

Поражения легких при лимфопролиферативных заболеваниях

В.В.Гайнитдинова , С.Н.Авдеев

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Резюме

Первичные лимфомы классифицируются в соответствии с общей системой классификации Всемирной организации здравоохранения. Несмотря на то, что более чем у 50 % пациентов с узловыми лимфомами отмечается поражение легких, первичные легочные лимфомы составляют < 0,5 % всех первичных новообразований легких. Кроме того, наиболее распространенная первичная лимфома легких — неходжкинская В-клеточная лимфома маргинальной зоны (MALT-лимфома) — составляет < 10 % экстранодальных лимфом. Лимфомы Ходжкина (ЛХ) лишь в редких случаях считаются первичными лимфомами легких, даже если легкие являются основным органом поражения. Более того, чаще всего при первичной легочной MALT-лимфоме по данным углубленного обследования выявляются другие экстранодальные участки (например, желудок, толстая кишка, щитовидная железа, костный мозг), которые могут быть идентифицированы как места субклинической клональной лимфоидной пролиферации. Вторичное поражение легких при лимфомах обнаруживается в 50 % случаев и встречается чаще, чем первичная легочная лимфома. Однако морфологически определить различие между первичной легочной лимфомой и вторичным поражением легких при лимфопролиферативных заболеваниях (ЛПЗ) сложно. **Целью** обзора явилось демонстрация данных о клинических и диагностических особенностях первичных и вторичных поражений легких при злокачественных ЛПЗ. **Заключение.** Поражения легких при ЛПЗ могут быть первичными и вторичными. Первичные поражения легких и плевры при ЛПЗ встречаются редко, в то время как лимфомы, вторично поражающие легкие, при аутопсии выявляются в 20 % случаев. В большинстве случаев диагноз основывается на результатах световой микроскопии, иммуногистохимических и молекулярных исследований.

Ключевые слова: поражение легких, лимфопролиферативные заболевания, первичная лимфома легких.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование проводилось без участия спонсоров.

© Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н., 2024

Для цитирования: Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н. Поражения легких при лимфопролиферативных заболеваниях. *Пульмонология*. 2024; 34 (4): 522–532. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-4-522-532

Lung lesions in lymphoproliferative diseases

Viliya V. Gainitdinova , Sergey N. Avdeev

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

Abstract

Primary lymphomas are classified according to the WHO general classification system. Despite the fact that more than half of patients with nodular lymphomas have lung lesions, primary pulmonary lymphomas account for less than 0.5% of all primary lung neoplasms. In addition, the most common primary lung lymphoma, non-Hodgkin's B-cell marginal zone lymphoma (MALT lymphoma), accounts for less than 10% of extranodal lymphomas. Hodgkin's lymphomas (LH) are only rarely considered primary lung lymphomas, even if the lungs are the main affected organ. Moreover, in most cases of primary pulmonary MALT lymphoma, in-depth examination reveals other extranodal sites (for example, stomach, colon, thyroid gland, bone marrow) that can be identified as sites of subclinical clonal lymphoid proliferation. Secondary lung damage in lymphomas is found in half of the cases and is more common than primary pulmonary lymphoma. However, it is difficult to morphologically determine the difference between primary pulmonary lymphoma and secondary lung damage in malignant lymphoproliferative diseases (LPDs). **The aim** was to present an overview of the clinical and diagnostic features of primary and secondary lung lesions in malignant lymphoproliferative diseases. **Conclusion.** Lung lesions in lymphoproliferative diseases can be primary and secondary. Primary lung and pleural lesions in LPDs are rare, while lymphomas that secondary lung lesions are identified in 20% of the cases during autopsy. In most patients, the diagnosis is based on the results of light microscopy, immunohistochemical and molecular assays.

Key words: lung damage, lymphoproliferative diseases, primary lung lymphoma.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Funding. This study was not sponsored.

© Gainitdinova V.V., Avdeev S.N. et al., 2024

For citation: Gainitdinova V.V., Avdeev S.N. Lung lesions in lymphoproliferative diseases. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (4): 522–532 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-4-522-532

Классификация лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ) за последние 20 лет претерпела значительные изменения [1–3]. Первичные поражения легких и плевры при ЛПЗ представляют широкий и перекрывающийся спектр состояний, причиной которых могут быть как реактивные полиморфные и поликлональные процессы, так и различные формы злокачественных лимфом. Первичные поражения легких и плевры при ЛПЗ встречаются редко, в то время как лимфомы, вторично поражающие легкие, при аутопсии выявляются в 20 % случаев. В большинстве случаев диагноз основывается на результатах световой микроскопии, иммуногистохимических (ИГХ) и молекулярных исследований. Современная классификация ЛПЗ, протекающих с преимущественным поражением легких и плевры, представлена в табл. 1.

Таблица 1
Классификация лимфопролиферативных заболеваний, протекающих с преимущественным поражением легких и плевры

Table 1
Classification of lymphoproliferative diseases that primarily affect the lungs and pleura

Доброкачественные гиперпластические расстройства
Реактивная легочная лимфоидная гиперплазия (узловая)
Фолликулярный бронхит / бронхиолит
Лимфоцитарная интерстициальная пневмония / легочная диффузная лимфоидная гиперплазия
Общая переменная иммунодефицита (гранулематозная и лимфоцитарная интерстициальная пневмония)
Аутоиммунный лимфоскопический синдром
Атипичная лимфоидная гиперплазия
Болезнь Каслмана (одноцентрическая, мультицентрическая)
IgG4-ассоциированное заболевание
Злокачественные лимфомы с первичным поражением легких
Экстранодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны (MALT-лимфома)
Фолликулярная лимфома
ДКБЛ как группа (лимфоматоидный гранулематоз, внутрисосудистая лимфома, первичная экссудативная лимфома, ДКБЛ, ассоциированная с хроническим воспалением)
Плазмочитома
Амилоидоз
Болезнь легких цепей
Экстранодальная НК/Т-лимфома, назальный тип
Периферическая Т-клеточная лимфома неспецифицированная
Анапластическая крупноклеточная лимфома
Классическая ЛХ
Посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания
Ранние (плазматическая гиперплазия, инфекционный мононуклеоз)
Полиморфные
Мономорфные

Примечание: ДКБЛ – диффузная крупноклеточная В-лимфома; ЛХ – лимфома Ходжкина.

Целью настоящего обзора явилось описание первичных и вторичных поражений легких при злокачественных ЛПЗ.

Анатомия и гистология лимфатической системы легких

Лимфатическая система легких представлена поверхностным и глубоким сплетениями. Межальвеолярные перегородки, альвеолярные протоки и альвеолы не имеют лимфатических сосудов [4]. Поверхностное сплетение находится глубоко в висцеральной плевре, междольковых перегородках. Поверхностные лимфатические сосуды впадают в бронхопульмональные (воротные) лимфатические узлы (ЛУ). Глубокие лимфатические сосуды берут начало на уровне бронхиол, следуют по ходу бронхиального дерева и легочных сосудов, достигая воротных ЛУ. Лимфатические пути соединяются на границах сегментов, долей и в плевре и создают коллатерали. В конечном итоге они впадают во внутригрудной лимфатический проток, который затем обычно впадает в левую подключичную вену [5, 6].

В норме на гистологических срезах легкого лимфатические сосуды обычно не видны, но они заметны при некоторых заболеваниях, которые проявляются специфическим поражением лимфатических сосудов, таких как кардиогенный отек и лимфангитический карциноматоз. В последнем случае лимфатические сосуды, инфильтрированные злокачественными клетками, видны в висцеральной плевре, междольковых перегородках и адвентиции артерий, вен и в бронхиолах.

Все лимфатические сосуды содержат клапаны и чрезвычайно тонкие плоские эндотелиальные клетки, выстилающие рудиментарную базальную мембрану. Эндотелиальные клетки экспрессируют характерные маркеры, такие как подоплаин (трансмембранный гликопротеин муцинового типа), эндотелиальный гиалуроновый рецептор-1 лимфатических сосудов (LYVE-1, гомолог CD 44), продукты гомеобоксного гена *PROX1*, рецептор-3 сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR-3) и фибриллин-1 и -2. Крупные лимфатические сосуды содержат гладкомышечные клетки и коллаген [7].

Небольшие подслизистые скопления лимфоидных клеток часто заметны в области бифуркации бронхов и вблизи дистальных отделов дыхательных путей и представляют собой бронхоассоциированную лимфоидную ткань (BALT) [8, 9]. Возникновению бронхоассоциированной лимфоидной ткани способствуют вирусы, заболевания соединительной ткани, табакокурение, бронхоэктазы, пневмония и т. п. Иммуноглобулины (Ig), прежде всего IgA, синтезируются и секретируются лимфоцитами непосредственно в просвет дыхательных путей.

Внутрилегочные ЛУ (ВЛЛУ) могут быть частью иммунной системы легких и появляются при антигенной стимуляции [10], на аутопсии выявляются в 18 % случаев. Несмотря на то, что многие из них связаны с крупными бронхами, ВЛЛУ также могут располагаться субплеврально. ВЛЛУ вовлекаются

в патологический процесс при хроническом лимфоцитарном лейкозе / мелкоклеточной лимфоцитарной лимфоме. Кроме того, в ВЛЛУ могут метастазировать первичные карциномы легких или карциномы другой локализации [10, 11].

Общие положения

Заболевания легких диагностируются на основании клинических и рентгенологических данных, в то время как окончательный диагноз лимфоидных поражений легких почти всегда основывается на гистологии. Тем не менее клиническая картина и рентгенологические признаки часто дают важные подсказки, которые облегчают дифференциальную диагностику. Например, при выявлении по данным компьютерной томографии (КТ) высокого разрешения кист в легких у пациента с синдромом Шегрена можно предположить лимфоцитарную интерстициальную пневмонию.

Анализ бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) с помощью проточной цитометрии или молекулярно-биологической диагностики может быть важным в случаях В-клеточных лимфом, особенно при выявлении альвеолярных уплотнений. Тонкоигольная аспирация / биопсия внутригрудных ЛУ под контролем эндобронхиального ультразвукового исследования, трансторакальная / трансbronхиальная биопсия, дополненная дополнительными исследованиями, могут быть достаточными для диагностики злокачественных лимфом. Трансbronхиальная криобиопсия позволяет получить значительно больше образцов без артефактов раздавливания. С помощью трансbronхиальной криобиопсии можно получить периферические структуры вторичных легочных долек и доказать «лимфангитическое распространение» поражений. Кроме того, при криобиопсии возможно получить достаточный материал для ИГХ и молекулярно-биологического анализа [12, 13].

Хирургическая клиновидная биопсия необходима для точного и достоверного диагноза при первичной лимфоме Ходжкина (ЛХ), Т-клеточной лимфоме и поражении легких при рассеянном склерозе. Плевроскопия или видеоторакоскопия являются обязательными в случаях плеврального выпота, когда цитологический анализ жидкости (с использованием морфологии, проточной цитометрии и молекулярно-биологических исследований), полученной при торакцентезе, не дает результатов.

В дополнение к гистологическому исследованию рутинно проводится иммунофенотипирование, которое является незаменимым при диагностике и классификации лимфоидных поражений легких [1, 2]. ИГХ-исследования, флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) и другие методы молекулярной биологии выполняются на формалин-фиксированных биоптатах, залитых парафином, тогда как для проведения проточной цитометрии необходимы свежие биологические среды (кровь, ликвор, плевральная жидкость, костный мозг и т. п.)

Экспрессия aberrантного антигена любым методом позволяет определить подвид ЛПЗ. Для под-

тверждения клональности процесса в 20 % случаев требуется полимеразная цепная реакция [1, 2]. Из-за тесной связи между некоторыми видами злокачественных лимфом и вирусными инфекциями (вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ), вирус простого герпеса человека типа 8, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирус гепатита С, Т-лимфотрофный вирус человека типа 1) проводится специфическое тестирование этих агентов в образцах биопсии [14, 15].

Первичные злокачественные лимфомы легких

Первичные лимфомы классифицируются в соответствии с общей системой классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (табл. 2). Несмотря на то, что более чем у 50 % пациентов с узловыми лимфомами наблюдается поражение легких, первичные легочные лимфомы составляют < 0,5 % от всех первичных новообразований легких [16, 17]. Кроме того, наиболее распространенная первичная лимфома легких — неходжкинская MALT-лимфома составляет < 10 % экстранодальных лимфом [18]. ЛХ лишь в редких случаях считаются первичными лимфомами легких, даже если легкие являются основным органом поражения [19, 20]. Более того, чаще всего при первичной легочной MALT-лимфоме при проведении углубленных исследований выявляются другие экстранодальные участки (например, желудок, толстая кишка, щитовидная железа, костный мозг), которые могут быть идентифицированы как места субклинической клональной лимфоидной пролиферации [1].

Таблица 2
Классификация первичных лимфоидных злокачественных новообразований легких

Table 2
Classification of primary lymphoid malignant tumors of the lungs

Злокачественные лимфомы с первичным поражением легких
Экстранодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны (MALT-лимфома)
Фолликулярная лимфома
Диффузная крупноклеточная В-лимфома
Лимфоматозный гранулематоз
Плазмоцитома
Амиллоидоз
Экстранодальная НК/Т-лимфома, назальный тип
Периферическая Т-клеточная лимфома неспецифицированная
Анапластическая крупноклеточная лимфома
Классическая ЛХ
Плевральные лимфомы
Первичная экссудативная лимфома
Лимфома, связанная с пиотораксом

Примечание: ЛХ – лимфома Ходжкина.

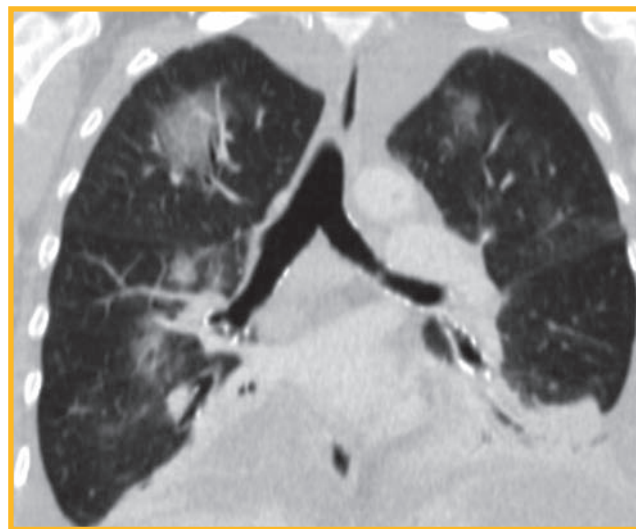
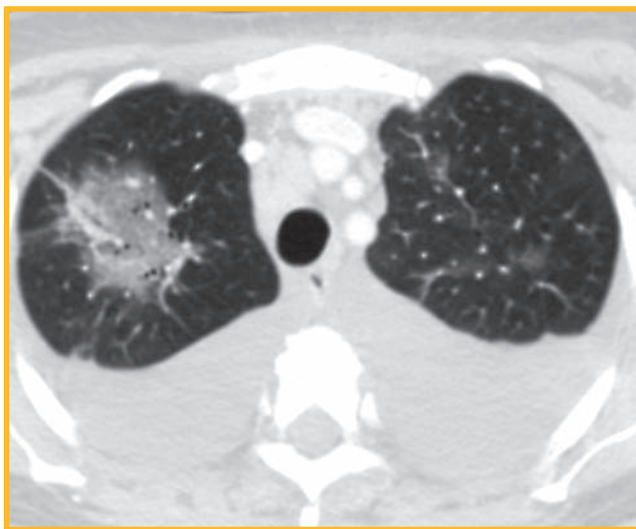


Рис. 1. Первичная MALT-лимфома легких (компьютерная томограмма): двусторонние очаги альвеолярной консолидации и плевральный выпот (из личного архива доцента кафедры пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) С.Ю.Чикиной)

Figure 1. Primary MALT lymphoma of the lungs (computed tomogram): bilateral foci of alveolar consolidation and pleural effusion (from the personal archive of S.Yu.Chikina, an associate professor of the Department of Pulmonology of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University))

Экстранодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны (MALT-лимфома)

MALT-лимфома является наиболее распространенным типом первичной легочной лимфомы, на которую приходится от 70 до 90 % всех случаев [21, 22]. MALT-лимфома обычно поражает пациентов старше 60 лет, чаще женщин. Аутоиммунные заболевания, в основном синдром Шегрена, присутствуют примерно в $1/3$ случаев. Приблизительно у 40 % пациентов наблюдается бессимптомное течение, у остальных — такие симптомы как лихорадка, ночной пот, недомогание, кашель, одышка, реже — кровохарканье и боль в груди. У 60 % пациентов в сыворотке крови определяется парапротеинемия (пролиферация моноклональных IgM или IgG). Другими неспецифическими лабораторными признаками являются повышенный уровень лактатдегидрогеназы, С-реактивного белка и β_2 -микроглобулинемия.

Результаты КТ различны, они включают альвеолярную консолидацию с воздушными бронхограммами, участки «матового стекла», узелки, кисты или утолщение межлобулярных перегородок (рис. 1) [23]. Участки кальцификации / оссификации указывают на сосуществование амилоидных отложений. Бронхоэктазы встречаются в более крупных бронхах, часто они множественные и двусторонние. В редких случаях заболевание может проявляться в виде подслизистого поражения крупных дыхательных путей или плеврального выпота. Воротная и медиастинальная лимфаденопатия не являются частой рентгенологической находкой: при патологоанатомическом исследовании поражение ЛУ обнаруживается только в 30 % случаев.

При световой микроскопии MALT-лимфомы с поражением легких можно увидеть скопления лимфо-

цитов, начиная от отдельных узелковых поражений с нечетко очерченными границами до распределения лимфангитов вдоль висцеральной плевры, межлобулярных перегородок и вокруг бронховаскулярных путей. В редких случаях может быть идентифицировано преимущественно эндобронхиальное поражение (рис. 2) [1, 2, 21].

При диагностике MALT-лимфомы легких обычно требуется биопсия — трансbronхиальная криобиопсия, биопсия под контролем КТ или ультразвукового исследования. При альвеолярной консолидации анализ БАЛЖ на проточной цитометрии позволя-

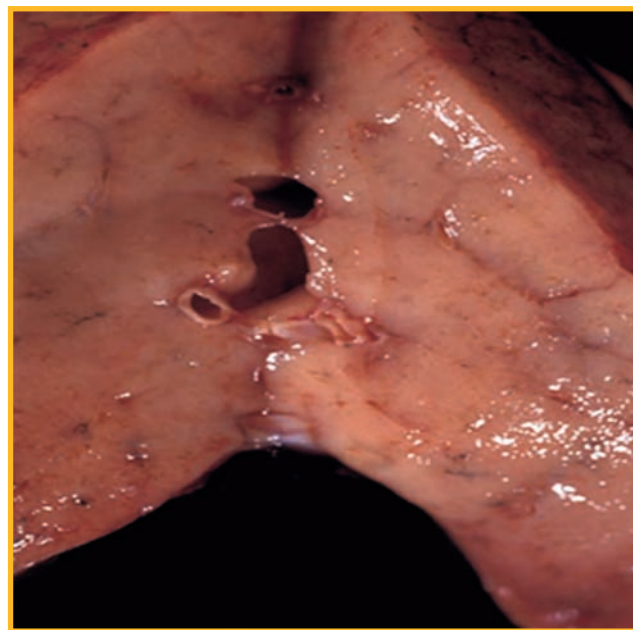


Рис. 2. Эндобронхиальное поражение при MALT-лимфоме
Figure 2. Endobronchial lesion associated with MALT lymphoma

ет выявить В-клеточный лимфоцитоз, состоящий из атипичных клеток с монотипическим ограничением в виде легкой цепи [24]. Самым высокоинформативным методом при диагностике поражения легких при MALT-лимфоме является хирургическая биопсия легких, которая используется в крайних случаях, когда диагноз не удается подтвердить другими методами обследования.

Лечение включает хирургическую резекцию локализованных (солитарных) поражений, лучевую терапию, химио- и иммунотерапию [20]. При терапии ритуксимабом обеспечивается долгосрочная ремиссия, однако рецидивы заболевания развиваются примерно в 36 % случаев. Комбинация ритуксимаба с химиотерапией является более эффективной [25].

Наличие сливных очагов или крупных скоплений больших В-клеток указывают на трансформацию в диффузную крупноклеточную В-лимфому (ДКБЛ), что встречается в 20 % случаев и связано с менее благоприятным прогнозом. Основными прогностически неблагоприятными факторами являются возраст, стадия заболевания, объем и локализация очагов поражения в легких, тип лечения, наличие системных симптомов, аутоиммунных заболеваний, паранеоплазии. При наличии плеврального выпота или амилоида прогноз ухудшается. Повышенный уровень β_2 -микроглобулина и IV стадия, согласно классификации, являются независимыми факторами прогноза для MALT-лимфомы, несмотря на локализацию.

Фолликулярная лимфома

Фолликулярная лимфома в целом является неизлечимым В-клеточным ЛПЗ, развивающимся вследствие трансформации В-клеток фолликулярного центра. Фолликулярная лимфома характеризуется диффузной лимфаденопатией, поражением костного мозга, спленомегалией, реже — другими экстранодальными очагами с поражением желудочно-кишечного тракта, легких, кожи и т. п. [1]. Заболевание развивается

у взрослых (средний возраст — 59 лет), чаще встречается у женщин (в соотношении 1 : 1,7). У пациентов наблюдается цитопения, общие симптомы в виде лихорадки, ночной потливости и потери массы тела встречаются редко. Первичное поражение легких встречается редко и обычно протекает бессимптомно. КТ-картина представлена участками «матового стекла», иногда феноменом «булыжной мостовой» или узелками. Дифференциальный диагноз проводится с малоинвазивной аденокарциномой или аденокарциномой *in situ*. Диагноз основывается на гистологическом исследовании. При ИГХ-исследовании практически во всех случаях выявляются поверхностные маркеры к CD20 и CD10, ядерное окрашивание на Bcl6 и моноклональный Ig, а также мембранная экспрессия белка bcl-2. В подавляющем большинстве случаев выявляется характерная транслокация t(14; 18)(q32; q21) с участием генов *IgH/bcl-2*. В большинстве случаев лечение включает химиотерапию и ритуксимаб [1].

Диффузная крупноклеточная В-лимфома

ДКБЛ является вторым наиболее распространенным типом первичной легочной лимфомы, обычно поражает пожилых людей в возрасте 60–70 лет [1, 2, 25]. Основными морфологическими вариантами ДКБЛ являются центробластический, иммунобластический и анапластический варианты. Молекулярные подтипы — это герминативный центр, В-клетки и активированные В-клетки. Однако часто молекулярные варианты могут быть биологически гетерогенными. Центробластический вариант характеризуется клетками с овальными или круглыми везикулярными ядрами и скудной бледной цитоплазмой. Иммунобластный вариант содержит крупные лимфоидные клетки с круглыми или овальными везикулярными ядрами и одним центрально расположенным заметным ядром и скудной или умеренной базофильной цитоплазмой (рис. 3А). В некоторых случаях может наблюдаться плазмочитарная дифференцировка

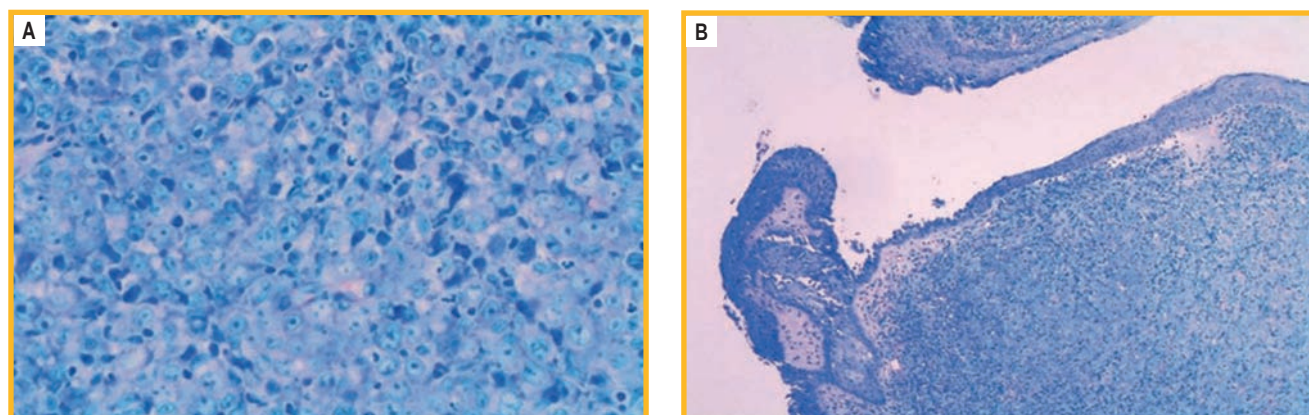


Рис. 3. Первичная диффузная крупноклеточная В-крупноклеточная лимфома легких, иммунобластный вариант: А — скопление крупных лимфоидных клеток с круглыми или овальными везикулярными ядрами и одним центрально расположенным ядром с небольшим или умеренным количеством базофилов, везикулярными ядрами с одним центрально расположенным заметным нуклеолом и скудной или умеренной базофильной цитоплазмой; В — локализация в крупных бронхах, инфильтрация опухолевыми клетками

Figure 3. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the lungs, immunoblastic variant: A, accumulation of large lymphoid cells with round or oval vesicular nuclei and one centrally located nucleus with a small or moderate number of basophils, vesicular nuclei with one centrally located prominent nucleolus and scant or moderate basophilic cytoplasm; B, localization in large bronchi, infiltration by tumor cells

с эксцентрично расположенными ядрами. Анапластический вариант характеризуется крупными плеоморфными клетками с причудливыми нерегулярными ядрами (часто многоядерными) и различным количеством цитоплазмы.

Клетки лимфомы положительны на маркеры к CD20, CD79a, PAX5, CD10 (30–50 % случаев), BCL6 (60–90 %), MUM1 (35 %), MUM1 (35–65 %), BCL2 (47–84 %) и CD5 (5–10 % случаев). Некоторые случаи ДКБЛ, особенно анапластический вариант, экспрессируют CD30. Положительное окрашивание Ki67 обычно выявляется более чем в 40 % неопластических клеток (в некоторых случаях это значение может превышать 90 %). Случаи CD10⁺ классифицируются как герминативный подтип В-клеток герминативного центра; это также относится к случаям, когда маркер к CD10 не определяется (CD10⁻), но есть экспрессия BCL6⁺ и MUM1. Перестройка BCL6(3q27) наблюдается не более чем в 30 % случаев ДКБЛ. При ДКБЛ распространенность мутации *t* (14; 18) с участием гена *BCL2* составляет до 20 % случаев, перестройка MYC — примерно 8–14 % случаев [26].

ДКБЛ проявляется как первичная лимфома легких, в виде узлового (чаще) или диффузного образования, иногда занимающего большую часть доли и сопровождающегося очагами некроза. Характер роста — паренхимальный или эндобронхиальный (см. рис. 3В), хотя он может протекать с плевральным выпотом и плевральными образованиями. Симптомы включают кашель, кровохарканье, субфебрильную лихорадку и астению. Лабораторные тесты неспецифичны, для диагностики требуется биопсия; обычно достаточно небольших образцов биоптата. В лечении используется схема R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин и глюкокортикостероиды); 5-летняя выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость составляют около 60 и 65 % соответственно. Т-клеточная иммунотерапия с химерным антигенным рецептором (CAR) недавно была признана эффективным методом лечения пациентов с рецидивами и рефрактерными формами [27].

Лимфоматоидный гранулематоз

Лимфоматоидный гранулематоз считается ЛПЗ, обусловленным активацией В-клеток ВЭБ, возникает у людей с явными или клинически неявными дефектами клеточного и, возможно, гуморального иммунитета [1]. Предрасполагающими к развитию лимфоматоидного гранулематоза являются синдром Вискотта—Олдрича, ВИЧ-инфекция и X-сцепленный лимфопролиферативный синдром, длительная терапия метотрексатом или азатиоприном аутоиммунных заболеваний.

Заболевание обычно появляется у пациентов от 40 до 60 лет, иногда развивается у детей и пожилых. Мужчины страдают в 2–3 чаще, чем женщины. Наиболее распространенными жалобами являются одышка, кашель и боль в груди, лихорадка, недомогание и потеря массы тела. У ≤ 40 % пациентов также отмечаются

кожные узелки, язвы, сыпь, периферические невропатии или симптомы, характеризующие поражение центральной нервной системы. В процесс могут быть вовлечены надпочечники, предстательная железа, печень и почки. Поражение желудочно-кишечного тракта, селезенки, костно-мышечной системы или ЛУ встречается редко. В крови наблюдается лейкоцитоз или лейкопения и повышенный уровень сывороточных IgG или IgM, антитела к ВЭБ.

По результатам КТ легких более чем в 80 % случаев выявляются двусторонние множественные узелки в области бронхососудистого пучка. Сетчато-узловые инфильтраты, а также солитарные инфильтраты или образования; участки «матового стекла» и мелкие легочные узелки с преимущественным перибронховаскулярным и скудным по периферии встречаются редко. Плевральный выпот наблюдается у 1/3 пациентов.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) необходима для выявления поражения в легочной ткани и других местах. Сообщается о случаях выраженных эндобронхиальных проявлений. Дифференциальный диагноз лимфоматоидный гранулематоз проводится с инфекциями, первичным раком легких и / или метастазами, организующейся пневмонией, гранулематозом с полиангиитом, узловой / экстраузловой Т/НК-клеточной лимфомой и IgG4-ассоциированным заболеванием легких.

Макроскопически легкие и другие пораженные органы содержат желто-белые хорошо очерченные участки с твердой или зернистой структурой. Микроскопически лимфоматоидный гранулематоз характеризуется узелками, содержащими полиморфный лимфоидный инфильтрат с ангиоцентрическим распределением. Большинство клеток представлены Т-лимфоцитами (преимущественно CD4⁺-лимфоциты) с небольшим количеством гистиоцитов, плазматических клеток и иммунобластов, часто с некрозом в центре клеток. Более крупные клетки представлены В-лимфоцитами (CD20⁺ и CD79a⁺), инфицированными ВЭБ. Несмотря на название заболевания, хорошо сформированные гранулемы отсутствуют. Основополагающее значение для установления диагноза имеет ИГХ-исследование.

Течение лимфоматоидного гранулематоза различается от вялотекущего до агрессивного. При клинически агрессивных формах требуется назначение химиотерапии ритуксимабом или трансплантация стволовых клеток. В более легких случаях при вялотекущем течении применяется терапия интерфероном-α₂ и циклоспорином, направленная на В- и Т-лимфоциты, инфицированные ВЭБ. Летальность составляет до 63 % случаев, медиана общей выживаемости — 14 мес. [28, 29].

Плазмоцитома

Внекостномозговые (экстрамедуллярные) плазмоцитомы чаще всего поражают верхние дыхательные пути. Первичные плазмоцитомы легких встречаются крайне редко, обычно в возрасте 5–6 лет, и протекают бессимптомно. Отмечаются кашель, одышка

и кровохарканье. В отличие от множественной миеломы, у больных может отсутствовать сывороточный М-парапротеин или легкие цепи Бенс—Джонса в моче. По данным рентгенографии чаще всего выявляется солитарное образование в средней части легкого или в воротах легких, но могут возникать и периферические поражения. Опухоли достигают 2,5–8,0 см, чаще всего обнаруживаются в крупных бронхах, иногда поражаются регионарные ЛУ. Гистологически в паренхиме легкого и хрящах бронхов обнаруживаются скопления плазматических клеток, имеющих в т. ч. бинуклеарные формы. Волокнистые тяжи проходят через опухоль, а амилоиды или легкие цепи могут быть связаны с новообразованием. Могут экспрессироваться легкие цепи κ и λ , а IgG, IgA и IgD могут продуцироваться опухолью в виде М-белков. Дифференциальная диагностика проводится с лимфомой маргинальной зоны с плазмацитоидными признаками, миофибробластомой. Течение этой редкой опухоли изучено недостаточно, считается, что хирургическое лечение или лучевая терапия могут быть эффективными. В некоторых случаях плазмацитомы трансформируются в множественную миелому. Наличие или отсутствие, а также количество М-протеина могут отражать степень распространенности опухоли, а повышение или снижение его уровня может быть также связано с рецидивом или успешным лечением соответственно. Общая 5-летняя выживаемость составляет 40 % [30].

Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома (назальный тип)

Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома (назальный тип) — это преимущественно экстранодальная лимфома НК- или Т-клеточного происхождения, характеризующаяся повреждением и деструкцией сосудов, выраженным некрозом, цитотоксическим фенотипом и ассоциацией с ВЭБ. Она развивается преимущественно у мужчин-азиатов и латиноамериканцев среднего возраста, но иногда встречаются и в западных странах [1, 2].

Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома (назальный тип) проявляется в виде опухолей или очагов деструкции в полости носа, верхнечелюстных пазухах, твердом нёбе, легких. Характерны легочные (кровохарканье, боль в груди) и общие (лихорадка, астения) симптомы. Первые симптомы могут быть обусловлены сопутствующими легочными инфекциями (грибковыми, вирусными) или гемофагоцитарным синдромом. При лабораторных исследованиях выявляется лимфоцитопения ($CD4^+$) в периферической крови [20]. По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) наблюдается характерная картина в виде узелков или образований с некрозом. Опухолевые клетки обычно экспрессируют цитоплазматический $CD3$, $CD2^+$, $CD5^+$, $CD7^+CD16^+$ / ($CD16^-$) и $CD56^+$ и имеют активированный цитотоксический профиль. По определению все случаи заболевания ассоциированы с экспрессией в опухолевых клетках маркеров латентной ВЭБ [31].

Периферическая Т-клеточная лимфома неспецифицированная

Периферическая Т-клеточная лимфома неспецифицированная представляет собой гетерогенную категорию нодулярных и экстранодулярных зрелых Т-клеточных лимфом, которые не соответствуют ни одной из Т-лимфом по классификации ВОЗ. Периферическая Т-клеточная лимфома неспецифицированная встречается преимущественно у взрослых, течение агрессивное. Пациенты жалуются на кашель, одышку, боль в груди, лихорадку и кровохарканье. Легочная инфекция (бактериальная, грибковая или даже вирусная) может быть первым проявлением лимфомы. По результатам анализа крови могут выявляться лимфопения, эозинофилия, аутоантитела (например, ANCA). Гемофагоцитарный синдром встречается редко, но является прогностически неблагоприятным осложнением [32].

Характерной КТ-картиной являются альвеолярная консолидация, крупные узелки с кавитацией и без таковой. Участки «матового стекла» и / или феномен «булыжной мостовой» и плевральный выпот как первое проявление лимфомы встречаются редко. Цитология опухолевых клеток представлена полиморфными до мономорфными клетками. Преимущественно опухолевый клон — это множество мелких / средних и / или крупных клеток с неправильными, плейоморфными, гиперхромными или везикулярно-складчатыми ядрами, выраженными ядрышками в стадии митоза. Также могут быть прозрачные клетки и клетки Рида—Штернберга. В редких случаях наблюдается преобладание мелких лимфоидных клеток с атипичным ядром неправильной формы. Неопластические клетки экспрессируют Т-клеточные маркеры ($CD3^+$ и $CD2^+$ с фенотипом $CD4^+$ или $CD8^+$, двойная позитивная / двойная негативная $CD4 / CD8$, $CD15^+$ / редко — в виде коэкспрессии с $CD30$). Экспрессия $CD15^+$ связана с неблагоприятным прогнозом. Опухолевые клетки инфильтрируют паренхиму легких с периваскулярным / перилимфатическим распределением.

Лечение включает комбинированную химиотерапию, в т. ч. высокодозную химиотерапию с трансплантацией аутологичных стволовых клеток, что обуславливает лучшую выживаемость без прогрессирования заболевания [33].

Анапластическая крупноклеточная лимфома

Анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ) — редкая неходжкинская Т/НК-клеточная лимфома. По классификации ВОЗ (2017) АККЛ определяется как новообразование $CD30^+T/НК$ -клеток, которое далее подразделяется на 2 отдельные единицы по экспрессии белка АЛК (АЛК-позитивная ALCL и АЛК-отрицательная АККЛ). Присутствует хромосомная транслокация $t(2p23)$ с участием гена *ALK* [1, 34].

Легкие являются обычным местом вторичного поражения системной Т-клеточной АККЛ, однако сообщается о редких случаях первичной легочной

Т- или NK-клеточной АККЛ. По данным МСКТ в легочной паренхиме определяются образования или одиночные узелки, редко — в виде эндолюминального образования (расширения) в дыхательных путях. Морфологически характеризуется большими анапластическими, плеоморфными клетками с подковообразными ядрами и обильной цитоплазмой. В большинстве случаев определяются положительные пан-Т-клеточные маркеры (CD2, CD3 или β F1), хотя некоторые клетки из них могут быть отрицательными для этих антигенов (нулевой клеточный фенотип) или отрицательными — для общего лейкоцитарного антигена. Опухолевые клетки экспрессируют CD30⁺. АЛК-положительная форма АККЛ хорошо поддается лечению, в то время как клинический исход АЛК-негативной АККЛ при традиционной химиотерапии хуже [35].

Лимфома Ходжкина

Классическая ЛХ как заболевание с первичным поражением легких встречается редко [2, 36–38]. Заболевание чаще развивается у женщин более старшего возраста по сравнению с узловой формой ЛХ, которая, в свою очередь, развивается в возрасте 16–35 лет. Сообщается также о случаях возникновения ЛХ с первичным поражением легких у пациентов, получавших метотрексат в рамках лечения аутоиммунных заболеваний [39].

При ЛХ с первичным поражением легких по данным КТ выявляются ретикулярные изменения с единичными или множественными узелками (часто с полостью или кавитацией) и альвеолярная консолидация. Клиническая картина представлена кашлем, лихорадкой, потерей массы тела, ночной потливостью, одышкой, утомляемостью, анорексией, болью в груди и / или зудом. Для подтверждения диагноза классическая ЛХ необходимо выявление клеток Риды–Штернберга или их вариантов. Эти клетки почти во всех случаях экспрессируют CD30⁺ и в большинстве случаев — CD15⁺. В-клеточная природа клеток Ходжкина–Риды–Штернберга подтверждается экспрессией специфического для В-клеток активаторного белка PAX-5.

Дифференциальный диагноз ЛХ с первичным поражением легких проводится с воспалительными и злокачественными процессами, инфекциями, саркоидозом, низкодифференцированной карциномой, солитарной фиброзной опухолью, миофибробластомой и неходжкинскими лимфомами.

Прогноз для пациентов с ЛХ и первичным поражением легких неоднозначен. Рецидивы возникают в легких в виде полисегментарного поражения с формированием полостей (кавитацией), плевре и других органах.

У пациентов с ЛХ и поражением легких, связанным с метотрексатом, применение блеомицина может привести к усилению поражения легких, поэтому в качестве альтернативы используются схемы, состоящие из брентуксимаба, ведотина в комбинации с доксорубицином, винкристином и доксорубицином, вин-

бластином и дакарбазином [40]. Терапия антителами к PD-L1 (белок в ткани первичной и метастатической опухоли) дает положительный эффект при рецидивирующей / рефрактерной форме ЛХ.

Плевральная лимфома

К двум основным типам плевральной лимфомы относятся первичная экссудативная лимфома (ПЭЛ) при ВИЧ-инфекции и пиоторакс-ассоциированные лимфомы (ПАЛ), связанные с ВЭБ или пиотораксом. Недавно также сообщалось о редкой форме пролиферации крупных В-клеток, обнаруженной случайно с фибрином в плевральных или других ограниченных анатомических пространствах (ДКБЛ, ассоциированная с фибрином) [1, 2].

Первичная экссудативная лимфома

Первичная экссудативная лимфома (ПЭЛ) представляет собой своеобразную форму злокачественного ЛПЗ. Согласно классификации ВОЗ, классические ПЭЛ проявляются в виде серозных выпотов с образованием или без образований [2, 41]. Внеполостные ПЭЛ встречаются реже и составляют примерно $\frac{1}{5}$ случаев. Эта форма лимфомы возникает у ВИЧ-инфицированных пациентов, иногда после трансплантации, и пациентов пожилого возраста. Опухолевые клетки представлены в широком диапазоне, от крупных иммунобластных до анапластических форм. В большинстве случаев (как правило, у ВИЧ-инфицированных) опухолевые клетки коинфицированы ВЭБ, экспрессируют CD45⁺ и CD30⁺. Может наблюдаться экспрессия маркеров терминальной дифференцировки В-лимфоцитов, таких как MUM1, CD38⁺ и CD138⁺. Также может обнаруживаться аберрантная экспрессия Т-клеточных маркеров (CD2, CD3, CD4 и CD5) [42]. Варианты лечения ПЭЛ включают циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизолон; режимы химиотерапии отдельно или в сочетании с иммуномодулирующими агентами (например, леналидомид) и ингибиторами протеасом (например, бортезомиб). Прогноз неблагоприятный [43].

Пиоторакс-ассоциированная лимфома

ПАЛ — лимфоидное новообразование, развивается в плевральной полости у больных хроническим гнойным плевритом; также может быть связано с ВЭБ [1, 2, 21, 44, 45]. В большинстве случаев ПАЛ возникает спустя десятилетия после искусственного пневмоторакса, используемого при лечении туберкулеза или туберкулезного плеврита. ПАЛ развивается приблизительно у 2 % лиц с хроническим гнойным плевритом. Пациенты, чаще мужчины в возрасте 60–80 лет, жалуются на боль в груди, спине, плече и одышку.

По данным ПЭТ выявляется интенсивное ПЭТ-позитивное плевральное (висцеральное или париетальное) образование, иногда с прорастанием в грудную стенку, легкие, перикард или диафраг-

му на фоне плеврального фиброза и кальцифика-
тов [46]. Микроскопическая картина биоптата состо-
ит из скопления больших атипичных лимфоидных
клеток с выступающим ядром и базофильной цито-
плазмой. Много клеток в стадии митоза, апоптоза
и некроза. По данным ИГХ-анализа возможно диф-
ференцировать ПАЛ от первичной экссудативной
лимфомы. Как правило, лимфоциты экспрессиру-
ют В-клеточные антигены CD20 и CD79a; маркеры
плазматических клеток CD38, CD138 и в некото-
рых случаях — маркеры Т-клеток, такие как CD2,
CD3, CD4 или CD7. Варианты лечения включают
химиотерапию (например, схема СНОР), ритукси-
маб и / или радиотерапию. Комбинированная хи-
мио- и радиотерапия могут вызвать полный ответ
и продлить выживание, общий 5-летний коэффи-
циент выживания составляет 20 %. Пациенты, де-
монстрирующие полную реакцию на химиотерапию
и / или радиотерапию, достигают более длительной
выживаемости, при этом 5-летняя выживаемость
приближается к 50 %. У некоторых пациентов эф-
фективна плевропневмонэктомия [47].

Вторичное поражение легких при различных формах лимфом

Вторичное поражение легких при лимфомах обнару-
живается в 50 % случаев и встречается чаще, чем пер-
вичная легочная лимфома. Морфологически опреде-
лить различие между первичной легочной лимфомой
и вторичным поражением легких при ЛПЗ сложно.

Лимфомы со вторичным поражением легких мо-
гут трансформироваться в более агрессивную фор-
му с увеличением количества больших малодиффе-
ренцированных клеток. Это редко наблюдается при
хроническом лимфолейкозе и малой лимфоцитарной
лимфоме. Клиническая и рентгенологическая кар-
тины часто похожи на пневмонию или даже острый
респираторный дистресс-синдром.

Опухолевые клетки экспрессируют ген Т-фолли-
кулярного хелпера (*TFH*) и связанные с ним маркеры
и (в большинстве случаев) — CD200⁺. Цитологи-
ческая картина характеризуется наличием опухолевых
клеток, представленных Т-лимфоцитами небольших
и средних размеров, с бледной цитоплазмой, раз-
личными клеточными мембранами и минимальной
атипией. Характерен иммунодефицит, вторичный
по отношению к опухолевому процессу, у боль-
шинства пациентов может наблюдаться увеличение
титра антител к ВЭБ. Поражение легких при этом
агрессивном заболевании можно ошибочно принять
за интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ) или
бактериальную пневмонию. Хронический лимфолей-
коз (В-клеточный тип) может появиться как ИЗЛ,
имитирующее неопластические формы ИЗЛ или
хронического бронхолиита [48]. Диагностическая
значимостью обладают БАЛЖ с проточной цитомет-
рией и / или трансбронхиальная биопсия. Т-клеточ-
ный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов
может быть причиной кистозной трансформации
легких [49].

Заключение

Поражения легких при ЛПЗ могут быть первичными
и вторичными. Первичные поражения легких и плев-
ры при ЛПЗ встречаются редко, в то время как лим-
фомы, вторично поражающие легкие, при аутопсии
выявляются в 20 % случаев. Морфологически опреде-
лить различие между первичной легочной лимфомой
и вторичным поражением легких при ЛПЗ достаточно
сложно. В большинстве случаев диагноз основывается
на результатах световой микроскопии, ИГХ и моле-
кулярных исследований.

Литература / References

1. Swerdlow S., Campo E., Harris N. et al. eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th Edn. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2017. Vol. 2. Available at: <https://publications.iarc.who.int/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-Haematopoietic-And-Lymphoid-Tissues-2017>
2. Medeiros L.J. Ioachim's lymph node pathology. 5th Edn. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2021. Available at: <https://www.lww.co.uk/9781451193572/ioachims-lymph-node-pathology/>
3. ROHS. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопрлиферативных заболеваний. 2018. Доступно на: <https://rusoncohem.ru/klinrec/klin-rekomendatsii-limfoproliferativnykh-zabolevaniy/?ysclid=lx22itbh820547574> / ROHS. [Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases]. 2018. Available at: <https://rusoncohem.ru/klinrec/klin-rekomendatsii-limfoproliferativnykh-zabolevaniy/?ysclid=lx22itbh820547574> (in Russian).
4. Okada Y., Ito M., Nagaishi C. Anatomical study of the pulmonary lymphatics. *Lymphology*. 1979; 12 (3): 118–124. Available at: <https://journals.librarypublishing.arizona.edu/lymph/article/id/4256/>
5. Le Pimpec Barthes F., Riquet M., Hartl D. et al. Cervical venous anastomoses of pulmonary lymphatic vessels. *Surg. Radiol. Anat.* 1997; 19 (1): 53–55. DOI: 10.1007/BF01627737.
6. Riquet M., Le Pimpec Barthes F., Souilamas R., Hidden G. Thoracic duct tributaries from intrathoracic organs. *Ann. Thorac. Surg.* 2002; 73 (3): 892–898. DOI: 10.1016/s0003-4975(01)03361-6.
7. Goldblum J.R., Folpe A.L., Enzinger F.M. et al. Tumors and malformations of lymphatic vessels. In: Goldblum J.R., ed. Enzinger and weiss's soft tissue tumors. Amsterdam: Elsevier; 2020: 817–836. Available at: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9780323610964000239>
8. Bienenstock J., Johnston N. A morphologic study of rabbit bronchial lymphoid aggregates and lymphoepithelium. *Lab. Invest.* 1976; 35 (4): 343–348. Available at: <https://europepmc.org/article/med/979165>
9. Oshiro Y., Kusumoto M., Moriyama N. et al. Intrapulmonary lymph nodes: thin-section CT features of 19 nodules. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2002; 26 (4): 553–557. DOI: 10.1097/00004728-200207000-00014.
10. Shaham D., Vazquez M., Bogot N.R. et al. CT features of intrapulmonary lymph nodes confirmed by cytology. *Clin. Imaging*. 2010; 34 (3): 185–190. DOI: 10.1016/j.clinimag.2009.05.005.
11. Labarca G., Sierra-Ruiz M., Kheir F. et al. Diagnostic accuracy of endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration in lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2019; 16 (11): 1432–1439. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201902-175OC.
12. Bianchi R., Dubini A., Asioli S. et al. Transbronchial cryobiopsy: an effective tool in the diagnosis of lymphoproliferative disorders of the lung. *ERJ Open Res.* 2020; 6 (3): 00260–2019. DOI: 10.1183/23120541.00260-2019.
13. Yell M., Rosado F.G. Pulmonary nodular lymphoid hyperplasia. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2019; 143 (9): 1149–1153. DOI: 10.5858/arpa.2018-0188-RS.
14. Ravaglia C., Poletti V. Bronchiolitis and bronchiolar disorders. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 41 (2): 311–332. DOI: 10.1055/s-0039-3402728.

15. Yousem S.A., Colby T.V., Carrington C.B. Follicular bronchitis/bronchiolitis. *Hum. Pathol.* 1985; 16 (7): 700–706. DOI: 10.1016/s0046-8177(85)80155-6.
16. Colby T.V., Yousem S.A. Pulmonary lymphoid neoplasms. *Semin. Diagn. Pathol.* 1985; 2 (3): 183–196. Available at: <https://mayoclinic.elsevierpure.com/en/publications/pulmonary-lymphoid-neoplasms>
17. Ferraro P., Trastek V.F., Adlakha H. et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the lung. *Ann. Thorac. Surg.* 2000; 69 (4): 993–997. DOI: 10.1016/s0003-4975(99)01535-0.
18. Graham B.B., Mathisen D.J., Mark E.J., Takvorian R.W. Primary pulmonary lymphoma. *Ann. Thorac. Surg.* 2005; 80 (4): 1248–1253. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2005.04.014.
19. Sanguedolce F., Zanelli M., Zizzo M. et al. Primary pulmonary B-cell lymphoma: a review and update. *Cancers (Basel)*. 2021; 13 (3): 415. DOI: 10.3390/cancers13030415.
20. He H., Tan F., Xue Q. et al. Clinicopathological characteristics and prognostic factors of primary pulmonary lymphoma. *J. Thorac. Dis.* 2021; 13 (2): 1106–1117. DOI: 10.21037/jtd-20-3159.
21. Bi W., Zhao S., Wu C. et al. Pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: CT findings and pathological basis. *J. Surg. Oncol.* 2021; 123 (5): 1336–1344. DOI: 10.1002/jso.26403.
22. Poletti V., Romagna M., Gasponi A. et al. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of low-grade MALT type, B-cell lymphoma in the lung. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1995; 50 (3): 191–194. Available at: https://www.researchgate.net/publication/15534646_Bronchoalveolar_lavage_in_the_diagnosis_of_low-grade_MALT_type_B-cell_lymphoma_in_the_lung
23. Zinzani P.L., Pellegrini C., Gandolfi L. et al. Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the lung: experience with fludarabine and mitoxantrone-containing regimens. *Hematol. Oncol.* 2013; 31 (4): 183–188. DOI: 10.1002/hon.2039.
24. Pileri S.A., Tripodo C., Melle F. et al. Predictive and prognostic molecular factors in diffuse large B cell lymphomas. *Cells*. 2021; 10 (3): 675. DOI: 10.3390/cells10030675.
25. Ali A., Goy A., Dunleavy K. CAR T-cell therapy in highly-aggressive B-cell lymphoma: emerging biological and clinical insights tracking. *Blood*. 2022; 140 (13): 1461–1469. DOI: 10.1182/blood.2022016226.
26. Katzenstein A.L., Dostader E., Narendra S. Lymphomatoid granulomatosis: insights gained over 4 decades. *Am. J. Surg. Pathol.* 2010; 34 (12): e35–48. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181fd8781.
27. Koss M.N., Hochholzer L., Langloss J.M. et al. Lymphomatoid granulomatosis: a clinicopathologic study of 42 patients. *Pathology*. 1986; 18 (3): 283–288. DOI: 10.3109/00313028609059478.
28. Koss M.N., Hochholzer L., Moran C.A., Frizzera G. Pulmonary plasmacytomas: a clinicopathologic and immunohistochemical study of five cases. *Ann. Diagn. Pathol.* 1998; 2 (1): 1–11. DOI: 10.1016/s1092-9134(98)80029-4.
29. Palladini G., Merlini G. How I treat AL amyloidosis. *Blood*. 2022; 139 (19): 2918–2939. DOI: 10.1182/blood.202008737.
30. Oluwasanjo A., Karten S., Johnson W. et al. Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified (PTCL-NOS). *Cancer Treat. Res.* 2019; 176: 83–98. DOI: 10.1007/978-3-319-99716-2_4.
31. Zhang X., Zhou J., Han X. et al. Update on the classification of and diagnostic approaches to mature T-cell lymphomas. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2022; 146 (8): 947–952. DOI: 10.5858/arpa.2021-0143-RA.
32. Radin A.I. Primary pulmonary Hodgkin's disease. *Cancer*. 1990; 65 (3): 550–563. DOI: 10.1002/1097-0142(19900201)65:3%3C550::AID-CNCR2820650328%3E3.0.CO;2-W.
33. Yousem S.A., Weiss L.M., Colby T.V. Primary pulmonary Hodgkin's disease: a clinicopathologic study of 15 cases. *Cancer*. 1986; 57 (6): 1217–1224. DOI: 10.1002/1097-0142(19860315)57:6<1217::aid-cnrcr2820570626>3.0.co;2-n.
34. Chetty R., Slavin J.L., O'Leary J.J. et al. Primary Hodgkin's disease of the lung. *Pathology*. 1995; 27 (2): 111–114. DOI: 10.1080/00313029500169672.
35. Harada T., Iwasaki H., Muta T. et al. Outcomes of methotrexate-associated lymphoproliferative disorders in rheumatoid arthritis patients treated with disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Br. J. Haematol.* 2021; 194 (1): 101–110. DOI: 10.1111/bjh.17456.
36. Sekiguchi Y., Iizuki H., Takizawa H. et al. Methotrexate-associated Hodgkin lymphoma in a patient with rheumatoid arthritis successfully treated with brentuximab vedotin in combination with doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine (BV+AVD). *Intern. Med.* 2020; 59 (17): 2165–2171. DOI: 10.2169/internalmedicine.4417-20.
37. Hu Z., Pan Z., Chen W. et al. Primary pulmonary lymphoma: a clinicopathological study of 70 cases. *Cancers (Basel)*. 2021; 13 (4): 878. DOI: 10.3390/cancers13040878.
38. Calvani J., Gerard L., Fadlallah J. et al. A comprehensive clinicopathologic and molecular study of 19 primary effusion lymphomas in HIV-infected patients. *Am. J. Surg. Pathol.* 2022; 46 (3): 353–362. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001813.
39. Dinmohamed A.G., Visser O., Doorduyn J.K., Lugtenburg P.J. Treatment and survival of patients with primary effusion lymphoma in the Netherlands: a population-based analysis, 2002–2015. *Hemasphere*. 2018; 2 (5): e143. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000143.
40. Nakatsuka S., Yao M., Hoshida Y. et al. Pyothorax-associated lymphoma: a review of 106 cases. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20 (20): 4255–4260. DOI: 10.1200/JCO.2002.09.021.
41. Petitjean B., Jardin F., Joly B. et al. Pyothorax-associated lymphoma: a peculiar clinicopathologic entity derived from B cells at late stage of differentiation and with occasional aberrant dual B- and T-cell phenotype. *Am. J. Surg. Pathol.* 2002; 26 (6): 724–732. DOI: 10.1097/0000478-200206000-00005.
42. Ito K., Kubota K., Morooka M. et al. F-18 FDG PET/CT findings in two patients with pyothorax-associated lymphoma. *Clin. Nucl. Med.* 2010; 35 (10): 802–805. DOI: 10.1097/RLU.0b013e3181ef09df.
43. Ueda T., Andreas C., Itami J. et al. Pyothorax-associated lymphoma: imaging findings. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2010; 194 (1): 76–84. DOI: 10.2214/AJR.09.2603.
44. Trisolini R., Lazzari Agli L., Poletti V. Bronchiolocentric pulmonary involvement due to chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2000; 85 (10): 1097. Available at: <https://haematologica.org/article/view/1839>
45. Poletti V., Colella S., Piciocchi S. et al. Pulmonary involvement in haematological disorders and bone marrow transplant recipients. In: Wuyts W., Cottin V., Spagnolo P., Wells A.U., eds. Pulmonary manifestations of systemic diseases. *Eur. Respir. Monograph*. 2019; 333–358. Available at: <https://www.ers-education.org/lr/show-details/?idP=222756>
46. Aguilera N., Gru A.A. Reexamining post-transplant lymphoproliferative disorders: newly recognized and enigmatic types. *Semin. Diagn. Pathol.* 2018; 35 (4): 236–246. DOI: 10.1053/j.sem-dp.2018.02.001.
47. Romero S., Montoro J., Guinot M. et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders after solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Leuk. Lymphoma*. 2019; 60 (1): 142–150. DOI: 10.1080/10428194.2018.1474462.
48. Ababneh E., Saad A.M., Crane G.M. The role of EBV in haematolymphoid proliferations: emerging concepts relevant to diagnosis and treatment. *Histopathology*. 2021; 79 (4): 451–464. DOI: 10.1111/his.14379.
49. Feuillet S., Meignin V., Briere J. et al. Endobronchial Epstein-Barr virus associated post-transplant lymphoproliferative disorder in hematopoietic stem cell transplantation. *Clin. Med. Case Rep.* 2009; 2: 11–15. DOI: 10.4137/ccrep.s2084.

Поступила: 23.01.24

Принята к печати: 24.04.24

Received: January 23, 2024

Accepted for publication: April 24, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Гайнидинова Вилия Вилевна — д. м. н., доцент, профессор кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Москов-

ский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-53-83; e-mail: ivv_08@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9928-926X>)

Viliya V. Gaynitdinova, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (499) 248-53-83; e-mail: ivv_08@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9928-926X>)

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), главный внештатный

специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации; директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология»; тел.: (499) 248-53-83; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Chief Freelance Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation; Director of the National Medical Research Center for Pulmonology; tel.: (499) 248-53-83; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-code: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Участие авторов

Гайнитдинова В.В. — разработка концепции статьи, написание текста
Авдеев С.Н. — разработка концепции статьи, редактирование текста
Оба автора внесли равный вклад в подготовку и написание статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Gaynitdinova V.V. — development of the article concept, text writing
Avdeev S.N. — development of the article concept, text editing.
Both authors contributed equally to the preparation and writing of the article, read and approved the final version before publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.