в том числе лимфома кожи, n=5), Т-плеоморфноклеточная (n=14) и Т-иммунобластная (n=6), Т-крупноклеточная с тимоцитарным фенотипом (n=3) и крупноклеточная из НК-клеток (n=1).

Средний возраст больных с этой лимфомой — 57,2 лет, но при анализе данных нами выявлены два возрастных пика заболеваемости: первый между 2-м и 3-м десятилетиями жизни и второй между 65 и 70 годами.

Среди клинических проявлений наиболее часто встречалось поражение лимфоузлов (86,9%). Из экстранодальных поражений (13,2%) можно отметить поражение кожи (20,3%), костей (14,2%), мягких тканей (15,3%), легких (12,8%), печени (8,5%). Опухоль кишечника отмечалась в одном случае, а поражения центральной нервной системы не встретилось вовсе.

Опухолевые клетки в большинстве своем были CD30-позитивны на поверхности клеточной мембраны и в области комплекса Гольджи (реакция была диффузная, цитоплазматическая). Наибольшая концентрация антигена выявлялась в крупных опухолевых клетках.

Таким образом, большинство больных с крупноклеточной лимфомой экспрессировали на клетках опухоли В-клеточный фенотип (в 76,6%). Среди Т-крупноклеточных НХЗЛ преобладала Т-анпластическая лимфома.

### Мелкоклеточные НХЗЛ

#### В-мелкоклеточные

Пациенты с В-мелкоклеточными подвариантами НХЗЛ составили наиболее многочисленную группу — 403 больных (Рис. 7).

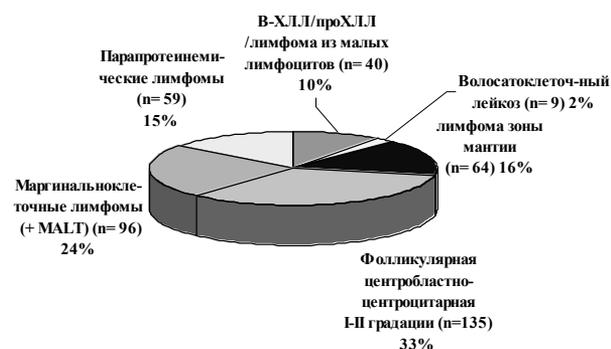


Рис. 7. Частота и структура В-мелкоклеточных лимфом (n=403).

Эта группа В-НХЗЛ включала в себя В-лимфому маргинальной зоны (n=96), В-лимфому зоны мантии — 8% (n=64), парапротеинемические лимфомы — 8% (n=59), В-лимфому из малых лимфоцитов (включая волосатоклеточный лейкоз) — 8% (n=49). Из числа фолликулярных

НХЗЛ здесь рассматриваются неоплазии I и II градаций -33% (n=135).

В связи с тем что многие виды В- мелкоклеточных лимфом могут частично дифференцироваться до Ig-сецернирующих форм, мелкоклеточные и парапротеинемические лимфомы мы рассматриваем в одной подгруппе (Таблица 1).

Таблица 1

**Частота и структура отдельных подвариантов В-мелкоклеточных НХЗЛ (n=403)**

Варианты В-мелкоклеточных лимфом	Число больных	%
Экстранодальная MALT-лимфома	35	9
Лимфома маргинальноклеточная сплено-мегагалическая с villos-лимфоцитами	47	12
Нодальная маргинальноклеточная лимфома	14	3
Лимфома зоны мантии	53	13
Лимфома зоны мантии, бластоидный вариант	11	3
В-ХЛЛ /лимфома из малых лимфоцитов	29	7
Пролимфоцитарный В-ХЛЛ	11	3
Волосатоклеточный лейкоз	9	2
Фолликулярная центробластно-центроцитарная I-II градации	135	34
Множественная миелома	34	8
Плазмодцитома солитарная	5	1
Иммуноцитомы (болезнь Вальденстрема)	6	1
Лимфоплазмодцитарная лимфома	11	3
Первичный амилоидоз	3	1
Всего	403	100

**Лимфомы маргинальной зоны**

Лимфомы маргинальной зоны подразделялись на экстранодальную В-лимфому – мукозассоциированной лимфоидной ткани (лимфома MALT-типа) (n=35), В-клеточную лимфому маргинальной зоны лимфоузлов (нодальную) (n=14) и спленомегагалическую лимфому с villos-лимфоцитами (n=47).

Средний возраст пациентов составил 64,3 года. Соотношение мужчин и женщин было 1:2. У пациентов с лимфомой MALT-типа в анамнезе и при параклиническом обследовании выявлены Н.Рylogi-ассоциированный хронический гастрит (88,2%), синдром Шегрена (9,3%) и тиреоидит Хашимото (2,4%).

Опухолевые клетки мальтомы чаще всего экспрессировали IgM и проявляли незначительную реакцию легких цепей, были в большинстве случаев (97,2%) позитивны на CD20, CD79α, CD19 и негативны на CD5, CD10, CD23 и циклин-D1.

**Мантийноклеточная лимфома**

Число пациентов с лимфомой зоны мантии лимфатического узла составило 64 человека (16%

от В-мелкоклеточных НХЗЛ). Лимфома в 67% случаев отличалась высокой агрессивностью при мелкоклеточном опухолевом субстрате, что являлось особенностью этой формы НХЗЛ. У 3% больных выявлялся бластоидный вариант мантийноклеточной лимфомы.

Мантийноклеточная лимфома чаще встречалась у лиц среднего возраста и у пожилых. Средний возраст больных составил 67 лет. Соотношение мужчин и женщин – 2,5:1.

Чаще всего (в 88,9% случаев) заболевание поражаало лимфатические узлы. Реже – селезенку (35,5%) и костный мозг (65%).

Опухолевый клон при мантийноклеточной лимфоме отличался сильной экспрессией поверхностных IgM и IgD. Опухолевые клетки часто (86,2% случаев) были позитивными на CD5 и негативными на CD10 и CD23.

Все CD5(-) случаи (25,4%) протекали более индолентно. Многие случаи были BCL2-позитивными (78,4%) и в 100% экспрессировали циклин-D1.

**В-клеточный хронический лимфолейкоз (лимфома из малых лимфоцитов)**

В-клеточной лимфомой из малых лимфоцитов страдали 12% обследованных (n=49).

В подгруппу включены варианты : В-ХЛЛ/лимфоцитарная лимфома (n=29), проВ-ХЛЛ (пролимфоцитарный хронический лимфолейкоз) (n= 11) и волосатоклеточный лейкоз (n= 9).

Большинство пациентов были старше 55 лет (средний возраст 64 года, для пролимфоцитарного лимфолейкоза – 43,4 года). Соотношение мужчин и женщин 2:1.

У большинства пациентов заболевание протекало без В-симптомов (72%), в 18% опухоль дебютировала аутоиммунной гемолитической анемией, в 20% – частыми инфекциями, в 17% – гепатосплено-мегалией или экстранодальными инфильтратами (2%).

Опухолевые клетки при В-лимфомах из малых лимфоцитов экспрессировали поверхностные CD5, CD19, CD20, CD79α, IgM, IgD. Наличие CD10 зависело от типа лимфомы и было максимальным при пролимфоцитарном В-ХЛЛ.

**Фолликулярная лимфома I и II градаций (цитологических типов)**

Пациенты с этим вариантом фолликулярной лимфомы составили 33% (n=135) от всего контингента В-мелкоклеточных НХЗЛ. Средний возраст составил 65 лет, все больные – взрослые. Соотношение мужчин и женщин 1:2. Только в 5% случаев заболевшие были моложе 50 лет. В 92,5% выявлялась опухолевая лимфаденопатия, в 42% – поражение селезенки, у 82% обследованных определялось поражение костного мозга, в 3,5%

— ткани кольца Пирогова-Вальдейера. Редкой особенностью дебюта заболевания являлось поражение кожи (в 8%). Выявленная В-симптоматика встречалась у 65,5% больных.

Клетки опухоли в большинстве своем (76%) экспрессировали sIg+ (IgM+/-, IgD, IgG или реже IgA), в 85% были позитивны на CD10, в основном отрицательны на CD5. При фолликулярной лимфоме I градации CD5 выявлял небольшую экспрессию. Количество CD10-позитивных клеток было около 30%.

Все случаи лимфомы экспрессировали антигены В-клеток (CD19, CD20, CD79α) и CD23 — антиген дендритических клеток центрофолликулярной зоны. Все случаи фолликулярной мелкоклеточной НХЗЛ были позитивны на bcl-2, кроме кожных локализаций поражения.

### **Парапротеинемические В-мелкоклеточные лимфомы**

В эту подгруппу были отнесены высокодифференцированные В-мелкоклеточные лимфомы, синтезирующие моноклональный иммуноглобулин или отдельные легкие цепи молекул иммуноглобулина, пациенты с этой патологией составили 14% (n=53).

При этом множественная миелома была диагностирована у 34 больных, солитарная плазмочитома — у 5 (с поражением костей — двое), лимфоплазмочитарная лимфома (иммуноцитома) — у 11 пациентов, первичный AL-амилоидоз у 3.

Все пациенты были пожилыми людьми, средний возраст составил 65,4 года, с незначительным преобладанием мужчин (53%).

Опухолевые клетки при множественной миеломе имели поверхностный и цитоплазматический Ig (разных типов в соответствии с типом Ig), все клетки были позитивны на CD38, в большинстве случаев был отрицателен CD19.

При иммуноцитоме (болезни Вальденстрема) в большинстве случаев экспрессировался IgM (редко в 2,2% — IgA). В-клетки несли антигены CD19, CD20, CD79α, были отрицательны на CD5, CD10, CD23, и в 81,8% случаев были позитивны на CD38.

Таким образом, среди В-мелкоклеточных лимфом преобладали фолликулярная лимфома I и II градаций (преимущественно центроцитарная) и В-ХЛЛ/лимфома из малых лимфоцитов.

### **Т-мелкоклеточные неходжкинские лимфомы**

Эти лимфомы были самыми малочисленными и составили 2% (n=16) от всех пациентов. Однако именно эта группа была наиболее труднодиагностируемой, поскольку в ней преобладали внелимфатические поражения, а лимфоаденопатия в большинстве случаев отсутствовала.

В группу Т-мелкоклеточных НХЗЛ вошли пациенты (Рис. 8) с Т-клеточным пролимфоцитарным хроническим лимфолейкозом (n=3), Т-клеточным лейкозом с большими гранулярными лимфоцитами (n=2), Т-клеточной лимфомой кожи Сезари-типа (n=4), Т-лимфомой кожи не Сезари типа (n=2), λγ-Т-клеточной гепатоспленической лимфомой (n=2), Т-лимфомой-энтеропатией (n=1), подкожной панникулитоподобной Т-лимфомой (n=1) и НК-агрессивной лимфомой/лейкемией (n=1).

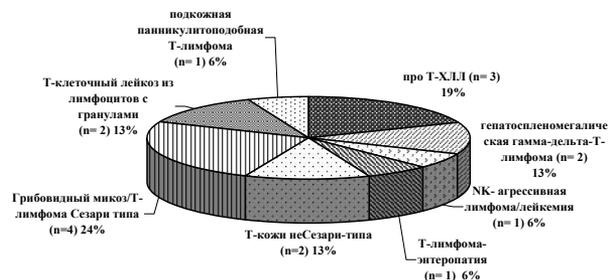


Рис. 8. Частота и структура Т-мелкоклеточных лимфом (n=16)

Т-мелкоклеточными лимфомами страдали только взрослые пациенты, средний возраст составил 56,5 лет. Соотношение мужчин и женщин было равно 1,2:1.

Опухолевые клетки Т-проХЛЛ были негативны на TdT, CD1a, позитивны на CD2, CD3, CD7. В части случаев клетки были CD4 и CD8-позитивны. Все клетки НК-лимфомы были CD56 и CD2-позитивны. Клетки Сезари отличались доминированием фенотипа CD2(+), CD3(+), CD4(+), CD5(+), TCRb(+), CD8(-).

Таким образом, среди пациентов с Т-мелкоклеточной лимфомой отмечалось преобладание больных с кожной патологией Сезари типа из CD4(+)клеток Сезари-Люцнера. В целом эта группа отличалась значительным полиморфизмом клинических проявлений.

Наиболее сложными в плане диагностики и тяжелыми по клиническим проявлениям были пациенты с агрессивно текущими дельта-гамма-гепатоспленической лимфомой и лимфомой/энтеропатией, которые длительное время до поступления в гематологическое отделение находились на диагностических койках других клиник. Атипичный для лимфомы характер клинических проявлений, быстрая динамика злокачественного процесса обусловили прижизненную постановку диагноза в качестве единственного существенно достижения работы с этими пациентами.

### **Обсуждение**

Основным результатом данного этапа проведенных исследований явилась подробная кли-

ническая, морфологическая и иммунофенотипическая характеристика каждой подгруппы неходжкинских лимфом. В работе подтверждено, что НХЗЛ являются результатом клональной пролиферации лимфоидных клеток различных стадий дифференцировки, начиная от ранних бластных предшественников, через фазу наивных лимфоцитов и заканчивая зрелыми высокоспециализированными клетками-эффекторами.

Было отмечено, что показатели скорости опухолевого роста, клинические варианты прогрессирования неходжкинских злокачественных лимфом, их пролиферативная активность во многом зависят от биологических особенностей опухолевых клеток и в первую очередь — от их линейной принадлежности и уровня дифференцировки.

Большинство В-клеточных лимфом и Т-клеточных лимфом удалось расклассифицировать в соответствии с неопухолевым прототипом лимфомных элементов, который является неопухолевым аналогом данной лимфомы.

В исследовании было подтверждено, что лимфомная клетка, став автономной, сохраняет все морфологические, иммунофенотипические (мембранные) черты своего прототипа и даже многие его свойства (быстроту деления, синтез иммуноглобулинов и веществ цитокиновой природы). Лимфоидные и нелимфоидные ткани обычного присутствия неопухолевого аналога становятся местами преимущественного размножения опухолевых клеток (этот тропизм к определенным зонам лимфоидной системы определяется мембранными белками лимфоидных клеток) [6].

Метод иммуноцитохимического исследования иммунологического фенотипа лимфоидных опухолей позволил надежно определить направление развития любой лимфоидной клетки, ее место в иерархии иммунопоэза.

Достоверность этого подхода подтверждается пониманием того, что в своем развитии лимфоидные клетки разделяются не только на Т- и В-клетки, но и на клетки-резиденты (которые в норме преимущественно находятся в тканях, например — плазмоциты) и клетки-мигранты (находящиеся в постоянной циркуляции из крови в ткани, затем в лимфу и снова в кровь, таково, например, большинство зрелых Т-клеток) [5]. Клетки-мигранты являются неопухолевыми аналогами для лимфопролиферативных заболеваний с лейкемическим вариантом течения, для них характерна клиника лейкоза, а клетки-резиденты — для лимфом с преимущественно очаговым (алейкемическим) развитием.

Главный итог клинического и иммуноморфологического анализа каждой группы НХЗЛ — это подтверждение мнения многих современных

исследователей, что идентификация вариантов лимфомы возможна только по совокупности клинических, морфологических и иммунофенотипических признаков-маркеров [6,7,8]. И это важно с клинических позиций, поскольку основные направления развития фармакотерапии НХЗЛ связаны с разработкой все более дифференцированных программ лечения по отношению к каждому иммуноморфологическому типу опухоли.

## **NON-HODGKIN'S LYMPHOMA, IMMUNOMORPHOLOGY, WHO-CLASSIFICATION OF THE LYMPHOMAS, EPIDEMIOLOGY OF THE LYMPHOMAS**

Kovinev I., Loseva M., Pospelova T., Voropaeva E., Skvorcova N. Djachkova N.

There were examined 764 patients, who are living in the Siberian Federal District and in Kazakhstan and suffering from non-Hodgkin's lymphoma. For the first time in this territory were thoroughly studies the structure and the morbidity of the basic clinico-immunomorphologic variants of the lymphomas in accordance with the WHO classification. It was shown the role of the immunomorphological diagnostics with the utilization of the wide monoclonal antibodies panel. There were confirmed the key value of research of the totality of clinical, morphological, immunphenotypic and genetic attributes for lymphoma's variant verification, that is an obligatory condition for the adequate program's selection of the treatment and the outcome of the disease.

### **Литература**

1. Новик А.А. Современная концепция классификации лимфоидных опухолей / А.А. Новик // Клиническая онкология и гематология. — 2001. — №3. — С. 2-9.
2. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / Под ред С.В. Петрова и Н.Т. Райхлина. — Казань, 2000. — С. 149-172.
3. Онкогематология / Под ред. И.В. Поддубной. — М., 2005. — С. 5-24.
4. Френкель М.А. Лабораторная диагностика острых лейкозов // Руководство по гематологии. — Т. 1 / Под ред. Воробьева А.И. — М.: Ньюдиамед, 2002. — С. 146-155.
5. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология: Пер. с англ. — М.: Мир, 2000. — С. 55-58.
6. Поддубная И.В. Неходжкинские лимфомы / И.В. Поддубная // Клиническая онкогематология / Под ред. Волковой М.А. — М.: Ньюдиамед, 2001. — С. 336-375.
7. Пробатова Н.А. Морфологические критерии диагностики злокачественных лимфом / Н.А. Пробатова // Клиническая онкогематология / Под. ред. Волковой М.А. — М., 2001. — С. 301-312.
8. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues / E.S. Jaffe, N.L. Harris (Eds.). — Lyon: IARC Press, 2001. — P. 20-109.