

ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ ВИРУСА ЭПШТЕЙНА - БАРРА И ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА В РАЗВИТИИ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Тилляшайхов М.Н., Абдиганиева С.Р.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии МЗ РУз

ХУЛОСА

Канцерогенезни индукциясида вируснинг роли ҳозирги кунда охиригача аниқланмаган. Вирус лимфоцитларни генетик қайта тикланишида, иммунодефицит ҳолатларида кечаетган ўсимталарнинг тезлашган пролиферациясида роль ўйнаши мумкин. Намоён бўлган ва кечаетган онкопатологияни вирусга боғлиқ бўлган касалликни ёмон натижалари билан тўғри узлуксиз боғлиқлиги аниқланмаганда ҳам вирусга қарши ўтказилган лимфомаларни профилактик даволаш ижобий натижа кўрсатди.

Замонавий адабиётларни таҳлили кўрсатишича клиник маълумотларни қўпчилига қарамай вирус билан боғлиқ неходжскин лимфомаларда ечимини топмаган масалалар етарлича ва уларнинг шарҳи мақолада келтирилган.

Калит сўзлар: молекуляр-биологик кўрсаткичлар, диагностика, неходжскин лимфомалари, вирус-ассоциирланган лимфомалар, Эпштейн-Барр вируси.

Открытие, сделанное в 1964 г. Энтони Эпштейном (Antony Epstein) и Ивонной Барр (Yvonne Barr), ознаменовало новую эру в клинической и экспериментальной онкологии [1,5,9,12]. Предметом их открытия стал первый онкогенный вирус человека, названный позже именами авторов – вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) [2,4]. Несмотря на более чем 45-летний период изучения биологических свойств этого вируса, проводимого в многочисленных лабораториях мира, ВЭБ до сих пор остается вирусом-загадкой [3,4,6,8,10]. С одной стороны, это убиквитарный вирус, практически тотально инфицирующий население Земли, с другой – он доказанный или предполагаемый этиологический агент для целого ряда доброкачественных и злокачественных новообразований лимфоидного и эпителиального происхождения [4,7,9,11]. Наиболее убедительным аргументом в пользу канцерогенности ВЭБ является обнаружение в злокачественных клетках вызываемых им опухолей генетической информации вируса в виде клональных экстрахромосомных эписом [2,6,9,10]. Клональность вируса предполагает развитие событий, согласно которым опухоль возникает из единственной инфицированной ВЭБ клетки, чья успешная дальнейшая селекция может быть стиму-

SUMMARY

The role of the virus in the induction of carcinogenesis is not yet fully understood. It can participate both in genetic rearrangements of lymphocytes, leading to a malignant transformation of these cells, and contribute to immunodeficiency states, against which increased proliferation of neoplasms occurs. There is no direct correlation between the already developed oncopathology in conditions of virus association and the worst outcome of the disease, however, antiviral prophylaxis has a positive effect on the course of treatment of lymphomas.

An analysis of modern literature shows that despite the sufficient amount of clinical material regarding virus-associated non-Hodgkin's lymphomas (NHL), many questions remain unresolved, such as what is the molecular biological signaling of the development of NHL under viral load or what is the role of modern molecular genetic markers virus-associated lymphomas in the diagnosis and selection of treatment tactics for NHL.

Key words: non-Hodgkin's lymphomas, Epstein-Barr virus, molecular-biological indicators.

лирована экспрессией одного или нескольких вирусных генов [4,8]. Высказанное предположение поддерживается способностью ВЭБ «обессмертить» («иммортиализовать») В-лимфоциты человека in vitro и легкостью спонтанного установления ВЭБ-содержащих лимфобластоидных клеточных линий (ЛКЛ) из образцов крови и лимфоидной ткани лиц, инфицированных вирусом, особенно в случаях иммуносупрессии хозяина [5,9,10,11,14]. Однако, канцерогенность ВЭБ далеко не однозначна [8,10]. Несмотря на то, что кодируемые вирусом продукты способны вызывать пролиферацию инфицированных клеток, ведущую к возникновению лимфом у больных с иммунодефицитом, эти клинически агрессивные опухоли довольно часто поликлональны и подвергаются регрессии при восстановлении иммунного ответа на ВЭБ [9,10,14]. Такие опухоли, как лимфома Беркитта (ЛБ), лимфома Ходжкина (ЛХ), встречаются не только в ВЭБ-ассоциированных, но и в ВЭБ-неассоциированных вариантах, что говорит о том, что патогенез этих новообразований связан не только с ВЭБ [12,14]. Кроме того, злокачественные клетки больных ЛБ и ЛХ отличаются фенотипически от клеток ЛКЛ, полученных под воздействием ВЭБ in vitro, и не экс-

прессируют ряд белков, необходимых для трансформирующего роста [5,12]. Эти находки позволяют предположить, что опухолевые клетки могут возникать и под воздействием факторов невирусного происхождения, а также зависеть от различных, усиливающих рост клеток стимулов [2,8,13,15].

Доказано, что вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) служит этиологическим агентом для многих злокачественных новообразований человека, включая опухоли лимфоидного, эпителиального и мезенхимального происхождения [5,12,14,15]. Опухоли лимфоидного происхождения характеризуются гетерогенностью морфологических и молекулярных характеристик, а также клинического течения [6,7,9,13,15]. При этом неходжкинские лимфомы (НХЛ) составляют около 70% всех злокачественных лимфом, а лимфома Ходжкина (ЛХ) – остальные 30%. Для ЛХ на основании эпидемиологических наблюдений и морфологических данных уже давно предполагали инфекционную природу и наличие небольшого числа клинических вариантов [6,9,11,14]. Стремление понять этиологию НХЛ осложнялось их гетерогенным составом, многочисленными клиническими проявлениями и отличающимися гистопатологическими и иммунологическими фенотипами [5,8,10,12]. Несколько попыток было предпринято, чтобы создать соответствующую классификацию для новообразований лимфоидной природы [5]. Последняя классификация для опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей была предложена ВОЗ в 2008 г [6,9].

ЦЕЛЬ ДАННОГО ОБЗОРА

рассмотреть современные представления о роли ВЭБ в патогенезе ВЭБ-ассоциированных гемобластозов, а также представить последние разработки иммунотерапевтических стратегий, предлагающих новые подходы для эффективной терапии этих новообразований.

Последующие углубленные исследования, включая серологические, позволили идентифицировать ВЭБ в качестве нового представителя семейства герпесвирусов [4,9]. Благодаря серологическим исследованиям можно также предположить, что ВЭБ – этиологический агент инфекционного мононуклеоза (ИМ) и, кроме ЛБ, тесно связан с недифференцированным гистологическим вариантом рака носоглотки (РНГ) [11,15]. В последующие годы активно изучался вклад ВЭБ в патогенез ЛБ, РНГ, а также определенных вариантов ЛХ, НХЛ, Т- и НК-клеточных лимфом и рака желудка (РЖ) [7,9,11]. ВЭБ – член семейства γ -герпесвирусов рода лимфокриптовирусов [4,10]. В классификации, основанной на таксономии герпетических вирусов, ВЭБ обозначается также как герпесвирус 4-го типа (human herpes virus 4, HHV4) [6]. Геном ВЭБ представляет собой двойную спираль ДНК длиной около 172 тыс. пар нуклеотидов [8]. Вирионная ДНК линейна [9]. В инфицированных клетках вирусная ДНК, как правило, не встроена в клеточный геном, а находится в ядре экстрахромосомно в виде замкну-

того кольца (эписомы), которое образуется в результате циркуляризации вирусного генома по его терминальным повторам (terminal repeats, TR) [11,14]. Биологическое значение интеграции ВЭБ в геном клетки остается неясным [5]. Высказываются предположения, что эписомная ДНК необходима для реализации полноценной репликации ВЭБ, завершающейся формированием вирусных частиц [9]. Характерная черта генома ВЭБ – наличие в нем большого числа повторов, отличающихся в разных штаммах вируса и определяющих структурное и функциональное многообразие ряда кодируемых вирусом белков [8,15]. Исследования показали, что ВЭБ инфицирует человека в детском возрасте, персистируя затем в организме хозяина в течение всей его жизни. Инфекция, как правило, протекает бессимптомно [6]. Постоянное присутствие ВЭБ в организме человека становится возможным лишь благодаря латентному инфицированию фракции циркулирующих В-клеток памяти. В этих клетках экспрессия вирусных генов существенно ограничена некодирующей вирусной РНК (EBER) и правосторонне направленным BamA-транскриптом (BART) РНК [2,4]. При этом экспрессия других генов в В-клетках памяти отсутствует [10, 11]. Этот тип латенции иногда обозначают как латенция 0 типа, которая позволяет вирусу избегать иммунного ответа со стороны организма [8,12]. Латенция I типа характеризуется экспрессией кодируемых ВЭБ РНК (EBER-1 и EBER-2, а также BART), дополненной экспрессией ядерного антигена 1-го типа вируса, EBNA-1 [6,9]. При этом экспрессии других латентных белков не наблюдается. Этот тип латенции характерен для клеток ЛБ. Латенция II типа свойственна опухолевым клеткам РНГ, а также ВЭБ-ассоциированным случаям ЛХ и РЖ [4]. В дополнение к экспрессии упомянутых выше вирусных РНК (EBER, BART) и EBNA-1 при этом типе латенции наблюдается также В настоящее время многие исследователи считают, что вклад ВЭБ в канцерогенез обусловлен его способностью вызывать генетические и эпигенетические изменения, которые могут стимулировать клеточный рост прямо или косвенно, ингибируя апоптоз либо защищая опухолевые клетки от влияния, оказываемого на них микроокружением и иммунным ответом хозяина [7]. Попытке разобраться в сложных взаимоотношениях между ВЭБ и организмом при различных лимфопролиферативных заболеваниях человека посвящен этот обзор.

В ВОЗ-классификации «Опухолей кроветворной и лимфоидной ткани» злокачественные лимфомы отнесены в обособленную группу, внутри которой они могут быть разделены по морфологическим, иммунофенотипическим и биологическим особенностям [4,11]. Группы лимфом имеют четкую эпидемиологию, клинические признаки и часто совершенно особенный ответ на терапию [7,9]. Такие различия часто объясняются биологией лимфом, например, частотой деления клеток лимфомы (в противоположность апоптозу), активацией онкоге-

нов, потерей влияния генов-супрессоров, наличием химерных генов, развитием множественной лекарственной устойчивости, особым микроокружением клеток и связью с инфекционными агентами варианта НХЛ, не решены вопросы терапии рецидивов и резистентных форм [12].

В настоящее время доказано, что около 20% всех опухолей человека индуцируются вирусами или развиваются при их активном участии [1,4]. Количество вирусов, ассоциированных с возникновением лимфом, увеличилось в течение последних 20 лет и включает вирус Эпштейна-Барр (Epstein-Barrvirus, EBV, ВЭБ), Т-клеточный лимфотропный вирус человека 1 (Human T-cell lymphotropic virus 1, HTLV1), вирус иммунодефицита человека (Human immunodeficiency virus, HIV1 и 2) и вирус герпеса человека 8 типа (Human herpesvirus, HHV8) [10]. Некоторые из них вызывают развитие лимфом путем прямого онкогенеза (EBV и лимфома Беркитта) [12]. Другие индуцируют лимфомы у пациентов с иммуносупрессией (например, HHV8). Лимфомы у больных с HIV обусловлены непосредственным воздействием вируса на лимфоциты, а также развитием синдрома приобретенного иммунодефицита. При этом 50% таких лимфом вызваны EBV-инфекцией. Проведение эффективного лечения вирус-ассоциированных лимфом зачастую достаточно сложно вследствие агрессивного характера и течения заболевания (например, лимфома Беркитта), а также неадекватного дозового режима, или развития инфекции на фоне проведения химиотерапии у больных, уже находящихся в состоянии иммуносупрессии [9].

В понимании механизма индукции вирусами злокачественных патологий помогают наблюдения и клинические исследования, которые демонстрируют связь повышенного риска возникновения рака с первичными или приобретенными иммунодефицитами, аутоиммунными заболеваниями, а также использование иммунотерапии для лечения хронического воспаления (например, аутоиммунной природы) или терапевтической поддержке при трансплантации органов [9,13].

Понимание взаимосвязи между иммунным статусом, нарушенным вследствие вирусной контаминацией организма, и риском развития рака, как правило, основывается на сопоставлении двух парадигм: иммунная система защищает организм посредством наблюдения за появлением опухолевых клеток и онкогенных вирусов (пример иммунной модели канцерогенеза) и хроническое воспаление может увеличить рост опухоли и метастазирование (воспалительная модель) [9]. В то время как эти модели поддерживают роль иммунного статуса при многих видах онкопатологий, они недостаточны для объяснения непропорционального увеличения риска возникновения В-клеточной лимфомы в популяции пациентов с хронической иммуносупрессией или воспалением. Например, наличие вируса Эпштейна-Барра (EBV) у пациентов с лимфомами демонстрирует переменную роль вируса в лимфомагенезе [13]. Оценка вариаций ДНК, обнаруженных в опу-

холевых клетках и понимание В-клеточного онтогенеза дает представление о крайне высокой чувствительности лимфоцитов, в основном В-клеток, к опухолевой трансформации [12]. Таким образом, инфицированность организма человека вирусами ВИЧ, Эпштейна-Барр, герпеса 8 типа, гепатитов В и С провоцирует возникновение и развитие злокачественных лимфом.

Вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) служит этиологическим агентом для многих злокачественных новообразований человека, включая опухоли лимфоидного, эпителиального и мезенхимального происхождения. Опухоли лимфоидного происхождения характеризуются гетерогенностью морфологических и молекулярных характеристик, а также клинического течения [9]. При этом неходжкинские лимфомы (НХЛ) составляют около 70% всех злокачественных лимфом, а лимфома Ходжкина (ЛХ) – остальные 30%. Для ЛХ на основании эпидемиологических наблюдений и морфологических данных уже давно предполагали инфекционную природу и наличие небольшого числа клинических вариантов. Стремление понять этиологию НХЛ осложнялось их гетерогенным составом, многочисленными клиническими проявлениями и отличающимися гистопатологическими и иммунологическими фенотипами. Несколько попыток было предпринято, чтобы создать соответствующую классификацию для новообразований лимфоидной природы.

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) – это совокупность новообразований, в возникновении которых принимают участие различные агенты. Эти агенты в зависимости от механизма их действия могут быть отнесены к трем различным группам [12]. Первая группа – это вирусы, трансформирующие лимфоциты и другие клетки (ВЭБ, HHV-8). Вторая группа представлена факторами различной природы, вызывающими иммунодефицитные состояния. К таким факторам в первую очередь относится (не считая наследственных поражений иммунной системы) ВИЧ. Этот вирус вызывает у инфицированного лица иммуносупрессию в результате истощения пула Т-лимфоцитов CD4+ и возникновение СПИДа. В свою очередь, СПИД представляется значительным фактором риска для некоторых типов лимфом, включая, в частности, высокой степени злокачественности В-клеточные НХЛ. В третью группу входят некоторые инфекции, (например, *H. pylori*), которые увеличивают риск возникновения НХЛ на фоне вызываемой ими хронической стимуляции иммунной системы и постоянной активации лимфоцитов. НХЛ по морфологическим и молекулярным характеристикам, а также клиническому течению представляют собой гетерогенные лимфоидные опухоли, составляющие до 90 % всех злокачественных лимфом [10]. Эти опухоли, за небольшим исключением, имеют В- или Т-клеточное происхождение, и их гетерогенность, по крайней мере частично, обусловлена многими стадиями нормальной дифференцировки и созревания этих клеток [3,6]. В настоящее время, согласно принятой в 2008 г. классификации ВОЗ, среди НХЛ

различают 36 вариантов опухоли: 21 – В-клеточного происхождения и 15 – Т-клеточного (исключая новообразования неясного происхождения). По этой классификации, хронический лимфолейкоз вместе с его нелейкозным вариантом (малой лимфоцитарной лимфомой) принадлежат к группе НХЛ. К этой же группе относят и плазмноклеточные опухоли [5,11].

Как уже упоминалось, ВЭБ относится к вирусам, трансформирующим лимфоциты, и кроме ЛХ он причастен к возникновению нескольких вариантов НХЛ. Ярким представителем опухоли В-клеточного происхождения, ассоциированной с ВЭБ, служит ЛБ. В настоящее время различают три варианта ЛБ: эндемическая (поражающая детей в экваториальной Африке и Новой Гвинее), спорадическая (у детей и молодых людей в любой точке мира) и иммунодефицитная (связанная главным образом с ВИЧ-инфекцией) [12]. Наиболее типичным клиническим проявлением эндемической формы ЛБ является поражение костей челюсти и лицевой части черепа. Исследования показали, что до 95% всех опухолей этой формы ЛБ связаны с ВЭБ, о чем свидетельствует присутствие вирусных маркеров (вирусных РНК и ДНК) в опухолевых клетках [10,13,14]. Кроме того, в эндемичных регионах высокие титры вирус - специфических антител, возникающие у детей в первые годы жизни в результате массивного инфицирования ВЭБ, увеличивают в десятки раз риск ЛБ и могут предшествовать развитию опухоли за месяцы и даже годы [12]. Спорadicкая форма ЛБ, возникающая вне эндемичных регионов (в Европе, США), – достаточно редкая опухоль у детей, еще реже встречается у взрослых, обычно поражает толстый кишечник, иногда – яичник, почки или молочные железы. Несмотря на морфологическое сходство, эта форма ЛБ отличается от эндемической невысокой (5–15 %) связью с ВЭБ [7,9,13,14]. Среди ВИЧ-ассоциированных (иммуносупрессивных) лимфом ЛБ-подобные составляют примерно 40%. Их морфологические, клинические, цитогенетические и молекулярно-генетические характеристики совпадают с таковыми ЛБ, не связанными с ВИЧ. Гистологическая картина достаточно типична для всех форм ЛБ: крупные макрофаги, разбросанные среди малых лимфоцитов с базофильной цитоплазмой и круглоовальным ядром, создают картину так называемого звездного неба. Опухолевые клетки моноклональны и содержат один из вариантов реципрокных хромосомных транслокаций, чаще всего между хромосомой 8 и 14, но примерно в 10% случаев отмечены и другие варианты транслокаций (2;8 и 8;22). В процессе транслокации протоонкоген *c-myc*, расположенный на хромосоме 8, перемещается в область генов, кодирующих тяжелые цепи иммуноглобулинов, а также λ - и γ -легкие цепи на хромосомах 14, 2 и 22 (85, 10 и 5 % случаев соответственно). При других типах транслокаций (2;8 и 8;22) *c-myc* остается на хромосоме 8, но к нему подстраиваются участки генов, кодирующих иммуноглобулины с хромосом 2 и 22 [11,13]. Размещение регуляторных элементов ука-

занных локусов по соседству с протоонкогеном *c-myc* приводит к разбалансировке работы этого гена, часто повышенной экспрессии кодируемых им белков и, в конечном итоге, приобретению им трансформирующего потенциала (при этом протоонкоген *c-myc* превращается в онкоген *c-myc*). Для ЛБ характерен I тип латентности ВЭБ, характеризующейся экспрессией ограниченного числа вирусных генов и кодируемых ими продуктов (EBER-1, EBER-2 и EBNA-1). Лишь в редких опухолевых клетках наблюдают экспрессию дополнительного числа генов (EBNA-2, LMP-1 и BZLF-1) и еще реже клетки ЛБ могут входить в литический цикл, сопровождаемый экспрессией широкого спектра вирусных генов [3,5,11,12]. В лимфомных клетках экспрессия клеточных генов (как и вирусных) существенно снижена, вероятно, в результате ингибирующего воздействия вирусных белков. Тем не менее злокачественные клетки постоянно экспрессируют такие В-клеточные маркеры, как CD19, CD20 и CD22, поверхностные иммуноглобулины, чаще всего IgM, реже IgG и IgA. Эти клетки также характеризуются низким уровнем экспрессии антигенов HLA I класса, клеточных маркеров активации и молекул адгезии [12], что позволяет единственному белку среди вирусных маркеров EBNA-1 не быть мишенью для распознавания активированными ВЭБ цитотоксическими лимфоцитами. В этом случае экспрессия EBNA-1 в инфицированных ВЭБ В-клетках обеспечивает им селективное преимущество (в сравнении с неинфицированными клетками) и позволяет избежать иммунного надзора со стороны организма [12]. Поскольку вирус связан только с определенной частью случаев ЛБ (около 90% в африканских странах и около 10% в европейских странах и США), а его отношение к хромосомным перестройкам, в которых участвует протоонкоген *c-myc*, пока не до конца ясно, то значение ВЭБ в возникновении ЛБ по-прежнему остается загадкой. Роль вируса заключается, по-видимому, лишь в инициации процесса трансформации В-лимфоцитов. В эндемичных регионах лимфопролиферация, вызванная ВЭБ, усиливается малярийной инфекцией [13], а вне эндемичных регионов – другими факторами, связанными с иммуносупрессией (паразитария, инфекционные болезни, включая СПИД, иммуносупрессивная терапия у онкологических больных или реципиентов органов и т. д.). Один из результатов воздействия этих факторов – высокий уровень цитокинов, стимулирующих пролиферацию В-клеток [5,12]. Усиленная лимфопролиферация существенно увеличивает популяцию инфицированных В-лимфоцитов, в которых и происходят хромосомные изменения, необходимые для формирования опухолевой клетки. С другой стороны, недавно было показано, что EBNA-1 трансактивирует гены, участвующие в перестройке гена Ig, способствует генетической нестабильности, обладает некоторыми антиапоптотическими функциями. Таким образом, ВЭБ может внести определенный вклад в генетические события, ведущие к возникновению ЛБ [9,11]. Что касается

роли с-тус, то его активация в результате хромосомных транслокаций приводит к подавлению процессов старения клеток, но делает их более чувствительными к спонтанному или индуцированному препаратами апоптозу. ВЭБ может противодействовать апоптотическому эффекту активированного с-тус отдельными вирусными генами (EBER, EBNA-1, EBNA-LP), хотя значение этих антиапоптотических эффектов вируса в патогенезе ЛБ остается неясным [5,9]. Это связано с тем, что указанные вирусные продукты либо не экспрессируются, либо экспрессируются в части опухолей, а самое главное, что вирусоносительство не заменяет генетическую инактивацию основных апоптотических сигнальных путей. Важно отметить, что в клетках ЛБ сигнальный путь, связанный с p53, постоянно инактивирован тем или иным способом, т. е. это событие служит важной составной частью опухолевого процесса [6,9]. На самом деле инактивация сигнального пути p53 происходит в большинстве, если не во всех опухолях человека, но в случаях ЛБ четкой корреляции инактивации этого гена или его мутации с присутствием ВЭБ обнаружено не было. То же справедливо и для Rb-сигнального пути, который может эффективно интерферировать с неконтролируемой пролиферацией через блокирование S-фазы клеточного цикла. В клетках ЛБ сигнальный путь Rb в большинстве случаев инактивирован с помощью эпигенетического механизма, гиперметилирования p16 или его повреждения выше в геноме (upstream). Другие варианты инактивации этого сигнального пути также возможны. В целом же можно предположить, что мутации в сигнальных путях p53 и Rb накапливаются гораздо легче в ВЭБ-положительных опухолях, чем в ВЭБ-отрицательных, что, по-видимому, и определяет вклад ВЭБ в канцерогенез ЛБ [4,6,10,14].

При этом роль вируса в индукции канцерогенеза на сегодняшний день до конца не прояснена: он может участвовать как в генетических перестройках лимфоцитов, приводя к злокачественной трансформации этих клеток, так и способствовать иммунодефицитным состояниям, на фоне которых происходит усиленная пролиферация неоплазм. Нет прямой взаимосвязи между уже развившейся онкопатологией в условиях вирус ассоциированности и худшим исходом заболевания, однако, антивирусная профилактика положительно влияет на ход лечения лимфом [2,5,7,10].

Анализ современной литературы показывает, что несмотря на достаточное количество клинического материала в отношении вирус-ассоциированных НХЛ, остаются нерешенными многие вопросы: каков молекулярно-биологический сигнал развития НХЛ в условиях вирусной нагрузки? какова роль современных молекулярно-генетических маркеров вирус-ассоциированности лимфом в диагностике и выборе тактики лечения НХЛ? каковы морфофункциональные и иммунобиологические факторы прогноза течения вирус-ассоциированных НХЛ?

ЛИТЕРАТУРА

1. Benharroch D., Einav I., Feldman A. et al. Apoptosis of Hodgkin-Reed-Sternberg cells in classical Hodgkin lymphoma revisited. *APMIS* 2010; 118: 339-45.
2. Bornkamm G.W. Epstein-Barr virus and its role in the pathogenesis of Burkitt's lymphoma: an unresolved issue. *Semin. Cancer Biol.* 2009; 19: 351-65.
3. Baker P.S., Gold K.G., Lane K.A. et al. Orbital Burkitt lymphoma in immunocompetent patients: a report of 3 cases and a review of the literature. *Ophthalm. Plast. Reconstr. Surg.* 2009; 25: 464-8.
4. Mueller N., Evans A., Harris N.L. et al. Hodgkin's disease and Epstein-Barr virus. Altered antibody pattern before diagnosis. *N. Engl. J. Med.* 1989; 320: 689.
5. Klein G., Klein E., Kashuba E. Interaction of Epstein-Barr virus (EBV) with human B-lymphocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010; 396: 67-73.
6. Pai S., Khanna R. Role of LMP1 in immune control of EBV infection. *Semin. Cancer Biol.* 2001; 11: 455-60.
7. Thompson M.P., Kurzrock R. Epstein-Barr virus and cancer. *Clin. Cancer Res.* 2004; 10: 803-21.
8. Timms J.M., Bell A., Flavell J.R. et al. Target cells of Epstein-Barr-virus (EBV)-positive post-transplant lymphoproliferative disease: similarities to EBV-positive Hodgkin's lymphoma. *Lancet* 2003; 361: 217-23.
9. Pittaluga S., Wilson W.H., Jaffe E.S. Lymphomatoid granulomatosis. In: *WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Ed. by S.H. Swerdlow, E. Campo et al. Lyon: IARC-press, 2008: 247-9.
10. Raphael M., Said J., Borisch B., Cesarman E., Harris N.L. Lymphomas associated with HIV infection. In: *WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Ed. by S.H. Swerdlow, E. Campo et al. Lyon: IARC-press, 2008: 340-2.
11. Said J., Cesarman E. Primary effusion lymphoma. In: *WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Ed. by S.H. Swerdlow, E. Campo et al. Lyon: IARC-press, 2008: 260-1.
12. Szekely L., Chen F., Teramoto N. et al. Restricted expression of Epstein-Barr virus (EBV)-encoded, growth transformation-associated antigens in an EBV- and human herpesvirus type 8-carrying body cavity lymphoma line. *J. Gen. Virol.* 1998; 79(6): 1445-52.
13. Stein H., Warnke R.A., Chan W.C., Jaffe E.S. Diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified. In: *WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Ed. by S.H. Swerdlow, E. Campo et al. Lyon: IARC-press, 2008: 233-7.
14. Shimoyama Y., Asano N., Kojima M. et al. Age-related EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorders: diagnostic approach to a newly recognized clinicopathological entity. *Pathol. Int.* 2009; 59: 835-43.

15. Wong H.H., Wang J. Epstein-Barr virus positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly. Leuk.

Lymphoma 2009; 50: 335-40.

УДК:616.155.392-053.2:611-06

БОЛАЛАР ЛИМФОЦИТАР ЛЕЙКОЗИНИНГ ЎЗИГА ХОС ПАТОМОРФОЛОГИК ЎЗГАРИШЛАРИ

Исраилов Р.И., Салаева З.Ш.

Республика патологик анатомия маркази, ТТА Урганч филиали

РЕЗЮМЕ

Целью работы явилось изучение патоморфологических изменений лимфолейкоза у детей. Лимфолейкоз у детей проявляется появлением очаговых лейкоэмических инфильтратов в костном мозге и во всех лимфоидных органах. В зависимости от происхождения лимфолейкоза из Т, или из В лимфоцитов, лейкоэмические инфильтраты локализуется в Т или В зонах. Прежде всего, лейкозные клетки появляются в строме органов, затем инфильтрируют паренхимы.

Ключевые слова: лейкоз, лимфолейкоз, костный мозг, тимус, селезенка, печень, лейкоэмическая инфильтрация, дети.

SUMMARY

The aim of the work was the study of pathological changes in lymphocytic leukemia in children. Lymphocytic leukemia in children is manifested by the appearance of focal leukemic infiltrates in the bone marrow and in all lymphoid organs. Depending on the origin of lymphocytic leukemia from T, or from B lymphocytes, leukemic infiltrates are localized in T or B zones. First of all, leukemic cells appear in the stroma of the organs, then the parenchyma infiltrates.

Key words: leukemia, lymphocytic leukemia, bone marrow, thymus, spleen, liver, leukemic infiltration, children.

МАВЗУНИНГ ДОЛЗАРБЛИГИ

Болаларнинг ўткир лимфобластли лейкози 2-5 ёшли болаларда энг кўп учрайдиган онкологик касаллик ҳисобланади. Асосий клиник-морфологик белгиси, бу суяк қўмигидан лимфоцитар ҳужайраларнинг кўп ишлаб чиқарилиши ҳисобланади. Касаллик жуда оғир кечади, кўпинча ўлим билан тугайди. Шунинг учун касалликнинг бошланғич бирламчи белгиларини аниқлаш ва билиш муҳим ҳисобланади. Ҳар йили бу касаллик билан бир миллион болалардан 50 таси касалланади (1,2).

Қон ва лимфа тизими тўқималарининг ўсмалари барча хавфли ўсмаларнинг ярмини ташкил қилади, улардан 38-40 фоизи лейкозлар ҳисобланади. 15 ёшгача бўлган болаларнинг 100 000 тасидан 4,1±0,4 тасида ўткир лимфолейкоз учрайди, ўғил ва қиз болаларда 1,3: 1 нисбатда учраса, 2 дан 5 ёшгача даврда максимум бўлади. Ўткир лимфолейкознинг замонавий диагностикаси FAB-таснифи асосида аниқланади, бунинг асосий мезони қон таначалари бластларини морфологик ва цитологик усулда тасдиқлаш ҳисобланади (3,4,5). Суяк қўмиги намунасида 25-30% бластлар бўлса ўткир лейкоз деб диагноз қўйилади ва бунда 3 хил ҳужайралар аниқланади: L1, L2, L3. Ўткир лимфолейкознинг 85%да L1, 14% да L2, 1% да L3 лимфобластлар ташкил қилади (6,7).

Асосий диагностик усул, бу цитоморфологик усул ҳисобланади. Трепанобиопсияни ёнбош суяк қўмигидан олиниши керак ва гистологик препаратда кам дифференциалланган бласт ҳужайраларнинг мавжудлигидан диагноз тасдиқланади.

ИШНИНГ МАҚСАДИ. Ушбу мунозараларни инобатга олиб, мақоланинг асосий мақсади сифатида ёш болалар лимфолейкози касаллигининг хос патоморфологик ўзгаришларини аниқлаш олинди.

МАТЕРИАЛ ВА УСУЛЛАР

Мақсадга эришиш учун охириги 10 йил (2009-2018йй) давомида Республика Гематология ва қон куйиш илмий текшириш институтида лимфолейкоз касаллигидан нобуд бўлган болалар аутопсия материаллари ҳар томонлама ўрганилди. Бу даврда ушбу институт клиникасида жами 2568 та касал болалар лимфоцитар лейкоз билан даволаниб кетган, шулардан 84 таси нобуд бўлган. Булардан 37 таси қиз, 47 таси ўғил болалар. Ёши бўйича: 12 таси 2 ёшгача, 28 таси 4 ёшгача, 26 таси 6 ёшгача, 18 таси 10 ёшгача даврда нобуд бўлган. Ўлганларнинг касаллик тарихи, лаборатор текширув маълумотлари, аутопсия баённомаси таҳлил қилинди ва ички аъзолардан олинган бўлакчалар, уларнинг гистологик препаратлари микроскоп остида ўрганилиб, керакли соҳалари расмга туширилиб, тафсилотлари ёзилди.

ТЕКШИРИШ НАТИЖАЛАРИ

Трепанобиопсия материалларида, яъни суяк қўмиги ўрганилганда маълум бўлдики, лейкознинг ривожланиш даражасига қараб, агар енгил формаси бўлса лейкозга хос бласт ҳужайралар ўчоқли кўринишда тўпланган, оғир формасида эса суяк қўмигининг деярлик барча соҳасини эгаллаб, диффуз ҳолда инфильтрацияланган. Кўпинча қон қуйилиш ўчоқлари, некрозлар, суяк қўмиги бошқа ҳужайраларининг гипоплазияси аниқланади.