ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА,

АССОЦИИРОВАННОЙ С ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА – БАРР

Вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ) после первичного инфицирования способен длительно латентно персистировать в В-лимфоцитах. При дефекте иммунологического контроля утрачивается функция распознавания ВЭБ-инфицированных клеток, создаются условия для их неограниченной пролиферации с возможностью формирования доброкачественных и злокачественных новообразований лимфоидного, эпителиального и мезенхимального происхождения. Лимфома Ходжкина крайне редко встречается у детей в возрасте младше 5 лет. Особенностью представленного случая ВЭБ-ассоциированной лимфомы Ходжкина является ранняя манифестация заболевания на фоне отсутствия классических маркеров ВЭБ-инфекции. Верифицировать диагноз удалось только на основании иммуногистохимического исследования.

Ключевые слова: вирус Эпштейна – Барр, иммунодефицит, лимфома Ходжкина, дети.

CHERNOVA T.M., PhD in medicine, YAKOVLEVA T.B.

DIFFICULTIES OF DIAGNOSTICS OF HODZHKIN LYMPHOMA ASSOCIATED WITH EPUSHTAIN-BARR VIRUS

The Epstein – Barr virus (EBV) after initial infection is latently persist in B-lymphocytes. With defect of immunological control, the function of recognizing EBV-infected cells is lost, conditions are created for their unlimited proliferation with the possibility of forming benign and malignant neoplasms of lymphoid, epithelial and mesenchymal origin. Hodgkin's lymphoma is extremely rare in children younger than 5 years old. A feature of the presented case of EBV-associated Hodgkin's lymphoma is an early manifestation of the disease on the background of the absence of classic markers of EBV-infection. Verification of the diagnosis was possible only on the basis of immunohistochemical research.

Keywords: Epstein – Barr virus, immunodeficiency, Hodgkin's lymphoma, children.

В настоящее время до 80–90% населения земного шара инфицировано вирусом Эпштейна – Барр (ВЭБ, EBV). В социально неблагополучных и густонаселенных регионах большинство детей заражается уже в раннем и младшем возрасте. Основной путь передачи ВЭБ – воздушно-капельный (через загрязненную вирусом слюну). Возможно заражение контактно-бытовым (через руки и предметы обихода), трансфузионным (при переливании донорской крови), трансплацентарным, половым путями [1].

Вирус Эпштейна – Барр путем трансцитоза через специфический поверхностный рецептор CD21+ проникает в эпителий ротоглотки и миндалины и далее в лимфоидную ткань, избирательно инфицируя В-лимфоциты [2, 3]. В ядре клетки-хозяина ДНК ВЭБ может формировать кольцевую структуру – episому или встраиваться в геном, вызывая хромосомные нарушения [4]. Посредством вирус-зависимой клеточной пролиферации увеличивается количество пораженных В-клеток с измененными морфологическими и функциональными свойствами, содержащих несколько генокопий ВЭБ. Возможны два пути дальнейшего внутриклеточного существования ВЭБ: латентный, когда вирус может длительно персистировать в В-лимфоцитах, или литический, приводящий к активному разрушению клетки-хозяина и выбросу в кровь новых вирусных генераций [5].

Латентное существование ВЭБ обусловлено его возможностью нарушать работу важнейших механизмов противовирусной защиты. Синтезируя белки, среди кото-

рых имеются аналоги человеческих интерлейкинов и их рецепторов (например, ИЛ-10-подобный и ВЛЗ-белки), вирус блокирует запрограммированную гибель инфицированных клеток (апоптоз) [6]. Эти трансформированные клетки распространяются лимфо- и гематогенно по всему организму. Длительная персистенция вируса в В-лимфоцитах, эпителиоцитах тонзиллярных крипт, назофарингеальной области и слюнных желез, способствует развитию иммунодефицитного состояния с возможностью формирования доброкачественных и злокачественных новообразований лимфоидного, эпителиального и мезенхимального происхождения [7].

Литический путь возможен при ослаблении иммунологического контроля, под действием острой бактериальной или вирусной инфекции, вакцинации, стрессов и др. При этом вирусные частицы из места первичной репликации (лимфоглоточное кольцо) массово поступают в кровоток и в дальнейшем проникают в различные органы, преимущественно лимфоретикулоэндотелиальной системы (лимфоузлы, печень, селезенку). В организме иммунокомпетентного человека инфекционный процесс и формирование иммунного ответа протекают бессимптомно или в стертой форме (в виде незначительных признаков ОРВИ). У лиц с иммунодефицитом развивается типичная клиническая картина инфекционного мононуклеоза. К тому же размножение ВЭБ усугубляет вторичное иммунодефицитное состояние, что способствует наложению вторичной бактериальной инфекции.

В процессе элиминации вируса участвуют гуморальные и клеточные механизмы. При первичной инфекции образуются специфические антитела к важнейшим антигенам ВЭБ – капсидному (VCA), раннему (EA), ядерному (NA). Основным механизмом клеточной защиты является активация и увеличение количества специфических цитотоксических Т-клеток (CD8+ лимфоцитов), вызывающих деструкцию зараженных клеток. Как и другие герпесвирусы, ВЭБ характеризуется высокой изменчивостью, что позволяет ему защищаться от синтезированных ранее специфических иммуноглобулинов. Иммунная система не может обеспечить полную элиминацию вируса Эпштейна – Барр, и он остается пожизненно латентно персистировать в В-лимфоцитах с возможностью реактивации в любой момент [8].

В процессе заболевания появляются Т-клетки памяти, ограничивающие в дальнейшем размножение инфицированных В-лимфоцитов. При дефекте Т-звена иммунитета утрачивается функция распознавания ВЭБ-инфицированных клеток (ускользание от иммунного надзора), начинается неограниченная пролиферация В-клеток, что приводит к развитию лимфопролиферативных заболеваний (лимфом). В развитии ВЭБ-ассоциированных новообразований важную роль играет иммуносупрессия (первичные иммунодефициты, вторичные иммунодефициты на фоне вирусных инфекций или иммуносупрессивной терапии) [9].

Выделяют две основные группы лимфом: лимфома Ходжкина (лимфогранулематоз), удельный вес которой составляет 20–30%, и неходжкинские лимфомы (лимфома Беркитта, диффузная В-крупноклеточная лимфома, экстранодальные NK/Т-клеточные НХЛ и др.) [10].

В 1970–80 гг. A.S. Evans и N. Mueller показали, что риск заболевания лимфомой Ходжкина среди инфицированных ВЭБ в три раза выше по сравнению с неинфицированной популяцией, а манифестация клинических симптомов болезни сопровождается значительным повышением титров антител к VCA и NA вируса Эпштейна – Барр. В последующих работах с использованием молекулярных методов (полимеразная цепная реакция) было показано, что в 30–50% случаев злокачественные многоядерные клетки (клетки Березовского – Рид – Штернберга) содержат фрагменты генома вируса Эпштейна – Барр. При этом ВЭБ-позитивные клетки, содержащие вирус в латентном состоянии, экспрессируют латентный мембранный протеин (LMP). Коэкспрессия LMP1 и LMP2, возможно, играет решающую роль в развитии ВЭБ-ассоциированной лимфомы Ходжкина – предотвращает гибель инфицированных В-клеток и способствует их превращению в клетки Ходжкина и Березовского – Рид – Штернберга [11].

На ранних стадиях лимфома Ходжкина не имеет специфических признаков. В 60–75% случаев процесс начинается с увеличения шейно-надключичных лимфатических узлов, без нарушения самочувствия больного. У 15–20% больных заболевание начинается с увеличения лимфатических узлов средостения, крайне редко (1–7%) – забрюшинных (парааортальных) лимфоузлов. В 5–10% случаев процесс дебютирует с лихорадки, лейкопении и

анемии. Лихорадка в виде ежедневных кратковременных подъемов обычно переносится больным легко и хорошо купируется нестероидными противовоспалительными средствами [12].

В период развернутых клинических проявлений лимфатические узлы постепенно увеличиваются и сливаются в крупные конгломераты. За счет роста узлов средостения возможно прорастание опухоли в легкие, сердце, пищевод, трахею. Примерно у 20% больных выявляются рентгенологические признаки поражения костной системы. Чаще поражаются позвонки, грудина, кости таза, ребра, реже – трубчатые кости. Вовлечение в патологический процесс костного мозга обычно проявляется снижением количества лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови, гипохромной анемией. Возможен инфильтративный рост лимфомы в селезенку, печень, центральную нервную систему, почки, молочные железы, яичники, вилочковую железу, щитовидную железу [13].

Вирус Эпштейна – Барр путем трансцитоза через специфический поверхностный рецептор CD21+ проникает в эпителий ротоглотки и миндалин и далее в лимфоидную ткань, избирательно инфицируя В-лимфоциты

Диагноз устанавливается только в случае обнаружения специфических многоядерных клеток (Березовского – Рид – Штернберга) при гистологическом исследовании биоптатов пораженных лимфатических узлов или опухолей. В сложных случаях проводится иммунофенотипирование – обнаружение с помощью моноклональных антител специфических маркеров (рецепторов, антигенов и других молекул) на мембране и/или в цитоплазме опухолевых клеток. Для определения стадии патологического процесса дополнительно проводят рентгенографию легких (обязательно в прямой и боковой проекциях); компьютерную томографию средостения и брюшной полости; ультразвуковое исследование всех групп периферических, внутрибрюшных и забрюшинных лимфатических узлов, печени и селезенки; трепанбиопсию подвздошной кости (для исключения поражения костного мозга); при показаниях – рентгенографию костей.

Особую трудность для диагностики представляют атипичные латентные формы ВЭБ-инфекции, которые протекают без характерных клинических симптомов, с отсутствием атипичных мононуклеаров в периферической крови.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В связи с вышеизложенным представляем клиническое наблюдение случая ВЭБ-ассоциированной лимфомы Ходжкина у ребенка 4 лет.

Дима Б. поступил в клинику СПбГПМУ с диагнозом «Патологическое образование забрюшинного пространства. EBV-ассоциированное лимфопролиферативное заболевание? Носитель нефростомы слева».

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от первой беременности, которая протекала на фоне угрозы прерывания, хламидиоза, острой респираторной инфекции. Роды на 34–35 неделе. Вес при рождении – 2200 г, длина – 47 см, окружность головы – 31,5 см, окружность груди – 29 см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. К груди приложен в первые сутки. Диагноз при рождении «Недоношенность 34–35 недели. Морфофункциональная незрелость».

Рос по возрасту. С 2 месяцев состоял на диспансерном учете у гематолога с диагнозом гипохромная анемия, при ЭхоКГ в 2 месяца выявлен порок сердца (открытое овальное окно), в 8 месяцев выявлена задержка нервно-психического развития, с 1 года наблюдался неврологом с диагнозом «Пирамидная недостаточность, глиозно-кистозные изменения в коре головного мозга». Из перенесенных заболеваний: кандидоз слизистых рта, частые ОРВИ, бронхит, ротавирусная инфекция (гастроэнтерит).

Таким образом, по данным акушерского анамнеза и клинико-лабораторным данным, у ребенка имеются признаки внутриутробной инфекции, этиологическая верификация и определение стадии инфекционного процесса не проводились.

Настоящее заболевание началось остро 10.08.2016 с повышения температуры тела до 39,0 °С, других жалоб не было. Получал противовирусную и жаропонижающую терапию, без эффекта.

30.08 по данным УЗИ органов брюшной полости и почек выявлено объемное образование забрюшинного пространства. Госпитализирован в Нижневартонскую ОКБ, где при осмотре отмечалось увеличение периферических лимфоузлов до 1 см в диаметре, гепатомегалия до +2 см из-под края реберной дуги. На компьютерной томографии области брюшной полости выявлено множество увеличенных забрюшинных и тазовых лимфоузлов неправильной формы с четкими неровными контурами, без признаков инфильтрации окружающих тканей, неоднородной структуры, склонных к слиянию с формированием конгломератов различных форм и размеров, с неоднородным накоплением контрастного вещества. Гидронефроз слева на фоне внешнего сдавления верхней трети левого мочеточника II степени.

На ранних стадиях лимфома Ходжкина не имеет специфических признаков. В 60–75% случаев процесс начинается с увеличения шейно-надключичных лимфатических узлов, без нарушения самочувствия больного

17.10 выполнена диагностическая лапаротомия. По заключению ФНКЦ ДГОИ им. Д. Рогачева: ткань лимфатического узла с тотально стертой структурой, клеточный состав представлен полиморфным инфильтратом с крупными клетками с обильной цитоплазмой, бобовидным ядром и крупным центральным ядрышком. При иммуногистохимическом исследовании обнаружены В-лимфоциты с коэкспрессией EBV и позитивным сигналом EBER. По

результатам исследования выявлены признаки EBV-ассоциированного лимфопролиферативного заболевания, с возможной злокачественной трансформацией в лимфому Ходжкина. Признаков эпителиальной, нейрональной опухоли не выявлено.

20.10 обследован на герпесвирусы: ДНК ВЭБ и вируса герпеса (ВГ) 6-го типа в крови и слюне не обнаружено, вирус простого герпеса (ВПГ) 1+2 типа не определяли. В то же время методом ПЦР в крови выявлена ДНК цитомегаловируса (15 клеток/105 копий). Получил противовирусную терапию (ацикловир), по окончании которой получен отрицательный результат ДНК ЦМВ в крови методом ПЦР.

С 10.11.16 по 28.11.16 переведен для обследования в ФГБУ «РДКБ» в отделение клинической иммунологии и ревматологии. В виду ранней манифестации ВЭБ-ассоциированного лимфопролиферативного заболевания исключен первичный иммунодефицит и х-сцепленный лимфопролиферативный синдром. По заключению консилиума из-за распространенности процесса и риска тяжелых послеоперационных осложнений проведение радикальной операции невозможно. С целью коррекции уродинамики наложена нефростома слева. Принимая во внимание отсутствие злокачественной трансформации образования, от химиотерапии опухоли решено воздержаться. Рекомендовано наблюдение в динамике.

В декабре 2016 г. обследован повторно. Отмечена положительная динамика в виде нормализации температуры тела, уменьшения размеров забрюшинных и тазовых лимфоузлов (по данным КТ-исследования). Однако сохранялись периферическая лимфаденопатия до 1 см в диаметре, гепатомегалия до +2 см из-под края реберной дуги.

С февраля 2017 – ухудшение состояния в виде периодической лихорадки до 38,6 °С, при КТ-исследовании выявлено резкое увеличение конгломератов забрюшинных лимфоузлов со сдавлением мочевого пузыря.

Для проведения дополнительного обследования и решения вопроса об оперативном лечении 27.02.17 госпитализирован в клинику СПбГПМУ. При поступлении: самочувствие удовлетворительное. Постоянный субфебрилитет. Кожные покровы обычной окраски. Зев спокойный. Тоны сердца ясные, ритмичные. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Пальпаторно по средней линии на уровне пупка нечетко определяется плотное, малоподвижное опухолевидное образование без четких контуров, безболезненное. Поясничная область симметричная, безболезненная. Слева имеется функционирующая нефростома, оттекает светло-желтая моча без патологических примесей. Стул оформленный.

При УЗИ органов брюшной полости выше мочевого пузыря вплотную к его стенке определяется нодулярное образование 4,32 x 4,39 x 3,42 см неоднородной плотности, умеренно васкуляризированное. Ниже левой почки в забрюшинном пространстве определяется конгломерат из трех узлов сходной структуры общим размером 7,09 x 3,55 см.

По результатам контрольной мультиспиральной компьютерной томографии области живота и малого таза с внутривенным контрастированием (оптирей) получена отрицательная динамика: определяется множество узловых объемных образований, расположенных преимущественно забрюшинно вокруг и вдоль нижней полой вены, аорты, ее ветвей (почечных артерий) и подвздошных сосудов, в воротах печени и селезенки с диффузным увеличением размеров патологических образований на 1–2 мм.

Повторно обследован на герпесвирусы: в крови IgM и IgG к ВЭБ отрицательны, выявлены IgG к ВПГ I+II типа и IgG к ЦМВ, в моче – ДНК ЦМВ методом ПЦР. Отрицательный результат ДНК ЦМВ в крови методом ПЦР позволил исключить реактивацию ЦМВИ. По результатам лабораторных данных на момент обследования у ребенка диагностирована латентная сочетанная герпесвирусная инфекция (ЦМВ + ВПГ I + II типа).

С диагностической целью (лимфопролиферативное заболевание? зрелая нейрогенная опухоль?) проведена ревизия брюшной полости и забрюшинного пространства. При иммуногистохимическом исследовании ткани опухоли выявлена выраженная экспрессия ВЭБ в крупных, местами многоядерных, клетках неправильной формы с обширной цитоплазмой и крупными ядрами неправильной формы, что позволило верифицировать ВЭБ-инфекцию, а патологическое образование как ВЭБ-ассоциированную лимфому Ходжкина. Для дальнейшего лечения переведен в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У большинства больных лимфой Ходжкина имеется повышенное количество антител к ВЭБ. Кроме того, достаточно информативным методом диагностики и контроля является определение уровня ДНК ВЭБ в плазме больных с лимфоидными опухолями [14]. Так, было показано, что уровни ДНК ВЭБ в плазме больных ВЭБ-ассоциированными лимфомами коррелируют с клиническим течением. У больных в состоянии ремиссии ДНК ВЭБ в плазме не выявлялась, а у пациентов с резистентным течением опухоли оставалась на определяемом

уровне [15]. Трудность диагностики в представленном наблюдении заключалась в том, что у ребенка при повторных обследованиях на фоне роста лимфоидного образования отсутствовали классические маркеры ВЭБ-инфекции (ДНК ВЭБ в крови и слизи из зева, специфические IgM и IgG в крови). ВЭБ-инфекция была верифицирована только на основании иммуногистохимического исследования.

У большинства больных лимфой Ходжкина имеется повышенное количество антител к ВЭБ. Кроме того, достаточно информативным методом диагностики и контроля является определение уровня ДНК ВЭБ в плазме больных с лимфоидными опухолями

Лимфома Ходжкина у детей имеет два возрастных пика заболеваемости: 5–7 лет и 13–15 лет, в возрасте младше 5 лет болезнь встречается крайне редко [16]. Особенностью данного случая является развитие заболевания у ребенка младшего возраста на фоне иммунной дисфункции, обусловленной латентным инфицированием (бессимптомным вирусоносительством) ВЭБ в сочетании с персистирующей герпесвирусной инфекцией (ЦМВ + ВПГ1 + 2 типов). От момента инициации опухоли до начала клинических проявлений обычно проходит до 10 лет. Исходя из этого, в нашем наблюдении инфицирование герпесвирусами, наиболее вероятно, произошло внутриутробно, о чем свидетельствует наличие сформировавшихся к моменту рождения структурных пороков (открытое овальное окно, глиозно-кистозные изменения в коре головного мозга). Внутриутробное инфицирование плода создает предпосылки для развития иммунологической толерантности к герпесвирусам с формированием длительной персистенции и возможностью реактивации в постнатальном периоде. В силу иммуносупрессивного действия при длительной репликации ЦМВ и ВПГ способствуют возникновению (усугублению) иммунодефицита у детей, в связи с чем могут выступать в роли кофактора в развитии опухолевых процессов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тимченко В.Н., Чернова Т.М. Инфекционный мононуклеоз: проблемы диагностики и лечения. *TERRA MEDICA nova*, 2006, 1: 62–65.
2. Tanner J, Weis J, Fearon D et al. Epstein-Barr virus gp350/220 binding to the B lymphocyte C3d receptor mediates adsorption, capping, and endocytosis. *Cell*, 1987, 50(2): 203–13.
3. Connolly SA, Jackson JO, Jardetzky TS et al. Fusing structure and function: a structural view of the herpesvirus entry machinery. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2011, 9(5): 369–81.
4. Sakai Y, Ohga S, Tonegawa Y. Interferon-alpha therapy for chronic active Epstein-Barr virus infection. *Leuk. Res.*, 1997, 21(10): 941–50.
5. Prang NS, Hornef MW, Jaeger M et al. Lytic replication of Epstein-Barr virus in the peripheral blood: analysis of viral gene expression in B lymphocytes during infectious mononucleosis and in the normal carrier state. *Blood*, 1997, 49: 897–902.
6. Brander C, Walker BD. Modulation of host immune responses by clinically relevant human DNA and RNA viruses. *Current Opinion in Microbiology*, 2000, 3: 379–386.
7. Babcock GJ, Decker LL, Volk M et al. EBV persistence in memory B cells in vivo. *Immunity*, 1998, 9(3): 395–404.
8. Иванова В.В., Железникова Г.Ф., Аксенов О.А., Насыров Р.А. и др. Инфекционный мононуклеоз: клиника, патогенез, новое в диагностике и терапии. *Инфекционные болезни*, 2004, 4: 5–12.
9. Гурцевич В.Э. Роль вируса Эпштейна – Барр в онкогематологических заболеваниях человека. *Клиническая онкогематология*, 2010, 3: 222–234.
10. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Fourth Edition). IARC, 2008: 439 p.
11. Лимфома Ходжкина – причины, механизмы развития. http://meduniver.com/Medical/gematologia/limfoma_xodgkina.html.
12. Лимфома Ходжкина. <https://vianamed.com/limfoma-hodzhkina/>.
13. Ильин Н.В., Николаева Е.Н. Онкология. Лимфома. <https://radiomed.ru/publications/onkologiya-limfoma-0>.
14. Гурцевич В.Э. Вирус Эпштейна – Барр и классическая лимфома Ходжкина. *Клиническая онкогематология*. 2016, 9(2): 101–14.
15. Au WY, Pang A, Choy C et al. Quantification of circulating Epstein-Barr virus (EBV) DNA in the diagnosis and monitoring of natural killer cell and EBV-positive lymphomas in immunocompetent patients. *Blood*, 2004, 104(1): 243–9.
16. Журавель Е.А. Лимфома Ходжкина (лимфогранулематоз) у детей. <http://www.medicalj.ru/diseases/cancrology/1334-limfoma-khodzhkina-limfogranulematoz>.