

Д.Ф. Глузман  
В.А. Надгорная  
Л.М. Скляренко  
И.В. Абраменко

Институт экспериментальной  
патологии, онкологии и  
радиобиологии  
им. Р.Е. Кавецкого  
НАН Украины, Киев, Украина

**Ключевые слова:** классификация  
ВОЗ, лимфоидные новообразования,  
болезнь Ходжкина.

## НОВАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ВОЗ ОПУХОЛЕЙ КРОВЕТВОРНОЙ И ЛИМФОИДНОЙ ТКАНИ.

### III. ЛИМФОИДНЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ

**Резюме.** Предлагаемая ВОЗ классификация лимфоидных новообразований представляет собой адаптированную и апробированную REAL-классификацию (1994) на основе определенных нозологических форм с учетом морфологических, иммунофенотипических, молекулярно-генетических и клинических признаков. Новая классификация позволяет распознавать опухоли из В-клеток, Т/ЕК-клеток и выделять среди них новообразования, возникающие из клеток-предшественников и зрелых клеток (диссеминированные формы/лейкозы, опухоли лимфатических узлов и экстранодальные). В соответствии с классификацией ВОЗ в пределах лимфогранулематоза (болезни Ходжкина) выделяют также 4 классических подтипа и вариант с лимфоидным преобладанием.

Предлагаемая экспертами ВОЗ систематизация лимфоидных новообразований может рассматриваться как модификация прошедшей апробацию Пересмотренной европейско-американской (REAL) классификации, разработанной патологами Международной группы по изучению лимфом [1]. В соответствии с классификацией ВОЗ при выделении отдельных нозологических форм необходимо учитывать результаты анализа морфологических, иммунофенотипических, генетических признаков и клинических данных. На этой основе распознают В-клеточные опухоли, новообразования, возникающие из Т- и ЕК-клеток, и лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина). Т- и В-клеточные опухоли подразделяют на развивающиеся из клеток-предшественников, или лимфобластные (острый лимфобластный лейкоз и лимфобластная лимфома), и из зрелых (периферических) В- и Т-клеток. Новообразования из зрелых В- и Т-клеток с учетом основных клинических проявлений могут быть подразделены на преобладающие диссеминированные/лейкемические, первично экстранодальные и с преимущественным поражением лимфатических узлов (табл. 1).

#### ЛИМФОИДНЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ИЗ КЛЕТОК-ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ

Исследователи пришли к единому мнению, что острые лимфобластные лейкозы (ОЛЛ) и лимфобластные лимфомы (ЛЛ) являются единым заболеванием с различными клиническими проявлениями. Наличие злокачественно трансформированных клеток в костном мозге и периферической крови, по мнению авторов классификации ВОЗ, имеет скорее прогностическое значение или является фактором, определяющим стадию заболевания. Учитывая, что большинство новообразований из лимфоидных клеток-предшественников представлено лейкозами, в классификации ВОЗ сохранен термин ОЛЛ для лейкомической фазы опухолей, возникающих из Т- и В-клеток-предшественников [2, 3].

Следует считать утратившим значение выделение вариантов L1, L2 и L3 ОЛЛ, предусмотренных ФАБ-классификацией, вследствие несоответствия морфологических признаков бластов при ОЛЛ L1 и ОЛЛ L2 и определенного иммунофенотипа, генетических аномалий или клинических проявлений. ОЛЛ L3 по-прежнему рассматривают как эквивалент лимфомы Беркитта в лейкоемической фазе и его необходимо диагностировать как таковой. В то же время нам представляется оправданным выделение основных подтипов В- и Т-линейных ОЛЛ в соответствии с предложениями Европейской группы по иммунологии лейкозов (EGIL) [4], хотя этот вопрос и не рассматривался специально гематопатологами — экспертами ВОЗ.

Учитывая важное прогностическое значение генетических аномалий, авторы классификации ВОЗ считают необходимым выделить ряд цитогенетических подгрупп ОЛЛ, развивающегося из В-клеток-предшественников (табл. 2).

#### ОПУХОЛИ ИЗ ЗРЕЛЫХ (ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ) В-КЛЕТОК

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

В-ХЛЛ и лимфоцитарную лимфому из малых В-клеток в соответствии с предлагаемой классификацией рассматривают как заболевания, возникающие из одного и того же типа клеток, но с различными клинико-гематологическими проявлениями. При иммунофенотипировании клеток В-ХЛЛ на их поверхностных мембранах определяют слабую экспрессию IgM, они являются CD19<sup>+</sup> CD20<sup>+</sup> CD79a<sup>+</sup> CD22<sup>+/-</sup> CD23<sup>+</sup> CD10<sup>-</sup> CD5<sup>+</sup>. При цитогенетическом исследовании у некоторых больных выявляют такую аномалию, как трисомию 12 или 12q.

Лейкоз из более крупных В-клеток гематологи рассценивают как **В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз**.

Таблица 1

Предлагаемая ВОЗ классификация лимфоидных новообразований	
<b>Опухоли из В-клеток</b>	
<b>Опухоли из В-клеток-предшественников</b>	
Лимфобластный лейкоз/лимфома из В-клеток-предшественников	
<b>Опухоли из зрелых (периферических) В-клеток</b>	
В-клеточный хронический лимфолейкоз/лимфома из малых лимфоцитов	
В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз	
Лимфоплазмочитарная лимфома	
В-клеточная лимфома маргинальной зоны селезенки (+/- ворсинчатые лимфоциты)	
Волосатоклеточный лейкоз	
Плазмноклеточная миелома/плазмоцитома	
Экстранодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны MALT-типа	
В-клеточная лимфома маргинальной зоны лимфатических узлов (+/- моноцитонидные В-клетки)	
Фолликулярная лимфома	
Мантийноклеточная лимфома	
Диффузная лимфома из крупных В-клеток	
Лимфома средостения из крупных В-клеток	
Первичная лимфома в виде экссудата	
Лимфома Беркитта/лейкоз из клеток Беркитта	
<b>Опухоли из Т-клеток</b>	
<b>Опухоли из Т-клеток-предшественников</b>	
Лимфобластная лимфома/лейкоз из Т-клеток-предшественников	
<b>Опухоли из зрелых (периферических) Т-клеток</b>	
Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз	
Лимфолейкоз из гранулосодержащих Т-клеток	
Агрессивный лейкоз из ЕК-клеток	
Т-клеточная лимфома/лейкоз взрослых (HTLV1+)	
Экстранодальная ЕК/Т-клеточная лимфома носовых пазух	
Т-клеточная лимфома энтеропатического типа	
Гепатолиенальная Т <sub>H</sub> /δ -клеточная лимфома	
Подкожная панникулитоподобная Т-клеточная лимфома	
Грибовидный микоз/синдром Сезари	
Анапластическая крупноклеточная лимфома из Т/нуль-клеток, первично кожного типа	
Периферическая Т-клеточная лимфома, никак более не охарактеризованная	
Ангиоимуннобластная Т-клеточная лимфома	
Анапластическая крупноклеточная лимфома, из Т/нуль-клеток, первично системного типа	
<b>Лимфогранулематоз</b>	
<b>Лимфома Ходжкина (болезнь Ходжкина)</b>	
Лимфома Ходжкина нодулярная, лимфоидное преобладание	
Лимфома Ходжкина классическая	
Лимфома Ходжкина с нодулярным склерозом (1 и 2 степени)	
Лимфома Ходжкина классическая, богатая лимфоцитами	
Лимфома Ходжкина смешанно-клеточная	
Лимфома Ходжкина, лимфоцитарное истощение	

Таблица 2

Классификация острых лимфобластных лейкозов	
<b>Острый лимфобластный лейкоз из В-клеток-предшественников (цитогенетические подгруппы)</b>	
t(9;22)(q34;q11); <i>BCR/ABL</i>	
t(v; 11q23); реарранжировка <i>MLL</i>	
t(1;19)(q23; p13); <i>E2A/PBX1</i>	
t(12;21)(p12;q22); <i>ETV6/CFB-α</i>	
<b>Острый лимфобластный лейкоз из Т-клеток-предшественников</b>	
<b>Лейкоз из клеток Беркитта</b>	

**Лимфоплазмочитарная лимфома**

Заболевание диагностируют преимущественно у лиц пожилого возраста. Поражаются лимфатические узлы, костный мозг, селезенка. Возможно развитие экстранодальных очагов поражения, появление патологических клеток в крови. Лимфоплазмочитарная лимфома представлена малыми лимфоцитами с признаками плазматизации цитоплазмы и плазматическими клетками. На поверхности большинства клеток и в цитоплазме некоторые определяют IgM (при отсутствии IgD). Экспрессируется ряд В-клеточных антигенов (CD19, CD20, CD22, CD79a). На мембранах клеток не обнаруживают антигены CD5 и

CD10. Течение заболевания обычно вялое, но возможна трансформация в агрессивную крупноклеточную лимфому. При обнаружении в сыворотке крови IgM соответствует болезни Вальденстрема.

**В-клеточная лимфома маргинальной зоны селезенки (+/- ворсинчатые лимфоциты)**

Лимфома маргинальной зоны селезенки, по мнению экспертов ВОЗ, оказалась эквивалентной селезеночной лимфоме с ворсинчатыми лимфоцитами, выделенной ранее в рамках REAL-классификации. «Ворсинчатые» клетки опухоли имеют такие же иммунофенотипические признаки, как и другие лимфоидные клетки маргинальной зоны лимфоидных фолликулов, но отличаются от лимфомы MALT-типа высокой частотой поражения костного мозга уже в начальный период заболевания. Эту редкую форму лимфомы селезенки с ворсинчатыми лимфоцитами необходимо дифференцировать с волосатоклеточным лейкозом.

**Волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ)**

Заболевание характеризуется наличием клеток с бобовидными ядрами и нежными волосистыми отростками, инфильтрирующими костный мозг, красную пульпу селезенки и циркулирующими в периферической крови. Кроме типичных В-клеточных антигенов (CD19, CD20, CD22, CD79a) и sIg, на поверхностных мембранах клеток выявляют рецептор интерлейкина-2 (CD25) и молекулы клеточной адгезии (CD103). Не экспрессируются антигены CD5, CD10, CD23. Заболевание чаще встречается у людей пожилого возраста, сопровождается развитием спленомегалии и панцитопении.

**Плазмноклеточная миелома/плазмоцитома**

Первый термин употребляется для обозначения заболевания, характеризующегося наличием очагов поражения в костном мозге и сопровождающегося деструкцией костной ткани, а второй — для более редких опухолей, возникающих в мягких тканях. На субстратных клетках, как и на нормальных плазматических клетках, не выявляют В-клеточные антигены CD19, CD20, CD22, отсутствуют поверхностные иммуноглобулины. Иммуноглобулины, определяемые в цитоплазме плазматических клеток, содержат один тип легких цепей.

**Экстранодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны MALT-типа (mucosa associated lymphoid tumor)**

Лимфома возникает из В-клеток, ассоциированных с эпителиальными тканями. В очаге поражения обнаруживают малые центроцитоподобные клетки, моноцитонидные В-клетки, малые лимфоциты и плазматические клетки. Клетки лимфомы MALT-типа взаимодействуют с мкАТ к В-клеточным антигенам CD19, CD20, CD22, CD79a, содержат sIg и являются CD5, CD10 и CD23-отрицательными. Из цитогенетических аномалий во многих случаях определяется t(11;18) и в редких — трисомия 3. Течение этого типа неходжскинских злокачественных лимфом (НЗЛ) вялое, но при распространении процесса на брыжеечные лимфатические узлы в ряде случаев возможна трансформация в **крупноклеточную моноцитонидную В-клеточную лимфому**.

**Фолликулярная лимфома**

Одна из наиболее часто встречающихся форм НЗЛ. В REAL-классификации она обозначалась как лимфома из клеток фолликулов [1], а в Кильской схеме — как центробластно/центроцитарная лимфома [6]. Нормальным эквивалентом этой лимфомы, характеризующейся фолликулярным (нодулярным) ростом, являются клетки зародышевых центров лимфоидных фолликулов. Иммунофенотип клеток фолликулярной НЗЛ:  $sIg^+ CD19^+ CD20^+ CD22^+ CD79a^+ CD10^{+/-} CD5^-$ .

У 65–75% больных в клетках при фолликулярной НЗЛ выявляется транслокация  $t(14;18)$ . С помощью иммуноцитохимических методов даже при отсутствии указанной аномалии, в отличие от В-лимфоцитов зародышевых центров при реактивной гиперплазии лимфатического узла, в клетках фолликулярной лимфомы определяется экспрессия белка *bcl-2*.

**Мантийноклеточная лимфома**

Предположительно возникает из  $CD5^+ CD23^-$  В-клеток внутренних слоев мантийной зоны лимфоидных фолликулов. Состоит из малых или среднего размера  $CD5^+ CD10^- CD23^-$  циклин  $D1^+$ -лимфоидных клеток с узким ободком бледно окрашенной цитоплазмы. При «бластоидном» варианте опухолевые клетки несколько крупнее. Характер роста обычно нодулярный. Часто отмечается поражение костного мозга и появление опухолевых клеток в периферической крови. Характерная для этого типа лимфомы транслокация  $t(11;14)$  сопровождается гиперэкспрессией гена *PRAD1*, кодирующего циклин  $D1$  [5].

**Диффузная лимфома из крупных В-клеток**

Термин объединяет 2 группы диффузных крупноклеточных НЗЛ В-клеточной природы — так называемую центробластную, возникающую, возможно, из клеток зародышевых центров, и иммуобластную, развивающуюся, как ранее считали, из В-клеток, созревающих вне лимфоидных фолликулов. Обе имеют агрессивное течение, представлены мономорфной популяцией крупных клеток с базофильной цитоплазмой и выраженными ядрышками, имеют сходный иммунофенотип ( $sIg^{+/-} cyIg^{+/-} CD19^+ CD20^+ CD22^+ CD79^+ CD5^{-/+} CD10^{-/+}$ ). Отсутствие существенных морфологических, иммунофенотипических и молекулярно-генетических отличий между указанными подтипами НЗЛ свидетельствует о том, что их следует диагностировать в качестве одной нозологической формы.

К числу редких подтипов этой формы НЗЛ относятся лимфома средостения (тимуса) из крупных В-клеток с бледной цитоплазмой и первичная лимфома в виде экссудата, обнаруживаемая при исследовании экссудата из серозных полостей.

**Лимфома Беркитта/лейкоз из клеток Беркитта**

Встречается значительно чаще у детей и характеризуется агрессивным течением. Опухоль представлена В-клетками среднего размера с наличием в цитологических препаратах интенсивно базофильной вакуолизированной цитоплазмы. Между ними располагаются немногочисленные макрофаги со светлой цитоплазмой, содержащей клеточный детрит.

Благодаря этому в гистологических срезах наблюдаются своеобразную картину «звездного неба». Субстратные клетки имеют следующий иммунофенотип:  $sIgM^+ CD5^- CD23^- CD10^+ CD19^+ CD20^+ CD22^+ CD79a^+$ . В большинстве случаев в них обнаруживают транслокации  $t(2;8)$ ,  $t(8;14)$  или  $t(8;22)$ , реарранжировку гена *c-MYC* и гена тяжелой цепи *Ig* или (реже) генов одной или двух легких цепей иммуноглобулинов. ДНК вируса Эпштейна—Барр обнаруживают в злокачественных клетках у большинства больных с «эндемической» лимфомой Беркитта и менее чем в 25% случаев у пациентов со «спорадической» (неафриканского типа) формой лимфомы.

**ОПУХОЛИ ИЗ ЗРЕЛЫХ (ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ) Т-КЛЕТОК****Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз**

Наряду с выраженной спленомегалией и лейкоцитозом (чаще более  $200 \cdot 10^9/л$ ) у 50% больных выявляют гепатомегалию и лимфаденопатию, у 30% — кожные поражения. Характер инфильтрации костного мозга чаще смешанный (нодулярно/интерстициальный) или диффузный. На поверхностных мембранах клеток определяют экспрессию антигенов  $CD1a$ ,  $CD2$ ,  $CD3$ ,  $CD5$ ,  $CD7$ ,  $CD4$  (в 75% случаев клетки являются  $CD4^+ CD8^-$ , в 25% —  $CD4^+ CD8^+$ ). Они дают отрицательную реакцию с мКАТ к  $TdT$ ,  $HLA-DR$ , не содержат поверхностных иммуноглобулинов. У 75% больных определяют постоянную хромосомную аномалию —  $inv(14)(q11;q32)$  и нередко — трисомию 8. Течение заболевания более агрессивное, чем В-ХЛЛ.

**Лимфолейкоз из гранулосодержащих Т-клеток. Агрессивный лейкоз из ЕК-клеток**

В классификации REAL эти заболевания объединены под названием «лейкоз из больших гранулосодержащих лимфоцитов (БГЛ)». В костном мозге и периферической крови больных выявляют малые или среднего размера лимфоидные клетки с круглыми или овальными ядрами, содержащие азурофильные гранулы в цитоплазме. Опухоли, возникающие из БГЛ, на основе иммунофенотипических признаков подразделяют на два типа: имеющие Т-клеточное происхождение ( $CD3^+$ ) и возникающие из клеток — естественных киллеров (ЕК-клеток) ( $CD3^-$ ).

При лейкозе из ЕК-подобных Т-клеток течение заболевания на протяжении длительного времени вялое и асимптоматическое. У многих больных в связи с развитием нейтропении при относительно благоприятном прогнозе отмечаются часто повторяющиеся инфекционные осложнения, а у 25% пациентов выявляют признаки ревматоидного артрита.

При другой форме БГЛ-лейкоза (ЕКК-типа), возникающего у больных более молодого возраста (средний возраст — около 40 лет), течение заболевания более острое (лихорадка, В-симптомы) с переходом в агрессивное. Наблюдают выраженную гепато- и спленомегалию, поражение органов пищеварительного тракта.

**Т-клеточная лимфома/лейкоз взрослых (HTLV-1<sup>+</sup>)**

Первые сообщения о заболевании появились в 1977 г. Возникает у взрослых людей, носителей рет-

ровируса типа С (HTLV-1<sup>+</sup>), является эндемичным и поражает жителей на юго-западе Японии и в странах Карибского бассейна. В большинстве случаев заболевание протекает с лейкемической картиной крови, литическими поражениями костей, гиперкальциемией, у 70% больных отмечается лимфаденопатия, у 40% — гепатоспленомегалия и у 45% — кожные инфильтраты. Злокачественно трансформированные клетки полиморфны, содержат полисегментированные, похожие на лепестки цветка многолопастные ядра. Иммунофенотип клеток: CD7<sup>-</sup> CD2<sup>+</sup> CD3<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> CD5<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup>. Наиболее частая аномалия хромосом — трисомия 12, 6q<sup>-</sup>.

### **ЭКСТРАНОДАЛЬНАЯ ЕК/Т-КЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА НОСОВЫХ ПАЗУХ (АНГИОЦЕНТРИЧЕСКАЯ ЛИМФОМА)**

Опухоль поражает детей и взрослых. Заболевание редко встречается в Европе и США, но широко распространено в странах Азии. Локализуется в придаточных пазухах носа, на нёбе, коже и в ряде случаев в других тканях. Полиморфные лимфоидные клетки при этой форме НЗЛ инфильтрируют сосудистую стенку, что нередко приводит к закупорке просвета кровеносных сосудов, возникновению ишемических некрозов в опухоли и окружающих нормальных тканях. Опухолевые клетки скорее относятся к ЕК-клеткам, чем к Т-лимфоцитам (CD2<sup>+</sup> CD56<sup>+</sup> CD3<sup>-/+</sup> CD5<sup>+/-</sup> CD7<sup>+/-</sup> CD4<sup>+/-</sup> или CD8<sup>+/-</sup>).

**Т-клеточная лимфома энтеропатического типа** (Т-клеточная лимфома кишечника)

Развитие лимфом кишечника в течение длительного времени рассматривалось как осложнение целиакии. Вначале предполагали, что они представлены гетерогенной группой опухолей преимущественно гистиоцитарного происхождения. В настоящее время их Т-клеточная природа (CD3<sup>+</sup> CD7<sup>+</sup> CD8<sup>+/-</sup> CD103 (MLA)<sup>+</sup>) не вызывает сомнений. Прогноз плохой, так как опухоль часто является мультифокальной и приводит к образованию язв тонкой кишки.

**Гепатолиенальная Тγ/δ-клеточная и подкожная панникулитоподобная** лимфомы являются редкими заболеваниями и составляют менее 1% всех случаев лимфом.

В целом в группе Т- и ЕК-клеточных опухолей первичная локализация процесса имеет значение для клинического течения и прогноза заболевания в значительно большей степени, чем при В-клеточных заболеваниях. Это обстоятельство и явилось основанием для внесения топографических данных для Т- и ЕК-клеточных опухолей в классификационную схему.

### **Грибовидный микоз/синдром Сезари**

Ключевым диагностическим признаком грибовидного микоза является поражение кожи. При прогрессировании заболевания отмечается инфильтрация межфолликулярных зон лимфатических узлов. У 20–50% больных выявляют выраженное в различной степени увеличение печени и селезенки. При синдроме Сезари характерные для этой формы НЗЛ малые или среднего размера лимфоидные клетки с «мозговидными» ядрами обнаруживают также в

крови, небольшие очаги инфильтрации они образуют в костном мозге. Клетки Сезари являются позитивными по пан-Т-клеточным маркерам — CD2, CD3 и CD5. В большинстве случаев они относятся к CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>-клеткам (Т-лимфоцитам-хелперам).

### **Анапластическая крупноклеточная лимфома из Т/нуль-клеток**

Ранее ее диагностировали как Ki-1-положительную лимфому, на клетках которой, как и на клетках Березовского—Штернберга, экспрессируется активационный антиген CD30. Клетки опухоли, имеющие тенденцию к инвазии синусов лимфатического узла, более крупные, чем при других формах НЗЛ, и поэтому нередко возникает необходимость в дифференциальной диагностике со злокачественным гистиоцитозом, анапластической карциномой и иногда — с лимфогранулематозом. С помощью иммуноцитохимических маркеров во многих случаях удается установить Т-клеточное происхождение новообразования. В опухолевых клетках при анапластической крупноклеточной лимфоме часто обнаруживают транслокацию t(2;5), вызывающую слияние гена нуклеофосмина (NPM) с геном, кодирующим рецептор ALK. Случаи, при которых обнаруживают t(2;5) или определяемый с помощью иммуногистохимических методов белок ALK, составляют относительно однородную клиническую группу. Прогноз благоприятный.

В настоящее время принято выделять 2 формы анапластических Т/нуль-крупноклеточных лимфом: вялотекущую **первично кожного типа** и более агрессивную **первично системного типа**.

### **Периферическая Т-клеточная лимфома, никак более не охарактеризованная**

Как правило, состоит из смеси малых и крупных клеток, часто с ядрами неправильной формы. Отмечается выраженная инфильтрация ткани опухоли эозинофильными гранулоцитами, макрофагами и эпителиоидными клетками, образующими кластеры, что характерно для так называемой лимфоэпителиоидной лимфомы, или лимфомы Леннерта. На поверхностных мембранах опухолевых клеток определяют дифференцировочные антигены Т-лимфоцитов (CD4<sup>+</sup>-клетки выявляют чаще, чем CD8<sup>+</sup>). Течение заболевания агрессивное.

### **Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома**

В гистологических срезах в инфильтратах смешанного типа обнаруживают лимфоциты, бласты и атипичные светлые клетки с вдавленными ядрами и обширной бледно окрашивающейся цитоплазмой, пролиферирующий эндотелий сосудов, гистиоциты, эпителиоидные и плазматические клетки, эозинофильные гранулоциты, кластеры из гиперплазированных дендритических клеток фолликулов. При иммунофенотипировании на поверхностных мембранах определяют маркеры Т-клеток. Клетки, как правило, CD4-положительные. Течение заболевания, сопровождающееся развитием лимфаденопатии, появлением кожных высыпаний, лихорадкой, уменьшением массы тела, поликлональной гипергаммаглобулинемией, умеренно агрессивное.

### Лимфогранулематоз

В настоящее время установлено, что лимфогранулематоз (за рубежом известный как болезнь Ходжкина) является клональной пролиферацией В-клеток (в большинстве случаев). В этой связи возникал вопрос, не следует ли переименовать болезнь Ходжкина в лимфому Ходжкина. Поскольку достичь соглашения не удалось, решено в классификации ВОЗ сохранить оба термина (болезнь Ходжкина/лимфома Ходжкина).

В соответствии с классификацией Rye (1965) выделяли 4 гистологических варианта заболевания. Все они, практически без изменений, были перенесены в REAL-классификацию (1994). Основные, или «классические», варианты болезни Ходжкина (нодулярный склероз, богатый лимфоцитами, смешанно-клеточный и лимфоидное истощение) имеют признаки, отличающие их от вошедшего в классификацию ВОЗ нодулярного варианта с лимфоидным преобладанием болезни Ходжкина.

При классических разновидностях лимфогранулематоза наличие гигантских многоядерных диагностических клеток Reed—Sternberg'a type (Березовского—Штернберга (БШ) в отечественной литературе) и их одноядерных предстadiumов клеток Ходжкина сочетается с реактивными изменениями, инфильтрацией эозинофильными гранулоцитами, лимфоидными и плазматическими клетками, гистиоцитами и макрофагами.

**Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием** отличается от всех остальных морфологически, фенотипически и клинически. Он характеризуется нодулярным (узловым) типом очагов поражения, преобладанием количества лимфоцитов и гистиоцитов и редкостью выявления диагностических клеток БШ. При данном варианте заболевания преобладает так называемый лимфо-гистиоцитарный (L&H) тип клеток (ЛиГ-клетки, или «попкорн»), которые отличаются от классических диагностических клеток БШ по цитоморфологическим и ряду иммунофенотипических признаков. В пунктате практически не выявляют нейтрофильные и эозинофильные гранулоциты или плазматические клетки [7–10].

При **классической лимфоме Ходжкина** вариант с нодулярным склерозом характеризуется наличием особой разновидности клеток БШ — так называемых лакунарных клеток и наличием фиброзной ткани.

Богатый лимфоцитами вариант отличается от нодулярного варианта с лимфоидным преобладанием диффузным характером поражения и тем, что обнаруживаемые в их составе гигантские многоядерные клетки имеют цитологические и иммунофенотипические признаки классических клеток БШ, а не ЛиГ-клеток. Данный вариант в качестве отдельной категории болезни Ходжкина выделяют впервые.

При смешанно-клеточном варианте заболевания инфильтраты, содержащие диагностические клетки БШ, клетки Ходжкина, лимфоциты, эозинофильные гранулоциты, гистиоциты, плазматические клетки, имеют паракортикальную локализацию.

Вариант лимфоидного истощения характеризуется бедностью очага поражения лимфоцитами и

большим количеством полиморфных диагностических клеток БШ и Ходжкина. Выделяют подвариант с диффузным фиброзом (склерозом) и так называемый ретикулярный подвариант, трудно отличимый от анапластической крупноклеточной НЗЛ. В этих случаях при проведении дифференциальной диагностики используют методы иммунофенотипирования и молекулярно-генетического анализа. Для болезни Ходжкина характерна экспрессия антигена CD15 и В-клеточных антигенов, а для анапластической крупноклеточной НЗЛ — наличие Т-клеточных антигенов, белка ALK, реарранжировка генов Т-клеточного рецептора или NPM/ALK.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Human Lymphoma: clinical implication of the REAL classification. Mason DY, Harris NL, eds. London, Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, 1999. 554 p.
2. Harris NL, Jaffe ES, Diebold Y, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. Report of the Clinical Advisory Committee Meeting — Asirlie House, Virginia, November 1997. J Clin Oncol 1999; 17: 3835–49.
3. Bain BJ. Leukemia diagnosis. 2<sup>nd</sup> ed. Oxford: Blackwell Sci Ltd, 1999. 200 p.
4. Бене МК, Кастольди Г, Ханн В и др. Предложения для иммунологической классификации острых лейкозов. Гематол и трансфузиол 1996; 6: 43–5.
5. Banks P, Chan J, Cleary M, et al. Mantle cell lymphoma: a proposal for implication of morphologic, immunologic and molecular data. Amer J Surg Pathol 1992; 16: 637–40.
6. The Lymphomas. Canellos GP, Lister TA, Sklar JL, eds. Philadelphia: WB Saunders Co, 1998. 398 p.
7. Глузман ДФ, Абраменко ИВ, Скляренко ЛМ, Надгорная ВА. Лабораторная диагностика онкогематологических заболеваний. Киев: Морион, 1998. 336 с.
8. Глузман ДФ, Абраменко ИВ, Скляренко ЛМ и др. Диагностика лейкозов. Атлас и практическое руководство. Киев: Морион, 2000. 224 с.
9. Mason D, Gatter K. Lymphoma classification. Glostrup: DAKO A/S, 1999. 64 p.
10. Ferry JA, Harris NL. Atlas of lymphoid hyperplasia and lymphoma. Philadelphia: WB Saunders Co, 1997. 273 p.

### A NEW WHO CLASSIFICATION OF NEOPLASTIC DISEASES OF THE HEMATOPOIETIC AND LYMPHOID TISSUES. III. LYMPHOID NEOPLASMS

D.F. Gluzman, V.A. Nadgornaya,  
L.M. Sklyarenko, I.V. Abramenko

**Summary.** *The proposed WHO classification of lymphoid neoplasms adopts REAL classification (1994) and is based on the attempts to define distinct nosologic entities using morphology, immunophenotype, molecular-genetic and clinical features. This new classification recognizes B-cell and T-cell/natural-killer cell neoplasms, that are stratified into precursor and mature lymphoid neoplasms (disseminated/leukemic, predominantly nodal and primary extranodal diseases). Within Hodgkin's disease, the new WHO classification postulates four classical subtypes and a variant of Hodgkin's disease featuring lymphoid predominance.*

**Key Words:** WHO classification, lymphoid neoplasms, Hodgkin's disease.