

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 616.98:578.825.11|06:616=006.441|078.33

Чернова Н.Г., Тихомиров Д.С., Соболева Н.П., Марьяна С.А., Сидорова Ю.В., Сеницына М.Н., Двирнык В.Н., Куликов С.М., Туполева Т.А., Звонков Е.Е.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СЕРОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЁРОВ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ИММУНОГЛОБУЛИНОПАТИЙ У ПЕРВИЧНЫХ БОЛЬНЫХ АНГИОИММУНОБЛАСТНОЙ Т-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, 125167, г. Москва

Введение. Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома (АИТЛ) в большинстве случаев ассоциирована с вирусом Эпштейна – Барр (ВЭБ). Считается, что субстратом поликлональной гипергаммаглобулинемии, наблюдающейся у 53–80% больных АИТЛ, являются антитела к вирусам герпетической группы.

Цель работы – сравнительный анализ серологических маркёров герпесвирусных инфекций и количественных иммуноглобулинопатий классов М и G у первичных больных АИТЛ.

Материал и методы. В анализ включено 26 первичных больных АИТЛ, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 2002 по 2017 г. Соотношение мужчины/женщины — 16:10. Медиана возраста составила 62 (29–81) года. Всем пациентам было проведено определение общего уровня иммуноглобулинов классов М и G, а также исследование серологических маркёров ВЭБ, цитомегаловируса (ЦМВ) и вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ-1, ВПГ-2). **Результаты.** Обнаружена значимая связь между наличием вирусспецифических IgM (IgM ВПГ-1, ВПГ-2, IgM ЦМВ, IgM VCA ВЭБ) и повышением уровня поликлональных IgM ($p < 0,0001$). При изучении профиля противовирусных антител показано, что наибольший вклад в эту зависимость вносит наличие IgM ВПГ-1, ВПГ-2 ($p < 0,0001$), тогда как для IgM ЦМВ и IgM VCA ВЭБ связь с гаммапатией не была подтверждена ($p = 0,15$ и $p = 0,36$ соответственно). Не было обнаружено значимой связи между поликлональной IgG-гипергаммаглобулинемией и повышением титра противовирусных IgG, как анамнестических (IgG ВПГ-1, ВПГ-2, IgG ЦМВ, IgG EBNA-1 ВЭБ), так и острой фазы инфекции (IgG EA ВЭБ) ($p > 0,37$). **Заключение.** В нашей работе показано, что наличие серологических маркёров активных герпесвирусных инфекций (противовирусных IgM) сильно коррелирует с поликлональной гипергаммаглобулинемией класса М, тогда как повышенный уровень противовирусных вирусспецифических антител IgG не вносит существенного вклада в поликлональную гипергаммаглобулинемию класса G и может наблюдаться даже у пациентов на фоне IgG-гипогаммаглобулинемии.

Ключевые слова: герпесвирусы; ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома; количественные иммуноглобулинопатии.

Для цитирования: Чернова Н.Г., Тихомиров Д.С., Соболева Н.П., Марьяна С.А., Сидорова Ю.В., Сеницына М.Н., Двирнык В.Н., Куликов С.М., Туполева Т.А., Звонков Е.Е. Сравнительный анализ серологических маркёров герпесвирусных инфекций и количественных иммуноглобулинопатий у первичных больных ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомой. *Вопросы вирусологии.* 2018; 63(4): 171-176.

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2018-63-4-171-176>

Chernova N.G., Tihomirov D.S., Soboleva N.P., Mariina S.A., Sidorova Y.V., Sinitsyna M.N., Dvirnyk V.N., Kulikov S.M., Tupoleva T.A., Zvonkov E.E.

COMPARATIVE ANALYSIS OF SEROLOGICAL MARKERS OF HERPES VIRUSES AND QUANTITATIVE IMMUNOGLOBULINOPATHIES IN PRIMARY PATIENTS WITH ANGIOIMMUNOBLASTIC T-CELL LYMPHOMA

National Research Center for Hematology, Moscow, 125167, Russian Federation

Introduction. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL) is associated with the Epstein–Barr virus (EBV) in most cases. It is believed polyclonal hypergammaglobulinaemia observed in 53–80% of AITL patients has anti-herpes viral antibodies as its substrate.

Aim. The aim of the study was to compare serological markers of herpes viruses and quantitative immunoglobulinopathies of classes M and G in primary patients with AITL.

Materials and methods. 26 primary patients with newly diagnosed AITL treated at the National Research Center for Hematology from 2002 to 2017 were enrolled in the study. The male/female ratio was 16/10; median age was 62 (29–81) years. The levels of total immunoglobulins of classes M and G, serological markers of EBV, cytomegalovirus (CMV) and herpes simplex virus type 1 and type 2 (HSV 1, 2) were assessed in all patients.

Results. Significant relationship was found between the presence of virus-specific IgM (IgM HSV 1, 2, IgM CMV, IgM VCA EBV) and an elevated level of total immunoglobulins of class M ($p < 0,0001$). Studies of each virus separately showed that the greatest correlation was observed for IgM HSV 1, 2 ($p < 0,0001$), whereas the association of IgM CMV and IgM VCA EBV with quantitative immunoglobulinopathies of class M was not confirmed ($p = 0,15$ and $p = 0,36$ respectively). There was no considerable relationship between polyclonal IgG hypergammaglobulinaemia and an increased level of antiviral IgG (IgG HSV 1, 2, IgG CMV, IgG EBNA-1 EBV, IgG EA EBV) ($p > 0,37$).

Conclusion. We have shown that the presence of the anti-herpes viral IgM strictly correlates with polyclonal IgM hypergammaglobulinaemia, while an increased level of virus-specific IgG antibodies does not affect the formation of polyclonal IgG hypergammaglobulinaemia and can be observed in IgG hypogammaglobulinaemia.

Для корреспонденции: Чернова Наталья Геннадьевна, канд. мед. наук, врач-гематолог отделения интенсивной химиотерапии лимфом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, 125167, г. Москва.
E-mail: ngchernova@mail.ru

Key words: *herpes viruses; angioimmunoblastic T-cell lymphoma; quantitative immunoglobulinopathies.*

For citation: Chernova N.G., Tihomirov D.S., Soboleva N.P., Mariina S.A., Sidorova Y.V., Sinitsyna M.N., Dvirnyk V.N., Kulikov S.M., Tupoleva T.A., Zvonkov E.E. Comparative analysis of serological markers of herpes viruses and quantitative immunoglobulinopathies in primary patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Voprosy Virusologii (Problems of Virology, Russian journal)*. 2018; 63(4): 171-176. (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2018-63-4-171-176>

For correspondence: Natalia G. Chernova, PhD, hematologist, National Research Center for Hematology, Moscow, 125167, Russian Federation. E-mail: ngchernova@mail.ru

Information about authors:

Chernova N.G., <http://orcid.org/0000-0002-0827-4052>;

Tihomirov D.S., <http://orcid.org/0000-0002-2553-6579>;

Soboleva N.P., <http://orcid.org/0000-0002-1903-2446>;

Maryna S.A., <http://orcid.org/0000-0002-9375-4076>;

Sidorova Yu.V., <http://orcid.org/0000-0003-1936-0084>;

Sinitcina M.N., <http://orcid.org/0000-0002-0750-8005>;

Dvirnyk V.N., <http://orcid.org/0000-0002-9877-0796>;

Tupoleva T.A., <http://orcid.org/0000-0003-4668-9379>;

Kulikov S.M., <http://orcid.org/0000-0002-6288-7570>;

Zvonkov E.E., <http://orcid.org/0000-0002-2639-7419>

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 30 October 2017

Accepted 12 December 2017

Введение

Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома (АИТЛ) – редкое Т-клеточное лимфопролиферативное заболевание, протекающее с генерализованной лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, симптомами интоксикации и диспротеинемией [1]. При этой неходжкинской лимфоме большинство авторов отмечают развитие различных иммунных нарушений, таких как гипергаммаглобулинемия, положительная проба Кумбса, выработка аутоантител, криоглобулинов, холодовых агглютининов [2, 3]. Поликлональная гипергаммаглобулинемия, характеризующаяся повышением продукции иммуноглобулинов одного или нескольких классов многими клонами В-лимфоцитов или плазматических клеток, выявляется у 82,5% больных, а в каждом десятом случае наблюдается секреция олиго- и/или моноклональных иммуноглобулинов [4, 5].

По данным литературы, развитие АИТЛ в 70–90% случаев ассоциировано с вирусом Эпштейна – Барр (ВЭБ) [6]. В 1990 г. Н. Кнеcht и соавт. [7] впервые опубликовали данные о выявлении ДНК ВЭБ в 5 из 8 исследованных биоптатов лимфоузла у больных АИТЛ. Этим вирусом инфицирована большая часть населения планеты, в то же время возникновение многих злокачественных лимфоидных и эпителиальных опухолей, таких как лимфома Беркитта или назофарингеальная карцинома, связывают именно с его онкогенным действием [8]. Несмотря на то, что вирус был впервые описан ещё в конце 50-х годов XX века и к настоящему моменту хорошо изучены его биологические свойства [9] и онкогенный потенциал, роль ВЭБ в патогенезе АИТЛ остаётся не до конца ясной. Часть авторов объясняют присутствие вирионов ВЭБ, продуктов вирусных генов и противовирусных антител как вторичную реактивацию эндогенной инфекции из латентно инфицированных В-лимфоцитов вследствие дисрегуляции иммунного ответа и состояния глубокого иммунодефицита при АИТЛ [10, 11]. До последнего времени не было описано модели, подтверждающей инфицирование ВЭБ *in vivo* и *ex vivo* опухолевых или неопухолевых Т-клеток, что могло бы объяснить прямое участие вируса в лимфомогенезе. Однако в

2015 г. появились сообщения, описывающие модель, согласно которой изоляты ВЭБ, лишённые способности индуцировать опухолевую трансформацию В-клеток, инфицируют Т-лимфоциты, меняя их функциональную активность. Это в свою очередь приводит к повышению способности вирусного штамма к становлению латентной инфекции путём альтерации иммунного ответа через продукты вирусных генов, аналогов противовоспалительных цитокинов [12]. Согласно другой точке зрения, ВЭБ может являться триггерным звеном в патогенезе АИТЛ или включаться в патогенез за счёт клеточного взаимодействия в герминальном центре лимфоузла [2, 13]. В соответствии с одной из теорий в результате иммуномодулирующего действия вируса и перmissive микроокружения из опухолевых Т-хелперов происходит экспансия клона ВЭБ-инфицированных В-лимфоцитов, способствующая прогрессированию заболевания [14]. Кроме того, в качестве этиологического агента или триггера АИТЛ рассматривались другие вирусы герпетической группы. Так, M. Lurri и соавт. [15] сделали предположение о возможной роли вируса герпеса человека 6-го типа в патогенезе АИТЛ. При исследовании образцов лимфоузлов, печени, селезёнки и мононуклеаров периферической крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) у 7 (58%) из 12 больных АИТЛ была выявлена ДНК вируса. Однако для данного вируса не описан механизм, позволяющий объяснить его участие в лимфомогенезе, кроме способности герпесвируса человека 6-го типа напрямую инфицировать Т-лимфоциты и вызывать или усугублять иммуносупрессию [16]. По мнению некоторых авторов, гипериммунная реакция, наблюдающаяся у больных АИТЛ и проявляющаяся гипергаммаглобулинемией в 50–83% случаев, индуцирована именно вирусами герпетической группы [2, 17]. Считается, что именно противовирусные антитела, в основном анти-ВЭБ IgM и IgG, являются субстратом поликлональной гипергаммаглобулинемии.

В нашей статье мы представили сравнительный анализ серологических маркеров герпесвирусных инфекций и количественных иммуноглобулинопатий у 26 первичных больных АИТЛ

Материал и методы

Пациенты

Проведен анализ основных клинико-лабораторных показателей и данных вирусологических исследований у 26 первичных больных АИТЛ, наблюдавшихся в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России с 2002 по 2017 г. Соотношение мужчины/женщины — 16:10. Медиана возраста составила 62 (диапазон 29–81) года. Клинико-лабораторная характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Методы диагностики

Всем больным, включённым в исследование, было проведено комплексное клинико-лабораторное обследование. Диагноз АИТЛ устанавливали согласно критериям классификации ВОЗ 2008 г. Для патоморфологической верификации АИТЛ проводили гистологическое и иммуногистохимическое исследование опухолевого субстрата с расширенной панелью моноклональных антител (CD2, CD3ε, CD4, CD5, CD7, CD8, CD10, CD20, CD30, PD1, CXCL13, BCL6, PAX-5, Ki67). Распространённость опухолевого процесса определяли согласно классификации Ann Arbor (1971), при выявлении поражения костного мозга и/или экстранодальных очагов устанавливали IV стадию заболевания.

С целью характеристики количественных изменений иммуноглобулинов у первичных больных АИТЛ было выполнено иммунохимическое исследование сыворотки крови, включающее количественное определение иммуноглобулинов классов G и M методом кинетической нефелометрии (Image 800, «Beckman Coulter», США), выявление и титрование моноклональных иммуноглобулинов методом капиллярного электрофореза с иммунотипированием (Capillarys 2, «Sebia», Франция) и иммунофиксированного электрофореза в агарозном геле с набором моноспецифических антисывороток к тяжелым и лёгким цепям иммуноглобулинов человека (Hydrasys 1200, «Sebia», Франция).

При проведении вирусологического исследования определяли серологические маркёры ВЭБ, цитомегаловируса (ЦМВ) и вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ-1, ВПГ-2). Методом твердофазного непрямого иммуноферментного анализа выполняли исследование сыворотки крови больных на наличие IgM к ЦМВ (IgM ЦМВ), ВПГ 1-го, 2-го типов (IgM ВПГ-1, ВПГ-2) и вирусному капсидному антигену ВЭБ (IgM VCA ВЭБ), а также оценивали титр антител IgG к ЦМВ (IgG ЦМВ), IgG к ВПГ-1, ВПГ-2 (IgG ВПГ-1, ВПГ-2), IgG к раннему антигену ВЭБ (IgG EA ВЭБ) и количество IgG к ядерному антигену 1-го типа ВЭБ (IgG EBNA-1 ВЭБ). Титр специфических противовирусных IgG, соответствующий разведению 1:3200 и выше, был определён как превышающий нормальные значения. Концентрация IgG EBNA-1 ВЭБ более 60 усл. ед. была определена как высокая. Проведён сравнительный анализ данных иммунохимического исследования и серологических маркёров вируса герпеса.

При анализе данных были применены стандартные методы описательной статистики, частотного, корреляционного и дисперсного анализа. Обработку данных и аналитические расчеты проводили с помощью статистического пакета SAS v. 9.1.3 [18].

Результаты

Поликлональная гипергаммаглобулинемия по классам G и/или M была выявлена у 15 (57,7%) из 26 пациентов (табл. 2). Повышение уровня иммуноглобулинов

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика больных

Клинико-лабораторные параметры	Количество больных, n (%)
Всего	26 (100)
Медиана возраста (диапазон), годы	62 (29–81)
Соотношение мужчины/женщины	16:10
Стадия III–IV (Ann Arbor)	26 (100)
В-симптомы:	26 (100)
Слабость	26 (100)
Лихорадка более 38°C	20 (76,9)
Потеря массы тела	15 (57,7)
Поражение костного мозга (по данным морфологического исследования)	14 (53,8)
Поражение лёгких	18 (69,2)
Гепатомегалия	14 (53,8)
Спленомегалия	20 из 25 (80,0)
Повышение активности ЛДГ	24 (92,3)
Повышение активности ЩФ	4 из 25 (16,0)
Повышение концентрации глобулинов	15 (57,7)
Анемия (гемоглобин ниже 120 г/л)	14 (53,8)
Тромбоцитопения (тромбоциты ниже 100·10 ⁹ /л)	5 (19,2)
Лейкопения (лейкоциты менее 4·10 ⁹ /л)	7 (26,9)
Лейкоцитоз (лейкоциты более 9·10 ⁹ /л)	6 (23,1)
Лимфопения (менее 19%)	15 (57,7)

Примечание. ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ЩФ – щелочная фосфатаза.

классов M и G наблюдалось с одинаковой частотой и было выявлено у 11 (42,3%) и 11 (42,3%) из 26 больных АИТЛ соответственно. Поликлональная гипергаммаглобулинемия одновременно по двум классам M и G была отмечена в 7 (26,9%) случаях. Гипогаммаглобулинемия, характеризующаяся снижением уровня иммуноглобулинов одного или нескольких классов, была определена у 8 (30,8%) пациентов. Гипогаммаглобулинемия класса M выявилась в 4 (15,4%) случаях, класса G – в 8 (30,8%) случаях.

Полученные результаты при исследовании вирусологических маркёров представлены в табл.3. Серологические маркёры активной фазы герпесвирусной инфекции (наличие IgM к какому-либо вирусу) были выявлены у 14 (53,8%) из 26 больных. При этом IgM VCA ВЭБ были обнаружены только у 3 (11,5%) больных, IgM ЦМВ – у 4 (15,4%), а IgM ВПГ-1, ВПГ-2 – у 11 (42,3%). У 2 больных определялись противовирусные антитела IgM против 2 вирусов одновременно, и у одного пациента наблюдалось наличие противовирусных IgM к 3 вирусам.

Таблица 2

Имунохимические показатели больных АИТЛ

Лабораторные параметры	Количество больных, n (%)
Всего	26 (100)
Поликлональная гипергаммаглобулинемия	15 (57,7)
IgM (> 3,24 г/л)	11 (42,3)
IgG (> 18,8 г/л)	11 (42,3)
IgM + IgG	7 (26,9)
Гипогаммаглобулинемия	8 (30,8)
IgM (< 0,48 г/л)	4 (15,4)
IgG (< 7,6 г/л)	8 (30,8)

Таблица 3

Серологические маркёры герпесвирусных инфекций

Лабораторные параметры	Количество больных, n (%)
Всего	26 (100)
Наличие противовирусных IgM	14 (53,8)
IgM ВПГ-1, ВПГ-2	11 (42,3)
IgM ВЭБ	3 (11,5)
IgM ЦМВ	4 (15,4)
Повышение уровня противовирусных IgG	22 (84,6)
IgG ВПГ-1, ВПГ-2	20 (76,9)
IgG EA ВЭБ *	2 (7,7)
IgG EBNA-1	16 (61,1)
IgG ЦМВ	7 (26,9)

Примечание. Здесь и в табл. 5:* – определение IgG EA ВЭБ проводили качественным методом без оценки уровня, так как данное антитело является маркёром поздней фазы активной инфекции или ранней постинфекции.

Повышение уровня противовирусных IgG наблюдалось у 22 (84,6%) из 26 больных. Среди них повышение концентрации (60 усл. ед. и более) IgG EBNA-1 было выявлено в 16 (61,1%) случаях, антитела к раннему антигену ВЭБ обнаружены у 2 больных. Повышение титра (1:3200 и выше) IgG ВПГ-1, ВПГ-2 наблюдали в 20 (76,9%) случаях, IgG ЦМВ – лишь в 7 (26,9%).

В последующем был проведён сравнительный анализ данных иммунохимического и вирусологического исследования, оценена корреляция между уровнем поликлональных иммуноглобулинов и противовирусных антител классов М и G в совокупности и к каждому вирусу в отдельности. Полученные результаты представлены в табл. 4 и 5. Наличие противовирусных антител класса М было выявлено во всех 11 (100%) случаях IgM-поликлональной гипергаммаглобулинемии, у 10 (90,9%) больных из них выявлялись IgM ВПГ-1, ВПГ-2, у 3 – IgM ЦМВ и только у 2 больных – IgM ВЭБ. В остальных 3 случаях наличие серологических маркёров активной герпетической инфекции (противовирусных антител класса М) наблюдалось на фоне нормального уровня поликлональных иммуноглобулинов класса М. Не выявлено ни одного случая поликлональной гипергаммаглобулинемии класса М при отсутствии противовирусных IgM, а также ни одного случая противовирусных антител класса М на фоне IgM-гипогаммаглобулинемии.

Таблица 4

Уровень поликлональных IgM у больных с наличием противовирусных антител класса М

Уровень поликлональных IgM, число больных	Число больных с наличием противовирусных IgM, n=14, из них:		
	IgM ВПГ-1, ВПГ-2, n = 11	IgM VCA ВЭБ, n = 3	IgM ЦМВ, n = 4
Поликлональная IgM-гипергаммаглобулинемия, n = 11	10 из 11 (90,9%)	2 из 3 (66,7%)	3 из 4 (75%)
Нормальный уровень поликлонального IgM, n = 11	1 из 11 (9,1%)	1 из 11 (33,3%)	1 из 4 (25%)
Гипогаммаглобулинемия IgM, n = 4	0 из 11 (0%)	0 из 3 (0%)	0 из 4 (0%)
p	0,0001	0,37	0,15

При корреляционном анализе отмечена прямая значимая связь между наличием каких-либо вирусспецифических IgM (IgM ВПГ-1, ВПГ-2, IgM ЦМВ, IgM VCA ВЭБ) и повышением уровня поликлональных IgM ($p < 0,0001$). При изучении профиля противовирусных антител было установлено, что поликлональная гипергаммаглобулинемия класса М чаще всего ассоциировалась с наличием IgM ВПГ-1, ВПГ-2 ($p < 0,0001$), тогда как для других противовирусных иммуноглобулинов класса М (IgM ЦМВ и IgM VCA ВЭБ) связь с гаммапатией не была доказана ($p = 0,15$ и $p = 0,36$ соответственно).

Аналогичный сравнительный анализ данных иммунохимического исследования и серологических маркёров герпесвирусных инфекций был проведён для антител класса IgG. Повышенный уровень противовирусных IgG был определён в 9 (81,8%) из 11 случаев поликлональной гипергаммаглобулинемии. У 8 больных из них отмечен повышенный титр IgG ВПГ-1, ВПГ-2, у 3 – IgG ЦМВ, у 6 наблюдалась высокая концентрация IgG EBNA-1 ВЭБ и в 2 случаях были выявлены IgG EA ВЭБ. В 2 случаях IgG-поликлональной гипергаммаглобулинемии не было выявлено повышения уровня противовирусных антител класса G ни к одному исследуемому вирусу (ВПГ-1, ВПГ-2, ВЭБ, ЦМВ). Примечательно, что в 7 (87,5%) из 8 случаев IgG-гипогаммаглобулинемии наблюдалось повышение уровня противовирусных иммуноглобулинов этого класса.

При изучении корреляции между поликлональной IgG-гипергаммаглобулинемией и повышением уровня противовирусных IgG, как анамнестических (IgG ВПГ-1, ВПГ-2, IgG ЦМВ, IgG EBNA-1 ВЭБ), так и острой фазы инфекции (IgG EA ВЭБ), не было обнаружено значимой связи как для каждого вируса в отдельности, так и в совокупности ($p > 0,37$).

Таким образом, исследование серологического профиля противовирусных IgG к каждому вирусу в отдельности не позволило установить достоверно значимую зависимость между гаммапатией и повышенным уровнем противовирусных IgG.

Обсуждение

Опухолевые лимфопролиферативные процессы сопровождаются вторичной иммунологической несостоятельностью и развитием гипо- или гипериммунных реакций на опухолевый и/или присоединившийся инфекционный процесс. В подавляющем большинстве случаев АИТЛ в биоптате лимфоузла выявляется ВЭБ молекулярными методами (гибридизацией *in situ* или ПЦР-исследованием) [2, 11, 13]. Поликлональная гипергаммаглобулинемия и различные иммунные нарушения, наблюдаемые у большинства больных АИТЛ, многими исследователями рассматриваются как гуморальный ответ на активную вирусную инфекцию [2, 17]. Как известно, активная ВЭБ-инфекция сопровождается не только появлением специфических противовирусных антител. Проплиферация В-лимфоцитов, инфицированных ВЭБ, приводит к синтезу большого количества разнообразных аутоантител (холодовые агглютинины, ревматоидный фактор, антинуклеарные антитела и др.) и других вирусных продуктов, участвующих в модуляции иммунного ответа. Иммуноглобулины, так называемые гетерофильные антитела Пауля – Буннеля, продуцируемые В-лимфоцитами при активной ВЭБ-инфекции, не направлены к каким-либо антигенам вируса и являются случайными продуктами [19].

Таблица 5

Уровень поликлональных IgG у больных с повышенным титром противовирусных антител класса G

Уровень поликлональных IgG, число больных	Число больных с повышенным титром противовирусных антител класса G, n=22, среди них:			
	IgG ВПГ-1, ВПГ-2, n = 20	IgG EA* ВЭБ, n = 2	IgG EBNA-1 ВЭБ, n = 16	IgG ЦМВ, n = 7
Поликлональная IgG-гипергаммаглобулинемия, n = 11	8 из 20 (40,0%)	2 из 2 (100%)	6 из 16 (37,5%)	3 из 7 (42,8%)
Нормальный уровень поликлонального IgG, n = 7	6 из 20 (30,0%)	0 из 2 (0%)	3 из 16 (18,7%)	2 из 7 (28,6%)
Гипогаммаглобулинемия IgG, n = 8	6 из 20 (30,0%)	0 из 2 (0%)	7 из 16 (43,8%)	2 из 7 (28,6%)
<i>p</i>	0,37	-	0,53	0,97

Полученные нами результаты иммунохимического исследования образцов периферической крови у первичных больных АИТЛ были сопоставимы с данными зарубежных авторов [2]. Поликлональная гипергаммаглобулинемия IgG и/или IgM была выявлена у 57,7% больных.

Результаты проведённых вирусологических исследований оказались весьма неожиданными. Нами была определена высокая частота выявления противовирусных IgM – 53,8%. При этом IgM ВПГ-1, ВПГ-2 выявлялись чаще (42,3%), чем серологические маркёры активной ВЭБ- и ЦМВ-инфекции (даже суммарно). IgM ВПГ-1, ВПГ-2 появляются в кровотоке в результате первичного инфицирования, реже при реактивации инфекции [20]. В нашем исследовании ни одного случая первичного инфицирования ВПГ-1, ВПГ-2 не было обнаружено. IgM ВПГ-1, ВПГ-2 характеризуется коротким сроком циркуляции (от 5 до 12 дней), что делает его обнаружение достаточно редким явлением. При классическом варианте ВПГ-1-, ВПГ-2-инфекции, как правило, антигенообразование ограничивается синтезом тканевых IgE в области локализации патологического процесса (кожные покровы и слизистые оболочки). В дальнейшем наблюдается активация клеточных факторов противовирусной защиты (синтез и секреция интерферонов α и β , эукариотических факторов инициации и элонгации, фактора некроза опухоли и др.), миграция НК-клеток, макрофагов и цитотоксических Т-лимфоцитов к месту активной вирусной репликации. Клеточный иммунный ответ подавляет вирусную репликацию, переводя вирус в латентное состояние, а в поражённой ткани после регресса герпетических поражений наблюдаются ВПГ-специфические Т-клеточные инфильтраты [20]. Постоянное присутствие вирусспецифических CD4⁺- и CD8⁺-лимфоцитов в тригеминальных ганглиях предотвращает реактивацию вируса, находящегося в них в латентном состоянии. Реактивация герпетической инфекции, по данным литературы [20], провоцируется снижением синтеза γ -интерферона и числа НК-клеток. Длительная презентация антигена дендритными клетками поддерживает определённый уровень анamnестических антител класса IgG, но не IgM. Появление антител IgM ВПГ-1, ВПГ-2 при рецидивирующем течении ВПГ-2-инфекции наблюдается только у 70–80% пациентов. Выявление в дебюте АИТЛ IgM ВПГ-1, ВПГ-2, вероятно, является особенностью этой категории больных. Имеются публикации, в которых описаны тяжёлые инфекционные осложнения,

ассоциированные с ВПГ-1, ВПГ-2 у пациентов со вторичным иммунодефицитом [21–23]. Столь высокая ассоциация маркёров активной ВПГ-1-, ВПГ-2-инфекции у пациентов с АИТЛ требует дальнейшего изучения роли этого вируса в развитии инфекционных осложнений, а также его влияния на патогенез основного заболевания. По сравнению с IgM ВПГ-1, ВПГ-2 антитела острой фазы ВЭБ-инфекции были обнаружены только в 11,5% случаев, что может свидетельствовать о низкой частоте активной ВЭБ-инфекции у данной категории пациентов или о несостоятельности иммунной системы.

Повышение уровня противовирусных IgG, как анamnестических, так и острой фазы инфекции/ранней постинфекции (IgG EA ВЭБ), наблюдалось у 84,6% больных. Наиболее часто повышенный уровень противовирусных IgG наблюдался к ВПГ-1, ВПГ-2 у 76,9% больных, несколько реже – к ВЭБ (IgG EBNA-1) – у 61,1%.

Проведённый нами сравнительный анализ данных иммунохимического исследования и серологических вирусных маркёров классов G и M продемонстрировал противоположные закономерности. Мы обнаружили сильную корреляцию между наличием поликлональной IgM-гипергаммаглобулинемии и появлением антител острой фазы ВПГ-1-, ВПГ-2-инфекции. Напротив, для ВЭБ-инфекции была показана самая слабая корреляция между IgM-гаммапатией и серологическими маркёрами активной инфекции. Поликлональная гипергаммаглобулинемия класса G, наоборот, не была ассоциирована с повышением уровня противовирусных IgG. При корреляционном анализе не было выявлено значимой связи между повышенным уровнем противовирусных антител класса G и поликлональной IgG-гипергаммапатией. Возможно, повышение уровня поликлональных IgG у больных АИТЛ не является иммунной реакцией организма на активную вирусную инфекцию и обусловлено другими процессами, требующими дальнейшего изучения.

В ходе исследования были получены данные, подтверждающие сомнению традиционно устоявшуюся точку зрения, согласно которой субстратом поликлональной гаммапатии являются антитела к ВЭБ, а сам ВЭБ является прямой причиной неопластической трансформации. Многочисленными исследованиями было показано, что онкогенный потенциал вируса ассоциирован с типом латенции [9, 24, 25]. Полный спектр продуктов латентных генов включает 6 ядерных антигенов (EBNA-1, EBNA-2, EBNA-3A, EBNA-3B, EBNA-3C и так называемый лидерный протеин LP), 3 латентных мембранных протеина (LMP-1, LMP-2A и LMP-2B), 2 малых некодирующих РНК (EBER1 и EBER2) и 3 кластера микроРНК. В зависимости от набора синтезируемых генных продуктов различают 3 типа латенции ВЭБ (0–I, II и III). Латенция III типа подразумевает экспрессию всех латентных генных продуктов. Многие из этих белков являются высокоиммуногенными, и их длительная экспрессия оказывает иммуномодулирующее действие и возможна только в условиях нарушения Т-клеточного иммунного звена. В этом случае было бы закономерным развитие оппортунистических инфекций, к которым относится и инфекция ВЭБ. Однако частота серологических маркёров активной ВЭБ-инфекции по сравнению с другими

герпесвирусными инфекциями в нашем исследовании оказалась минимальной.

Нынешнее понимание роли ВЭБ в лимфогенезе человека неразрывно связано с такими его свойствами, как повсеместная распространённость и способность индуцировать В-клеточную трансформацию и лимфопрлиферацию. Оно концептуально закреплено в динамическом равновесии взаимодействия иммунной системы хозяина и латентного вируса. Однако эта парадигма не объясняет механизмов, подходящих для большинства ВЭБ-ассоциированных Т-клеточных злокачественных новообразований, в том числе АИТЛ, когда эволюционные отношения между вирусом и опухолью, вероятно, более динамичны и сложны.

Таким образом, у больных АИТЛ в дебюте заболевания обнаруживается высокий процент серологических маркёров активных герпетических инфекций. Неожиданной находкой явилось частое обнаружение IgM к вирусу простого герпеса 1-го и 2-го типов в отсутствие классической клинической картины. В результате проведённой работы было показано, что повышение уровня противовирусных IgM сильно коррелирует с поликлональной гипергаммаглобулинемией класса М, тогда как противовирусные вирусспецифические анamnестические антитела IgG не вносят существенного вклада в поликлональную гипергаммаглобулинемию класса G.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 1, 2, 4, 6-16, 18-20, 22, 23, 25 см. REFERENCES)

3. Чернова Н.Г., Виноградова Ю.Е., Сидорова Ю.В., Капланская И.Б., Гилязитдинова Е.А., Горенкова Л.Г. и др. Длительные режимы цитостатической терапии ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы. Клиническая онкогематология. *Фундаментальные исследования и клиническая практика.* 2014; 7(1): 57-62.
5. Чернова Н.Г., Виноградова Ю.Е., Марьяна С.А., Двирнык В.Н., Сидорова Ю.В., Сивичева М.Н. и др. Значение иммунохимического исследования при ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфоме. *Гематология и трансфузиология.* 2016; 61(Прил. 1): 192.
17. Ковынев И.Б., Агеева Т.А., Обголец Ю.Н. Клинические маски периферических Т-клеточных лимфом: ангиоиммунобластная Т-клеточная неходжкинская лимфома. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2011; 31(2): 108-11.
21. Тихомиров Д.С., Гаранжа Т.А., Туполева Т.А., Троицкая В.В., Галстян Г.М., Филатов Ф.П. Факторы, влияющие на частоту возникновения вирусных пневмоний у онкогематологических больных. *Гематология и трансфузиология.* 2016; 61(1): 37-42.
24. Гурцевич В.Э. Роль вируса Эпштейна-Барр в онкогематологических заболеваниях человека. Клиническая онкогематология. *Фундаментальные исследования и клиническая практика.* 2010; 3(3): 222-34.

REFERENCES

1. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press; 2008.
2. de Leval L., Gisselbrecht C., Gaulard P. Advances in the understanding and management of angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Br. J. Haematol.* 2010; 148(5): 673-89.
3. Chernova N.G., Vinogradova Yu.E., Sidorova Yu.V., Kaplanskaya I.B., Gilyazitdinova E.A., Gorenkova L.G., et al. Long-term regimens of cytostatic therapy of angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika.* 2014; 7(1): 57-62. (in Russian)

4. Lin P., Hao S., Handy B.C., Bueso-Ramos C.E., Medeiros L.J. Lymphoid neoplasms associated with IgM paraprotein: a study of 382 patients. *Am. J. Clin. Pathol.* 2005; 123(2): 200-5.
5. Chernova N.G., Vinogradova Yu.E., Mar'ina S.A., Dvirnyk V.N., Sidorova Yu.V., Sinit'syna M.N., et al. The Importance of immunochemical investigation during angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Gematologiya i transfuziologiya.* 2016; 61(Suppl. 1): 192. (in Russian)
6. Weiss L.M., Jaffe E.S., Liu X.F., Chen Y.Y., Shibata D., Medeiros L.J. Detection and localization of Epstein-Barr viral genomes in angioimmunoblastic lymphadenopathy and angioimmunoblastic lymphadenopathy-like lymphoma. *Blood.* 1992; 79(7): 1789-95.
7. Knecht H., Sahli R., Shaw P., Meyer C., Bachmann E., Odermatt B.F., et al. Detection of Epstein-Barr virus DNA by polymerase chain reaction in lymph node biopsies from patients with angioimmunoblastic lymphadenopathy. *Br. J. Haematol.* 1990; 75(4): 610-4.
8. Kim H.J., Ko Y.H., Kim J.E., Lee S.S., Lee H., Park G., et al. Epstein-Barr Virus-Associated Lymphoproliferative Disorders: Review and Update on 2016 WHO Classification. *J. Pathol. Transl. Med.* 2017; 51(4): 352-358.
9. Longnecker R.M., Kieff E., Cohen J.I. Epstein-Barr Virus. In: Knipe D.M., Howley P.M., Griffin D.E., Lamb R.A., Martin M.A., Roizman B., eds. *Fields Virology. Chapter 61. Volume 2.* Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2013: 1898-959.
10. Anagnostopoulos I., Hummel M., Finn T., Tiemann M., Korbjuhn P., Dimmler C., et al. Heterogeneous Epstein-Barr virus infection patterns in peripheral T-cell lymphoma of angioimmunoblastic lymphadenopathy type. *Blood.* 1992; 80(7): 1804-12.
11. Dogan A., Attygalle A.D., Kyriakou C. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Br. J. Haematol.* 2003; 121(5): 681-91.
12. Coleman C.B., Wohlford E.M., Smith N.A., King C.A., Ritchie J.A., Baresel P.C., et al. Epstein-Barr virus type 2 latently infects T cells, inducing an atypical activation characterized by expression of lymphotactic cytokines. *J. Virol.* 2015; 89(4): 2301-12.
13. Gru A.A., Haverkos B.H., Freud A.G., Hastings J., Nowacki N.B., Barrionuevo C., et al. The Epstein-Barr Virus (EBV) in T Cell and NK Cell Lymphomas: Time for a Reassessment. *Curr. Hematol. Mag. Rep.* 2015; 10(4): 456-67.
14. Xu Y., McKenna R.W., Hoang M.P., Collins R.H., Kroft S.H. Composite angioimmunoblastic T-cell lymphoma and diffuse large B cell lymphoma: a case report and review of the literature. *Am. J. Clin. Pathol.* 2002; 118(6): 848-54.
15. Luppi M., Marasca R., Barozzi P., Artusi T., Torelli G. Frequent detection of human herpesvirus-6 sequences by polymerase chain reaction in paraffin-embedded lymph nodes from patients with angioimmunoblastic lymphadenopathy and angioimmunoblastic lymphadenopathy-like lymphoma. *Leuk Res.* 1993; 17(11): 1003-11.
16. Kondo K., Kazuhiro T., Okuno T., Takahashi M., Yamanashi K. Latent human herpesvirus 6 infection of human monocytes/macrophages. *J. Gen. Virol.* 1991; 72(6): 1401-8.
17. Kovynev I.B., Ageeva T.A., Obgol't's Yu.N. Angioimmunoblastic T-cell non-hodgkin's lymphoma hides under different masks. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal.* 2011; 31(2): 108-11. (in Russian)
18. SAS Institute Inc. *SAS 9.1. 3 Help and Documentation.* 2004; Cary, NC: SAS Institute Inc.
19. Paul J.R., Bunnell W.W. The presence of heterophile antibodies in infectious mononucleosis. *Amer. J. Med. Sci.* 1932; 183(1): 90-103.
20. Roizman B., Knipe D.M., Whitley R.J. Herpes Simplex Viruses. In: Knipe D., Howley P., eds. *Fields Virology.* 5th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2007: 2502-601.
21. Tikhomirov D.S., Garanzha T.A., Tupoleva T.A., Troitskaya V.V., Galstyan G.M., Filatov F.P. Factors affecting the incidence of viral pneumonia in patients with hematological malignancies. *Gematologiya i transfuziologiya.* 2016; 61(1): 37-42. (in Russian)
22. Guerrero M.D., Swenson K.K. Herpes simplex virus-related oral mucositis in patients with lymphoma. *Oncol. Nurs. Forum.* 2014; 41(3): 327-30.
23. Moldovan B., Mentha G., Majno P., Berney T., Morard I., Giostra E., et al. Demographics and outcomes of severe herpes simplex virus hepatitis: a registry-based study. *J. Hepatol.* 2011; 55(6): 1222-6.
24. Gurteyev V.E. The role of the Epstein-Barr virus in hematological malignancies. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika.* 2010; 3(3): 222-34. (in Russian)
25. Tempera I., Lieberman P.M. Epigenetic regulation of EBV persistence and oncogenesis. *Semin. Cancer Biol.* 2014; 26: 22-9.

Поступила 30.10.17

Принята в печать 12.12.17