

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ ПРИ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМЕ ХОДЖКИНА

В.П. Смирнов, В.С. Романов

ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Романов Владимир Сергеевич – e-mail: roman@mail.ru

Проведена комплексная клиничко-морфологическая оценка обследуемых стадий при классических лимфомах Ходжкина (СНЛ). Выявлена корреляционная связь между основными клиническими и морфологическими показателями. Установлена взаимозависимость количественно-качественных патоморфологических показателей и клинических стадий СНЛ. Показано, что ростом опухолевой ткани управляет ДНК безудержно делящихся клеток. Содержание ДНК в ядрах опухолевых клеток изменчиво, что отражает как качественные (структурные) перестройки хромосом при реорганизации генома, так и разные количественные (модальные) изменения хромосом с гетерогенной вариабельностью кариотипа. Таким образом, при СНЛ имеется коррелятивная зависимость между степенью морфологической дифференцировки, клиническим течением заболевания и его прогнозом. Констатация патоморфологического подтипа СНЛ не противоречит постулатам опухолевой прогрессии. Наоборот, гистологическое состояние неоплазмы должно предопределять терапевтическую тактику, предполагать прогноз и, в определенной мере, исход заболевания.

Ключевые слова: классическая лимфома Ходжкина, диагностика, стадии, клиничко-морфологические параллели, прогноз.

A complex clinico-morphological evaluation of the examined stages with classical Hodgkin's lymphomas (CHL) was carried out. A correlation between the main clinical and morphological parameters was revealed. The interdependence of quantitative-qualitative pathomorphological parameters and clinical stages of CHL is established. It is shown that the growth of tumor tissue is controlled by DNA of cells that are not divisible. The DNA content in the nuclei of tumor cells is variable, which reflects both qualitative (structural) chromosome rearrangements during genome reorganization and various quantitative (modal) changes in chromosomes with heterogeneous variability of the karyotype. Thus, with CHL there is correlation between the degree of morphological differentiation, the course of the disease and its prognosis. The statement of the pathomorphological subtype CHL does not contradict the postulates of the tumor progression. On the contrary, the histological condition of neoplasm should predetermine therapeutic tactics, presume a prognosis and, to a certain extent, the outcome of the disease.

Key words: classical Hodgkin's lymphoma, diagnosis, stages, clinical and morphological parallels, prognosis.

Введение

Классическая лимфома Ходжкина (син., устар.: лимфо-гранулематоз, болезнь Ходжкина) – злокачественная лимфопролиферативная опухоль, содержащая некоторое количество крупных аномальных одно- (клетки Ходжкина – кХ), двух- или многоядерных (клетки Березовского–Штернберга–Рид – кБШР) элементов, рассеянных среди большого количества неопухолевых, гетерогенных, реактивных, лимфоидных, стромальных, обкладочных клеток. На сегодняшний день с помощью молекулярно-генетических методов окончательно подтверждены ее неопластические свойства и лимфоидное (В-лимфоциты) происхождение [1, 2, 3].

По классификации ВОЗ [4, 5] выделено четыре гистологических подтипа классической лимфомы Ходжкина (СНЛ): богатый лимфоцитами (LR), нодулярный склероз (NS), смешанно-клеточный (МС), лимфоидное истощение (LD). Отдельно определена узловая лимфома Ходжкина с преобладанием лимфоцитов. Она сходна с СНЛ по морфологии, но имеет отличительные иммунофенотипические характеристики.

Международная клиническая классификация (Ann Arbor, 1971) делит СНЛ на четыре стадии: 1-я – поражение одной группы лимфатических узлов или одного экстралимфатического органа или ткани; 2-я – поражение двух и более групп лимфоузлов по одну сторону диафрагмы; 3-я – поражение двух и более групп лимфоузлов по обе стороны диафрагмы; 4-я – диффузное поражение лимфатических узлов и внутренних органов. Все стадии подразделяются на А – бессимптомное течение и отсутствие интоксикации; В – потеря веса, лихорадка, ночные выпоты, слабость, кожный зуд. На конференции в Costwolds (1989) СНЛ была признана потенциально излечимым заболеванием.

Диагноз СНЛ основывается исключительно на исследовании морфологии и иммунофенотипа и является хорошим предиктом клинического течения [6]. R.J. Lukes et al. [7, 8] показали прогностические корреляции гистологического подтипа, клинической стадии, течения и прогноза заболевания.

Тем не менее, в этой проблеме много неясного. Во-первых, в определении гистологических подтипов встречаются значительные трудности, особенно при

верификации богатого лимфоцитами (LR) и лимфоидно-го истощения (LD).

Поэтому заключение по CHL относится к числу трудных диагнозов и требует высокой квалификации морфолога, что, однако, полностью не может исключить возможные ошибки. Во-вторых, нельзя отвергнуть существование у одного больного разных морфологических подтипов или переход одного в другой по мере нарастания опухолевой прогрессии. В-третьих, мало изучен вопрос о степени влияния лечения на опухолевую паренхиму, окружающие клетки и в целом на структуру лимфатического узла при различных подтипах CHL.

На основании вышесказанного **целью работы** было определение количественно-качественных патоморфологических характеристик и клинических стадий CHL. Для решения указанной цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Верифицировать патогистологический диагноз CHL в соответствии с современными представлениями на основании репрезентативной выборки.
2. Изучить концентрацию (содержание) ДНК в ядрах опухолевых кБШР и кХ, окружающих их лимфоидных и гистиоцитарных элементов.
3. Зафиксировать клиническую стадию заболевания в каждом гистологическом подтипе всей описываемой группы выборки.
4. Сопоставить патогистологические и клинические данные в прогностическом аспекте.

Материал и методы

В основу работы положены наблюдения над 139 больными, которым на основании данных биопсий поставлен диагноз CHL. При повторном пересмотре препаратов оказалось, что 8 человек (5,7%) не могут быть включены в разработку, т. к. у двух больных определить подтип CHL не удалось, у двух было больше данных за неходжкинскую лимфому и у четырех пациентов говорить о CHL на основании данных гистологических препаратов было нельзя. Эти наблюдения говорят о трудностях для морфолога при трактовке гистологической картины CHL, что не позволяет полностью исключить ошибки при диагностике. Определение гистологических подтипов CHL производилось по классификации R.J. Lukes et al. [7, 8] с учетом изменений, принятых в Лионе в 2008 г. [5]. Диагноз ставился только при обнаружении в препарате кБШР и кХ.

Различают несколько типов кБШР: • классические (диагностические) массивные (40–80 мкм), с бледной обильной цитоплазмой, двумя крупными округлыми симметрично лежащими («зеркальное отображение – *mirror image*») ядрами (его долями), с нежной тонкодисперсной сетью маргинального хроматина, что создает в центре ядра зону просветления, где определяются оксифильные нуклеолы.

Морфологически идентичны классическим кБШР, но одноклеточные клетки Ходжкина – крупные (20–30 мкм) с широкой слабо базофильной цитоплазмой, округлым ядром, четкой ядерной мембраной в силу маргинально ориентированного гомогенного гетерохроматина. Последнее создает зону просветления в центре кариоплазмы, где лежит оксифильное гомогенное ядрышко (впечатление «совиного глаза»). Наличие только кХ не

является верифицирующим признаком при постановке первичного диагноза.

- Лакунарные кБШР имеют темные эксцентричные ядра и светлую, как бы «пустую» цитоплазму – «лакуну» – вокруг ядра. Типичны для подтипа с нодулярным склерозом.
- Лимфогистиоцитарные (L&H) кБШР – крупные, с широкой светлой цитоплазмой и многодольчатыми лопастными ядрами (напоминают воздушную кукурузу – «*popcorn*»-клетки), с однородным диспергированным гетерохроматином и маленькими базофильными нуклеолами.
- Анаплазированные кБШР (т. н. «саркомные») полиморфны, нередко вычурного вида, с уродливыми ядрами, лежащими как «монеты на блюде», имеющими плотный глыбчатый хроматин и гигантские нуклеолы, т. е. приобретающими черты атипизма и дедифференцировки. Характерны для подтипов с лимфоидным истощением.
- Мумифицированные (некробиотические) кБШР – крупные клетки с конденсированной компактной цитоплазмой и пикнотичным деструктивным ядром. Морфологически они отличаются от таковых при классическом апоптозе. Возможно, гибель мумифицированных клеток является параапоптозом [9, 10, 11].

Биоптаты лимфатических узлов фиксировались в 10%-ом нейтральном водном растворе формалина и уплотнялись в парафине. Помимо обзорных окрасок (гематоксилин-эозин, железный гематоксилин по Генденгайну, пикрофуксин по ван Гизону, импрегнация серебром по Футу) проводилась реакция Фельгена для выявления ДНК в ядрах клеток. Окраску по методу Фельгена осуществляли в серии парафиновых срезов строго стандартной толщины (5 мкм) после гидролиза в 5-нормальном растворе соляной кислоты в течение 45 минут при температуре 18...20°C.

Плотность ДНК оценивалась количественно с помощью цитофотометра с использованием разновидности плаг-метода абсорбционной фотометрии. Сущность метода основывается на регистрации непоглощенного окраской светопотока. Поэтому, чем интенсивнее была реакция Фельгена на ядерную ДНК, тем больше было поглощение освещения и тем меньше были показания регистратора. Замеры осуществлялись в различных полях зрения в 50 ядрах лимфоцитов и гистиоцитов, в 20 ядрах клеток Ходжкина и клеток Березовского–Штернберга–Рид. Все числовые данные были обработаны методом вариационной статистики.

Клиническая стадия заболевания фиксировалась в соответствии с записями в историях болезни пациентов, согласно международной классификации, принятой в Ann-Arbor (1971) с дополнениями в Costwold s (1989). Трактовка стадий основывалась только на клинкорентгенологических данных. В целом в работу были включены данные о 131 больном.

Результаты исследования

Подтип богатый лимфоцитами (LR CHL). Рисунок строения лимфатического узла стерт за счет диффузной реактивной пролиферации в основном малых лимфоцитов и гистиоцитов (эпителиоидных клеток), соотношение их в препарате было различным. Плазматические клетки, нейтрофильные лейкоциты, моноциты встречались в небольшом количестве.

Эозинофилы были малочисленны или вовсе отсутствовали. Иногда находились фолликулоподобные регрессивно трансформированные структуры с редуцированными центрами размножения. Опухолевые элементы были представлены редкими кБШР небольшого размера с широкой светлой цитоплазмой, двухлопастным ядром с нежным хроматином и небольшим нечетким ядрышком. Определялись единичные кХ.

В подтипе, богатом лимфоцитами (LR GH), содержание ДНК в ядрах лимфоцитов было высоким и равнялось $3,02 \pm 0,13$, хотя и лежало в пределах средних медианных значений ($3,17 \pm 0,18$ усл. ед.). В ядрах гистиоцитарных элементов плотность ДНК была несколько ниже ($3,20 \pm 0,16$), еще более низкая концентрация ядерной ДНК определялась в опухолевых элементах: кХ – $3,44 \pm 0,21$, кБШР – $3,45 \pm 0,18$ (таблица 1).

Подтип нодулярный склероз (NS CHL). Гистоархитектоника лимфатического узла была своеобразно утрачена за счет разрастания коллагенизированной бедной фибробластами соединительной ткани из утолщенной капсулы и трабекул с узловой (nodus) фрагментацией оставшейся паренхимы. Последняя представлена как реактивным компонентом: малые лимфоциты, нейтрофильные и эозинофильные лейкоциты, плазматические клетки, гистиоциты, фибробласты, так и опухолевыми элементами: лакунарные кБШР встречались поодиночке, группами, скоплениями, иногда они полиморфны (ядра неправильных очертаний, уродливы, гиперхромны). Изредка определялись диагностические классические кБШР, еще реже кХ. Непостоянно обнаруживались очажки некрозов.

При подтипе нодулярного склероза (NS CHL) наибольшая интенсивность Фельген-ДНК реакции определялась в лимфоцитах ($3,14 \pm 0,15$ усл. ед.), несколько меньшей она была в гистиоцитах ($3,24 \pm 0,15$), еще меньшей – в кХ и кБШР (соответственно $3,56 \pm 0,11$ и $3,56 \pm 0,14$) (таблица 1).

Подтип смешанно-клеточный (MC CHL). Нормальное гистологическое строение лимфатического узла стерто в силу пролиферации реактивного диффузного инфильтрата полиморфного (пестрого) состава: лимфоциты, нейтрофильные и эозинофильные гранулоциты, гистиоциты, плазматические клетки, фибробласты. Опухолевая паренхима представлена классическими диагностическими кБШР и кХ. Стромальный компонент сформирован очажками фиброза в виде тяжелой беспорядочно расположенного коллагена. Изредка встречались пролиферирующие посткапиллярные вены и фокусы некрозов.

Ядра изученных клеток при смешанно-клеточном подтипе (MC CHL) обладали интенсивной Фельген-хромностью, высоким поглощением фотопотока и низкими показателями регистратора: лимфоциты – $2,62 \pm 0,17$, гистиоциты – $2,83 \pm 0,19$, кХ – $2,70 \pm 0,15$, кБШР – $2,88 \pm 0,11$.

Подтип лимфоидного истощения (Df CHL). Нормальная архитектура лимфатического узла отсутствует в результате беспорядочного диффузного развития соединительной ткани, участков фиброза, некроза, уменьшения общего числа клеток (в основном за счет лимфоцитов). Встречается большое количество разнообразных кБШР с доминированием их уродливых «саркомных» вариантов. Подтип лимфоидного истощения патоморфологически

дифференцируется на вариант диффузного фиброза и ретикулярный вариант.

Вариант диффузного фиброза сопровождается выраженным разрастанием соединительной ткани бедной фибробластами, но богатой зонами аморфного белкового эозинофильного вещества, иногда с сетчатым или «синусоидальным» рисунком. Встречаются очаги некрозов. Неопухолевый реактивный клеточный компонент представлен скудным количеством лимфоцитов, другие элементы чаще отсутствуют. Обнаруживается умеренное количество разнообразных (в том числе анаплазированных, «рорсоп», мумифицированных) кБШР и изредка кХ.

Ретикулярный вариант лимфоидного истощения типировался довольно богатой опухолевой паренхимой. Последняя была представлена разнообразными кБШР: классическими, лимфогистиоцитарными, саркомными, некробиотическими и кХ. В структуре реактивного неопухолевого компонента обнаруживалась примесь фибробластоподобных клеток. Встречались очаги некрозов.

При подтипе LD CHL в отличие от LR и NS в ядрах реактивных неопухолевых клеток содержание ДНК было ниже, чем в опухолевых кХ и кБШР. Так, при диффузном фиброзе: лимфоциты – $3,70 \pm 0,23$, гистиоциты – $3,62 \pm 0,09$, кХ – $3,54 \pm 0,13$, кБШР – $3,56 \pm 0,28$ усл. ед. Похожие значения поглощения фотопотока фиксировались и при ретикулярном варианте: лимфоциты – $3,39 \pm 0,20$, гистиоциты – $3,44 \pm 0,18$, кХ – $3,20 \pm 0,13$, кБШР – $3,25 \pm 0,12$ (таблица 1).

ТАБЛИЦА 1.

Содержание ДНК (величина обратная поглощению светопотока Фельген-материалом) в опухолевых и реактивных клетках при классической лимфоме Ходжкина

Гистол. подтип	Лимфоциты (M±m, n=50)	Гистиоциты (M±m, n=50)	Кл. Ходжкина (M±m, n=20)	Кл. Березовского-Штернберга-Рид (M±m, n=20)
LR	3,0 ± 0,13	3,20 ± 0,16	3,44 ± 0,21	3,45 ± 0,18
NS	3,14 ± 0,15	3,24 ± 0,15	3,56 ± 0,11	3,56 ± 0,14
MC	2,62 ± 0,17	2,83 ± 0,19	2,70 ± 0,15	2,88 ± 0,11
Df	3,70 ± 0,23	3,62 ± 0,09	3,54 ± 0,13	3,56 ± 0,28
Ret	3,39 ± 0,20	3,44 ± 0,18	3,20 ± 0,13	3,25 ± 0,12
Sp	3,17 ± 0,18	3,27 ± 0,15	3,29 ± 0,15	3,34 ± 0,17

ТАБЛИЦА 2.

Распределение больных с классической лимфомой Ходжкина по гистологическим вариантам и клиническим стадиям

Гистол. подтип	Число больных	Клинические стадии, кол-во больных, %				
		I	II	III	IV	Всего
LR	13 (9,9%)	2 (15,4%)	8 (61,5%)	3 (23,0%)	0 (0%)	13
NS	38 (29,1%)	9 (23,7%)	20 (52,6%)	8 (21,0%)	1 (8,6%)	38
MC	51 (38,9%)	3 (5,9%)	29 (56,9%)	16 (31,4%)	3 (5,9%)	51
LD диф. фиб.	10 (7,6%)	0 (0%)	5 (50,0%)	2 (20,0%)	3 (30,0%)	10
LD ретикул.	19 (14,5%)	1 (5,3%)	9 (47,4%)	7 (36,8%)	2 (10,5%)	19
Всего	131 (100%)	15 (11,4%)	71 (54,2%)	36 (27,5%)	9 (6,9%)	131

Следующим этапом было сравнение патоморфологических данных с клиническими. Определение стадий течения заболевания основывалось на клинко-рентгенологических данных. По стадиям больные распределялись следующим образом: 1-я ст. – 15 больных (11,4%), 2-я ст. – 71 больной (54,2%), 3-я ст. – 36 больных (27,5%) и с 4-й стадией было всего 9 человек (6,9%).

Таким образом наибольшее количество больных поступало в стационар со 2-й стадией заболевания (таблица 2).

Симптомы интоксикации были выражены у 66 больных (50,4%), из них у 6 больных (4,6%) был установлен подтип с лимфоидным преобладанием (LR), у 14 (10,7%) – нодулярный склероз, у 26 (19,8%) – смешанно-клеточный, у 20 (15,3%) – подтип клеточного истощения (LD) с вариантами диффузного фиброза у 7 пациентов (5,3%) и ретикулярным – у 13 больных (9,9%). Таким образом, симптомы интоксикации имелись у более чем 50% больных, но наиболее выражены они были при подтипе лимфоидного истощения.

Сопоставление гистологических подтипов классической лимфомы Ходжкина по гендерному принципу показало, что в группе с ретикулярным вариантом лимфоидного истощения доминируют мужчины, тогда как у пациентов с диагнозом лимфоидного преобладания и нодулярного склероза преобладают женщины.

Обсуждение

Диагноз классической лимфомы Ходжкина (CHL) устанавливается исключительно микроскопически, при наличии в гистологических препаратах опухолевых кБТПР. В зависимости от их количества, качества и расположения, а также характеристик реактивного клеточного и стромального окружения верифицируется гистологический подтип заболевания [8, 12–18].

В контексте данных литературы [1, 16] опухолевые клетки CHL в 85% являются дериватами В-лимфоцитов из маргинальных участков мантийной зоны герминативного центра лимфоидного фолликула [15, 19, 20]. Их альтерация обуславливает утрату способности экспрессировать иммуноглобулины, ответственные, в частности, за апоптоз. Возникающая неконтролируемая моноклональная пролиферация, мутации с неопластической трансформацией приводят к формированию клетки Ходжкина как промежуточного звена многоядерной клетки Березовского–Штернберга–Рид. Следствием опухолевой прогрессии являются: классическая, «рорсоп», лакунарная, саркомная, мумифицированная клетки БШР.

Патогистологической особенностью CHL является то, что опухолевые клетки определяются редко и не повсеместно [21], доминирует реактивный клеточный компонент (лимфоциты, плазмциты, нейтрофилы, эозинофилы, моноциты, гистиоциты) на гранулематозном фоне в сочетании с ангиоматозом, некрозами, пролиферацией фибробластов и разрастанием стромы [13, 22]. Все это изменяет архитектуру с утратой рисунка строения лимфатического узла.

Тем не менее, опухолевые клетки и реактивный клеточный компонент находятся во взаимодействии [11]. Так, в дебюте заболевания доминирование реактивного клеточного микроокружения обуславливает локализованность

опухоли, отсутствие метастазирования и симптомов интоксикации, более благоприятное течение и прогноз [22, 23]. В свою очередь, кБШР, экспрессируя цитокины, ростковые и хемотаксические факторы, способствуют нарастанию опухолевой клеточной массы, угнетают факторы реактивного микроокружения, усиливают ангиогенез, способствуя инвазии и метастазированию, интоксикации, снижению иммунологической резистентности, ухудшению течения, прогноза и исхода [24].

Показано [25, 26], что ростом опухолевой ткани управляет ДНК безудержно делящихся клеток. Содержание ДНК в ядрах опухолевых клеток очень изменчиво, что отражает как качественные (структурные) перестройки хромосом (псевдоплоидии) с реорганизацией генома, так и разные количественные (модальные) изменения хромосом (анеуплоидия, полиплоидия) с гетерогенной вариативностью кариотипа [12, 25, 27].

Вследствие вышесказанного ядра опухолевых клеток приобретают большие размеры, увеличивается их периметр, изменяется структура хроматина. Последнее обуславливает эндоредупликацию ДНК, эндомитозы, гетерохроматию и, как следствие, инактивацию ДНК и блок апоптоза.

Заключение

Началу заболевания обычно соответствует гистологический подтип LR с длительностью течения 15 и более лет. Подтип NS чаще наблюдается у женщин при локализованных поражениях медиастиальных лимфатических узлов и также характеризуется «доброкачественным» течением. Гистологические подтипы MC и LD доминируют у пациентов с III–IV клиническими стадиями и характеризуются неблагоприятным течением вследствие нарастания опухолевой клеточной массы, лимфоидного истощения, снижения иммунологической резистентности, распространенности опухолевого процесса, метастазирования, присоединения осложнений.

Следовательно, при CHL имеется коррелятивная зависимость между степенью морфологической дифференцировки (степенью злокачественности), клиническим течением заболевания и его прогнозом. Констатация патоморфологического подтипа CHL не противоречит постулатам опухолевой прогрессии. Таким образом, гистологическое состояние неоплазмы на данный момент должно определять терапевтическую тактику, предполагать прогноз и, в определенной мере, исход заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Diehl V., Franklin J., Hasenclever D. et al. BEACOPP: A new regimen for advanced Hodgkin's disease. *Annals of oncology*. 1998. Vol. 9. suppl. 5. P. 67- 71.
2. Hertel C.B., Zhou X.G., Hamilton-Dutoit S.J. et al. Loss of B cell identity correlates with loss of B cell-specific transcription factors in Hodgkin/Reed-Sternberg cells of classical Hodgkin lymphoma. *Oncogene*. 2002. Vol. 21. P. 4908-4920.
3. Re D., Kuppers R., Diehl V. Molecular pathogenesis of Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2005. Sep. 10. № 23 (26). P. 6379-6386.
4. Maggio E., Van der Berg A., Diepstra A. et al. Chemokines, cytokines and their receptors in Hodgkin's lymphoma cell lines and tissues. *Annals of oncology*. 2002. Vol. 13. suppl. 1. P. 52-56
5. Swerdlow S.H., Campo C., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Thiele J., Vardiman D.W. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, IARC, Lyon. 2008. P. 185-187.

6. Von Wasielewski S., Franklin J., Ficher R. et al. Nodular sclerosing Hodgkin disease: new grading predict prognosis in intermediate and advanced stage. *Blood*. 2003. Vol. 101. № 10. P. 4063-4069.
7. Lukes R.J., Butler J.J. The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease. *Cancer Research*. 1966. Vol. 26. № 6. P. 1063-1083.
8. Lukes R.J., Butler J.J., Hicks E.B. Natural history of Hodgkin's disease as related to its pathologic picture. *Cancer Research*. 1966. Vol. 19. P. 317-344.
9. Алещенко С.М. Особенности иммуногенетических (HLA) и иммунологических характеристик при лимфогранулематозе и их прогностическая ценность: автореферат диссертации кандидата медицинских наук. М. 2002. 23 с.
Aleshchenko S.M. Osobennosti immunogeneticheskikh (HLA) i immunologicheskikh kharakteristik pri limfogradulematoze i ikh prognosticheskaya tsennost': avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk. M. 2002. 23 s.
10. Клименко А.А., Ракша А.П., Копелев А.А., Твердова Н.А. Лимфома Ходжкина. Лечебное дело. 2007. № 4. С. 76-83.
Klimenko A.A., Raksha A.P., Kopelev A.A., Tverdova N.A. Limfoma Khodzhhkina. Lechebnoye delo. 2007. № 4. S. 76-83.
11. Blachly J.S. Separating the wheat from the chaff in cHL. *Blood*. 2015. № 2. Feb. Vol. 125 (7). P. 1051-1052.
12. Войтаник Г.Ф. Клинико-морфологическая характеристика лимфомы Ходжкина у населения Челябинской области: автореф. дисс. ... к. м. н. Челябинск, 2009. 25 с.
Voytanik G.F. Kliniko-morfologicheskaya kharakteristika limfomy Khodzhhkina u naseleniya Chelyabinskoy oblasti: avtoref. diss. ... k. m. n. Chelyabinsk, 2009. 25 s.
13. Капланов К.Д., Писарев В.Б., Петров В.И., Воробьев А.И. Саркома Ходжкина как этап опухолевой прогрессии лимфогранулематоза. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2004. № 10. С. 19-20.
Kaplanov K.D., Pisarev V.B., Petrov V.I., Vorob'yev A.I. Sarkoma Khodzhhkina kak etap opukholevoy progressii limfogradulematoza. Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2004. № 10. S. 19-20.
14. Криволапов Ю.А. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика лимфомы Ходжкина. Практическая онкология. 2007. Т. 8. № 2. С. 57-64.
Krivolapov YU.A. Morfologicheskaya i immunogistokhimicheskaya kharakteristika limfomy Khodzhhkina. Prakticheskaya onkologiya. 2007. T. 8. № 2. S. 57-64.
15. Пивник А.В., Шаркунов Н.Н. Лимфома Ходжкина. Медицинский Совет. 2013. № 5-6.
Pivnik A.V., Sharkunov N.N. Limfoma Khodzhhkina // Meditsinskiy Sovet. 2013. № 5-6.
16. Тумян Г.С. Клиническая и иммуноморфологическая характеристика лимфомы Ходжкина: автореферат диссертации доктора медицинских наук. М. 2004. 43 с.
Tumyan G.S. Klinicheskaya i immunomorfologicheskaya kharakteristika limfomy Khodzhhkina: avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskikh nauk. M. 2004. 43 s.
17. Bosq J., Berger F. et al. Place of histology in the diagnosis and treatment of Hodgkin's lymphoma: the EORTC-GELA experience. *Leukemia & Lymphoma*. 2001. Vol. 42. Suppl. 2. P. 75.
18. Connors J.M. Risk assessment in the management of newly diagnosed classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2015. № 12. Mar. Vol. 125 (11). P. 1692-1702.
19. Ковригина А.М. Морфологическая и иммуногистохимическая дифференциальная диагностика лимфомы Ходжкина и крупноклеточных лимфом: автореф. дисс. ... д. б. н. М. 2006. 47 с.
Kovrigina A.M. Morfologicheskaya i immunogistokhimicheskaya differentsial'naya diagnostika limfomy Khodzhhkina i krupnokletochnykh limfom: avtoref. diss. ... d. b. n. M. 2006. 47 s.
20. Hertel C.B., Zhou X.G., Hamilton-Dutoit S.J. et al. Loss of B cell identity correlates with loss of B cell-specific transcription factors in Hodgkin/Reed-Sternberg cells of classical Hodgkin lymphoma. *Oncogene*. 2002. Vol. 21. P. 4908-4920.
21. Reichel J., Chadburn A., Rubinstein P.G. et al. Flow sorting and exome sequencing reveal the oncogenome of primary Hodgkin and Reed-Sternberg cells. *Blood*. 2015. № 23 (Feb). Vol. 125 (7). P. 1061-1072.
22. Tzankov A., Zimpfer A., Went P. et al. Aberrant expression of cell cycle regulations in Hodgkin and Reed-Sternberg cells of classical Hodgkin's lymphoma. *Modern Pathology*. 2005. Vol. 18. P. 90-96.
23. Provencio M., Espana P., Millan I. et al. Prognostic factors in Hodgkin's disease. *Leukemia & Lymphoma*. 2004. Vol. 45. P. 1133-1139.
24. Hasenclever D. The disappearance of prognostic factors in Hodgkin's disease. *Annals of oncology*. 2002. Vol. 339. P. 1506-1514.
25. Авдалян А.М., Климачев В.В., Лазарев А.Ф. Динамика содержания ДНК в ядрах клеток слизистой оболочки желудка от гистологической нормы до неопластических изменений. Успехи современного естествознания. 2003. № 10.
Avdalyan A.M., Klimachov V.V., Lazarev A.F. Dinamika sodержaniya DNK v yadrakh kletok slizistoy obolochki zheludka ot gistologicheskoy normy do neoplasticheskikh izmeneniy. Uspekhhi sovremennogo yestestvoznaniya. 2003. № 10.
26. Чернова Н.Г. Лимфогранулематоз: клинико-морфологические сопоставления и эффективность терапии I линии: автореф. дисс. ... к. м. н. Москва, 2005. 23 с.
Chernova N.G. Limfogradulematoz: kliniko-morfologicheskiye sopostavleniya i effektivnost' terapii I linii: avtoref. diss. k. m. n. Moskva, 2005. 23 s.
27. Подгорнова М.Н., Дубова Е.А., Щеголев А.И. Сравнительная характеристика плоидности ядер клеток эндокринных и солидно-псевдопапиллярных опухолей поджелудочной железы // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2009. № 10. С. 447-450.
Podgornova M.N., Dubova Ye.A. Shchegolev A.I. Sravnitel'naya kharakteristika ploidnosti yader kletok endokrinnykh i solidno-pseudopapillyarnykh opukholey podzheludochnoy zhelezy // Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny. 2009. № 10. S. 447-450.