"ИСТОРИЯ ЛИМФОМЫ: КАК НАУКА ИЗМЕНИЛА ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ОНКОЗАБОЛЕВАНИЙ"

Шаумаров Азизхон Завкиевич
Ташкентский государственный
медицинский университет,
доцент кафедры оториноларингологии,
кандидат медицинских наук. Узбекистан, Ташкент.
dr.shaumarov@mail.ru
Норпулатова Сабина Умиджоновна
Студент, Ташкентский Международный
Университет
Кимё, Узбекистан, г.Ташкент
https://doi.org/10.5281/zenodo.23285654

АННОТАЦИЯ

Лимфома: Осмысление болезни и её механизмов развития. В данной работе мы рассмотрим, что представляет собой лимфома, как она возникает и распространяется в организме. Особое внимание уделено современным методам диагностики и исследования, включая применение высокоточных технологий, таких как ПЭТ-КТ, иммуногистохимический анализ и генетическое тестирование. Эти методы помогают специалистам не только быстрее и точнее установить диагноз, но и определить клеточные изменения на ранних стадиях. Будут проанализированы факторы риска, влияющие на развитие лимфомы: наследственность, воздействие вирусов, сбои в работе иммунной системы и влияние канцерогенных веществ. Подробно описаны основные разновидности лимфом — ходжкинская и неходжкинская, их симптомы, течение болезни и прогноз. Кроме того, рассматривается значение трансплантации костного мозга и новые направления в клинических исследованиях. Лимфома представляет собой злокачественное заболевание лимфатической системы, при котором клетки иммунной защиты (лимфоциты) начинают бесконтрольно размножаться и теряют способность выполнять свои функции. Лимфатическая система является частью иммунной защиты организма, и её главная роль — противостоять инфекциям и опухолевым клеткам. При лимфоме этот процесс нарушается, и изменённые лимфоциты превращаются в источник опухолевого роста. Основной механизм развития заболевания связан с мутациями в генах, регулирующих деление и гибель клеток (апоптоз). В норме организм постоянно обновляет лимфоциты, сохраняя баланс между их созреванием, функционированием и уничтожением. Однако при определённых генетических сбоях этот процесс выходит из-под контроля: клетки начинают бесконечно делиться и перестают погибать естественным образом, формируя опухолевые массы в лимфатических узлах и других тканях организма.

Ключевые слова: Лимфома Ходжкина, Неходжкинские лимфомы, Глобальная онкология , Лучевая терапия, Прогноз выживаемости, Стадии лимфомы, Методы диагностики, Лимфома и лейкоза различие

ABCTRACT

Lymphoma: Understanding the Disease and How It Grows

In this article, we will examine lymphoma, its development, and spread within the body. We will focus on modern research methods, including the use of high-precision technologies such as PET-CT, immunohistochemistry, and genetic testing. These approaches allow doctors to not only make a faster and more accurate diagnosis but also identify changes at the cellular level. We will discuss risk factors that can contribute to the development of lymphoma, including heredity, viral exposure, immune system disorders, and exposure to carcinogens. We will also examine in detail the main types of lymphoma—Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas—their clinical manifestations, clinical features, and prognosis. We will also discuss the role of bone marrow transplantation and new prospects in clinical research. Lymphoma is a malignant disease of the lymphatic system in which immune cells (lymphocytes) begin to divide uncontrollably and lose their ability to function. The lymphatic system is part of the immune system, and its purpose is to protect the body from infections and tumor cells. In lymphoma, this mechanism is disrupted, and the altered lymphocytes themselves become a source of tumor growth. The main mechanism of lymphoma development is associated with mutations in the genes responsible for cell division and "death" (apoptosis). Normally, the body constantly renews lymphocytes, maintaining a balance between their maturation, function, and destruction after fulfilling their functions. However, with certain genetic disorders, this process gets out of control. Cells begin to divide faster than they should and stop dying. Naturally, forming tumor masses in the lymph nodes and other organs.

Keywords: Hodgkin's lymphoma, Non-Hodgkin's lymphomas, Global oncology, Radiation therapy, Survival prognosis, Lymphoma stage, Diagnostic methods, The difference between lymphoma and leukemia

Лимфома — это онкологическое заболевание, которое развивается из клеток лимфатической системы. Лимфа играет ключевую роль в работе иммунитета: она помогает организму бороться с инфекциями и поддерживает защиту от злокачественных изменений. Когда в лимфоцитах — особых клетках иммунной системы — происходят сбои, они начинают бесконтрольно расти и делиться, формируя опухолевые очаги. Именно так и возникает лимфома. Причина этих нарушений кроется в генетических изменениях. В норме каждая клетка имеет «программу жизни»: она появляется, выполняет свою работу и вовремя погибает, уступая место новым клеткам. При лимфоме эта программа ломается — изменённые лимфоциты не умирают, а продолжают бесконечно делиться. Постепенно они вытесняют здоровые клетки и нарушают работу лимфатических узлов и органов, где успели закрепиться. Особенность лимфом в том, что они могут поражать не только лимфатические узлы, но и практически любые органы: селезёнку, печень, костный мозг, желудок, лёгкие и даже кожу. Такое разнообразие клинических проявлений делает заболевание сложным для раннего выявления. Современные исследования на клеточном и молекулярном уровне помогают врачам лучше понять механизмы возникновения лимфомы. Новые технологии, такие как ПЭТ-КТ и генетическое профилирование опухолевых клеток,

позволяют выявлять заболевание на ранних стадиях, определять его агрессивность и подбирать оптимальную терапию для конкретного пациента.

На развитие лимфомы могут влиять разные факторы:

1 Наследственность и мутации в генах — у некоторых людей клетки по природе более уязвимы к сбоям.

2 Вирусные инфекции — например, вирус Эпштейна–Барр или ВИЧ могут начинать патологический процесс.

3 Ослабление иммунитета — как врождённое, так и связанное с болезнями или применением сильных лекарств.

4 Воздействие окружающей среды — радиация, токсичные химические вещества, длительный контакт с канцерогенами.

Все лимфомы делят на две большие группы:

Ходжкинская лимфома, которая встречается реже и имеет свои характерные клеточные признаки.

Неходжкинские лимфомы, объединяющие десятки разных подтипов — от медленно развивающихся до очень агрессивных форм.

Опасность лимфомы заключается в её способности поражать не только лимфатические узлы, но и другие органы — печень, селезёнку, костный мозг, желудок и лёгкие. Из-за этого её симптомы часто бывают неспецифичными — от увеличения лимфатических узлов до общей слабости и потери массы тела. Сегодня учёные и врачи всё активнее исследуют механизмы возникновения данного заболевания. Современные диагностические методы, включая позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ-КТ) и молекулярно-генетическое тестирование, позволяют обнаружить лимфому на ранних стадиях, точно определить её тип и подобрать наиболее эффективную терапию.

Выживаемость при лимфоме

По данным медицинской статистики заболеваемость разными видами лимфомы составляет 4% среди всех случаев онкопатологии. Болеют преимущественно молодые мужчины, второй пик заболеваемости приходится на возраст старше 65 лет.

Патогенез лимфомы

Атипичное перерождение лимфоцитов наблюдается и при раке крови — лейкозе. Разница между лимфомой и лейкозом заключается в источнике атипии. При лейкозе рак формируется в месте образования лимфоцитов — костном мозге. В кровотоке все формы лейкоцитов уже атипичные. При лимфоме трансформация клеток происходит в лимфатических узлах, то есть в кровотоке есть как нормальные, так и патологические формы лимфоцитов. Таким образом, лимфома представляет собой рак лимфоузлов, из которого атипичные клетки распространяются по всему организму и образуют новые раковые узлы в разных органах. Онкологи считают, что механизм развития лимфомы заключается в «иммунной встряске», внезапной и резкой нагрузке на иммунную систему с последующими сбоями созревания лимфоцитов.

ГОБАЛЬНОЕ ИСТОРИЯ ОНКОЛОГИИ

Зарождение же онкологии историки связывают с именем Гиппократа (460–370 гг. до н.э.), который описал женщину с кровянистыми выделениями из соска молочной железы, а также первым ввел термин «рак». Он использовал древнегреческое слово

καρκίνος (carcinos) — «краб», «рак». Это название было использовано из-за сходства формы роста опухоли с членистоногими. Для описания опухолей Гиппократ применял термин «опсос». Таким образом, в последующем было сформировано понятие «онкология» (от греч. опсос — опухоль; logos — слово, наука) — наука, которая изучает причины возникновения опухолей, их развитие, клинические проявления, диагностику, лечение и профилактику.

Во времена античной медицины считали, что нужно «иссекать патологическую опухоль в области, где она граничит со здоровыми тканями», хотя уже в тот период и Гиппократ, и римский врач Гален (со 129 или 131 г. до около 200 или 217 г., возможно 215 г.) предполагали, что рак — системное заболевание. Недостаток фундаментальных знаний и уровень научно-технического прогресса в то время ограничили развитие онкологии рамками только описательной медицины.

Основным структурным звеном сети онкологических учреждений стал онкологический диспансер, задачи которого заключались в:

♦ обеспечении квалифицированной специализированной амбулаторной и стационарной онкологической помощи населению в полном объеме;

♦ осуществлении контроля над правильностью лечения больных с онкологическими заболеваниями в других лечебных учреждениях на территории обслуживания;

♦ организационно-методическом руководстве онкологическими и другими лечебно-профилактическими учреждениями, а также в координации их деятельности по вопросам ранней диагностики злокачественных новообразований и предраковых заболеваний, лечения и диспансерного наблюдения за больными;

♦ разработке ежегодных планов противораковых мероприятий;

♦ своевременном освоении и внедрении в практику лечебно-профилактических учреждений современных методов и средств диагностики и лечения онкологических заболеваний;

♦ организации и проведении мероприятий по повышению квалификации врачей и среднего медицинского персонала.

Стадии лимфомы

В онкологической практике чаще всего используют стадийную классификацию лимфомы по Ann Arbor, которая включает 4 стадии развития болезни:

1 стадия — атипия в лимфатических узлах одного региона, например, с одной стороны шеи или грудной клетки;

2 стадия — поражены 2 или более региона выше или ниже диафрагмы, то есть либо в верхней половине тела, либо в нижней;

3 стадия — поражены разные группы лимфоузлов в обеих половинах тела;

4 стадия — распространенное поражение лимфоузлов и различных органов.

Прогноз при 4 стадии лимфомы

При лимфоме Ходжкина 4 стадии прогноз довольно благоприятный. Использование современных лечебных схем, даже на 4 стадии заболевания, в большинстве случаев позволяет достичь ремиссии. Ее продолжительность зависит от многих факторов, в том числе от состояния пациента и распространенности опухолевого процесса до начала лечения. Если говорить о неходжкинских лимфомах,

стоит отметить, что для большинства пациентов с 4 стадией, радикального лечения не существует. Тем не менее, в части случаев вопрос ставится именно о полном излечении. Например, при лимфоме Беркитта 4 стадии прогноз пятилетней выживаемости для детей составляет 80–90%. Примерно такими же показателями характеризуется и при данном типе лимфомы 3 стадии прогноз. Подобная гетерогенность связана с наличием как крайне высокоагрессивных форм, которые практически не отвечают на терапию, так и заболеваний, хорошо поддающихся лечению, которые в процессе лечения могут трансформироваться в более злокачественные. Перспективы лечения лимфом 4 стадии связаны, прежде всего, с развитием молекулярно-биологического тестирования и появлением новых молекулярных мишеней для таргетных препаратов.

Лимфома Ходжкина

Лимфома Ходжкина (лимфогранулематоз, ходжкинская злокачественная лимфома) — моноклональная лимфоидная опухоль, состоящая из опухолевых клеток с характерным иммунофенотипом, располагающихся в неопухолевом клеточном микроокружении. Впервые лимфому Ходжкина описал в 1832 г. английский врач Т. Ходжкин, сообщивший о семи случаях заболевания, протекающего с увеличением лимфатических узлов и селезенки, лихорадкой, кахексией, неизменно заканчивающегося смертью больного. Само название «болезнь Ходжкина» впервые появилось в 1865 г. в работе Самуэля Уилкса «Cases of enlargement of lymphatic glands and spleen (or Hodgkin's disease) with remarks». В 1875 г. И.А. Кутарев провел первые гистологические исследования удаленного при жизни затронутого заболеванием лимфатического узла. В 1890 г. русский исследователь С.Я. Березовский описал гистологическую картину лимфомы Ходжкина. Он установил наличие патогномоничных для лимфомы Ходжкина гигантских клеток. В 1897–1898 гг. венские патологоанатомы I. Paltauf, C. Sternberg и D. Reed описали полиморфно-клеточную гранулему с наличием гигантских многоядерных клеток, названных впоследствии клетками Березовского–Рид–Штернберга.

При лимфоме Ходжкина нарушается структура лимфатических узлов; соединительнотканные тяжи, разрастаясь непосредственно от капсулы, пронизывают ткань лимфатического узла, превращая его в гранулему. Клеточный состав представлен В-лимфоцитами на разных стадиях созревания, Т-лимфоцитами с фенотипом Т-хелперов и Т-супрессоров. При лимфоме Ходжкина особое диагностическое значение приобретает обнаружение одноядерных клеток Ходжкина, являющихся промежуточным звеном при трансформации в многоядерные клетки Березовского–Рид–Штернберга. У 30% больных лимфогранулематозом отмечено изменение кариотипа. Отмечено также, что частота изменения кариотипа различна при разных гистологических вариантах лимфогранулематоза. Заболевание может манифестировать в любом возрасте, но первый пик заболеваемости отмечают в возрасте 15–35 лет. Второй — в возрасте 50 лет и старше. Подобная бимодальная кривая отмечена в подавляющем большинстве регионов мира. При ранней форме болеют в равной степени часто люди обоих пола, при поздней форме среди больных преобладают мужчины.

Лимфома и лейкоз различие

Симптомы лимфомы и лейкоза схожи и очень неспецифичны: потеря аппетита и массы тела, которая необъяснимо снижается, частые инфекции, повышенная склонность к внезапным синякам или кровотечениям и повышенное потоотделение даже при небольших нагрузках или в ночное время, повышенная температура могут быть дополнительными, но неспецифическими симптомами. Однако главное отличие – поражение и увеличение лимфатических узлов, наблюдаемое при лимфомах и не наблюдаемое при лейкозе. Одним из самых грозных симптомов и осложнений этих болезней является нарушение иммунитета с проявлением в виде различных инфекций: вирусные, грибковые, протозойные, которые еще более утяжеляются химиотерапией и/или лучевой терапией. Среди вирусных инфекций первое место занимает вирус опоясывающего герпеса. Среди грибковых заболеваний наиболее частые – кандидоз и криптококковый менингит. Токсоплазмоз и пневмония, вызванная пневмоцистой, также частые инфекции.

Клиническая картина

Клиническое течение заболевания зависит от локализации первичного источника, степени вовлечения в процесс близлежащих органов и морфологического варианта заболевания. Заболевание чаще начинается с увеличения одного или нескольких лимфатических узлов шейно-надключичной, подмышечной или паховой областей. При длительном анамнезе лимфатические узлы могут достигать огромных размеров, сливаться в конгломераты. При поражении лимфатических узлов средостения могут появляться одышка, кашель, одутловатость лица, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта. При локализации процесса в забрюшинных и мезентериальных лимфатических узлах могут появляться боли в животе и отек нижних конечностей. Гистологическая структура лимфатического узла при реактивных лимфаденитах сохраняет нормальные элементы. Помимо изложенного выше различают клиническую (CS) и патологическую (PS) стадии. Клиническую стадию устанавливают в результате подробного клинического обследования и биопсии лимфатического узла (или ткани). Патологическая стадия подразумевает морфологическое подтверждение каждой локализации поражения, установленной в результате применения хирургических процедур (биопсии костного мозга, печени, а также лапаротомии со спленэктомией.

Лечение

В течение нескольких десятилетий единственным методом лечения этой болезни было оперативное удаление пораженных лимфатических узлов. Но во второй половине XIX в. установилось мнение, что в результате оперативного вмешательства происходит генерализация опухолевого процесса, и лечение болезни было ограничено общеукрепляющими средствами. В 1901 г. W. Pusey (Чикаго, США) провел однократные облучения лимфатических узлов у двух больных лимфогранулематозом. В 1902 г. N. Senn использовал рентгеновские лучи в терапии лимфомы Ходжкина; через 4 года этот метод появился в России. И только с начала 1940-х годов лучевая терапия была дополнена химиотерапией. В качестве первого химиотерапевтического средства L. Coodman и соавт. (1946) предложили мустаргенеалкилирующий препарат из группы хлорэтила-минов. В СССР с 1947 г. Л.Ф. Ларионов стал использовать этого же препарата — эмбихин. До начала 1960-х годов применение химиопрепаратов при лимфогранулематозе было нерегулярным и носило преимущественно

исследовательский или паллиативный характер. Основным методом лечения лимфогранулематоза оставалась лучевая терапия. В начале 1960-х годов V. De Vita предложил новый курс полихимиотерапии — MOPP. При применении радикальной лучевой терапии в самостоятельном режиме СОД раньше доводили до 40 Гр за 4–6 нед, а в зонах профилактического облучения она составляла 30–60 Гр за 3–4 нед. Эта программа лечения была методом выбора только для больных с локальными (IA–IIA) патологическими стадиями лимфогранулематоза и благоприятными прогностическими факторами. В последнее десятилетие наибольшее распространение получили различные комбинированные химиолучевые программы лечения.

Методы диагностики

1 Анализ крови на специфические онкомаркеры
2 Лабораторная диагностика (анализы)
3 Рентген
4 Ультразвуковая диагностика (УЗИ)
5 Консультация онколога
6 Компьютерная томография (КТ)
7 Магнитно-резонансная томография (МРТ)

Лучевая терапия в лечении больных лимфомой Ходжкина

В настоящее время уменьшение объемов облучения и подведение доз стало неотъемлемой частью мультимодального лечения больных лимфомой Ходжкина. Оптимальный интервал между окончанием химиотерапии и началом лучевой терапии — 2–4 нед (но не более 6 нед). Для планирования лучевой терапии очень важно качество стадирования заболевания до начала химиотерапии. Описание очагов поражения по данным клинического осмотра, КТ, МРТ должно включать анатомически точную их локализацию, количество, максимальные размеры в сантиметрах, особенно зон массивного поражения, указание трех размеров зоны поражения, включая протяженность. При описании поражения сведения обязательно определение медиастинально-торакального индекса по прямому рентгеновскому снимку. Для атипично расположенных пораженных лимфатических узлов помимо описания необходимо указывать их координаты (расстояние в сантиметрах по горизонтали и вертикали от легко определяемых анатомических ориентиров). Всю указанную выше информацию рекомендовано изображать графически на анатомической схеме человеческого тела во фронтальной проекции. До начала химиотерапии при наличии полной информации об объеме исходного поражения рекомендована совместная консультация мультидисциплинарной комиссии в составе гематологов-онкологов и радиологов. Особо следует выделить зоны сомнительного или вероятного поражения, лечебную тактику в отношении которых необходимо предварительно согласовать и повторять обсуждение после окончания химиотерапии. При всех поддиафрагмальных поражениях в случаях планирования облучения селезенки рекомендовано радиоизотопное исследование функции почек. При наличии единственной левой почки либо при значительном нарушении функции правой почки следует обсудить целесообразность спленэктомии как альтернативы ее облучению.

Для лучевой терапии можно использовать гамма-излучение Co, фотонное излучение энергий 6 МэВ и 18 МэВ (18 МэВ используют в случае глубокого расположения мишени, при больших значениях переднезадних размеров). Электронное излучение различных энергий можно использовать для лечения поверхностно расположенных лимфатических узлов. РОД (разовая очаговая доза) не должна превышать 1,8–2,0 Гр; облучение проводят ежедневно 5 раз в неделю. В зависимости от технической оснащенности радиологического отделения можно использовать различные методики лучевой терапии — от лечения несколькими фигурными полями (требующего четкой стыковки смежных полей облучения во избежание пере- или недооблучения) до новейших методик конформной лучевой терапии (Лучевая терапия с модуляцией интенсивности, RAPIDARC, VMAT, лучевая терапия с визуальным контролем), сводящих к минимуму лучевое воздействие на здоровые ткани. Для точного воспроизведения положения пациента во время лечения необходимо использовать фиксирующие приспособления — подголовники, индивидуальные пластиковые маски, подставки для нижних конечностей.

Неходжкинские лимфомы

Неходжкинские лимфомы занимают третье место по распространенности среди злокачественных опухолей у детей и представляют гетерогенную группу злокачественных клональных опухолей лимфатической системы. По гистологической структуре в 97% случаев они имеют диффузный характер поражения. В отличие от взрослых, неходжкинские лимфомы у детей — всегда лимфомы высокой степени злокачественности. Главный метод лечения неходжкинских лимфом у детей — полихимиотерапия.

Детские неходжкинские лимфомы разделяют на четыре большие группы:

В-клеточные лимфомы (около 45%).

Лимфобластные лимфомы из клеток-предшественниц Т- и В-лимфоцитов (25%).

Диффузные В-крупноклеточные лимфомы (примерно 20%).

Крупноклеточные анапластические лимфомы (около 10%). Несмотря на различия в клинической картине и разные морфологические характеристики, у детских неходжкинских лимфом есть общие черты: агрессивное течение и быстрая генерализация с вовлечением костного мозга, ЦНС и костей скелта.

Отдаленные результаты

Пятилетний общий и безрецидивный показатель выживаемости пациентов с локализованными формами лимфомы Ходжкина при наддиафрагмальном расположении очага достигает при комплексном лечении примерно 93%. При лимфоме Ходжкина IIA стадии пятилетняя общая и безрецидивная выживаемость составляет свыше 80%, а при IIIB стадии — около 60%. Пятилетний уровень общей выживаемости при IV стадии после полихимиотерапии достигает примерно 45%.

Препарат группы иммуноконъюгатов для лечения ДВКЛ зарегистрирован в России еще в 2020 году. В списки жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) до сих пор не вошел. В то же время лекарство внесено в обновленный проект клинических рекомендаций, согласованный экспертным сообществом онкологов и гематологов. По закону, если препарат не входит в перечень ЖНВЛП и в территориальную программу госгарантий региона, пациент все же может

его получить по назначению врачебной комиссии медицинского учреждения по месту жительства.

Выводы

Данный клинический случай свидетельствует о необходимости для верификации диагноза ЛХ при ЛНГ: детального изучения анамнеза заболевания; тщательного физикального осмотра, в том числе периферических лимфатических узлов, определения размеров печени и селезенки; использования методов лучевой диагностики (КТ органов грудной клетки, брюшной полости) для выявления висцеральной лимфаденопатии; интерпретации результатов лабораторно-инструментальных методов исследований и необходимости проведения биопсии измененных лимфатических узлов с морфологическим исследованием.

Методы лечения

Таргетная терапия при онкологии

Химиотерапия

Переливание крови (гемотрансфузия) при онкологии

Химиотерапия при лимфомах

СПИСОК ЛЕТЕРАТУР

1. **Онкология под редакцией профессора Ш. Х. Ганцева. – Москва : ГЭОТАР-Медиа стр. 554-603**
2. **Валерий Иванович Чиссов // ОНКОЛОГИЯ. Журнал им П.А.Герцона. 2019. № 4. С. 321-322**
3. Дворецкий, Леонид Иванович. Д24 Лихорадка: Недуги и Голод. Вечная клиническая интрига / Л.И.Дворецкий. — 2-е изд. — Москва : МЕДпресс-информ, 2019.
4. https://oncology-spb.ru/zabolevaniya/krov/limfoma
5. https://www.euroonco.ru/onkogematologiya/limfoma/limfoma-4-stadii
6. https://lenta.ru/articles/2023/04/07/lymphoma/
7. https://xn-----9kcghcdafr9eda1ag6n0a.xn--p1ai/articles/4-2023/limfoma-i-leykoz-chto-eto-i-v-chem-razlichie/