

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК УДК 616.98:578.825.11]-06.616-006.441]-078:577.2.08

Тихомиров Д.С.¹, Чернова Н.Г.¹, Синицына М.Н.¹, Сидорова Ю.В.¹, Ярославцева Н.Г.¹, Куликов С.М.¹,
Звонков Е.Е.¹, Филатов Ф.П.², Туполева Т.А.¹**СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЁРЫ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ В ДЕБЮТЕ АНГИОИММУНОБЛАСТНОЙ Т-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ**¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия, Новый Зыковский пр, д. 4;²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»

Введение. Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома – редкое лимфопролиферативное заболевание, часто ассоциирующееся с вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ). Несмотря на общепризнанную ассоциацию/корреляцию АИТЛ и ВЭБ, в литературе практически отсутствуют данные о частоте выявления маркёров активных герпесвирусных инфекций в дебюте АИТЛ. Цель – изучение частоты выявления серологических и молекулярных маркёров герпесвирусных инфекций у первичных больных АИТЛ. **Материалы и методы.** Проведён анализ основных клинико-лабораторных показателей и данных вирусологических исследований у 40 первичных больных АИТЛ. Соотношение м/ж — 22/18. Медиана возраста составила 61,5 (29–81) лет. **Результаты.** Лабораторные маркёры активных герпесвирусных инфекций обнаружены у 29 (72,0%) из 40 больных. Первичная инфекция констатирована у 8 больных: у 6 – ВЭБ, у 1 – цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция, у 1 – ВЭБ и ЦМВ (одновременно). У 15 (37,5%) больных АИТЛ обнаружены IgM к вирусу простого герпеса 1 и 2 типов (ВПГ 1,2). Сопоставление результатов определения малых некодирующих РНК ВЭБ (EBER) в биоптатах лимфатических узлов и маркёров ВЭБ показало хорошую корреляцию ($p < 0,001$). В 24 (88,9%) из 27 EBER-положительных случаев выявлены маркёры активной ВЭБ-инфекции, из них в 7 (25,9%) – маркёры первичной инфекции, в 17 (63,0%) – маркёры реактивации, в остальных 3 (11,1%) профиль маркёров соответствовал латентной инфекции. Ни в одном из 11 EBER-отрицательных случаев не были выявлены маркёры активной ВЭБ-инфекции. **Заключение.** У первичных больных АИТЛ с высокой частотой выявляются маркёры герпетических инфекций, самой частой из которых, является ВЭБ-инфекция. Характерной особенностью данной категории пациентов является высокий процент обнаружения IgM ВПГ 1,2 в дебюте АИТЛ. Показана необходимость проведения лабораторной диагностики на маркёры активных герпесвирусных инфекций, особенно в случае обнаружения EBER в ткани лимфатического узла.

Ключевые слова: герпесвирусы; ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома; вирус Эпштейна-Барр; вирус герпеса человека 6 типа; цитомегаловирус; вирус простого герпеса 1 и 2 типов.

Для цитирования:

Tikhomirov D.S.¹, Chernova N.G.¹, Sinitsyna M.N.¹, Sidorova Yu.V.¹, Yaroslavtseva N.G.¹, Kulikov S.M.¹, Zvonkov E.E.¹, Filatov F.P.², Tupoleva T.A.¹

SEROLOGICAL AND MOLECULAR MARKERS OF HERPESVIRUS INFECTIONS IN THE DEBUT OF ANGIOIMMUNOBLASTIC T-CELL LYMPHOMA

¹National Medical Research Center of Hematology, 4a, Novozykovsky proezd, 125167, Moscow, Russia;²I.I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Sera, 5a, Malyy Kazennyy pereulok, 105064, Moscow, Russia

Background. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL) is the rare lymphoproliferative disorder traditionally thought to be associated with EBV. This original study gives data about serological and molecular markers of herpes viruses in primary AITL patients. **Materials and methods.** The review includes analysis of clinical and laboratory features of 40 primary AITL patients. Peripheral blood, lymph node, bone marrow and broncho-alveolar aspirate samples were tested by ELISA, PCR and in situ hybridization. **Results.** Laboratory markers of the acute herpetic infection were detected in 29 (72.0%) out of 40 patients. Primary infection was detected in 8 cases: 6 – primary EBV, 1 – HCMV and 1-EBV and HCMV simultaneously. Anti-HSV 1,2 IgM were observed in 15 (37.5%) patients. EBV small non-coding RNAs (EBER) was positive in 27 (71.1%) out of 38 cases. The comparison of the detection of EBER and markers of acute EBV infection showed good correlation ($p < 0.001$). Patients with EBER-negative lymph node samples ($n=11$) didn't have any markers of acute EBV infection. Conversely, 24 of 27 (88.9%) EBER-positive cases accompanied by markers of acute EBV infection: 7 (25.9%) of them held markers of primary infection and 17 (63.0%) – reactivation. A pattern of markers of latent EBV was observed in the rest 3 (11.1%) EBER-positive cases. **Conclusion.** In primary AITL patients markers of herpetic infections are detected with a high frequency. EBV infection is the most frequent. The high detection rate of IgM HSM 1.2 in primary AITL patients seems to be a characteristic feature of the tumor. Obtained data proved the necessity of laboratory testing for markers of acute herpes viruses, especially in EBER-positive cases.

К e y w o r d s : herpesviruses; angioimmunoblastic T-cell lymphoma; Epstein-Barr virus; human herpes virus type 6; cytomegalovirus; herpes simplex viruses type 1,2.

For citation: Tikhomirov D.S., Chernova N.G., Sinitsyna M.N., Sidorova Yu.V., Yaroslavtseva N.G., Kulikov S.M., Zvonkov E.E., Filatov F.P., Tupoleva T.A. Serological and molecular markers of herpesvirus infections in the debut of angioimmunoblastic t-cell lymphoma. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni (Epidemiology and Infectious Diseases, Russian journal)*. 2018; 23(2):77-84. (In Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2018-23-2-77-84>.

For correspondence: Dmitry S. Tikhomirov, MD, Ph.D, senior researcher the Laboratory of viral safety of transfusion of blood and blood components of the National Research Center for Hematology. E-mail: tikhomirovgn@bk.ru

Для корреспонденции: Тихомиров Дмитрий Сергеевич, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. науч. лаб. вирусной безопасности трансфузий крови и её компонентов ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, E-mail: tikhomirovgn@bk.ru

Information about authors:

Tikhomirov D.S., <http://orcid.org/0000-0002-2553-6579>
Sinityna M.N., <https://orcid.org/0000-0002-0750-8005>
Yaroslavtseva N.G., <http://orcid.org/0000-0001-8198-7326>
Zvonkov E.E., <http://orcid.org/0000-0002-2639-7419>
Filatov F.P., AuthorID: 599184

Chernova N.G., <https://orcid.org/0000-0002-0827-4052>
Sidorova Yu.V., <https://orcid.org/0000-0003-1936-0084>
Kulikov S.M., <https://orcid.org/0000-0002-6288-7570>
Tupoleva T.A., <http://orcid.org/0000-0003-4668-9379>

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

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 14.05.2018

Accepted 05.06.2018

Введение

Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома (АИТЛ) – редкое Т-клеточное лимфопролиферативное заболевание, протекающее с генерализованной лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, фебрильной лихорадкой, симптомами интоксикации [1]. Морфологическим субстратом АИТЛ являются фолликулярные Т-хелперы с иммунофенотипом зрелых Т-клеток, экспрессирующих антигены CD2, CD3, CD4, CD5, CD10, BCL6, CXCL13, PD1, ICOS, SAP [1-3]. При морфологическом исследовании биоптата лимфатического узла при АИТЛ, особенно на ранних этапах заболевания, выявляется сравнительно небольшое количество опухолевых клеток на фоне выраженного реактивного микроокружения [1, 4, 5]. По данным литературы, приблизительно в 70% случаев, этот вид лимфомы ассоциирован с вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ) [6-8]. Вследствие особенностей морфологической картины, АИТЛ часто приходится дифференцировать с реактивными процессами, в частности с лимфаденопатией вирусного генеза. Сложность разграничения опухолевого и реактивного процессов заключается в схожести манифестации АИТЛ и острой герпетической инфекции, протекающей в виде мононуклеозоподобного синдрома: острое начало, фебрильная лихорадка, генерализованная лимфаденопатия, умеренная гепатоспленомегалия, выраженные симптомы интоксикации [1, 9]. При АИТЛ, как и при инфекционном мононуклеозе, увеличение размеров всех групп периферических и висцеральных лимфатических узлов может происходить практически одновременно. Еще одной уникальной особенностью АИТЛ является наблюдающаяся в некоторых случаях самостоятельная регрессия увеличенных лимфатических узлов. Данное явление практикующие врачи, скорее всего, будут связывать с реактивным, а не с опухолевым процессом. В этот период отличить манифестацию АИТЛ от инфекционного заболевания практически невозможно, и больные нередко попадают в инфекционные отделения с подозрением на вирусную инфекцию. Кроме того, реактивация ВЭБ может наблюдаться в дебюте АИТЛ, маскируя при этом лимфопролиферативный процесс [10]. Подобный случай был описан Beer T., Dogion P., которые сообщили о выявлении у 65-летнего больного АИТЛ антител к IgM и IgG к

вирусному капсидному антигену (IgM и IgG VCA), IgG к ядерному антигену ВЭБ (IgG NA), ДНК ВЭБ в периферической крови. [11]. В последующем авторы проанализировали данные серологического и молекулярного исследований у 44 больных АИТЛ, в результате чего маркеры ВЭБ-инфекции были выявлены в большинстве случаев: ДНК ВЭБ была обнаружена в 48%, VCA-IgG – в 89%, IgG NA – в 81%. Интересно, что ни в одном случае не сообщалось о выявлении IgM VCA ВЭБ [11].

Помимо ВЭБ, по данным зарубежных источников литературы, при АИТЛ может быть выявлен вирус герпеса человека 6 типа (ВГЧ 6) [12]. В 1993 году Luppi M. и соавт. сообщили о выявлении ДНК ВГЧ 6 методом ПЦР у 7 (58%) из 12 больных АИТЛ в образцах лимфатических узлов, печени, селезенки и мононуклеарах периферической крови [12]. Zhou Yuanping и соавт. продемонстрировали наличие ДНК ВГЧ 6 в биоптатах лимфатических узлов, однако было отмечено, что ДНК ВГЧ 6 обнаруживалась исключительно при диффузном варианте АИТЛ в отличие от ДНК ВЭБ, выявлявшейся с одинаковой частотой при всех морфологических вариантах. При прогрессирующем течении заболевания авторы отмечали резкое увеличение вирусной нагрузки ВЭБ и ВГЧ 6 [13].

Несмотря на общепризнанную ассоциацию АИТЛ и ВЭБ, реже ВГЧ 6, в литературе практически отсутствуют данные о частоте выявления маркеров активных герпесвирусных инфекций в дебюте АИТЛ и представлены лишь единичные описания клинических случаев [11, 14]. В то же время данные о маркерах других вирусов герпеса у первичных больных АИТЛ отсутствуют.

В нашей работе охарактеризованы серологические и молекулярные маркеры герпесвирусных инфекций в периферической крови (ПК), лимфатических узлах (ЛУ), костном мозге (КМ), бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) у первичных больных АИТЛ.

Материалы и методы

Пациенты

Проведён анализ основных клинико-лабораторных показателей и данных вирусологических исследований у 40 первичных больных АИТЛ, наблюдавшихся в ФГБУ «Национальный

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика больных

Клинико-лабораторные параметры	Число больных	%
Всего	40	100
Медиана возраста	61,5 (29-81)	
Соотношение м/ж	22/18	
Стадия распространенности опухоли III-IV (по классификации Ann Arbor, 1971)	40	100
В-симптомы:	40	100
Слабость	40	100
Лихорадка более 38°C	29	72,5
Потливость	39	97,5
Потеря веса	26	65,0
Боли в суставах	12	30,0
Поражение костного мозга (по данным морфологического исследования)	21	52,5
Поражение лёгких	24	60,0
Гепатомегалия	20	50,0
Спленомегалия	27 из 39	69,2
Лабораторные показатели:		
Повышение активности ЛДГ	37	92,5
Повышение активности ЩФ	9	22,5
Повышение концентрации глобулинов	21	52,5
Анемия (гемоглобин ниже 120 г/л)	22	55,0
Тромбоцитопения (тромбоциты ниже $100 \times 10^9/\text{л}$)	9	22,5
Лейкопения (лейкоциты менее $4 \times 10^9/\text{л}$)	8	20,0
Лейкоцитоз (лейкоциты более $9 \times 10^9/\text{л}$)	11	27,5
Лимфопения (менее 19%)	22	55,0
Лимфоцитоз (более 37%)	2	5,0
Моноцитоз (более 11%)	8	20,0

медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России с 2008 по 2017 гг. Соотношение м/ж — 22/18. Медиана возраста составила 61,5 (29–81) лет. Клинико-лабораторная характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Методы диагностики

Всем больным, включенным в исследование, было проведено комплексное клинико-лабораторное обследование. Диагноз АИТЛ устанавливали согласно критериям классификации ВОЗ, 2017 г [1]. Для патоморфологической верификации АИТЛ проводили гистологическое и иммуногистохимическое исследования опухолевого субстрата с расширенной панелью моноклональных антител (CD2, CD3ε, CD4, CD5, CD7, CD8, CD10, CD20, CD30, PD1, CXCL13, BCL 6, PAX-5, Ki67). Определение экспрессии малых некодирующих РНК ВЭБ (EBER) на гистологических препаратах лимфатического узла проводили методом гибридизация *in situ*. Распространённость опухолевого процесса определяли согласно классификации Ann Arbor, 1971 [1], при выявлении поражения костного мозга и/или экстра nodальных очагов устанавливали IV стадию заболевания.

Вирусологическое исследование периферической крови (ПК) было проведено у всех больных, аспирата костного мозга (КМ) — у 16, биоптата

лимфатического узла (ЛУ) — у 14, бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) — у 5. Методом твердофазного непрямого иммуферментного анализа проводили исследование сывороток крови больных на наличие IgM и IgG к цитомегаловирусу (ЦМВ) и вирусам простого герпеса 1 и 2 типов (ВПГ 1,2), IgM к вирусному капсидному антигену (IgM VCA) вируса Эпштейна-Барр, IgG к раннему и ядерному антигенам ВЭБ (IgG EA и IgG EBNA-1). Для определения антител использовали следующие тест-системы: CMV-IgM-ELA Test PKS medac, Германия, «ВектоЦМВ-IgG», «ВектоВПГ-IgM», «ВектоВПГ-1,2-IgG», «ВектоВЭБ-VCA-IgM», «ВектоВЭБ-EA-IgG», «ВектоВЭБ-NA-IgG», ЗАО Вектор-Бест.

Методом полимеразной цепной реакции с детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени определяли наличие и концентрацию ДНК ЦМВ, ВЭБ и вируса герпеса человека 6 типа (ВГЧ 6), в ПК, КМ, ЛУ и БАЛЖ больных с помощью набора реагентов «АмплиСенс EBV/CMV/HHV6-скрин-FL», ООО «ИнтерЛабСервис». Концентрацию вирусного генома обозначали в копиях геном-эквивалент на 10^5 ядродержащих клеток (коп) для ПК, КМ и ЛУ и в копиях геном-эквивалент на 1 мл (коп/мл) для БАЛЖ. Нижний предел определения вирусной ДНК, согласно инструкции к тест-системе, составляет менее 500 коп/мл. В ЛУ и БАЛЖ также определяли наличие ДНК ВПГ 1,2 в качественном формате с помощью набора реагентов «АмплиСенс HSV I,II-FL». В связи с лимфотропностью и особенностями патогенеза ВЭБ и ВГЧ 6, наличие в ПК, ЛУ и КМ больных ДНК этих вирусов в концентрации менее 500 коп/мл при отсутствии серологических маркеров активной инфекции считали маркером латентной инфекции. Наличие IgG ЦМВ, или IgG ВПГ 1,2, или IgG EBNA-1 считали фактом, свидетельствующим об инфицировании пациента соответствующим вирусом. Обнаружение в биологическом материале серологических и/или молекулярных маркеров, представленных в таблице 2, позволяло констатировать лабораторное выявление активной герпетической инфекции, вызванной тем или иным вирусом.

Обнаружение любого из указанных в таблице 2 маркеров свидетельствовало о наличии активной герпетической инфекции. Отсутствие при этом анамнестических противовирусных антител (IgM -ЦМВ, IgG-ВПГ 1,2 и IgG-EBNA-1), позволяло констатировать первичную герпетическую инфекцию.

Результаты

Результаты исследования ПК на серологические и молекулярные маркеры герпесвирусов представлены в таблице 3.

Серологические и/или молекулярные маркеры

Таблица 2

Лабораторные маркёры активной герпесвирусной инфекции

Вирус	Серологические маркеры активной инфекции в ПК	Молекулярные маркёры активной инфекции
ВЭБ	IgM VCA, IgG EA	вирусная ДНК (более 500 коп/мл)
ВПГ 1,2	IgM	вирусная ДНК*
ЦМВ	IgM	вирусная ДНК (в любой концентрации)
ВГЧ 6	Не определяли	вирусная ДНК (более 500 коп/мл коп)

Примечание. *качественное определение, ПК – периферическая кровь.

активной фазы герпесвирусной инфекции, были выявлены в периферической крови у 29 (72,5%) из 40 больных (табл. 3), из них активная ВЭБ-инфекция констатирована – у 21 (52,5%), ВПГ 1,2 – у 15 (37,5%), ЦМВ – у 12 (30,8%). Ни в одном случае не было выявлено ДНК ВГЧ 6 в концентрации более 500 копий, что свидетельствовало об отсутствии активной ВГЧ-6 инфекции.

В 7 случаях была констатирована первичная ВЭБ-инфекция: в отсутствие анамнестических IgG EBNA-1 во всех случаях выявлена ДНК ВЭБ, диапазон концентрации составил от 500 до 4×10^3 коп, у 2 больных обнаружены антитела острой фазы инфекции (у 1 больного IgM VCA и IgG EA, у 1 – только IgM VCA). В одном случае отсутствовали все исследуемые маркёры ВЭБ-инфекции, что свидетельствовало об отсутствии инфицированности. Так же у 2-х больных была зафиксирована первичная ЦМВ инфекция: у 1-го в сыворотке крови были обнаружены IgM к ЦМВ при отсутствии анамнестических IgG ЦМВ, в другом случае отмечалось отсутствие антител IgM и IgG к ЦМВ, но была обнаружена ДНК ЦМВ. У 1-го больного отсутствовали все исследуемые маркеры ЦМВ. В ПК 1 больного одновременно были выявлены маркёры первичной и ЦМВ- и ВЭБ-инфекции.

У 19 первичных больных АИТЛ исследование на вирусные ДНК было выполнено в нескольких биологических субстратах одновременно: в ПК и

Таблица 3

Лабораторные маркёры активной фазы герпесвирусной инфекции, обнаруженные в периферической крови больных АИТЛ.

Исследуемый вирус	Число больных	Наличие молекулярных маркёров	Наличие серологических маркёров	Всего
ВЭБ	n=40	14 (35,0%)	9 (22,5%)	21 (52,5%)
ЦМВ	n=39	9 (23,1%)	4 (10,0%)	12 (30,8%)
ВГЧ 6	n=35	0 (0%)	н/д*	0 (0,0%)
ВПГ 1, 2	n=40	н/д*	15 (37,5%)	15 (37,5%)
Наличие маркёров любого вируса	n=40	19 (47,5%)	21 (52,5%)	29 (72,5%)

Примечание. *н/д – исследование не проводилось

Таблица 4

Результаты вирусологического исследования ткани лимфоузла, костного мозга и бронхоальвеолярной лаважной жидкости у первичных больных АИТЛ

Тип вируса	Число больных, которым проведено исследование	Концентрация вирусной ДНК		Всего
		низкая < 500 коп/мл	значимая > 500 коп/мл	
Лимфоузел				
ДНК ВЭБ.	n=14	7 (50,0%)	7 (50,0%)	14 (100%)
ДНК ЦМВ*	n=14	6 (42,8%)		
ДНК ВГЧ 6	n=14	8 (57,1%)	0 (0%)	8 (57,1%)
ДНК ВПГ 1,2**	n=13	1 (7,7%)		
Суммарно	n=14	7 (50,0%)	7 (50,0%)	14 (100%)
Костный мозг***				
ДНК ВЭБ	n=16	8 (50,0%)	3 (18,8%)	11 (68,8%)
ДНК ЦМВ*	n=15	5 (33,3%)		
ДНК ВГЧ 6	n=16	5(31,3%)	0 (0%)	5 (31,3%)
Суммарно	n=16	9 (56,2%)	3 (18,8%)	12 (75,0%)
Бронхоальвеолярная лаважная жидкость				
ДНК ВЭБ	n=6	0 (0%)	5 (83,3%)	5 (83,3%)
ДНК ЦМВ*	n=6	2 (33,3%)		
ДНК ВГЧ 6	n=5	1 (20%)	1 (20%)	2 (40%)
ДНК ВПГ 1,2**	n=5	3 (60%)		
суммарно	n=6	2 (33,3%)	5 (83,3%)	

Примечание. * – Для ЦМВ значимым считалось выявление ДНК в любой концентрации. ** – Проводилось только качественное определение наличия ДНК без определения концентрации. *** – Определение ДНК ВПГ 1,2 не проводилось, поскольку в костном мозге отсутствуют клетки, способные к поддержанию активной репликации этого вируса.

ЛУ (n=14) и/или КМ (n=16) и/или БАЛЖ (n=6). Результаты приведены в таблице 4.

Сравнение уровней вирусной нагрузки ВЭБ в разных биоматериалах одного больного АИТЛ показало совпадение в 16 случаях, а у 3 больных концентрация вирусной ДНК в БАЛЖ, ЛУ была значительно выше, чем в ПК. Интересно, что у 4 больных была выявлена ДНК ВЭБ в образцах костного мозга и лимфатического узла при её отсутствии в периферической крови.

При исследовании 40 лимфатических узлов методом гибридизация *in situ* с целью выявления экспрессии малых некодирующих РНК ВЭБ (EBER) в 38 случаях были получены достоверные результаты. В 27 (71,1%) из 38 был получен положительный сигнал, в 11 остальных случаях экспрессия EBER не была обнаружена. Сравнение профиля серологических маркёров и определения ДНК ВЭБ в разных биосубстратах с результатами выявления EBER в биоптате лимфатического узла показало хорошую корреляцию ($p < 0,001$). Данные представлены в таблице 5.

В 24 (88,9%) из 27 EBER-положительных случаев были выявлены маркёры активной ВЭБ-инфекции, из них в 7 (25,9%) профиль соответствовал первичной инфекции, в 17 (63,0%) – реактивации эндогенного вируса, в остальных 3 (11,1%) случаях обнаружены маркёры латентной

Таблица 5

Сопоставление результатов определения EBER в биоптатах лимфатических узлов и профиля маркеров ВЭБ у первичных больных АИТЛ

Профиль маркеров соответствует:		EBER-положительные случаи, n=27		EBER-отрицательные случаи, n=11	
		n	%	n	%
Активной ВЭБ-инфекции	первичная инфекция, n=7	7	25,9	0	0,0
	реактивация эндогенного вируса, n=17	17	63,0	0	0,0
ВСЕГО, n=24		24	88,9	0	0,0
Отсутствию репликации ВЭБ	латентная инфекция, n=13	3	11,1	10	90,9
	отсутствие инфекции, n=1	0	0,0	1	9,1
ВСЕГО, n=14		3	11,1	11	100,0

инфекции. Из 11 EBER-отрицательных случаев в 5 случаях была выявлена ДНК ВЭБ, но в концентрации, не превышающей 500 копий, в 5 случаях были обнаружены только анamnестические IgG EBNA-1, у 1 больной наблюдалось отсутствие любых маркеров ВЭБ. Ни в одном из EBER-отрицательных случаев не были выявлены маркеры активной ВЭБ-инфекции.

Обсуждение

Современная лабораторная диагностика вирусных инфекций, в том числе герпесвирусных, носит комплексный характер и включает применение нескольких методов исследования, нацеленных на различные мишени. Прямые молекулярные методы, такие как ПЦР и гибридизация *in situ*, определяют непосредственно сам патоген или продукты его активности (в данном случае вирусные ДНК и некодирующие РНК), обладают высокой чувствительностью, практически стопроцентной специфичностью и могут использоваться для исследования любого биологического материала. Метод ИФА является опосредованным, то есть определяет гуморальный ответ организма на присутствие патогена, и поэтому хорошо дополняет ПЦР-исследование [15]. В данном исследовании представлены результаты вирусологического исследования первичных больных АИТЛ, полученные при помощи комбинации этих методов.

В настоящее время роль ассоциации АИТЛ с герпесвирусной инфекцией остается до конца неясной. Часть авторов объясняют присутствие лабораторных признаков ВЭБ и ВГЧ 6 как реактивацию вирусной инфекции, обусловленную дисрегуляцией иммунного ответа вследствие развития АИТЛ [16]. Другие ученые придерживаются противоположной точки зрения, предлагая ВЭБ и ВГЧ 6 в качестве триггерного механизма в патогенезе АИТЛ [7, 12].

На сегодняшний день патогенез первичной ВЭБ-инфекции, как с точки зрения клинической картины, так и с позиций молекулярной биологии вируса хорошо изучен [17-19]. Развитие многих

злокачественных лимфоидных и эпителиальных опухолей связывают именно с онкогенным действием ВЭБ. Согласно каноническим представлениям, при первичной инфекции ВЭБ заражает эпителиальные клетки и покоящиеся CD21+ В-лимфоциты ротоглотки, используя в качестве корцептора HLA-II класса. Далее под действием факторов клеточного иммунитета вирус переходит в латентное состояние, выключая экспрессию большей части своих генов, при этом продуцируются только латентные вирусные белки. Полный спектр продуктов этих генов включает в себя 6 ядерных антигенов (EBNA 1, 2, 3A, 3B, 3C и так называемый лидерный протеин, LP), 3 латентных мембранных протеина (LMP1, 2A и 2B), 2 малых некодирующих РНК (EBER1 и EBER2) и 3 кластера микро РНК. В зависимости от набора синтезируемых генных продуктов различают три типа латенции ВЭБ (0-I, II и III). Многочисленными исследованиями было показано, что онкогенный потенциал ВЭБ ассоциирован с типом латенции [17-19]. Латенция III типа подразумевает экспрессию всех латентных генных продуктов. Многие из этих белков являются высокоиммуногенными, и их длительная экспрессия, оказывающая иммуномодулирующее действие, возможна только в условиях нарушения Т-клеточного иммунного звена. В этом случае ожидаемо большое количество оппортунистических инфекций, к которым относится, в том числе и сам ВЭБ.

В нашем исследовании, действительно, у 21 (52,5%) из 40 пациентов были выявлены маркеры активной ВЭБ-инфекции в различных биологических материалах. Антитела острой фазы ВЭБ-инфекции (IgM-VCA и IgG-EA ВЭБ) были выявлены у 9 (22,5%) больных. Непосредственно ДНК ВЭБ в периферической крови была выявлена у 25 (64,1%) больных, однако, в концентрации, позволяющей говорить об активной фазе инфекции (более 500 коп/мл.) лишь в 14 (35,0%) случаях. После становления латентной инфекции концентрация циркулирующих в кровотоке ВЭБ-содержащих клеток составляет в норме около от 1 до 50 на 10⁶ клеток в 1 мл крови [20]. Таким образом, обнаружение в крови ДНК ВЭБ в концентрации, соответствующей нижней границе линейного диапазона измерения теста (в нашем случае это 500 коп/мл), в отсутствие антител острой фазы инфекции (IgM-VCA и IgG-EA) может быть трактовано, как латентная инфекция. Аналогичная ситуация наблюдается и при обнаружении ДНК ВЭБ в других тканях. Согласно данным литературы, выявление генома ВЭБ, равно как и генома ВГЧ 6 в ткани лимфоузла не является редкостью, в том числе и при АИТЛ [13, 20]. Заподозрить ВЭБ либо ВГЧ 6 в качестве этиологического агента осложнения можно лишь в случае выявления их ге-

номов в концентрации, превышающей значение 500 коп/мл [21]. Согласно Zhou Y., в случае выявления в лимфоузле обоих вирусов одновременно наблюдается явление взаимного подавления репликации и обратной зависимости вирусной нагрузки. При этом одновременно ВЭБ и ВГЧ 6 выявлялись только при II и III гистологических типах АИТЛ [13]. В нашей работе во всех 14 (100%) биоптатах лимфатических узлов была выявлена ДНК ВЭБ, в 6 (42,9%) случаях вирусная нагрузка находилась в области высоких значений (более 10^4 коп/ 10^5 клеток). Интересно, что в 3 из 7 случаев при низкой концентрации ДНК ВЭБ в лимфатическом узле не были выявлены малые некодирующие РНК (EBER) методом гибридизации *in situ*. Неожиданным оказалось выявление у 7 (17,5%) из 40 включенных в исследование больных маркёров первичной ВЭБ-инфекции.

Аналогичные результаты получены при исследовании костного мозга, у 10 (62,5%) из 16 пациентов в костном мозге была выявлена ДНК ВЭБ, но лишь у 3 (18,8%) из них концентрация превышала 500 коп на 10^5 ядродержащих клеток, (поскольку в данной части речь идёт о костном мозге, то концентрация выражается в копиях геном-эквивалент на 10^5 ядродержащих клеток, а не на мл, сокращенно – «коп», что указано в материалах и методах). Все вышесказанное свидетельствует в пользу того, что ВЭБ при АИТЛ является, скорее, сопутствующим или провоцирующим, но не этиологическим агентом.

Согласно данным литературы, ЦМВ редко ассоциируется с АИТЛ. Как правило, этот патоген является этиологическим агентом оппортунистических инфекций, появляющихся на фоне терапии либо цитостатическими препаратами, либо препаратами прямого иммуносупрессивного действия, например, моноклональными антителами [22]. Маркёры активной ЦМВ-инфекции в периферической крови были выявлены у 12 (30,8%) больных: антитела острой фазы инфекции обнаружены у 4 (10,0%) больных, а вирусная ДНК – у 9 (23,1%). В отличие от ВЭБ, ДНК ЦМВ в норме в мононуклеарной фракции клеток периферической крови не выявляется даже в минимальной концентрации [23]. ДНК ЦМВ в биоптате лимфатического узла выявлена в 6 (42,8%), костного мозга – 5 (33,3%), бронхоальвеолярной жидкости – 2 (33,3%) случаях. Реактивация ЦМВ-инфекции, вероятнее всего, является результатом дисрегуляции Т-клеточного иммунитета в дебюте АИТЛ и может являться своеобразным показателем глубины иммунодефицита.

В периферической крови маркёров активной ВГЧ 6-инфекции выявлено не было. В биоптате лимфатического узла ДНК ВГЧ 6 определена – в 8 (57,1%) случаях, в костном мозге – в 5 (31,3%), в бронхоальвеолярной жидкости – у 2 (40%). Только в 1 случае при исследовании бронхоальвеолярной лаважной жидкости концентрация ДНК этого ви-

руса превышала минимальные значения, но даже в этом случае не превышало 1000 коп/мл. Поскольку основным резервуаром ВГЧ 6 являются Т-лимфоциты, вирусная нагрузка на пределе чувствительности тест-системы указывает на латентную ВГЧ 6-инфекцию у данных пациентов.

Весьма неожиданными оказались результаты вирусологических исследований маркёров ВПГ 1,2. В данной литературе практически отсутствуют упоминания ассоциации данного вируса с АИТЛ. Тем не менее, наибольшая частота выявления серологических маркёров активных герпесвирусов (антител острой фазы инфекции – IgM) обнаружена именно для ВПГ 1,2 – у 15 (37,5%) больных, включенных в исследование. Эти антитела появляются в кровотоке, как правило, либо в результате первичного инфицирования, что не было обнаружено ни в одном из изученных случаев, либо при реактивации инфекции [24]. Детекция ВПГ 1,2 IgM в сыворотке крови достаточно редкое событие не только для иммунокомпетентных индивидов, но даже для пациентов с иммунодефицитами любого генеза, к которым относятся больные АИТЛ. Данный маркёр обладает коротким сроком циркуляции (от 5 до 12 сут). При клинически выраженной ВПГ-инфекции, протекающей в классическом варианте, антителообразование, как правило, ограничивается синтезом тканевых IgE в месте активной вирусной репликации. В дальнейшем факторы клеточного иммунитета, такие как синтез и секреция интерферонов α и β , эукариотических факторов инициации и элонгации, фактора некроза опухоли вызывают миграцию НК-клеток, макрофагов и цитотоксических Т-лимфоцитов к месту активной вирусной репликации, что вызывает подавление вирусного процесса и переход вируса в латентное состояние и его транспорт в нервные ганглии. Это подтверждается обильной миграцией ВПГ-специфических цитотоксических Т-лимфоцитов в место язвенных поражений вскоре после исчезновения герпетической сыпи [24]. Постоянная инфильтрация вирусспецифическими $CD4^+$ и $CD8^+$ лимфоцитами тригеминальных ганглиев, содержащих латентный вирус, предотвращает возвращение вируса в активное состояние. Снижение синтеза γ -интерферона и/или числа НК-клеток может провоцировать реактивацию герпетической инфекции [24]. Уровень анамнестических антител класса IgG поддерживается пожизненно за счёт антигенной презентации дендритными клетками. У пациентов с часто рецидивирующей клинически выраженной ВПГ-инфекцией синтез анти-ВПГ IgM после первичной инфекции наблюдается приблизительно в 70-80% случаев. Суммируя вышесказанное, можно сказать, что выявление IgM ВПГ 1, 2 в дебюте АИТЛ, вероятно, является особенностью этой категории больных. В литературе приведены публикации, описывающие тяжёлые инфекционные осложнения, ассоциирован-

ные с ВПГ 1, 2 у пациентов с вторичным иммунодефицитом [25-27]. Столь высокая ассоциация серологических маркеров активной ВПГ инфекции у больных АИТЛ требует дальнейшего изучения роли этого вируса, как в развитии инфекционных осложнений, так и его влияния на патогенез заболевания. При исследовании бронхоальвеолярной жидкости ДНК ВПГ 1, 2 была выявлена у 3 из 5 больных. В норме в клетках дыхательного тракта ВПГ не персистирует. Выявление ДНК этого вируса в БАЛЖ у больных АИТЛ может являться показателем выраженности клеточного иммунодефицита.

Интересные данные были получены при сравнении результатов определения ЕВЕР в биоптатах лимфатических узлов и маркеров активной ВЭБ-инфекции. Оказалось, что наличие ЕВЕР коррелирует с выявлением серологических и/или молекулярных маркеров активной ВЭБ-инфекции. Существование этой взаимосвязи, на наш взгляд, очень важно с клинической точки зрения. Наличие В-симптомов, часто наблюдаемых в дебюте АИТЛ, может быть обусловлено как опухолевым процессом, так и активной ВЭБ-инфекцией или их сочетанием. Проведение скрининга на маркеры ВЭБ позволит своевременно верифицировать активную ВЭБ-инфекцию у больных, которым предстоит проведение цитостатической терапии.

Заключение

Таким образом, у первичных больных АИТЛ с высокой частотой выявляются маркеры герпетических инфекций, самой частой из которых является ВЭБ-инфекция. Характерной особенностью данной категории пациентов является высокий процент обнаружения IgM ВПГ 1,2. Данный факт требует дальнейшего изучения роли этого вируса, как в развитии инфекционных осложнений, так и его роль в патогенезе основного заболевания. В ЕВЕР-положительных случаях в подавляющем большинстве наблюдаются маркеры активной ВЭБ-инфекции, что указывает на необходимость проведения лабораторной диагностики на маркеры активных герпесвирусных инфекций.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H. et al. *WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues*. Lyon: IARC; 2017: 407-410.
2. Frizzera G., Moran E.M., Rappaport H. Angio-immunoblastic lymphadenopathy: diagnosis and clinical course. *Am J Med*. 1975; 59: 803-18. DOI: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(75\)90466-0](https://doi.org/10.1016/0002-9343(75)90466-0).
3. Dupuis J., Boye K., Martin N., Copie-Bergman C., Plonquet A., Fabiani B. et al. Expression of CXCL13 by neoplastic cells in angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL). A new diagnostic marker providing evidence that AITL derives from follicular helper T-cells. *Am. J. Surg. Pathol*. 2006; 30: 490-4.
4. Lukes R.J., Tindle B.H. Immunoblastic lymphadenopathy. A hyper-immune entity resembling Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 1975; 292(1): 1-8. DOI: 10.1056/NEJM197501022920101.
5. Willenbrock K., Renné C., Gaulard P., Hansmann M.L. In angioimmunoblastic T-cell lymphoma, neoplastic T cells may be a minor cell population. A molecular single-cell and immunohistochemical study. *Virchows Arch*. 2005; 446(1): 15-20. <https://doi.org/10.1007/s00428-004-1114-1>.
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: 1789-95.
7. de Leval L., Gisselbrecht C., Gaulard P. Advances in the understanding and management of angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2010; 148: 673-89. DOI:10.1111/j.1365-2141.2009.08003.x.
8. 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.
9. Баранова И. П., Курмаева А. Ю., Лесина, О. Н. Клинические особенности инфекционного мононуклеоза в зависимости от возраста и этиологии заболевания. *Детские инфекции*. 2010; 9(4): 25.
10. Lome-Maldonado C., Canioni D., Hermine O., Delabesse E., Darnotte D., Raffoux E. et al. Angio-immunoblastic T cell lymphoma (AILD-TL) rich in large B cells and associated with Epstein-Barr virus infection. A different subtype of AILD-TL? *Leukemia*. 2002; 16: 2134-41. DOI:10.1038/sj.leu.2402642.
11. Beer T., Dorion P. Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma Presenting with an Acute Serologic Epstein-Barr Virus Profile. *Hematol Rep*. 2015; 7(2): 5893. DOI: 10.4081/hr.2015.5893.
12. 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. [https://doi.org/10.1016/0145-2126\(93\)90049-Q](https://doi.org/10.1016/0145-2126(93)90049-Q).
13. Zhou Y., Attygalle A.D., Chuang S.S., Diss T., Ye H., Liu H. et al. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma: histological progression associates with EBV and HHV6B viral load. *Br J Haematol*. 2007; 138(1): 44-53. DOI:10.1111/j.1365-2141.2007.06620.x.
14. Chernova N.G., Tikhomirov D.S., Soboleva N.P., Sidorova Yu., Sinitsyna M.N., Tupoleva T.A. et al. Comparative analysis of serological markers of herpes viruses and hypergammaglobulinaemia in patients with Angio-immunoblastic T-cell lymphoma. *Blood*. 2017; 130(S1): 5180.
15. Тихомиров Д.С., Романова Т.Ю., Игнатова Е.Н., Ярославцева Н.Г., Туполева Т.А., Гапонова Т.В. Место ПЦР в лабораторной диагностике вирусных инфекций в рутинной практике. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2017; (4): 32-9.
16. Anagnostopoulos I., Hummel M., Finn T., Korbjuhn P., Dimmler C., Gatter K. et al. Heterogeneous Epstein-Barr virus infection patterns in peripheral T-cell lymphoma of angioimmunoblastic lymphadenopathy type. *Blood*. 1992; 80: 1804-12.
17. Macsween K.F., Johannessen I. *Epstein-Barr Virus (EBV): Infectious Mononucleosis and Other Non-malignant EBV-Associated Diseases*. Chapter 38 in *Viral infections of humans. Epidemiology and control*. 5th edition. Kaslow R.A., Stanberry L.R., Le Duc J. W. 2014. 867-96.
18. 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. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2013. vol. 2: 1898—1959.
19. Гурцевич В.Э. Роль вируса Эпштейна-Барр в онкогематологических заболеваниях человека. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2010; 3(3): 222-34.
20. 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 Malig Rep*. 2015; 10(4): 456-67. DOI:10.1007/s11899-015-0292-z.
21. Чернова Н.Г., Тихомиров Д.С., Гаранжа Т.А., Клясова Г.А., Пощина Л.С., Грачева А.Н. и др. Вирусные поражения слизистых оболочек органов желудочно-кишечного тракта у больных лимфомами. *Терапевтический архив*. 2014; 86(7): 93-6.
22. Ishii Y., Itabashi M., Numata A., Yamamoto W., Motohashi K., Hagi-hara M. et al. Cytomegalovirus pneumonia after anti-CC-chemokine receptor 4 monoclonal antibody (mogamulizumab) therapy in an angioimmunoblastic T-cell lymphoma patient. *Internal Medicine*. 2016; 55(6): 673-75. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.55.5644>.

23. Mocarski E.S., Shenk Jr.T., Griffiths P.D., Pass R.F. Cytomegaloviruses. In: Knipe D.M., Howley P.M., Griffin D.E., Lamb R.A., Martin M.A., Roizman B., eds. *Fields virology*. Chapter 62. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2013. vol. 2: 1960-2014.
24. Roizman B., Knipe D.M., Whitley R.J. *Herpes Simplex Viruses*. Chapter 60 in *Fields Virology 6th edition*. Knipe D.M., Howley P.M. 2013.
25. 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.
26. Guerrero M.D., Swenson K.K. Herpes simplex virus-related oral mucositis in patients with lymphoma. *Oncology nursing forum*. 2014; 41(3): 327-30. DOI: 10.1188/14.ONF.327-330.
27. 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. *Journal of hepatology*. 2011; 55(6): 1222-6. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.02.029.

REFERENCES

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Arber DA, Hasserjian RP, Le Beau MM, Orazi A, Siebert R. *WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues*. Lyon: IARC; 2017: 407-10.
2. Frizzera G., Moran E.M., Rappaport H. Angio-immunoblastic lymphadenopathy: diagnosis and clinical course. *Am J Med*. 1975; 59: 803-18. DOI: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(75\)90466-0](https://doi.org/10.1016/0002-9343(75)90466-0).
3. Dupuis J., Boye K., Martin N. et al. Expression of CXCL13 by neoplastic cells in angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL). A new diagnostic marker providing evidence that AITL derives from follicular helper T-cells. *Am. J. Surg. Pathol*. 2006; 30: 490-94.
4. Lukes R.J., Tindle B.H. Immunoblastic lymphadenopathy. A hyper-immune entity resembling Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 1975; 292(1): 1-8. DOI: 10.1056/NEJM197501022920101.
5. Willenbrock K., Renné C., Gaulard P., Hansmann M.L. In angioimmunoblastic T-cell lymphoma, neoplastic T cells may be a minor cell population. A molecular single-cell and immunohistochemical study. *Virchows Arch*. 2005; 446(1): 15-20. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00428-004-1114-1>.
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: 1789-95.
7. de Leval L., Gisselbrecht C., Gaulard P. Advances in the understanding and management of angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Br J Haematol*. 148, 673-89. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.08003.x.
8. Chernova N.G., Vinogradova Yu.E., Sidorova Yu.V., Kaplanskaya I.B., Gilyazitdinova E.A., Gorenkova L.G. et al. Prolonged chemotherapy for angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Klinicheskaya onkologematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika*. 2014; 7(1): 57-62. (In Russian)
9. Baranova I. P., Kurmaeva A. Yu., Lesina, O. N. Clinical features of infectious mononucleosis depending on age and etiology. *Detskie infektsii*. 2010; 9(4): 25. (In Russian)
10. Lome-Maldonado C., Canioni D., Hermine O., Delabesse E., Dammot D., Raffoux E. et al. Angio-immunoblastic T cell lymphoma (AILD-TL) rich in large B cells and associated with Epstein-Barr virus infection. A different subtype of AILD-TL? *Leukemia*. 2002; 16: 2134-41. DOI: 10.1038/sj.leu.2402642.
11. Beer T., Dorion P. Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma Presenting with an Acute Serologic Epstein-Barr Virus Profile. *Hematol Rep*. 2015; 7(2): 5893. DOI: 10.4081/hr.2015.5893.
12. 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. DOI: [https://doi.org/10.1016/0145-2126\(93\)90049-Q](https://doi.org/10.1016/0145-2126(93)90049-Q).
13. Zhou Y., Attygalle A.D., Chuang S.S., Diss T., Ye H., Liu H. et al. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma: histological progression associates with EBV and HHV6B viral load. *Br J Haematol*. 2007; 138(1): 44-53. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06620.x.
14. Chernova N.G., Tikhomirov D.S., Soboleva N.P., Sidorova Yu., Sinitsyna M.N., Tupoleva T.A. et al. Comparative analysis of serological markers of herpes viruses and hypergammaglobulinaemia in patients with Angio-immunoblastic T-cell lymphoma. *Blood*. 2017; 130(S1):5180
15. Tikhomirov D.S., Romanova T.Yu., Ignatova E.N., Yaroslavtseva N.G., Tupoleva T.A., Gaponova T.V. The place of PCR in the laboratory diagnosis of viral infections in routine practice. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy*. 2017; (4): 32-9. (In Russian)
16. Anagnostopoulos I., Hummel M., Finn T., Korbjuhn P., Dimmler C., Gatter K. et al. Heterogeneous Epstein-Barr virus infection patterns in peripheral T-cell lymphoma of angioimmunoblastic lymphadenopathy type. *Blood*. 1992; 80: 1804-12.
17. Macsween K.F., Johannessen I. Epstein-Barr Virus (EBV): *Infectious Mononucleosis and Other Non-malignant EBV-Associated Diseases. Chapter 38 in Viral infections of humans. Epidemiology and control*. 5th edition. Kaslow R.A., Stanberry L.R., Le Duc J. W. 2014. 867-96.
18. Gurtsevich V.E. The role of the Epstein-Barr virus in oncohematological diseases. *Klinicheskaya onkologematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika*. 2010; 3(3): 222-34.
19. 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. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2013; vol. 2: 1898-959.
20. 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 Malig Rep*. 2015; 10(4): 456-67. DOI: 10.1007/s11899-015-0292-z.
21. Chernova N.G., Tikhomirov D.S., Garanža T.A., Klyasova G.A., Roshchina L.S., Gracheva A.N. et al. Viral mucosal injuries of gastrointestinal tract organs in patients with lymphoma. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2014; 86(7): 93-6. (in Russian)
22. Ishii Y., Itabashi M., Numata A., Yamamoto W., Motohashi K., Hagihara M. et al. Cytomegalovirus pneumonia after anti-CC-chemokine receptor 4 monoclonal antibody (mogamulizumab) therapy in an angioimmunoblastic T-cell lymphoma patient. *Internal Medicine*. 2016; 55(6): 673-75. DOI: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.55.5644>.
23. Mocarski E.S., Shenk Jr.T., Griffiths P.D., Pass R.F. Cytomegaloviruses. In: Knipe D.M., Howley P.M., Griffin D.E., Lamb R.A., Martin M.A., Roizman B., eds. *Fields virology*. Chapter 62. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2013. vol. 2: 1960-2014.
24. Roizman B., Knipe D.M., Whitley R.J. *Herpes Simplex Viruses*. Chapter 60 in *Fields Virology 6th edition*. Knipe D.M., Howley P.M. 2013.
25. Tikhomirov D.S., Garanža 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)
26. Guerrero M.D., Swenson K.K. *Herpes simplex virus-related oral mucositis in patients with lymphoma. Oncology nursing forum*. 2014; 41(3):327-330. DOI:10.1188/14.ONF.327-330.
27. 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. *Journal of hepatology*. 2011; 55(6): 1222-6. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.02.029.

Поступила 14.05.2018

Принята в печать 05.06.2018

Сведения об авторах:

Чернова Наталья Геннадьевна, врач-гематолог, канд. мед. наук, ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, E-mail: ngchernova@mail.ru; **Синицына Марина Николаевна**, врач патологоанатомического отделения, ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, E-mail: msini@mail.ru; **Сидорова Юлия Владимировна**, ст. науч. сотр. молекулярной гематологии, канд. мед. наук, ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, E-mail: ouliavl@rambler.ru; **Ярославцева Наталья Гургеновна**, канд. биол. наук, ст. науч. сотр., ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, E-mail: ngyur@yandex.ru; **Куликов Сергей Михайлович**, канд. технич. наук, зав. лаб. биостатистики, ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, E-mail: kulikov.s@blood.ru; **Звонков Евгений Евгеньевич**, доктор мед. наук, зав. отд-нием интенсивной химиотерапии лимфом, ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, E-mail: dr.zvonkov@gmail.com; **Филатов Феликс Петрович**, доктор биол. наук, вед. науч. сотр., ФГБУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», E-mail: ffelix001@gmail.com; **Туполева Татьяна Алексеевна**, канд. мед. наук, зав. отделом, ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, E-mail: tupoleva@mail.ru