

<https://doi.org/10.34883/PI.2022.11.2.025>
УДК 616.98:578.825.11-036



Рыбак Н.А.¹, Сергиенко Е.Н.²✉, Романова О.Н.²

¹ Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Особенности клинического течения и последствий перенесенной ВЭБ-инфекции

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Рыбак Н.А. – анализ научного материала, разработка дизайна статьи, подготовка списка литературы, написание текста статьи; Сергиенко Е.Н. – анализ научного материала, разработка дизайна статьи, подготовка списка литературы, написание текста статьи, составление резюме; Романова О.Н. – научное редактирование статьи.

Подана: 09.06.2022

Принята: 27.06.2022

Контакты: serhiyenka@yandex.com

Резюме

ВЭБ повсеместно распространен среди человеческой популяции, им поражено более 80% населения земного шара. Большинство детей инфицируется к 3 годам, и практически все население – к 18 годам. Восприимчивость к ВЭБ: дети грудного возраста болеют ВЭБ-инфекцией редко благодаря наличию пассивного материнского иммунитета, наиболее подвержены инфицированию и развитию клинически выраженной формы ВЭБ-инфекции дети с 2 до 10 лет. Несмотря на многообразие путей заражения, среди населения имеется хорошая иммунная прослойка (до 50% детей и 85% взрослых): многие инфицируются от носителей без развития симптомов болезни, но с формированием иммунитета. В статье представлены данные по особенностям течения ВЭБ-инфекции и роли ВЭБ в развитии лимфопролиферативных и аутоиммунных заболеваний.

Ключевые слова: ВЭБ, иммунитет, латенция, лимфопролиферативные заболевания

Rybak N.¹, Serhiyenka E.²✉, Romanova O.²

¹ Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Features of the Clinical Course and Consequences of the Transmitted EBV-Infection

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Rybak N. – analysis of scientific material, development of the article design, preparation of a list of references; Serhiyenka E. – analysis of scientific material, development of the article design, preparation of a list of references, writing the text of the article, making a summary; Romanova O. – scientific editing of the article.

Submitted: 09.06.2022

Accepted: 27.06.2022

Contacts: serhiyenka@yandex.com

Abstract

EBV is ubiquitous among the human population, it affects more 80% of the world's population. Most children become infected by the age of 3, and the entire population by the age of 18. Susceptibility to EBV: infants rarely suffer from EBV infection due to the presence of passive maternal immunity, the most susceptible to infection and the development of a clinically pronounced form of EBV infection are children from 2 to 10 years old. Despite the variety of ways of infection, there is a good immune layer among the population (up to 50% of children and 85% of adults): many are infected from carriers without developing symptoms of the disease, but with the formation of immunity. The article presents data on the peculiarities of the course of EBV infection and the role of EBV in the development of lymphoproliferative and autoimmune diseases.

Keywords: EBV, immunity, latency, lymphoproliferative diseases

ВЭБ (вирус герпеса человека 4-го типа) имеет повсеместное распространение: согласно имеющимся данным, им поражена большая часть населения всего мира (более 80%). Инфицирование ВЭБ происходит уже в раннем возрасте и достигает высокого уровня у подростков, что подтверждает ежегодное появление антител у 10–15% детей и подростков. По данным литературы, инфицированность вирусом в возрасте 3–4 лет составляет 50–60% и увеличивается до 80–90% к периоду полового созревания [1, 2].

ВГЧ-4 (ВЭБ) впервые был обнаружен Epshtein и его коллегами в 1964 году при электронно-микроскопическом исследовании клеток лимфомы Беркитта. Вирус имеет сферическую форму, структура состоит из 4 компонентов: сердцевины, капсида, внутренней и внешней оболочки. Сердцевина включает ДНК, имеющую до 80 генов. Вирусная частица на поверхности содержит гликопротеины, необходимые для образования вируснейтрализующих антител, специфические антигены (белки, необходимые для диагностики): капсидный антиген (VCA), ранний антиген (EA), ядерный или нуклеарный антиген (NA или EBNA), мембранный антиген (MA). Значимость, сроки их появления при различных формах ВЭБИ не одинаковы и имеют свое специфическое значение.

Вирус обладает определенным тропизмом: к клеткам лимфоретикулярной системы (возникает поражение лимфатических узлов любых групп, печени и селезенки); клеткам иммунной системы (размножается в В-лимфоцитах, где может сохраняться пожизненно, в силу чего нарушается их функциональное состояние и возникает иммунодефицит); помимо В-лимфоцитов, при инфекции нарушается и клеточное звено иммунитета (макрофаги, натуральные киллеры, нейтрофилы и другие), что ведет к снижению общей сопротивляемости организма к различным вирусным и бактериальным инфекциям; эпителиальным клеткам верхних дыхательных путей и пищеварительного тракта.

Накопленные на сегодняшний день знания свидетельствуют о значимой роли ВЭБ в инфекционной, онкологической и иммунологической патологии человека. В настоящее время доказана роль вируса в развитии ряда злокачественных опухолей, аутоиммунных заболеваний (системной красной волчанки, ревматоидного артрита), синдрома хронической усталости, патологии нервной системы (энцефалиты, менингиты, миелиты, полирадикулонейропатия), рассеянного склероза.

Патогенез. Различают первичную ВЭБИ и реактивацию инфекции. Входными воротами для вируса являются слизистая оболочка рото- и носоглотки, где происходит размножение вируса и организация неспецифической (первичной) защиты.

На исходы первичного инфицирования влияют: общий иммунитет, состояние макроорганизма, а также инфицирующая доза и вирулентность возбудителя. Исходами первичного заражения могут быть:

- 1) санация (уничтожение вируса в месте входных ворот);
- 2) субклиническая (бессимптомная) форма;
- 3) клинически определяемая (манифестная) форма;
- 4) первично-латентная форма (при которой репродукция вируса и выделение его возможны, а клинические проявления отсутствуют).

В большинстве случаев первичная инфекция характеризуется асимптомной сероконверсией или проявляется легкими катаральными симптомами. У 10–20% первичная инфекция протекает в виде манифестной формы ВЭБИ, в последующем с исходом 15–25% случаев в хроническое или рецидивирующее течение инфекции [1, 2].

Установлено, что при первичном заражении ВЭБ поражает прежде всего В-лимфоциты и эпителий ротоглотки. В этих клетках развивается продуктивная (цитолитическая) инфекция, которая сопровождается образованием новых вирионов. В составе инфицированных В-лимфоцитов и в свободном виде ВЭБ диссеминирует по организму, что приводит к поражению лимфоидных образований и органов ретикулоэндотелиальной системы. Взаимодействие вирусных антигенов с клетками иммунной системы ведет к запуску иммунного ответа. Ведущую роль в элиминации ВЭБ-инфицированных клеток играет иммунный ответ по клеточному типу с участием специфических цитотоксических CD8-лимфоцитов. Причем именно с ответными реакциями иммунной системы связано появление специфичной для инфекционного мононуклеоза клинической картины – общепаразитарного, лимфопролиферативного синдромов с развитием на этом фоне тонзиллита, аденоидита, изменений в гемограмме [3].

Сложные взаимодействия ВЭБ с иммунной системой приводят к формированию вторичного иммунодефицитного состояния (ИДС) и обеспечивают ускользание вируса от защитных реакций. Происходит поражение прежде всего основных

клеток-мишеней – В-лимфоцитов. Особенностью иммунопатогенеза ВЭБИ является не гибель инфицированных В-клеток, а, наоборот, приобретение ими способности к неконтролируемой пролиферации за счет угнетения апоптоза. Кроме того, развивается поликлональная активация В-лимфоцитов. При этом нарушается выработка защитных антител, что связано с блокадой вирусом CD21-рецептора В-лимфоцитов (в норме связывается с C3d-компонентом комплемента), а также с угнетением экспрессии HLA-антигена I класса вирусным антигеном EBNA-1, в результате чего нарушается распознавание антигенов Т-хелперами 2-го типа (Th2) и регуляция синтеза иммуноглобулинов [4].

Решающее значение для пожизненной персистенции ВЭБ имеет подавление иммунного ответа по клеточному типу. Нарушается функция специфических цитотоксических CD8-лимфоцитов, что связано с угнетением распознавания вирусных антигенов в комплексе с HLA-антигеном I класса.

ВЭБ активно воздействует на регуляцию и выработку цитокинов, вызывая тем самым угнетение иммунного ответа, в связи с чем наблюдается снижение продукции ИЛ-12 и повышение выработки ИЛ-27, что ведет к подавлению выработки интерферона гамма (ИФН- γ), функциональной активности естественных киллерных клеток (CD16). Также угнетается продукция ИЛ-1, ИЛ-2, ИФН- γ и дифференцировка Т-хелперов нулевого типа (Th0) в Т-хелперы первого типа (Th1). В результате происходит нарушение формирования противовирусного иммунного ответа по клеточному типу и его поляризации в сторону Th2-типа [3, 4].

При ВЭБИ возникают изменения со стороны факторов врожденной резистентности, прежде всего системы ИФН. Наблюдается не только снижение выработки ИФН- γ и ИФН- α , но и уменьшение экспрессии рецепторов к ИФН- γ на клеточной мембране, а также передачи сигнала от них в клетку. Нарушение функциональной активности естественных киллерных клеток, макрофагов, нейтрофилов обусловлено как прямым инфицированием этих клеток, так и развитием вторичных иммунопатологических процессов [4].

Формирование вторичного ИДС обеспечивает пожизненную персистенцию возбудителя с периодической реактивацией и, с другой стороны, является причиной формирования микст-инфекции.

Важный этап патогенеза ВЭБИ – переход в латентную инфекцию. Эта форма развивается только в ВЭБ-инфицированных В-лимфоцитах. При этом вирус становится недоступным для защитных реакций иммунной системы. Следует отметить, что на этапе латентной инфекции возможна злокачественная трансформация инфицированных клеток. В онкогенезе играет роль не только сам ВЭБ, но и наследственные, географические факторы, состояние иммунной системы. ВЭБ-ассоциированные опухоли поражают лимфоидную ткань, эпителий и гладкую мускулатуру. Их подразделяют на несколько видов: лимфомы – В-клеточные (эндемическая лимфома Беркитта, диффузная лимфома, ходжкинские лимфомы), Т-НК-клеточные; карциномы – назофарингеальная карцинома, карцинома желудка; саркомы [1].

На этапе латентной инфекции и на фоне сформировавшегося вторичного ИДС возможна реактивация вируса. Причины, способствующие переходу из латентной в активную инфекцию, многообразны. К ним относятся неадекватный иммунный ответ по клеточному и гуморальному типам, нарушение функциональной активности факторов врожденной резистентности, защитных свойств апоптоза, прямое

действие ВЭБ на клетки-мишени (высокая вирусная нагрузка, экспрессия генов LPM-1, EBN1-1 и др.), инфицирование лимфоцитов (CD3, CD4, CD16), угнетение апоптоза ВЭБ-инфицированных клеток, действие суперантигена вируса. В результате реактивации вируса заболевание приобретает хроническое течение. Формирование глубокого вторичного ИДС ведет к частому присоединению интеркуррентных инфекций, что является причиной перехода ребенка в группу часто болеющих детей [4].

Таким образом, важным механизмом для пожизненной персистенции ВЭБ является подавление иммунного ответа по клеточному типу с изменением функции специфических цитотоксических CD8-лимфоцитов.

Особенности возбудителя, эпидемиологии и патогенеза заболевания определяют многообразие клинических форм с учетом сроков от момента инфицирования. Самой частой и распространенной формой ВЭБИ является инфекционный мононуклеоз. Клиническими формами острой ВЭБ-инфекции могут быть также: гепатит, экзантема, ОРИ, энцефалит, менингит, миокардит, длительный субфебрилитет и др. По имеющимся литературным данным, в 15–25% случаев после острой инфекции развивается хроническая ВЭБ-инфекция, но встречаются случаи развития первично-хронической формы на фоне бессимптомного или субклинического варианта острого течения заболевания [1].

Хроническая ВЭБ-инфекция формируется не ранее чем через 6 месяцев после перенесенной острой инфекции. Нередко латентная форма инфекции при снижении иммунитета переходит в хроническую инфекцию. Хроническая ВЭБ-инфекция может протекать в виде: хронической активной ВЭБ-инфекции, гемофагоцитарного синдрома, ассоциированного с ВЭБ, атипичных форм ВЭБ (рецидивирующие бактериальные, грибковые и другие инфекции пищеварительной системы, дыхательных путей, кожи и слизистых оболочек).

Хроническая активная ВЭБ-инфекция характеризуется длительным течением и частыми рецидивами. Пациентов беспокоит слабость, повышенная утомляемость, чрезмерная потливость, длительная субфебрильная температура, кожные высыпания, иногда суставной синдром, боли в мышцах туловища и конечностей, тяжесть в правом подреберье, боль в горле, заложенность носа. У некоторых пациентов наблюдаются неврологические расстройства – беспричинные головные боли, нарушения памяти, нарушения сна, частые смены настроения, склонность к депрессиям, снижение интеллекта. Нередко пациенты жалуются на увеличение одного или группы лимфоузлов, возможно увеличение селезенки и печени. Наряду с такими жалобами у пациентов отмечается наличие частых ОРИ, присоединение грибковых заболеваний и других герпетических инфекций. В подтверждение клинических данных будут и лабораторные признаки (изменения в ОАК, иммунного статуса, специфические анализы на антитела). При выраженном снижении иммунитета происходит генерализация процесса с поражением внутренних органов и развитием менингита, энцефалита, полирадикулоневрита, миокардита, гломерулонефрита, пневмонии и других заболеваний.

Гемофагоцитарный синдром, ассоциированный с ВЭБ, проявляется в виде анемии или панцитопении (снижение состава практически всех элементов крови, связанное с угнетением ростков кроветворения). У пациентов могут наблюдаться лихорадка (волнообразная или перемежающаяся), увеличение лимфоузлов, печени

и селезенки, нарушение функции печени, лабораторные изменения в крови в виде снижения эритроцитов, лейкоцитов и других элементов крови.

Доказана роль ВЭБ в развитии различных хронических аутоиммунных заболеваний. В 2003 г. была предложена гипотеза аутоиммунных заболеваний, связанных с инфицированием ВЭБ, в качестве основы для этиопатогенеза хронических аутоиммунных заболеваний человека. Эта гипотеза предполагает, что у генетически предрасположенных индивидуумов аутореактивные В-клетки, инфицированные ВЭБ, засевают орган-мишень, где они вырабатывают патогенные аутоантитела и обеспечивают костимулирующие сигналы выживания аутореактивным Т-клеткам, которые в противном случае погибли бы в органе-мишени в результате индуцированного активацией апоптоза. Вероятно, предрасположенность к развитию хронических аутоиммунных заболеваний после инфицирования ВЭБ зависит от генетически детерминированного количественного дефицита цитотоксических CD8⁺ Т-клеток, которые, как правило, осуществляют жесткий контроль над ВЭБИ [2].

В настоящее время вирусная инфекция Эпштейна – Барр занимает одну из основных, ключевых позиций в развитии иммуносупрессивных состояний с формированием на этом фоне ВЭБ-ассоциированных лимфопролиферативных заболеваний, В-, Т-, NK-клеточных процессов, эпителиальных и мезенхимальных злокачественных опухолей как на фоне иммунодефицита, так и без выраженного иммунодефицита [5–8]. Это вызывает особый научный и практический интерес у многих специалистов (инфекционистов, педиатров, иммунологов, вирусологов, онкологов и др.).

В настоящее время, по мнению ряда авторов, до 18% злокачественных опухолей имеют инфекционную природу, где основополагающая роль в их развитии принадлежит ВЭБ. Доказательством индукции ВЭБ неопластического процесса является моноклональность ДНК ВЭБ в опухолевых клетках, высокий уровень вирусной ДНК в крови пациента, наличие корреляции между титром антител с уровнем свободной вирусной ДНК в крови и тяжестью болезни, повышенный титр анти-ВЭБ антител, предшествующий появлению новообразования и остающийся высоким на момент постановки диагноза [3, 9].

К лимфопролиферативным заболеваниям, индуцированным ВЭБ, относятся: ходжкинская лимфома, В- и Т-клеточные неходжкинские лимфомы, ВЭБ-В-клеточные лимфомы, включая лимфому Беркитта, посттрансплантационное лимфопролиферативное поражение (ПТЛП), лимфоматозидный гранулематоз (ЛИГ), лимфома, связанная с пиотораксом. У ВИЧ-инфицированных пациентов ВЭБ вызывает первичную лимфому ЦНС (ПЛЦНС), первичную выпотную лимфому (ПВЛ) и плазмобластную лимфому (ПБЛ). К эпителиальным и мезенхимальным опухолям относятся: назофарингеальная карцинома, лимфоэпителиальноподобная карцинома желудка, гепатокарцинома, карциномы слюнных желез, тимуса, верхних дыхательных путей, пищеварительного тракта и др. [10–13].

Основные ВЭБ-ассоциированные лимфомы и лимфопролиферативные заболевания:

1. Лимфома Беркитта – низкодифференцированная В-клеточная неходжкинская лимфома, проявляется внеузловым поражением. Выделяют три варианта лимфомы Беркитта: эндемический, спорадический, связанный с иммунодефицитом.

Эндемический тип наблюдается у детей, поражает кости лица, нижнюю челюсть, встречается в Экваториальной Африке и Азии. ВЭБ подтверждает свое присутствие на фоне снижения иммунокомпетентности во всех случаях эндемической лимфомы Беркитта.

Спорадический тип, индуцированный ВЭБ, наблюдается в 15–20% случаев, встречается у детей и молодых людей повсеместно, проявляется поражением органов брюшной полости [14].

Связанная с иммунодефицитом ВЭБ-индуцированная лимфома Беркитта выявляется в 30–40% случаев.

2. Диффузная В-крупноклеточная лимфома (В-ДКЛ) ВЭБ-позитивная выявляется в 10% случаев у иммунокомпетентных пациентов, встречается вариант и у пожилых (в возрасте старше 50 лет, чаще 70–75 лет) на фоне возрастных изменений иммунного ответа. Опухоль чаще встречается в странах Азии, склонна к внеузловому поражению, с поражением кожи, легких, желудка, поджелудочной железы, миндалин [14].
3. Ходжкинская лимфома (ХЛ) регистрируется у подростков, лиц зрелого возраста и старше 70 лет, а также у ВИЧ-инфицированных и пациентов, перенесших трансплантацию. Риск развития ХЛ у лиц, перенесших ВЭБ, в четыре раза выше, чем у ВЭБ-негативных пациентов. Клинически характеризуется лихорадкой, ночными потами, снижением веса, лимфаденопатией с увеличением шейных, подмышечных и лимфатических узлов средостения, гепатоспленомегалией. Чаще ВЭБ вызывает классическую ходжкинскую лимфому, как правило, смешанного клеточного типа [14].
4. NK- и Т-клеточные лимфомы, связанные с ВЭБ-инфекцией: периферические Т-клеточные лимфомы, ангиоиммуобластная Т-клеточная лимфома, экстранодальная NK/Т-клеточная лимфома назального типа, Т-клеточная лимфома энтеропатического типа, гепатоспленическая и негепатоспленическая Т-клеточная лимфома, ВЭБ-ассоциированная кожная Т-клеточная лимфома, агрессивный NK-клеточный лейкоз/лимфома [12, 14].
5. Экстранодальная NK/Т-клеточная лимфома чаще встречается у иммунокомпетентных азиатов, жителей Центральной и Южной Америки молодого возраста. Опухоль развивается в носоглотке и придаточных пазухах, но может поражать кожу, мышечную ткань, яички, желудочно-кишечный тракт. При диссеминированной форме вовлекаются лимфатические узлы [12].
6. Ангиоиммуобластная Т-клеточная лимфома (Т-АИЛ) относится к ВЭБ-позитивным периферическим Т-клеточным лимфомам. Диагностируется в возрасте старше 65 лет. Для нее характерны генерализованная лимфаденопатия, лихорадка, артралгии, зудящая энантема, гипергаммаглобулинемия, гиперэозинофилия, циркулирующие иммунные комплексы. Характерен иммунодефицит с риском развития инфекционных осложнений и летальности [14].
7. Посттрансплантационное лимфопролиферативное поражение (ПТЛП) – группа лимфопролиферативных изменений (от доброкачественной поликлональной лимфоидной или плазмацитарной гиперплазии до агрессивной В-клеточной/Т-клеточной лимфомы или миеломы), развивающихся на фоне иммуносупрессии у реципиентов паренхиматозных органов и стволовых клеток с развитием в 60–70% случаев ВЭБ-инфекции. Источником ПТЛП являются В-лимфоциты,

- в 15% – Т/НК-лимфоциты. В 25% случаев Т-клеточные ПТЛП ВЭБ-негативные. Отсутствие ВЭБ при ПТЛП является неблагоприятным прогностическим признаком. ПТЛП развиваются на первом году после трансплантации, реже спустя много лет [13].
8. Первичная лимфома центральной нервной системы (ПЛЦНС) относится к агрессивным В-клеточным лимфомам, поражается головной мозг, мягкие мозговые оболочки, спинной мозг, не затрагивая твердую мозговую оболочку, при поражении глаз развивается первичная внутриглазная лимфома без системного поражения [13, 14].
 9. Плазмобластная лимфома – группа редких агрессивных В-клеточных лимфом, при которой процесс развивается в полости рта с вовлечением нижней челюсти на фоне выраженной иммуносупрессии, чаще у ВИЧ-инфицированных. ВЭБ выделяется почти у всех пациентов [14].
 10. Лимфоматоидный гранулематоз (ЛИГ) – ВЭБ-ассоциированный, ангиодеструктивный, экстранодальный лимфопролиферативный процесс, в 90% случаев поражающий легкие, редко ЦНС, почки, печень, кожу. В настоящее время опухоль хорошо поддается современной терапии. Заболевание чаще выявляется у иммунокомпрометированных пациентов, лиц с синдромом Вискотта – Олдрича, ВИЧ-инфицированных или после аллогенной органной трансплантации без выраженного иммунодефицита [15].
 11. Ятрогенные лимфопролиферативные процессы у иммунокомпрометированных пациентов: пациенты с аутоиммунными заболеваниями (ревматоидным артритом, дерматомиозитом, болезнью Крона и др.), получающие иммуносупрессивную терапию, имеют риск развития ВЭБ-ассоциированных лимфом, особенно В-ДКЛ. Механизм развития лимфом связан с иммуносупрессией на фоне проводимой терапии, что напрямую стимулирует репликацию ВЭБ [11–13].
 12. Назофарингеальная карцинома (НФК) – встречается в странах Юго-Восточной Азии, регистрируется в Северной Африке. Симптомы неспецифичны, болезнь манифестирует метастатическим поражением шейных лимфатических узлов. С ВЭБ связаны неороговевающая плоскоклеточная карцинома (НФК-НП), в меньшей степени – базальноклеточная карцинома.
 13. Лимфоэпителиальноподобная карцинома других органов – ВЭБ-индуцированная карцинома. Поражает миндалины, слюнные железы, пищевод, желудок, тимус, легкие. С ВЭБ связывают 2 варианта рака желудка: лимфоэпителиальноподобный (медуллярный рак) и обычный ВЭБ-ассоциированный рак желудка. Поражает преимущественно проксимальный отдел желудка, чаще выявляется у мужчин молодого возраста, имеет благоприятный прогноз в сравнении с раком желудка, не связанным с ВЭБ [16].
 14. Связанные с ВЭБ гладкомышечные опухоли (ВЭБ-ГМО), в зависимости от морфологии и митотической активности – доброкачественные лейомиомы, гладкомышечные опухоли с неустановленным потенциалом озлокачивания и злокачественные лейомиосаркомы. Развиваются у иммунокомпрометированных пациентов (ВИЧ-инфицированных, после трансплантации), особенно у детей. Характерна многоочаговость, поражает твердую мозговую оболочку, гортань, бронхи, легкие, толстый кишечник, сердце, печень, желчный пузырь, селезенку, надпочечники, матку, мягкие ткани, сосуды [16].

15. Фолликулярная дендритоклеточная саркома (ФДС) – редкая высокодифференцированная опухоль из фолликулярных дендритических клеток. Поражает шейные, подмышечные лимфоузлы, лимфоузлы забрюшинного пространства, средостения, миндалины, печень, селезенку, кожу. В 30% ФДС связывают с ВЭБ. Для саркомы характерно медленнорастущее безболезненное опухолевидное образование, может проявляться повышенной утомляемостью, снижением массы тела, лихорадкой, болями в животе. В 10–20% случаев диагностируют у пациентов с болезнью Кастлемана и псевдоопухолью печени [16].
16. Миоперицитомы – редко встречающаяся доброкачественная мезенхимальная опухоль, возникающая из подкожных и мягких тканей. Диагностика включает оценку клинических, иммунофенотипических, морфологических, гистологических данных в сочетании с вспомогательными методами исследования, выявляющими ВЭБ-инфекцию, что позволяет поставить диагноз и назначить адекватное лечение с учетом современного понимания патогенеза вирус-индуцированной опухоли.

Мнение ряда ученых о том, что прогноз и лечение вызванных ВЭБ новообразований зависят от морфологической классификации опухолей, а не от выявления вируса, не подтвердилось, о чем свидетельствует неэффективность стандартных методов лечения у большинства пациентов с ВЭБ-индуцированными опухолями. Отмечена успешность ВЭБ-адаптивной клеточной иммунотерапии при лечении этих пациентов [13, 16].

Таким образом, в современных исследованиях показан иммунодепрессивный потенциал ВЭБ, связанный с прямым инфицированием и/или развитием вторичных иммунопатологических процессов, способствующих формированию иммунной недостаточности, что обеспечивает способность вируса ускользать от защитных механизмов, в результате чего наблюдается риск формирования лимфопролиферативных заболеваний и неопластической трансформации, особенно в латентной фазе инфекционного процесса.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Serhiyenka K., Mankevich R., Romanova O. *Infectious diseases in children caused by herpesviruses*. Minsk. 2018: 98 p. (in Russian)
2. Tracy S.I. Epstein – Barr virus in self-reactive memory B cells. *Journal Virology*. 2012;22(88):12330–12340.
3. Babachenko I., Kvetnaja A., Melnik O., Levina A. The pathogenesis of the formation of frequent respiratory infections in children with Epstein – Barr virus and cytomegalovirus infections. *Zhurnal Infekologii*. 2011;4:67–42. (in Russian)
4. Barycheva L., Golubeva M., Volkova A. Factors and mechanisms of immunosuppression by Epstein-Barr virus infection. *Detskije Infekcii*. 2014;2:28–33. (in Russian)
5. Hislop A.D. Cellular responses to viral infection in humans: lessons from Epstein – Barr virus. *Annu Rev Immunol*. 2007;25:587–617.
6. Chen M.R. Epstein – Barr virus, the immune system, and associated diseases. *Front Microbiol*. 2011;2: 5 p.
7. Martorelli D. Exploiting the interplay between innate and adaptive immunity to improve immunotherapeutic strategies for Epstein – Barr-virus-driven disorders. *Clin Dev Immunol*. 2012;1–19.
8. Savard M., Gosselin J. Epstein – Barr virus immunosuppression of innate immunity mediated by phagocytes. *Virus Research*. 2006;119(2):134–145.
9. Tracy S.I., Kakalacheva K., Lunemann J.D. Persistence of Epstein – Barr virus in self-reactive memory B cells. *J. Virol*. 2012;88(22):12330–12340.
10. Hecht J., Cibas E., Kutok J. Fine-needle aspiration cytology of lymphoproliferative disorders in the immunosuppressed patient: the diagnostic utility of *in situ* hybridization for Epstein – Barr virus. *Diagn. Cytopathol*. 2002;26:360–365.
11. Delecluse H., Feederle R., O'Sullivan B. Epstein – Barr virus-associated tumors: an update for the attention of the working pathologist. *J. Clin. Pathol*. 2007;60:1358–1364.
12. Rezk S., Weiss L. Epstein – Barr virus-associated lympho- proliferative disorders. *Hum. Pathol*. 2007;38:1293–1304.
13. Naresh K. Lymphoproliferative disorders in the immunosuppressed. *Diagn. Histopathol*. 2009;16:206–215.
14. Tran H., Nourse J., Hall S. Immunodeficiency- associated lymphomas. *Blood Rev*. 2008;22:261–281.
15. Shah K., Young L. Epstein – Barr virus and carcinogenesis: beyond Burkitt's lymphoma. *Clin. Microbiol. Infect*. 2009;15:982–988.
16. Deyrup A. Epstein – Barr virus-associated epithelial and mesenchymal neoplasms. *Hum. Pathol*. 2008;39:473–483.