

СОМАТИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ВИЧ-МЕДИЦИНЫ: СПИД-АССОЦИИРОВАННЫЕ ЛИМФОМЫ

А.В. Пивник¹, Ю.Г. Пархоменко², Ю.А. Криволапов³, О.А. Тишкевич², В.Г. Коровушкин²,
А.М. Ковригина⁴, М.Б. Груздев², Л.Д. Гриншпун⁵, И.А. Бердышева⁵, Н.В. Серегин⁵,
А.О. Туаева⁵, Е.Б. Ликунов⁶, Д.В. Бойко⁷

¹Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова, Москва; ²Клиническая инфекционная больница №2, Москва; ³ЛОПБ, Санкт-Петербург; ⁴РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва; ⁵Городская клиническая больница №60, Москва; ⁶ФНКЦ ДГОИ Росздрава, Москва; ⁷Медицинская академия, Челябинск

Мы наблюдали 66 больных СПИД-ассоциированными лимфомами: 48 больных агрессивными лимфомами (мужчин 35, женщин 13, соотношение М:Ж 2,6:1; средний возраст 32,5±1,2 года) и 18 больных лимфомой Ходжкина (мужчин 14, женщин 4, соотношение М:Ж 4,5:1; средний возраст 34,1±2,3 года). Основной путь заражения 85% больных – внутривенное введение психотропных средств, 15% – половой. Коинфекция ВИЧ и гепатитов: 60% пациентов с гепатитом С, 25% – с гепатитами В и С. Время от инфицирования ВИЧ до развития лимфом составило в среднем 5 лет (от 2 до 16 лет). Часть больных получали высокоактивную антиретровирусную терапию. Исходный уровень лимфоцитов CD4 225 клеток/мкл (50–500 клеток/мкл), вирусная нагрузка – 38 тыс. копий РНК в 1 мкл (400–75 тыс. копий/мкл). Гистологические варианты лимфом: диффузная крупноклеточная лимфома – 60%, лимфома Беркитта – 16%, фолликулярная лимфома – 12%, MALT-лимфома – 6%, Т-клеточные лимфомы – 4%, первичная лимфома ЦНС – 2%.

СНОР и СНОР-подобные курсы получали 26 больных. 3-летняя общая выживаемость составила 52%, безрецидивная выживаемость – 32%. Блоковую терапию по протоколу NHL-BFM-90 и по модифицированной программе ЛБ-04-Москва в сочетании с мабтерой или без получали 12 больных. 3-летняя общая выживаемость – 48%, безрецидивная – 38%. После лечения средний уровень лимфоцитов CD4 составил 316 клеток/мкл (60–700 клеток/мкл), вирусная нагрузка – 3 тыс. копий РНК в 1 мкл (400–25 тыс. копий/мкл).

75% больных лимфомой Ходжкина обратились с III–IV стадиями заболевания. Исходный уровень лимфоцитов CD4 – 363 клетки/мкл (50–730 клеток/мкл), вирусная нагрузка – 100 тыс. копий РНК в 1 мкл (14–150 тыс. копий/мкл). Гистологические варианты лимфомы Ходжкина: смешанно-клеточный – 14 больных, лимфоидное истощение – 3, нодулярный склероз – 1. Лечение проводилось 11 пациентам: АВВД±лучевая терапия – 8, BEACOPP-усиленный с последующей лучевой терапией – 3. Полные ремиссии более трех лет достигнуты у двух больных, остальные пациенты продолжают лечение. После терапии средний уровень лимфоцитов CD4 составил 400 клеток/мкл (184–900 клеток/мкл), вирусная нагрузка – 100 тыс. копий РНК в 1 мкл (400–435 тыс. копий/мкл).

Использование современных схем лечения больных СПИД-ассоциированными лимфомами приводит к полным ремиссиям, сопоставимым по результатам, полученным у не инфицированных ВИЧ пациентов.

Ключевые слова: СПИД-ассоциированные лимфомы в России, диагностика и лечение

SOMATIC PROBLEMS OF HIV-MEDICINE: AIDS-RELATED LYMPHOMAS

A.V. Pivnik¹, Y.G. Parhomenko², Y.A. Krivolapov³, O.A. Tishkevich², V.G. Korovushkin², A.M. Kovrigina⁴, M.B. Grusdev², L.D. Grinshpun⁵,
I.A. Berdisheva⁵, N.V. Seregin⁵, A.O. Tuayeva⁵, E.B. Likunov⁶, D.V. Boyko⁷

¹N.I. Pirogov's National Medico-Surgical Center, Clinic and Chair of hematology, Moscow; ²Infectious City Hospital № 2, Moscow; ³Leningrad Regional Pathology Bureau, St. Petersburg; ⁴N.N. Blokhin's Cancer Research Center, Moscow; ⁵Clinical City Hospital № 60, Moscow;

⁶Federal Research Center of pediatric hematology, oncology and immunology, Moscow; ⁷Medical Academy, Cheliabinsk

We followed 66 lymphoma -AIDS patients (pts): aggressive lymphomas were diagnosed in 48 pts (male – 35, female – 13, median age 32.5±1.2) and Hodgkin's lymphoma was established in 18 pts (male – 14, female – 4, median age 34.1±2.3). Median duration time from HIV exposure to the onset of lymphomas was 5 years (2–16 years). A part of pts was receiving HAART. 85 % of pts were drug users and association with HCV was shown in 60 % of them, with HCV and HBV- in 25 %. Sexual transmission was mentioned in 15 % of pts. «Immune status»: CD4 counts were from 50 to 500 (median 225) cells in mcL. Viral load was from 400 to 75000 (median 38000) copies in mcL. Histological diagnosis: diffuse large cell lymphomas – 60%, Burkitt lymphoma – 16%, follicular lymphoma – 12%, MALT-lymphomas-6%, T- cell lymphoma – 4%, primary CNS lymphoma – 2%.

CHOP and CHOP-like courses had received 26 pts. Results: 3-year overall survival – 52%, 3-year disease free survival – 32%. Block therapy A-B-C of BFM – NHL– 90 and LB-M-04 with and without Mabthera had received 12 pts. Results: 3-year overall survival – 48%, 3-year disease free survival – 38%. After treatment CD4 count was 60 – 700 (median 316) cells in mcL, viral load 400 to 25000 (median 3000) copies in mcL.

75% of Hodgkin's lymphoma patients had III–IV stages of disease. Initial immune status: CD4 counts from 50 to 730 (median 363) cells in mcL, viral load – from 14000 to 150 000 (median 100 000) copies in mcL. Histological variants: mixed cellularity – 14 pts, lymphoid depletion – 3 pts, nodular sclerosis – 1 pt. Chemotherapy had received 11 pts: ABVD with or without radiotherapy – 8 pts, BEACOPP-escalated with or without radiotherapy – 3 pts. Complete 3-year remissions were achieved in 2 pts. Other pts are on therapy. After treatment CD4 counts were 184 – 900 (median 400) cells in mcL, viral load – 435000 (median 100 000) copies in mcL.

Modern treatment approaches in lymphoma -AIDS pts can lead to complete remission, as well as in general non-HIV positive population.

Key words: AIDS-lymphomas in Russia, diagnosis and treatment

История ВИЧ/СПИД

Зимой 1981 г. в госпиталь Нью-Йоркского университета поступили несколько мужчин с редким заболеванием – ангиосаркомой, описанной в 1872 г. Морисом Капоши. Все заболевшие оказались гомосексуалистами. Саркома Капоши протекала злокачественно, большая часть больных умерли в течение 20 мес. Весной 1981 г. врачи Лос-Анджелеса обнаружили еще одну категорию больных, также гомосексуалистов, с тяжелой

пневмоцистной пневмонией. Характерным синдромом у этих групп больных явилась генерализованная лимфаденопатия. Р. Галло и соавт. (США) и Л. Монтань и соавт. (Франция) установили, что возбудителем нового необычного заболевания является ретровирус. В 1986 г. принятое обозначение «HTLV III, или вирус, ассоциированный с лимфаденопатией (LAV)», комитетом по таксономии вирусов было заменено на современное название «вирус иммунодефицита человека» (ВИЧ) [1]. В 1987 г.

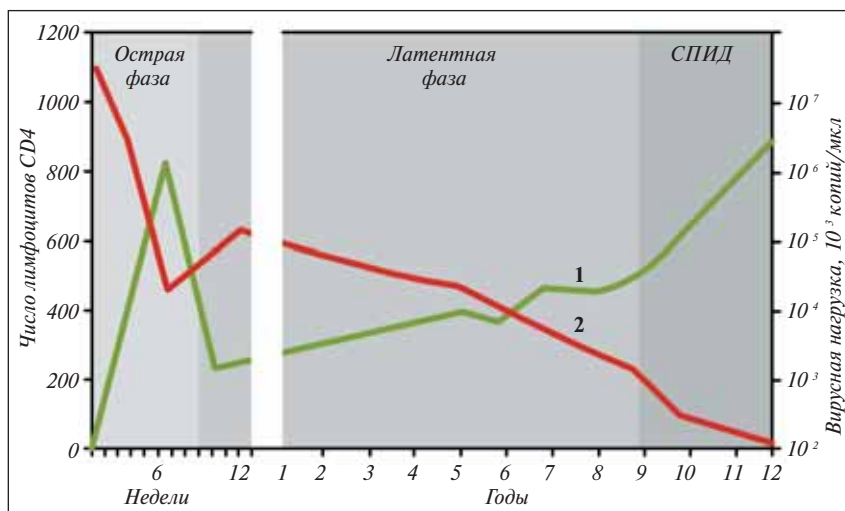


Рис. 1. Естественное течение ВИЧ-инфекции
1 — число лимфоцитов CD4, 2 — вирусная нагрузка

было официально объявлено о регистрации первого случая СПИДа у гражданина СССР. Им оказался мужчина-гомосексуалист, долгое время работавший военным переводчиком в одной из африканских стран [2].

Биология, структура, эпидемиология ВИЧ

ВИЧ — РНК-вирус иммунодефицита человека из семейства лентивирусов. Наиболее изучены типы ВИЧ-1 (открыт в 1983 г.) и ВИЧ-2 (открыт в 1986 г.). В 1990 г. был описан ВИЧ-3. Вирион представляет собой ядро, включающее геном, содержащий две нити РНК и ферменты: обратную транскриптазу, интегразу, протеазу. Ядро окружено оболочкой — капсидом, который включает белок р24. Наружная мембрана капсида представлена суперкапсидом, на ней имеется гликопротеид gp120, обуславливающий прикрепление вируса к лимфоцитам CD4.

ВИЧ неустойчив во внешней среде, инактивируется при нагревании до 56°C в течение 30 мин, при кипячении погибает через 3 мин. В препаратах и компонентах крови сохраняется при минусовой температуре до года. ВИЧ устойчив к ультрафиолетовым лучам, но быстро погибает под действием дезинфицирующих средств.

ВИЧ — антропоноз с парентеральным, контактным механизмами передачи. Вертикальная передача возбудителя от матери к плоду происходит в процессе родов. Источником инфекции является инфицированный человек, находящийся на любой стадии заболевания, даже без клинических признаков болезни. Эпидемиология ВИЧ аналогична эпидемиологии вирусных гепатитов В и С, которыми инфицировано около 80% больных СПИДом. ВИЧ проникает от инфицированного человека здоровому через кровь. В западных странах основное число впервые инфицированных вначале составляли лица, практикующие частые гомосексуальные контакты (промискуитет). Постепенно выяснилось, что передача вируса происходит и от наркомана к наркоману при использовании одного шприца. В России основным путем инфицирования ВИЧ является именно шприцевой.

По данным В.В. Покровского и соавт. [1], с 1987 по 2002 г. зарегистрировано 228 708 случаев ВИЧ-инфекции, из них на долю гомосексуальных контактов приходится 0,4% и на долю внутривенных заражений при использовании психотропных средств — 52%.

По данным Национальной программы профилактики СПИДа в США (UNAIDS), с начала 1980-х годов по декабрь 2005 г. в мире зарегистрировано около 50 млн ВИЧ-инфицированных, включая 1 млн из России [3, 4]. Всего от ВИЧ-инфекции умерли 22 млн человек. По данным Московского городского центра СПИД (МГЦ СПИД), количество ВИЧ-инфицированных в России составило 230 тыс. человек, в Москве — 23 тыс. человек. По прогнозам, в 2006 г. количество ВИЧ-больных в Москве должно было достигнуть 40 тыс. человек [3].

Патогенез ВИЧ/СПИД

Главная мишень ВИЧ — лимфоциты CD4, макрофаги, дендритные клетки. С помощью гликопротеида оболочки gp120 вирус фиксируется на мембране клетки. Встраивание вируса в геном клетки хозяина происходит в виде провирусной ДНК, на матрице которой под действием фермента обратной транскриптазы происходит синтез вирусной РНК — это ключевой момент в репликации ВИЧ. Резервуаром вируса кроме лимфоцитов CD4 служат фагоцитирующие макрофаги, дендритные клетки костного мозга, кожи, слизистых оболочек, лимфоузлов, клеток микроглии. В лимфоидной ткани доля клеток, содержащих провирусную ДНК, в 5–10 раз выше, чем среди циркулирующих мононуклеаров крови, а репликация ВИЧ в лимфоидной ткани на 1–2 порядка выше, чем в крови. Обнаружение провирусной ДНК ВИЧ служит маркером инфицирования при неопределяемой РНК ВИЧ в крови в случае эффективности противоретровирусной терапии.

Инфицированные ВИЧ лимфоциты CD4 теряют способность к иммунной защите против бактерий, вирусов, грибов, простейших, опухолей. Развиваются оппортунистические инфекции, в первую очередь туберкулез, и повышается риск развития злокачественных опухолей — саркомы Капоши и лимфом [5].

Естественное течение ВИЧ-инфекции

Острая лихорадочная фаза, или «первичная» ВИЧ-инфекция — период от заражения ВИЧ до появления антител (рис. 1). Клиническая картина характеризуется проявлениями острой вирусной инфекции, «гриппа», ангины с артралгиями и лимфаденопатией (ЛАП). В анализе периферической крови может выявляться картина, близкая к таковой при инфекционном мононуклеозе. Аналогичная картина может быть при инфицировании вирусом простого герпеса, цитомегаловирусом и токсоплазмой. В это время, от 2 нед до 6 мес, в крови инфицированного появляются антитела к ВИЧ, выявляемые иммуноферментным методом (ИФА). Этот феномен обозначается как «сероконверсия». Число копий вирусной РНК (вирусная нагрузка) в крови нарастает, достигая нескольких сотен тысяч и более в 1 мл крови. ЛАП гистологически демонстрирует гиперплазию фолликулов лимфоузла с характерной последующей инволюцией — «реактивная лимфаденопатия» [6].

Около 15% ВИЧ-инфицированных страдают умеренной тромбоцитопенией (ИТП) с разной степенью кровоточивости, в большинстве случаев минимальной. Обычно ИТП протекает не тяжело и исчезает на фоне высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) без применения кортикостероидных гормонов и внутривенного человеческого иммуноглобулина.

За острой фазой, продолжающейся около 6 мес, следует вторая, «латентная фаза» ВИЧ-инфекции, длящаяся несколько лет. Количество лимфоцитов CD4 с нормального уровня 1000–1400 в 1 мл снижается до сотен. При пороговом уровне 200 клеток/мкл вследствие глубокого дефицита клеток CD4 развиваются заболевания, определяющие СПИД. По данным Американского общества по лечению ВИЧ-инфекции, уровень лимфоцитов CD4 350 клеток/мкл даже при отсутствии клинических признаков болезни требует назначения ВААРТ. Ранее, до 2005 г., считалось, что лечение следует начинать при содержании лимфоцитов CD4 200 клеток/мкл [7].

Методы определения ВИЧ-инфекции

Диагностика ВИЧ-инфекции складывается из следующих показателей: наличие антител к ВИЧ (ИФА), наличие антител к конкретным антигенам вируса (иммуноблот-анализ), обычно р24, количество копий РНК в крови, абсолютное содержание клеток CD4 в 1 мл крови. Антитела к ВИЧ появляются в течение

Таблица 1. Антиретровирусные препараты

Торговое название	Распространенное сокращение	Международное название
Нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы		
Комбивир	CBV	Зидовудин + ламивудин
Эмтрива	FTC	Эмтрицитабин
Эпивир	3TC	Ламивудин
Хивид	ddC	
Кивекса		Ламивудин + абакавир
Ретровир	AZT	Зидовудин
Тризивир	TZV	Зидовудин + ламивудин + абакавир
Трувада		Эмтрицитабин + тенофовир
Видекс	ddl	Диданозин
Вирид	TDF	Тенофовир
Зерит	d4T	Ставудин
Зиаген	ABC	Абакавир
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы		
Рескриптор	DLV	Делапирдин
Сустива	EFV	Эфавиренз
Вирамун	NVP	Невирапин
Ингибиторы протеазы		
Аненераза	APV	Ампренавир
Криксиван	IDV	Индинавир
Фортоваза	SQV-FTV	Саквинавир-МЖК
Инвираза	SQV-INV	Саквинавир-ТЖК
Калетра	LPV	Лопинавир/ритонавир
Лексива/тельзир	FPV	Фосампренавир
Норвир	RTV	Ритонавир
Реатаз	ATV	Атазанавир
Вирасепт	NFT	Нелфинавир
Ингибиторы слияния		
Фузеон	T-20	Энфувиртид

ние 3 мес после инфицирования у 90–95% пациентов, через 6 мес — у 5–9%, в более поздние сроки (до года) — у 0,5–1% [8]. ИФА является скрининговым методом исследования. Прямым методом определения РНК ВИЧ в биологических жидкостях является полимеразная цепная реакция (ПЦР). ПЦР способна выявить генетический материал вируса в инкубационном и раннем клиническом периодах, когда антител еще нет. Провирусная ДНК ВИЧ определяется ПЦР в мононуклеарах периферической крови в тех случаях успешной антиретровирусной терапии, когда количество РНК вируса в сыворотке крови ниже уровня чувствительности ПЦР для РНК, обычно это 400 копий вирусной РНК в 1 мкл крови.

Антиретровирусная терапия

Термин ВААРТ подразумевает пожизненное применение нескольких противовирусных препаратов, действующих на разные стадии жизненного цикла вируса. Перечень антиретровирусных препаратов представлен в табл. 1 [9].

С 1994–1998 гг. к настоящему времени заболеваемость СПИДом в Европе сократилась более чем в 10 раз: с 30,75 до 2,5%. Благодаря ВААРТ криптоспориоз и саркома Капоши излечиваются полностью, удается справиться с прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатией, отпадает потребность в профилактике цитомегаловирусной инфекции. Без ВААРТ СПИД развивается в среднем через 5–7 лет после инфицирования, с ВААРТ — через 10–12 лет. Согласно рекомендациям Американского сообщества по ВААРТ и СПИДу (2006), ВААРТ необходимо начинать при уровне лимфоцитов CD4 350 клеток/мкл даже при отсутствии клиники СПИДа. Каждый из этих препаратов может вызывать изменения показателей кроветворения и периферической крови. Мы дважды наблюдали глубокую анемию с неэффективным эритропозом, при которой требовались трансфузии эритроцитной массы. Анемия разрешилась после изменения состава препаратов ВААРТ [8]. Применение винбластина на фоне таких антиретровирусных препаратов, как лопинавир и ритонавир, может приводить к глубокому агранулоцитозу [9]. Раздельное применение этих препаратов безопасно. Названия и количество препаратов, входящих в ВААРТ, постоянно меняются при соблюдении принципа воздействия каждого нового препарата на определенную стадию жизненного цикла ВИЧ.

Определение СПИДа.

Заболевания, определяющие СПИД

СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита человека, третья, последняя стадия ВИЧ-инфекции, характеризуется появлением комплекса известных заболеваний, которые определяют его характер и тяжесть: туберкулез, грибковые, вирусные и паразитарные инфекции, опухоли [10–12].

Лимфомы при СПИДе

Эпидемиология и патогенез

СПИД-ассоциированные лимфомы — гетерогенная группа лимфатических опухолей, различающихся гистологическим строением, первичной локализацией.

Подавляющее большинство среди них составляют В-клеточные клиничко-морфологические формы. ВИЧ, являющийся этиологическим фактором СПИДа, прямо не участвует в опухолевой трансформации лимфоидных клеток, нуклеотидные последовательности этого вируса не были обнаружены в составе генома клеток лимфом. Среди патогенетических механизмов лимфомогенеза при СПИДе наиболее существенными являются хроническая антигенная стимуляция, нарушения цитокиновой регуляции и инфекция герпес-вирусами (вирус Эпштейна — Барр, вирус саркомы Капоши). Риск развития лимфом у ВИЧ-инфицированных увеличивается по мере снижения количества лимфоцитов CD4 в крови.

Таблица 2. *Относительный риск развития лимфом у ВИЧ-инфицированных по сравнению с неинфицированными пациентами*

Все лимфомы	165
Агрессивные лимфомы	348
Иммунобластные	652
Лимфома Беркитта	261
Неклассифицируемые	580
Первичная лимфома ЦНС	>1000
Зрелоклеточные лимфомы	14
Плазмочитома	5
Лимфогранулематоз	8

СПИД-ассоциированные лимфомы в большинстве случаев локализируются экстранодально: в органах желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системе (особенно часто до широкого внедрения ВААРТ), печени и костном мозге. Первичная локализация в лимфатических узлах отмечена примерно у трети больных. Среди специфических особенностей СПИД-ассоциированных лимфом указывают на первичную локализацию в серозных полостях и стенках ротовой полости.

Какой-либо специальной морфологической классификации СПИД-ассоциированных лимфом нет. Изменение частоты возникновения некоторых видов лимфом среди ВИЧ-инфицированных необходимо учитывать в эпидемиологических исследованиях в регионах, где велика частота инфицирования.

По данным J. Goedert и соавт. [13], частота СПИД-ассоциированных лимфом с начала эпидемии СПИДа увеличилась более чем в 100 раз у ВИЧ-инфицированных в сравнении с общей популяцией (табл. 2). В целом по частоте в мире СПИД-ассоциированные лимфомы являются второй опухолью и составляют 3% в США и до 6% в Европе [14].

С введением ВААРТ значительно увеличилась продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных, уменьшились заболеваемость и смертность от СПИД-ассоциированных инфекционных заболеваний, поэтому агрессивные лимфомы чаще становятся первым проявлением СПИДа. В настоящее время доля лимфом в структуре СПИД-ассоциированных заболеваний выросла с 4% в 1994 г. до 16% в 1998 г. Во Франции в 2000 г. причинами смерти 11% больных СПИДом явились лимфомы [15]. По данным отечественных авторов, причиной смерти 7% больных СПИДом стали злокачественные лимфомы. По частоте возникновения нозологических форм СПИД-ассоциированных лимфом распределение оказалось следующим: лимфома Беркитта (ЛБ), диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ), первичная лимфома ЦНС (ПЛЦНС), первичная лимфома полостей (РЕЛ), плазмобластная лимфома полости рта, Т-лимфомы, лимфома Ходжкина (ЛХ). Имеется сообщение о В-ХЛЛ при ВИЧ-инфекции [16]. При ДВККЛ антигены вируса Эпштейна – Барр выявляются с помощью иммуногистохимического метода в биоптатах опухоли в 80% случаев, при лимфоме Беркитта – в 50%, при ПЛЦНС – в 100%. При ПЛЦНС обнаружение вируса Эпштейна – Барр методом ПЦР в ликворе считается диагностическим маркером [17]. HHV 8 (вирус простого герпеса человека 8, HHV8/KSHV- вирус человека, ассоциированный с саркомой Капоши) специфически связан с развитием РЕЛ.

Связь количества клеток CD4 и возникновения ЛХ при СПИДе иная, чем при неходжкинских лимфомах. В исследовани-

ях R. Biggag и соавт., включивших 317 428 ВИЧ-инфицированных в 1996–2002 гг., выявлено 173 случая ЛХ, т.е. заболеваемость ЛХ составила 36,2 на 100 тыс. инфицированных в год. При уровне лимфоцитов CD4 150–199 клеток/мкл заболеваемость составила 53,7, при количестве лимфоцитов CD4 менее 50 клеток/мкл – 20,7 на 100 тыс. человек в год. Частота возникновения ЛХ ниже при тяжелой иммуносупрессии, и применение ВААРТ повышает риск развития ЛХ. Признанный авторитет по проблемам онкогематологии при ВИЧ/СПИДе A. Levine [18] объясняет этот феномен тем, что повышение уровня лимфоцитов CD4 на фоне проводимой ВААРТ возвращает способность клеток Рид – Штернберга к активации и пролиферации, утраченной при CD4-клеточном иммунодефиците. СПИД-ассоциированная ЛХ в большинстве случаев представлена смешанно-клеточным вариантом или вариантом лимфоидного истощения классической ЛХ. Реже встречается нодулярный склероз. ЛХ у этой группы больных почти всегда сочетается с инфекцией вируса Эпштейна – Барр [19].

Морфология и иммунофенотипирование СПИД-ассоциированных лимфом соответствуют морфологии лимфом у больных, не инфицированных ВИЧ. Основная масса СПИД-ассоциированных лимфом представлена агрессивными лимфомами. Цитогенетика определяется морфологическим вариантом лимфомы.

Клиническая картина

Клиническая картина определяется сочетанием лимфомы и других СПИД-ассоциированных заболеваний. СПИД-ассоциированные лимфомы отличаются более частым экстранодальным ростом с вовлечением желудочно-кишечного тракта, ЦНС, печени и костного мозга, полости рта, челюстей, сердца и перикарда, легких, кожи, яичек, молочных желез [20]. Периферические лимфоузлы вовлечены у одной трети пациентов. Большинство пациентов поступают в запущенных стадиях болезни: лихорадка, потеря массы тела, массивные очаги поражения, высокий уровень лактатдегидрогеназы. Изменения в анализе периферической крови и костного мозга схожи с изменениями, которые обнаруживаются у не инфицированных ВИЧ пациентов. Анемия носит сложный генез и отражает как прямое действие вируса на предшественники и строма костного мозга, неэффективный эритропоэз (анемия хронических заболеваний), так и аутоиммунный характер болезни [21]. ИТП наблюдается в 15% случаев в разных стадиях ВИЧ-инфекции и носит аутоиммунный характер. Изменения в лейкоцитарной формуле при лимфомах наблюдаются нечасто, в основном в случаях лейкомизированной ЛБ.

Кроме СПИД-ассоциированной лимфомы обычно наблюдается сочетание нескольких заболеваний: в первую очередь туберкулез, бактериальные, вирусные и грибковые инфекции. Дифференциальная диагностика до гистологического диагноза проводится в первую очередь с туберкулезом. Необходимо дифференцировать поражение лимфоузлов при метастазах солидных опухолей.

В последнее время в стадировании и констатации полноты ремиссии при лимфомах, включая СПИД-ассоциированные, используется позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) [22].

Лечение СПИД-ассоциированных лимфом

Зарубежный 20-летний опыт применения ВААРТ при ВИЧ-инфекции показал, что СПИД-ассоциированные лимфомы возникают на несколько лет позже и у меньшего числа ВИЧ-инфицированных [23]. Любое СПИД-ассоциированное заболевание лечится с обязательным включением ВААРТ, которая проводится одновременно с полихимиотерапией (ПХТ) или после нее в зависимости от индивидуальной переносимости препаратов [24].

В лечении СПИД-ассоциированных лимфом используются практически все схемы ПХТ, применяющиеся в лечении лимфом у неинфицированных больных. Использование ВААРТ и СНОР позволяет получать полные ремиссии в 30–40% случаев. При использовании СНОР в стандартных дозах у 199 больных ДВККЛ в эру до ВААРТ общая 3-летняя выживаемость составила 29%, при использовании ВААРТ – 49% [25]. Одновременное применение ВААРТ и СНОР не приводило к усилению

гематологической и печеночной токсичности, за исключением азидотимидина, который может усиливать гранулоцитопению. После использования СНОР уровень лимфоцитов CD4 снижается до 50% и восстанавливается через 1 мес [26]. Рекомендуется профилактический прием таких препаратов, как бисептол, ацикловир, флюкостат. В случае инфекции *Mycobacterium avium* в состав противотуберкулезной терапии включают кларитромицин. Проводится контроль за активацией цитомегаловирусной, пневмоцистной и грибковой инфекций [27].

В лечении СПИД-ассоциированных лимфом используется стандартная схема СНОР (СНОР-21 или СНОР-14), иногда с добавлением ритуксимаба. Специально подчеркивается необходимость деконтаминации кишечника во время и в течение 3 мес после окончания ПХТ [28].

По рекомендации Британской ассоциации СПИД-специалистов (2002), пациентам со СПИД-ассоциированной лимфомой, не достигшим полной ремиссии в индукции, должна проводиться высокодозная терапия с трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток [29].

В исследовании, проведенном группой изучения лимфом Национального института рака (США), 21 больной агрессивными СПИД-ассоциированными лимфомами получал курсы ЕРОСН с ритуксимабом в дозе 375 мг/м² в 1-й и 5-й дни курса, всего 6 курсов. Несмотря на низкий исходный уровень клеток CD4 (100 в 1 мкл), общая выживаемость составила 57%, тогда как в аналогичной группе не получавших ритуксимаб — 16% [30, 31].

Перед введением ВААРТ в практику средняя выживаемость ВИЧ-инфицированных больных ДВККЛ и ЛБ составляла 6 мес. С введением ВААРТ этот показатель у больных с ЛБ при лечении СНОР-подобными курсами не изменился, в то время как при ДВККЛ приблизился к результатам лечения пациентов, не инфицированных ВИЧ [32]. По данным S. Lim и соавт. [33], при наблюдении 363 больных ДВККЛ и ЛБ в 1982–2003 гг. исходный уровень лимфоцитов CD4 при ДВККЛ до начала лечения был существенно ниже, чем у больных ЛБ, что отражает лучшие результаты лечения ЛБ.

При лечении 93 больных ДВККЛ и 35 больных ЛБ по протоколу R-CDE (ритуксимаб в сочетании с 4-суточным введением циклофосфана, доксорубина, этопозидом) с одновременно проводимой ВААРТ общая выживаемость составила 76% [34]. Введение ВААРТ улучшает соматический статус пациентов, тем самым уменьшая токсичность цитостатиков, при этом терапия ЛБ должна быть более жесткой по сравнению с терапией ДВККЛ.

E. Wang и соавт. [35] сообщили результаты лечения 14 больных ЛБ, у 88% которых диагностирована IV стадия заболевания, по протоколу CODOX-M/IVAC: циклофосфан, доксорубин, высокие дозы метотрексата и ифосфамида, этопозид и высокие дозы цитозара. 63% больных достигли полной ремиссии, 2-летняя безрецидивная выживаемость составила 60%. Переносимость препаратов не отличалась от группы не инфицированных ВИЧ пациентов.

По данным A. Oriol и соавт. [36], частота полных ремиссий у больных СПИД-ассоциированной ЛБ составила 71%, у неинфицированных — 77%, 2-летняя общая выживаемость в обеих группах — 51%. Единственным неблагоприятным прогностическим фактором в обеих группах был возраст старше 60 лет. Подчеркивается, что из препаратов ВААРТ, которые назначаются одновременно с ПХТ или последовательно, следует исключить зидовудин и ритонавир, поскольку эти препараты могут вызывать агранулоцитоз.

По данным группы по клиническим испытаниям, при использовании низкодозной схемы m-BACOD частота полных ремиссий составила 60% [37]. При проведении 6 курсов ЕРОСН уровень полных ответов составил 75% [38].

Для лечения рефрактерных и рецидивных СПИД-ассоциированных лимфом используются протоколы DHAP, ESHAP; ремиссии достигаются у 40% пациентов [39].

Принципиальная возможность излечения ЛБ в запущенных стадиях, включая лейкоемический вариант лимфомы, пока-

зана в работе A. Oriol и соавт. [36]. С 1997 по 2000 г. лечились 53 больных ЛБ и ОЛЛ L3, средний возраст 53 года (15–74 лет), из них ВИЧ-инфицированных — 14. Среднее содержание CD4 — 420 клеток/мкл, средняя ВН — 400 тыс. копий в мкл. Половина больных СПИДом получала ВААРТ до начала ПХТ, остальные начали принимать ВААРТ во время первого курса ПХТ. Все больные получили 8 курсов А-В по германскому протоколу GMALL (B-ALL-05/93). Общая выживаемость составила 51% для всех пациентов без достоверных различий между группами неинфицированных и инфицированных. 2-летняя безрецидивная выживаемость 40 пациентов составила 60%, также без различий между группами. Единственным неблагоприятным фактором в обеих группах был возраст старше 60 лет.

При стандартной ПХТ СПИД-ассоциированной ЛХ без ВААРТ общая выживаемость составляет 1–2 года. Как правило, адекватная ПХТ дает полные ремиссии, но 2-летняя выживаемость обусловлена прогрессией других СПИД-ассоциированных заболеваний. На фоне ВААРТ результаты лечения СПИД-ассоциированной ЛХ не отличаются от результатов в общей популяции. Кроме АВВД используются протоколы BEACOPP и BEACOPP-14, Stanford V [40].

Таким образом, результаты лечения СПИД-ассоциированных лимфом принципиально не отличаются от результатов, полученных у не инфицированных ВИЧ пациентов.

За последние 25 лет за рубежом сформировался большой раздел медицины, посвященный общим и частным вопросам эпидемии ВИЧ — ВИЧ-медицина, однако опыт отечественных исследователей освещен лишь в единичных сообщениях. Тем не менее он позволяет ориентироваться в частоте и структуре интеркуррентных заболеваний при СПИДе и планировать объем предстоящей работы врачей разных специальностей, постоянно или эпизодически курирующих эту категорию населения. В сообщении О.А. Тишкевича и соавт. [41] представлен анализ результатов 537 аутопсий, выполненных с 1991 по 2003 г. 41,3% пациентов умерли в 2002 и 2003 гг. Первое место среди причин летальных исходов у ВИЧ-инфицированных в Москве с 1999 г. по настоящее время занимает туберкулез, частота его составила 34,5%. По данным секционных исследований, цитомегаловирусная инфекция — наиболее частое оппортунистическое заболевание у больных ВИЧ-инфекцией (15,8%). Были также диагностированы токсоплазмоз (8,2%), пневмоцистная пневмония (1,1%), криптококкоз (1,1%), кандидозная инфекция (0,7%), герпетический энцефалит (0,4%), мультифокальная лейкоэнцефалопатия (0,4%), саркома Капоши (6,9%), лимфомы (6,9%). Характерными для больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции явились генерализованные формы оппортунистических заболеваний, частое сочетание нескольких тяжелых инфекций. Последние 2 года характеризуются увеличением частоты случаев декомпенсированного цирроза печени как причины летального исхода у больных с начальными стадиями ВИЧ-инфекции. В абсолютном большинстве случаев циррозы были обусловлены прогрессированием гепатита С. Как мы показали ранее, диагностические биопсии лимфоузлов, проведенные у 80 первичных больных лимфаденопатиями при ВИЧ/СПИДе, определили следующие диагнозы: туберкулез у 33 (41%) больных, лимфомы — у 23 (29%), лимфогранулематоз — у 5 (6%), реактивная лимфаденопатия — у 15 (19%), герминогенные опухоли — у 3 (4%), саркоидоз — у 1 (1%) [42].

В настоящем сообщении мы приводим первый опыт диагностики и лечения ВИЧ-инфицированных, заболевших лимфомами, включая ЛХ, на стадии СПИДа.

Материалы и методы

Основная часть больных на первом этапе диагностики наблюдалась в отделении ВИЧ-инфекции городской клинической инфекционной больницы № 2 (КИБ №2) Москвы, меньшая часть больных консультирована амбулаторно по направлению врачей МГПС и по направлению гематологов Москвы и других городов России.

Наличие ВИЧ-инфекции устанавливали в образце сыворотки крови методом ИФА с подтверждением положительного

результата в тесте иммуноблоттинга в специализированных лабораториях КИБ№2 и НИИ эпидемиологии РАМН. Кровь пациенты сдавали или прицельно, или при рутинном комплексном обследовании по поводу других заболеваний. После повторного подтверждения наличия анти-ВИЧ-антител в сыворотке крови у всех больных повторно определяли иммунный статус: количество клеток CD4 и CD8 в периферической крови и их соотношение, в норме принятое за 1. Одновременно исследовали плазму крови на вирусную нагрузку количественной ПЦР, определяющей количество РНК вируса в 1 мкл крови. Нижняя граница чувствительности метода — 400 копий в 1 мкл. Если в результате успеха ВААРТ содержание РНК ВИЧ составляет менее 400 копий/мкл и ответ читается как отрицательный, то истинное инфицирование ВИЧ определяется по количеству копий провирусной ДНК ВИЧ в мононуклеарах периферической крови методом ПЦР в лаборатории молекулярной биологии ГНЦ РАМН (зав. — канд. биол. наук А.Б. Судариков). Определение содержания клеток CD4 методом проточной цитофлуорометрии является диагностическим и про-

гностическим тестом, поскольку стадирование ВИЧ/СПИДа обязательно учитывает абсолютное количество клеток CD4 (в норме этот показатель равен 1000–1400 клеток/мкл).

Все больные поступали под наблюдение в развернутой стадии СПИДа. При отсутствии доступных для биопсии периферических лимфоузлов проведены оперативные вмешательства с целью удаления основной массы опухоли и получения биопсийного материала: спленэктомия, торакотомия с резекцией легкого, тиреоидэктомия, гистерэктомия и удаление яичников, гемиколэктомия, резекция части двенадцатиперстной кишки, орхофуникулэктомия.

Более половины больных не получали ВААРТ по разным причинам (самая частая из них — редкие посещения врача-инфекциониста), часть больных стали получать ВААРТ недавно. Поскольку ведение таких пациентов осуществляется гематологом совместно с врачом-СПИДологом, такие препараты поддерживающей терапии, как ростовые факторы, внутривенный донорский иммуноглобулин, противогрибковые, противовирусные, предоставлялись СПИД-центрами [44].

С 2002 по 2006 г. мы наблюдали 66 ВИЧ-инфицированных больных лимфомами в стадии СПИДа: 48 больных лимфомами и 18 больных ЛХ.

Из числа больных лимфомами мужчин было 35, женщин 13, соотношение М:Ж 2,6:1, средний возраст $32,5 \pm 1,2$ года. 85% больных были инфицированы при использовании внутривенных психотропных средств, 15% — половым путем при гомосексуальных и гетеросексуальных контактах.

К гематологу ВИЧ-инфицированные направлялись в развернутой стадии органных поражений, в финальной ППВ стадии (СПИД). Клиническая картина неходжкинских лимфом почти всегда отражала поздние стадии (ППВ–IV; рис. 2, 3). При лимфоплазмочитарной лимфоме этой локализации с распространением опухоли на мягкие ткани лицевого черепа внешний вид больного напоминал таковой ЛБ (рис. 4). Диагноз ВИЧ-инфекции обычно ставился намного раньше врачом-инфекционистом на основании полного набора диагностических тестов. В редких случаях диагноз СПИДа устанавливался впервые при поступлении больного в гематологический стационар. В этих случаях обязательно являлась консультация врача-СПИДолога, официально подтверждающая диагноз ВИЧ-инфекции на основании полного набора клинических и обязательных лабораторных тестов [43].

Коинфекция ВИЧ и гепатита С зарегистрирована у 60% больных, гепатитов В и С — у 25%, гепатита В — у 15%. Продолжительность инфицирования ВИЧ до развития лимфом по документам составила в среднем 3 года (2–10 лет), однако реальное время инфицирования (внутривенное введение психотропных препаратов и половые контакты), скорее всего, составило 5 лет (2–16 лет). У одного больного срок инфицирования, скорее всего, соответствовал сроку жизни в группе риска и составил 16 лет. Всем больным произведена биопсия периферического лимфоузла. При отсутствии такого узла и выявлении абдоминальной его локализации биопсии предшествовала лапаротомия. Морфологические варианты СПИД-ассоциированных лимфом представлены на рис. 5. Крупноклеточные лимфомы диагностированы при помощи стандартной световой микроскопии у 29 больных. Иммуногистохимическое исследование проведено у 19 больных и выявило их В-клеточную принадлежность (рис. 6). Диагноз ЛБ установлен морфологически и иммуногистохимически у 7 больных (рис. 7). У одного из них методом FISH выявлена диагностическая транслокация С-тус.

Исходный иммунный статус при первом обращении к гематологу: уровень лимфоцитов CD4 225 клеток/мкл (50–500 клеток/мкл), вирусная нагрузка — 38 тыс. копий РНК в 1 мкл (400–75 тыс. копий/мкл), у одного больного вирусная нагрузка составила 7,5 млн копий/мкл.

СНОР и СНОР-подобные курсы получили 26 больных. Последние включали СНОР 14, СНОР с даунозомом, СНОР, ВЕМОР/СА, CNOD+Vp 16, CDE 4, R-СНОР, ESHAP, DHAP, IGEV. 8 больных получали блоковую терапию по протоколу

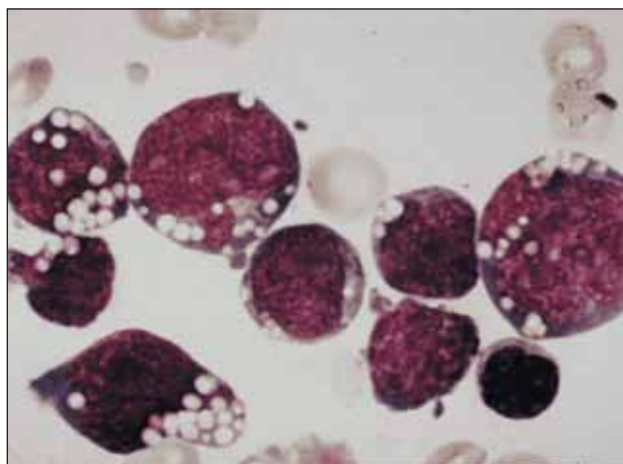


Рис. 2. СПИД-ассоциированная ЛБ

NHL-BFM-90: 3 блока А-В (6 курсов) с вынужденным снижением доз циклофосфана, метотрексата и цитозара после первых курсов на 20% из-за возникновения агранулоцитоза. Четверо из этих восьми пациентов получали блоковую терапию в сочетании с мабтерой. 4 больных получали по два блока А-С по модифицированной программе ЛБ-М-04 для лечения Беркиттподобных лимфом [44–46].

Схема 1. Программа NHL-BFM-90

Блок А:

- дексаметазон 20 мг внутривенно (в/в) 1–5-й дни;
- винкристин 2 мг в/в 1-й день;
- ифосфамид 800 мг/м² в/в 1–5-й дни;
- метотрексат 1500 мг/м² в/в 1-й день;
- цитозар 150 мг/м² в/в 4–5-й дни;
- вепезид 100 мг/м² 4–5-й дни.

Блок В:

- дексаметазон 20 мг/м² в/в 1–5-й дни;
- доксорубин 25 мг/м² в/в 1–2-й дни;
- винкристин 2 мг в/в 1-й день;
- циклофосфан 200 мг/м² 1–5-й дни;
- метотрексат 1500 мг/м² 1-й день.

Схема 2. Модифицированная программа ЛБ-М-04

Предфаза:

- циклофосфамид 200 мг/м² в/в 1–5-й дни;
- дексаметазон 20 мг/м² в/в 1–5-й дни.

Блок А:

- люмбальная пункция (ЛП) с введением трех препаратов — 1-й день;
- дексаметазон 20 мг/м² в/в 1–5-й дни;
- винкристин 2 мг/м² в/в 1-й день;
- ифосфамид 800 мг/м² в/в 1–5-й дни;
- метотрексат 1500 мг/м² в/в 1-й день;
- цитозар 150 мг/м² в/в 4–5-й дни;
- вепезид 100 мг/м² в/в 4–5-й дни;
- доксорубин 25 мг/м² в/в 1–2-й дни.

Блок С:

- ЛП с введением трех препаратов;
- дексаметазон 20 мг/м² в/в 1–5-й дни;
- вепезид 150 мг/м² в/в 3–5-й дни;
- метотрексат 1500 мг/м² в/в 1-й день;
- винбластин 10 мг/м² в/в 1-й день;
- цитозар 2 г/м² в/в 2–3-й дни.

Мы наблюдали 18 больных СПИД-ассоциированной ЛХ. Соотношение М:Ж 4,5:1, средний возраст 34,1±2,3 года, средняя продолжительность от первичного диагноза ВИЧ-инфекции до обращения с ЛХ — 2 года (1–5 лет), реальная продолжительность жизни в группе риска — 4 года (2–10 лет). Коинфекция ВИЧ и гепатита С выявлена у 50%, ВИЧ и гепатитов В и С — у 30%. 75% больных поступили в III–IV стадии болезни с большой массой опухоли нодальной и экстранодальной локализации, признаками сдавления верхней полой вены, выпотом в плевральных полостях и в полости перикарда (рис. 8, 9). Исходный иммунный статус: средний уровень лимфоцитов CD4 363 клетки/мкл (50–730 клеток/мкл), вирусная нагрузка 100 тыс. копий РНК в 1 мкл (14–250 тыс. копий/мкл). Гистологические варианты ЛХ: смешанно-клеточный — 80% (рис. 10), лимфоидное истощение — 15%, нодулярный склероз — 5%. Лечение проводилось 11 пациентам: АВВД±лучевая терапия (ЛТ) — восьми, ВЕАСОРР-усиленный с последующей лучевой терапией — трем.

Результаты и обсуждение

На рис. 11 представлены общая и безрецидивная выживаемость 26 больных СПИД-ассоциированными лимфомами, получавших СНОР и СНОР-подобные курсы, и 12 больных, получавших блоковую терапию. 3-летняя общая вы-



Рис. 3. СПИД-ассоциированная В-ДККЛ



Рис. 4. СПИД-ассоциированная лимфоплазмочитарная лимфома

живаемость составила 52% в группе больных, получавших СНОР и СНОР-подобные курсы, и 48% в группе получавших блоковую терапию. 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 32 и 40% соответственно. Переносимость препаратов не отличалась от таковой у пациентов, не инфицированных ВИЧ. 5 пациентов продолжали получать ВААРТ во время всех курсов ПХТ. Агранулоцитоз возник у трети пациентов и при использовании ростовых факторов был коротким. Во время лечения умерли 9 человек. Причинами смерти явились прогрессирующие лимфомы (7 больных), агранулоцитоз и инфекционные осложнения (2) в отсутствие ремиссии лимфомы.

После лечения средний уровень лимфоцитов CD4 составил 316 клеток/мкл (60–700 клеток/мкл), вирусная нагрузка — 3 тыс. копий РНК в 1 мкл (400–25 тыс. копий/мкл).

10 больных лимфомами умерли до начала лечения, из них у 6 диагноз лимфомы поставлен только на секции. 6 больных умер-

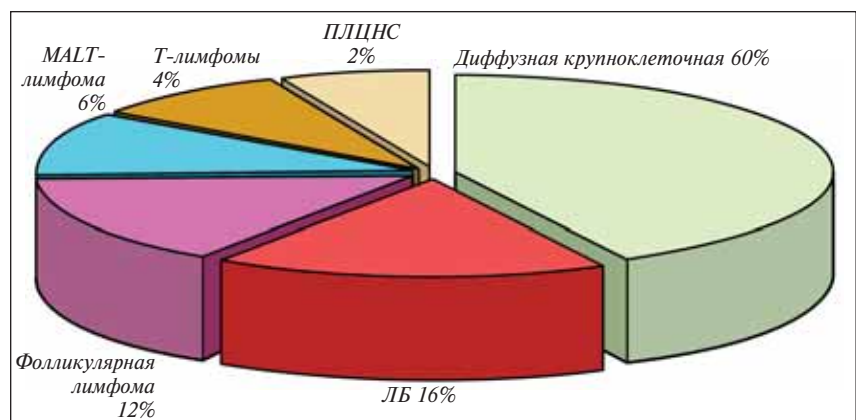


Рис. 5. Морфологические варианты лимфом у 48 больных СПИДом

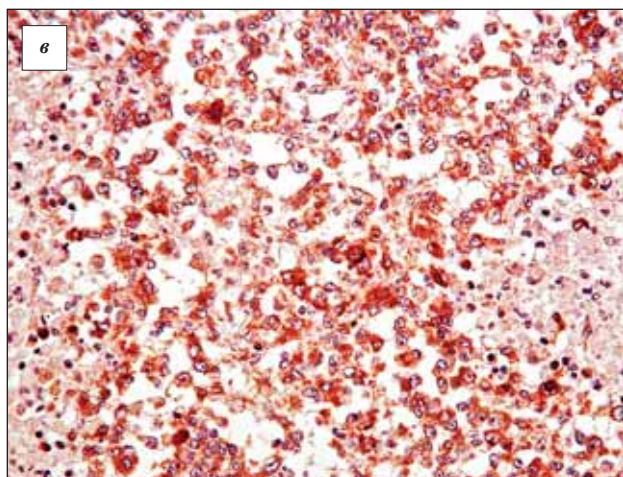
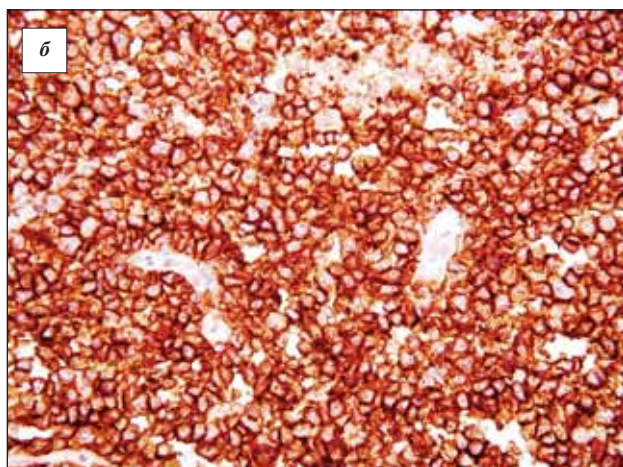
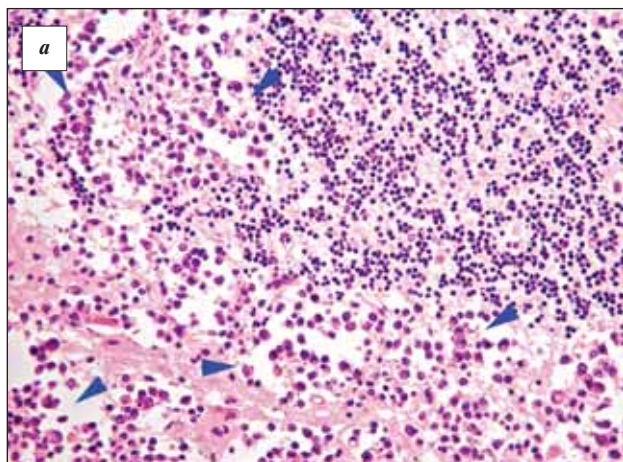


Рис. 6. В-ДККЛ головного мозга:

а — скопления крупных атипичных лимфоидных клеток (обозначены стрелками), справа сверху — клетки микроглии. Гематоксилин и эозин, $\times 320$;

б — пан-В-клеточный антиген CD20 (L26) интенсивно экспрессирован на мембране всех опухолевых клеток. ABC-DAB, $\times 400$;
в — экспрессия латентного мембранного протеина (LMP-1) вируса Эпштейна — Барр (CS1-4) в атипичных лимфоидных клетках. ABC-DAB, $\times 400$

ли во время курсов ПХТ: 3 — от прогрессии лимфомы и инфекционных осложнений; 3 — от агранулоцитоза и сепсиса. 11 больных продолжают лечение. Позднее обращение за медицинской помощью связано с особенностью поведения ВИЧ-больных. Больные обращаются к врачу только в критической ситуации: гипертер-

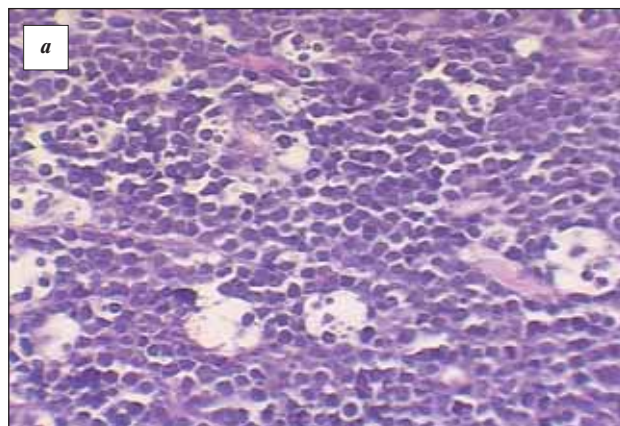


Рис. 7. Лимфома Беркитта, $\times 400$

а — бластные клетки среднего размера с округло-овальными ядрами с насыщенным рисунком хроматина, выраженными морфологическими признаками апоптоза. Присутствует эффект «слипания» опухолевых клеток. Среди опухолевой популяции дискретно расположены макрофаги с фагоцитозом апоптотических телец. Гематоксилин и эозин;
б — экспрессия опухолевыми клетками антигена CD10 — маркера фолликулярного происхождения опухоли. ABC-DAB

мия, дыхательная недостаточность при пневмонии, массивная абдоминальная лимфаденопатия с кишечной непроходимостью, увеличение периферических лимфоузлов нередко с прорастанием в мягкие ткани и некрозом кожи, парезы, параличи и судорожный синдром при токсоплазмозе мозга, асцит при туберкулезном перитоните. Практически премортальное состояние больного при поступлении часто не оставляло времени на исследования.

Из 18 больных СПИД-ассоциированной ЛХ 7 умерли до начала лечения, 8 больных получили курсы ABVD $\pm$ ЛТ. Полные ремиссии достигнуты у 4 больных и сохраняются в течение 36 мес, 4 больных продолжают лечение. Из 3 больных, получивших BEACOPP-2 (усиленный) в сочетании с ЛТ, полные ремиссии достигнуты у двух и сохраняются в течение трех лет. После лечения средний уровень лимфоцитов CD4 составил 400 клеток/мкл (184–900 клеток/мкл), вирусная нагрузка — 100 тыс. копий РНК в 1 мкл (400–435 тыс. копий/мкл).

Заключение

Проблема ВИЧ-инфекции и увеличения количества больных СПИДом в нашей стране становится актуальной. СПИД характеризуется комплексом известных заболеваний, возникающих в условиях жестокого CD4-клеточного иммунодефицита. На долю лимфом, возникающих в третьей стадии ВИЧ-инфекции и определяющих СПИД, приходится, по данным разных авторов, от 3 до 18%. Это вторая по частоте после саркомы Капоши злокачественная опухоль, сочетанная с ВИЧ-инфекцией. Основную массу СПИД-ассоциированных заболеваний составляют туберкулез и другие оппортунистические инфекции.

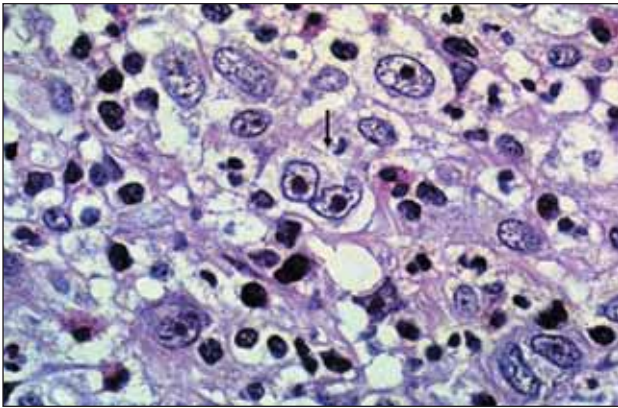


Рис. 8. СПИД-ассоциированная ЛХ

Разработка лекарственных препаратов с целью эрадикации вируса привела к созданию ВААРТ. В основе ее лежит воздействие на различные фазы жизненного цикла вируса. ВААРТ применяется на протяжении всей жизни больного, начиная с определенного количества уровня клеток CD4 в крови (по современным рекомендациям 200–350 клеток/мкл). Количество 100 клеток/мкл и менее расценивается как глубокий иммунодефицит, угрожающий жизни из-за инфекций и опухолей.

Естественный вопрос, почему ВААРТ не назначается сразу после инфицирования и доказательства репликации ВИЧ (как это происходит при всех инфекционных заболеваниях), постоянно дискутируется в литературе. По нашему мнению, только высокая стоимость ВААРТ ограничивает ее повсеместное внедрение сразу после установления факта инфицирования.

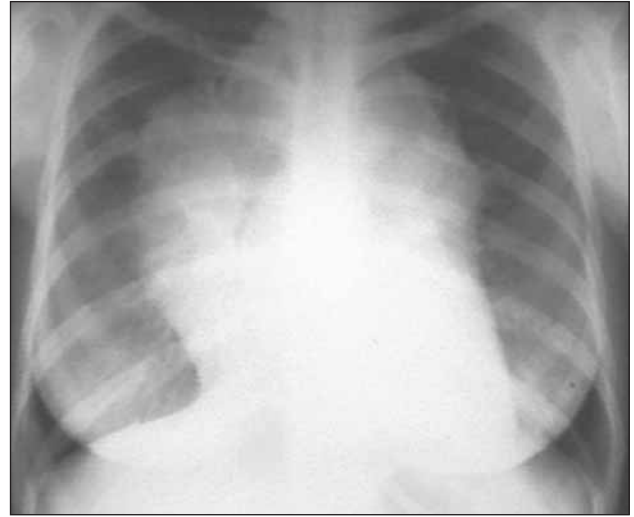


Рис. 9. СПИД-ассоциированная ЛХ. Прямая рентгенограмма грудной клетки.
Массивное увеличение лимфоузлов средостения

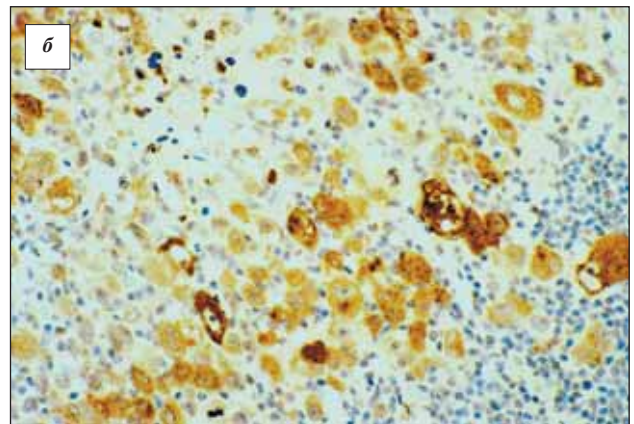
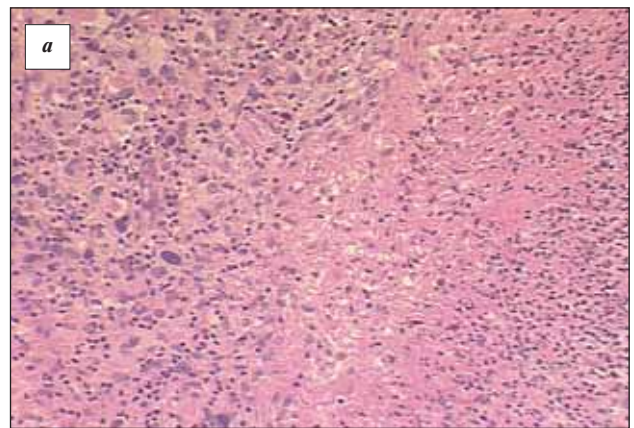


Рис. 10. Смешанно-клеточный вариант ЛХ (а), ассоциированный с инфекцией вируса Эпштейна — Барр (б), $\times 400$:
а — обширная зона некроза, по периферии — атипичные опухолевые клетки. Гематоксин и эозин;
б — экспрессия опухолевыми клетками LMP-1 (CS1-4; цитоплазматическая реакция). ABC-DAB

ВААРТ радикальным образом изменила заболеваемость и смертность от СПИДа. До внедрения ВААРТ продолжительность жизни больных ВИЧ/СПИДом в подавляющем большинстве случаев ограничивалась 10 годами. На фоне ВААРТ продолжительность жизни, определяемая сочетанными со СПИДом

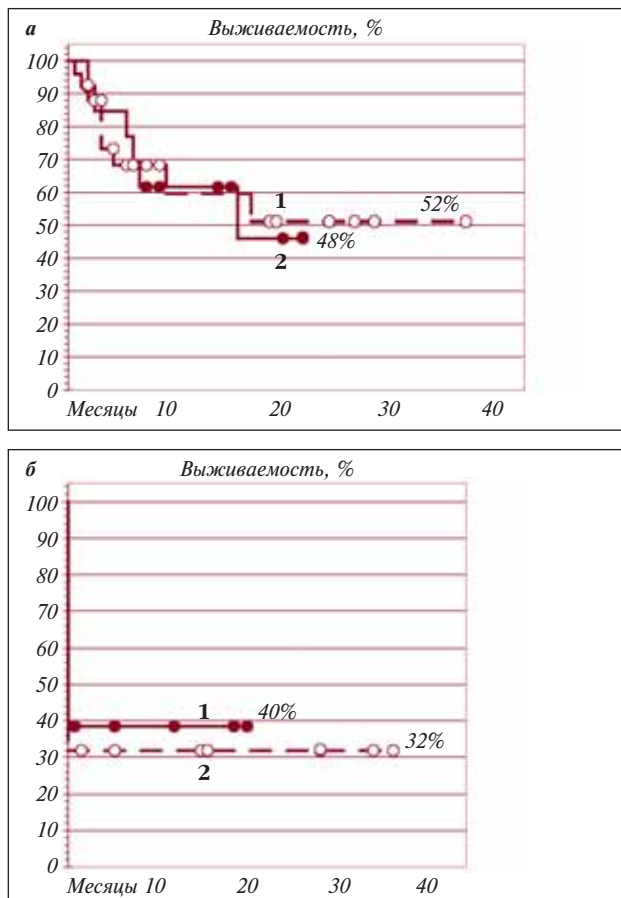


Рис. 11. 3-летняя общая (а) и безрецидивная (б) выживаемость 26 больных СПИД-ассоциированной лимфомой на CHOP-подобных протоколах (1) и 12 больных на блоковой терапии (2)

заболеваниями, увеличилась до 15–20 лет [47]. Частота и количество оппортунистических инфекций и опухолей на фоне ВААРТ снизились в несколько раз. Стало аксиомой использовать ВААРТ при бессимптомном течении ВИЧ-инфекции и снижении количества клеток CD4 до 350–200 в 1 мкл при любой вирусной нагрузке [48]. Появление симптомов заболеваний, сочетанных со СПИДом, требует назначения ВААРТ при любом уровне лимфоцитов CD4 и вирусной нагрузки [49].

Проблема ВИЧ/СПИДа перестала быть прерогативой инфекционистов и интегрируется в медицину в целом. Совместная курация больного ВИЧ/СПИДом инфекционистом и представителем каждой медицинской специальности подсказана жизнью.

Мы приводим первые данные о собственном опыте работы гематолога и инфекционистов, который может стать основой для представителей врачей всех специальностей.

Низкие показатели эффективности лечения обусловлены несколькими факторами: позднее обращение за медицинской помощью в развернутой, генерализованной стадии лимфомы, отсутствие намерения принимать ВААРТ [50], наличие других заболеваний (гепатиты, оппортунистические инфекции), несоблюдение сроков повторных курсов ПХТ, высокая потребность в массивной поддерживающей терапии (противовирусная, противогрибковая, антибиотики широкого спектра, ростовые факторы). Тем не менее показана принципиальная возможность излечения этой категории больных (как это происходит у неинфицированных пациентов).

Выработан алгоритм тактики гематолога в общемедицинской сети, контролирующей эту категорию лиц, реально нуждающихся в диспансеризации: первичная диагностика ВИЧ-инфекции осуществляется во всех медицинских учреждениях страны, и пациенты направляются к инфекционисту-СПИДологу. ВИЧ-инфицированные пациенты подлежат амбулаторному обследованию с обязательным определением количества лимфоцитов CD4 и CD8 в периферической крови и вирусной нагрузки. Тактика ведения одновременно выявленного гепатита С и/или В определяется инфекционистом-гепатологом. СПИДолог устанавливает общую продолжительность ВИЧ-инфицирования, поскольку первый положительный анализ на ВИЧ нередко подтверждает многолетнее инфицирование, уточняет показания к проведению и набор препаратов ВААРТ. Пациент подлежит обследованию у всех специалистов, как это принято при диспансерных осмотрах. Такие осмотры в спокойном, латентном периоде ВИЧ-инфекции проводятся 1 раз в полгода. Через несколько лет возникают первые признаки известных заболеваний, которые ранее считались экзотическими и встречались в основном у больных гемобластомами и в отделениях химиотерапии злокачественных опухолей: оппортунистические инфекции — цитомегаловирусная, пневмоцистная пневмония, токсоплазмоз ЦНС, кандидозы, аспергиллез, кокцидиомикоз и редкие виды грибковых инфекций, микоплазмоза. Данные о количестве лимфоцитов CD4 и вирусной нагрузке являются такими же обязательными для консультации гематолога, как и результаты анализа крови [26].

Ожидается разработка аналогичных алгоритмов ведения больных ВИЧ/СПИДом в каждой медицинской специальности — кардиологии, нефрологии, ревматологии, офтальмологии и др. Широкий прием ВИЧ-инфицированных, аналогичный приему носителей гепатитов С и В, в многопрофильные больницы в нашей стране, становится делом недалекого будущего.

Авторы приносят благодарность:

Л.Н. Готману, Н.И. Скидан, М.А. Цейтлинной, А.А. Шевелеву, М.И. Гарбузову, Н.Г. Литвиновой, В.В. Оськиной, Н.М. Моргуновой, Л.Е. Павловой, Е.В. Петровой, М.В. Галиной, С.Н. Тройнякову, А.Б. Перегудовой, Е.В. Иванникову, И.В. Ефимову, В.С. Шавлохову, А.В. Гржимоловскому, Б.В. Зингерману, О.В. Мухортовой, И.В. Шуруповой, Е.А. Барях, А.Б. Сударикову, М.В. Тумановой, Г.М. Смоленцевой, А.И. Романову, И.В. Ефимову, Б. Капланской, И.И. Зверевой, Л.Е. Пашину, И.С. Титову, Т.П. Бессарабу.

Л и т е р а т у р а

1. Покровский В.В., Ермак Т.Н., Беляева В.В. ВИЧ-инфекция. Клиника, диагностика, лечение. М., Гэотар-Мед; 2003.
2. Покровский В.И., Покровский В.В., Потекаев С.Н. и др. Первый случай СПИД у гражданина СССР. Тер арх 1988;(7): 10–4.
3. UNAIDS (1997b): HIV testing methods. UNAIDS Technical Update (UNAIDS Best Practice Collection: Technical Update). Geneva: UNAIDS, November 1997.
4. Cock K.M., Weiss H.A. The global epi-

- demiology of HIV/AIDS. Trop Med Int Health 2000;5(7):3–9.
5. Mellors J.W., Munoz A.M., Giorgi J.V. et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. Ann Intern Med 1997;126:946–54.
6. Lyles R.H., Munoz A., Yamashita T.E. et al. Natural history of HIV type 1 viremia after seroconversion and proximal to AIDS in a large cohort of homosexual men. J Infect Dis 2000;181:872–80.
7. Collins K.L., Chen B.K., Walker B.D., Baltimore D. HIV-1 protein protects

- infected primary cells against killing by cytotoxic T lymphocytes. Nature 1998;391:397–401.
8. Кравченко А.В. Патогенетические механизмы нарушений системы гемостаза у больных ВИЧ-инфекцией. Эпидемиол и инфекцион болезни 2000;(3):45–9.
9. Moore R.D., Keruly J., Richman D.D. et al. Natural history of advanced HIV disease in patients treated with zidovudine. The Zidovudine Epidemiology Study Group. AIDS 1992;6:671–7.
10. Katz M.H., Schwarcz S.K.,

- Kellogg T.A. et al. Impact of highly active antiretroviral treatment on HIV seroincidence among men who have sex with men: San Francisco. *Am J Public Health* 2002;92(3):388—94.
11. Hoffmann C., Rockstroh J.K., Kamps B.S. *HIV Medicine* 2006. Flying Publisher; 2006. p. 826.
12. Hoffman C., Kamps B.C. *HIV Medicine* 2005. Flying Publisher; 2005.
13. Goedert J.J., Cote T.R., Virgo P. et al. Spectrum of AIDS-associated malignant disorders. *Lancet* 1998;351:1833—9.
14. Clarke C.A., Glaser S.L. Epidemiological trends in HIV-associated lymphomas. *Curr Opin Oncol* 2001;13:354—9.
15. Straus D.J. Simplified prognostic indicators for AIDS-related lymphoma. *Blood* 2006;107(10):3819—20.
16. Little R.F., Gutierrez M., Jaffe E.S. et al. HIV-Associated non-Hodgkin lymphoma: incidence, presentation, and prognosis. *JAMA* 2001;285:1880—5.
17. Moore A.L., Youle M., Lipman M. et al. Raised viral load in patients with viral suppression on HAART: transient increase or treatment failure? *AIDS* 2002;16:615—8.
18. Levine A.M., Seneviratne L., Espina B.M. et al. Evolving characteristics of AIDS-related lymphoma. *Blood* 2000;96:4084—90.
19. Franceschi S., Dal Maso L., La Vecchia C. Advances in the epidemiology of HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma and other lymphoid neoplasms. *Int J Cancer* 1999;83:481—5.
20. Aboulafia D.M., Pantanowitz L., Dezube B.J. AIDS-related non-Hodgkin lymphoma: still a problem in the era of HAART. *AIDS* 2004;14:605—17.
21. Matthews G.V., Bower M., Mandalia S. et al. Changes in AIDS-related lymphoma since the introduction of HAART. *Blood* 2000;96:2730—4.
22. Pauza C.D., Pyzalski R., Perlman S.B. et al. Positron emission tomography images of AIDS pathogenesis. *Conf. Adv. AIDS Vaccine*. 1997.
23. Antinori A., Cingolani A., Alba L. et al. Better response to chemotherapy and prolonged survival in AIDS-related lymphomas responding to HAART. *AIDS* 2001;15:1483—91.
24. Besson C., Goubar A., Gabarre J. et al. Changes in AIDS-related lymphoma since the era of HAART. *Blood* 2001;98:2339—44.
25. Hoffmann C., Chow K.U., Wolf E. et al. Strong impact of highly active antiretroviral therapy on survival in patients with human immunodeficiency virus-associated Hodgkin's disease. *Br J Haematol* 2004;125(4):455—62.
26. Lim S.T., Karim R., Tulpule A. et al. Prognostic factors in HIV-related diffuse large-cell lymphoma: before versus after highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol* 2005;23(33):8477—82.
27. Matthews G.V., Bower M., Mandalia S. et al. Changes in acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma since the introduction of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 2000;96:2730—4.
28. Little R.F. AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma: etiology, epidemiology, and impact of highly active antiretroviral therapy. *Leuk Lymphoma* 2003;44(3):63—8.
29. Stebbing J., Gazzard B., Mandalia S. et al. Antiretroviral treatment regimens and immune parameters in the prevention of systemic AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2004;22(11):2177—83.
30. Spina M., Jaeger U., Sparana J.A. et al. Rituximab plus infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: pooled results from 3 phase 2 trials. *Blood* 2005;105(5):123—8.
31. Kaplan L.D., Lee J.Y., Ambinder R.F. et al. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: AIDS Malignancies Consortium Trial 010. *Blood* 2005;106:1538—43.
32. Gerard L., Galicier L., Maillard A. et al. Systemic non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients with effective suppression of HIV replication: persistent occurrence but improved survival. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30(5):478—84.
33. Lim S.T., Karim R., Nathwani B.N. et al. AIDS-related Burkitt's lymphoma versus diffuse large cell lymphoma in the pre-highly active antiretroviral therapy (HAART) and HAART eras: significant differences in survival with standard chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23:4430—8.
34. Glaser S.L., Clarke C.A., Gulley M.L. et al. Population-based patterns of human immunodeficiency virus-related Hodgkin lymphoma in the Greater San Francisco Bay Area, 1988—1998. *Cancer* 2003;98(2):300—9.
35. Wang E.S., Straus D.J., Teruya-Feldstein J. Intensive chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, high-dose methotrexate/ifosfamide, etoposide, and high-dose cytarabine (CODOX-M/IVAC) for human immunodeficiency virus-associated Burkitt lymphoma. *Cancer* 2003;98:1196—205.
36. Oriol A., Ribera J.M., Esteve J. et al. Lack of influence of human immunodeficiency virus infection status in the response to therapy and survival of adult patients with mature B-cell lymphoma or leukemia. Results of the PETHEMA-LAL3/97 study. *Haematologica* 2003;88(4):445—53.
37. Kaplan L.D. Prognostic factors in the treatment of human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma: analysis of AIDS Clinical Trials Group protocol 142-low-dose versus standard-dose m-BACOD plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *National Institute of Allergy and Infectious Diseases. J Clin Oncol*. 1998;16:3601—6.
38. Mounier N., Spina M., Gabarre J. et al. AIDS-related non-Hodgkin lymphoma: final analysis of 485 patients treated with risk adapted intensive chemotherapy. *Blood* 2006;107(10):3832—40.
39. Levine A.M. AIDS-related lymphoma. *Semin Oncol Nurs* 2006;22(2):80—9.
40. Hentrich M., Maretta L., Chow K.U. et al. Highly active antiretroviral therapy (HAART) improves survival in HIV-associated Hodgkin's disease: results of a multicenter study. *Ann Oncol* 2006;17(6):914—9.
41. Тишкевич О.А., Шахгильдян В.И., Пархоменко Ю.Г. Структура летальных исходов и патологическая анатомия у больных ВИЧ-инфекцией в Москве. Эпидемиол и инфекцион болезни 2004;4:42—6.
42. Пивник А.В., Коровушкин В.Г., Пархоменко Ю.Г. и др. Дифференциальная диагностика лимфаденопатий при ВИЧ/СПИД. *Тер арх* 2006;78(4):28—32.
43. Navarro W.H., Kaplan L.D. AIDS-related lymphoproliferative disease. *Blood* 2006;107(1):13—20.
44. Барях Е.А., Звонков Е.Е., Кременецкая А.М. и др. Лечение Беркиттоподобной лимфомы у взрослых. *Тер арх* 2005;(7):53—8.
45. Барях Е.А., Кременецкая А.М., Кравченко С.К. и др. Новый короткий высокоинтенсивный протокол терапии лимфомы Беркитта у взрослых ЛБ-М-04: промежуточные результаты. *Гематол и трансфузиол* 2006;51(6):45—9.
46. Звонков Е.Е., Красильникова Б.Б., Махиня В.А. и др. Первый опыт модифицированной программы NHL-BFM-90 у взрослых больных первичной диффузной В-крупноклеточной лимфосаркомой желудка с неблагоприятным прогнозом. *Тер арх* 2006;(7):38—46.
47. Bower M., Gazzard B., Mandalia S. et al. A prognostic index for systemic AIDS-related non-Hodgkin lymphoma treated in the era of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2005;143:265—73.
48. Boue F., Gabarre J., Gisselbrecht C. et al. Phase II trial of CHOP plus rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2006;24:4123—8.
49. Krishnan A., Molina A., Zaia J. et al. Durable remissions with autologous stem cell transplantation for high-risk HIV-associated lymphomas. *Blood* 2005;105(2):874—8.
50. Conti S., Masocco M., Pezzotti P. et al. Differential impact of combined antiretroviral therapy on the survival of Italian patients with specific AIDS-defining illnesses. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;25:451—8.