

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Шестакова И.В., Ющук Н.Д., 2014
УДК 616.98 + 615.27

РОЛЬ ВИРУСА ЭПШТЕЙНА-БАРР В ОНКОГЕНЕЗЕ

И.В. Шестакова, Н.Д. Ющук

Кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии МГМСУ
им. А.И. Евдокимова, г. Москва

В настоящее время признана ключевая роль вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ) в развитии некоторых лимфом и лимфопролиферативных заболеваний (В- и Т- и НК-клеточные процессы, эпителиальные и мезенхимальные злокачественные опухоли). В последние годы вызываемые ВЭБ лимфомы все чаще стали диагностироваться у пациентов без выраженного иммунодефицита. Углубление знания биологии этих лимфом и выяснение роли ВЭБ в их патогенезе приведет к улучшению терапии и развитию новых клеточных видов терапии. В данном обзоре обсуждаются характерные клинические, цитоморфологические и иммунофенотипические признаки и вспомогательные исследования, необходимые для диагностики новообразований, вызванных ВЭБ.

Ключевые слова: вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ), лимфома, лимфопролиферативные поражения, посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания, опухоль, карцинома, LMP-1, EBNA-1, цитотоксические Т-лимфоциты, клеточная терапия, интерферон.

Проблема вирус-ассоциированного онкогенеза чрезвычайно актуальна и представляет научный и практический интерес для вирусологов, инфекционистов, эпидемиологов, онкологов и других специалистов. Высокая распространенность ВЭБ-инфекции и онкогенный потенциал вируса объясняют пристальное внимание к этой инфекции, сохраняющееся с момента открытия вируса Эпштейна–Барр в культуре клеток африканской лимфомы Беркитта. Известно, что клинические проявления ВЭБ-инфекции многообразны: от инфекционного мононуклеоза (ИМ) до новообразований.

ВЭБ тропен к эпителиальным клеткам, В- и Т-лимфоцитам и миоцитам. Описаны литическая (продуктивная) и латентная фазы инфицирования. Ограничивая экспрессию генов специфическими вирусными латентными белками (мембранными белками (LMP1, LMP2a, LMP-

2b), ядерными антигенами (EBNA-1, 2, 3a, 3c и LP), неполиаденированной РНК (EBER-1, EBER-2) и BARTs молекулами), ВЭБ сохраняет геном и ускользает от иммунологического контроля. Превышение концентрации EBER свыше 10^6 копий на инфицированную клетку значительно увеличивает риск неопластической трансформации в латентной фазе инфекционного процесса [5, 19, 21].

В зависимости от набора экспрессируемых вирусных генов в пораженных клетках выделяют три типа латентности (I, II и III тип), характерные для различных видов лимфом: I тип подразумевает избирательную экспрессию EBNA-1 при ВЭБ-положительной лимфоме Беркитта; II тип заключается в экспрессии EBNA-1, LMP-1 и LMP-2 и является отличительным признаком ВЭБ-положительной ходжкинской лимфомы, периферических Т/НК-клеточных лимфом и В-ДКЛ у по-

жилых; латентность III типа, характеризующая экспрессией всего набора из девяти латентных белков ВЭБ, наблюдается при лимфопрролиферативных поражениях, возникающих у пациентов с тяжёлым иммунодефицитом (после трансплантации паренхиматозных органов или стволовых клеток, ВИЧ-инфекции). Тип латентности определяет восприимчивость инфицированных клеток к различным иммуно-терапевтическим тактикам. Индуцированные ВЭБ злокачественные новообразования связаны с экспрессией латентных генов. У большинства иммунокомпетентных носителей ВЭБ вирус не индуцирует опухолевый процесс. Новообразования развиваются при комплексном взаимодействии ВЭБ, иммуногенетических факторов, факторов внешней среды (паразитарных инфекций – чаще, малярии, недоедании, потреблении пищи, содержащей канцерогены) и иммунодефицита (ВИЧ-инфекция, трансплантация) [20].

Присутствие ВЭБ в клонально-эписомальной форме в опухолях указывает на проникновение вируса в опухолевые клетки до их клональной экспансии. Инфицированные ВЭБ опухолевые клетки (например, клетки Рид-Штернберга при ходжкинской лимфоме) индуцируют выраженный иммунный ответ и часто маскируются фоновым доброкачественным лимфоидным компонентом.

Для диагностики ВЭБ-инфекции у больных с вирус-ассоциированными новообразованиями используют различные методы. Основными из них являются серологические исследования и определение ВЭБ нагрузки, позволяющие дифференцировать «здоровых» носителей от больных. Динамический контроль вирусной нагрузки в плазме или сыворотке крови проводится у больных с развившимся ПТЛП и назофарингеальной карциномой для понимания степени ответа на проводимую терапию [13]. Для обнаружения ВЭБ в опухолях используют антитела к EBNA (реакция иммунофлюоресценции) и LMP-1 (метод мембранного или цитоплазматического иммуногистохимического окрашивания), реакцию ги-

бридизации *in situ* РНК для выявления EBER и/или молекулярные исследования, например, саутерн-блот гибридизация и полимеразноцепная реакция (ПЦР). Идентификация ВЭБ в опухолевых клетках крайне эффективна в диагностике назофарингеальной карциномы, ПЛЦНС и в дифференциальной диагностике ПТЛП с реакцией отторжения трансплантата. По мнению ряда авторов, гибридизация *in situ* для выявления EBER в образцах тканей и клеток является наилучшим методом диагностики латентной ВЭБ. В результате латентной инфекции в фоновых лимфоцитах, а не в клетках лимфомы, неспецифической окраски или перекрестной реактивности с муцином, дрожжевыми грибами или растительными материалами возможна ложноположительная интерпретация EBER. Из-за деградации РНК вероятны и ложноотрицательные результаты, поэтому необходим соответствующий РНК-контроль.

К доказательствам индукции ВЭБ неопластического процесса относятся: моноклональность ДНК ВЭБ в опухолевых клетках, высокий уровень вирусной ДНК в плазме крови больного, наличие корреляции между титром антивирусных антител, уровнем свободной вирусной ДНК в плазме пациента и тяжестью болезни, повышенный титр анти-ВЭБ антител, предшествующий появлению новообразования и остающийся высоким на момент постановки диагноза. Трансформирующие эффекты ВЭБ (EBNA1, EBNA2, EBNA3, LMP1, LMP2A, LMP2B), EBERs и BARTs также продемонстрированы *in vivo* на моделях животных и культурах клеток [10].

Следует подчеркнуть, что проявления ВЭБ опухолей вариabельны, зависят от состояния иммунной системы пациента, поэтому для диагностики вызванных ВЭБ злокачественных новообразований необходимо комплексное обследование с выяснением иммунного статуса и степени иммунокомпетентности пациента в сочетании с результатами цитоморфологических и вспомогательных исследований [19, 14].

У иммунокомпетентных пациентов ВЭБ может быть ассоциирован с ниже-

следующими вариантами В-клеточных лимфом:

1. Лимфома Беркитта (ЛБ) – крайне быстро растущая, низкодифференцированная В-клеточная неходжкинская лимфома, проявляется, главным образом, внеузловым поражением. Выделяют три клинических варианта лимфомы Беркитта: эндемическая, спорадическая и связанная с иммунодефицитом. Эндемический тип поражает нижнюю челюсть и кости лица, чаще всего встречается среди детей экваториальной Африки и Азии. Swerdlow SH. et al доказывая связь между эндемической ЛБ и малярией в голоэндемических очагах, показали, что инфицирование *Pl. falciparum* может привести к реактивации латентно инфицированных В-лимфоцитов памяти. ВЭБ выявляется практически во всех случаях эндемической лимфомы [24]. При спорадическом типе, встречающемся повсеместно и проявляющемся, как правило, поражением органов брюшной полости у детей и молодых взрослых, ВЭБ выявляется только в 15-20% случаев. При лимфоме Беркитта, связанной с иммунодефицитом, ВЭБ выявляется в 30-40% случаев. В большинстве случаев ЛБ характеризуется 1-й типом латентности с экспрессией EBNA-1 и EBER без экспрессии латентных мембранных белков, например, LMP-1 [21].

Доказательства онкогенной роли ВЭБ базируются на том факте, что клеточные линии, утратившие ВЭБ, не вызывают опухолей у мышей, однако, реинфицирование ВЭБ восстанавливает злокачественный фенотип. Показано, что во всех клинических вариантах ЛБ, независимо от того выявляется ВЭБ или нет, присутствует транслокация онкогена *c-MYC* на 8-ую хромосому. Основная роль ВЭБ при эндемической ЛБ сводится к защите от апоптоза В-лимфоцитов, уже содержащих транслокацию *c-MYC*, усугублению нарушения функций теломер и нестабильности генома [23]. ЛБ дифференцируют с низкодифференцированными неходжкинскими лимфомами (лимфобластной и плазмобластной лимфомами), примитивными нейроэктодермальными опу-

холями (ПНЭО)/саркомой Юинга и рабдомиосаркомой. Дифференциальная диагностика между В-ДКЛ и ЛБ имеет принципиальное значение, поскольку применяется разное лечение.

Лечение ЛБ, как правило, включает высокоинтенсивную кратковременную комбинированную иммунохимиотерапию. Dunleavy K. et al (2011) предложили новые подходы к лечению – высоко эффективную комбинированную терапию DA-EPOCH-R, отличающуюся низкой токсичностью.

2. Диффузная В-крупноклеточная лимфома (В-ДКЛ). У иммунокомпетентных пациентов ВЭБ-позитивная В-ДКЛ выявляется только в 10% случаев. Недавно были описаны два разных подтипа ВЭБ-ассоциированной В-ДКЛ пожилых (ранее именовавшейся «сенильное ВЭБ-позитивное В-клеточное лимфопролиферативное заболевание»), являющихся агрессивным В-клеточным новообразованием, возникающим у пациентов старше 50 лет (большинство в возрасте 70-75 лет) с ослаблением функции иммунной системы на фоне старения (но без выраженного иммунодефицита) [7]. Опухоль чаще встречается в Азии и склонна к внеузловому поражению с вовлечением кожи, лёгких, желудка, поджелудочной железы и миндалин. Вероятно, ВЭБ инициирует рост В-ДКЛ только на фоне возрастных изменений иммунного ответа. По данным Oyama T, et al (2003), у больных LMP-1 ВЭБ выявляется в большинстве случаев, EBNA-2 – только в 25-35% случаев. Опухоль имеет высокий индекс пролиферации, а опухолевые клетки положительны на пан-В-лимфоцитарные маркёры (CD20 может утрачиваться) и вариабельно положительны на CD30 [22]. Морфологическая и иммуногистохимическая картина В-ДКЛ схожа с ВИЧ-индуцированной лимфопролиферативной болезнью. Клиническое течение болезни агрессивное с менее благоприятным прогнозом по сравнению с ВЭБ-негативной В-ДКЛ.

В-ДКЛ, ассоциированная с хроническим воспалением (второй тип ВЭБ-позитивной В-ДКЛ), чаще поражает полости тела и является агрессивной лим-

фомой с менее благоприятным исходом по сравнению с ВЭБ-отрицательной В-ДКЛ. Классическим проявлением является пиоторакс-ассоциированная лимфома (ПАЛ), ВЭБ-положительная в 70% случаев. ПАЛ наиболее часто диагностируется в Японии, преимущественно среди мужчин (в соотношении 12,3:1) и клинически проявляется лихорадкой, болью в грудной клетке/спине и кашлем спустя 10–64 года после изначально выявленного воспалительного выпота. Нередко лимфома впервые выявляется в виде огромной опухоли, ограниченной грудной полостью, что позволяет ее дифференцировать с первичной выпотной лимфомой (ПВЛ). Более чем для 60% больных характерен III тип латентности ВЭБ.

3. Ходжкинская лимфома (ХЛ) – (устаревшее название «болезнь Ходжкина»), регистрируется у молодых людей (от подросткового до раннего зрелого возраста) и лиц старше 70 лет. Пораженность ХЛ выше среди ВИЧ-инфицированных и пациентов, перенесших трансплантацию. Риск развития ХЛ у переболевших инфекционным мононуклеозом в четыре раза превышает риск ВЭБ-негативных лиц, причем пациенты с высокими титрами к антигенам ВЭБ имеют высокий риск развития лимфомы в течение всей жизни. Злокачественные клетки ХЛ, клетки Рид-Штернберга, являются ВЭБ-положительными в 40% случаев и демонстрируют II тип латентности. Чаше ВЭБ вызывает классическую ходжкинскую лимфому, как правило, смешанного клеточного подтипа [19], клинически проявляющуюся лихорадкой, ночными потами, похуданием, лимфаденопатией с поражением шейных, средостенных и подмышечных лимфатических узлов и экстранодальным поражением (например, гепатоспленомегалией). Инфицирование ВЭБ больных ХЛ ухудшает прогноз. Показано, что вирус обнаруживается в 75% случаев смешанно-клеточной формы и более чем в 95% случаев лимфоцито-обеднённой формы ХЛ, как правило, с диссеминированным поражением у пациентов пожилого возраста и ВИЧ-инфицированных.

ХЛ дифференцируют с доброкачественной реактивной лимфаденопатией различной этиологии, в том числе, инфекционным мононуклеозом, крупноклеточными лимфомами (анapластической крупноклеточной лимфомой, диффузной В-клеточной лимфомой (В-ДКЛ), Т-лимфоцито-насыщенной В-клеточной лимфомой), назофарингеальной карциномой, семиномой и меланомой. Для выбора тактики ведения больного ХЛ требуется дифференцировать классическую ходжкинскую лимфому от ходжкинской лимфомы с нодулярным преобладанием лимфоцитов [4].

4. НК/Т-клеточные лимфомы. Некоторые варианты НК- и Т-клеточных лимфом также связаны с ВЭБ-инфекцией: периферические Т-клеточные лимфомы, ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома, экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома назального типа, Т-клеточная лимфома энтеропатического типа, гепатоспленическая и негепатоспленическая Т-клеточная лимфома, ВЭБ-ассоциированная кожная Т-клеточная лимфома и агрессивный НК-клеточный лейкоз/лимфома. Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома (устар.: ангиоцентрическая Т-клеточная лимфома или летальная срединная гранулёма), происходящая из НК-клеток или цитотоксических Т-лимфоцитов, встречается редко, как правило, у иммунокомпетентных азиатов, коренных американцев, потомков американцев Центральной Америки и южноамериканцев среднего возраста. Чаше поражает носоглотку и придаточные пазухи полости носа, несколько реже – кожу, мягкие ткани, яички и желудочно-кишечный тракт; при диссеминированной форме вовлекаются лимфатические узлы. Диагностируется только на основании результатов тонкоигольной аспирационной биопсии с последующим иммунофенотипированием и иммуногистохимическим исследованием биоптата [15].

Нет единого мнения относительно оптимального лечения экстранодальной НК/Т-клеточной лимфомы. Может применяться лучевая терапия, комбинация Л-аспарагиназы с метотрексатом и дексаметазоном (AspaMetDex) [11].

Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома (Т-АИЛ) относится к периферическим Т-клеточным лимфомам (Т-ПЛ), в большинстве случаев ВЭБ-позитивным. Предполагаемым клеточным источником Т-АИЛ считаются CD4+ Т-лимфоциты герминативных центров – фолликулярные Т-хелперы, T_{fh}. Механизм развития ВЭБ-индуцированной Т-АИЛ не расшифрован. При изучении Т-АИЛ обнаружено, что злокачественные Т-лимфоциты, как правило, ВЭБ-негативны, а фоновые В-лимфоциты инфицированы. ВЭБ-положительные В-лимфоциты обычно демонстрируют II тип латентности, экспрессируя LMP-1 и/или EBNA-2. Средний возраст больных составляет 65 лет. Опухоль проявляется генерализованной лимфаденопатией в сочетании с признаками, указывающими на аутоиммунное заболевание (лихорадка, гиперэозинофилия, зудящая экзантема, поликлональная гипергаммаглобулинемия, артралгии, циркулирующие иммунные комплексы. Характерен разной степени выраженности иммунодефицит и высокий риск инфекционных осложнений, являющихся основной причиной смерти больных. Исход для пациентов с Т-АИЛ является неутешительным при стандартных подходах к лечению. Перспективно применение циклоспорина и алемтузумаба, однако схемы ведения больных не стандартизированы [6].

Общепризнанно, что больные с врожденными, приобретенными или ятрогенными дефектами клеточного звена иммунитета (особенно, после перенесенной трансплантации, на фоне ВИЧ-инфекции) имеют существенно более высокий риск развития ВЭБ лимфопролиферативных расстройств, среди которых рассматриваются следующие:

1. Посттрансплантационное лимфопротеративное поражение (ПТЛП) – гетерогенная группа лимфопротеративных поражений (от доброкачественной поликлональной лимфоидной или плазматической гиперплазии до агрессивной В-клеточной/Т-клеточной лимфомы или миеломы), возникающих вследствие иммуносупрессии у реципиентов

паренхиматозных органов или стволовых клеток, и сопровождается ВЭБ-инфекцией в 60–70% случаев. Обычно источником ПТЛП являются В-лимфоциты, в 10-15% – Т/НК-лимфоциты. Почти треть случаев Т-клеточной ПТЛП является ВЭБ-негативными; при этом ПТЛП регистрируется преимущественно у взрослых, и развивается позднее, чем у ВЭБ-положительных пациентов. ПТЛП обычно развиваются в течение года после трансплантации, реже – спустя много лет. Время развития ПТЛП варьирует в зависимости от вида трансплантата, типа, интенсивности и продолжительности иммуносупрессивной терапии [8].

ПТЛП демонстрирует III тип латентности. Полагают, что ПТЛП развивается в результате ВЭБ-индуцированной трансформации В-лимфоцитов в условиях ятрогенной иммуносупрессии [12]. Клинически ПТЛП может протекать с поражением лимфатических узлов или в виде экстранодальной формы с поражением желудочно-кишечного тракта, легких, печени, ЦНС и аллотрансплантата. Аллотрансплантант вовлекается в патологический процесс, как правило, при ВЭБ-позитивных ПТЛП. Обнаружение EBEB-положительных клеток помогает отличить ПТЛП от реакции отторжения аллотрансплантата. Описаны четыре морфологических вида ПТЛП: (1) ранние поражения, затрагивающие гетерогенную популяцию LMP-1 и иммунобласты, centroциты, мелкие и среднего размера политипичные В- и Т-лимфоциты, которые могут регрессировать при уменьшении иммуносупрессии; (2) мономорфные ПТЛП (лимфомаподобные) – деструктивное поражение, содержащее неопластические лимфоидные клетки, классифицируемое согласно классификации лимфомы, которую оно напоминает (например, В-ДКЛ (самая распространенная форма), реже – лимфома Беркитта, плазмноклеточная миелома, периферические Т-клеточные лимфомы. Аспираты содержат плеоморфные Рид–Штернберг-подобные клетки и/или демонстрируют выражен-

ную плазмочитарную дифференцировку; (3) полиморфные ПТЛП напоминают ранние поражения, но некроз и клеточная атипия наблюдаются чаще. Могут выявляться атипичные иммунобласты, напоминающие клетки Рида–Штернберга; (4) типа классической ходжкинской лимфомы.

Имеются определенные трудности в выборе тактики ведения больных ПТЛП. Разработаны стратегии диагностики реактивации ЭБВИ до развития лимфомы (например, мониторинг вирусной нагрузки методом ПЦР) и профилактическое лечение пациентов ритуксимабом, когда уровень ДНК ВЭБ достигает заранее установленного уровня. Применение препаратов, уменьшающих выраженность иммуносупрессии, а значит, опосредованно стимулирующих пролиферацию Т-лимфоцитов, приводит к не столь продолжительной ремиссии и несёт риск отторжения трансплантата. Следует подчеркнуть, что комбинированная схема иммунохимиотерапии у больных с агрессивным течением ПТЛП на момент установления диагноза может быть достаточно эффективной, однако связанная с лечением летальность остается высокой из-за частых инфекционных осложнений [8]. Перспективны иммунотерапевтические тактики, приводящие к образованию ВЭБ-специфичных Т-лимфоцитов.

2. Первичная лимфома центральной нервной системы (ПЛЦНС) – агрессивная В-клеточная лимфома, поражающая головной мозг, мягкие мозговые оболочки и спинной мозг (но не твердую мозговую оболочку), а также глаза (так называемая первичная внутриглазная лимфома) без системного поражения. Мягкая мозговая оболочка вовлекается в 25-35% случаев ПЛЦНС у ВИЧ-инфицированных пациентов. Обычно морфологически неотличима от системной В-ДКЛ. До применения циклоспорина ПЛЦНС часто являлась тяжелым осложнением трансплантации паренхиматозных органов. В последние годы лимфома диагностируется у пациентов без установленного иммунодефицита и, как правило, не связана с ВЭБ. Подавляющее большинство ПЛЦНС являются

подтипом В-ДКЛ, имеют иммунобластную цитоморфологию, почти в 100% случаев ВЭБ-позитивны и экспрессируют LMP-1 и EBNA-2.

Заболеваемость ПЛЦНС значительно выше среди ВИЧ-инфицированных, но после широкого внедрения АРТ лимфома стала диагностироваться реже. Опосредованные ВИЧ ПЛЦНС возникают в более молодом возрасте, склонны к диффузному росту, образованию множественных очагов и имеют еще более неблагоприятный прогноз по сравнению с лимфомой у иммунокомпетентных пациентов [1]. В зависимости от локализации опухоли цитологическое исследование ликвора может выявить клетки, имеющее диагностическое значение. Обследование на ВЭБ (гибридизация *in situ* для обнаружения EBER в опухолевых клетках и ПЦР – для выявления ДНК ВЭБ в ликворе), проточная цитометрия и ПЦР тяжёлых цепей иммуноглобулинов являются информативными средствами диагностики. Для мониторинга ответа на проводимое лечение определяется ДНК ВЭБ в ликворе. Лечение не стандартизировано, чаще всего используются комбинированная химиотерапия, высокие дозы метотрексата и цитарабина с облучением головного мозга или без такового. Добавление ритуксимаба к лечению улучшает показатели выживаемости [9, 19].

3. Первичная выпотная лимфома (ПВЛ) – В-крупноклеточная лимфома, наиболее часто возникающая у ВИЧ-инфицированных, реже – ВИЧ-негативных пожилых пациентов. Проявляется поражением плевральной, перикардальной и брюшной полостей без опухолевидного образования. Опухоль обладает тесной связью с HHV-8, который присутствует практически в каждом случае и является EBER-положительной примерно в 70% случаев. Онкогенетическая роль ВЭБ при ПВЛ не установлена, поскольку экспрессия вирусных генов ограничена EBNA-1, а экспрессия LMP-1 и EBNA-2 отсутствует (I тип латентности), аналогично лимфоме Беркитта.

Цитоморфологическая картина варьирует от крупных иммунобластных

клеток до анапластических лимфомных опухолевых клеток, могут выявляться клетки Рида–Штернберга. Клетки ПБЛ, как правило, лишены антигенов В- и Т-лимфоцитов (нулевой клеточный фенотип), но могут экспрессировать CD30, ЕМА, антигены плазматических клеток (CD38, CD138, MUM1) и HHV-8 (LNA-1) [19].

Эффективной терапии не существует, прогноз чаще неблагоприятный.

4. Плазмобластная лимфома (ПБЛ) – гетерогенная группа редких агрессивных В-клеточных лимфом, поражающих полость рта и нижнюю челюсть, развивающихся на фоне выраженной иммуносупрессии (например, у ВИЧ-инфицированных с CD4+ менее 50 клеток). ВЭБ обладает вариабельной связью с ПБЛ, но выявляется почти у всех ВИЧ-инфицированных пациентов с орально-слизистым подтипом опухоли. Цитоморфологически ПБЛ напоминает В-ДКЛ с крупными иммунобластными клетками с высоким уровнем экспрессии Ki-67. В-лимфоцитарное звено подавлено, CD45 и CD20, как правило, отрицательны.

ПБЛ является EBER-положительной, но LMP-отрицательной. Маркеры плазматических клеток положительны. ПБЛ является вариабельно положительной или отрицательной в отношении CD45, CD20 клеток и гена PAX5, необходимого для развития и созревания В-лимфоцитов. В диагностическом отношении метод гибридизация *in situ* для выявления EBER обладает высокой информативностью. Точная роль ВЭБ в лимфомогенезе не установлена, LMP-1 и EBNA-2 экспрессируются редко (I тип латентности). Мутации гена MYC обнаруживают у 50% пациентов с ВЭБ-положительной ПБЛ, указывая на возможный механизм лимфомогенеза [25]. Большинство случаев ПБЛ диагностируются на поздних стадиях. Прогноз неблагоприятный.

5. Лимфоматоидный гранулематоз (ЛИГ) – ВЭБ-ассоциированный ангиоцентрический, ангиодеструктивный, экстранодальный лимфопролиферативный процесс, поражающий преимущественно легкие (90%), реже – ЦНС, кожу,

почки и печень. Несмотря на крайнюю редкость ЛИГ заслуживает особого внимания клиницистов в связи с перспективностью лечения. Большинство больных ЛИГ не имеют в анамнезе выраженного иммунодефицита, однако заболевание чаще диагностируется у иммунокомпрометированных пациентов, чаще с синдромом Вискотта–Олдрича, ВИЧ-инфицированных и перенесших аллогенную органную трансплантацию. Мужчины болеют в два раза чаще, чем женщины, как правило, в возрасте 40-60 лет. Заболевание может развиваться у более молодых пациентов и детей, преимущественно ВИЧ-инфицированных мальчиков. Заболевание проявляется симптомами поражения лёгких (кашлем, одышкой или болью в грудной клетке), лихорадкой и похуданием. Поражение ЦНС и кожи регистрируется у 20% пациентов. Описано множество вариантов вовлечения головного мозга. По результатам МРТ наиболее часто выявляются множественные очаговые поражения с вовлечением мягких мозговых оболочек и черепных нервов. Для ЛИГ к моменту установления диагноза патогномонично крайне редкое вовлечение в патологический процесс лимфатических узлов и селезёнки.

Гистологически ЛИГ проявляется ангиоцентрическими и ангиодеструктивными лимфоидными инфильтратами, представленными ВЭБ-положительными В-лимфоцитами, расположенными на «воспалительном» фоне, состоящем из Т-лимфоцитов, плазматических клеток и гистиоцитов. ВЭБ-положительные В-лимфоциты обычно крупного размера, экспрессируют CD20, вариабельно положительны в отношении CD30 и отрицательны по CD15. Утолщение внутренней оболочки кровеносных сосудов и некротическая ангиодеструкция в сочетании с гранулемами и гигантскими клетками напоминают гистологические проявления микобактериоза, гранулематоза Вегенера и некротизирующего саркоидоза.

Выделение трех степеней ЛИГ (I и II – высокодифференцированный вариант, III – низкодифференцированный) имеет значе-

ние при выборе тактики лечения. Ранее рекомендуемые схемы лечения с применением глюкокортикостероидов и химиотерапии были неэффективны, и большинство пациентов погибали через небольшой промежуток времени после постановки диагноза. Dunleavy K., et al (2007) разработали новую тактику лечения с использованием интерферона-альфа при поражениях I и II степени и иммунохимиотерапии – при поражениях III степени [2].

У иммунокомпрометированных пациентов возможны и другие ятрогенные лимфопролиферативные процессы. При аутоиммунных заболеваниях назначение иммуносупрессантов повышает риск развития ВЭБ-ассоциированных лимфом, особенно, В-ДКЛ. Риск формирования лимфом возрастает у больных ревматоидным артритом, дерматомиозитом, болезнью Крона и др., получающих метотрексат и/или ингибиторы TNF- α (инфликсимаб, цертолизумаб пэгол, адалимумаб, этанерцепт). Механизм развития лимфом не до конца ясен, может являться следствием иммуносупрессии и/или способности этих препаратов прямо стимулировать репликацию ВЭБ. Лечение ятрогенных лимфом необходимо начинать с отмены иммунодепрессантов, приводящей, как правило, к регрессии опухоли [26].

Кроме лимфопролиферативных процессов, с ВЭБ ассоциированы следующие варианты карцином:

1. Назофарингеальная карцинома (НФК). Эндемичными по назофарингеальной карциноме считаются страны Юго-Восточной Азии, несколько ниже заболеваемость регистрируется в Северной Африке. ВЭБ обнаруживают в преинвазивных поражениях носоглотки. Симптомы часто неспецифичны, болезнь нередко клинически манифестирует метастатическим поражением шейных лимфатических узлов. Для установления диагноза исследуют мазок и аспират носоглотки, но из-за ограниченной чувствительности (70-90%) биопсия тканей предпочтительнее.

Согласно классификации ВОЗ НФК встречается в виде ороговевающей плоскоклеточной карциномы (регистрируется

в эндемичных районах), неороговевающей плоскоклеточной карциномы и базальноклеточной карциномы. С ВЭБ связаны неороговевающая плоскоклеточная карцинома (НФК-НП) (недифференцированная и дифференцированная), в меньшей степени – базальноклеточная карцинома [3]. Почти у всех пациентов с НФК-НП ЭБВИ подтверждается серологически. По результатам тонкоигольной аспирационной биопсии в образцах дифференцированной НФК-НП обнаруживают скопления и редкие одиночные клетки с умеренным количеством минимально кератинизированной цитоплазмы и круглым или овальным везикулярным хроматином на фоне хронических воспалительных клеток. Образцы недифференцированной НФК-НП (лимфоэпителиальноподобный или «анapластический» тип) содержат скопления и/или одиночные клетки на фоне, состоящем из хронических воспалительных клеток. Ядра опухолевых клеток имеют округлую или овальную форму и везикулярную структуру с выраженными ядрышками.

Базальноклеточная назофарингеальная карцинома напоминает сходные опухоли другой локализации, демонстрируя преобладание базалоидных опухолевых клеток, которые могут имитировать мелкоклеточный рак. Однако при опухолях, возникающих в носоглотке, пищеводе, гортани, глотке, нижней части глотки и полости носа, выявляется EBER. Цитоморфология опухолей, исходящих из глотки, не описана. Для дифференциальной диагностики между указанными формами используют иммуногистохимическое исследование, проточную цитометрию и молекулярные методы исследования с выявлением нуклеиновой кислоты ВЭБ [3].

2. Лимфоэпителиальноподобная карцинома других органов. Связанная с ВЭБ лимфоэпителиальноподобная карцинома поражает желудок, пищевод, миндалины, слюнные железы, тимус и лёгкие [17]. С ВЭБ связывают два варианта рака желудка, а именно лимфоэпителиальноподобный (также называемый рак желудка с лимфоидной стромой или медуллярный рак) и «обычный» рак желудка. ВЭБ-

ассоциированный рак желудка поражает преимущественно проксимальный отдел или культю желудка, часто возникает у мужчин, проявляется в молодом возрасте и обладает более благоприятным прогнозом по сравнению с раком желудка, не связанным с ВЭБ.

С ВЭБ связаны и мезенхимальные опухоли, такие как гладкомышечные опухоли, фолликулярная дендритоклеточная саркома и миоперицитомы:

1. ВЭБ-ассоциированные гладкомышечные опухоли (ВЭБ-ГМО) включают доброкачественные лейомиомы, гладкомышечные опухоли с неустановленным потенциалом озлокащивания и злокачественные лейомиосаркомы. Как правило, ВЭБ-ГМО диагностируются у иммунокомпрометированных пациентов (ВИЧ-инфицированных, после трансплантации), особенно у детей [16]; могут быть многоочаговыми и поражать твердую мозговую оболочку, печень, лёгкие, толстую кишку, сердце, селезёнку, паравертебральные мягкие ткани, вены, гортань, бронхи, матку, желчный пузырь, ЦНС и надпочечники. Гистологическая картина ВЭБ-ГМО демонстрирует овальные или веретенообразные клетки с умеренным количеством или отсутствием эозинофильной цитоплазмы и ядерным плеоморфизмом. Встречаются редкие мелкие округлые клетки, имеющие строение, сходное с гемангиоперицитами, и внутриопухолевые Т-лимфоциты. При иммуногистохимическом исследовании опухоли дополнительно к гладкомышечным маркерам обнаруживают EBER, EBNA и большое число копий ВЭБ [18]. Дифференциальную диагностику проводят с опухолями оболочек периферических нервов, выходящей дерматофибросаркомой (опухолью Дарье-Феррана), фибросаркомой, гастроинтестинальными стромальными опухолями и веретенклеточной микобактериальной псевдоопухолью.

2. Фолликулярная дендритоклеточная саркома (ФДС) – редко встречающаяся высокодифференцированная опухоль из фолликулярных дендритических клеток. В патологический процесс чаще во-

влекаются шейные лимфатические узлы, реже – подмышечные, средостенные и забрюшинные лимфатические узлы. Саркома может развиваться экстранодально – в миндалинах, селезёнке, желудочно-кишечном тракте, печени и коже. Считается, что треть случаев ФДС связаны с ВЭБ. У большинства пациентов саркома проявляется безболезненным, медленно-растущим опухолевидным образованием, реже дебютирует системным поражением со снижением массы тела, лихорадкой, болью в животе и сонливостью. В 10–20% случаев ФДС диагностируют у больных с болезнью Кастлемена и воспалительной псевдоопухолью печени. Для ФДС характерен различный характер роста (оболочечный, синцитиальный, фасцикулярный). При гистологическом исследовании обнаруживают одиночно расположенные неопластические клетки овальной и веретеновидной формы с различным количеством цитоплазмы, мелкогранулярным или везикулярным хроматином, внутриядерными включениями и мелкими, но различимыми ядрышками. Могут выявляться многоядерные клетки, напоминающие клетки Рида–Штернберга. ФДС дифференцируют с болезнью Кастлемена, ХЛ, метастазами рака, гастроинтестинальными стромальными опухолями, меланомой, менингиомой и воспалительными псевдоопухолью.

3. Миоперицитомы – редко встречающаяся доброкачественная мезенхимальная опухоль из перичитарных клеток с миоидной дифференцировкой, возникающая из подкожных и мягких тканей. У ВИЧ-негативных пациентов миоперицитомы локализуется, главным образом, в мягких тканях и проявляется изолированным, безболезненным, медленно-растущим опухолевидным образованием. У ВИЧ-позитивных больных миоперицитомы многоочаговая и поражает различные органы (бронхи, голосовые складки, язык, головной и спинной мозг, печень). Отличаются от ВЭБ-ГМО морфологически и иммуногистохимически. В гистологических образцах опухоль представлена округлыми или веретеновидными миоид-

ными клетками с концентрическим характером роста, преимущественно вокруг мелких кровеносных сосудов. Иммуногистохимические исследования показали, что миоперицитомы положительны в отношении гладкомышечного актина, кальдесмона и CD34 и отрицательны в отношении десмина, цитокератина, S100, HMB-45 и CD31. В отличие от миоперицитомы у ВИЧ-негативных пациентов опухолевые клетки положительные в отношении EBER. Дифференциальная диагностика включает ВЭБ-ГМО, ангиолейомиому и миофибром [13].

В заключение следует сказать, что инфекционный генез имеют 18% злокачественных опухолей. Вирусу Эпштейна-Барр отводится немаловажная роль в их развитии. Для назначения адекватного лечения больных необходима комплексная (клиническая, иммунофенотипическая, морфологическая и гистологическая) оценка вирус-индуцированных новообразований в сочетании с вспомогательными методами исследования. Прогноз и лечение больных с ВЭБ новообразованиями зависит не только от точной морфологической классификации опухоли, но и от выявления вируса, что подтверждается неэффективностью стандартных методов лечения большинства пациентов. Исследования последних лет показали успешность ВЭБ-иммунотерапии (например, адаптивной клеточной иммунотерапии) при лечении этих больных.

Литература

1. Primary CNS lymphoma in HIV positive and negative patients: comparison of clinical characteristics, outcome and prognostic factors / S. Bayraktar [et al.] // *J Neurooncol.* – 2011. – Vol. 101, №2. – P. 257-265.
2. Treatment and niology of Lymphomatoid Granulomatosis / B.H. Bird [et al.] // *JCO.* – 2007. – Vol. 25, №18S (Suppl.). – P. 8029. – (In: ASCO Annual Meeting Proceedings, 2007. Part I).
3. Cytology: Diagnostic Principles and Clinical Correlates / eds.: E. Cibas, B. Ducatman. – 3rd ed. – Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009.
4. Hodgkin's lymphoma: diagnostic difficulties in fine-needle aspiration cytology / D.K. Das [et al.] // *Diagn Cytopathol.* – 2009. – Vol. 37. – P. 564-573.
5. Epstein-Barr virus-associated tumors: an update for the attention of the working pathologist / H. Delecluse [et al.] // *J Clin Pathol.* – 2007. – Vol. 60. – P. 1358-1364.
6. Dogan A. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma / A. Dogan, A.D. Attygalle, C. Kyriakou // *Br J Haematol.* – 2003. – Vol. 121, № 5. – P. 681-691.
7. MYC+Aggressive B-cell lymphomas: Novel therapy of untreated Burkitt lymphoma (BL) and MYC+Diffuse Large B-cell lymphoma (DLBCL) with DAEPOCH-R / K. Dunleavy [et al.] // *Ann Oncol.* – 2011. – Vol. 22 (Suppl. 4). – Abstract 071.
8. Post-transplantation lymphoproliferative disorders: diagnosis, prognosis, and current approaches to therapy / A.M. Evens [et al.] // *Curr Oncol Rep.* – 2010. – Vol. 12, № 6. – P. 383-394.
9. Gerstner E. Primary nervous system lymphoma / E. Gerstner, T. Batchelor // *Arch Neurol.* – 2010. – Vol. 67. – P. 291-297.
10. Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis / eds.: A. Arvin [et al.]. – Cambridge: Cambridge University Press, 2007. – 1432 p.
11. Efficacy of L-asparaginase with methotrexate and dexamethasone regimen) in patients with refractory or relapsing extranodal NK/T-cell lymphoma, a phase 2 study / A. Jaccard [et al.] // *Blood.* – 2011. – Vol. 117, № 6. – P. 1834-1839.
12. Risk factors for lymphoproliferative disorders after allogeneic hematopoietic cell transplantation / O. Landgren [et al.] // *Blood.* – 2009. – Vol. 113, №20. – P. 4992-5001.
13. Myopericytoma in patients with AIDS: a new class of Epstein-Barr virus-associated tumor / P. Lau [et al.] // *Am J Surg Pathol.* – 2009. – Vol. 33. – P. 1666-1672.
14. Naresh K. Lymphoproliferative disorders in the immunosuppressed / K. Naresh // *Diagn Histopathol.* – 2009. – Vol. 16. – P. 206-215.
15. Nodal presentation of nasal-type NK/T-cell lymphoma: report of two cases with

- fine needle aspiration cytology findings / W.K. Ng [et al.] // *Acta Cytol.* – 2003. – Vol. 47. – P. 1063-1068.
16. Pantanowitz L. Clinical history of HIV infection may be misleading in cytopathology / L. Pantanowitz, M. Kuperman, R. Goulart // *Cytojournal.* – 2010. – Vol. 7. – P. 7.
17. Pattle S. The role of Epstein-Barr virus in cancer / S. Pattle, P. Farrell // *Expert Opin Biol Ther.* – 2006. – Vol. 6. – P. 1193-1205.
18. AIDS-related EBV-associated smooth muscle tumors: a review of 64 published cases / B. Purgina [et al.] // *Patholog Res Int.* – 2011. – Vol. 10. – P. 561-548.
19. Rezk S. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders / S. Rezk, L. Weiss // *Hum Pathol.* – 2007. – Vol. 38. – P. 1293-1304.
20. Roschewski M. EBV-associated lymphomas in adults / M. Roschewski, W.H. Wilson // *Best Pract Res Clin Haematol.* – 2012. – Vol. 25, № 1. – P. 75-89.
21. Saha A. Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphomas: pathogenesis and clinical outcomes / A. Saha, E.S. Robertson // *Clin Cancer Res.* – 2011. – Vol. 17, №10. – P. 3056-3063.
22. Age-related EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorders: diagnostic approach to a newly recognised clinico-pathologic entity / Y. Shimoyama [et al.] // *Pathol Int.* – 2009. – Vol. 59. – P. 835-843.
23. Burkitt lymphoma / E.B. Stelow [et al.] // *Diagn Cytopathol.* – 2008. – Vol. 36. – P. 172-173.
- 24 WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues / S.H. Swerdlow [et al.]. – Lyon: IARC, 2008.
25. IG/MYC rearrangements are the main cytogenetic alteration in plasmablastic lymphomas / A. Valera [et al.] // *Am J Surg Pathol.* – 2010. – Vol. 34, № 11. – P. 1686-1694.
26. Wolfe F. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: analyses from a large US observational study / F. Wolfe, K. Michaud // *Arthritis Rheum.* – 2007. – Vol. 56, №9. – P. 2886-2895.

EPSTEIN-BARR VIRUS ROLE IN ONCOGENESIS

I.V. Shestakova, N.D. Yushyuk

We now recognize that the Epstein-Barr virus (EBV) plays a pivotal role in the development of some lymphomas and lymphoproliferative disorders that include B-cell, T-cell and NK-cell processes, and epithelial and mesenchymal tumors. While over recent years, EBV associated lymphomas are becoming increasingly recognized in patients without overt immunodeficiency. Improved understanding of the biology of these lymphomas and the role that EBV plays in their pathogenesis has paved the way for improved therapies targeted at critical signaling pathways as well as the development of novel cellular therapies. This review discusses the unique cytomorphology, clinical and immunophenotype signs and ancillary studies required to diagnose EBV-related neoplasms.

Keywords: *Epstein-Barr virus (EBV), lymphoma, lymphoproliferative disorders, posttransplant lymphoproliferative diseases, tumor, carcinoma, LMP-1, EBNA-1, cytotoxic T-lymphocyte, cellular therapy, interferon.*

Шестакова И.В. – д-р мед. наук, проф. кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ГБОУ ВПО "Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова" Минздрава России, гл. внештатный специалист по инфекционным болезням Минздрава России, г. Москва.

105275, 8-я ул. Соколиной горы, д. 15.

E-mail: prof.shestakova@yandex.ru.

Ющук Н.Д. – д-р мед. наук, проф., академик РАН, зав. кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ГБОУ ВПО "Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова" Минздрава России, г. Москва.

105275, 8-я ул. Соколиной горы, д. 15.

E-mail: kafedra@infectious.ru.