

ОНКОЛОГИЯ

УДК: 616-006.441:616.9:613.017.1

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В ИССЛЕДОВАНИИ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ НА ФОНЕ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

Тилляшайхов М.Н., Абдиганиева С.Р.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии

ХУЛОСА

Вирус билан боғлиқ онкогенез муаммоси жуда долзарб бўлиб, вирусолог, юқумли касалликлар бўйича мутахассислар, эпидемиологлар, онкологлар ва бошқа мутахассисларда илмий ва амалий қизиқиш уйғотмоқда. ЭБВ инфекциясининг кенг тарқалиши ва вируснинг онкоген салоҳияти Эпштейн-Барр вирусини Африкада Беркитт лимфома ҳужайраларининг таркибида қашф этилишидан буён ушбу инфекцияга яқин эътиборни тушунтиради. Маълумки, ЭБВ инфекциясининг клиник қўринишлари хилма-хилдир - инфекция мононуклеоздан то неоплазма ва лимфомаларгача. ЭБВ эпителиал ҳужайралар, В-лимфоцитлар ва моноцитларга юқори тропикка эга, шунинг учун иммунодиагностика бу патологияда бирламчи қадриятлардан биридир.

Калим сўзлар: иммунологик диагностик усуллар, иммунитет, иммунокомпетент ҳужайралар, Неходжкин лимфомаси, вирус диагностикаси, герпетик вируслар.

Инфекционный генез имеют 18% злокачественных опухолей и в частности лимфомы, немаловажная роль в развитии которых отводится вирусу Эпштейна – Барра (ВЭБ). Для назначения адекватного лечения больным 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.

В настоящее время роль вируса Эпштейна – Барра в развитии некоторых лимфом и лимфопролиферативных заболеваний не вызывает сомнений [2,5,9]. В

SUMMARY

The prognosis and treatment of patients with herpetic neoplasms depends not only on the exact morphological classification of the tumor, but also on the detection of the virus, which is confirmed by the ineffectiveness of standard methods of treatment for most patients. Recent studies have shown the success of immunotherapy in the chronic course of the Epstein-Barr virus, which consists in regulating the adaptive cell system in the treatment of such patients. Given the conflicting data in the immunologic diagnosis of lymphomas and the assessment of adaptive immunity parameters, great interest is being directed towards the study of adaptive immunity units.

Key words: immunological diagnostic methods, immunity, immunocompetent cells, non-Hodgkin lymphoma, virus diagnostics, herpetic viruses.

последние годы вызываемые ВЭБ лимфомы все чаще стали диагностироваться у пациентов без выраженного иммунодефицита [1,4,9,12]. Углубление знания биологии лимфом и выяснение роли ВЭБ в их патогенезе приведет к улучшению терапии и развитию новых клеточных видов терапии [7,9,11].

Так, 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 – Барра в культуре клеток африканской лимфомы Беркитта (ЛБ) [4,9]. Известно, что клинические проявления ВЭБ-инфекции многообразны: от инфекционного мононуклеоза (ИМ) до новообразований. ВЭБ тропен к эпителиальным клеткам, В-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), непониженными РНК (EBER-1, EBER-2) и BARTs молекулами), ВЭБ сохраняет геном и ускользает от иммунологического контроля [8,9,11]. Превышение концентрации EBER свыше 106 копий на инфицированную клетку значительно увеличивает риск неопластической трансформации в латентной фазе инфекционного процесса [5,9,10,11].

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 пожилых; латентность III типа, характеризующая экспрессией всего набора из девяти латентных белков ВЭБ, наблюдается при лимфопролиферативных поражениях, возникающих у пациентов с тяжелым иммунодефицитом (после трансплантации паренхиматозных органов или стволовых клеток, ВИЧ-инфекции). Тип латентности определяет восприимчивость инфицированных клеток к различным иммунотерапевтическим тактикам.

Индукцированные 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, недоедания, потреблении пищи, содержащей канцерогены) и иммунодефицита (ВИЧ-инфекция, трансплантация) [3,6,7,12]. Известно, что 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 Рида – 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 диагностики. Основными из них являются серологические исследования и определение ВЭБ нагрузки, позволяющие дифференцировать «здоровых» носителей и 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 [3,4,11]. Для обнаружения ВЭБ в опухолях использу-

ют антитела к EBNA (реакция иммунофлюоресценции) и LMP-1 (метод мембранного или цитоплазматического иммуногистохимического окрашивания), реакцию гибридизации *in situ* РНК для выявления EBER и/или молекулярные исследования, например, саутерн-блот гибридизация и полимеразноцепная реакция (ПЦР).

Идентификация ВЭБ в опухолевых клетках крайне неэффективна 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 [2,3,7,11].

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 [1,5]. Следует подчеркнуть, что проявления ВЭБ опухолей вариабельны, 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 [1,9].

У иммунокомпетентных пациентов ВЭБ может быть ассоциирован со следующими вариантами В-клеточных лимфом:

1. Лимфома Беркитта – 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. S.H. Swerdlow и соавт. [24], 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 [9]. 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 I типом латентности с экспрессией EBNA-1 и EBER без экспрессии латентных мембранных белков, например, LMP-1 [2,7].

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-ю 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 [2,9]. ЛБ дифференцируют с низкодифференцированными неходжкинскими лимфомами (лимфобластной и плазмобластной лимфомами), примитивными нейроэктодермальными опухолями (ПНЭО)/саркомой Юинга и рабдомиосаркомой. Дифференциальная диагностика между В-ДКЛ и ЛБ имеет принципиальное значение, поскольку применяется разное лечение [3,5,6,9]. Лечение ЛБ, как правило, включает высокоинтенсивную кратковременную комбинированную иммунохимиотерапию. Был предложен новый подход к лечению – высокоэффективная комбинированная терапия DA-EPOCH-R, отличающаяся низкой токсичностью.

2. Диффузная В-крупноклеточная лимфома (В-ДКЛ). Среди иммунокомпетентных пациентов ВЭБ-позитивная В-ДКЛ выявляется только у 10%. Недавно было описано 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 (у большинства 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 Т. Оуата (2003), у больных LMP-1 ВЭБ выявляется в большинстве случаев, EBNA-2 – только в 25-35%. Опухоль имеет высокий индекс пролиферации, а опухолевые клетки положительны на пан-В-лимфоцитарные маркеры (CD20 может утрачиваться) и вариабельно положительны

на CD30 [2,6]. Морфологическая и иммуногистохимическая картина В-ДКЛ схожа с ВИЧ-индуцированной лимфопролиферативной болезнью. В-ДКЛ, ассоциированная с хроническим воспалением (второй тип ВЭБ-позитивной В-ДКЛ), чаще поражает полости тела и является агрессивной лимфомой 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 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 Рида – Штернберга, являются ВЭБ-положительными в 40% случаев и демонстрируют II тип латентности. Чаще ВЭБ вызывает классическую ходжкинскую лимфому, как правило, смешанного клеточного подтипа [11], 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 с 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 [4,7].

4. НК и Т-клеточные лимфомы. Некоторые ва-

рианты НК и Т-клеточных лимфом также связаны с ВЭБ-инфекцией: периферические Т-клеточные лимфомы, ангиоиммуобластная 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 (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. Чаще 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 [4,5,8,12].

Следовательно, нет единого мнения относительно оптимального лечения экстранодальной НК/Т-клеточной лимфомы. Может применяться лучевая терапия, комбинация L-аспарагиназы с метотрексатом и дексаметазоном [11]. Ангиоиммуобластная Т-клеточная лимфома (Т-АИЛ) относится к периферическим Т-клеточным лимфомам (Т-ПЛ), в большинстве случаев ВЭБ-положительным. Предполагаемым клеточным источником Т-АИЛ считаются CD4+Т-лимфоциты герминативных центров – фолликулярные Т-хелперы.

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. Опухоль проявляется генерализованной лимфаденопатией в сочетании с признаками, указывающими на аутоиммунное заболевание (лихорадка, гиперэозинофилия, зудящая экзантема, поликлональная гипер-гаммаглобулинемия, 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 при стандартных подходах к лечению неутешителен. Перспективно применение циклоспорина и алемтузумаба, однако схемы ведения больных не стандартизированы [6,9].

Общепризнанно, что больные с врождёнными, приобретёнными или ятрогенными дефектами клеточного звена иммунитета (особенно после перенесённой трансплантации, на фоне ВИЧ-инфекции) имеют существенно более высокий риск развития ВЭБ лимфопролиферативных расстройств, среди

которых рассматриваются следующие: 1. Посттрансплантационное лимфопролиферативное поражение (ПТЛП) – гетерогенная группа лимфопролиферативных поражений (от доброкачественной поликлональной лимфоидной или плазмацитарной 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 в трети случаев Т-клеточная ПТЛП является ВЭБ-негативной; при этом ПТЛП регистрируется преимущественно у взрослых, развивается позднее, чем у ВЭБ-положительных пациентов. ПТЛП обычно развиваются в течение года после трансплантации, реже – спустя много лет. Время развития ПТЛП зависит от вида трансплантата, типа, интенсивности и продолжительности иммуносупрессивной терапии [3,5,8,10]. ПТЛП демонстрирует III тип латентности. Полагают, что ПТЛП развивается в результате ВЭБ-индуцированной трансформации В-лимфоцитов в условиях ятрогенной иммуносупрессии [2,26]. Клинически ПТЛП может протекать с поражением лимфатических узлов или в виде экстранодальной формы с поражением желудочно-кишечного тракта, лёгких, печени, ЦНС и аллотрансплантата.

Аллотрансплантат вовлекается в патологический процесс, как правило, при ВЭБ-положительных ПТЛП. Обнаружение EBЕR-положительных клеток помогает отличить ПТЛП от реакции отторжения аллотрансплантата. 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 иммуобластную цитоморфологию, почти в 100% случаев ВЭБ-положительны и экспрессируют LMP-1 и EBNA-2 [4,6,9,21,23]. 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 ро-

сту, образованию множественных очагов и имеют еще более неблагоприятный прогноз по сравнению с лимфомой у иммунокомпетентных пациентов [1,24]. 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 [9,20,24].

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 ПВЛ, как правило, лишены антигенов В- и Т-лимфоцитов (нулевой клеточный фенотип), но могут экспрессировать CD30, EMA, антигены плазматических клеток (CD38, CD138, MUM1) и HHV-8 (LNA-1) [11,21]. 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 вариательной 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. Маркёры плазматических клеток положительны. ПБЛ является вариательно положительной или отрицательной в отношении CD45, CD20 клеток и гена PAX5, необходимого для развития и

созревания В-лимфоцитов. В диагностическом отношении высокой информативностью для выявления EBER обладает метод гибридизация *in situ*. Точная роль ВЭБ в лимфомагенезе 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 лимфомагенеза [2,15,18,20]. Большинство случаев ПБЛ диагностируются на поздних стадиях. Прогноз неблагоприятный.

5. Лимфоматоидный гранулематоз (ЛИГ) – ВЭБ-ассоциированный ангиоцентрический, ангиодеструктивный, экстра nodальный 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, вариательно 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 [7,9,18]. У иммунокомпрометированных/иммунодефицитных 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 ТЫБ-а (инфликсимаб, цертолизумаб пэгол, адалимумаб, этанер-цепт).

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 [6,16,19,24]. Кроме лимфопролиферативных процессов, с ВЭБ ассоциированы следующие варианты карцином: 1. Нозофарингеальная карцинома (НФК). Эндемичными по нозофарингеальной 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.

2. Лимфоэпителиальноподобная карцинома других органов. Связанная с ВЭБ лимфоэпителиальноподобная карцинома поражает желудок, пищевод, миндалины, слюнные железы, тимус и лёгкие [7,14,18,20]. С ВЭБ связывают два варианта рака желудка, а именно лимфоэпителиально-подобный (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.

В заключение следует отметить, что инфекционный генез имеют 18% злокачественных опухолей. Вирусу Эпштейна – Барра 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. Bayraktar S. et al. Primary CNS lymphoma in HIV

positive and negative patients: comparison of clinical characteristics, outcome and prognostic factors // *J. Neurooncol.* - 2011. - Vol. 101, №2. - P. 257-265.

2. Bird B.H. et al. Treatment and niology of Lymphomatoid Granulomatosis // *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. Das D.K. et al. Hodgkin's lymphoma: diagnostic difficulties in fine-needle aspiration cytology // *Diagn. Cytopathol.* - 2009. - Vol. 37. - P. 564-573.
5. Delecluse H. et al. Epstein-Barr virus-associated tumors: an update for the attention of the working pathologist // *J. Clin. Pathol.* - 2007. - Vol. 60. - P. 1358-1364.
6. Dogan A., Attygalle A.D., Kyriakou C., Dogan A. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma // *Brit. J. Haematol.* - 2003. - Vol. 121, № 5. - P. 681-691.
7. Dunleavy K. et al. MYC+Aggressive B-cell lymphomas: Novel therapy of untreated Burkitt lymphoma (BL) and MYC+Diffuse Large B-cell lymphoma (DLBCL) with DAEPOCH-R // *Ann. Oncol.* - 2011. - Vol. 22 (Suppl. 4). - Abstract 071.
8. Evens A.M. et al. Post-transplantation lymphoproliferative disorders: diagnosis, prognosis, and current approaches to therapy // *Curr. Oncol. Rep.* - 2010. - Vol. 12, №6. - P. 383-394.
9. Gerstner E., Batchelor T., Gerstner E. Primary nervous system lymphoma // *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. Jaccard A. et al. Efficacy of L-asparaginase with methotrexate and dexamethasone regimen) in patients with refractory or relapsing ex-tranodal NK/T-cell lymphoma, a phase 2 study // *Blood.* - 2011. - Vol. 117, №6. - P. 1834-1839.
12. Landgren O. et al. Risk factors for lymphoproliferative disorders after allogeneic hematopoietic cell transplantation // *Blood.* - 2009. - Vol. 113, №20. - P. 4992-5001.
13. Lau P. et al. Myopericytoma in patients with AIDS: a new class of Epstein-Barr virusassociated tumor // *Amer. J. Surg. Pathol.* - 2009. - Vol. 33. - P. 1666-1672.
14. Naresk K. Lymphoproliferative disorders in the immunosuppressed // *Diagn. Histopathol.* - 2009. - Vol. 16. -P. 206-215.
15. Ng W.K. et al. Nodal presentation of nasal-type NK/T-cell lymphoma: report of two cases with fine needle aspiration cytology findings // *Acta Cytol.* - 2003. - Vol. 47. - P. 1063-1068.
16. Pantanowitz L., Kuperman M., Goulart R. Clinical history of HIV infection may be misleading in cytopathology // *Cytojournal.* - 2010. - Vol. 7. - P. 7.

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

Удк: 618.19-006-008.9:57:612.017.1

ЗНАЧЕНИЕ ИММУННЫХ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В ОЦЕНКЕ ПОВЕДЕНИЯ ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Тилляшайхов М.Н., Алимходжаева Л.Т., Шомансурова Н.С., Нишанов Д.А., Закирова Л.Т.

Республиканский Специализированный Научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии Министерства Здравоохранения РУз

ХУЛОСА

C-r in situ ва фиброз– кистоз мастопатияни туғун шаклида фиброаденомага нисбатан тумор-инфильтрацияловчи $CD4^+$ Т-хелпер/индуктор лимфоцитларни сони $CD8^+$ Т-лимфоцитлардан кўндир, уларнинг $CD8/CD4$ солишмаси биргача етмайди. $CD4^+$ Т-лимфоцитларни кўпайиши башоратлашни ноҳақ омили ҳисобланади. Бу ҳолатни ўта хавфли саратони бор беморларнинг ўсма тўқималарида $CD8^+$ Т-лимфоцитлар миқдорини ва $CD8/CD4$ солишма кўрсаткичини ошириш усуллари ишлаб чиқиш имконини яратади ва исботлайди. $CD4^+$ Т-лимфоцитлар миқдорини ўсманинг тўқимасида ошириш башоратнинг салбий омилдир, ва бундай ҳодисаларни диагностика пайтида даволаш амалиётларни режалаштириш имконини беради, масалан иммунотерапевтик ва ноадъювант тартибда. Яллигланиш инфильтрациясини ўзгариши ва Тх1 ёки Тх2 иммун жавобини аниқланишига қараб касалликни ривожланиш ва кечишини хавф омили деб ҳисоблаш мумкин.

Калит сўзлар: сўт безини саратони, сўт безини саратонидан олдинги касалликлар, молекуляр- генетик омиллар, онкология, яллигланиш.

SUMMARY

It was shown that among tumor-infiltrating lymphocytes, $CD4^+$ T-helpers / inducers predominate over cytotoxic $CD8^+$ T-lymphocytes, and the $CD8 / CD4$ ratio does not reach unity, which is observed against the background of C-g in situ and fibrocystic mastopathy of the nodular form compared with data for fibroadenoma. It is believed that the predominance of $CD4^+$ T-lymphocytes is a factor of poor prognosis. This fact can be considered as a rationale for the development of methods for increasing the levels of $CD8^+$ T-cytotoxic lymphocytes and the $CD8 / CD4$ ratio in the tumor tissue of patients with a more malignant process. According to modern concepts, patients with a pronounced predominance of $CD4^+$ T-lymphocytes in tumor tissue are characterized by a poor prognosis. The analysis of these cases at the stage of diagnosis allows planning therapeutic measures, for example, immunotherapeutic measures in a neoadjuvant mode. Thus, changes in the nature of inflammatory infiltration and determination of the Th1 or Th2 immune response can be considered as one of the risk factors for the development and progression of the disease.

Key words: breast cancer, precancerous diseases of the mammary glands, molecular genetic markers, oncology, inflammation.