

© Панкратова Е.С., Мнихович М.В., 2006  
УДК 616-006.44-053.2

**ЛИМФОМА ХОДЖКИНА У ДЕТЕЙ: ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ЗА ПЕРИОД 1996-2006 ГОДЫ ПО РЯЗАНСКОЙ ОБЛАСТИ, ВОПРОСЫ КОМПЛЕКСНОЙ ЦИТО-ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ.**

*Е.С. Панкратова, М.В. Мнихович*

Рязанский государственный медицинский университет  
им. акад. И.П. Павлова.

**В статье представлены новые данные о злокачественной лимфоме Ходжкина. Рассматриваются вопросы этио- и патогенеза лимфогранулематоза, частота встречаемости по Рязанской области за 10 лет. Авторами приводится собственный опыт цитологического и гистологического методов исследования в диагностике различных морфологических вариантов лимфогранулематоза у детей.**

Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина) встречается у лиц всех возрастов, новые случаи заболевания регистрируются с частотой 2,6 – 4,0 на 100 000 населения в год.

В 1832 году Ходжкин описал 7 больных с поражением лимфатических узлов и селезенки. Название "болезнь Ходжкина" предложил Уилкс в 1865 году.

Первый пик заболеваемости приходится на лиц в возрасте 15 – 35 лет, второй – в возрасте старше 50 лет. При ранней форме болеют в равной степени часто лица обоего пола, при поздней форме среди больных преобладают мужчины.

Этиология неизвестна. В настоящее время широко изучается роль вирусов в этиологии злокачественных лимфом и лимфогранулематоза, однако бесспорных доказательств вирусной теории не получено. Некоторые исследователи считают, что лимфогранулематоз ассоциирован с вирусом Эпштейна-Барра, в 20% клеток Рида-Штернберга (Березовского-Штернберга-Рид Reed-Sternberg-Reed) находят генетический материал этого вируса.

Наряду с этим обсуждается значение в развитии заболеваний ионизирующего излучения; иммуносупрессии, генетических факторов.

В основе болезни лежит образование гранулем с разрастанием волокнистых структур в лимфатических узлах и органах. Характерной особенностью гранулем является наличие гигантских клеток Рид – Штернберга размером от 25 до 80 мкм, содержащих 2 и более круглых или овальных ядра, иногда напоминающих ядро мегакариоцита, с звездчатым расположением хроматина и большими синими нуклеолами, Генез клеток, которые патогномоничны для лимфогранулематоза, то есть клеток Reed-Sternberg - не ясен. Это многоядерные клетки, которые несут на своей поверхности антигены характерные как лимфоидного ростка, так и для моноцитоподобного ростка, а также клеток Ходжкина – крупных одноядерных клеток с более базофильной, чем в многоядерных клетках, цитоплазмой и скопленным с ними строением хроматина. О злокачественной опухолевой природе этих клеток свидетельствуют прежде всего результаты цитогенетических исследований – обнаружение анеуплоидии и царициции структуры хромосом. Относительно

происхождения гигантских клеток Рид – Штернберга единого мнения не существует, однако большая часть данных свидетельствует, что они образуются из клеток моноцитарно-макрофагального ряда – антигенпрезентирующих клеток, обнаруживаемых в паракортикальных областях лимфатических узлов.

Субстратом лимфогранулематоза считается полиморфноклеточная гранулема, образованная лимфоцитами, ретикулярными клетками, нейтрофилами, эозинофилами, плазматическими клетками и фиброзной тканью. Лимфогранулематозная ткань в начале образует отдельные мелкие узелки внутри лимфатического узла, а затем, прогрессируя, вытесняет нормальную ткань узла и стирает его рисунок.

<b>Лимфоидное преобладание</b>	Обязательно присутствуют клетки Reed-Sternberg, но при этом они окружены большим количеством лимфоцитов. Эозинофильные и нейтрофильные лейкоциты, а также плазматические клетки немногочисленны или отсутствуют. Выраженных очагов склероза и некроза не наблюдается. Клеток Рид-Штернберга мало. Это не типичные "диагностические" формы. А более мелкие клетки с широкой светлой цитоплазмой, двухлопастным ядром, с нежным хроматином и небольшим нечетким ядрышком. Этот тип прогностически более благоприятен. Многие считают, что здесь имеется очень хорошая реакция иммунной системы.
<b>Нодулярный склероз</b>	Обязательно должны быть клетки Reed-Sternberg. Образуются правильные тяжи коллагена, делящие опухолевую ткань на участки округлой формы. Опухолевая ткань в центре узелка может состоять из зрелых лимфоцитов, среди которых располагаются особенно крупные клетки Штернберга с широкой пенистой цитоплазмой и множеством мелких ядер.
<b>Смешанно-клеточный вариант</b>	Морфологически наиболее близок к классическому описанию Штернберга. Клетки очень полиморфны, можно видеть "диагностические" клетки Рид - Штернберга, эозинофильные, нейтрофильные лейкоциты, лимфоциты, плазматические клетки, реактивные гистиоциты (эпителиоидные клетки), фибробласты, тяжи диффузного фиброза. Клеточные скопления и участки склероза обычно расположены неравномерно, что придает тканевым разрастаниям пестрый вид. Встречаются очаги некроза.
<b>Лимфоидное истощение</b>	Очень большое количество клеток Reed-Sternberg, между которыми находятся небольшие вкрапления лимфоцитов. Диффузный склероз сопровождается резким преобладанием разрастаний грубой тяжелой волокнистой соединительной ткани с выпадением аморфных белковых масс.

При прогрессировании заболевания из очагов поражения исчезают лимфоциты, что наглядно отражается в смене гистологических вариантов, которые, в сущности, являются фазами развития заболевания. Наиболее стабилен вариант нодулярного склероза.

Выделено 4 гистологических варианта лимфогранулематоза: лимфогистиоцитарный (лимфогистиоцитарное преобладание), смешанно-клеточный, нодулярный склероз и лимфоидное истощение.

Существует определенная зависимость между морфологической картиной и течением процесса. При варианте с лимфоидным преобладанием возможно длительное течение заболевания (до 15 лет), смешанноклеточный вариант соответствует классическому течению лимфогранулематоза (с длительностью 3 – 4 года), вариант с лимфоидным истощением может протекать подостро. Для нодулярного склероза типично вовлечение лимфатических узлов средостения и позднее появление общих симптомов.

Для эффективного лечения лимфогранулематоза и прогностической его оценки весьма важно определение его гистологического варианта, что нередко труднее, чем сама диагностика заболевания.

Данные литературы свидетельствуют о том, что в процентном соотношении форм лимфогранулематоза имеются существенные различия. Не исключено, что к факторам, обуславливающим широкий диапазон встречающихся вариантов лимфогранулематоза, относится и недостаточная разработка морфологических и диагностических критериев, в том числе и цитологических.

Имеющиеся в литературе данные о цитологической характеристике Лимфомы Ходжкина показывают, что мнения авторов расходятся с точки зрения единых названий, морфологической характеристики и присутствия определенных клеток Штернберга-Рид при том или ином варианте опухоли. Так, при смешанноклеточном типе лимфогранулематоза описываются классические «диагностические», типичные «диагностические», «зеркальные» клетки Штернберга Рид, наряду с которыми

отмечаются одноядерные многолопастные клетки. Если одни авторы вовсе не выделяют нодулярный вариант Лимфомы Ходжкина, то другие наряду с типичными клетками выделяют и клетки Штернберга- Рид с многодольчатым ядром. Третьи исследователи специфичным для нодулярного склероза считают лакунарные клетки или многоядерные клетки, в которых скопление ядер напоминают «горный массив». Подвергается сомнению возможность цитологической диагностики по цитологическому материалу лимфогистиоцитарного варианта лимфогранулематоза, а также варианта лимфогранулематоза с подавлением лимфоидной ткани.

С учетом изложенного, целью настоящей работы явилось изучение цитограмм лимфоузлов, с дальнейшим сопоставлением с гистологическим вариантом опухоли.

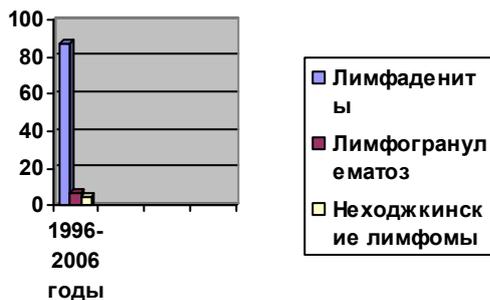
#### **Материалы и методы.**

На базе ОДКБ г Рязани находилось на лечении 247 больных с заболеваниями лимфоузлов. Всем больным проводилась открытая биопсия лимфоузла. Во всех случаях с удаленных лимфатических узлов предварительно делались мазки – отпечатки с окраской по методу Паппенгейма, с дальнейшей цитологической их оценкой и последующей заливкой материала в парафин с последующим гистологическим исследованием (комплексный цитолого-гистологический метод).

### Результаты и их обсуждение.

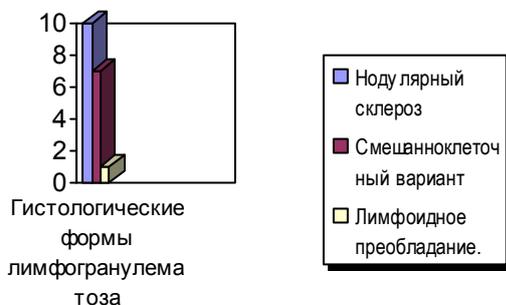
Из 247 больных с лимфаденопатиями: лимфогранулематоз - 18 (7,3 %), неходжкинские лимфомы встречались у 13 (5,2 %) и 216 (87,5 %) больных с лимфаденитами различной морфологии и локализации.

**Диаграмма 1. Частота встречаемости лимфогранулематоза среди различных заболеваний лимфатических узлов у детей.**



Распределение морфологических вариантов лимфогранулематоза выглядело следующим образом: у 10 больных – вариант с нодулярным склерозом, у 7 больных – смешанноклеточный вариант и в 1 наблюдении – вариант с преобладанием лимфоидной ткани. При лимфогранулематозе имело место преимущественное поражение надключичных и шейных лимфоузлов.

**Диаграмма 2. Распределение гистологических вариантов лимфогранулематоза.**



В случаях диагностики лимфогранулематоза в цитограмме мазка – отпечатка, в зависимости от особенности строения клеток Штернберга – Рид и определенного набора других клеточных элементов, можно было предположить тот или иной вариант лимфогранулематоза. Так, наряду с типичными клетками Штернберга – Рид в случаях с нодулярным склерозом, встречались многоядерные гигантские лакунарные клетки Штернберга с характерной цитологической картиной строения. Подобные клетки отсутствовали при смешанноклеточном варианте строения. Также много определялось эозинофилов и плазмочитов. Важно

отметить, что диагноз лимфогранулематоза и его форма достоверно точно был поставлен во всех наблюдениях уже в ходе расшифровки цитограмм.

Цитограмма смешанноклеточного варианта характеризовалась богатым клеточным составом. В мазке преобладали эозинофильные лейкоциты, эпителиодные клетки, клетки Ходжкина (КХ) и Ш-Р. Процент лимфоцитов был меньше указанного варианта клеток.

Клетки Ш-Р при смешанноклеточном варианте ЛГМ характеризовались ядерным полиморфизмом. В зависимости от формы и количества содержащихся ядер выявлены 3 типа клеток Ш-Р, диаметр которых колебался от 17 до 45 мкм. Первый тип клеток Ш-Р – одноядерные клетки с лопастным ядром. Второй тип - двуядерные («зеркальные») клетки, в которых округлые, эллипсоидные или слегка инвагинированные по форме ядра располагаются параллельно, под углом или частично наслаиваются друг на друга. Третий тип клеток - это клетки, содержащие более 2-х ядер. Во всех разновидностях указанных клеток ядра крупные, с одним или несколькими ядрышками, окрашенными базофильно. Цитоплазма с четким контуром, окрашивается слабо или интенсивно базофильно.

Цитологическая картина нодулярного склероза отличалась относительной скудностью клеток. В цитограмме преобладали большие КХ, клетки Ш-Р, эозинофильные лейкоциты и эпителиодные клетки. Количество лимфоцитов и плазмочитов было невелико. Клетки Ходжкина достигают размеров 20-25 мкм. Ядро КХ обычно расположено эксцентрично, овальной формы. Количество ядрышек небольшое, размеры их крупные, и равны диаметру малого лимфоцита. Для данного варианта ЛГМ характерны лакунарные клетки Ш-Р. Размеры последних достигают 60 микрон. Они характеризуются множеством мелких ядер или многолопастным ядром с одним четким ядрышком. Ядра располагаются в центре клетки перекрывая друг друга по типу феномена «разбросанных монет в тарелке». Цитоплазма клеток широкая светлая пеннистая. Наряду с лакунарными клетками встречаются типичные 2-х ядерные клетки Ш-Р.

Цитограммы при варианте с лимфоцитарным преобладанием характеризовались значительным количеством лимфоцитов, лимфобластов, единичных эпителиодных клеток. Большие клетки Ходжкина определяются довольно часто. Клетки Ш-Р – встречались в единичном количестве. Следует отметить незначительное количество эозинофилов.

Вариант лимфоидного истощения крайне редкая форма ЛГМ в детском возрасте и в наших исследованиях не наблюдался.

### **Выводы**

Таким образом, нами продемонстрированы цитограммы различных морфологических вариантов ЛГМ. Цитологическим критерием определения гистологического варианта ЛГМ является морфологическая структура клеток Ш-Р и окружающих реактивных клеточных элементов.

Цитологический метод исследования прост и доступен, ускоряет постановку диагноза и перспективы лечебного процесса.

Современная диагностика лимфогранулематоза, лимфом, банальных лимаденитов, основывается на морфологических критериях, требующих комбинации цитологического и гистологического методов исследования.

Комплексный метод исследования, особенно цитологический, является незаменимым, а в случаях неопластических процессов, приобретает первостепенное значение. Его простота и доступность позволяет быстро поставить диагноз и в ранние сроки начать специфическую терапию.

#### ЛИТЕРАТУРА.

1. Вылков И.Н. Патология лимфатических узлов. София, 1980, с. 207-221.
2. Черствой Е.Д. и др. Опухоли и опухолеподобные процессы у детей. Мн.: Асар, 2002 год.
3. Н.А Пробатова Морфологические критерии в диагностике лимфомы Ходжкина. // VI ежегодная Российская онкологическая конференция / Москва, 2002 год.
4. Клиническая онкогематология.// Ред. Волкова М.А. // Москва, Медицина, 2001.
5. Bailliere's Clinical Haematology. International Practice and Research. Hodgkin's Disease. // Guest editor V. Diehl. – 1996.
6. Cancer. Principles & Practice of Oncology. 4th Edition. // Ed. by V.T.DeVita, S. Hellman, S.A. Rosenberg // Philadelphia. – 1993. – V 2. – P. 1819–1858.
7. Diehl V., Franklin J., Hansenclever D. et al. // Ann. of Oncol. – 1998. – V 9. (Suppl 5). – P. 68 – 71.
8. Hodgkin's disease. // Ed. by Mauch P.V., Armitage J.O., Diehl V. et al // Philadelphia. – 1999.
9. Brincker H., Bentzen S.M.//Radiotherapy & Oncology, 30 (1994), 227–230.
10. Ruffer J–U., Sieber M., Pfistner B., et al.// Leukemia & Lymphoma –2001. – V 42 (Suppl. 2). – Abstr. P–095.– P.54
11. Zittoun R., Audebert A., Hoerni B. Et al.// J. Clin/ Oncol. – 1985. – V 3. – P. 203–214.
12. Specht L. Prognostic factors in Hodgkin's disease. Semin Radiat Oncol 1996; 6: 146-161.
13. Hasenclever D., Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Score Project on Advanced Hodgkin's disease. N Engl J Med 1998; 339: 1506-1514.
14. Hasenclever D. The disappearance of prognostic factors in Hodgkin's disease. Annals of Oncology, 2002, 13 (sup 1); 75-78.
15. Jaffe E., Harris N., Stein H., Vardiman J. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press 2001.
16. Franklin J., Diehl V. Current clinical trials for the treatment of advanced-stages Hodgkin's disease: BEACOPP. Annals of Oncology, 2002, 13 (sup 1); 98-101.

#### **HODZKINA LYMPHOMA IN CHILDREN: ITS FREQUENCY DURING 1996 – 2006 IN RYAZAN REGION, QUESTIONS OF COMPLEX CYTOLOGY AND HISTOLOGY DIAGNOSTICS.**

E.S.Pankratova, M.V. Mnikhovich

**In the article there is presented new data about the Hodzkina lymphoma. We also consider questions of ethiology pathogenesis of lymphogranulomatosis, its frequency in Ryazan region during the last 10 yeras. The authors bring there own experience of the use of cytological and histological methods of research in diagnostics of different morphologic variants of lymphogranulomatosis among children.**

