

Ю.Ю. Рябоконт, Б.Б. Самура, Ю.О. Шатовський

**НСV-АСОЦІЙОВАНА В-КЛІТИННА НЕХОДЖКІНСЬКА
ЛІМФОМА**

Запорізький державний медичний університет, Запорізький обласний клінічний онкодиспансер

Наведені дані сучасної літератури про механізми розвитку, клінічні та патоморфологічні особливості НСV-асоційованої В-клітинної неходжкінської лімфоми і власне клінічне спостереження.

Ключові слова: НСV-інфекція, В-клітинна неходжкінська лімфома.

Особливістю НСV-інфекції є не тільки високий ризик хронізації (близько 90 %) з подальшим розвитком цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми, але й значна частота (40-45 %) позапечінкових проявів захворювання [1, 2]. НСV здатний вражати не тільки гепатоцити. Реплікація НСV виявляється в мононуклеарних клітинах крові, клітинах кісткового мозку, в лімфоїдній тканині лімфатичних вузлів і селезінки, ендотелії судин [3-5]. Хворі на ХГС мають значно більший ризик розвитку лімфопроліферативних захворювань, а у ряду хворих ця патологія домінує в клінічній картині та визначає прогноз захворювання [3].

Провідною ланкою в багатосхідчастому патогенезі розвитку злоякісних НСV-асоційованих лімфом є лімфотропність вірусу та можливість його тривалої реплікації в В-лімфоцитах людини [6, 7]. За даними молекулярно-генетичних [8] та епідеміологічних [2, 9] досліджень показано, що генетичний матеріал НСV виявляється в геномі пухлинних клітин В-клітинної злоякісної лімфоми, що підтверджує участь вірусу в формуванні цієї патології.

Реплікація НСV в В-лімфоцитах обумовлює розвиток ряду імунологічних захворювань, насамперед змішаної криоглобулінемії (КГЕ), мембрано-проліферативного гломерулонефриту, пізньої шкірної порфірії, аутоімунного тиреоїдиту, червоного плоского лишая, синдрому Шегрена [10-12]. Серед всіх позапечінкових проявів хронічної НСV-інфекції найбільш часто виявляється змішана КГЕ – лімфопроліферативне захворювання, що характеризується утворенням криоглобулінів та розвитком поліорганних уражень [12]. За даними авторів

[13, 14], у хворих на ХГС з наявністю змішаної КГЕ в 40 % випадків в кістковому мозку виявляється моноклональна В-клітинна лімфопроліферація. Клональна експансія В-лімфоцитів як в інфільтратах печінки, так і в лімфатичних вузлах і кістковому мозку може вважатися початком розвитку В-клітинної неходжкінської лімфоми (НХЛ), яку більшість дослідників асоціюють з інфікуванням НСV та розвитком КГЕ [13, 14].

Дослідження останніх років продемонстрували, що в В-лімфоцитах периферичної крові в результаті тривалої персистенції НСV виникає транслокація з переміщенням гену *Bcl-2* з 18-ої хромосоми в регіон 14-ої хромосоми, яка відповідає за синтез важких ланцюгів імуноглобулінів, що призводить до підвищеної експресії продукту гену *Bcl-2*. При цьому відомо, що онкогенна роль білка *Bcl-2* полягає в інгібуванні процесів апоптозу та накопиченні патологічно триваложивучих неопластичних лімфоцитів [15, 16].

В розшифровці механізмів активації та проліферації В-лімфоцитів, продукції автоантитіл, а також В-клітинної злоякісної лімфопроліферації має велике значення ідентифікація мембранного білка CD81, що зв'язується з білком E2 НСV. Білок CD81 на поверхні В-лімфоцитів є необхідним компонентом В-клітинного рецепторного комплексу CD81/CD19/CD21, що приймає участь у контролі за клітинною проліферацією. Припускають, що зв'язування білка E2 НСV з CD81 у складі цього комплексу знижує поріг активації В-лімфоцитів, що призводить до клональної проліферації та продукції автоантитіл [1, 17, 18].

У сучасній літературі продемонстровані певні відмінності НСV-асоційованих В-клітинних НХЛ від неходжкінських лімфом без інфікування НСV. Так, більшість НСV-асоційованих В-клітинних НХЛ є екстранодальними, характерна значна частота маніфестації захворювання з ураженням селезінки, печінки, лімфатичних вузлів нижче діафрагми. Первинне ураження селезінки виявляється в де-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

бюті захворювання у 65 % хворих, печінки – у 45 %, кільця Пирогова – у 20 % пацієнтів. На відміну від HCV-асоційованої В-клітинної НХЛ, у групі хворих з НХЛ без інфікування HCV частота зазначених вище уражень не перевищує 19 % [19-21]. HCV-асоційовані лімфоми – це периферичні В-клітинні пухлини: фолікулярна лімфома, лімфома маргінальної зони, дифузна крупноклітинна і лімфоплазмоцитарна лімфоми. Незалежно від гістологічного варіанту лімфоми морфологічно всі HCV-асоційовані В-клітинні НХЛ характеризуються наявністю лімфоїдних пухлинних клітин моноцитоподібної форми з вираженою базофільністю цитоплазми, розщепленими ядрами з наявністю в них 1-2 нуклеол [20, 21].

Наявність маркерів HCV-інфекції реєструється в 3 рази частіше у пацієнтів з В-клітинною НХЛ, порівняно з загальною популяцією [22]. Більше 20 % хворих з В-клітинними НХЛ є HCV-інфікованими [8]. Захворюваність на НХЛ має чітку тенденцію до зростання протягом останніх років. У розвинутих країнах вона збільшилася на 50 % за останні 20 років та перевищує за темпами росту лімфому Ходжкіна [23].

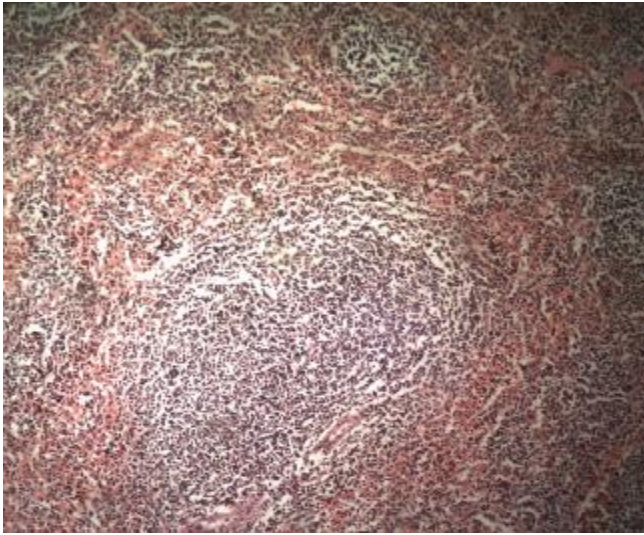
З урахуванням росту захворюваності на НХЛ, значну роль HCV в розвитку В-клітинних НХЛ, що підтверджують дані сучасної літератури, наводимо власне клінічне спостереження.

Хвора Ч., 1981 р.н., діагноз хронічного гепатиту С (HCV-RNA 1b генотип) та В-клітинної НХЛ було встановлено в 2008 р. З анамнезу стало відомим, що за 2 місяці до проходження профілактичного огляду у пацієнтки з'явилися скарги на слабкість, підвищену втому, субфебрилітет, тяжкість в лівому підребер'ї і за грудиною. На момент проходження медичного огляду з приводу працевлаштування було звернуто увагу на наявність анемії (еритроцити 2,2 Т/л; вміст гемоглобіну 110 г/л), вираженого лімфоцитозу (70 %) та прискореної ШОЕ (75 мм/год), у зв'язку з чим хвора була спрямована до гематолога. При огляді у гематологічному відділенні (стаціонарне лікування жовтень–грудень 2008 р.) відзначена блідість шкірних покривів, наявність телеангіоектазій, збільшення розмірів живота за рахунок спленомегалії, що займала всю черевну порожнину до малого тазу. Розміри печінки були збільшені на 1 см, при пальпації відзначалася її щільно-еластична консистенція. В стаціонарі були підтверджені виявлені гематологічні зміни: еритроцити 2,0 Т/л; вміст гемоглобіну 73 г/л, лімфоцити 72 %, тромбоцитопенія 95 Г/л, прискорена ШОЕ – 68 мм/год. У пунктаті кісткового мозку (26.11.2008 р.) зазначена достатня

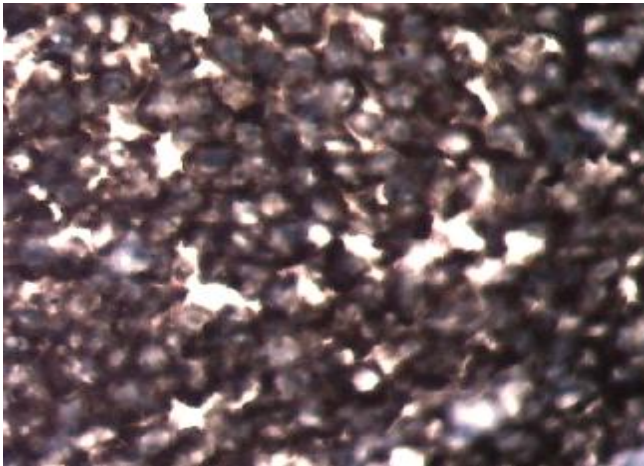
клітинність кістковомозкового пунктату, еритропоез за нормобласним типом, гранулоцитарний росток без особливостей, мегакаріоцити виявлені в функціонально активному стані. Проте зазначено збільшення кількості лімфоцитів до 40 % (в нормі 1-12 %). У той же час при біохімічному дослідженні виявлено підвищення показника тимолової проби до 27 од. на тлі незмінених показників вмісту білірубину та активності АлАТ у сироватці крові. Проведене УЗ-дослідження підтвердило значне збільшення розмірів селезінки до 208 ´81 мм, незначне збільшення розмірів печінки до 151 ´83 мм та виявило наявність дифузних змін ехогенності печінкової паренхіми. До того ж, за результатами УЗ-дослідження у воротах селезінки виявлені збільшені до 10-12 мм в діаметрі лімфатичні вузли, а також поодинокі портальні лімфовузли до 5-7 мм в діаметрі.

З урахуванням вищезазначених змін хвора була обстежена на маркери вірусних гепатитів, за результатами цього дослідження було діагностовано «Хронічний гепатит С (anti-HCV IgG+, anti-HCVcor IgM+, HCV-RNA+ 1b генотип), мінімальної активності». Проте для визначення генезу спленомегалії та гематологічних змін було потрібно подальше обстеження. Була проведена спленектомія з подальшим гістологічним та імуногістохімічним дослідженням тканини селезінки (від 21.11.2008 р.). Морфологічно показано, що в лімфоїдних фолікулах селезінки структура частково порушена, виявлено інфільтрацію В-клітин маргінальної зони з розповсюдженням на міжфолікулярні простори і частково синуси (мал. 1). Імуногістохімічне дослідження показало позитивну мембранну реакцію на CD20 пухлинних лімфоцитів (мал. 2). Висновок: гістологічна картина та імунофенотип відповідає зрілій В-клітинній НХЛ з маргінальної зони селезінки.

У подальшому з кінця 2008 року по теперішній час хвора триразово отримувала курси поліхіміотерапії. Зберігаються виражена слабкість, важкість в правому підребер'ї, пітливість. Протягом останніх 1,5 років ХГС перебігає з підвищеною активністю АлАТ в сироватці крові в межах 1,6-3,1-1,8 ммоль/(л ´ год), показник тимолової проби залишається також високим і коливається в межах 25,0-15,6 од. Протягом останнього року розміри печінки збільшені на 1,5 см, відзначаються множинні телеангіоектазії. В гемограмі залишається виражена анемія: еритроцити 2,3 Т/л; вміст гемоглобіну 76 г/л, лімфоцити в межах 58-64 %, збільшилася кількість тромбоцитів до (184-205) Г/л, прискорена ШОЕ 68 мм/год. З листопада 2010 р. хворій розпочато курс інтерферонотерапії.



Мал. 1. Морфологічна картина HCV-асоційованої зрілої В-клітинної НХЛ з маргінальної зони селезінки у пацієнтки Ч., 1981 р.н. (забарвлення гематоксилін-еозином, ×400).



Мал. 2. Імуногістохімічне дослідження HCV-асоційованої зрілої В-клітинної НХЛ з маргінальної зони селезінки у пацієнтки Ч., 1981 р.н. (×800).

Як видно з наведеного клінічного спостереження, у хворої Ч., 1981 р.н., зріла В-клітинна НХЛ та ХГС були діагностовані одночасно. Маніфестація захворювання з ураження селезінки, В-клітинна НХЛ, що діагностовано з маргінальної зони селезінки, свідчать про високу імовірність асоціації НХЛ з хронічною HCV-інфекцією.

Дані сучасної літератури демонструють в багатьох наукових дослідженнях докази ролі HCV у формуванні В-клітинних НХЛ [24, 25]. Зокрема

підтвердженням ролі HCV у розвитку НХЛ є ефективність противірусного лікування: повна ремісія лімфоми реєструвалася лише у HCV-інфікованих пацієнтів після курсу інтерферонотерапії, тоді як у хворих на НХЛ без інфікування HCV ефекту від лікування інтерферонами не було [7].

Висновки

1. В останні роки спостерігається ріст захворюваності на В-клітинні НХЛ, у формуванні яких HCV займає одне з провідних місць.

2. У клінічному спостереженні продемонстровані клінічні (маніфестація захворювання з ураження селезінки) та патоморфологічні (лімфома маргінальної зони селезінки) особливості HCV-асоційованої В-клітинної НХЛ.

Література

1. Хронический вирусный гепатит / Под ред. В.В. Серова, З.Г. Апросиной. – М.: Медицина, 2002. – 384 с.
2. Medina J., Garcia-Buey L., Moreno-Otero R. Hepatitis C virus-related extra-hepatic disease-aetiopathogenesis and management. Spain // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2004. – Vol. 20, N 2. – P. 129-141.
3. De Rosa G., Gobbo M.L., De Renzo A. High prevalence of hepatitis C virus infection in patients with B-cell lymphoproliferative disorders in Italy // Am. J. Hematol. – 1997. – Vol. 55. – P. 77-82.
4. Crovatto M., Zorat F., Pussini E. Peripheral blood neutrophils from HCV-infected patients are sites of replication of the virus // Haematologica. – 2000. – Vol. 85, N 4. – P. 356-361.
5. Guida M., Delia G., Benvenuto S. Hepatitis C virus infection in patients with B-cell lymphoproliferative disorders // Leukemia. – 2002. – Vol. 10. – P. 2-10.
6. Quinn E.R., Chan C.H., Hadlock K.G. The B-cell receptor of a hepatitis C virus (HCV)-associated non-Hodgkin's lymphoma binds the viral E2 envelope protein, implicating HCV in lymphomagenesis // Blood. – 2001. – Vol. 98, N 13. – P. 3745-3749.
7. Hermine O., Lefrere F., Bronowicki J.P. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 347, N 2. – P. 89-94.
8. Collier J.D., Zanke B., Moore M. Association between hepatitis C and B-cell lymphoma // Hepatology. – 1999. – Vol. 29, N 4. – P. 1259-1261.
9. Morgensztern D., Rosado M., Silva O. Prevalence of hepatitis C infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma in South Florida and review of the literature. USA. // Leuk. Lymphoma. – 2004. – Vol. 45, N 12. – P. 2459-2464.
10. Bellentani S., Miglioli L., Bedogni G. Epidemiology of hepatitis C virus infection. Italy // Minerva Gastroenterol. Dietol. – 2005. – Vol. 51, N 1. – P. 15-29.
11. De Vita S., de Re V., Gasparotto D. Oligoclonal non-neoplastic B-cell expansion is the key feature of type II mixed cryoglobulinemia: clinical and molecular findings do not support a bone marrow pathologic diagnosis of indolent B-cell lymphoma // Arthritis Rheum. – 2000. – Vol. 43. – P. 94-102.
12. Mazzaro C., Tirelli U., Pozzato G. Hepatitis C virus and non-Hodgkin's lymphomas 10 years later // Digestive and Liver Disease. – 2005. – Vol. 37. – P. 219-226.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

13. High prevalence of HCV infection in patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma: comparison with birth cohort- and sex-matched blood donors in a Japanese population / Imai Y., Ohsawa M., Tanaka H., Tamura S. // *Hepatology*. – 2002. – Vol. 35, N 4. – P. 974-976.
14. Kitabayashi K., Hasegawa T., Ueno K. Primary hepatic non-Hodgkin's lymphoma in a patient with chronic hepatitis C: report of a case // *Japan Surg. Today*. – 2004. – Vol. 34, N 4. – P. 366-369.
15. Musto P. Hepatitis virus infection and B-cell non-Hodgkin's lymphomas: more than a simple association // *J. Virol*. – 2005. – Vol. 79, N 9. – P. 5477-5488.
16. Ramos-Casals M., Trejo O., Garcia-Carrasco M. Triple association between HCV infection, systemic autoimmune diseases and B-cell lymphoma // *J. Rheumatol*. – 2004. – Vol. 31. – P. 495-499.
17. Turner N.C., Dusheiko G., Jones A. Hepatitis C and B-cell lymphoma // *Ann. Oncology*. – 2003. – Vol. 14. – P. 1341-1345.
18. Pileri P., Uemastu Y., Campagnoli S. Binding of hepatitis C virus to CD81 // *Science*. – 1998. – Vol. 282. – P. 938-941.
19. Шерстнев В.М. Клинические особенности диффузной В-крупноклеточной лимфомы у больных, инфицированных вирусами гепатита В и С: Автореф. дис ... канд. мед. н. – 14.00.05. – Внутренние болезни. – Москва, 2009. – 22 с.
20. Sanjose S., Nieters A., Goedert J.J. Role of hepatitis C virus infection in malignant lymphoma in Spain // *Int. J. Cancer*. – 2005. – Vol. 111, N 1. – P. 81-85.
21. Zuckerman E., Zuckerman T., Sahar D. Bcl-2 and immunoglobulin gene rearrangement in patients with hepatitis C virus infection // *Br. J. Haematol*. – 2001. – Vol. 112. – P. 364-369.
22. Shariff S., Yoshida E.M., Gascoyne R.D. Hepatitis C infection and B-cell non-Hodgkin's lymphoma in British

Columbia: a cross-sectional analysis // *Ann. Oncol*. – 1999. – Vol. 10, N 8. – P. 961-964.

23. Поддубная И.В. Неходжкинские лимфомы // Клиническая онкогематология: Руководство для врачей / Под ред. М.А. Волковой. – М.: Медицина, 2007. – С. 724-770.

24. Knight G.B., Gao L., Gragnani L. Detection of WA B-cells in hepatitis C virus infection: a potential prognostic marker for cryoglobulinemic vasculitis and B-cell malignancies // *Arthritis Rheum*. – 2010. – Vol. 62, N 7. – P. 2152-2159.

25. Geri G., Terrier B., Semoun O. Surrogate markers of B-cell non-Hodgkin's lymphoma in patients with hepatitis C virus-related cryoglobulinemia vasculitis // *Ann. Rheum. Dis*. – 2010. – Vol. 69, N 12. – P. 2177-2180.

HCV-ASSOCIATED B-CELL NON-HODGKIN'S LYMPHOMA

Yu.Yu. Ryabokon , B.B. Samura , Yu.O. Shatovsky

SUMMARY. In work the data of the modern literature on mechanisms of development, clinical and pathomorphologic features HCV-associated B-cell non-Hodgkin's lymphoma are cited. Clinical observation shows clinical (manifestation of disease from a lien lesion) and pathomorphologic (lymphoma of a marginal zone of a lien) features HCV-associated B-cell non-Hodgkin's lymphoma.

Key words: HCV-associated B-cell non-Hodgkin's lymphoma, diagnostics.

Отримано 20.01.2011 р.

© Рахімов Р.А., 2011
УДК 616-036.22+616.921.5

Р.А. Рахімов

УДОСКОНАЛЕННЯ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОГО НАГЛЯДУ ЗА ГРИПОМ І ГОСТРИМИ РЕСПІРАТОРНИМИ ІНФЕКЦІЯМИ

Науково-дослідний інститут вірусології (Ташкент, Узбекистан)

Проаналізовані зміни епідемічної обстановки у світі стосовно грипу і деяких високопатогенних гострих респіраторних інфекцій. Визначені завдання епідагляду за грипом у сучасних умовах і необхідність удосконалення системи нагляду. Викладені заходи, спрямовані на удосконалення і підвищення ефективності системи епідеміологічного нагляду за грипом в Узбекистані.

Ключові слова: грип, гострі респіраторні інфекції, епідеміологічний нагляд.

Грип і гострі респіраторні інфекції (ГРІ) є одною з актуальних проблем охорони здоров'я, обумовленою їх широким розповсюдженням і соціально-медичними наслідками.