

Иммуноглобулинопатии у больных ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомой

Н.Г. ЧЕРНОВА¹, Н.П. СОБОЛЕВА¹, С.А. МАРЬИНА¹, Ю.В. СИДОРОВА¹, М.Н. СИНИЦЫНА¹,
В.Н. ДВИРНЫК¹, Д.С. БАДМАЗЖАПОВА¹, Ю.Е. ВИНОГРАДОВА², Е.Е. ЗВОНКОВ¹, В.Г. САВЧЕНКО¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, отделение интенсивной химиотерапии лимфом, Москва, Россия;

²ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель. Охарактеризовать частоту выявления и типы иммуноглобулинопатий у первичных больных ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомой (АИТЛ).

Материалы и методы. В исследование включено 55 первичных больных АИТЛ с медианой возраста 61 (29–81) год, соотношение мужчины/женщины – 30/25.

Результаты. Исследование иммунохимических показателей продемонстрировало наличие иммуноглобулинопатий у 89,1% больных в дебюте АИТЛ. Поликлональная гипергаммаглобулинемия наблюдалась у 74,5% больных, в том числе класса G – в 49,2%, класса E – в 48,0%, класса A – в 38,2%, класса M – в 32,7% случаев. Олигоклональная секреция выявлена у 7,3% больных, моноклональная секреция – у 20%. Гипогаммаглобулинемию наблюдали у 8 больных, в 2 случаях на фоне моноклональной секреции.

Заключение. Количественные и качественные изменения иммуноглобулинов наблюдаются у большинства больных АИТЛ. Иммунохимическое исследование белков сыворотки крови является необходимым методом первичной диагностики этого вида лимфомы. Выявленная моноклональная секреция возможно является как проявление лимфопролиферации, так и сопутствующей моноклональной гаммапатии неопределенного значения. Прогностическое значение иммунохимических показателей на настоящий момент остается неясным и требует динамического наблюдения и изучения.

Ключевые слова: ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома, иммуноглобулинопатии, поликлональная гипергаммаглобулинемия, гипогаммаглобулинопатия, олигоклональная секреция, моноклональная секреция.

Immunoglobulinopathies in patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma

N.G. CHERNOVA¹, N.P. SOBOLEVA¹, S.A. MARIINA¹, Y.V. SIDOROVA¹, M.N. SINITSYNA¹, V.N. DVIRNYK¹,
D.S. BADMAZHAPOVA¹, Y.E. VINOGRADOVA², E.E. ZVONKOV¹, V.G. SAVCHENKO¹

¹National Research Center for Hematology, Russian Federation, Moscow, Russia;

²The State Education Institution of Higher Professional Training The First Sechenov Moscow State Medical University under Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Context. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL) is a rare form of non-Hodgkins lymphoma, characterized by generalized lymphadenopathy, hepatosplenomegaly and dysproteinemia. Hypergammaglobulinaemia is revealed in 50–83% pts with AITL. However, the characteristics of immunoglobulinopathies observed in AITL are scarce.

Objective: The aim of the study was to characterize quantitative and qualitative immunoglobulinopathies in patients with AITL at the onset of the disease.

Patients and methods. 55 patients with newly diagnosed AITL were enrolled in the study, the male/female ratio was 30/25; median age was 61 (29-81) years. Diagnosis was based on standard WHO criteria. Immunochemical studies of blood serum included serum protein electrophoresis/immunofixation, nephelometric quantification of total immunoglobulins, serum free light chain assay.

Results. Quantitative and qualitative immunoglobulinopathies were determined in 49 (89,1%) of 55 pts. Quantitative immunoglobulinopathies were revealed in 47 (85.5%) of 55 cases, qualitative – in 14 (25,5%). Combination quantitative and qualitative immunoglobulinopathies was observed in 12 (21,8%) of 55 pts. The detected immunoglobulinopathies were divided into 4 groups: polyclonal hypergammaglobulinaemia, hypogammaglobulinaemia, oligoclonal gammopathy, and monoclonal gammopathy. Polyclonal hypergammaglobulinaemia was marked in 41 (74.5%) of 55 pts, elevated level of IgG was determined in 27 (49,15%) of 55 cases, IgM – in 18 (32,7%) and IgA – in 21 (38,2%). Interestingly, polyclonal IgE hypergammaglobulinaemia was detected in 12 (48,0%) of 25 cases of performed studies. Hypogammaglobulinaemia was detected in 8 (14,5%) of 55 cases. Oligoclonal gammopathy was determined in 4 (7.3%) of 55 pts. Monoclonal gammopathy was revealed in 11 (20,0%) of 55 cases. The amount of monoclonal immunoglobulin varied from 2.6 to 14.1 g/l. Monoclonal immunoglobulin G κ was detected in 5 of 11 pts, G λ – in 2, M λ – in 2, M κ – in 2. Monoclonal gammopathy was accompanied by polyclonal hypergammaglobulinaemia in 9 of 11 cases, hypogammaglobulinaemia – in 2.

Conclusions. Quantitative and qualitative immunoglobulinopathies are observed in most patients at the onset of AITL. Quantitative abnormalities were determined more often than qualitative. Monoclonal gammopathy can be a manifestation of lymphoproliferation and other concomitant disorders. The prognostic value of immunochemical parameters is still unclear and requires dynamic observation and study.

Keywords: angioimmunoblastic T-cell lymphoma, immunoglobulinopathies, polyclonal hypergammaglobulinaemia, hypogammaglobulinaemia, oligoclonal gammopathy, monoclonal gammopathy.

АИТЛ – ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

Ig – иммуноглобулин

Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома (АИТЛ) – редкое Т-клеточное лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся пролиферацией фолликулярных

Т-хелперов [1]. АИТЛ составляет около 18,5% среди зрелых Т/НК-клеточных лимфом и является второй по частоте встречаемости после периферической Т-клеточной лим-

фомы, неспецифицированной [2]. При анализе структуры зрелых НК/Т-клеточных лимфом, наблюдавшихся в Гематологическом научном центре за период 2001–2010 гг., частота АИТЛ составила лишь 3,1%, что, вероятно, связано с клинико-морфологическим разнообразием и трудностями диагностики этой неходжкинской лимфомы [3, 4].

Первое описание АИТЛ опубликовано в 1974 г. G. Frizzera и соавт., где представлены особенности клинического течения и характерные морфологические черты. Авторы описали 15 больных с генерализованной лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, вовлечением легочной ткани, костного мозга и кожи. У большинства больных наблюдали различные иммунные нарушения (гипергаммаглобулинемию, гемолитическую анемию), в связи с чем первое название заболевания было «ангиоиммунобластная лимфаденопатия с диспротеинемией» [5]. Первоначально АИТЛ трактовалась как неопухольевый лимфопролиферативный процесс с гипериммунной реакцией В-клеток, приводящий в большинстве случаев к фатальному исходу [6]. В последующем, в 1980-е годы, выявлены клональные реаранжировки генов цепей Т-клеточного рецептора и доказана Т-клеточная природа заболевания [7].

АИТЛ диагностируется чаще в возрасте 50–70 лет с одинаковой частотой у мужчин и женщин. Клинически характеризуется стремительной манифестацией заболевания, протекает с выраженными В-симптомами (лихорадка неправильного типа, ночная потливость, потеря массы тела) [8].

Морфологическим субстратом АИТЛ являются фолликулярные Т-хелперы с иммунофенотипом зрелых Т-клеток, экспрессирующих антигены CD2, CD3, CD4, CD5, CD10, BCL6, CXCL13, PD1, ICOS, SAP и $\alpha\beta$ -вариант Т-клеточного рецептора. Основными функциями фолликулярных Т-хелперов является регуляция пролиферации и дифференцировки фолликулярных дендритных клеток и В-лимфоцитов в герминальном центре лимфоидного фолликула [1]. Отличительными морфологическими чертами АИТЛ является сравнительно небольшое количество опухолевых клеток на фоне выраженного реактивного микроокружения, представленного эозинофилами, плазматическими клетками, гистиоцитами, мелкими лимфоидными клетками, иммунобластами [6, 9, 10].

Большинство авторов отмечают развитие при АИТЛ различных иммунных нарушений, таких как гипергаммаглобулинемия, положительная проба Кумбса, появление аутоантител, криоглобулинов, холодových агглютининов [10]. Например, в литературе представлен клинический случай длительного наблюдения больной с синдромом Шегрена, протекавшего с артралгиями, системными васкулитами, лимфаденопатией, фебрильной лихорадкой, криоглобулинемией, и только при исследовании аутопсийного материала был установлен диагноз «иммунобластной лимфомы» [11]. В исследовании, проведенном в M.D. Anderson Cancer Center, продемонстрировано выявление секретиции моноклонального иммуноглобулина (Ig) класса М у 4 больных АИТЛ [12].

В настоящее время в отечественной и зарубежной литературе не представлена характеристика иммуноглобулинопатий, наблюдаемых при АИТЛ. Как правило, встречается лишь упоминание о наличии гипергаммаглобулинемии при описании клинических случаев или анализе небольших групп пациентов. В нашей статье мы представили анализ иммунохимических показателей у 55 первичных больных АИТЛ, наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России за период 2002–2017 гг.

Материалы и методы

Пациенты. Проведен анализ основных клинико-лабораторных показателей у 55 первичных больных АИТЛ, наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 2002 по 2017 г. Соотношение мужчины/женщины – 30/25. Медиана возраста составила 61 (29–81) год. Клинико-лабораторная характеристика пациентов представлена в **табл. 1**.

Методы диагностики. Всем больным проведено полное клинико-лабораторное обследование. Диагноз АИТЛ устанавливали согласно критериям классификации ВОЗ 2017 г. Для патоморфологической верификации АИТЛ проводили гистологическое и иммуногистохимическое исследования опухолевого субстрата с расширенной панелью моноклональных антител (CD2, CD3 ϵ , CD4, CD5, CD7, CD8, CD10, CD20, CD30, PD1, CXCL13, BCL 6, PAX-5, Ki67). Распространенность опухолевого процесса определяли согласно классификации Ann Arbor (1971), при выявлении поражения костного мозга и/или экстракраниальных очагов устанавливали IV стадию заболевания.

С целью характеристики количественных и качественных изменений иммуноглобулинов у первичных больных АИТЛ проведено иммунохимическое исследование сыворотки крови, включающее определение уровня иммуноглобулинов G, A, M, E методом кинетической нефелометрии (Image 800, Beckman Coulter, США), выявление и типирование моноклональных иммуноглобулинов методом капиллярного электрофореза с иммунотипированием (Capryllaris 2, Sebia, Франция) и иммунофиксированного электрофореза в геле агарозы с набором моноспецифических антисывороток к тяжелым и легким цепям иммуноглобулинов человека (Hydrasys 1200, Sebia, Франция).

Сведения об авторах:

Соболева Наталья Павловна – врач централизованной клинико-диагностической лаборатории, <http://orcid.org/0000-0002-1903-2446>

Марьина Салия Ахсановна – врач централизованной клинико-диагностической лаборатории, <http://orcid.org/0000-0002-9375-4076>

Сидорова Юлия Владимировна – к.м.н., с.н.с., <http://orcid.org/0000-0003-1936-0084>

Синицына Марина Николаевна – н.с., <http://orcid.org/0000-0002-0750-8005>

Двирник Валентина Николаевна – к.м.н., зав. централизованной клинико-диагностической лабораторией, <http://orcid.org/0000-0002-9877-0796>

Бадмажапова Дарима Сэмунковна – аспирант, <https://orcid.org/0000-0002-4223-2366>

Виноградова Юлия Ейхеновна – к.м.н., доцент каф. госпитальной терапии №2, <https://orcid.org/0000-0003-3353-1230>

Звонков Евгений Евгеньевич – д.м.н., зав. отделением интенсивной высокодозной химиотерапии лимфом с круглосуточным и дневным стационаром, <http://orcid.org/0000-0002-2639-7419>

Савченко Валерий Григорьевич – акад. РАН, проф., генеральный директор, <https://orcid.org/0000-0001-8188-5557>

Контактная информация:

Чернова Наталья Геннадьевна – к.м.н., врач-гематолог отделения интенсивной высокодозной химиотерапии лимфом с круглосуточным и дневным стационаром, тел.: 8(495)612-48-10 (раб.), 8(916)660-27-63 (моб.); e-mail: ngchernova@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-0827-4052>

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика больных

| Клинико-лабораторные параметры | Число больных | % |
|--|---------------|------|
| Всего | 55 | 100 |
| Медиана возраста, лет | 61 (29–81) | |
| Соотношение мужчины/женщины | 30/25 | |
| Стадия III–IV (Ann Arbor) | 54 | 98,2 |
| В-симптомы: | 54 | 98,2 |
| Слабость | 54 | 98,2 |
| Лихорадка > 38°C | 41 | 74,5 |
| Потеря массы тела | 34 | 61,8 |
| Боли в суставах | 18 | 32,7 |
| Поражение костного мозга (по данным морфологического исследования) | 27 из 54 | 50,0 |
| Поражение легких | 37 | 67,3 |
| Гепатомегалия | 31 | 56,4 |
| Спленомегалия | 41 из 54 | 75,9 |
| Повышение активности ЛДГ | 47 | 85,5 |
| Повышение активности ЩФ | 14 | 25,5 |
| Повышение концентрации глобулинов | 34 | 61,8 |
| Анемия (Hb < 120 г/л) | 32 | 58,1 |
| Тромбоцитопения (тромбоциты < 100·10 ⁹ /л) | 13 | 23,6 |
| Лейкопения (лейкоциты < 4·10 ⁹ /л) | 13 | 23,6 |
| Лейкоцитоз (лейкоциты > 9·10 ⁹ /л) | 15 | 27,3 |
| Выявление плазматических клеток в периферической крови | 8 | 14,5 |
| Содержание плазматических клеток в пунктате костного мозга > 1,8% | 10 из 51 | 19,6 |

Примечание. ЛДГ – лактатдегидрогеназа, ЩФ – щелочная фосфатаза.

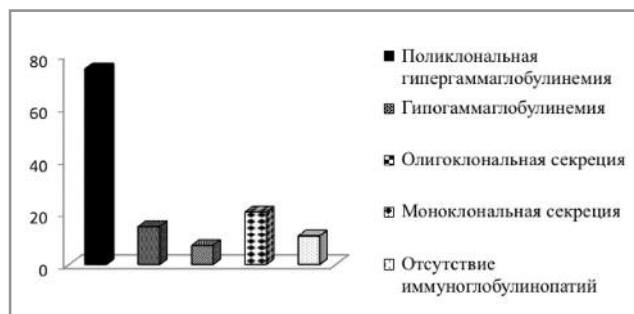
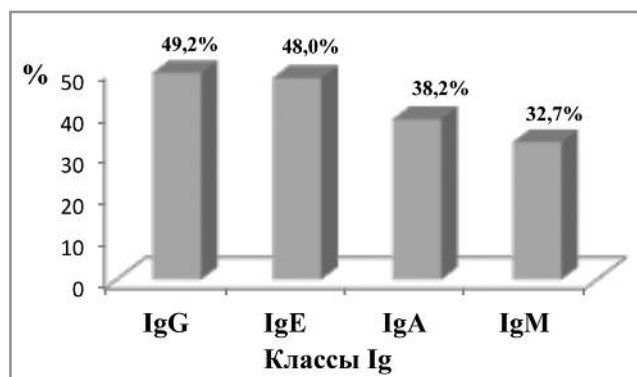
Результаты

Основные результаты проведенного иммунохимического исследования сыворотки крови у первичных больных АИТЛ представлены в табл. 2.

Проведенное нами исследование продемонстрировало наличие иммуноглобулинопатий у 49 (89,1%) из 55 первичных больных. Количественные иммуноглобулинопатии выявлены у 47 (85,5%), качественные – у 14 (25,5%) из 55 больных. В 12 (21,8%) из 55 случаев наблюдали сочетание количественных и качественных иммуноглобулинопатий. Качественные и количественные характеристики иммуноглобулинов не изменены только у одного больного со II ста-

Таблица 2. Иммунохимические показатели больных АИТЛ

| Лабораторные параметры | Число больных | % |
|---|---------------|------|
| Всего | 55 | 100 |
| Поликлональная гипергаммаглобулинемия | 41 | 74,5 |
| IgG (N 7,6 – 18,8 г/л) | 27 | 49,2 |
| IgE (N < 135 кЕ/л) | 12 из 25 | 48,0 |
| IgA (N 0,77 – 3,5 г/л) | 21 | 38,2 |
| IgM (N 0,48 – 3,24 г/л) | 18 | 32,7 |
| Гипогаммаглобулинемия | 8 | 14,5 |
| Олигоклональная секреция G κ , G λ | 4 | 7,3 |
| Моноклональная секреция G κ | 11 из 55 | |
| G κ | 5 из 11 | 20,0 |
| G λ | 2 из 11 | 45,4 |
| M κ | 2 из 11 | 18,2 |
| M λ | 2 из 11 | 18,2 |

**Рис. 1.** Характеристика гаммапатий при АИТЛ.**Рис. 2.** Характеристика поликлональной гипергаммаглобулинемии при АИТЛ.

дией заболевания. В зависимости от вида наблюдаемых иммуноглобулинопатий определили четыре группы гаммапатий: поликлональная гипергаммаглобулинемия, гипогаммаглобулинемия, олигоклональная секреция и моноклональная секреция (рис. 1).

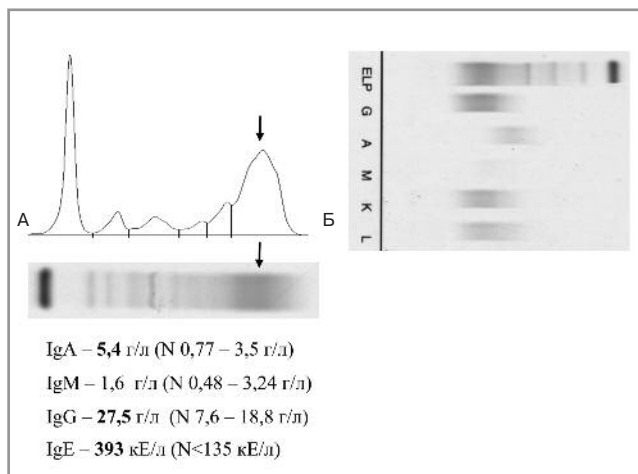


Рис. 3. Поликлональная гипергаммаглобулинемия. (А – электрофорезграмма, Б – иммунофиксация сыворотки). На электрофорезграмме выявляется диффузное усиление окраски γ -зоны, М-градиент отсутствует. При иммунофиксации сыворотки патологической секрети не выявлено.

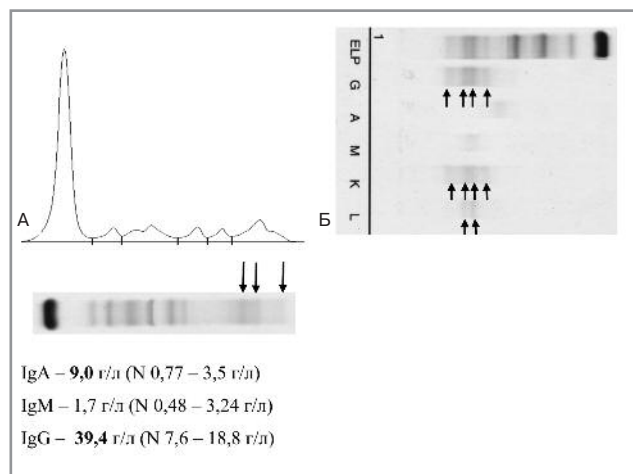


Рис. 5. Олигоклональная секреция. (А – электрофорезграмма, Б – иммунофиксация сыворотки). На электрофорезграмме в γ -зоне выявляются олигоклональные градиенты. При иммунофиксации сыворотки выявлены 4 клона G κ и 2 клона G λ .

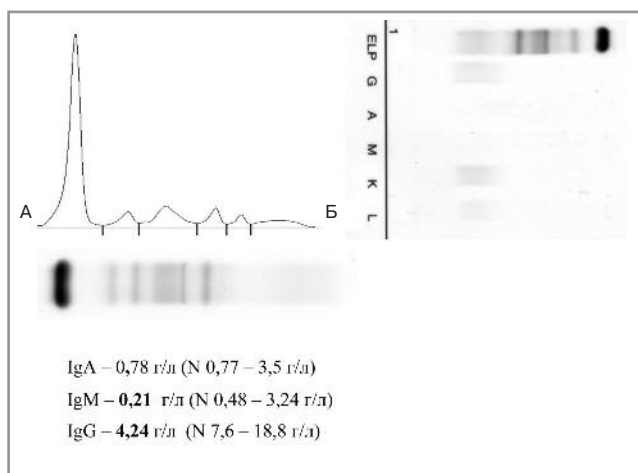


Рис. 4. Гипогаммаглобулинемия. (А – электрофорезграмма, Б – иммунофиксация сыворотки). На электрофорезграмме выявляется снижение интенсивности окраски γ -зоны. М-градиент отсутствует. При иммунофиксации сыворотки патологической секрети не выявлено.

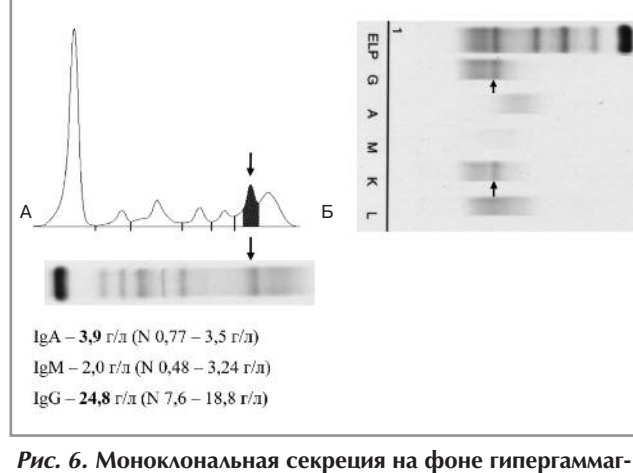


Рис. 6. Моноклональная секреция на фоне гипергаммаглобулинемии. (А – электрофорезграмма, Б – иммунофиксация сыворотки). На электрофорезграмме в γ -зоне на фоне диффузного усиления окраски выявлен М-градиент, который составляет 5,9% от общего белка сыворотки крови, или 4,5 г/л. При иммунофиксации сыворотки выявлен моноклональный иммуноглобулин G κ .

Поликлональную гипергаммаглобулинемию, характеризующуюся повышением продукции иммуноглобулинов одного или нескольких классов многими клонами В-лимфоцитов или плазматических клеток (рис. 2, 3), наблюдали у 41 (74,5%) из 55 больных; класса G обнаружили у 27 (49,2%), класса М – у 18 (32,7%), класса А – у 21 (38,2%) из 55 больных. Интересно, что поликлональная гипергаммаглобулинемия класса Е обнаружена в 12 (48%) из 25 случаев выполненных исследований. Поликлональная гипергаммаглобулинемия по 3 классам иммуноглобулинов выявлена у 11 (20%), по 2 – у 16 (29,1%), по 1 – у 12 (21,8%) больных.

Гипогаммаглобулинемия, характеризующаяся снижением уровня иммуноглобулинов одного или нескольких классов, выявлена у 8 (14,5%) из 55 больных. Гипогаммаглобулинемия класса G наблюдалась у 6 больных, класса М – у 5, класса А – у 2 (рис. 4).

Олигоклональная секреция, характеризующаяся усилением секреции иммуноглобулинов двумя и более клонами В-лимфоцитов или плазматических клеток выявлена в 4 (7,3%) из 55 случаев (рис. 5).

Моноклональная секреция, характеризующаяся усилением секреции иммуноглобулина одним патологическим клоном В-лимфоцитов или плазматических клеток, выявлена у 11 (20%) из 55 больных (рис. 6, 7). Уровень секреции моноклонального иммуноглобулина составил от 2,6 до 14,1 г/л. Секрецию моноклонального иммуноглобулина G κ выявили у 5 из 11 больных, G λ – у 2, M λ – у 2, M κ – у 2 пациентов. В 9 (81,8%) из 11 случаев секреция моноклонального иммуноглобулина наблюдалась на фоне поликлональной гипергаммаглобулинемии, в 2 (19,2%) случаях на фоне гипогаммаглобулинемии. Количество плазматических клеток в пунктате костного мозга у больных с секрецией моноклонального иммуноглобулина колебалось от 0 до 13,2%.

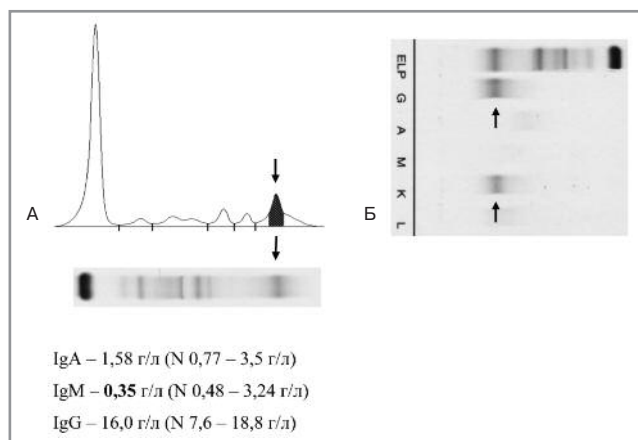


Рис. 7. Моноклональная секреция на фоне гипогаммаглобулинемии.

(А – электрофореграмма, Б – иммунофиксация сыворотки). На электрофореграмме в γ -зоне на фоне ослабления окраски выявлен М-градиент, который составляет 21% от общего белка сыворотки крови, или 14,1 г/л. При иммунофиксации сыворотки выявлен моноклональный иммуноглобулин G μ .

Обсуждение

Известно, что опухолевые лимфопролиферативные процессы сопровождаются вторичной иммунологической несостоятельностью и развитием гипо- или гипериммунных реакций на опухолевый процесс. Показаниями к проведению иммунохимического исследования белков сыворотки крови принято считать клинические и лабораторные признаки, наблюдаемые при В-клеточных лимфопролиферативных заболеваниях, прежде всего парапротеинемических гемобластозах. Несмотря на то, что АИТЛ протекает с диспротеинемией и различными иммунными нарушениями, иммунохимическое исследование многими исследователями игнорируется.

Проведенное нами исследование иммунохимических показателей у 55 первичных больных продемонстрировало наличие количественных и/или качественных иммуноглобулинопатий в 89,1% случаев. Поликлональная гипергаммаглобулинемия наблюдалась в подавляющем большинстве (74,5%) случаев. Гипогаммаглобулинемию выявили у 14,5% больных, в 2 случаях на фоне моноклональной секреции. Исследование уровня поликлонального IgE проведено у 25 первичных больных, и в половине случаев его уровень оказался повышенным. Интересен факт выявления моноклональной секреции в 20% случаев и повышения количества плазматических клеток в пунктате костного мозга у 19,6% больных. Выявление реактивной плазматической пролиферации в костном мозге при различных Т-клеточных лимфомах описано многими авторами, но ча-

ще наблюдается именно при АИТЛ [10, 13, 14]. Учитывая низкий уровень секреции и незначительное повышение количества плазматических клеток в костном мозге, в этих случаях необходимо исключать моноклональную гаммапатию неопределенного значения [15]. По данным зарубежной литературы, частота моноклональной гаммапатии неопределенного значения составляет около 3,5% у людей в возрасте старше 50 лет [16]. В нашей когорте больных моноклональную секрецию диагностировали в каждом пятом случае. Выявленная моноклональная секреция возможно является как проявление лимфопролиферативного процесса, так и сопутствующей моноклональной гаммапатии неопределенного значения и требует динамического наблюдения.

Выявляемая у большинства больных АИТЛ поликлональная гипергаммаглобулинемия, а в ряде случаев олиго- или моноклональная секреция оказываются результатом характерного для АИТЛ дисбаланса между Т- и В-клеточными звеньями иммунитета. Как известно, основной функцией фолликулярных Т-хелперов, неопухолевого аналога АИТЛ, является регуляция пролиферации и дифференцировки В-лимфоцитов и фолликулярных дендритных клеток. Под действием избыточного количества цитокинов, в частности CXCL13, продуцируемых опухолевыми фолликулярными Т-хелперами, происходит избыточная дифференцировка В-клеток герминального центра в плазматические клетки [10]. Образовавшиеся плазматические клетки продуцируют избыточное количество антител неизвестной специфичности. Тропность произведенных иммуноглобулинов к антигенам собственных органов и тканей сопровождается развитием аутоиммунных реакций, приводящих к клинической картине аутоиммунных заболеваний. Например, около 30% больных в дебюте АИТЛ наблюдаются у ревматологов по поводу артралгий [10, 17]. В ряде случаев АИТЛ встречается появление моноклональной В-клеточной популяции и даже развитие В-клеточных лимфом, маскирующих основное заболевание [18]. Кроме того, зарубежные коллеги считают, что тяжесть состояния больных АИТЛ коррелирует со степенью иммунных нарушений [19].

Заключение

Иммуноглобулинопатии наблюдаются в подавляющем большинстве случаев АИТЛ. Иммунохимическое исследование белков сыворотки крови является необходимым методом первичной диагностики этого вида лимфомы. Прогностическое значение иммунохимических показателей на настоящий момент остается неясным и требует динамического наблюдения и изучения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Arber DA, Hasserjian RP, Le Beau MM, Orazi A, Siebert R. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC, 2017: 407-12.
2. Vose J, Armitage J, Weisenburger D. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol*. 2008 (1); 26(25):4124-30. doi:10.1200/JCO.2008.16.4558
3. Виноградова Ю.Е., Луценко И.Н., Кременецкая А.М., Капланская И.Б., Самойлова Р.С., Шкловский-Корди Н.Е., Гилязитдинова Е.А., Губкин А.В., Джулакян У.Л., Марголин О.В., Марьян Д.С., Чернова Н.Г., Кравченко С.К. Структура Т/НК-клеточных лимфатических опухолей в Гематологическом научном центре РАМН. *Проблемы гематологии и переливания крови*. 2005; (4): 30-4. [Vinoogradova YuE, Lutsenko IN, Kremenetskaya AM, Kaplanskaya IB, Samoylova RS, Shklovskiy-Kordi NE et al. Structure of T/NK-cell lymphomas in the National Research Center for Hematology of the

- Russian Academy of Medical Sciences. Russian journal of problems of hematology and blood transfusion (*Problemy gematologii i perelivaniya krovi*). 2005; 4:30-4. (In Russ.).
4. Виноградова Ю.Е., Зингерман Б.В. Нозологические формы и выживаемость пациентов с Т- и НК-клеточными лимфатическими опухолями, наблюдавшихся в ГНЦ в течение 10 лет. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2011; 4(3): 201-12. [Vinogradova YuE, Zingerman BV. Nosological forms and survival of patients with Tand NK-cell lymphoid neoplasms observed in HSC during 10 years. *Russian Journal of klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika*. 2011; 4(3): 201-12. (In Russ.)].
 5. Frizzera G, Moran EM, Rappaport H. Angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinaemia. *Lancet*. 1974; 1:1070-3.
 6. Lukes RJ, Tindle BH. Immunoblastic lymphadenopathy. A hyperimmune entity resembling Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 1975 Jan 2; 292(1):1-8.
 7. Frizzera G, Moran EM, Rappaport H. Angioimmunoblastic lymphadenopathy: diagnosis and clinical course. *Am J Med*. 1975; 59: 803-18.
 8. Dogan A, Attygalle AD, Kyriakou C. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2003; 121:681-91.
 9. Willenbrock K, Renné C, Gaulard P, Hansmann ML. In angioimmunoblastic T-cell lymphoma, neoplastic T cells may be a minor cell population. A molecular single-cell and immunohistochemical study. *Virchows Arch*. 2005 (Jan); 446(1):15-20.
 10. De Leval L, Christian Gisselbrecht C, Gaulard P. Advances in the understanding and management of angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2009; 148: 673-89. doi:10.1111/j.1365-2141.2009.08003.x
 11. Aizawa Y, Zawadzki ZA, Micolonghi TS, McDowell JW, Neiman RS. Vasculitis and Sjögren's syndrome with IgA-IgG cryoglobulinemia terminating in immunoblastic sarcoma. *Am J Med*. 1979 Jul; 67(1):160-6.
 12. Lin P, Hao S, Handy BC, Bueso-Ramos CE, Medeiros LJ. Lymphoid neoplasms associated with IgM paraprotein: a study of 382 patients. *Am J Clin Pathol*. 2005 (Feb); 123(2):200-5.
 13. Cartron G, Roingard P, Benboubker L, Vaillant L, Tartas S, Delain M, Lefranc T, Brémond JL, Bout M, Linassier C, Colombat P. Sezary syndrome in a patient with multiple myeloma: demonstration of a clonally distinct second malignancy. *Eur J Haematol*. 1999 (Nov); 63(5):354-7.
 14. Bryant E, Ronan SG, Iossifides IA. Plasma cell myeloma in a patient with a cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer*. 1982 Nov 15; 50(10): 2122-5.
 15. Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, Landgren O, Blade J, Merlini G, Kroger N, Einsele H, Vesole DH, Dimopoulos M, San Miguel J, Avet-Loiseau H, Hajek R, Chen WM, Anderson KC, Ludwig H, Sonneveld P, Pavlovsky S, Palumbo A, Richardson PG, B Barlogie B, Greipp P, Vescio R, Turesson I, Westin J, Boccadoro M. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia*. 2010; 24(6):1121-7. doi:10.1038/leu.2010.60
 16. Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA, Larson DR, Melton LJ 3rd, Colby CL, Therneau TM, Clark R, Kumar SK, Bradwell A, Fonseca R, Jelinek DF, Rajkumar SV. Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study. *Lancet*. 2010 (May 15); 375(9727):1721-8. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60482-5
 17. Чернова Н.Г., Виноградова Ю.Е., Сидорова Ю.В., Капланская И.Б., Гилязитдинова Е.А., Горенкова Л.Г., Мар'ин Д.С., Кременецкая А.М., Воробьев А.И., Кравченко С.К. Длительные режимы цитостатической терапии ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2014; 7(1):57-62. [Chernova NG, Vinogradova YuE, Sidorova YuV, Kaplanskaya IB, Gilyazitdinova EA, Gorenkova LG, Mar'in DS, Kremenetskaya AM, Vorob'ev AI, Kravchenko SK. Prolonged chemotherapy for angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Russian Journal of klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika*. 2014; 7(1): 57-62. (In Russ.)].
 18. Papadi B, Polski JM, Clarkson DR, Liu-Dumlao TO. Atypical angioimmunoblastic T-cell lymphomas masquerading as systemic polyclonal B-immunoblastic proliferation. *Virchows Arch*. 2012; 461:323-31. doi: 10.1007/s00428-012-1280-5
 19. Nagoshi H, Kuroda J, Kobayashi T, Maegawa S, Chinen Y, Kiyota M, Nakayama R, Mizutani S, Shimura Y, Yamamoto-Sugitani M, Matsumoto Y, Horiike S, Taniwaki M. Clinical manifestation of angioimmunoblastic T-cell lymphoma with exuberant plasmacytosis. *Int J Hematol*. 2013 Sep; 98(3):366-74. doi: 10.1007/s12185-013-1411-z

Поступила 21.03.2018