

А.С. Наумова<sup>1</sup>, О.А. Тиганова<sup>1,2</sup>, К.Л. Кондратчик<sup>1,2</sup>**РОЛЬ ВИРУСА ЭПШТЕЙНА–БАРР В ПАТОГЕНЕЗЕ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА У ДЕТЕЙ**<sup>1</sup>ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ», <sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, РФ

В обзоре представлены современные данные об этиологической роли вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ) в патогенезе педиатрической лимфомы Ходжкина (ЛХ). Приведена обобщающая информация о структуре ВЭБ и его онкогенном потенциале, освещены последние данные о повышенном риске развития ЛХ у детей после перенесенного ВЭБ-ассоциированного инфекционного мононуклеоза и при хронической активной ВЭБ-инфекции. Представлены сведения об эпидемиологии, патогенезе, морфологических и клинических вариантах ЛХ у детей по сравнению со взрослыми. Приведены результаты исследований лимфомогенеза ВЭБ-положительных вариантов ЛХ у детей, показана роль ВЭБ в процессе злокачественной трансформации опухолевых клеток ЛХ.

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

**Цит.:** А.С. Наумова, О.А. Тиганова, К.Л. Кондратчик. Роль вируса Эпштейна–Барр в патогенезе лимфомы Ходжкина у детей. *Педиатрия*. 2019; 98 (1): 178–185.

A.S. Naumova<sup>1</sup>, O.A. Tiganova<sup>1,2</sup>, K.L. Kondratchik<sup>1,2</sup>**THE ROLE OF EPSTEIN–BARR VIRUS IN THE PATHOGENESIS OF HODGKIN'S LYMPHOMA IN CHILDREN**<sup>1</sup>Morozov Children's City Clinical Hospital; <sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The review presents current data on the etiological role of the Epstein–Barr virus (EBV) in the pathogenesis of pediatric Hodgkin's lymphoma (HL). It provides summary information on EBV and its oncogenic potential, the latest data on the increased risk of developing HL in children after EBV-associated infectious mononucleosis and in chronic active EBV infection. It presents information on epidemiology, pathogenesis, morphological and clinical variants of HL in children compared to adults. The results of studies on lymphogenesis of EBV positive HL variants in children are presented, the role of EBV in the process of malignant transformation of HL tumor cells is demonstrated.

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

**Quote:** A.S. Naumova, O.A. Tiganova, K.L. Kondratchik. The role of Epstein–Barr virus in the pathogenesis of Hodgkin's lymphoma in children. *Pediatrics*. 2019; 98 (1): 178–185.

Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) – один из самых распространенных герпесвирусов человека, характеризующийся пожизненной персистенцией в инфицированных В-клетках. В классификации факторов различной природы, влияющих на канцерогенную активность по отноше-

нию к человеку, разработанной Международным агентством по изучению рака (МАИР) и принятой ВОЗ, ВЭБ относится к I классу канцерогенов [1]. Доказана роль ВЭБ в патогенезе таких новообразований, как лимфома Беркитта, лимфома Ходжкина (ЛХ), посттрансплантационная лим-

**Контактная информация:**

**Наумова Александра Сергеевна** – врач-детский онколог отделения онкологии и гематологии ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»  
Адрес: Россия, 119049, г. Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9  
Тел.: (906) 074-68-92,  
E-mail: alex.naumova@gmail.com  
Статья поступила 2.11.17,  
принята к печати 20.06.18.

**Contact Information:**

**Naumova Alexandra Sergeevna** – doctor-pediatric oncologist of the oncology and hematology department, Morozov Children's City Clinical Hospital  
Address: Russia, 119049, Moscow, 4<sup>th</sup> Dobryninsky per., 1/9  
Tel.: (906) 074-68-92,  
E-mail: alex.naumova@gmail.com  
Received on Nov. 2, 2017,  
submitted for publication on Jun. 20, 2018.

фома [2]. Все ВЭБ-ассоциированные лимфомы занимают особое место в структуре заболеваемости и смертности детей от злокачественных новообразований.

Следует отметить, что для возникновения ВЭБ-ассоциированной ЛХ у пациентов детского возраста необходимы определенные условия. Особенного внимания заслуживает связь ВЭБ-инфекции и обусловленного ВЭБ инфекционного мононуклеоза (ИМ) с последующим развитием ЛХ. В литературном обзоре осуществлена попытка проанализировать результаты исследований лимфогенеза ВЭБ-положительных вариантов ЛХ у детей и рассмотреть роль ВЭБ в процессе злокачественной трансформации опухолевых клеток ЛХ.

### Характеристика ВЭБ

ВЭБ относится к семейству *Herpesviridae*, подсемейству *Gamma herpesvirinae*, роду *Lymphocryptovirus*, виду *Human herpesvirus 4*. Уникальными биологическими свойствами всех герпесвирусов человека является способность к персистенции и латенции в организме инфицированного человека.

ВЭБ носит убиквитарный характер распространения, более 90% взрослого населения планеты к 35 годам имеют антитела к ВЭБ и являются вирусоносителями [3].

ВЭБ передается воздушно-капельным, контактным и трансплацентарным путем. Основным является воздушно-капельный путь – как правило, вирус обнаруживается в слюне. ВЭБ относится к так называемым вирусам «поцелуя», чем объясняется его широкое распространение. Механизм инфицирования детей раннего возраста остается неясным, скорее всего, учитывая пути передачи вируса, они инфицируются от родителей или членов семьи-носителей ВЭБ [4].

При первичном инфицировании проникновение вирусного нуклеокапсида в эпителиальные клетки ротоглотки происходит посредством трансцитоза. В эпителиоцитах происходит первичная репликация вируса. После этого инфицируются В-лимфоциты Вальдеерового кольца, которые впоследствии поступают в кровотока. Проникновение ВЭБ в В-лимфоциты осуществляется через рецептор этих клеток CD21 — рецептор к С3d-компоненту комплемента [5]. В ядре клетки-хозяина ДНК ВЭБ формирует кольцевую структуру (эписому) либо встраивается в геном, вызывая хромосомные нарушения. В настоящее время остается неясным, какие именно В-клетки являются мишенью ВЭБ: В-клетки, В-клетки памяти, плазматические клетки либо все перечисленные [6]. После инфицирования ВЭБ персистирует в 50% долгоживущих циркулирующих клеток памяти [7]. Дальнейшее внутриклеточное существование ВЭБ возможно в двух вариантах: по латентному (непродуктивному) или литическому (продуктивному) типу инфекции.

Долговременным резервуаром ВЭБ являются долгоживущие клетки памяти.

Инфицированные В-клетки памяти не имеют экспрессии большинства вирусных генов (тип латенции 0), что позволяет избежать иммунного распознавания Т-лимфоцитами. Активация ВЭБ-инфицированных клеток памяти приводит к их дифференцировке в плазматические клетки, этот процесс может запускать литический цикл ВЭБ и продуцировать новые вирусные частицы, выделяемые со слюной [8].

Первичное инфицирование в раннем детском возрасте часто протекает бессимптомно либо вызывает инфекцию в стертой форме, схожую с типичной клинической картиной ОРВИ. У детей первого года жизни крайне редко встречается ВЭБ-инфекция, что объясняется наличием пассивного иммунитета – циркулирующих материнских антител [9]. Однако если первичное инфицирование происходит в подростковом возрасте, в 30–70% случаев возникают клинические проявления ИМ [10].

ИМ – острое вирусное заболевание, возбудителем которого в 90% является ВЭБ. Также возбудителями ИМ могут быть следующие инфекционные агенты: цитомегаловирус, вирус герпеса 6-го типа, вирус иммунодефицита человека, аденовирусы и токсоплазма [11].

Основной симптомокомплекс заболевания складывается из следующих ведущих и наиболее часто встречающихся симптомов: лихорадка до 38–39 °С, увеличение лимфатических узлов всех периферических групп (преимущественно шейной группы), поражение ротоглотки (тонзиллит) и носоглотки, гепатоспленомегалия, количественные и качественные изменения мононуклеаров в периферической крови. Диагноз подтверждается позитивными серологическими тестами [12]. Выделяют две типичные разновидности начала клинической картины заболевания: для одной характерны тонзиллит и шейная лимфаденопатия; для второй – недомогание, миалгия, слабость.

Прогноз течения заболевания благоприятный, 80% пациентов выздоравливают через 2–3 недели [13].

Следует отметить, что риск развития ЛХ, ассоциированной с ВЭБ, значительно выше в первые 4 года после перенесенного ИМ; в течение последующих 10 лет риск снижается [14, 15]. Существуют две альтернативные гипотезы лимфогенеза относительно возникновения ВЭБ-ассоциированной ЛХ после перенесенного ИМ. Первая гипотеза заключается в том, что одновременно с сероконверсией у некоторых пациентов ВЭБ-инфекция протекает в форме ИМ и впоследствии возникает ЛХ. Вторая – в том, что такой этап патогенеза ИМ, как фолликулярная гиперплазия лимфатических узлов, инициирует развитие ЛХ [16, 17].

Отдельного внимания заслуживают пациенты с хронической активной ВЭБ-инфекцией (ХА ВЭБИ). ХА ВЭБИ определяется совокупностью следующих критериев [18, 19]:

1) прогрессирующие симптомы длительностью более 6 мес, сопровождающиеся постоянной

или волнообразной лихорадкой, лимфаденопатией (часто болезненной), гепатоспленомегалией, слабостью, миалгиями, артралгиями, головной болью, дискомфортом в горле. Указанные симптомы могут возникать с началом первичной ВЭБ-инфекции или при активации хронической инфекции. Активация хронической инфекции отражается в значительном повышении титра ранних антител к ВЭБ ( $VCA \geq 1:5120$ ,  $EA \geq 1:640$ ) или большой вирусной нагрузкой (ДНК ВЭБ в крови);

2) лимфоцитарная инфильтрация органов (лимфатические узлы, легкие, печень, ЦНС, костный мозг, глаза, кожа);

3) обнаружение ДНК и РНК ВЭБ и вирусных белков в тканях пораженных органов;

4) отсутствие иных иммуносупрессивных состояний.

При длительном течении могут развиваться такие жизнеугрожающие осложнения, как полиорганная недостаточность, ДВС-синдром, перфорация кишечника, аневризмы коронарных артерий, лимфомы, ВЭБ-ассоциированный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, тяжелые поражения ЦНС [20–22].

На сегодняшний день не существует общепринятых схем лечения ХА ВЭБИ. Ограниченную эффективность показали такие методы, как применение противовирусных агентов (ацикловир, валацикловир, ганцикловир), иммуномодулирующих препаратов (альфа-интерферон, интерлейкин 2), проведение химиотерапии (этопозид, преднизон, викрестин, циклофосфамид, доксорубин). В некоторых случаях проводились трансфузия аутологичных ВЭБ-специфических цитотоксических Т-лимфоцитов и сингенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, что позволяло достичь полной ремиссии заболевания [19, 20, 23].

Очевидно, что ведение пациентов с подтвержденной ХА ВЭБИ требует междисциплинарного подхода и взаимодействия таких специалистов, как педиатры, инфекционисты, иммунологи, гематологи с целью выбора наиболее оптимальной терапии и организации последующего наблюдения.

**Лимфома Ходжкина** — это злокачественное заболевание лимфатической системы с определенными клиническими, морфологическими и иммунологическими характеристиками. Опухоль возникает при нарушении нормального лимфопоэза в зародышевом центре лимфатического узла.

Первое описание заболевания было представлено в 1832 г. Томасом Ходжкиным. Он выделил в отдельное заболевание лимфатической системы совокупность таких симптомов, как генерализованная лимфаденопатия, поражение селезенки, не связанные с инфекцией, воспалением или метастазами других опухолей, общее истощение и упадок сил. Спустя 60–70 лет появилась морфологическая характеристика болезни: С.Я. Березовский (1890), К. Sternberg (1898) и D. Reed

(1902) описали крупные многоядерные клетки в пораженных лимфатических узлах [24, 25]. Эти клетки, являющиеся опухолевым субстратом болезни, впоследствии были названы клетками Ходжкина/Рид–Штернберга (Х/Р-Ш), а в России — клетками Березовского–Рид–Штернберга (БРШ) [26]. Предполагалась связь этого заболевания с туберкулезом, что нашло отражение в принятом в 1904 г. названии «лимфогранулематоз».

Таким образом, в течение длительного времени выдвигались гипотезы об инфекционной и аутоиммунной этиологии процесса, основанием для которых служила плеоморфная картина клеточной инфильтрации.

Трудности в установлении злокачественной природы ЛХ были обусловлены тем, что клетки БРШ не имеют аналогов в нормальном лимфопоэзе. В ранних исследованиях фенотипа опухолевых клеток ЛХ предполагалось, что их предшественниками являются макрофаги, дендритные клетки или гранулоциты [26]. И только осуществленная в 1994 г. идентификация клональной реаранжировки генов иммуноглобулина методом ПЦР в отдельных изолированных клетках БРШ доказала не только злокачественный характер клеток, но и их происхождение от В-клеток [27]. Свое современное патогенетическое название «лимфома Ходжкина» болезнь получила в 2001 г. [28].

Заболеваемость ЛХ по России составляет 5,1 случая на 100 000 населения в год, в странах Западной Европы — 3 случая на 100 000 населения в год, в Северной Америке — 2,4 случая на 100 000 населения в год [26, 29, 30]. Распределение дебюта заболеваемости по возрасту носит бимодальный характер с первым пиком заболеваемости в 15–30 лет и вторым — в возрасте старше 55 лет [31]. В структуре злокачественных новообразований у детей и подростков на долю ЛХ приходится 6%, при этом ЛХ составляет 50% всех лимфом у детей и подростков [32].

Согласно гистологической классификации ВОЗ 2008 г., идентичной как для пациентов детского возраста, так и для взрослых, выделяются два варианта ЛХ: классическая ЛХ (кЛХ) и ЛХ с нодулярным лимфоидным преобладанием (НЛПЛХ).

Морфологическим субстратом кЛХ являются большого размера многоядерные клетки БРШ и одноядерные клетки Ходжкина, в совокупности известные как клетки Ходжкина/Рид–Штернберга. Большинство клеток БРШ экспрессируют CD15 и CD30 (85 и 100% соответственно) [33]. Для НЛПЛХ типичны большие клетки лимфоидного преобладания (ЛП), также известные как лимфоцитарные и гистиоцитарные клетки (Л/Г) или «попкорн»-клетки. ЛП-клетки экспрессируют CD20, CD45, В-клеточные транскрипционные факторы OCT-2 и BOB, J-цепи [34].

Сравнительная характеристика морфологических, иммунофенотипических и цитогенетических отличий кЛХ и НЛПЛХ представлена в табл. 1.

Сравнение КЛХ и ЛХНЛП [50]

Классификация ВОЗ	Морфология/иммунофенотип опухолевых клеток	Статус инфицирования ВЭБ	Цитогенетика
Классическая ЛХ: нодулярный склероз, смешанно-клеточный вариант, лимфоидное истощение, лимфоидное преобладание	Типичные клетки БРП с иммунофенотипом CD20 <sup>-</sup> , CD30 <sup>+</sup> , CD40 <sup>-</sup>	Позитивный или негативный	Отсутствие экспрессии BCR Нефункциональные реаранжировки генов в вариабельном регионе тяжелых цепей иммуноглобулинов или потеря иммуноглобулин-специфических факторов транскрипции
ЛХ с нодулярным лимфоидным преобладанием	Атипичные «попкорн»-клетки с иммунофенотипом CD15 <sup>-</sup> , CD20 <sup>+</sup> , CD30 <sup>-</sup> , CD40 <sup>+</sup>	Негативный	Экспрессия BCR Функциональные реаранжировки генов иммуноглобулинов Признаки непрерывно происходящих соматических гипермутаций

Уникальной особенностью как кЛХ, так и НЛПЛХ является чрезмерно малое содержание злокачественных клеток в массе опухоли – менее 1% общей популяции. В опухолевый процесс вовлечены клетки воспаления и фиброза: малые лимфоциты, гистциты, нейтрофилы, эозинофилы, плазматические клетки и фибробласты [35]. Микроокружение опухолевых клеток ЛХ имеет две важные характеристики: во-первых, клетки микроокружения обеспечивают рост и стимуляцию опухолевых клеток; во-вторых, клетки микроокружения не способны уничтожить опухолевые клетки [36].

Опухолевые клетки обладают такими механизмами ускользания от иммунного надзора, как экспрессия иммуносупрессирующих цитокинов, индуцирующего апоптоз FAS-лиганда (FAS-L), лигандов запрограммированной смерти (PD-L1 и PD-L2), галектина-1. FAS-лиганд индуцирует апоптоз опухолеспецифичных цитотоксических Т-лимфоцитов, а галектин-1 способствует снижению инфильтрации опухолевого микроокружения CD8<sup>+</sup> эффекторными клетками, поддерживая тем самым иммунологическую толерантность к опухоли [37]. К тому же злокачественные клетки способны утрачивать экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости – HLA-антигенов 1-го класса, которые необходимы для их распознавания Т-клетками [38].

Существуют эпидемиологические особенности распределения ЛХ среди пациентов различных возрастных групп. НЛПЛХ у взрослых диагностируется в 5% случаев болезни [39], у детей и подростков – в 10–12% [40, 41]. Классическая ЛХ разделяется на следующие гистологические подварианты: нодулярный склероз (НСКЛХ), смешанно-клеточный вариант (СККЛХ), лимфоидное истощение (ЛИКЛХ) и лимфоидное преобладание (ЛПКЛХ) [42]. Вариант НС классической ЛХ является действительно преобла-

дающим во всех возрастных группах: 76% – у детей и подростков, 61% – у взрослых. Частота СККЛХ варьирует в зависимости от возраста пациентов: 22% – у детей младше года, 8,5% – у детей и подростков в возрасте 10–19 лет и 17% – у взрослых. При этом стоит заметить, что с возрастом вероятность развития СККЛХ возрастает. Варианты ЛПКЛХ и ЛИКЛХ достаточно редко диагностируются у пациентов всех возрастных групп. Вариант ЛПКЛХ встречается у детей с частотой 2,9%, у взрослых – 3,4%. Для ЛИКЛХ частота у детей составляет 0,3%, у взрослых – 1,7% [43].

Среди заболевших ЛХ детей младше 15 лет преобладают мальчики, в дальнейшем различие уменьшается. С возрастом наблюдается увеличение вероятности манифестации болезни на распространенной стадии (III–IV): 32% – дети, 50% – подростки, 55% – взрослые. Вместе с этим частота экстранодального поражения ниже у детей по сравнению с подростками и взрослыми. В-симптомы также чаще диагностируются у взрослых пациентов (48%), чем у детей и подростков (39%) [43, 44].

Клиническая картина кЛХ обычно характеризуется увеличением периферических лимфатических узлов, преимущественно шейных групп. Лимфаденопатия средостения характерна для гистологического варианта НСКЛХ и на момент диагностики наблюдается в 80% случаев [45]. 30–40% экстранодального поражения приходится на селезенку, 25% – на легкие и кости. Первичное поражение лимфатических узлов ниже диафрагмы встречается в 3–10% случаев [26].

Патологические цитокин-обусловленные симптомы ЛХ (В-симптомы) имеют большое значение в качестве свидетельства генерализации процесса и для оценки прогноза заболевания. К В-симптомам относятся необъяснимая лихорадка выше 38 °С, потеря 10% массы тела и

Сравнение эпидемиологических и клинических характеристик между различными возрастными группами пациентов с ЛХ (с изменениями по [58])

Характеристики	Педиатрическая ЛХ	ЛХ молодых взрослых	ЛХ пожилых людей
Возраст, годы	0–14	15–34	>35
Частота заболеваемости	6 на 1 000 000 в год	32 на 1 000 000 в год	28 на 1 000 000 в год
Превалирующий пол	Мужской	Женский (15–19 лет), мужской (<20 лет)	Мужской
Гистологический вариант	НС (76%) СК (22% – <10 лет)	НС (76%)	НС (61%)
Преимущественная стадия на момент диагноза	II	II	II
Наиболее общие симптомы	Безболезненное увеличение надключичных лимфатических узлов или шейных лимфатических узлов	Бессимптомное поражение медиастинальных лимфатических узлов	Бессимптомная лимфаденопатия (<80%), В-симптомы (40%), периодическая лихорадка (35%)
Ассоциация с ВЭБ	Да (<10 лет: 80%)	Нет (<30%)	Нет (20–50 лет) Да (>60 лет: 70%)
Исход терапии (5-летняя общая выживаемость), %	90–95	90	85–90

более в течение предыдущих 6 месяцев, проливные ночные поты, кожный зуд, сыпь.

Наличие или отсутствие В-симптомов наряду с такими факторами, как стадия заболевания, объем опухоли и пол пациента, определяет тактику лечения в рамках протокола терапии. Использование современных протоколов лечения позволяет добиться продолжительной ремиссии в 90–95% случаев ЛХ у детей и подростков [46].

В настоящее время отсутствуют достоверные генетические биомаркеры для пациентов детского возраста, которые могли бы использоваться для определения прогноза заболевания. Дальнейшее изучение молекулярного патогенеза ЛХ у детей позволит выявить прогностические предикторы и в будущем может привести к появлению специфической таргетной терапии [35].

**ВЭБ в патогенезе ЛХ у детей.** ВЭБ – это первый онкогенный вирус человека; в 1960-х гг. он был выделен из клеток лимфомы Беркитта. Кроме лимфомы Беркитта, ВЭБ вовлечен в патогенез таких злокачественных новообразований, как ЛХ, рак носоглотки, рак желудка, а также иных онкологических заболеваний (например, лейомиосаркомы [47]) у иммунокомпрометированных пациентов. Кроме того, в настоящее время ВЭБ признан фактором риска для возникновения рассеянного склероза [48].

Очевидно, что у большинства лиц, инфицированных онкогенными вирусами, не наблюдается развития злокачественных новообразований. Непосредственно факт персистенции вируса,

обладающего онкогенным потенциалом, является одним из этапов многофакторного процесса канцерогенеза. Группу риска составляют пациенты с иммунодефицитными состояниями, так как цитотоксические Т-клетки памяти осуществляют иммунный контроль посредством киллерных действий любых презентующих антигенный пептид клеток (в частности, зараженных вирусом клеток). Однако опухоли, ассоциированные с онкогенными вирусами, возникают и у людей с сохранным иммунитетом, что объясняется способностью инфицированных вирусом клеток или их предшественников ускользать от иммунного ответа [8].

Впервые наличие ДНК ВЭБ в опухолевых клетках ЛХ было продемонстрировано в работе L. Weiss и соавт. (1989) [49], положившей начало дальнейшим исследованиям роли ВЭБ в патогенезе ЛХ.

Заболеваемость ВЭБ-ассоциированной ЛХ в странах Западной Европы и Северной Америке варьирует от 20 до 50% [50], тогда как эпидемиологические исследования в Центральной и Южной Африке показывают, что частота ВЭБ-ассоциированной ЛХ у детей составляет 80% [45]. Эти данные позволяют сделать предположения о значимости социально-экономических факторов в развитии ВЭБ-ассоциированной ЛХ у пациентов детского возраста.

ЛХ у детей, особенно у мальчиков в возрасте младше 10 лет, чаще ВЭБ-положительна по сравнению с ЛХ у молодых взрослых. Разные гистологические варианты ЛХ также не в одинаковой степени ассоциированы с ВЭБ. В насто-

Экспрессия вирусного генома в инфицированных ВЭБ клетках

Тип латенции	Экспрессия вирусных генов	Ассоциированные новообразования
I	<i>EBERs, BARTs, EBNA1</i>	Лимфома Беркитта
II	<i>EBERs, BARTs, EBNA1, LMP1, LMP2A, LMP2B</i>	Рак носоглотки ЛХ
III	<i>EBERs, BARTs, EBNA1, EBNA2, EBNA-3A, EBNA-3B, EBNA-3C, EBNA leader protein (LP), LMP1, LMP2A, LMP2B</i>	Посттрансплантационная лимфопролиферативная болезнь

ящее время НЛПЛХ принято считать ВЭБ-негативной ЛХ [50]. Среди вариантов кЛХ к ВЭБ-положительным у детей чаще всего относится СККХЛ, вторым по частоте встречаемости является вариант НСКЛХ [51]. Таким образом, выделяется три типа кЛХ в зависимости от ассоциации с ВЭБ: педиатрическая ЛХ (ВЭБ-положительная, вариант СККХЛ), ЛХ молодых людей (ВЭБ-отрицательная, вариант НСКХЛ) и ЛХ пожилых людей (ВЭБ-положительная, вариант СККХЛ) [8]. Сравнительная характеристика эпидемиологических и клинических различий указанных типов представлена в табл. 2.

В случае ВЭБ-ассоциированной кЛХ моноклональный вирусный геном обычно обнаруживается во всех опухолевых клетках, показывая, что инфицирование ВЭБ явилось ранним событием лимфомогенеза [52].

Выделяется три главных типа вирусной латенции в зависимости от экспрессии вирусного генома в ВЭБ-ассоциированных опухолях. Экспрессируется ограниченное число вирусных генов: 6 латентных ядерных белков (*EBNA-1, EBNA-2, EBNA-3A, EBNA-3B, EBNA-3C, EBNA-LP*); 2 латентных мембранных белка (*LMP-1, LMP-2A и 2B*); 2 не кодирующие белок молекулы РНК (*EBER-1, EBER-2*); правосторонне направленный BamA транскрипт РНК (*BART*) [53]. Реализация разных программ латенции осуществляется в зависимости от характера новообразования (табл. 3).

Трансформированные вирусом клетки БРШ экспрессируют маркеры латенции II типа, т.е. вирусные белки *EBNA1, LMP1, LMP2A*. *EBNA1*, необходимые для репликации эписомального вирусного генома в пролиферирующих клетках [45] и реализации антиапоптотического эффекта, обеспечивающего иммортализацию В-клеток [54]. *LMP1* является функциональным гомологом *CD40*, так как обладает высоким сходством с активированным *CD40* рецептором [55]. Это позволяет *LMP1* стимулировать активность транскрипционного ядерного фактора NF-κB и фосфоинозитол-3-киназы (PI3K), что предотвра-

щает апоптоз в В-клетках зародышевого центра. *LMP2a* имеет цитоплазматический домен, похожий на цитоплазматический домен ITAM В-клеточного рецептора, в связи с чем *LMP2a* можно считать функциональным гомологом BCR [56]. В интактных В-клетках отсутствие функционального В-клеточного рецептора влечет за собой Fas-зависимый апоптоз в зародышевом центре.


Сигналы BCR и *CD40* являются основными для выживания В-клеток в зародышевом центре, поэтому инфицированные ВЭБ В-клетки, обеспеченные необходимыми сигналами от *LMP1* и *LMP2*, избегают апоптоза и впоследствии становятся предшественниками клеток БРШ. Действительно, все случаи кЛХ с мутациями, предотвращающими экспрессию BCR, являются ВЭБ-положительными [57].

### Заключение

В настоящее время имеется ряд доказательств в пользу этиологической роли ВЭБ в патогенезе педиатрической ЛХ. Среди них можно выделить следующие: способность ВЭБ нарушать процессы клеточного роста и деления в инфицированных клетках, наличие генетической информации вируса в клетках БРШ, повышенный риск возникновения ЛХ после перенесенного ИМ. Последний пункт имеет особенное значение для детей предпубертатного возраста и подростков, у которых в ходе первичного инфицирования ВЭБ-инфекция чаще всего протекает в форме ИМ. Поэтому дальнейшие исследования детального влияния латентных генов ВЭБ на процессы малигнизации клеток-предшественниц БРШ остаются актуальными не только с точки зрения уточнения роли ВЭБ в лимфомогенезе, но и в качестве определения мишеней для разработки таргетной терапии.

*Финансирование и конфликт интересов: отсутствуют.*

Naumova A.S.  0000-0002-8983-0670

Tiganova O.A.  0000-0002-7833-935X

Kondratchik K.L.  0000-0002-5195-4539

### Литература

1. Lieberman PM. Epstein-Barr Virus Turns 50. Science. 2014; 343 (6177): 1323–1325.
2. Tao Q, Young LS, Woodman CB, Murray PG. Epstein-Barr virus (EBV) and its associated human cancers – genetics,

epigenetics, pathobiology and novel therapeutics. Front. Biosci. 2006; 11: 2672–2713.

3. Macsween KF, Crawford DH. Epstein-Barr virus — recent advances. Lancet Infect. Dis. 2003; 3: 131–140.

4. Balfour HH Jr, Dunmire SK, Hogquist KA. Infectious mononucleosis. Clin. Transl. Immunology. 2015; 4 (2): e33.
5. Joseph AM, Babcock GJ, Thorley-Lawson DA. EBV Persistence Involves Strict Selection of Latently Infected B Cells. J. Immunol. 2000; 165 (6): 2975–2981.
6. Ehlin-Henriksson B, Gordon J, Klein G. B-lymphocyte subpopulations are equally susceptible to Epstein-Barr virus infection, irrespective of immunoglobulin isotype expression. Immunology. 2003; 108: 427–430.
7. Hochberg D, Souza T, Catalina M, Sullivan JL, Luzuriaga K, Thorley-Lawson DA. Acute Infection with Epstein-Barr Virus Targets and Overwhelms the Peripheral Memory B-Cell Compartment with Resting, Latently Infected Cells. J. Virol. 2004; 78 (10): 5194–5204.
8. Cader FZ, Kearns P, Young L. The contribution of the Epstein-Barr virus to the pathogenesis of childhood lymphomas. Cancer Treatment Reviews. 2010; 36: 348–353.
9. Womack J, Jimenez M. Common questions about infectious mononucleosis. Am. Fam. Physician. 2015; 91 (6): 372–376.
10. Bolis V, Karadedos C, Chiotis I. Atypical manifestations of Epstein-Barr virus in children: a diagnostic challenge. J. Pediatr. (Rio J). 2016; 92 (2): 113–121.
11. Lennon P, Crotty M, Fenton JE. Infectious mononucleosis. BMJ. 2015; 350: h1825.
12. Ebell MH. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. Am. Fam. Physician. 2004; 70 (7): 1279–1287.
13. Balfour HH Jr, Odumade OA, Schmeling DO, Mullan BD, Ed JA, Knight JA, Vezina HE, Thomas W, Hogquist KA. Behavioral, virologic, and immunologic factors associated with acquisition and severity of primary Epstein-Barr virus infection in university students. J. Infect. Dis. 2013; 207: 80–88.
14. Hjalgrim H, Asklung J, Rostgaard K, Hamilton-Dutoit S, Frisch M, Zhang JS, Madsen M, Rosdahl N, Konradsen HB, Storm HH, Melbye M. Characteristics of Hodgkin's lymphoma after infectious mononucleosis. N. Engl. J. Med. 2003; 349: 1324–1332.
15. Meyer RM, Ambinder RF, Stroobants S. Hodgkin's lymphoma: evolving concepts with implications for practice. Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. 2004: 184–202.
16. Magrath I. Editorial comment on detection of Epstein-Barr virus DNA in peripheral blood of paediatric patients with Hodgkin's disease by real-time polymerase chain reaction by Wagner and colleagues. Eur. J. Cancer. 2001; 37: 1812–1815.
17. Wagner HJ, Schlüger F, Claviez A, Bucsky P. Detection of Epstein-Barr virus DNA in peripheral blood of paediatric patients with Hodgkin's disease by real-time polymerase chain reaction. Eur. J. Cancer. 2001; 37 (15): 1853–1857.
18. Okano M, Kawa K, Kimura H, Yachie A, Wakiguchi H, Maeda A, Imai S, Ohga S, Kanegane H, Tsuchiya S, Morio T, Mori M, Yokota S, Imashuku S. Proposed guidelines for diagnosing chronic active Epstein-Barr virus infection. Am. J. Hematol. 2005; 80 (1): 64–69.
19. Cohen JI, Jaffe ES, Dale JK, Pittaluga S, Heslop HE, Rooney CM, Gottschalk S, Bollard CM, Rao VK, Marques A, Burbelo PD, Turk SP, Fulton R, Wayne AS, Little RF, Cairo MS, El-Mallawany NK, Fowler D, Sportes C, Bishop MR, Wilson W, Straus SE. Characterization and treatment of chronic active Epstein-Barr virus disease: a 28-year experience in the United States. Blood. 2011; 117 (22): 5835–5849.
20. Fujiwara S, Kimura H, Imadome K, Arai A, Kodama E, Morio T, Shimizu N, Wakiguchi H. Current research on chronic active Epstein-Barr virus infection in Japan. Pediatr. Int. 2014; 56 (2): 159–166.
21. Okano M, Gross TG. Acute or chronic life-threatening diseases associated with Epstein-Barr virus infection. Am. J. Med. Sci. 2012; 343 (6): 483–489.
22. Häusler M, Ramaekers VT, Doenges M, Schweizer K, Ritter K, Schaade L. Neurological complications of acute and persistent Epstein-Barr virus infection in paediatric patients. J. Med. Virol. 2002; 68 (2): 253–263.
23. Savoldo B, Huls MH, Liu Z, Okamura T, Volk HD, Reinke P, Sabat R, Babel N, Jones JF, Webster-Cyriaque J, Gee AP, Brenner MK, Heslop HE, Rooney CM. Autologous Epstein-Barr virus (EBV)-specific cytotoxic T cells for the treatment of persistent active EBV infection. Blood. 2002; 100 (12): 4059–4066.
24. Hodgkin Lymphoma. Hoppe RT, Mauch PM, Armitage JO, Diehl V, Weiss LM, eds. 2<sup>nd</sup> Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007: 496.
25. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Pizzo PA, Poplack DG, eds. 7<sup>th</sup> Ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2016: 1320.
26. Лимфомы у детей: практическое руководство. Г.Л. Менткевич, С.А. Маякова, ред. М.: Практическая медицина, 2014: 240.
27. Kuppers R, Rajewsky K, Zhao M, Simons G, Laumann R, Fischer R, Hansmann ML. Hodgkin disease: Hodgkin and Reed-Sternberg cells picked from histological sections show clonal immunoglobulin gene rearrangements and appear to be derived from B cells at various stages of development. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1994; 91 (23): 10962–10966.
28. World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Jaffe E, Harris N, Stein H, Vardiman J, eds. Lyon: IARC Press, 2001: 441.
29. Glimelius I, Diepstra A. Novel treatment concepts in Hodgkin's lymphoma (Review). J. Intern. Med. 2016; 281: 247–260.
30. Foltz L, Song K, Connors J. Hodgkin's Lymphoma in Adolescents. J. Clin. Oncol. 2006; 24: 2520–2526.
31. Ekstrand B, Horning S. Hodgkin's Disease. Blood reviews. 2002; 16: 111–117.
32. Arya L, Dinand V. Current Strategies in the Treatment of Childhood Hodgkin's Disease. Ind. Ped. 2005; 42: 1115–1128.
33. Staudt LM. The Molecular and Cellular Origins of Hodgkin's Disease. J. Exp. Med. 2000; 191 (2): 207–212.
34. Untanu RV, Back J, Appel B, Pei Q, Chen L, Buxton A, Hodgson DC, Ehrlich PF, Constine LS, Schwartz CL, Hutchison RE. Variant histology, IgD and CD30 expression in low-risk pediatric nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma: A report from the Children's Oncology Group. Pediatr. Blood Cancer. 2018; 65 (1): e26753.
35. Kelly KM. Hodgkin lymphoma in children and adolescents: improving the therapeutic index. Blood. 2015; 126: 2452–2458.
36. Küppers R, Engert A, Hansmann ML. Hodgkin lymphoma. J. Clin. Invest. 2012; 122: 3439–3447.
37. Diefenbach C, Steidl C. New Strategies in Hodgkin Lymphoma: Better Risk Profiling and Novel Treatments. Clin. Cancer Res. 2013; 19 (11): 2797–2803.
38. Diepstra A, van Imhoff GW, Karim-Kos HE, van den Berg A, te Meerman GJ, Niens M, Nolte IM, Bastiaannet E, Schaapveld M, Vellenga E, Poppema S. HLA class II expression by Hodgkin Reed-Sternberg cells is an independent prognostic factor in classical Hodgkin's lymphoma. J. Clin. Oncol. 2007; 25: 3101–3108.
39. Eichenauer DA, Engert A, André M, Federico M, Illidge T, Hutchings M, Ladetto M. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 2014; 25 (Suppl. 3): iii70–75.
40. Appel B, Chen L, Buxton A, Hutchison RE, Hodgson DC, Ehrlich PF, Constine LS, Schwartz CL. Minimal Treatment of Low-Risk, Pediatric Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma: A Report From the Children's Oncology Group. J. Clin. Oncol. 2016; 34 (20): 2372–2379.
41. Shankar AG, Kirkwood AA, Hall GW, Hayward J, O'Hare P, Ramsay AD. Childhood and Adolescent nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma – A review of clinical outcome based on the histological variants. Br. J. Haematol. 2015; 171: 254–262.
42. Campo E, Sverdlow S, Harris N, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. Blood. 2011; 117 (19): 5019–5032.
43. Bazzeh F, Rihani R, Howard S, Sultan I. Comparing adult and pediatric Hodgkin lymphoma in the Surveillance Epidemiology and End Results Program, 1988–2005: an analysis of 21 734 cases. Leukemia & Lymphoma. 2010; 51 (12): 2198–2207.
44. Englund A, Glimelius I, Rostgaard K, Smedby KE, Eloranta S, Molin D, Kuusk T, Brown PN, Kamper P, Hjalgrim H, Ljungman G, Hjalgrim LL. Hodgkin lymphoma in children, adolescents and young adults – a comparative study of clinical presentation and treatment outcome. Acta Oncol. 2018; 57 (2): 276–282.
45. Mathas S, Hartmann S, Küppers R. Hodgkin lymphoma: Pathology and Biology. Semin. Hematol. 2016; 53 (3): 139–147.
46. Eichenauer DA, Bredenfeld H, Haverkamp H, Müller H, Franklin J, Fuchs M, Borchmann P, Müller-Hermelink HK, Eich HT, Müller RP, Diehl V, Engert A. Hodgkin's lymphoma in adolescents treated with adult protocols: a report from the

German Hodgkin study group. J. Clin. Oncol. 2009; 27 (36): 6079–6085.

47. Dalal KM, Antonescu CR, DeMatteo RP, Maki RG. EBV-Associated Smooth Muscle Neoplasms: Solid Tumors Arising in the Presence of Immunosuppression and Autoimmune Diseases. Sarcoma. 2008; 2008: 859407.

48. Dunmire SK, Verghese PS, Balfour HH Jr. Primary Epstein-Barr virus infection. J. Clin. Virol. 2018; 102: 84–92.

49. Weiss LM, Movahed LA, Warnke RA, Sklar J. Detection of Epstein-Barr viral genomes in Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease. N. Engl. J. Med. 1989; 320: 502–506.

50. Kapatai G, Murray P. Contribution of the Epstein Barr virus to the molecular pathogenesis of Hodgkin lymphoma. J. Clin. Pathol. 2007; 60 (12): 1342–1349.

51. Cartwright RA, Watkins G. Epidemiology of Hodgkin's disease: a review. Hematol. Oncol. 2004; 22 (1): 11–26.

52. Staratschek-Jox A, Kotkowski S, Belge G, Rüdiger T, Bullerdiek J, Diehl V, Wolf J. Detection of Epstein-Barr virus in Hodgkin-Reed-Sternberg cells: no evidence for the persistence of integrated viral fragments in latent membrane protein-1 (LMP-1)-negative classical Hodgkin's disease. Am. J. Pathol. 2000; 156 (1): 209–216.

53. Hopwood P, Crawford DH. The role of EBV in post-transplant malignancies: a review. J. Clin. Pathol. 2000; 53: 248–254.

54. Vockerodt M, Yap L-F, Shannon-Lowe C, Curley H, Wei W, Vrzalikova K, Murray PG. The Epstein-Barr virus and the pathogenesis of lymphoma. J. Pathol. 2015; 235 (2): 312–322.

55. Thorley-Lawson DA. Epstein-Barr virus: exploiting the immune system. Nat. Rev. Immunol. 2001; 1 (1): 75–82.

56. Mancao C, Hammerschmidt W. Epstein-Barr virus latent membrane protein 2A is a B-cell receptor mimic and essential for B-cell survival. Blood. 2007; 110 (10): 3715–3721.

57. Bechtel D, Kurth J, Unkel C, Küppers R. Transformation of BCR-deficient germinal-center B cells by EBV supports a major role of the virus in the pathogenesis of Hodgkin and posttransplantation lymphomas. Blood. 2005; 106 (13): 4345–4350.

58. Nagpal P, Akl MR, Ayoub NM, Tomiyama T, Cousins T, Tai B, Carroll N, Nyrenda T, Bhattacharyya P, Harris MB, Goy A, Pecora A, Suh KS. Pediatric Hodgkin lymphoma—biomarkers, drugs, and clinical trials for translational science and medicine. Oncotarget. 2016; 7 (41): 67551–67573.

## РЕФЕРАТЫ

### РИСК ЗАРАЖЕНИЯ ВИЧ И ИСКУССТВЕННОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ КАК ПРЕДИКТОРЫ СМЕРТНОСТИ НЕИНФИЦИРОВАННЫХ ВИЧ ДЕТЕЙ В БОТСВАНЕ

Задача исследования – проспективно оценить отдельные предикторы заболеваемости и смертности среди неинфицированных ВИЧ детей с высоким и низким риском заражения ВИЧ в Ботсване. Материалы и методы: в проспективное наблюдательное исследование были включены ВИЧ-инфицированные и неинфицированные матери и их дети, проживающие в двух местах (один город и одна деревня) в Ботсване с мая 2010 по июль 2012 гг. За детьми и их матерями наблюдали в течение 24 месяцев. Подробные социально-демографические данные, состояние здоровья и психосоциальные характеристики были собраны на исходном уровне и проспективно, изучена их связь с состоянием здоровья. Матери выбрали метод вскармливания с консультированием. Результаты: всего были обследованы 893 живорожденных неинфицированных ВИЧ (436 незараженных, но подверженных риску, 457 незараженных). ВИЧ-инфицированные матери имели средний показатель CD4 410 клеток/мм<sup>3</sup>, 32% проходили антиретровирусное лечение 3 препаратами во время беременности, 67% принимали только зидовудин и 1% принимали антиретровирусные препараты менее 2 недель до родов. Через 24 месяца объективный статус был оценен для 888 (99,4%) детей.

ВИЧ-инфицированные и подверженные риску заражения дети имели значительно более высокий риск смерти по сравнению с детьми неинфицированных ВИЧ матерей (5% против 1,8%) (скорректированное соотношение рисков 3,27, 95% ДИ 1,44–7,4). Высокая коллинеарность между ВИЧ-статусом матери и методом кормления детей не позволила проанализировать эти факторы как независимые предикторы смертности. Преждевременные роды, низкий вес при рождении и врожденные аномалии также были связаны со смертностью (в отдельных анализах), но социально-экономические факторы матери, депрессия, употребление психоактивных веществ и социальная поддержка не были значимыми предикторами. Выводы: самыми сильными предикторами детской смертности в течение 24 месяцев в Ботсване были риск заражения ВИЧ и кормление молочными смесями, хотя относительный вклад этих факторов в здоровье детей нельзя было оценить.

Gbolahan Ajibola, Jean Leidner, Gloria K. Mayondi, Erik van Widenfelt, Tebogo Madidimalo, Chipso Petlo, BEd, Sikhulile Moyo, Mompoti Mmalane, Paige L. Williams, Adam R. Cassidy, Roger Shapiro, Betsy Kammerer, Shahin Lockman. The Journal of Pediatrics. 2018; 203: 68–75.