

ВЭБ-ассоциированные гладкомышечные неоплазии у пациентов с первичными иммунодефицитами

З.А. Нестеренко, А.А. Роппельт, Ю.А. Родина, А.А. Моисеева, Е.В. Дерипапа,
А.Л. Козлова, Д.С. Абрамов, Д.Ю. Качанов, М.В. Телешова, С.Р. Талыпов, Е.В. Райкина,
И.В. Мерсиянова, В.В. Захарова, С.Г. Манн, Г.В. Терещенко, А.Ю. Щербина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии
и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Опухоли гладких мышц, ассоциированные с вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ-ГМО), – это редкий тип неоплазий, которые обычно наблюдаются в условиях вторичного иммунодефицита, обусловленного вирусом иммунодефицита человека или иммуносупрессией после трансплантации органов. Кроме того, ВЭБ-ГМО могут возникнуть у пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями (ПИДС). Патогенез ВЭБ-ГМО до конца не ясен, однако показано, что ключевым фактором в развитии опухоли является нарушение Т- и NK-клеточного звена иммунитета. Терапевтические стратегии зависят не только от локализации опухолей и потенциальной резектабельности, но и непосредственно от этиологии иммунодефицита и его возможной коррекции. В данной работе представлен литературный обзор и клинические примеры 2 пациентов с комбинированными ПИДС (дефекты генов *ATM* и *CARMIL2*), у которых развились ВЭБ-ГМО. Родители дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: вирус Эпштейна–Барр, гладкомышечная неоплазия, первичное иммунодефицитное состояние

Нестеренко З.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (4): 165–177. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-165-177

Epstein–Barr virus-associated smooth muscle tumors in patients with primary immunodeficiencies

Z.A. Nesterenko, A.A. Roppelt, Yu.A. Rodina, A.A. Moiseeva, E.V. Deripapa, A.L. Kozlova, D.S. Abramov,
D.Yu. Kachanov, M.V. Telshova, S.R. Talypov, E.V. Raykina, I.V. Mersyanova, V.V. Zakharova, S.G. Mann,
G.V. Tereshchenko, A.Yu. Shcherbina

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Epstein–Barr virus-associated smooth muscle tumors (EBV-SMTs) are rare soft tissue neoplasms that typically occur in conditions of secondary immunodeficiency due to human immunodeficiency virus or immunosuppression after organ transplantation. Beyond that, EBV-SMTs occur in patients with primary immunodeficiencies (PIDs). EBV-SMTs pathogenesis is still unclear but it was shown that the key mechanism of the tumor development is T- and NK-cell defect. Treatment strategy depends not only on tumor localization and resectability, but also on immunodeficiency etiology and its correction possibility. Here we report literature review and two patients with combined PIDs (*CARMIL2*- and *ATM*-genes deficiency) who developed EBV-SMT. In each case, the parents gave consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: Epstein–Barr virus, smooth muscle tumors, primary immunodeficiencies

Nesterenko Z.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (4): 165–177. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-165-177

Первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) – это гетерогенная группа редких генетически обусловленных заболеваний с разнообразными нарушениями иммунной системы, которые клинически проявляются не только развитием тяжелых инфекционных осложнений, широким спектром ауто-иммунных и аутовоспалительных проявлений, но и высокой предрасположенностью к онкологическим заболеваниям [1, 2]. За последние десятилетия на фоне успехов в диагностике и лечении ПИДС и их осложнений, в том числе инфекционных, продолжи-

тельность жизни пациентов с данными патологиями заметно увеличилась, вместе с этим значительно возрос риск развития онкологических заболеваний [3, 4]. В настоящее время злокачественные новообразования (ЗН) являются второй по значимости причиной смерти у пациентов с ПИДС. По разным данным, частота развития ЗН варьирует от 4 до 50%, однако трудно достоверно оценить заболеваемость ЗН ввиду огромного разнообразия и редкости ПИДС [5].

Развитие ЗН у пациентов с ПИДС может быть обусловлено несколькими факторами, среди которых

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 20.07.2020
Принята к печати 15.09.2020

Контактная информация:

Роппельт Анна Артуровна,
врач отделения иммунологии
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия
Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: roppelt_anna@mail.ru

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 20.07.2020
Accepted 15.09.2020

Correspondence:

Anna A. Roppelt,
doctor in the Department of Immunology,
Dmitry Rogachev National Medical
Research Center of Pediatric Hematology,
Oncology and Immunology, Ministry of
Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: roppelt_anna@mail.ru

условно выделяют инфекционные (повышенная чувствительность некоторых пациентов к различным онкогенным вирусам, например к вирусу Эпштейна–Барр (ВЭБ), вирусу герпеса 8-го типа, вирусу папилломы человека) и неинфекционные (вследствие иммунной дисрегуляции) [3, 5]. Кроме того, при некоторых ПИДС (синдром Ниймеген, синдром Луи–Бар и др.) онкологические осложнения развиваются как в результате дефекта Т-клеточного звена иммунитета, так и из-за непосредственного нарушения репарации ДНК [5]. При этом на фоне нарушения соответствующего иммунного ответа возможно длительное латентное течение вирусных инфекций, что способствует повышенной пролиферации клеток и их дальнейшей злокачественной трансформации [3, 5]. Таким образом, сочетание этих факторов способствует значительному увеличению риска развития ЗН у пациентов с ПИДС.

Среди всех ЗН у пациентов с ПИДС наиболее часто встречающимися являются лимфомы, около 30–60% из которых ассоциированы с ВЭБ-инфекцией [3, 4]. ВЭБ представляет угрозу для пациентов с ПИДС ввиду его высокой распространенности среди населения и способности к инфицированию и злокачественной трансформации лимфоцитов человека [6, 7].

ВЭБ, или вирус герпеса 4-го типа, представляет собой вирус из подсемейства гамма-герпес-вирусов, который инфицирует преимущественно эпителиальные клетки ротоглотки и В-лимфоциты [8]. В последних вирус способен персистировать на протяжении всей жизни человека, реже ВЭБ может поражать натуральные киллеры (NK-клетки) или Т-лимфоциты, а также клетки эпителия желудка и гладкой мускулатуры [8, 9]. По данным Международного агентства по изучению рака, почти 90% населения во всем мире инфицированы ВЭБ, у большинства из которых первичная инфекция протекает бессимптомно [6]. Тем не менее в некоторых случаях заболевание может проявляться в виде инфекционного мононуклеоза различной степени тяжести, вплоть до его агрессивной формы – гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза [8].

По сей день одной из актуальных проблем остается изучение онкогенного потенциала ВЭБ, который в условиях длительной пролиферации инфицированных лимфоцитов и их трансформации приводит к развитию широкого спектра различных доброкачественных новообразований и ЗН не только лимфоидного, но и эпителиального происхождения [8]. К ним относят В-клеточные лимфомы, в частности лимфому Беркитта, лимфому Ходжкина, посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание (ПТЛПЗ), Т-/NK-клеточные лимфомы, а также негематологические ЗН, такие как назофарингеальные

карциномы, карциномы желудка, саркомы, и, наконец, разнообразные гладкомышечные неоплазии [8, 10].

ВЭБ-ассоциированные гладкомышечные неоплазии (ВЭБ-ГМО; Epstein–Barr virus-associated smooth muscle tumors, EBV-SMT) представляют собой очень редкую подгруппу гладкомышечных опухолей, которые в зависимости от степени злокачественности называют лейомиомами или лейомиосаркомами [11]. ВЭБ-ГМО могут встречаться в любом возрасте, как правило, в условиях иммунодефицита, например, обусловленного вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-ГМО; human immunodeficiency virus, HIV-SMT) или иммуносупрессией после трансплантации солидных органов или гемопоэтических стволовых клеток (post-transplant, PT-SMT) [12–16]. Так, первые наблюдения связи ВЭБ-ГМО с посттрансплантационной иммуносупрессивной терапией появились в 1970 г. [15]. Впоследствии были опубликованы случаи ВЭБ-ГМО у пациентов, инфицированных ВИЧ [16]. В педиатрической практике ВЭБ-ГМО распространены среди пациентов с ПИДС (congenital immunodeficiency, CI-SMT) [12, 13, 17]. В 1997 г. впервые опубликован случай ВЭБ-ГМО у пациента с общей вариабельной иммунной недостаточностью [18]. Согласно имеющимся на сегодняшний день данным, распространенность ВЭБ-ГМО в группах пациентов с HIV-SMT, PT-SMT и CI-SMT составляет менее 1–5% [12–17].

Роль вируса Эпштейна–Барр в патогенезе гладкомышечных неоплазий

В настоящий момент молекулярные патогенетические особенности развития ВЭБ-ГМО до конца не изучены. Во время инфицирования В-лимфоцитов ВЭБ связывается с рецептором комплемента 2 (CR2, или CD21), при этом точный механизм проникновения ВЭБ в опухолевые клетки-предшественники гладкой мускулатуры неизвестен [19]. В норме гладкомышечные клетки могут содержать на своей поверхности рецептор CD21 или белок с соответствующим перекрестно-реагирующим эпитопом [19, 20]. Согласно теории М.Т. Tetzlaff и соавт. [21], после инфицирования гладкомышечных клеток ВЭБ напрямую через рецептор CD21 в них происходит репликация вируса, следовательно, опухолевые клетки ВЭБ-ГМО должны экспрессировать CD21 [19]. Большинство HIV-SMT действительно являются CD21-положительными, при этом значительное количество PT-SMT и все проанализированные случаи CI-SMT не экспрессируют CD21 [12, 13]. Возможно, существуют альтернативные пути проникновения ВЭБ в гладкомышечные клетки, о которых в настоящий момент неизвестно.

Молекулярные механизмы канцерогенеза, связанного с ВЭБ, также не до конца ясны. ВЭБ –

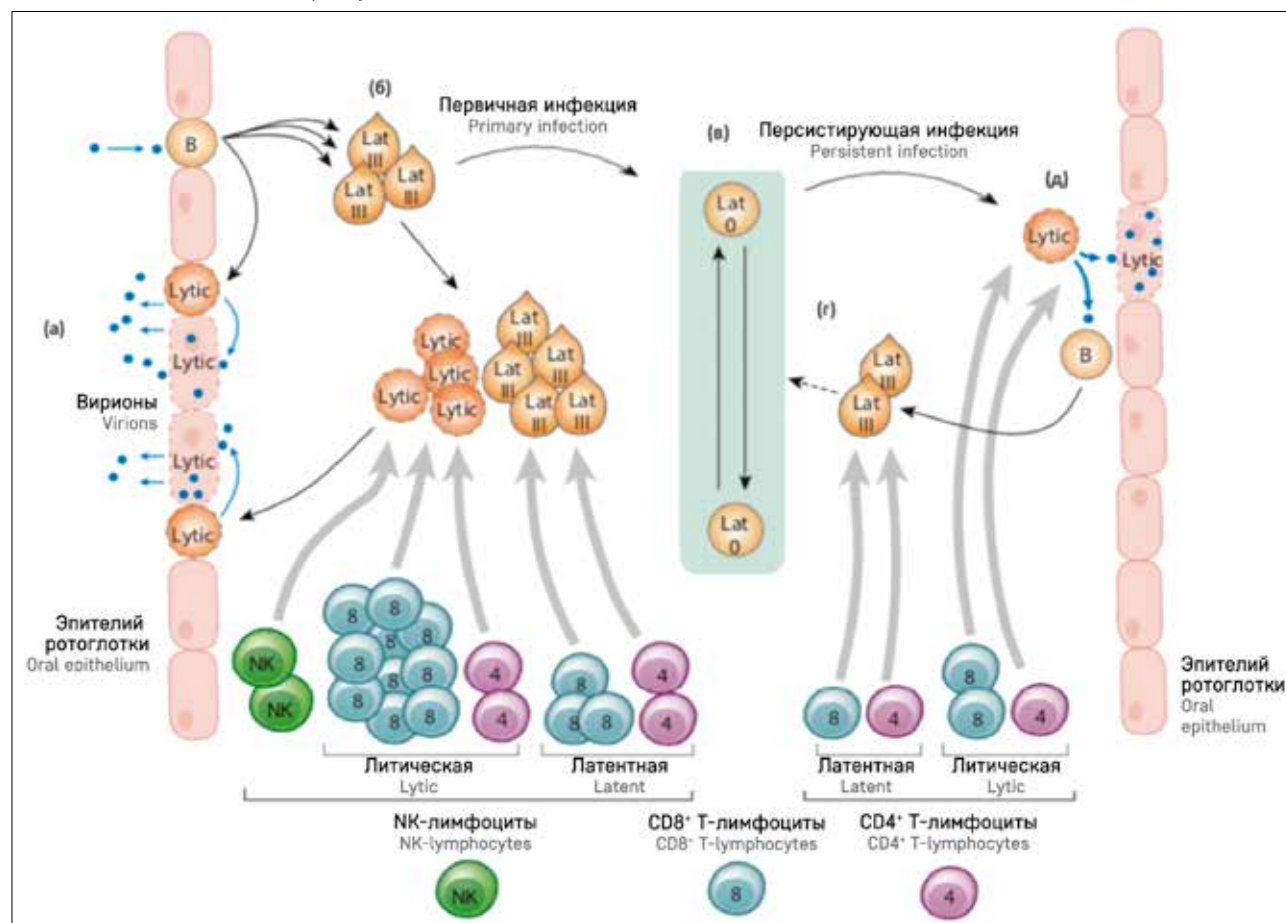
ДНК-содержащий вирус, геном которого отвечает за экспрессию около 100 разнообразных белков и вирусных РНК, имитирующих ряд факторов роста, транскрипции и оказывающих антиапоптотическое действие [22]. Жизненный цикл ВЭБ включает литическую фазу, приводящую к образованию новых вирусных частиц, и латентную фазу, в течение которой вирус персистирует в В-клетках памяти организма [8]. В тех случаях, когда нарушен иммунный контроль над взаимодействием между размножением ВЭБ и его латентным состоянием, создаются условия для длительной пролиферации инфицированных ВЭБ лимфоцитов и их злокачественной трансформации [8, 22].

Рисунок 1

Основные этапы цикла развития ВЭБ в хронологическом порядке (модифицировано из [8]): (а) – проникая в организм человека воздушно-капельным путем, чаще со слюной, вирус внедряется в эпителиальные клетки носо- и ротоглотки и некоторые локально инфильтрирующие В-лимфоциты, где происходит его начальная репликация с последующим лизисом инфицированных клеток и выходом вируса (литическая стадия (Lytic)); (б) – распространение вируса в лимфоидных тканях ротоглотки (Latency III); (в) – распространение вируса в В-клетках памяти; (г) – персистенция вируса на протяжении всей жизни с экспрессией антигена ВЭБ в пуле В-клеток памяти (Latency 0) с периодической рециркуляцией преимущественно в крови и лимфоцитах; (д) – переключение с латентной стадии на литическую в ВЭБ-инфицированных клетках, что приводит к появлению новых очагов репликации вируса и периодическому выделению вируса в ротоглотке

Figure 1

The main stages of the development cycle of Epstein-Barr virus (EBV) in chronological order (adapted from [8]): (a) – EBV enters the human body by airborne droplets, more often with saliva, the virus enters nasopharyngeal and oropharyngeal epithelial cells and some locally infiltrating B-lymphocytes, where the initial replication of the virus occurs followed by lysis of the infected cells and release of the virus (lytic stage); (б) – spread of the virus in lymphoid tissues of the oropharynx (latency III); (в) – spread of the virus in memory B-cells; (г) – persistence of the virus throughout life with EBV antigen expression in the pool of memory B-cells (latency 0) with periodic recirculation, mainly in blood and lymphocytes; (д) – switching from a latent stage to a lytic stage in EBV-infected cells, which leads to the appearance of new foci of viral replication and periodic release of the virus in the oropharynx



цитотоксическими Т-лимфоцитами и обуславливая латентное инфицирование [8, 22].

Период латентности III ВЭБ включает в себя экспрессию малых РНК, кодируемых ВЭБ (EBER), 2 некодирующие РНК различных микроРНК (BHRF1 и BART), 6 ядерных антигенов ВЭБ (EBNA1 (белок, поддерживающий геном вируса), 2, 3A, 3B, 3C и -LP (активаторы/регуляторы транскрипции)), 2 латентных мембранных белка (LMP1 и LMP2A/2B) [22]. Так, например, экспрессия вирусного белка LMP1 необходима для предотвращения апоптоза В-лимфоцитов за счет активации сигнальных путей: ядерного фактора каппа В (NF-κB), активированной янус-киназы, преобразователя и активатора сигналов транскрипции (JAK/STAT), фосфатидилинозитол-3-киназного (PI3K)/Akt-пути [22, 23]. В свою очередь, LMP2A, имитируя активированный сигнал BCR посредством активации пути Ras/PI3K/Akt, обуславливает выживание В-клеток при отсутствии функционально активного BCR. В итоге инфицированная ВЭБ клетка способна блокировать апоптоз и в дальнейшем неограниченно пролиферировать [22, 23].

Кроме того, по данным D. Jonigk и соавт., в патогенезе ВЭБ-ГМО одну из ключевых ролей играет активация сигнального пути mTOR/Akt [24]. Активация этого пути наблюдалась в клетках опухоли PT-SMT и HIV-SMT, где была обнаружена повышенная экспрессия протоонкогена *v-Мус*, индуцирующая пролиферацию гладкомышечных клеток [24]. По всей вероятности, активация mTOR запускается одним из экспрессируемых ВЭБ белков – LMP2 [25]. Однако до конца не ясно,

является ли активация сигнального пути mTOR результатом действия ВЭБ или это не связанные с вирусом события, происходящие в клетке.

Следует отметить, что помимо стадии латентности III в зависимости от экспрессии генов существуют другие формы латентности ВЭБ. Так, латентность II (EBNA1, LMP1, LMP2A/2B, EBER и BART-miRs) и латентность I (EBNA1, EBER и BART-miRNAs), которые представляют формы инфекции, выявлены в ВЭБ-позитивных опухолях – лимфоме Ходжкина и лимфоме Беркитта соответственно [26]. Аналогичным образом, латентность 0 – это антиген-негативная форма инфекции, в которую экспрессируются только EBER и BART-miR и приводящая к образованию большого пула В-лимфоцитов, составляющих основной источник латентной инфекции в крови вирусоносителей (рисунки 2) [26].

В норме экспрессия вирусных белков находится под контролем иммунной системы [27]. Решающую роль в этом играет лизис инфицированных клеток цитотоксическими CD8⁺ Т-лимфоцитами и NK-клетками [27]. Но в некоторых случаях, например в подростковом возрасте, массивная экспансия и активация CD8⁺ Т-клеток приводит к развитию инфекционного мононуклеоза, в это время CD8⁺ Т-лимфоциты могут составлять до 50% циркулирующих лимфоцитов [27].

Задачей иммунной системы является контроль над потенциально неограниченной пролиферацией В-лимфоцитов, в которых вирус находится в стадии латентности III. Это также осуществляется благодаря цитотоксическим CD8⁺ Т-лимфоцитам, способным подавлять быстро делящиеся В-клетки [27, 28]. Как только первичная инфекция остановлена, специфический к ВЭБ пул Т-клеток сокращается, хотя оставшиеся Т-клетки памяти могут составлять до 2,5% циркулирующих Т-клеток памяти и более 20% Т-лимфоцитов остаются в миндалинах [28].

У части В-лимфоцитов экспрессия одного из генов, контролирующих мембранный белок, подавляется ядерным белком (EBNA1) и такие клетки становятся недоступными для лизиса CD8⁺-лимфоцитами и NK [8]. В случае снятия ингибирующего влияния EBNA1 происходит реактивация латентной стадии 0 вируса в В-лимфоцитах с последующей экспрессией обоих мембранных белков, что снова делает их доступными для лизиса цитотоксическими лимфоцитами. Но в любом случае ДНК вируса может сохраняться в части В-лимфоцитов на протяжении всей жизни человека в стадии латентности 0 [8].

Гладкомышечная неоплазия, ассоциированная с вирусом Эпштейна–Барр у пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями

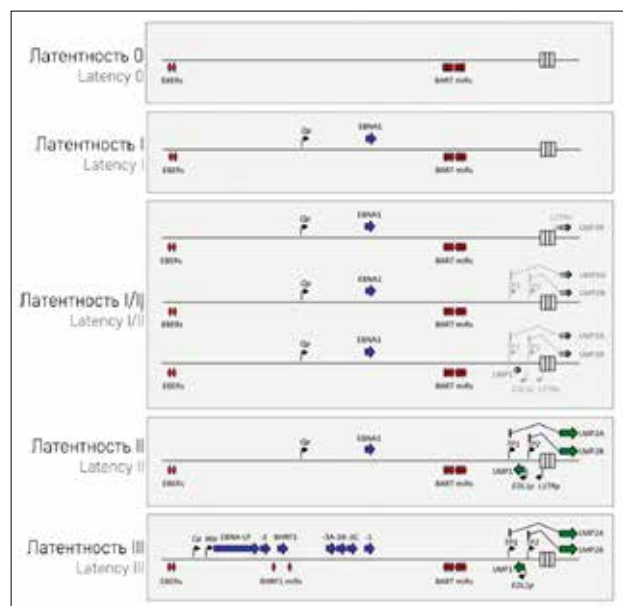
Ввиду редкости патологии в мировой литературе представлено небольшое количество сообщений о

Рисунок 2

Схематическое изображение форм латентности ВЭБ с экспрессией различных белков на линейной форме генома вируса (модифицировано из [26])

Figure 2

Diagrammatic representation of the alternate forms of EBV latency drawn on a linear map of the virus genome (adapted from [26])



выявленных ВЭБ-ГМО в группе пациентов с ПИДС. Однако общим признаком у них является нарушение Т- и/или NK-клеточного звена иммунитета.

В обзорной статье, представленной Т. Magg и соавт., было описано 14 случаев пациентов с CI-SMT, опубликованных к тому моменту [13]. У 10 из них был найден генетический дефект, в том числе в генах *ATM*, *ADA*, *IL2RG*, *GATA2*, в 1 случае мутация в гене *ZAP70* была идентифицирована ретроспективно.

Кроме того, в это исследование были включены 4 пациента из 2 разных семей с ВЭБ-ГМО на фоне комбинированного иммунодефицита, обусловленного гомозиготными аутосомно-рецессивными мутациями с потерей функции белка (loss-of-function) в гене *CARMIL2* [29]. У всех 4 пациентов помимо ВЭБ-ГМО в клинической картине отмечены течение воспалительного заболевания кишечника со сверхранним началом, плохая прибавка в весе, дерматит, тяжелые инфекции дыхательных путей. У 1 пациента на момент публикации отмечалась прогрессия заболевания, 3 умерли от осложнений, связанных с опухолью. А проведение химиотерапии (циклофосфамид, метотрексат, винбластин) не оказало эффекта на опухоль [29].

В недавней публикации J.R. Yonkof и соавт. [30] был продемонстрирован еще 1 семейный случай 2 братьев из Саудовской Аравии с ранее не описанными мутациями в гене *CARMIL2* и ВЭБ-ГМО. Клинически у первого ребенка с 3 лет отмечались течение хронической диареи, потеря в весе, задержка роста, экзема, астма, а также инфекции нижних дыхательных путей. В 11 лет у него развился птоз правого глаза, вызванный мультифокальными ВЭБ-ГМО с поражением головного мозга и параспинальной области L5–S1, легких, толстой кишки, желчного пузыря и почек. Первоначально его лечили рапамицином (Сиролимус), однако в связи с осложнениями терапия была прекращена. После стабилизации состояния в возрасте 12 лет пациенту была проведена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) с деплецией $TCR\alpha\beta^+/CD19^+$ от неродственного донора, однако пациент скончался в результате инфекционных осложнений. Его брат, имевший в анамнезе диарею, астму и задержку роста, развил хронические головные боли в возрасте 8 лет. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) в правой затылочной области было выявлено опухолевое образование, а затем множественные поражения в легких, печени и селезенке. Биопсия печени у этого пациента также показала наличие ВЭБ-ГМО, как и у его старшего брата. В настоящий момент ребенку планируется проведение ТГСК [30].

Относительно недавно открытый ПИДС, вызванный дефицитом *CARMIL2*, представляет особый интерес в контексте изучения ВЭБ-ГМО в силу высокой частоты его возникновения у пациентов

с данным дефицитом – около 25% (Fabian Hauck, неопубликованные данные). Цитозольный кэпирующий белок, линкерный белок *Arg2/3* и миозин-I (*CARMIL2*), также известный как *RLTPR*, регулируют организацию цитоскелета, эндоцитоз и миграцию клеток путем контроля динамики полимеризации актина [31]. Показано, что *CARMIL2* необходим для костимуляции Т-клеток посредством *CD28* и развития регуляторных Т-лимфоцитов (Treg) [32]. Пациенты с различными иммунными фенотипами дефицита *CARMIL2* в раннем возрасте имеют воспалительные заболевания кишечника, различные бактериальные, вирусные и грибковые инфекции, аллергические заболевания и, наконец, ВЭБ-позитивные диссеминированные ГМО [33]. Лабораторно у них наблюдается снижение количества Treg и нарушение дифференцировки в сторону эффекторных $CD4^+$ Т-клеток, а также нарушение дифференцировки популяций В-лимфоцитов [33]. ВЭБ-ГМО в контексте дефицита *CARMIL2* могут ускользать от противоопухолевого иммунитета, что указывает на особую роль нарушения передачи сигналов *CD28*. Однако не совсем ясно, почему при дефиците *CARMIL2* распространены именно ВЭБ-ГМО, а не лимфопролиферативные расстройства [29, 33].

Другим ПИДС, при котором можно ожидать развитие ВЭБ-ГМО, является дефицит *GATA2* [34]. *GATA2* – это транскрипционный фактор, связывающийся с промотором генов, отвечающих за гемопоэз [34]. Мутации в *GATA2* обуславливают развитие гаплонедостаточности и снижение уровня белка, в связи с чем наблюдается широкий спектр патологии. К ним относятся гематологические нарушения, такие как миелодиспластический синдром, острый миелобластный лейкоз, хронический миеломоноцитарный лейкоз, апластическая анемия [34, 35]. Лабораторно у таких больных отмечается снижение количества дендритных клеток, моноцитов, $CD4^+$ и NK-клеток, а также нарушение функции NK-клеток, что, вероятно, приводит к разнообразным инфекционным осложнениям, которые включают вирусные, бактериальные (в том числе микобактериальные) и грибковые инфекции [34, 35]. Исследования транскрипции генов в ВЭБ-трансформированных В-лимфоцитах у пациентов с дефицитом *GATA2* из-за гаплонедостаточности по сравнению с контролем показали значительные различия в экспрессии 102 генов, например *NOTCH1*, *TRAF2* и *TRAF3*, которые играют важную роль в трансформации ВЭБ [34]. Белок EBNA2 является функциональным гомологом конститутивного рецептора *NOTCH1*, *LMP2* активирует *NOTCH1* для увеличения выживаемости В-клеток, которые, как известно, играют важную роль в поддержании латентности ВЭБ, *LMP1* взаимодействует с *TRAF2* и *TRAF3* для активации пути *NF-κB* [34]. Следова-

тельно, сниженная экспрессия этих белков в клетках пациентов с дефицитом GATA2 может привести к нарушению способности вируса поддерживать латентность и к усилению его репликации [34].

В литературе представлено 2 случая пациентов с ВЭБ-ГМО с дефицитом GATA2. В публикации D.C. Vinh и соавт. [36] описан случай 41-летней женщины с GATA2-дефицитом, имевшей отягощенный инфекционный анамнез, мультифокальное распространение ВЭБ-ГМО и хронический миеломоноцитарный лейкоз. В связи с лейкозом ей была проведена ТГСК, однако пациентка погибла от инфекционных осложнений [36]. M. Parta и соавт. [37] описали 24-летнего мужчину с GATA2-дефицитом, ВЭБ-ГМО с мультифокальным распространением, ВЭБ-виремией до 3350 копий/мл ДНК вируса и также отягощенным инфекционным анамнезом. Пациенту была выполнена аллогенная ТГСК от 10/10 HLA-совместимого сиблинга с миелоаблативным режимом кондиционирования. На момент 3-летнего наблюдения после ТГСК достигнуты иммунореаконституция и полное разрешение ВЭБ-ГМО. Таким образом, это первое сообщение о регрессии ВЭБ-ГМО у пациента с ПИДС после ТГСК [37].

Как указано ранее, среди пациентов с тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью (ТКИН) развитие ВЭБ-ГМО отмечено при дефиците аденозиндеаминазы (ADA), IL2RG и ZAP70 [13]. ТКИН – генетически обусловленная группа иммунодефицитов, характеризующихся практически полным отсутствием зрелых Т-лимфоцитов при наличии или отсутствии В- и NK-лимфоцитов [38].

В 2003 г. H. Monforte-Muñoz и соавт. [39] опубликовали случай ребенка 8 лет с дефицитом ADA, у которого были диагностированы ВЭБ-ГМО и ВЭБ-ПТЛПЗ на ранних сроках после ТГСК от гаплоидентичного донора. Помимо онкологических пациентка имела инфекционные осложнения (аденовирусная пневмония, криптоспориоз) и погибла на +40-е сутки после ТГСК. Авторы предположили, что возникновение ВЭБ-ГМО и ВЭБ-ПТЛПЗ имеет общий патогенез, в котором решающую роль играет ВЭБ в условиях иммуносупрессии [39].

Вторым зарегистрированным случаем ТКИН с ВЭБ-ГМО был пациент с мутацией в *IL2RG*, у которого спустя 8 лет после ТГСК от гаплоидентичного донора в условиях смешанного донорского Т-клеточного химеризма и слабой иммунореаконституции развилась ВЭБ-ГМО почек и легких [40]. Важно отметить, что после инфузии донорских лимфоцитов в течение 2 лет наблюдения не отмечалось прогрессии ВЭБ-ГМО, из чего можно сделать вывод, что восстановление клеточного иммунитета может быть достаточной терапевтической опцией для ВЭБ-ГМО [40].

В 2014 г. был представлен случай 7-летней девочки с билатеральной ВЭБ-ГМО надпочечников

[41]. Обе опухоли были удалены хирургическим методом. Поскольку у пациентки отмечались рецидивирующие инфекции дыхательных путей, в том числе туберкулез, снижение иммуноглобулинов и нарушение пролиферации Т-клеток после митогенной стимуляции, у нее был заподозрен ПИДС и проведена ТГСК. После трансплантации иммунореаконституция так и не была достигнута, а спустя 5 лет после ТГСК развивалась летальная ВЭБ-ассоциированная мультифокальная диффузная В-крупноклеточная лимфома. Постфактум у пациентки была выявлена мутация в гене *ZAP70* (с.1765G> A, p.Val589Met) в гомозиготном состоянии [13].

Диагностика гладкомышечных неоплазий, ассоциированных с вирусом Эпштейна–Барр

В первую очередь диагноз ВЭБ-ГМО следует заподозрить у пациентов с ПИДС или вторичным иммунодефицитом. При изучении различных ПИДС и их восприимчивости к ВЭБ-ассоциированным заболеваниям в зависимости от механизма развития они были разделены на следующие группы [42]:

1) нарушение пролиферации ВЭБ-специфических CD8⁺ Т-лимфоцитов (MAGT1, ITK, RASGRP1, CTPS1, CD27/CD70, TNSRSF9 и CARMIL2);

2) нарушение активации цитотоксического ответа в ВЭБ-специфических CD8⁺ Т- или NK-клетках в ответ на презентирющие В-клетки (SH2D1A, MAGT1, CD27/CD70, TNSRSF9, RASGRP1 и CARMIL2);

3) нарушение формирования иммунных синапсов между ВЭБ-инфицированными В-, CD8⁺ Т- или NK-клетками в результате дефектов цитоскелетных перестроек (DOCK8, STK4, CORO1A, CARMIL2, PIK3CD);

4) снижение наивных CD8⁺ Т-клеток в сочетании с преждевременным истощением/старением и усиленным апоптозом (DOCK8, STK4, CORO1A, инактивирующий и PIK3CD GOF).

Следовательно, у пациентов с представленными выше нарушениями необходимы настороженность в отношении ВЭБ-ГМО и проведение дифференциальной диагностики при обнаружении каких-либо солидных опухолей [42].

Самой частой локализацией ВЭБ-ГМО является печень, но также часто поражаются легкие, желудочно-кишечный тракт, центральная нервная система и надпочечники [13]. Метаанализ J. Jossen и соавт. показал, что состояние после трансплантации печени представляет самый высокий риск развития этих новообразований у детей [43]. ВЭБ-ГМО могут поражать как 1 орган, включая множественное внутриорганное распространение, так и мультифокально, синхронно или метастатически и не метастазировать. Также данные авторы считают возможным происхождение опухоли из мышечного слоя вен у донора или реципиента в случаях трансплантации солидных

органов (PT-SMT) [13, 14]. В ходе молекулярно-генетических исследований было выявлено, что множественные ВЭБ-ГМО формируются из разных клонов в отличие от метастазов 1 опухоли [13]. Интересно, что у пациентов из группы PT-SMT клон опухолевых клеток может развиваться из клеток и реципиента, и донора [12].

Диагностика ВЭБ-ГМО у пациентов с ПИДС имеет определенные сложности из-за отсутствия патогномоничных клинических, радиологических и морфологических особенностей. При микроскопическом исследовании с рутинной окраской гематоксилином и эозином опухоль имеет неотличимую морфологию от «банальной» лейомиомы или лейомиосаркомы. Клетки имеют веретеновидную форму с эозинофильной цитоплазмой и вытянутое ядро, часто отсутствуют гистологическая атипия, множественные некрозы и повышенная митотическая активность. У пациентов с ВИЧ-инфекцией данный вид неоплазии может проявлять саркомоподобную морфологию с частой лимфоцитарной и гистиоцитарной инфильтрацией. При проведении одного лишь иммуногистохимического исследования иммунофенотип опухолевых клеток абсолютно схож с таковым при указанных выше опухолях, элементы экспрессируют маркеры гладкомышечной дифференцировки, такие как SMA (гладкомышечный актин), Caldesmon, Calponin, Vimentin. Исследование методом гибридизации *in situ* с зондом к EBER является ключевым диагностическим инструментом для постановки диагноза ВЭБ-ГМО. ВЭБ в данной неоплазии чаще всего имеет признаки латентности III, клетки позитивны к ВЭБ-ядерному антигену 2, (EBNA2), EBNA3, а также позднему мембранному белку 1 (LMP1) [13, 14]. Важно отметить, что морфология и иммунофенотип опухоли не коррелируют ни с биологией опухоли, ни с активностью заболевания, но являются обязательным методом исследования в постановке диагноза ВЭБ-ГМО [13, 24].

Лечение гладкомышечных неоплазий, ассоциированных с вирусом Эпштейна–Барр

Не существует «золотого стандарта» лечения ВЭБ-ГМО. Основываясь на ретроспективных данных, хирургическое вмешательство является наиболее распространенным методом, особенно при прогрессирующих опухолях [13]. Однако стратегия лечения зависит не только от локализации опухоли и потенциальной резектабельности, но и от этиологии иммунодефицита [13]. Действительно, учитывая возникновение опухоли в условиях иммунодефицита, патогенетическое лечение должно быть направлено на его устранение. Так, важным аспектом в лечении ВЭБ-ГМО при PT-SMT является регулирование интенсивности иммуносупрессии, получаемой пациентом в целях предот-

вращения отторжения трансплантата [13]. Пациентам из группы HIV-SMT рекомендована оптимизация антиретровирусной терапии [14]. В свою очередь, у большинства пациентов с ПИДС куративной опцией иммунодефицита является проведение аллогенной ТГСК [44]. И хотя литературные примеры демонстрируют возможность развития ВЭБ-ГМО у пациентов с ПИДС после ТГСК, следует отметить общую для таких случаев закономерность – смешанный химеризм и слабая иммунореаконституция [39, 40].

В силу редкой встречаемости ВЭБ-ГМО поиск специфических методов лечения затруднителен. Например, подавление неоангиогенеза опухоли используется в лечении нескольких солидных опухолей, включая саркомы [14, 45]. Поиск потенциальных молекул-мишеней для антиангиогенной терапии может рассматриваться в качестве лечения ВЭБ-ГМО [14, 45].

Одним из многообещающих методов терапии ВЭБ-ГМО, в том числе не поддающихся хирургическому лечению, является применение препарата сиролимус – ингибитор сигнала mTOR/Akt [46, 47]. Препарат продемонстрировал свою эффективность у больных с трансплантированной почкой и ВЭБ-ГМО: 10-летняя выживаемость пациентов, получающих сиролимус, составила 100%, тогда как больных, получающих циклоспорин, – 43% [46]. S.W. Penney и соавт. впервые в педиатрической практике представили случай полного ответа со стороны ВЭБ-ГМО на терапию сиролимусом [47]. Группой ученых был описан пациент с острым лимфобластным лейкозом, проведение ТГСК у которого осложнилось реакцией «трансплантат против хозяина» кожи и кишечника. Ему проводилась иммуносупрессивная терапия такролимусом, микофенолата мофетиллом и несколько курсов лечения высокими дозами преднизолона в дополнение к ежедневной терапии низкими дозами стероидов. Однако в связи с развитием ВЭБ-ГМО через 5 мес лечение было прекращено и инициирована терапия сиролимусом, на которой было достигнуто полное разрешение ВЭБ-ГМО [47]. Для объективной оценки эффективности терапии сиролимусом и ее отдаленных последствий необходимо большее количество случаев.

Перспективным методом терапии ВЭБ-ГМО могут быть клетки, специфичные к ВЭБ, которые используются в лечении ВЭБ-позитивных лимфом [48]. Клеточная терапия, нацеленная на вирус, получила признание для лечения ПТЛПЗ, но экспрессия антигенов ВЭБ в опухолях гладких мышц отличается от таковой в лимфопролиферативных опухолях, что позволяет предположить, что этот подход может не иметь успеха в этой группе пациентов [48].

Далее нами будут представлены впервые в Российской Федерации 2 клинических случая

пациентов, наблюдавшихся в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, с генетически подтвержденными ПИДС (больной с дефицитом CARMIL2 и пациентка с синдромом Луи-Бар) и развившими ВЭБ-ГМО. Однако следует упомянуть, что ранее в 2019 г. Н.А. Струмила и соавт. [49] опубликовали случай девочки, у которой в 17 лет были выявлены стеноз почечных, брыжеечных и селезеночной артерий, гипоплазия левой почки, а также объемные образования обоих надпочечников [48]. Патоморфологическая картина образований надпочечников соответствовала лейомиоме. В крови девочки были выявлены копии ДНК ВЭБ в количестве 1600 копий/мл. Пациентка погибла от опухоли-ассоциированных осложнений. В последующем в тканях опухоли была подтверждена экспрессия EBER, кроме того проведено молекулярно-генетическое исследование методом секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS) забанкированной крови пациентки, по данным которого выявлены 2 мутации в транс-положении в гене *CARMIL2* (*RLTPR*): NM_001013838.3: c.1667_1670delGGAA, p.Arg556ThrfsTer38 и c.1730T>G, p.Met577Arg. Посмертно ребенку был поставлен диагноз – ПИДС: дефицит CARMIL2.

Родители дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №1

Мальчик Д. (таблица 1), рожденный в 2008 г. в близкородственном браке, имел отягощенный наследственный анамнез – у старшего брата, родившегося в 2003 г., наблюдалась аналогичная симптоматика.

Дебют заболевания отмечен в возрасте 6 месяцев с появления жидкого стула до 4 раз в сутки, с примесью слизи и прожилками крови, а также атопического дерматита. В возрасте 3 лет наблюдалась прогрессия заболевания, по данным эндоскопического исследования выявлен тотальный язвенный колит. На фоне терапии аminosалицилатами, комбинацией преднизолона и азатиоприна, антагонистом фактора некроза опухоли-альфа инфликсимабом с последующей заменой на адалимумаб, а также после курса абатацепта лабораторной и эндоскопической ремиссии достигнуто не было.

Из инфекционного анамнеза известно, что у ребенка наблюдались неоднократные эпизоды кандидозного стоматита, виремия цитомегаловируса (ЦМВ), пневмония вирусной этиологии (ЦМВ, ВЭБ) и аспергиллез легких.

При первичной госпитализации в отделение иммунологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

в 2015 г. у пациента сохранялись течение колита, дерматита, отмечалась умеренная гепатоспленомегалия. По данным лабораторного обследования у пациента была выявлена анемия до 99 г/л, воспалительная активность: С-реактивный белок до 31 мг/л, скорость оседания эритроцитов до 74 мм/ч. Концентрация сывороточных иммуноглобулинов была в пределах нормальных значений. Иммунофенотипирование лимфоцитов по основным кластерам дифференцировки не выявило значимых отклонений (таблица 2). В отделении были инициированы комплексная профилактическая противомикробная терапия, заместительная терапия внутривенным иммуноглобулином, на фоне чего удалось сократить частоту инфекционных осложнений, достигнуть улучшения со стороны кожного поражения, нивелирования гепатоспленомегалии, однако течение энтероколита сохранялось, имея волнообразный характер.

При проведении молекулярно-генетического обследования с использованием метода NGS у пациента и его брата была выявлена мутация в гене *CARMIL2* (*RLTPR*): NM_001013838.3: c.2082+1_2082+10del в гомозиготном состоянии, затрагивающая сайт сплайсинга и, вероятно, приводящая к его нарушению, что обуславливает развитие дефицита CARMIL2 и подтверждает наличие у них ПИДС.

В 2019 г. в ходе планового обследования у ребенка было выявлено образование правого надпочечника 13 × 9 мм (по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) определяется очаговое накопление радиофармпрепарата ($SUV_{max} = 2,1$)), по результатам ретроспективной оценки размеров образование без существенной динамики в течение 3 лет (рисунок 3).

Образование надпочечника было хирургически удалено с последующей гистологической верификацией, на основании которой была диагностирована ВЭБ-ГМО (рисунки 4, 5).

Пациенту было рекомендовано проведение ТГСК как единственной куративной опции при данном заболевании, в том числе осложненном развитием ВЭБ-ГМО. На текущий момент получен отказ родителей.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №2

Девочка В. (таблица 1), родилась в 2007 г. С рождения у ребенка отмечались шаткая, неустойчивая походка, частые инфекционные заболевания – гнойные отиты, синуситы, бронхиты (до 20 раз в год).

В 2014 г. при первичной госпитализации в отделение иммунологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева диагноз: первичный комбинированный иммунодефицит с атаксией-телеангиэктазией

(синдром Луи–Бар) был подтвержден молекулярно-генетически – выявлена мутация в гене *ATM*: NM_000051.3: c.3928C>T p.Gln1310Ter в гомозиготном состоянии.

По данным лабораторного обследования были выявлены повышение альфа-фетопротеина до 99 нг/мл, снижение IgA до 0,22 г/л, IgG до 0,67 г/л, лимфопения. При вирусологическом исследовании периферической крови методом полимеразной цепной реакции обнаружен ВЭБ – 57 750 копий/мл. Течение основного заболевания было осложнено ВЭБ-виремией, в связи с чем выполнено 4 введения ритуксимаба в дозе 375 мг/м², на фоне этого ВЭБ-виремия нивелирована.

Далее в связи с развитием интерстициальной лимфоцитарной болезни легких была инициирована иммуносупрессивная терапия абатацептом. Дополнительно у пациентки наблюдалось течение гранулематозного поражения костей и кожи (подтверждено гистологически), в рамках лечения была инициирована специфическая патогенетическая терапия препаратом антагониста рецептора интерлейкина-1 – анакинрой, однако явной положительной динамики не отмечалось, в связи с чем была продолжена терапия глюкокортикостероидами (ГКС).

В возрасте 12 лет при плановом обследовании в сегменте S6 печени был выявлен очаг до 3 см, с четкими ровными контурами, слабоинтенсивно нака-

Таблица 1
Общая характеристика пациентов

Table 1
Characterization of patients in the analyzed group

Параметр Parameter	Мальчик Д. A boy D.	Девочка В. A girl V.
ПИДС (ген) Reported type of PID (Gene)	<i>CARMIL2</i>	<i>ATM</i>
Возраст манифестации ПИДС, годы Age of the PID manifestation, years	0,5	5
Возраст диагностики ПИДС, годы Age of the PID diagnosis, years	10	7
Возраст диагностики ВЭБ-ГМО, годы Age of the EBV-SMT diagnosis, years	11	12
Локализация ВЭБ-ГМО EBV-SMT location	Правый надпочечник (1 очаг) Right adrenal gland (1 focus)	Печень (1 очаг) Liver (1 focus)
Лечение Treatment	Хирургическое Surgical	Нет No
ВЭБ-виремия до ВЭБ-ГМО (максимально), копий/мл EBV viremia before EBV-SMT(maximum), copies/ml	92	57 750
ВЭБ-виремия на момент диагностики ВЭБ-ГМО, копий/мл EBV viremia at diagnosis os EBV-SMT, copies/ml	4	10
ВЭБ в БАЛ (максимально), копий/мл EBV in BAL fluid (maximum) , copies/ml	4000	11 000
Иммуносупрессивная терапия до ВЭБ-ГМО Immunosuppressive therapy before EBV-SMT	5 лет – ГКС, азатиоприн, 6 лет – инфликсимаб, 10 лет – абатацепт, инфликсимаб, 11 лет – адалимумаб 5 y.o. – steroids, azathioprine, 6 y.o. – infliximab, 10 y.o. – abatacept, infliximab, 11 y.o. – adalimumab	7 лет – ритуксимаб, 9 лет – абатацепт, 11 лет – анакинра, ГКС 7 y.o. – rituximab, 9 y.o. – abatacept, 11 y.o. – anakinra, steroids
Инфекционный анамнез Infections	Пневмония (бактериальная, ВЭБ, ЦМВ, аспергиллез легких), кандидозный стоматит Pneumonia (bacterial, EBV, cytomegalovirus, pulmonary aspergillosis), candidiasis stomatitis	Контагиозный моллюск, пневмония (бактериальная, ВЭБ, ЦМВ, аспергиллез легких) Molluscum contagiosum, pneumonia (bacterial, EBV, cytomegalovirus, aspergillosis)
Сопутствующие заболевания Co-morbidity	Язвенный колит, анемия, atopический дерматит, транзиторная гипогликемия Ulcerative colitis, anemia, atopic dermatitis, transient hypoglycemia	Интерстициальная лимфоцитарная болезнь легких; гранулематозный дерматит, гранулематозное поражение костей, ассоциированное с вирусом краснухи Interstitial lymphocytic lung disease; granulomatous dermatitis and granulomatous bone marrow lesion associated with rubella virus.
ТГСК Hematopoietic stem-cell transplantation	Нет No	Нет No
Текущий статус Current status	Жив (12 лет) Alive (12 y.o.)	Умер (12 лет) Died (12 y.o.)
Причина смерти Cause of death	–	Респираторный дистресс-синдром Respiratory distress syndrome

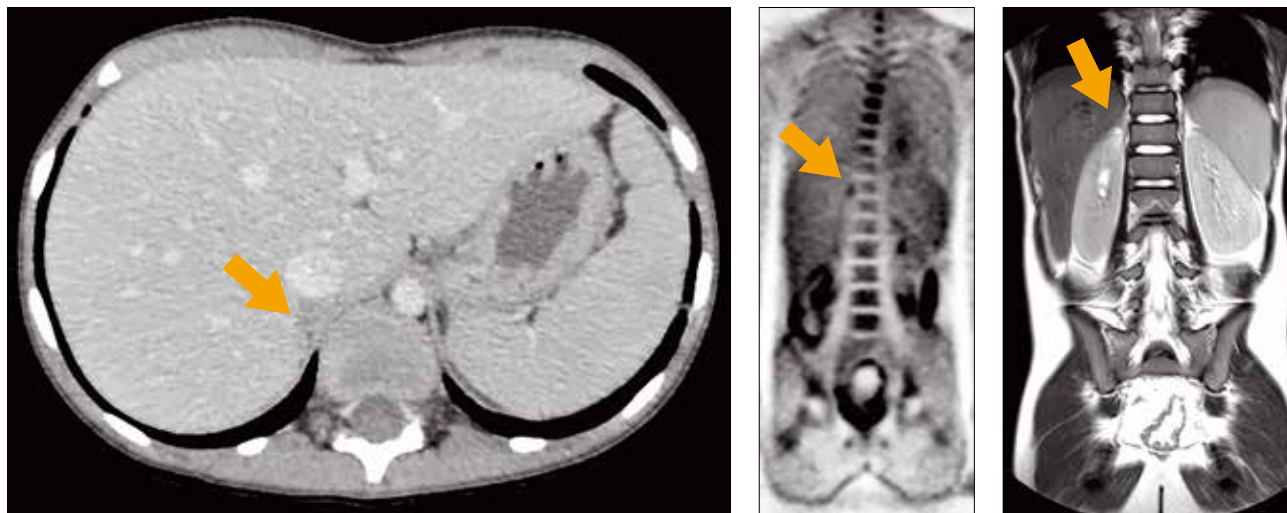
Примечание. БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж
Note. BAL – bronchoalveolar lavage

Рисунок 3

Мультиспиральная компьютерная томография (КТ), ПЭТ/КТ и МРТ органов брюшной полости пациента №1. На аксиальном срезе брюшной полости с внутривенным введением контрастного вещества в венозную фазу исследования выявлено образование правого надпочечника. Образование визуализируется по данным ПЭТ/КТ и на МРТ в коронарной проекции на T2-взвешенном изображении (T2-ВИ)

Figure 3

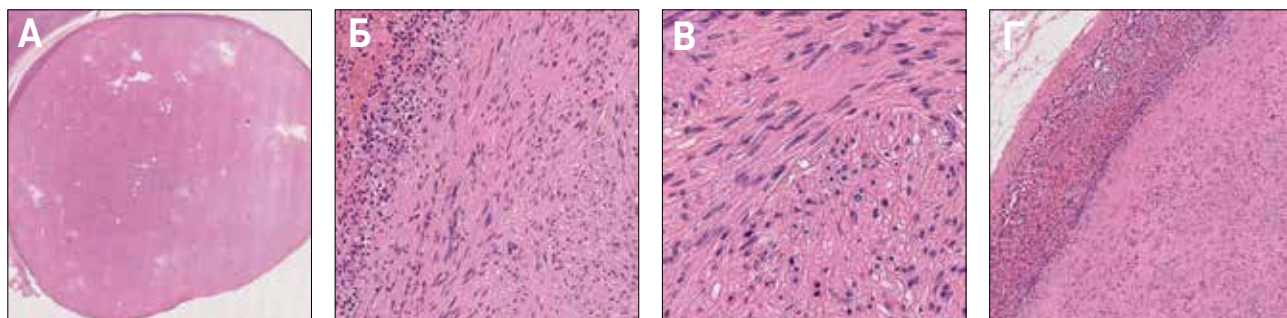
Multispiral computed tomography (CT), positron emission tomography/CT (PET/CT) and magnetic resonance imaging (MRI) of the abdominal organs of patient №1. An axial section of the abdominal cavity with intravenous contrast agent, in the venous phase of the study, revealed the tumor of the right adrenal gland. The tumor is visualized by PET/CT and MRI in the coronary projection on T2-weighted image

**Рисунок 4**

Гистологическое исследование, окраска гематоксилином и эозином. Опухоль расположена в надпочечнике с компримированием нормальной ткани органа, имеет четкую границу. Опухольные клетки веретеновидной формы с эозинофильной цитоплазмой расположены разнонаправленными пучками, отсутствуют признаки выраженной атипии, митозы не определяются, некрозы не выявлены

Figure 4

Histopathological examination of the tumor with routine histochemical staining with hematoxylin and eosin. The tumor is located in the adrenal gland with compression of the normal tissue of the organ, has distinct boundaries. Spindle-shaped tumor cells with eosinophilic cytoplasm are located in multidirectional bundles, there are no signs of severe atypia, mitosis and necrosis

**Рисунок 5**

Иммуногистохимическое исследование опухолевой ткани. Неопластические элементы экспрессируют маркеры гладкомышечной дифференцировки SMA, Calponin (А, Б – $\times 200$). Гибридизация *in situ* с зондом EBER (В, Г – $\times 400$), выявлен позитивный (черный) сигнал во всех «инфицированных» ядрах

Figure 5

Immunohistochemical study of tumor tissue. Neoplastic elements express markers of smooth muscle differentiation SMA, Calponin, (A, B – $\times 200$). *In situ* hybridization with a probe to microRNA of EBV – EBER (B, Г – $\times 400$), a positive (black) signal was detected in all “infected” nuclei

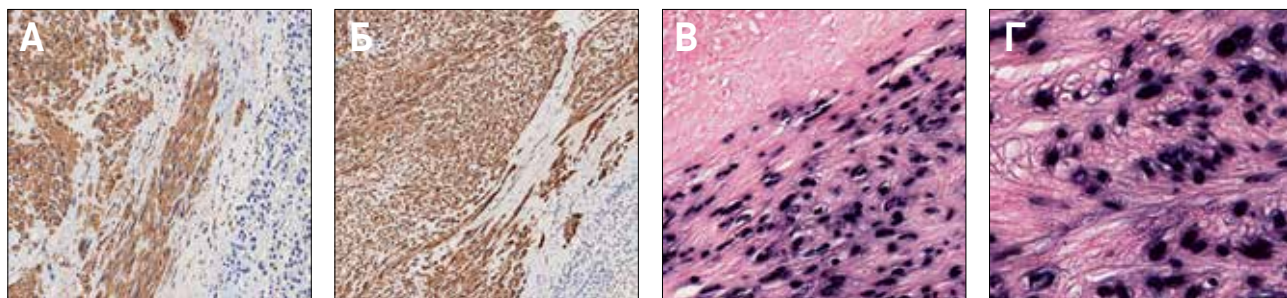


Рисунок 6

МРТ-картина ВЭБ-ГМО с поражением печени у пациента №2. Нативные T1- и T2-ВИ в коронарной проекции, аксиальная проекция T1-ВИ отсроченного сканирования после введения Примовиста. Округлое образование в правой доле печени с четкими ровными контурами, гипоинтенсивным МР-сигналом на T1-ВИ, гетерогенно повышенным МР-сигналом на T2-ВИ, без признаков повышения МР-сигнала в отсроченную (гепатоспецифическую) фазу исследования

Figure 6

MRI of the EBV-SMT in the liver of patient №2. There are MRI native T1-weighted image and T2-weighted image in coronary projection, axial T1-weighted image projection of delayed scanning after Primovist injection. Rounded tumor in the right lobe of the liver with clear, even contours, hypointense MR on T1-weighted image, heterogeneously increased MR signal on T2-weighted image, without signs of an increase in MR signal in the delayed (hepatospecific) phase of the study

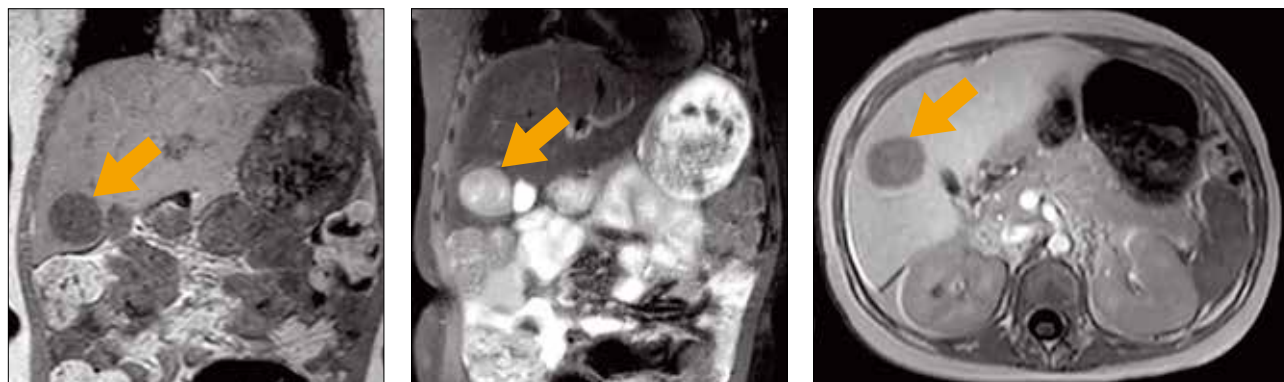


Таблица 2

Иммунологическая характеристика пациентов

Table 2

Immune assay of patients

Показатель Indicator	Мальчик Д. (7 лет) A boy D. (7 y.o.)	Девочка В. (7 лет) A girl V. (7 y.o.)
WBC, $\times 10^9/\text{л}$ WBC, $\times 10^9/\text{l}$	8,74	7,23
CD3, $\times 10^9/\text{л}$ CD3, $\times 10^9/\text{l}$	3,452	1,298
CD3, %	90,8	45
CD3 ⁺ /CD4 ⁺ , $\times 10^9/\text{л}$ CD3 ⁺ /CD4 ⁺ , $\times 10^9/\text{l}$	1,54	0,496
CD3 ⁺ /CD4 ⁺ , %	40,7	17,2
CD3 ⁺ /CD8 ⁺ , $\times 10^9/\text{л}$ CD3 ⁺ /CD8 ⁺ , $\times 10^9/\text{l}$	1,48	0,675
CD3 ⁺ /CD8 ⁺ , %	39	23,4
CD19, $\times 10^9/\text{л}$ CD19, $\times 10^9/\text{l}$	0,171	0,216
CD19, %	4,5	7,5
CD3 ⁺ /CD16 ⁺ /CD56 ⁺ , $\times 10^9/\text{л}$ CD3 ⁺ /CD16 ⁺ /CD56 ⁺ , $\times 10^9/\text{l}$	0,152	1,356
CD3 ⁺ /CD16 ⁺ /CD56 ⁺ , %	4	47
TREC, копий/мкл TREC, copies/mcl	29,5	2,8
KREC, копий/мкл KREC, copies/mcl	169,3	0
IgG, г/л IgG, g/l	7,3	0,671
IgA, г/л IgA, g/l	0,829	< 0,228
IgM, г/л IgM, g/l	2,29	0,725

Примечание. Представлены данные до начала иммуносупрессивной и заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами.
Note. Demonstrated data were measured before immunosuppressive therapy or intravenous immunoglobulin therapy

пливающий контрастный препарат в артериальную и венозную фазы и не накапливающий – в гепатоспецифическую фазу по данным МРТ (рисунок 6).

В целях верификации поражения была выполнена биопсия печени. Патоморфологическая картина была представлена веретеноклеточной опухолью, элементы которой без анаплазии, с мономорф-

ными некрупными овоидными ядрами на границе нормальной ткани печени. Опухоль экспрессирует SMA, Calponin, Caldesmon. Методом нефлуоресцентной гибридизации *in situ* с зондом EBER выявлен геном ВЭБ во всех клетках веретеноклеточного образования. Таким образом, по результатам гистологического заключения диагностирована ВЭБ-ГМО без признаков злокачественности.

Учитывая тяжесть состояния пациентки, крайне высокие риски развития жизнеугрожающих осложнений на фоне оперативного вмешательства, хирургическое удаление опухоли не проводилось. В 2019 г. в связи с прогрессией дыхательной недостаточности смешанной этиологии (на фоне инфекционного процесса, иммунного поражения легких) состояние ребенка было признано инкурабельным. Пациентка погибла от прогрессии дыхательной недостаточности.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

ВЭБ-ГМО является редким и не до конца изученным осложнением ПИДС. Самая большая группа описанных в литературе пациентов с ПИДС и ВЭБ-ГМО включает всего 14 человек [13], однако появление новых отдельных случаев говорит о привлечении все большего внимания к данной патологии и улучшению ее диагностики [30].

Патогенез ВЭБ-ГМО остается в значительной степени неизученным, как и предикторы ее развития. Собственный опыт показывает, что вирус ВЭБ не коррелирует с риском возникновения ВЭБ-ГМО, а элиминирующая вирус терапия ритуксимабом не предотвращает развитие опухоли. Очевидно, что ключевым фактором в развитии неоплазии является иммунодефицитное состояние, в особенности нару-

шение Т- и NK-клеточного звена иммунитета. В связи с этим отдельного изучения заслуживает возможность потенцирования возникновения ВЭБ-ГМО на фоне предшествующей иммуносупрессивной терапии, которую зачастую получают пациенты с ПИДС с аутоиммунными осложнениями, в том числе и описанные нами пациенты.

Инструментальная диагностика ВЭБ-ГМО затруднена ввиду отсутствия специфических признаков при выполнении визуализации. «Золотым стандартом» является гистологическая верификация с обязательным исследованием EBER [12, 13]. Учитывая вышесказанное, данную патологию следует включать в дифференциальный поиск при выявлении ГМО, а также у детей с ПИДС и солидными новообразованиями.

Справедлива и обратная ситуация. Литературные данные, в том числе случай, описанный Н.А. Струмила и соавт. [48], показали, что ВЭБ-ГМО может быть первым проявлением ПИДС даже при отсутствии клинико-лабораторных признаков иммунодефицита. В случае отсутствия возможных причин для развития вторичного иммунодефицита у пациентов с ВЭБ-ассоциированными ГМО должно быть исключено ПИДС.

На сегодняшний день аллогенная ТГСК как метод восстановления нормальной функции иммунной системы является потенциальным методом лечения ВЭБ-ГМО у большинства пациентов с ПИДС. Повышение осведомленности о ВЭБ-ГМО как проявлении

ПИДС и своевременная диагностика, вероятно, увеличат шансы на успешный результат лечения. В свою очередь, молекулярно-генетическая верификация ПИДС позволит расширить данные о распространенности ВЭБ-ГМО среди пациентов с ПИДС.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Nesterenko Z.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4427-054X>

Roppelt A.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5132-1267>

Rodina Yu.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9857-4456>

Moiseeva A.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6134-3811>

Deripapa E.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9083-4783>

Kozlova A.L. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2869-6535>

Abramov D.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3664-2876>

Kachanov D.Yu. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3704-8783>

Teleshova M.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4042-0125>

Talypov S.R. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5308-6544>

Raykina E.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7634-2053>

Mersyanova I.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0471-2956>

Zakharova V.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5949-5317>

Mann S.G. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1014-5196>

Tereshchenko G.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7317-7104>

Shcherbina A.Yu. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3113-4939>

Литература

1. Bousfiha A., Jeddane L., Picard C., Ailal F., Gaspar B.H., Al-Herz W., et al. The 2017 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 2018; 38 (1): 129. DOI: 10.1007/s10875-017-0465-8
2. Кузьменко Н.Б., Щербина А.Ю. Классификация первичных иммунодефицитов как отражение современных представлений об их патогенезе и терапевтических подходах. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2017; 4 (3): 51–7. DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-3-51-57
3. Венев Д.А., Дерипапа Е.В., Роппельт А.А., Лаберко А.Л., Абрамов Д.С., Варламова Т.В. и др. Лимфома как редкое осложнение тяжелой комбинированной иммунной недостаточности. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2019; 18 (1): 104–11. DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-104-111
4. Дерипапа Е.В., Швеи О.А., Абрамов Д.С., Мякова Н.В., Щербина А.Ю. Анализ частоты развития лимфом у детей с первичными иммунодефицитными состояниями. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2016; 15 (1): 61–5. DOI: 10.24287/1726-1708-2016-15-1-61-65
5. Дерипапа Е.В., Родина Ю.А., Лаберко А.Л., Балашов Д.Н., Мякова Н.В., Зимин С.Б. и др. Синдром Ниймеген у детей: клинико-лабораторная характеристика и оценка эффективности различных видов терапии. *Педиатрия*. 2018; 4: 116–124. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-4-116-124
6. Hjalgrim H., Friborg J., Melbye M. The epidemiology of EBV and its association with malignant disease. In: *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis*. Arvin A., Campadelli-Fiume G., Mocarski E., Moore P.S., Roizman B., Whitley R., Yamanishi K. (eds.). Cambridge University Press; 2007. Pp. 929–959.
7. Shannon-Lowe C., Rickinson A.B., Bell A.I. Epstein-Barr virus-associated lymphomas. *Philosophical transactions of the Royal Society of London*. 2017; 372 (1732). DOI: 10.1098/rstb.2016.0271.
8. Taylor G.S., Long H.M., Brooks J.M., Rickinson A.B., Hislop A.D. The immunology of Epstein-Barr virus-induced disease. *Ann Rev Immunol* 2015; 33 (1): 787–821. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032414-112326
9. McClain L., Leach C.T., Jenson H.B., Joshi V.V., Pollock B.H., Parmley R.T., et al. Association of Epstein-Barr virus with leiomyosarcomas in young people with AIDS. *New Eng J Med* 1995; 332 (1): 12–8. DOI: 10.1056/NEJM199501053320103
10. Rickinson A.B. Co-infections, inflammation and oncogenesis: future directions for EBV research. *Sem Cancer Biol* 2014; 26: 99–115. DOI: 10.1016/j.semcancer.2014.04.004
11. Miettinen M. Smooth muscle tumors of soft tissue and non-uterine viscera: biology and prognosis. *Mod Pathol* 2014; 27 (1): 17–29. DOI: 10.1038/modpathol.2013.178
12. Hussein K., Maecker-Kolhoff B., Donnerstag F., Laenger F., Kreipe H., Jonigk D. Epstein-Barr virus-associated smooth muscle tumours after transplantation, infection with human immunodeficiency virus and congenital immunodeficiency syndromes. *Pathobiology* 2013; 80 (6): 297–301. DOI: 10.1159/000351326
13. Magg T., Schober T., Walz C., Ley-Zaporozhan J., Facchetti F., Klein C., et al. Epstein-Barr Virus+ smooth muscle

- tumors as manifestation of primary immunodeficiency disorders. *Front Immunol* 2018; 9: 368. DOI:10.3389/fimmu.2018.00368
14. Hussein K., Rath B., Ludewig B., Kreipe H., Jonigk D. Clinico-pathological characteristics of different types of immunodeficiency-associated smooth muscle tumours. *Eur J Cancer* 2014; 50 (14): 2417–24. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.06.006
 15. Pritzker K.P., Huang S.N., Marshall K.G. Malignant tumours following immunosuppressive therapy. *Can Med Assoc J* 1970; 103 (13): 1362–5.
 16. Chadwick E.G., Connor E.J., Hanson I.C., Joshi V.V., Abu-Farsakh H., Yogeve R., et al. Tumors of smooth-muscle origin in HIV-infected children. *JAMA* 1990; 263 (23): 3182–4. DOI: 10.1001/jama.1990.03440230078037
 17. Lee E.S., Locker J., Nalesnik M., Reyes J., Jaffe R., Alashari M. The association of Epstein-Barr virus with smooth-muscle tumors occurring after organ transplantation. *N Engl J Med* 1995; 332 (1): 19–25. DOI: 10.1056/NEJM199501053320104
 18. Mierau G.W., Greffe B.S., Weeks D.A. Primary leiomyosarcoma of brain in an adolescent with common variable immunodeficiency syndrome. *Ultrastructural pathology*. 1997; 21(3): 301–305. DOI: 10.3109/01913129709021926
 19. Jensen H.B., Montalvo E.A., McClain K.L., Ench Y., Heard P., Christy B.A., et al. Characterization of natural Epstein-Barr virus infection and replication in smooth muscle cells from a leiomyosarcoma. *J Med Virol* 1999; 57 (1): 36–46.
 20. Dekate J., Chetty R. Epstein-Barr virus-associated smooth muscle tumor. *Arch Pathol Lab Med* 2016; 140 (7): 718–22. DOI: 10.5858/arpa.2015-0120-RS
 21. Tetzlaff M.T., Nosek C., Kovarik C.L. Epstein-Barr virus-associated leiomyosarcoma with cutaneous involvement in an African child with human immunodeficiency virus: a case report and review of the literature. *J Cutan Pathol* 2011; 38 (9): 731–9. DOI: 10.1111/j.1600-0560.2011.01721.x
 22. Ambrosio M.R., Leoncini L. Epidemiology of Epstein-Barr Virus and Mechanisms of Carcinogenesis. In: Droz J.P., Carme B., Couppié P., Nacher M., Thiéblemont C. (eds.). *Tropical Hemato-Oncology*. Springer, Cham; 2015. P. 127–141. DOI: 10.1007/978-3-319-18257-5_15
 23. Ok C.Y., Li L., Young K.H. EBV-driven B-cell lymphoproliferative disorders: from biology, classification and differential diagnosis to clinical management. *Experimental Molecular Med* 2015; 47 (1): 132. DOI: 10.1038/emm.2014.82
 24. Jonigk D., Laenger F., Maegel L., Izykowski N., Rische J., Tiede C., et al. Molecular and clinicopathological analysis of Epstein-Barr virus-associated posttransplant smooth muscle tumors. *Am J Transplant* 2012; 12 (7): 1908–17. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2012.04011.x
 25. Ong K.W., Teo M., Lee V., Ong D., Lee A., Tan C.S., et al. Expression of EBV latent antigens, mammalian target of rapamycin, and tumor suppression genes in EBV-positive smooth muscle tumors: clinical and therapeutic implications. *Clin Cancer Res* 2009; 15 (17): 5350–8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2979
 26. Shannon-Lowe C., Rickinson A. The Global Landscape of EBV-Associated Tumors. *Front Oncol* 2019; 9: 713. DOI: 10.3389/fonc.2019.00713
 27. Latour S., Fischer A. Signaling pathways involved in the T-cell-mediated immunity against Epstein-Barr virus: lessons from genetic diseases. *Immunol Rev* 2019; 291 (1): 174–89. DOI: 10.1111/imr.12791
 28. Virgin H.W., Wherry E.J., Ahmed R. Redefining chronic viral infection. *Cell* 2009; 138 (1): 30–50. DOI: 10.1016/j.cell.2009.06.036
 29. Chober T., Magg T., Laschinger M., Rohlf M., Linhares N.D., Puchalka J., et al. A human immunodeficiency syndrome caused by mutations in CAR-MIL2. *Nat Commun* 2017; 8: 14209. DOI: 10.1038/ncomms14209
 30. Yonkof J.R., Gupta A., Rueda C.M., Mangray S., Prince B.T., Rangarajan H.G., et al. A Novel Pathogenic Variant in CAR-MIL2 (RLTPR) Causing CAR-MIL2 Deficiency and EBV-Associated Smooth Muscle Tumors. *Front Immunol* 2020; 11: 884. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00884
 31. Edwards M., Zwolak A., Schafer D.A., Sept D., Dominguez R., Cooper J.A. Capping protein regulators fine-tune actin assembly dynamics. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014; 15: 677–89. DOI: 10.1038/nrm3869
 32. Liang Y., Cucchetti M., Roncagalli R., Yokosuka T., Malzac A., Bertoso E. et al. The lymphoid lineage-specific actin-uncapping protein RLTPR is essential for costimulation via CD28 and the development of regulatory T cells. *Nat Immunol* 2013; 14 (8): 858–866. DOI: 10.1038/ni.2634
 33. Magg T., Shcherbina A., Arslan D., Desai M.M., Wall S., Mitsialis V., et al. CAR-MIL2 deficiency presenting as very early onset inflammatory bowel disease. *Inflam Bowel Dis* 2019; 25 (11): 1788–95. DOI: 10.1093/ibd/izz103
 34. Cohen J.I. GATA2 Deficiency and Epstein-Barr Virus Disease. *Front Immunol* 2017; 8: 1869. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01869
 35. Hsu A.P., McReynolds L.J., Holland S.M. GATA2 deficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015; 15 (1): 104–9. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000126.
 36. Vinh D.C., Patel S.Y., Uzel G., Anderson V.L., Freeman A.F., Olivier K.N., et al. Autosomal dominant and sporadic monocytopenia with susceptibility to mycobacteria, fungi, papillomaviruses, and myelodysplasia. *Blood* 2010; 115: 1519–29. DOI: 10.1182/blood-2009-03-208629
 37. Parta M., Cuellar-Rodriguez J., Freeman A.F., Gea-Banacloche J., Holland S.M., Hickstein D.D. Resolution of multifocal Epstein-Barr virus-related smooth muscle tumor in a patient with GATA2 deficiency following hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Immunol* 2017; 37 (1): 61–6. DOI: 10.1007/s10875-016-0360-8
 38. Cirillo E., Giardino G., Gallo V., D'Assante R., Grasso F., Romano R., et al. Severe combined immunodeficiency—an update. *Ann N Y Acad Sci* 2015; 1356: 90–106. DOI: 10.1111/nyas.12849
 39. Monforte-Muñoz H., Kapoor N., Saavedra J.A. Epstein-Barr virus-associated leiomyomatosis and posttransplant lymphoproliferative disorder in a child with severe combined immunodeficiency: case report and review of the literature. *Pediatr Dev Pathol* 2003; 6 (5): 449–57. DOI: 10.1007/s10024-003-8096-x
 40. Atluri S., Neville K., Davis M., Robertson K.A., Marshalleck F.E., O'Malley D.P., et al. Epstein-Barr-associated leiomyomatosis and T-cell chimerism after haploidentical bone marrow transplantation for severe combined immunodeficiency disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007; 29 (3): 166–72. DOI: 10.1097/MPH.0b013e31803b95b3
 41. Petrilli G., Lorenzi L., Paracchini R., Ubiali A., Schumacher R.F., Cabassa P., et al. Epstein-Barr virus-associated adrenal smooth muscle tumors and disseminated diffuse large B-cell lymphoma in a child with common variable immunodeficiency: a case report and review of the literature. *Int J Surg Pathol* 2014; 22 (8): 712–21. DOI: 10.1177/1066896911399901
 42. Tangye S.G. Genetic susceptibility to EBV infection: insights from inborn errors of immunity. *Hum Genet* 2020; 139 (6–7): 885–901. DOI: 10.1007/s00439-020-02145-3
 43. Jossen J., Chu J., Hotchkiss H., Wistinghausen B., Iyer K., Magid M., et al. Epstein-Barr virus-associated smooth muscle tumors in children following solid organ transplantation: a review. *Pediatr Transplant* 2015; 19 (2): 235–43. DOI: 10.1111/petr.12426
 44. Castagnoli R., Delmonte O.M., Calzoni E., Notarangelo L.D. Hematopoietic stem cell transplantation in primary immunodeficiency diseases: current status and future perspectives. *Front Pediatr* 2019; 7: 295. DOI: 10.3389/fped.2019.00295
 45. Jonigk D., Izykowski N., Maegel L., Schormann E., Ludewig B., Kreipe H., et al. Tumour angiogenesis in Epstein-Barr virus-associated post-transplant smooth muscle tumours. *Clinical Sarcoma Research*. 2014; 4 (1): 1. DOI: 10.1186/2045-3329-4-1
 46. Tan C.S., Loh H.L., Foo M.W., Choong L.H., Wong K.S., Kee T.Y. Epstein-Barr virus-associated smooth muscle tumors after kidney transplantation: treatment and outcomes in a single center. *Clin Transplant* 2013; 27 (4): 462–8. DOI:10.1111/ctr.12139
 47. Penney S.W., Bishop B.N., Howell D.L. Treatment response with sirolimus for a pediatric patient with an EBV-associated smooth-muscle tumor after bone marrow transplantation. *Pediatr Blood Canc* 2019; 66 (5): 27585. DOI: 10.1002/pbc.27585
 48. Kanakry J.A., Ambinder R.F. EBV-related lymphomas: new approaches to treatment. *Curr Treat Options Oncol* 2013; 14 (2): 224–236. DOI: 10.1007/s11864-013-0231-y
 49. Струмила Н.А., Краснов А.С., Терещенко Г.В. Билатеральная лейомиома надпочечников: редкий случай и дифференциальная диагностика с точки зрения рентгенолога. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2019; 6 (4): 93–96. DOI: 10.21682/2311-1267-2019-6-4-93-96