

ХАРАКТЕРИСТИКА И ЧАСТОТА ДИАГНОСТИКИ ВАРИАНТОВ ВИРУС ЭПШТЕЙНА – БАРР-ПОЗИТИВНОЙ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА С ЛИМФОИДНЫМ ПРЕОБЛАДАНИЕМ В СТРУКТУРЕ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

Шуплецова И. А.*, Ковригина А.М.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ) играет важную роль в патогенезе лимфомы Ходжкина (ЛХ). Частота экспрессии ВЭБ варьирует при различных гистологических вариантах классической ЛХ и практически не встречается при нодулярной ЛХ с лимфоидным преобладанием.

Цель – изучить патоморфологические особенности гистологических вариантов ЛХ с лимфоидным преобладанием, ассоциированных с ВЭБ, и частоту диагностики.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены 794 больных с верифицированным диагнозом ЛХ с помощью гистологического и иммуногистохимического исследований на биопсийном материале за период 2018–2019 гг. (возрастной диапазон – 18–91 год; медиана – 34 года; мужчины: женщины – 1,1: 1). Наличие ВЭБ в биоптатах оценивалось с помощью иммуногистохимической реакции с антителами к ВЭБ (клон LMP1), или хромогенной *in situ* гибридизации с зондами к малым молекулам РНК ВЭБ.

Результаты. Классическая ЛХ диагностирована в 91 % случаев, нодулярная ЛХ с лимфоидным преобладанием – в 9 % случаев. ВЭБ-позитивная ЛХ составила 11 % от всех случаев классической ЛХ, возрастной диапазон – 18–81 год (медиана – 45 лет); соотношение мужчины: женщины – 2,5: 1. Все случаи нодулярной ЛХ с лимфоидным преобладанием были ВЭБ-негативными. Гистологический вариант классической ЛХ, богатой лимфоцитами, был установлен у 14 (2 %) из 725 больных, из них у 4 больных были выявлены «перекрестные» морфоиммуногистохимические признаки с нодулярной ЛХ с лимфоидным преобладанием, которые отличались от классической ЛХ наличием В-зон в виде крупных нодулей ($p = 0,0157$) и экспрессией опухолевыми клетками CD20 ($p = 0,0404$).

Заключение. Для нодулярной ЛХ с лимфоидным преобладанием не характерна связь с ВЭБ-инфекцией, в отличие от классической ЛХ, богатой лимфоцитами. Полученные данные свидетельствуют в пользу концепции существования транзиторной формы ЛХ, обладающей чертами нодулярной ЛХ с лимфоидным преобладанием и классической ЛХ, в патогенезе которой играет роль ВЭБ.

Ключевые слова: вирус Эпштейна – Барр, иммуногистохимия, нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием, классическая лимфома Ходжкина, богатая лимфоцитами

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Шуплецова И.А., Ковригина А.М. Характеристика и частота диагностики вариантов вирус Эпштейна – Барр-позитивной лимфомы Ходжкина с лимфоидным преобладанием в структуре лимфомы Ходжкина. Гематология и трансфузиология. 2021; 66(4): 567–579. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2021-66-4-567-579>

THE CHARACTERIZATION AND FREQUENCY OF DIAGNOSIS OF EBV-POSITIVE VARIANTS WITH A LYMPHOID PREDOMINANCE IN THE STRUCTURE OF HODGKIN LYMPHOMA

Shupletsova I. A.^{*}, Kovrigina A. M.

National Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Epstein — Barr virus (EBV) plays an important role in the pathogenesis of lymphoid tumors, in particular Hodgkin lymphoma. The frequency of expression of the EBV varies in different histological variants of classical Hodgkin lymphoma and is rarely observed in nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma.

Aim — to study the pathomorphological features of the histological variants of Hodgkin lymphoma with lymphoid predominance associated with the EBV, as well as the frequency of their diagnosis in the structure of Hodgkin lymphoma.

Materials and methods. The retrospective study included 794 patients with a verified diagnosis of Hodgkin lymphoma using histological and immunohistochemical methods on biopsy material for the period 2018–2019 (age range — 18–91 years old; median — 34 years old; men : women — 1.1 : 1). The presence of EBV in biopsies was assessed by immunohistochemical reaction with antibodies to EBV (clone LMP1), or by chromogenic *in situ* hybridization with probes for EBV-encoded small RNAs.

Results. Classical Hodgkin lymphoma was diagnosed in 91 % (725/794) cases, nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma — in 9 % (69/794) cases. EBV-positive Hodgkin lymphoma accounted for 11 % (82/725) of all cases of classical Hodgkin lymphoma, (age range — 18–81 years old, median — 45 years old; men : women — 2.5 : 1). All cases of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma were EBV-negative. Lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma was found in 14 patients (14/725, 2 %), 4 patients showed intermediate morphoimmunohistochemical features with nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma, which were statistically significantly different from classical Hodgkin lymphoma by the presence of B-zones in the form of large nodules ($p = 0.0157$) and expression CD20 by tumor cells ($p = 0.0404$).

Conclusion. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma is not characterized by a connection with EBV infection, unlike classical variant — lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma. The obtained data support the concept of the existence of a transient form of Hodgkin lymphoma, which has the features of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma and classical Hodgkin lymphoma, in the pathogenesis of which the Epstein — Barr virus likely plays a role.

Keywords: EBV, immunohistochemistry, nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma, lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Funding disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Shupletsova I.A., Kovrigina A.M. The characterization and frequency of diagnosis of EBV-positive variants with a lymphoid predominance in the structure of Hodgkin lymphoma. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2020; 66(4): 567–579 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2021-66-4-567-579>

Введение

К первым наблюдениям, посвященным лимфоме Ходжкина (ЛХ) с лимфоидным преобладанием, относится публикация S. R. Rosenthal в 1936 г., в которой сообщалось, что общая выживаемость больных ЛХ коррелировала со степенью пролиферации лимфоцитов в пораженных лимфатических узлах [1]. Данное наблюдение нашло отражение в 1944 г. в работах H. Jackson и F. Parker, которые выделили три гистологических варианта ЛХ — парагранулему, гранулему и саркому, и отметили особенно благоприятный прогноз для богатой лимфоцитами парагранулемы [2, 3]. Последующие классификационные схемы ЛХ поочередно именуют гистологический вариант парагранулемы как «лимфоидный и/или гистиоцитарный» (lymphocytic and histiocytic, L&H) [4], или «лимфоидное преобладание» [5]. В 1994 г. в пересмотренной REAL-классификации впервые был выделен самостоятельный гистологический вариант ЛХ — лимфоидное преобладание с нодулярным и диффузным характером роста [6]. В последующие годы критерии дифференциальной диагностики были уточнены, и в классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей редакции 2001 г. [7] были выделены два гистологических варианта ЛХ с лимфоидным реактивным микроокружением (лимфоидным преобладанием): нодулярная ЛХ с лимфоидным преобладанием (НЛХЛП) и классическая ЛХ (кЛХ), богатая лимфоцитами. В качестве самостоятельной нозологической формы НЛХЛП была выделена в классификации ВОЗ редакции 2008 г. ввиду наличия крупных опухолевых LP-клеток (LP, lymphocyte predominant — преимущественно лимфоидные, до 2008 г. — лимфогистиоцитарные (L&H) клетки), которые оказались иммунофенотипически отличными от клеток Рид — Березовского — Штернберга при кЛХ. Диагностика и дифференциальная диагностика этих двух вариантов с лимфоидным преобладанием — НЛХЛП и кЛХ, богатой лимфоцитами, — является наиболее сложной среди ЛХ. В ретроспективном анализе 27% случаев, изначально классифицированные как НЛХЛП, позднее были отнесены к кЛХ, богатой лимфоцитами [8]. Последний вариант в некотором отношении является «гибридным», объединяющим черты НЛХЛП и кЛХ, что выражается в более сохранной В-клеточной транскрипционной программе в опухолевых клетках по сравнению с другими вариантами кЛХ [9]. Кроме того, данные варианты ЛХ имеют общие клинические черты: нехарактерно вовлечение средостения и формирование медиастинальной опухоли больших размеров («bulky disease»), отмечаются преимущественно ранние клинические стадии с отсутствием В-симптомов, а для кЛХ, богатой лимфоцитами, нехарактерны рецидивы заболевания [10, 11].

Частота диагностики НЛХЛП в связи с постоянным уточнением критериев дифференциальной диагностики возрастает с течением времени. В классификации ВОЗ редакции 2008 г. на долю НЛХЛП приходилось 5% случаев ЛХ, в редакции 2017 г. — уже 10% случаев [12]. Доля кЛХ, богатой лимфоцитами, составляет 5% случаев кЛХ без изменений в последних редакциях классификации ВОЗ [10].

Важное значение в дифференциальной диагностике этих двух вариантов имеет экспрессия опухолевыми клетками вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ) [13]. Для НЛХЛП экспрессия ВЭБ нехарактерна и встречается в 3–5% случаев, преимущественно в развивающихся странах, а ВЭБ-позитивные опухолевые клетки в этих случаях имеют плеоморфную морфологию, слабую экспрессию PAX5 и экспрессию CD30, что обуславливает сходство с кЛХ, богатой лимфоцитами [13, 14].

Роль ВЭБ в патогенезе ЛХ обсуждается на протяжении почти 50 лет, однако до сих пор роль ВЭБ как этиологического фактора ЛХ не доказана. Еще в 1957 г. американский эпидемиолог В. MacMahon идентифицировал бимодальное возрастное распределение ЛХ в США и впервые предположил, что ЛХ может быть вызвана инфекционным агентом [15]. Первое доказательство того, что этим агентом может являться ВЭБ, было получено в 1971 г. путем обнаружения повышенных титров антител к антигенам ВЭБ у больных ЛХ по сравнению с больными другими лимфомами [16]. В 1987 г. L. M. Weiss и соавт. впервые опубликовали данные о наличии ВЭБ непосредственно в клетках Ходжкина и клетках Рид — Штернберга, полученные с помощью обнаружения ДНК ВЭБ методом гибридизации *in situ*. Анализы концевых частей генома ВЭБ показали моноклональную или олигоклональную пролиферацию ВЭБ-инфицированных клеток в исследованных тканях [17, 18]. В литературе отсутствуют данные о структуре ЛХ в Российской Федерации и частоте ассоциации различных вариантов ЛХ с ВЭБ-инфекцией.

Цель исследования — изучить патоморфологические особенности гистологических вариантов ЛХ с лимфоидным преобладанием, ассоциированных с ВЭБ, и частоту их диагностики.

Материалы и методы

Настоящее исследование представляет собой ретроспективный анализ случаев с диагнозом ЛХ, установленным в патологоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России на биопсийном материале больных «НМИЦ гематологии» и на консультативном материале, присланном из других лечебных учреждений России за период 2018–2019 гг. В исследование включены 794 больных

с верифицированным диагнозом ЛХ (возрастной диапазон — 18–91 год; медиана — 34 года; соотношение женщины: мужчины — 1: 1,1). В биопсийном материале на основании гистологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследований в соответствии с критериями классификации ВОЗ [11] были определены варианты ЛХ и иммунофенотип опухолевых клеток. Выявление экспрессии ВЭБ выполняли с помощью ИГХ метода с целью выявления II и III типов латентности — антител к латентному мембранныму протеину ВЭБ (клон LMPI, цитоплазматическая экспрессия), и методом хромогенной *in situ* гибридизации с зондами к малым РНК EBV (*EBER* — *Epstein — Barr virus*-encoded small RNAs) для определения всех типов латентности (ядерная реакция).

ИГХ исследования. С парафиновых блоков с помощью микротома выполняли срезы толщиной 3 мкм и монтировали на предметные стекла, покрытые поли-L-лизином. Стекла высушивали при температуре 37 °С в течение 12 ч и перед нанесением антител при температуре 60 °С в течение 1 ч. Высушенные на воздухе срезы маркировали в зависимости от поставленных задач. Окрашивание проводили по стандартному протоколу «IHC protocol F» с использованием готовой системы детекции, имеющей высокую степень усиления сигнала без биотина. Титр исследуемых антител и необходимый буфер для демаскировки определяли опытным путем индивидуально для каждого антитела. Все этапы окрашивания проводили автоматически. Перед заключением под покровное стекло проводили дегидратацию срезов с помощью этанола, для осветления среза использовали ксилол. В качестве заключающей среды использовали среду для заключения Surgipath Sub-X Leica.

При проведении вирусологического исследования определяли серологические маркеры ВЭБ, цитомегаловируса (ЦМВ) и вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ-1, ВПГ-2). Методом твердофаз-

ного непрямого иммуноферментного анализа выполняли исследование сыворотки крови больных на наличие IgM к ЦМВ (IgM ЦМВ), ВПГ 1-го, 2-го типов (IgM ВПГ-1, IgM ВПГ-2) и вирусному капсидному антигену ВЭБ (IgM VCA ВЭБ), а также оценивали титр антител IgG к ЦМВ (IgG ЦМВ), IgG к ВПГ-1, ВПГ-2 (IgG ВПГ-1, IgG ВПГ-2), IgG к раннему антигену ВЭБ (IgG EA ВЭБ) и количество IgG к ядерному антигену 1-го типа ВЭБ (IgG EBNA-1 ВЭБ). Титр специфических противовирусных IgG, соответствующий разведению 1: 3200 и выше, был определен как превышающий нормальные значения. Концентрация IgG EBNA-1 ВЭБ более 60 усл. ед. была определена как высокая [19].

Статистический анализ. Обработка результатов проведена с помощью программы Statistica 12. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Структура ЛХ на этапе диагностики

За 2018–2019 гг. из 794 случаев с установленным диагнозом ЛХ на долю кЛХ пришлось 725 (91%) случаев, на долю НЛХЛП — 69 (9%) случаев. Больные с установленным диагнозом НЛХЛП находились в возрастном диапазоне от 22 до 91 года (медиана — 45 лет), отмечено преобладание мужского пола (соотношение мужчины: женщины — 2: 1). Среди локализаций взятия биопсийного материала с установленным диагнозом НЛХЛП встречались: лимфатические узлы, костный мозг, селезенка, печень, паравертебральные мягкие ткани, кости. У 7 (10%) из 69 больных на момент диагностики НЛХЛП отмечались участки диффузной В-крупноклеточной лимфомы. Структура кЛХ у 725 больных представлена на рисунке 1, демографические характеристики больных различными гистологическими вариантами кЛХ — в таблице 1.

ВЭБ-позитивная ЛХ

ВЭБ-позитивная ЛХ была в 82 (11%) из 725 случаев кЛХ, возрастной диапазон составил 18–81 год (медиана — 45 лет), в 2,5 раза чаще заболевание было диагностировано у мужчин, из них 11 (13%) из 82 больных были ВИЧ-позитивны. Наибольшая частота ВЭБ-позитивных случаев наблюдалась при смешанно-клеточном варианте — у 23 (82%) из 28 больных. ВЭБ-позитивными оказались 4 (33%) из 12 наблюдений кЛХ, богатой лимфоцитами, 57 (12%) из 479 случаев нодулярного склероза 1-го типа и 15 (9%) из 171 случая нодулярного склероза 2-го типа. Все случаи НЛХЛП были ВЭБ-негативными. У 7 из 82 больных ВЭБ-позитивной кЛХ на этапе диагностики было выполнено серологическое исследование крови на наличие антител к герпесвирусам. У 6 из 7 обследованных больных был повышен титр антител класса IgG к ядер-

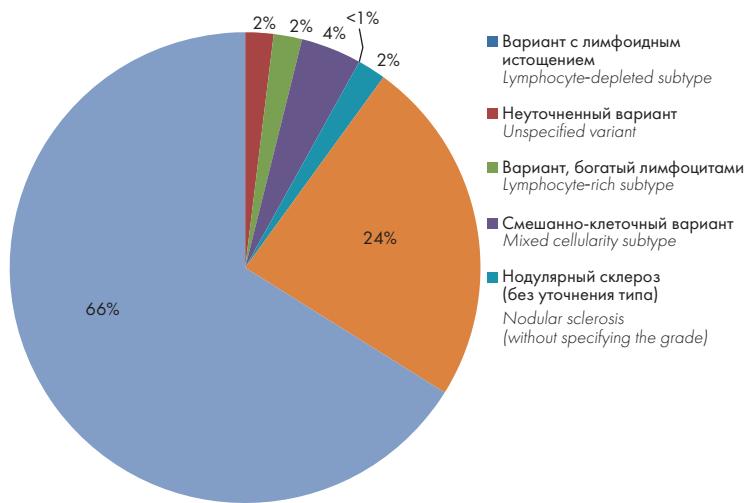


Рисунок 1. Структура гистологических вариантов классической ЛХ
Figure 1. Structure of histological variants of classical HL (cHL).

Таблица 1. Демографические характеристики больных различными гистологическими вариантами кЛХ
Table 1. Demographic characteristics of patients with different histological variants of cHL

Вариант кЛХ Subtype of cHL	Число больных Number of patients	Возрастной диапазон Age range	Медиана возраста Median age	Распределение по полу (М: Ж) Gender distribution (M: F)
Нодулярный склероз 1-го типа Nodular sclerosis grade 1	479	18–81	33	1: 1,2
Нодулярный склероз 2-го типа Nodular sclerosis grade 2	171	18–75	32	1: 1,2
Смешанно-клеточный Mixed cellularity	31	18–77	46	2: 1
Богатый лимфоцитами Lymphocyte-rich	14	31–69	55	1,3: 1

Таблица 2. Лабораторные показатели герпесвирусной инфекции у больных ВЭБ-позитивной кЛХ

Table 2. Laboratory parameters of herpes virus infection in patients with VEB-positive classical HL

IgM–CMV	IgG–CMV	IgM–HSV 1, 2	IgG–HSV 1, 2	IgM–VCA–EBV	IgG–EA–EBV	IgG–EBNA–1
Нет No	Норма Norm	Нет No	Повыshены Increased	Нет No	Нет No	Норма Norm
Нет No	Норма Norm	Нет No	Повыshены Increased	Нет No	Нет No	Повыshены Increased
Нет данных No data	Нет No	Нет данных No data	Повыshены Increased	Нет данных No data	Нет No	Повыshены Increased
Нет No	Повыshены Increased	Нет No	Повыshены Increased	Нет No	Нет No	Повыshены Increased
Нет No	Норма Norm	Нет No	Повыshены Increased	Нет No	Нет No	Повыshены Increased
Нет No	Норма Norm	Нет No	Повыshены Increased	Нет No	Нет No	Повыshены Increased
Нет данных No data	Повыshены Increased	Нет данных No data	Повыshены Increased	Нет данных No data	Нет No	Повыshены Increased

Примечания. Антитела классов IgG и IgM к вирусу ветряной оспы *Varicella Zoster Virus* во всех случаях не обнаружены; Ig — иммуноглобулины различных классов, CMV — цитомегаловирус, HSV — вирус простого герпеса, VCA–EBV — капсидный антиген ВЭБ, EA–EBV — ранний антиген ВЭБ, EBNA–1 — ядерный антиген ВЭБ.

Notes. IgG and IgM antibodies to the varicella zoster virus were not detected in all cases. Ig — immunoglobulins of various classes, CMV — cytomegalovirus, HSV — herpes simplex virus, VCA–EBV — EBV capsid antigen, EA–EBV — early EBV antigen, EBNA–1 — nuclear antigen.

ному антигену ВЭБ (> 40 у.е.), и во всех 7 случаях был повышен титр антител класса IgG к герпесвирусам 1-го и 2-го типов (табл. 2).

Сопоставление иммунофенотипических характеристик при нодулярном склерозе ЛХ

При сравнении экспрессии вариабельных маркеров при кЛХ экспрессия CD20 значимо чаще отмечалась при нодулярном склерозе 2-го типа (NS2) по сравнению с 1-м типом (NS1) ($p = 0,0071$), что следует учитывать при дифференциальной диагностике с группой В-клеточных крупноклеточных лимфом (табл. 3).

В классификации ВОЗ [10, 20] отмечено наличие «перекрестных» признаков кЛХ, богатой лимфоцитами, с НЛХЛП. Не все случаи кЛХ, богатой лимфоцитами, в равной мере обладают этими «перекрестными» признаками. Богатая лимфоцитами кЛХ была установлена только у 14 (2%) из 725 больных, из них у 4 (29%) из 11 больных были отмечены транзиторные («перекрестные») гистологические и иммунофеноти-

пические признаки с НЛХЛП. Группа кЛХ, богатой лимфоцитами, с наличием «перекрестных» признаков с НЛХЛП, статистически достоверно отличалась по выраженности В-зон в виде крупных нодулей ($p = 0,0157$) и по экспрессии опухолевыми клетками CD20 ($p = 0,0404$) (табл. 4).

Приводим два собственных наблюдения ВЭБ-ассоциированной ЛХ с лимфоидным преобладанием.

Клинический пример 1

Больная С., 47 лет, имелись В-симптомы и периферическая лимфаденопатия. По данным ультразвукового исследования размер шейных и надключичных лимфатических узлов составил 1,1–1,7 см, аксилярных — 7,5 см, подвздошных — 2,3 см, паховых — 2,0 см, размеры селезенки — 17,1 × 8,3 см, структура селезенки была гомогенная. Сопутствующее заболевание — рак щитовидной железы. Выполнена биопсия аксилярных лимфатических узлов, удален конгломерат общими размерами 7,5 × 4,6 × 1,6 см, на разре-

Таблица 3. Сопоставление иммунофенотипа при нодулярном склерозе (NS) ЛХ

Table 3. Comparison of the immunophenotype in nodular sclerosis (NS) HL

Антилена Antibodies	Нодулярный склероз 1-го типа Nodular sclerosis grade 1	Нодулярный склероз 2-го типа Nodular sclerosis grade 2	Вероятность (p) Probability
CD15	79% (278/350)	78% (109/139)	0,8039
CD20	18% (66/361)	29% (42/144)	0,0071
ВЭБ EBV	12% (40/336)	9% (12/137)	0,3212

Таблица 4. Характеристика кЛХ, богатой лимфоцитами, в зависимости от наличия «перекрестных» признаков с НЛХЛП

Table 4. Characteristics of lymphocyte-rich cHL, depending on the presence of «cross» signs with NLPHL

Параметр Parameter	кЛХ, богатая лимфоцитами Lymphocyte-rich cHL		p
	с «перекрестными» признаками с НЛХЛП with «cross» signs with NLPHL (n = 4)	без «перекрестных» признаков с НЛХЛП without «cross» signs with NLPHL (n = 10)	
Пол (М/Ж) Gender (M/F)	2/2	4/6	0,7327
Возраст, медиана (диапазон) Age, median (range)	50,5 (37–57)	55 (31–69)	
ВЭБ EBV	2/4	2/8	0,3865
CD15	2/4	6/9	0,5686
CD20	4/4	4/10	0,0404
CD30	3/4	10/10	0,1008
PAX5 (интенсивность экспрессии) PAX5 (expression intensity)	3/4 от умеренной до интенсивной 1/4 слабая с «градиентом» экспрессии 3/4 moderate to intense 1/4 weak with «gradient» expression	6/10 от умеренной до интенсивной 4/10 слабая с «градиентом» экспрессии 6/10 moderate to intense 4/10 weak with a «gradient» of expression	0,5967
В-зоны B-zones	2/4 крупные нодулярные структуры, 2/4 небольшие фолликулоподобные структуры 2/4 large nodular structures, 2/4 small follicle-like structures	10/10 небольшие фолликулоподобные структуры 10/10 small follicle-like structures	0,0157

зах серовато-белесоватого цвета, крупнодольчатого вида. При гистологическом исследовании: гистоархитектоника ткани лимфатического узла нарушена, что обусловлено наличием крупных нодулеподобных структур без признаков кольцевидного фиброза. Интра- и экстранодулярно среди мелких лимфоидных клеток и отдельных эпителиоидных гистиоцитов

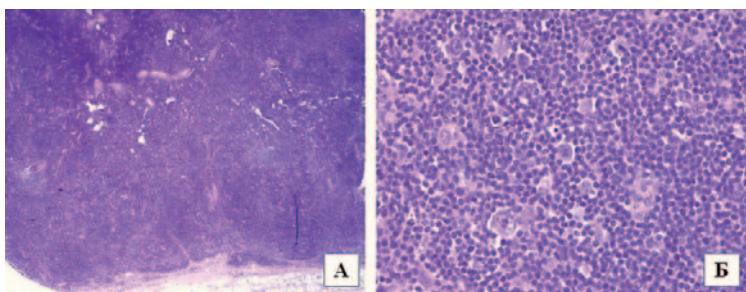
**Рисунок 2.** Лимфатический узел. Нодулеподобные структуры с наличием крупных опухолевых клеток с морфологией клеток Ходжкина и LP-клеток. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 25$ (А), $\times 400$ (Б)

Figure 2. Lymph node. Nodule-like structures with the presence of large tumor cells with the morphology of Hodgkin's cells and LP-cells. Staining with hematoxylin and eosin. Magnification $\times 25$ (A), $\times 400$ (B)

определялись разрозненно расположенные крупные клетки с морфологией клеток Ходжкина и LP-клеток (рис. 2 А, Б).

При ИГХ крупные опухолевые клетки экспрессировали CD20, Oct-2 (гиперэкспрессия), PAX5, ВОВ.1, CD30, MUM.1, Fascin, CD45 (слабо), а также были позитивны при реакции *in situ* гибридизации с зондами к малым молекулам РНК ВЭБ. В основе нодулеподобных структур при реакции с антителами к CD23 визуализировалась сеть фолликулярных дендритных клеток с участками дезорганизации. Реакция с антителами к CD15 в опухолевых клетках была негативна (рис. 3 А–К).

С учетом особенностей иммуногистоархитектоники, иммунофенотипа опухолевых клеток и экспрессии ВЭБ опухолевый субстрат был отнесен к кЛХ, богатой лимфоцитами, ВЭБ+, занимающей промежуточное положение между нодулярной ЛХ с лимфоидным преобладанием, и кЛХ ВЭБ+. Учитывая развитие у больной одновременно двух заболеваний (рака щитовидной железы и ЛХ), ей была выполнена тиреоидэктомия, в последующем проведены гормонотерапия

и 6 курсов химиотерапии по программе BEACOPP-14. Достигнута полная ремиссия обоих заболеваний, которая сохраняется в течение 18 мес.

Клиническое наблюдение 2

Больной Б., 32 года, отмечались В-симптомы, лимфаденопатия всех групп лимфатических узлов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза (максимально до $53 \times 30 \times 38$ мм — конгломерат левых поясничных лимфатических узлов). Заболевание манифестирувало в 2016 г. с болей в поясничной области. Выполнена биопсия забрюшинного лимфатического узла, удален конгломерат общими размерами $35 \times 20 \times 15$ мм, на разрезах серовато-белесоватого цвета,

однородного вида. При гистологическом исследовании: срезы ткани лимфатического узла с утолщенной капсулой, фиброзными прослойками, многочисленными гранулемоподобными скоплениями из кластеров эпителиоидных гистиоцитов с формированием небольших нодулеподобных структур из мелких лимфоидных клеток, зрелых плазматических клеток и разрозненно расположенных крупных клеток Рид — Березовского — Штернберга, клеток Ходжкина, клеток со светлыми многолопастными ядрами с морфологией LP-клеток, отдельных мумифицированных форм. В части нодулеподобных структур определялись лимфоидные фолликулы с неширокими центрами размножения (рис. 4 А–Б).

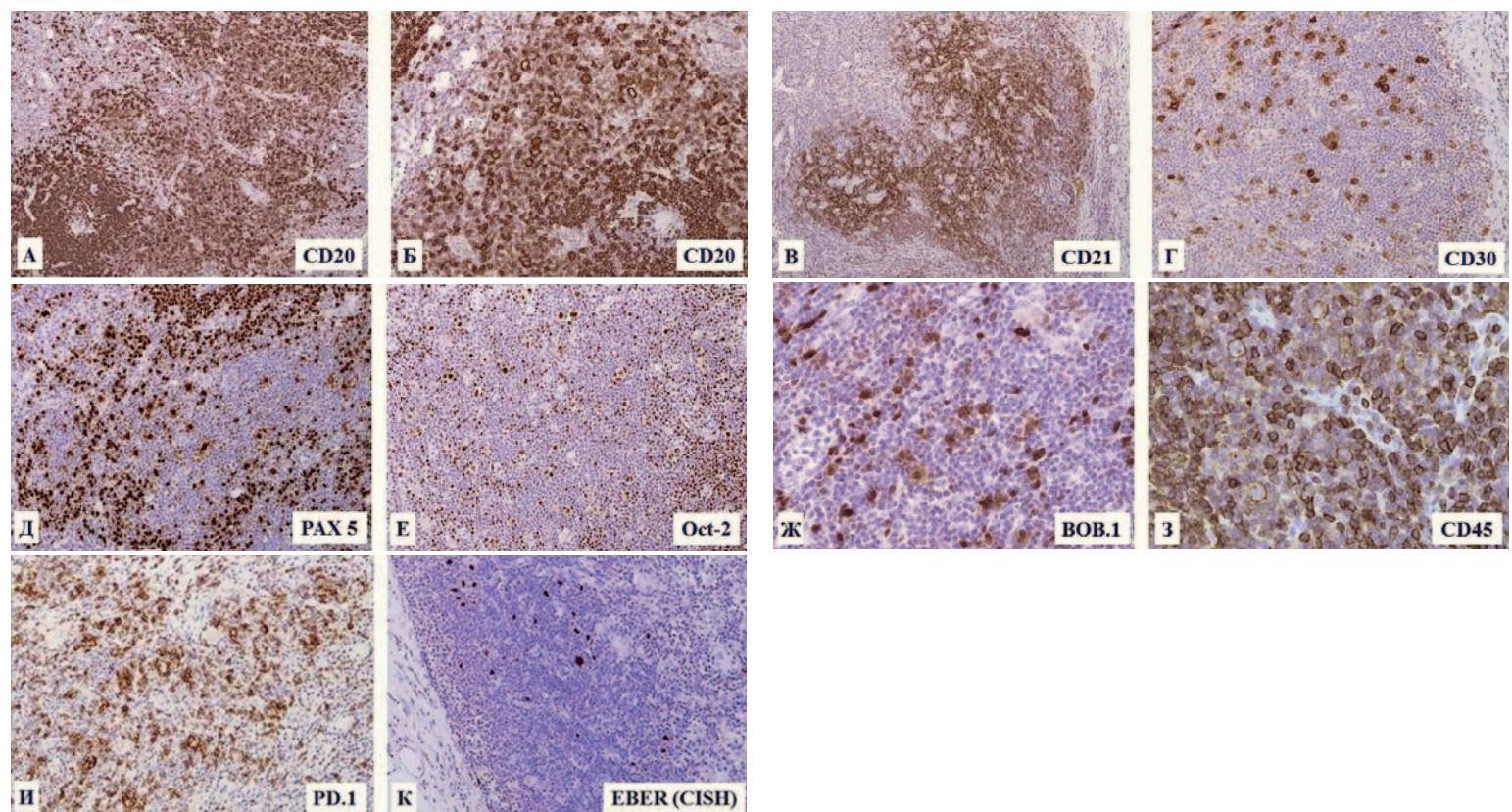


Рисунок 3. Лимфатический узел. Иммуногистоархитектоника опухолевого субстрата и иммунофенотип опухолевых клеток: **А** — визуализация крупных В-клеточных нодулеподобных структур. Иммуноферментный метод. Реакция с антителами к CD20. Увеличение $\times 100$; **Б** — интенсивная мембранныя экспрессия CD20 крупными опухолевыми клетками. Иммуноферментный метод. Реакция с антителами к CD20. Увеличение $\times 200$; **В** — широкая сеть фолликулярных дендритных клеток (ФДК) с признаками дезорганизации в основе нодулеподобных структур. Иммуноферментный метод. Реакция с антителами к CD21. Увеличение $\times 100$; **Г** — мембранные, цитоплазматическая и dot-like экспрессия CD30 крупными опухолевыми клетками. Иммуноферментный метод. Реакция с антителами к CD30. Увеличение $\times 200$; **Д** — интенсивная ядерная экспрессия PAX5 крупными опухолевыми клетками. Иммуноферментный метод. Реакция с антителами к PAX5. Увеличение $\times 200$; **Е** — ядерная гиперэкспрессия Oct-2 крупными опухолевыми клетками. Иммуноферментный метод. Реакция с антителами к Oct-2. Увеличение $\times 200$; **Ж** — интенсивная ядерная экспрессия Oct-binding factor-1 BOB.1 крупными опухолевыми клетками. Иммуноферментный метод. Реакция с антителами к BOB.1. Увеличение $\times 400$; **З** — гетерогенная слабая мембранныя экспрессия CD45 крупными опухолевыми клетками. Иммуноферментный метод. Реакция с антителами к CD45. Увеличение $\times 400$; **И** — PD-1+ розеткоподобные структуры вокруг крупных опухолевых клеток. Иммуноферментный метод. Реакция с антителами к PD-1. Увеличение $\times 100$; **К** — опухолевые клетки EBER-позитивны. Реакция *in situ* гибридизации (CISH) с зондами к малым молекулам РНК ВЭБ. Увеличение $\times 200$

Figure 3. Lymph node. Immunohistoarchitectonics of the tumor substrate and the immunophenotype of tumor cells: **A** — visualization of large B-cell nodule-like structures. Immunohistochemical method. Reaction with antibodies to CD20. Magnification $\times 100$; **B** — intense membrane expression of CD20 by large tumor cells. Immunohistochemical method. Reaction with antibodies to CD20. Magnification $\times 200$; **C** — a wide network of FDKs with signs of disorganization at the base of nodule-like structures. Immunohistochemical method. Reaction with antibodies to CD21. Magnification $\times 100$; **D** — membrane, cytoplasmic and dot-like expression of CD30 by large tumor cells. Immunohistochemical method. Reaction with antibodies to CD30. Magnification $\times 200$; **E** — intense nuclear expression of PAX5 by large tumor cells. Immunohistochemical method. Reaction with antibodies to PAX5. Magnification $\times 200$; **F** — Nuclear overexpression of Oct-2 by large tumor cells. Immunohistochemical method. Reaction with antibodies to Oct-2. Magnification $\times 200$; **G** — intense nuclear expression of BOB.1 by large tumor cells. Immunohistochemical method. Reaction with antibodies to BOB. 1. Magnification $\times 400$; **H** — heterogeneous weak membrane expression of CD45 by large tumor cells. Immunohistochemical method. Reaction with antibodies to CD45. Magnification $\times 400$; **I** — PD-1+ rosette-like structures around large tumor cells. Immunohistochemical method. Reaction with antibodies to PD-1. Magnification $\times 100$; **J** — tumor cells EBER-positive in situ hybridization reaction (CISH) with probes to small molecules of EBV RNA. Magnification $\times 200$

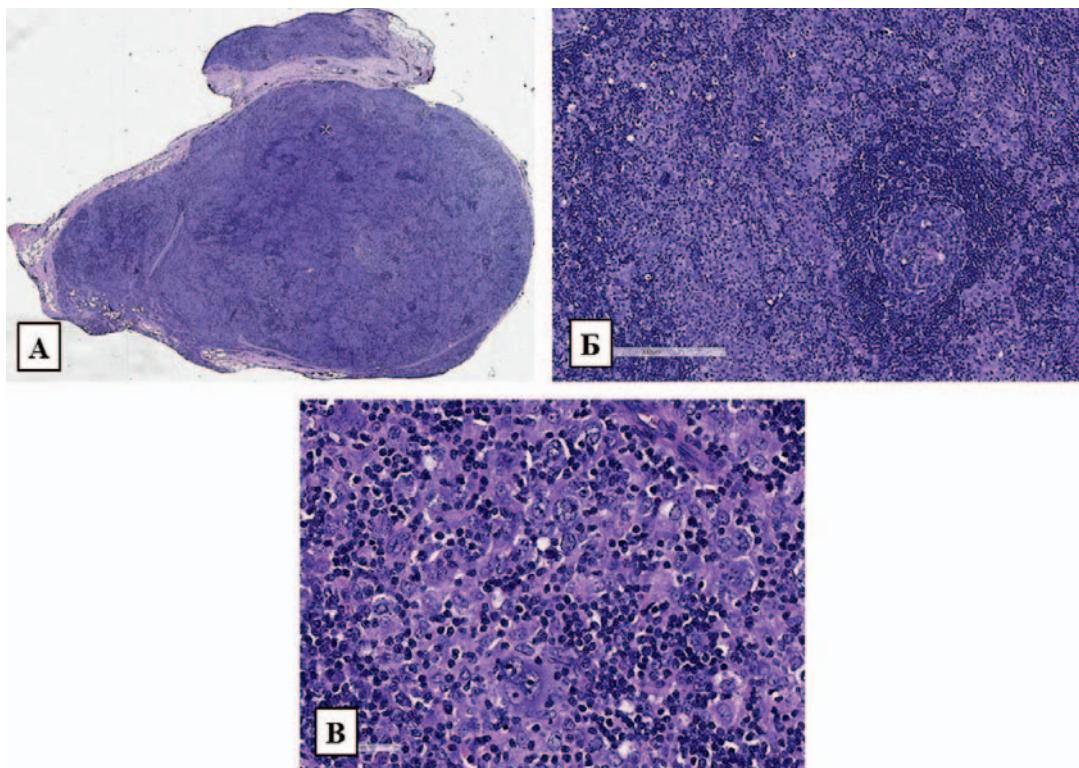


Рисунок 4. Лимфатический узел с утолщенной капсулой, субтотально нарушенной гистоархитектоникой. Нодулеподобные структуры с наличием крупных опухолевых клеток с морфологией клеток Ходжкина и LP-клеток. Окраска гематоксилином и эозином. **А** — обзорное сканированное изображение, **Б** — увеличение $\times 100$, **В** — увеличение $\times 400$

Figure 4. Lymph node with a thickened capsule, subtotally disturbed by histoarchitectonics. Nodule-like structures with the presence of large tumor cells with the morphology of Hodgkin's cells and LP-cells. Staining with hematoxylin and eosin. **A** — overview scanned image, **B** — magnification $\times 100$, **C** — magnification $\times 400$

При иммуногистохимическом исследовании крупные опухолевые клетки экспрессировали CD20 (мономорфная мембранныя реакция практически во всех крупных клетках), CD19 (мономорфная мембранныя реакция), CD79a (слабая мембранныя/цитоплазматическая реакция в небольшой части крупных опухолевых клеток), CD30 (мембранныя, цитоплазматическая, dot-like реакция); отмечалась экспрессия В-клеточных транскрипционных факторов: PAX5 (умеренная ядерная экспрессия по сравнению с мелкими В-клетками резидуальных фолликулов), Oct-2 (ядерная гиперэкспрессия по сравнению с мелкими В-клетками резидуальных фолликулов), BOB.1 (интенсивная ядерная реакция). Крупные опухолевые клетки были позитивны при реакции с антителами к ВЭБ (LMP1, цитоплазматическая экспрессия). Иммуногистоархитектоника и иммунофенотип опухолевых клеток представлены на рисунке 5 (А–З).

С учетом особенностей иммуногистоархитектоники, иммунофенотипа опухолевых клеток и экспрессии ВЭБ опухолевый субстрат был квалифицирован как кЛХ, богатая лимфоцитами, ВЭБ+, с морфологическими и иммунофенотипическими признаками, занимающими промежуточное положение между нодуллярной ЛХ с лимфоидным преобладанием и кЛХ.

Обсуждение

ВЭБ может играть прямую или косвенную роль в патогенезе ЛХ путем запуска патогенного меха-

низма, или являясь отражением унаследованной или приобретенной иммунной дисрегуляции, которая опосредует как развитие злокачественного новообразования, так и реактивацию ВЭБ [21]. У 6 обследованных больных с повышенными титрами антител к ядерному антигену ВЭБ отмечалось повышение титра антител класса IgG к герпесвирусам 1-го и 2-го типов, у двух из этих больных были также повышенны антитела класса IgG к цитомегаловирусу. Таким образом, повышение содержания всех герпесвирусных антител, а не избирательное повышение содержания антител к ВЭБ, свидетельствует в пользу нарушения баланса иммунорегуляции, а не специфического заболевания [22].

Жизненный цикл ВЭБ является двухфазным, с фазами литической репликации и латентности. Латентность ВЭБ в В-клетках обычно прогрессирует от III типа к I типу [23]. При заражении покоящихся наивных В-клеток ВЭБ входит в латентность III типа (экспрессируются все гены латентности, в том числе EBNA-2), генерируя высокоиммуногенные вирусные белки, которые запускают сильную цитотоксическую реакцию Т-клеток. Латентность III типа также встречается у больных с тяжелой иммуносупрессией. В дальнейшем вирус ограничивает экспрессию своих генов и вступает в латентность II типа с экспрессией ядерного антигена ВЭБ (EBNA-1), латентных мембранных белков (LMP-1 и LMP-2). Во время латентности II

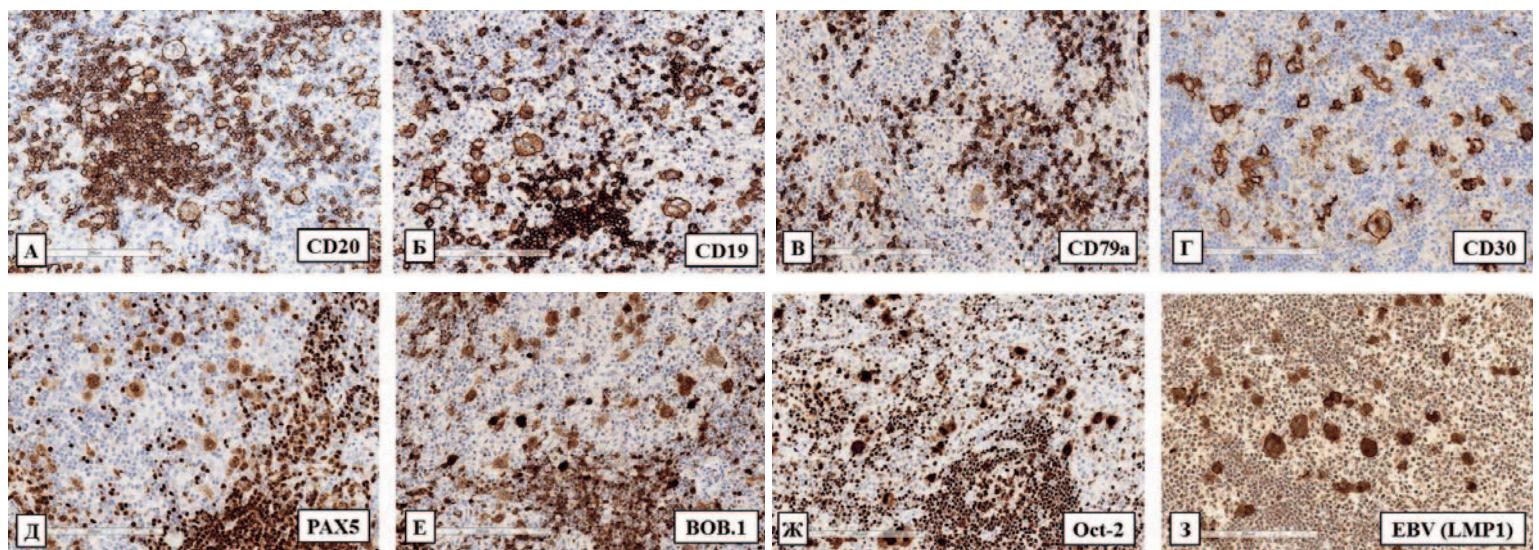


Рисунок 5. Лимфатический узел. Иммуногистоархитектоника опухолевого субстрата и иммунофенотип опухолевых клеток: **А** — интенсивная мембранныя экспрессия крупными опухолевыми клетками CD20. Иммуноферментный метод. Реакция с антителами к CD20. Увеличение $\times 200$; **Б** — интенсивная мембранныя экспрессия крупными опухолевыми клетками CD19. Иммуноферментный метод. Реакция с антителами к CD19. Увеличение $\times 200$; **В** — слабая цитоплазматическая/мембранныя экспрессия крупными опухолевыми клетками CD79 а. Иммуноферментный метод. Реакция с антителами к CD79 а. Увеличение $\times 200$; **Г** — мембранные, цитоплазматическая и dot-like экспрессия CD30 крупными опухолевыми клетками. Иммуноферментный метод. Реакция с антителами к CD30. Увеличение $\times 200$; **Д** — умеренная по интенсивности ядерная экспрессия PAX5 крупными опухолевыми клетками. Иммуноферментный метод. Реакция с антителами к PAX5. Увеличение $\times 200$; **Е** — интенсивная ядерная экспрессия BOB.1 крупными опухолевыми клетками. Иммуноферментный метод. Реакция с антителами к BOB.1. Увеличение $\times 200$; **Ж** — ядерная гиперэкспрессия Oct-2 крупными опухолевыми клетками. Иммуноферментный метод. Реакция с антителами к Oct-2. Увеличение $\times 200$; **З** — цитоплазматическая экспрессия ВЭБ в крупных опухолевых клетках. Иммуноферментный метод. Реакция с антителами к ВЭБ (LMP1). Увеличение $\times 100$

Figure 5. Lymph node. Immunohistoarchitectonics of the tumor substrate and the immunophenotype of tumor cells: A — intense membrane expression by large tumor cells of CD20. Immunohistochemical method. Reaction with antibodies to CD20. Magnification $\times 200$; B — intense membrane expression by large tumor cells CD19. Immunohistochemical method. Reaction with antibodies to CD19. Magnification $\times 200$; C — poor cytoplasmic/membrane expression by large tumor cells CD79a. Immunohistochemical method. Reaction with antibodies to CD79a. Magnification $\times 200$; D — membrane, cytoplasmic and dot-like expression of CD30 by large tumor cells. Immunohistochemical method. Reaction with antibodies to CD30. Magnification $\times 200$; E — moderate in intensity nuclear expression of PAX5 by large tumor cells. Immunohistochemical method. Reaction with antibodies to PAX5. Magnification $\times 200$; F — intense nuclear expression of BOB.1 by large tumor cells. Immunohistochemical method. Reaction with antibodies to BOB.1. Magnification $\times 200$; G — nuclear overexpression of Oct-2 by large tumor cells. Immunohistochemical method. Reaction with antibodies to Oct-2. Magnification $\times 200$; H — cytoplasmic expression of EBV E in large tumor cells. Immunohistochemical method. Reaction with antibodies to EBV (LMP1). Magnification $\times 100$

типа В-клетки дифференцируются в В-клетки памяти. Реактивация вируса происходит из-за миграции пораженных ВЭБ В-клеток памяти в лимфоидную ткань [23]. ВЭБ еще больше ограничивает экспрессию генов и входит в латентность I типа, при которой экспрессируются только малые РНК, кодируемые EBNA-1 и EBV (EBER). EBNA-1 экспрессируется во всех инфицированных вирусом клетках и отвечает за поддержание и репликацию эпизомального генома ВЭБ [24].

EBNA-2 и LMP-1 являются основными трансформирующими белками ВЭБ. LMP-1 индуцирует молекулы клеточной адгезии, активирует антиапоптотические белки (BCL2, A20), может имитировать CD40 и через белки TRADD и TRAF запускает сигнальный путь NF- В для стимуляции пролиферации клеток [25]. Аналогично, EBNA-2 играет критическую роль в иммортализации клеток за счет усиления экспрессии каскада генов сигнального пути NOTCH [26].

ВЭБ-позитивный статус оказывает влияние на состав Т-клеточной популяции реактивного микроокружения при кЛХ. Микроокружение опухоли ВЭБ-ассоциированной кЛХ характеризуется значительно более высоким числом CD68+, CD163+ макрофагов, чем в ВЭБ-негативной кЛХ [27]. В зависимости от наличия различных сигналов микроокружения макро-

фаги могут подвергаться поляризации в отношении двух функциональных состояний: макрофаги фенотипа M1 характеризуются активной выработкой провоспалительных цитокинов и цитотоксических молекул и участвуют в реализации Т-хелперных иммунных реакций 1-го типа (Th1). Для макрофагов фенотипа M2 характерна высокая фагоцитарная активность, они участвуют в Т-хелперных иммунных реакциях 2-го типа (Th2), а также стимулируют процессы пролиферации и ангиогенеза [28, 29]. В составе реактивного микроокружения ВЭБ-позитивной кЛХ преобладают макрофаги с фенотипом M1, а ВЭБ-негативной кЛХ — макрофаги с фенотипом M2 [30].

Прогностическое значение ВЭБ при ЛХ дискутабельно. Два крупных исследования 1997 г. и 1998 г., посвященных изучению влияния ВЭБ на течение ЛХ, выявили лучшие показатели общей выживаемости и достижения полной ремиссии для ВЭБ-положительных случаев по сравнению с ВЭБ-негативной ЛХ [31, 32]. Это несколько удивительно, если учесть, что онкогенный белок LMP-1 высоко экспрессируется в ВЭБ-позитивных клетках Рид — Березовского — Штернберга. Возможно, это связано с тем, что злокачественные клетки ВЭБ-позитивной ЛХ более чувствительны к химиотерапев-

тическим агентам, или ВЭБ-позитивные клетки могут являться мишенью для иммунного цитолиза, особенно после циторедуктивной химиотерапии. Сообщаемая более высокая экспрессия BCL2 при ВЭБ-негативной ЛХ может свидетельствовать о большей устойчивости к апоптозу, индуцированному химиотерапией, в ВЭБ-негативных случаях [33]. Однако по более современным публикациям создается впечатление о негативном влиянии ВЭБ на общую выживаемость при ЛХ, что продемонстрировала в своем исследовании группа исследователей из Туниса, которые выявили худшую общую выживаемость ВЭБ-позитивной ЛХ у больных с ранними стадиями заболевания [34].

ВЭБ-позитивная кЛХ, по данным настоящего исследования, составила 11 % от всех случаев кЛХ. Наиболее часто ВЭБ-позитивными являлись случаи смешанно-клеточного варианта кЛХ — 82 %, что соотносится с литературными данными [35, 36]. На втором месте оказалась кЛХ, богатая лимфоцитами, — 33 % случаев кЛХ. Ввиду наличия «перекрестных» морфологических и иммунофенотипических признаков с НЛХЛП [20], экспрессия ВЭБ имеет важное значение в дифференциальной диагностике данных вариантов.

При кЛХ, богатой лимфоцитами, чаще, чем при других подтипа кЛХ, отмечается экспрессия В-клеточных транскрипционных факторов: Oct-1, Oct-2, BOB.1 и BCL6, также в половине случаев отмечается наличие реактивного микроокружения с иммунофенотипом фолликулярных Т-клеток-хеллеров (Tfh), что делает данный подтип сходным с НЛХЛП. Экспрессия маркеров CD30, CD15, а также маркеров сигнального пути NFkB (REL-B, C-REL, TRAF1, p-50, и MUM.1) сопоставима с кЛХ. Иммунофенотип опухолевых клеток и реактивного микроокружения наиболее соответствует иммунофенотипу неопухолевого аналога — В-клетки позднего этапа герминальной дифференцировки с экспрессией поверхностных маркеров фолликулярной дифференцировки, В-клеточных транскрипционных факторов, активационного антигена CD30 с Tfh реактивным микроокружением [9].

Патоморфологическая диагностика кЛХ, богатой лимфоцитами, сложна ввиду редкости данной нозологической формы и наличия общих черт с НЛХЛП. Для кЛХ, богатой лимфоцитами, характерен нодулярный характер роста, диффузный рост встречается редко. Нодули небольших размеров, представлены резидуальными лимфоидными фолликулами с резко расширенной зоной мантии, в которой неравномерно разрозненно расположены немногочисленные крупные клетки с морфологией LP-клеток, отдельные — с морфологией клеток Ходжкина и клеток Рид — Березовского — Штернберга [10, 37]. В части фолликулоподобных структур можно обнаружить резидуальные центры размножения, которые, как прави-

ло, смешены относительно центра фолликула, но не замещены опухолевыми клетками в отличие от НЛХЛП.

Важным фактором в диагностике кЛХ, богатой лимфоцитами, является иммуногистоархитектоника крупных опухолевых клеток и В-клеточного микроокружения при реакции с антителами к CD20 с визуализацией крупных опухолевых клеток, расположенных в расширенной зоне мантии, что сопоставимо с реакцией с антителами к CD30 (позитивны крупные опухолевые клетки) и к IgD (позитивна расширенная зона мантии в нодулярных структурах). Дифференциальная диагностика данного варианта кЛХ проводится не только с другими вариантами ЛХ, но и с мелкоклеточными В-клеточными лимфомами с нодулярным ростом.

В настоящее время известно, что клетки Ходжкина являются клональными В-клетками с экспрессией CD30 и PAX5, однако классический В-клеточный маркер CD20 экспрессируется только в 20–33 % случаев, а экспрессия другого В-клеточного маркера CD79a отмечается в 8–10 % случаев [38, 39]. Интерпретация позитивного окрашивания опухолевых клеток при кЛХ при реакции с антителами к CD20 зависит от выбранного порогового значения экспрессии. По данным ряда авторов, пороговое значение экспрессии CD20 при кЛХ варьирует от 5 до 50 % позитивных опухолевых клеток [39–41]. При кЛХ экспрессия CD20 является гетерогенной — частичное окрашивание клеточной мембраны часто слабее, чем в нормальных реактивных В-клетках, и, в основном, наблюдается только в части опухолевых клеток, в отличие от НЛХЛП, при которой опухолевые клетки интенсивно мономорфно экспрессируют CD20. В отличие от НЛХЛП экспрессия CD45, как правило, отсутствует при кЛХ [37].

При оценке экспрессии В-клеточных маркеров в опухолевых клетках необходимо учитывать их интенсивность и наличие градиента экспрессии В-клеточных транскрипционных факторов. Градиент экспрессии PAX5 (слабая ядерная экспрессия в крупных опухолевых клетках по сравнению с интенсивной экспрессией в мелких В-клетках реактивного микроокружения) является важным диагностическим признаком кЛХ.

Особенностью первого представленного клинического наблюдения явилась морфология НЛХЛП с сохранной В-клеточной транскрипционной программой в крупных опухолевых клетках. Однако с учетом наличия интенсивной экспрессии CD30 и позитивной реакции EBER в крупных опухолевых клетках мы отнесли данный случай к кЛХ, богатой лимфоцитами, ВЭБ+, с «перекрестными» признаками с НЛХЛП.

Особенностью второго представленного клинического случая явился «перекрест» морфологической картины, характерной для кЛХ, богатой лимфоцитами, наличие экспрессии ВЭБ и сохранного В-клеточного

иммунофенотипа крупных опухолевых клеток (интенсивная экспрессия CD20, CD19, CD79a, транскрипционных факторов В-клеточной дифференцировки: PAX5, BOB.1, гиперэкспрессия Oct-2), что послужило основанием для отнесения данного субстрата к кЛХ, богатой лимфоцитами, ВЭБ+, с «перекрестными» признаками с НЛХЛП.

Таким образом, доля ВЭБ-позитивных случаев кЛХ варьирует в зависимости от иммунокомпетентного статуса хозяина и гистологического варианта. ЛХ с лимфоидным преобладанием включает в себя

кЛХ, богатую лимфоцитами, НЛХЛП и транзиторную форму, сочетающую в себе признаки обеих нозологий, для дифференциальной диагностики которых требуется проведение расширенного ИГХ исследования. Экспрессия ВЭБ опухолевыми клетками при ЛХ с лимфоидным преобладанием свидетельствует в пользу кЛХ, богатой лимфоцитами, с транзиторными признаками с НЛХЛП. Дальнейшее изучение патогенетической роли ВЭБ при ЛХ необходимо для разработки терапевтических подходов с использованием таргетной терапии.

Литература

1. Rosenthal S.R. Significance of tissue lymphocytes in prognosis of lymphogranulomatosis. *Arch Pathol.* 1936; 21: 628–46.
2. Jackson H., Parker F. Hodgkin's disease. I. General considerations. *New Engl J Med.* 1944; 230(1): 1–8.
3. Jackson H., Parker F. Hodgkin's disease. II. Pathology. *New Engl J Med.* 1944; 231(2): 35–44.
4. Lukes R.J., Butler J.J. The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease. *Cancer Res.* 1966; 26(6 Part 1): 1063–81.
5. Lukes R.J., Craver L.F., Hall T.C., et al. Report of the nomenclature committee. *Cancer Res.* 1966; 26(1): 1311.
6. Harris N.L., Jaffe E.S., Stein H., et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood.* 1994; 84: 1361–92.
7. Jaffe E.S., Harris N.L., Stein H., Vardiman J.W. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. WHO classification of tumours. Lyon: IARC Press; 2001: 239.
8. Diehl V., Sextro M., Franklin J., et al. Clinical presentation, course, and prognostic factors in lymphocyte-predominant Hodgkin's disease and lymphocyte-rich classical Hodgkin's disease: Report from the European Task Force on Lymphoma Project on Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Disease. *J Clin Oncol.* 1999; 17(3): 776–83. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.3.776.
9. Nam-Cha S.H., Montes-Moreno S., Salcedo M.T., et al. Lymphocyte-rich classical Hodgkin's lymphoma: Distinctive tumor and microenvironment markers. *Mod Pathol.* 2009; 22(8): 1006–15. DOI: 10.1038/modpathol.2009.54.
10. Anagnostopoulos I., Piris M.A., Isaacson P.G., Jaffe E.S., et al. Lymphocyte-rich classic Hodgkin lymphoma. In: Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., et al. (eds). *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* Revised 4th edition. Lyon: IARC Press; 2017: 438–40.
11. Shimabukuro-Vornhagen A., Haverkamp H., Engert A., et al. Lymphocyte-rich classical Hodgkin's lymphoma: Clinical presentation and treatment outcome in 100 patients treated within German Hodgkin's Study Group trials. *J Clin Oncol.* 2005; 23(24): 5739–45. DOI: 10.1200/JCO.2005.17.970.
12. Stein H., Swerdlow S.H., Gascoyne R.D., et al. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. In: Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., et al. (eds). *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* Revised 4th edition. Lyon: IARC Press; 2017: 431–4.
13. Anagnostopoulos I., Hansmann M.L., Franssila K., et al. European Task Force on Lymphoma project on lymphocyte predominance Hodgkin disease: Histologic and immunohistologic analysis of submitted cases reveals 2 types of Hodgkin disease with a nodular growth pattern and abundant lymphocytes. *Blood.* 2000; 96(5): 1889–99. DOI: 10.1182/blood.V96.5.1889.
1. Rosenthal S.R. Significance of tissue lymphocytes in prognosis of lymphogranulomatosis. *Arch Pathol.* 1936; 21: 628–46.
2. Jackson H., Parker F. Hodgkin's disease. I. General considerations. *New Engl J Med.* 1944; 230(1): 1–8.
3. Jackson H., Parker F. Hodgkin's disease. II. Pathology. *New Engl J Med.* 1944; 231(2): 35–44.
4. Lukes R.J., Butler J.J. The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease. *Cancer Res.* 1966; 26(6 Part 1): 1063–81.
5. Lukes R.J., Craver L.F., Hall T.C., et al. Report of the nomenclature committee. *Cancer Res.* 1966; 26(1): 1311.
6. Harris N.L., Jaffe E.S., Stein H., et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood.* 1994; 84: 1361–92.
7. Jaffe E.S., Harris N.L., Stein H., Vardiman J.W. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. WHO classification of tumours. Lyon: IARC Press; 2001: 239.
8. Diehl V., Sextro M., Franklin J., et al. Clinical presentation, course, and prognostic factors in lymphocyte-predominant Hodgkin's disease and lymphocyte-rich classical Hodgkin's disease: Report from the European Task Force on Lymphoma Project on Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Disease. *J Clin Oncol.* 1999; 17(3): 776–83. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.3.776.
9. Nam-Cha S.H., Montes-Moreno S., Salcedo M.T., et al. Lymphocyte-rich classical Hodgkin's lymphoma: Distinctive tumor and microenvironment markers. *Mod Pathol.* 2009; 22(8): 1006–15. DOI: 10.1038/modpathol.2009.54.
10. Anagnostopoulos I., Piris M.A., Isaacson P.G., Jaffe E.S., et al. Lymphocyte-rich classic Hodgkin lymphoma. In: Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., et al. (eds). *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* Revised 4th edition. Lyon: IARC Press; 2017: 438–40.
11. Shimabukuro-Vornhagen A., Haverkamp H., Engert A., et al. Lymphocyte-rich classical Hodgkin's lymphoma: Clinical presentation and treatment outcome in 100 patients treated within German Hodgkin's Study Group trials. *J Clin Oncol.* 2005; 23(24): 5739–45. DOI: 10.1200/JCO.2005.17.970.
12. Stein H., Swerdlow S.H., Gascoyne R.D., et al. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. In: Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., et al. (eds). *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* Revised 4th edition. Lyon: IARC Press; 2017: 431–4.
13. Anagnostopoulos I., Hansmann M.L., Franssila K., et al. European Task Force on Lymphoma project on lymphocyte predominance Hodgkin disease: Histologic and immunohistologic analysis of submitted cases reveals 2 types of Hodgkin disease with a nodular growth pattern and abundant lymphocytes. *Blood.* 2000; 96(5): 1889–99. DOI: 10.1182/blood.V96.5.1889.

14. Huppmann A.R., Nicolae A., Slack G.W., et al. EBV may be expressed in the LP cells of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma (NLPHL) in both children and adults. *Am J Surg Pathol.* 2014; 38(3): 316. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000107.
15. Macmahon B. Epidemiological evidence on the nature of Hodgkin's disease. *Cancer.* 1957; 10(5): 1045–54.
16. Levine P.H., Ablashi D.V., Berard C.W., et al. Elevated antibody titers to Epstein — Barr virus in Hodgkin's disease. *Cancer.* 1971; 27(2): 416–21.
17. Weiss L.M., Strickler J.G., Warnke R.A., et al. Epstein — Barr viral DNA in tissues of Hodgkin's disease. *Am J Pathol.* 1987; 129(1): 86–91.
18. Weiss L.M., Chen Y.Y., Liu X.F., Shibata D. Epstein — Barr virus and Hodgkin's disease. A correlative in situ hybridization and polymerase chain reaction study. *Am J Pathol.* 1991; 139(6): 1259.
19. Чернова Н.Г., Тихомиров Д.С., Соболева Н.П. и др. Сравнительный анализ серологических маркеров герпесвирусных инфекций и количественных иммуноглобулинопатий у первичных больных ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомой. *Вопросы вирусологии.* 2018; 63(4): 171–6. DOI: 10.18821/0507-4088-2018-63-4-171-176.
20. Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A., et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016; 127(20): 2375–90. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569.
21. Flavell K.J., Murray P.G. Hodgkin's disease and the Epstein — Barr virus. *Mol Pathol.* 2000; 53(5): 262. DOI: 10.1136/mp.53.5.262.
22. Evans A.S., Gutensohn N.M. A population-based case-control study of EBV and other viral antibodies among persons with Hodgkin's disease and their siblings. *Int J Cancer.* 1984; 34(2): 149–57. DOI: 10.1002/ijc.2910340203.
23. Myriam B.D., Sonia Z., Hanene S., et al. Prognostic significance of Epstein — Barr virus (EBV) infection in Hodgkin lymphoma patients. *J Infect Chemother.* 2017; 23(3): 121–30. DOI: 10.1016/j.jiac.2016.09.004.
24. Thorley-Lawson D.A. Epstein — Barr virus: Exploiting the immune system. *Nat Immunol.* 2001; 1(1): 75–82. DOI: 10.1038/35095584.
25. Marques-Piubelli M.L., Salas Y.I., Pachas C., et al. Epstein — Barr virus-associated B-cell lymphoproliferative disorders and lymphomas: A review. *Pathology.* 2020; 52(1): 40–52. DOI: 10.1016/j.pathol.2019.09.006.
26. Vockerodt M., Yap L.F., Shannon-Lowe C., et al. The Epstein — Barr virus and the pathogenesis of lymphoma. *J Pathol.* 2015; 235(2): 312–22. DOI: 10.1002/path.4459.
27. Saha A., Robertson E.S. Epstein — Barr virus-associated B-cell lymphomas: Pathogenesis and clinical outcomes. *Clin Cancer Res.* 2011; 17(10): 3056–63. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2578.
28. Mills C.D. Anatomy of a discovery: M1 and M2 macrophages. *Front Immunol.* 2015; 6: 212. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00212.
29. Монастырская Е.А., Лямина С.В., Малышев И.Ю. M1 и M2 фенотипы активированных макрофагов и их роль в иммунном ответе и патологии. *Патогенез.* 2008; 6(4): 31–9.
30. Barros M.H., Segges P., Vera-Lozada G., et al. Macrophage polarization reflects T cell composition of tumor microenvironment in pediatric classical Hodgkin lymphoma and has impact on survival. *PLoS One.* 2015; 10(5): e0124531. DOI: 10.1371/journal.pone.0124531.
31. Morente M.M., Piris M.A., Abraira V., et al. Adverse clinical outcome in Hodgkin's disease is associated with loss of retinoblastoma protein expression, high Ki67 proliferation index, and absence of Epstein — Barr virus-latent membrane protein 1 expression. *Blood.* 1997; 90(6): 2429–36.
32. Murray P.G., Billingham L.J., Hassan H.T., et al. Effect of Epstein — Barr virus infection on response to chemotherapy and survival in Hodgkin's disease. *Blood.* 1999; 94(2): 442–7.
14. Huppmann A.R., Nicolae A., Slack G.W., et al. EBV may be expressed in the LP cells of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma (NLPHL) in both children and adults. *Am J Surg Pathol.* 2014; 38(3): 316. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000107.
15. Macmahon B. Epidemiological evidence on the nature of Hodgkin's disease. *Cancer.* 1957; 10(5): 1045–54.
16. Levine P.H., Ablashi D.V., Berard C.W., et al. Elevated antibody titers to Epstein — Barr virus in Hodgkin's disease. *Cancer.* 1971; 27(2): 416–21.
17. Weiss L.M., Strickler J.G., Warnke R.A., et al. Epstein — Barr viral DNA in tissues of Hodgkin's disease. *Am J Pathol.* 1987; 129(1): 86–91.
18. Weiss L.M., Chen Y.Y., Liu X.F., Shibata D. Epstein — Barr virus and Hodgkin's disease. A correlative in situ hybridization and polymerase chain reaction study. *Am J Pathol.* 1991; 139(6): 1259.
19. Chernova N.G., Tihomirov D.S., Soboleva N.P., et al. Comparative analysis of serological markers of herpesvirus infections and quantitative immunoglobulinopathies in primary patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Voprosy virusologii.* 2018; 63(4): 171–6. DOI: 10.18821/0507-4088-2018-63-4-171-176. (In Russian).
20. Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A., et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016; 127(20): 2375–90. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569.
21. Flavell K.J., Murray P.G. Hodgkin's disease and the Epstein — Barr virus. *Mol Pathol.* 2000; 53(5): 262. DOI: 10.1136/mp.53.5.262.
22. Evans A.S., Gutensohn N.M. A population-based case-control study of EBV and other viral antibodies among persons with Hodgkin's disease and their siblings. *Int J Cancer.* 1984; 34(2): 149–57. DOI: 10.1002/ijc.2910340203.
23. Myriam B.D., Sonia Z., Hanene S., et al. Prognostic significance of Epstein — Barr virus (EBV) infection in Hodgkin lymphoma patients. *J Infect Chemother.* 2017; 23(3): 121–30. DOI: 10.1016/j.jiac.2016.09.004.
24. Thorley-Lawson D.A. Epstein — Barr virus: Exploiting the immune system. *Nat Immunol.* 2001; 1(1): 75–82. DOI: 10.1038/35095584.
25. Marques-Piubelli M.L., Salas Y.I., Pachas C., et al. Epstein — Barr virus-associated B-cell lymphoproliferative disorders and lymphomas: A review. *Pathology.* 2020; 52(1): 40–52. DOI: 10.1016/j.pathol.2019.09.006.
26. Vockerodt M., Yap L.F., Shannon-Lowe C., et al. The Epstein — Barr virus and the pathogenesis of lymphoma. *J Pathol.* 2015; 235(2): 312–22. DOI: 10.1002/path.4459.
27. Saha A., Robertson E.S. Epstein — Barr virus-associated B-cell lymphomas: Pathogenesis and clinical outcomes. *Clin Cancer Res.* 2011; 17(10): 3056–63. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2578.
28. Mills C.D. Anatomy of a discovery: M1 and M2 macrophages. *Front Immunol.* 2015; 6: 212. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00212.
29. Monastyrskaya E.A., Lyamina S.V., Malyshev I.Yu. M1 and M2 phenotypes of activated macrophages and their role in the immune response and pathology. *Patogenet.* 2008; 6(4): 31–9. (In Russian).
30. Barros M.H., Segges P., Vera-Lozada G., et al. Macrophage polarization reflects T cell composition of tumor microenvironment in pediatric classical Hodgkin lymphoma and has impact on survival. *PLoS One.* 2015; 10(5): e0124531. DOI: 10.1371/journal.pone.0124531.
31. Morente M.M., Piris M.A., Abraira V., et al. Adverse clinical outcome in Hodgkin's disease is associated with loss of retinoblastoma protein expression, high Ki67 proliferation index, and absence of Epstein — Barr virus-latent membrane protein 1 expression. *Blood.* 1997; 90(6): 2429–36.
32. Murray P.G., Billingham L.J., Hassan H.T., et al. Effect of Epstein — Barr virus infection on response to chemotherapy and survival in Hodgkin's disease. *Blood.* 1999; 94(2): 442–7.

33. Khan G., Gupta R.K., Coates P.J., Slavin G. Epstein – Barr virus infection and bcl-2 proto-oncogene expression. Separate events in the pathogenesis of Hodgkin's disease? *Am J Pathol.* 1993; 143(5): 1270–4.
34. Myriam B.D., Sonia Z., Hanene S., et al. Prognostic significance of Epstein – Barr virus (EBV) infection in Hodgkin lymphoma patients. *J Infect Chemother.* 2017; 23(3): 121–30. DOI: 10.1016/j.jiac.2016.09.004.
35. Azhar M., Din H.U., Muhammad I., et al. Frequency of Epstein – Barr virus in classical Hodgkin lymphoma. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2016; 28(2): 271–5.
36. Neto A.E.H., Mayrink G.T.C., Costa L.J., et al. Expression of Epstein – Barr virus in cell of classical Hodgkin's lymphoma tumor. *Blood.* 2016; 128(22): 5358. DOI: 10.1182/blood.V128.22.5358.5358.
37. Kovrigina A.M., Probatova N.A. Лимфома Ходжкина и крупноклеточные лимфомы. Москва: МИА; 2007: 214.
38. Küppers R., Hansmann M.L., Rajewsky K. Clonality and germinal centre B-cell derivation of Hodgkin/Reed – Sternberg cells in Hodgkin's disease. *Ann Oncol.* 1998; 9(Suppl 5): s17–20.
39. Tzankov A., Zimpfer A., Pehrs A.C., et al. Expression of B-cell markers in classical Hodgkin lymphoma: A tissue microarray analysis of 330 cases. *Mod Pathol.* 2003; 16(11): 1141. DOI: 10.1097/01.MP.0000093627.51090.3F.
40. Barakzai M.A., Ahmed S. CD20 positivity in classical Hodgkin's lymphoma: Diagnostic challenge or targeting opportunity. *Indian J Pathol Microbiol.* 2009; 52(1): 6. DOI: 10.4103/0377-4929.44952.
41. Rassidakis G.Z., Medeiros L.J., Viviani S., et al. CD20 expression in Hodgkin and Reed – Sternberg cells of classical Hodgkin's disease: Associations with presenting features and clinical outcome. *J Clin Oncol.* 2002; 20(5): 1278–87. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.5.1278.
33. Khan G., Gupta R.K., Coates P.J., Slavin G. Epstein – Barr virus infection and bcl-2 proto-oncogene expression. Separate events in the pathogenesis of Hodgkin's disease? *Am J Pathol.* 1993; 143(5): 1270–4.
34. Myriam B.D., Sonia Z., Hanene S., et al. Prognostic significance of Epstein – Barr virus (EBV) infection in Hodgkin lymphoma patients. *J Infect Chemother.* 2017; 23(3): 121–30. DOI: 10.1016/j.jiac.2016.09.004.
35. Azhar M., Din H.U., Muhammad I., et al. Frequency of Epstein – Barr virus in classical Hodgkin lymphoma. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2016; 28(2): 271–5.
36. Neto A.E.H., Mayrink G.T.C., Costa L.J., et al. Expression of Epstein – Barr virus in cell of classical Hodgkin's lymphoma tumor. *Blood.* 2016; 128(22): 5358. DOI: 10.1182/blood.V128.22.5358.5358.
37. Kovrigina A.M., Probatova N.A. Hodgkin's lymphoma and large cell lymphomas. Moscow: MIA; 2007: 214. (In Russian).
38. Küppers R., Hansmann M.L., Rajewsky K. Clonality and germinal centre B-cell derivation of Hodgkin/Reed – Sternberg cells in Hodgkin's disease. *Ann Oncol.* 1998; 9(Suppl 5): s17–20.
39. Tzankov A., Zimpfer A., Pehrs A.C., et al. Expression of B-cell markers in classical Hodgkin lymphoma: A tissue microarray analysis of 330 cases. *Mod Pathol.* 2003; 16(11): 1141. DOI: 10.1097/01.MP.0000093627.51090.3F.
40. Barakzai M.A., Ahmed S. CD20 positivity in classical Hodgkin's lymphoma: Diagnostic challenge or targeting opportunity. *Indian J Pathol Microbiol.* 2009; 52(1): 6. DOI: 10.4103/0377-4929.44952.
41. Rassidakis G.Z., Medeiros L.J., Viviani S., et al. CD20 expression in Hodgkin and Reed – Sternberg cells of classical Hodgkin's disease: Associations with presenting features and clinical outcome. *J Clin Oncol.* 2002; 20(5): 1278–87. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.5.1278.

Информация об авторах

Шуплецова Ирина Александровна*, кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения, ФГБУ «НМИЦ гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: shupletsova.i@blood.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0922-9314>

Ковригина Алла Михайловна, доктор биологических наук, заведующая патологоанатомическим отделением, ФГБУ «НМИЦ гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: kovrigina.a@blood.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1082-8659>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 15.07.2020

Принята в печать: 01.08.2021

Information about the authors

Irina A. Shupletsova*, Cand. Sci. (Med.), Pathologist, Department of Pathology, National Research Center for Hematology, e-mail: shupletsova.i@blood.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0922-9314>

Alla M. Kovrigina, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Pathological Department, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: kovrigina.a@blood.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1082-8659>

* Corresponding author

Received 15.07.2020

Accepted 01.08.2021