https://doi.org/10.17116/terarkh2017897105-111

© Коллектив авторов, 2017

Анализ стационарной помощи инфицированным ВИЧ больным злокачественными лимфомами и гепатитами за 5 лет (2011—2015 гг.) в МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ

А.В. ПИВНИК[1], М.В. ТУМАНОВА[1] А.В. ЧИСТЯКОВА[2], Г.А. ДУДИНА[1], М.Г. ДУБНИЦКАЯ[1], О.В. МУХИН[1], Е.П. СЕРГЕЕВА[1]

[1]ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» ДЗМ, Москва, Россия; [2]ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Рособрнадзора, Москва, Россия

Аннотация

Представлены собственные данные в первой отечественной публикации о 170 больных лимфомами и гепатитами в сочетании с ВИЧ-инфекцией, распределению по нозологическим единицам, схемам терапии, числу умерших. Диагностику и лечение проводили по общепринятым протоколам и программам. Все пациенты получали высокоактивную антиретровирусную терапию. Терапия лимфом проводилась по общепринятым программам с использованием ритуксимаба у лиц без гепатита В. У большинства больных определены агрессивные лимфомы — диффузная В-крупноклеточная лимфома, лимфома Беркитта, плазмобластная лимфома. Лимфома Ходжкина является предметом отдельного изучения; по патогенезу она отличается от остальных лимфом. В общей группе больных лимфомами высока коинфекция с гепатитами. К основным прогностическим показателям относятся низкий уровень Т-клеток CD4 (менее 50), IVB стадия лимфомы, гепатиты. Полные ремиссии получены у 40% больных. Умер 41 (24%) пациент.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, агрессивные лимфомы, гепатиты.

Analysis of inpatient care for HIV-positive patients with malignant lymphomas and hepatitis over 5 years (2011—2015) at the A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow Healthcare Department

A.V. PIVNIK[1], M.V. TUMANOVA[1], A.V. CHISTYAKOVA[2], G.A. DUDINA[1], M.G. DUBNITSKAYA[1], O.V. MUKHIN[1], E.P. SERGEEVA[1]

[1]A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia; [2]Peoples' Friendship University of Russia, Ministry of Education and Science of Russia, Moscow, Russia

The authors give their own data in the first Russian publication on 170 patients with lymphomas and hepatitis concurrent with HIV infection, on the distribution of therapy regimens by nosological entities and the number of deaths. Conventional protocols and programs were used for diagnosis and treatment. All the patients received highly active antiretroviral therapy. Lymphoma was treated according to the conventional programs using rituximab in people without hepatitis B. Aggressive lymphomas, such as diffuse large B-cell lymphoma, Burkitt lymphoma, and plasmablastic lymphoma, were identified in most patients. Hodgkin's lymphoma is the matter of a separate study; it differs in its pathogenesis from other lymphomas. The rate of coinfection with hepatitis was high in the entire group of patients with lymphomas. The major prognostic indicators included low CD4 T-cell counts (less than 50), stage IVB lymphoma, and hepatitis. Complete remissions were achieved in 40% of patients. Forty-one (24%) patients died.

Keywords: HIV infection, aggressive lymphomas, hepatitis.

ВААРТ — высокоактивная антиретровирусная терапия
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
ДВКЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
КМ — костный мозг
КТ — компьютерная томография
ЛБ — лимфома Беркитта
ЛХ — лимфома Ходжкина
ЛУ — лимфатические узлы
МДС — миелодиспластический синдром
ОЛ — острые лейкозы
ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз
ОМЛ — острый миелоидный лейкоз
ПППД — противовирусный препарат прямого действия
ПХТ — полихимиотерапия
ПЭТ/КТ — позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией
СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита
HBV — вирус гепатита В
HCV — вирус гепатита С

Заболеваемость инфекцией, ассоциированной с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекцией), в мире насчитывает с первых описаний заболевания в 1981 г. 56 млн человек, при этом умерли 36 млн. В России, по данным Федерального государственного статистического наблюдения (форма №61 Росстата), число зарегистрированных случаев выявления антител к ВИЧ на 31.12.15 составило 824 706, из них 79 967 в учреждениях ФСИН России. В специализированных медицинских организациях под диспансерным наблюдением в течение 2015 г. состояли 581 716 больных, инфицированных ВИЧ, что составило 70,5% от числа зарегистрированных случаев.

За период эпидемиологической ситуации с 1987 по 2015 г. из когорты инфицированных ВИЧ от различных

причин умерли более 200 тыс. человек (по данным, представленным субъектами РФ и Росстатом).

С 2006 г. отмечается стойкий рост заболеваемости ВИЧ-инфекцией в среднем на 10% в год (с разбросом показателей от 6 до 16% в год). В 2015 г. зарегистрировано 100 220 новых случаев выявления антител к ВИЧ, что составило на 7607 случаев (7,6%) больше, чем в 2014 г. Заболеваемость в 2015 г. составила 68,6 случая на 100 тыс. населения (по данным Европейского бюро ВОЗ, этот показатель по России в 2013 г. составлял 56 случаев на 100 тыс. населения, в то время как средний показатель по Европе — 16 случаев на 100 тыс. населения). Наибольшее число случаев ВИЧ-инфекции регистрируется у лиц в возрасте 25—44 лет. Важно отметить, что 13,3% новых случаев выявляются на поздних стадиях, с наличием сочетанных инфекций, таких как активные формы туберкулеза, гепатиты В и С, инфекции, передаваемые половым путем.

Распространенность ВИЧ-инфекции на территории страны существенно различается в разных регионах. Более 50% новых случаев ВИЧ-инфекции, регистрируемых в стране, обеспечивают 22 субъекта РФ. В этих регионах распространенность ВИЧ-инфекции в 2 раза превышают среднероссийский показатель. Самая высокая распространенность ВИЧ-инфекции в 2015 г. зарегистрирована в Свердловской, Кемеровской, Иркутской, Самарской, Ульяновской и Ленинградской областях, Ханты-Мансийском автономном округе, Пермском крае. Необходимо отметить, что географическое расположение наиболее пораженных ВИЧ-инфекцией регионов совпадает с основными маршрутами наркотрафика в стране.

Среди путей передачи инфекции в последние годы в России преобладает парентеральный (через кровь) путь заражения (57,3% случаев в 2014 г.). В то же время на протяжении последних 10 лет наблюдается тенденция к увеличению доли гетеросексуального пути передачи, составившего 40,3% (в 2014 г.), т.е. в эпидемиологическую ситуацию вовлекаются социально благополучные слои населения.

Для сравнения в США и странах ЕС в структуре путей передачи инфекции преобладают гомо- и гетеросексуальный путь передачи, а на парентеральный путь передачи ВИЧ-инфекции приходится 6,5—7,5%. В странах БРИКС заражение инъекционным путем составляет от 5,9 до 10% (в ЮАР 10%, в Китае 6,3%, в Индии 7,1%, в Бразилии 5,9%).

Это подчеркивает особенности эпидемиологической ситуации в нашей стране и показывает необходимость изменения популяционных подходов в борьбе с ВИЧ-инфекцией путем усиления внимания к отдельным социальным группам с высоким риском заражения (потребителям инъекционных наркотиков, лицам, практикующим рискованное сексуальное поведение, гражданам, находящимся в учреждениях системы ФСИН России и др.).

За весь период эпидемиологической ситуации, включая 2015 г., в России от всех ВИЧ-инфицированных матерей родились 145 287 детей, из них у 8794 (6,1%) подтверждена ВИЧ-инфекция. В 93,9% случаев родились здоровые дети, что отражает эффективность профилактики вертикальной передачи ВИЧ.

С 2006 по 2015 г. риск вертикальной передачи ВИЧ-инфекции снизился с 10,5, до 2,2% за счет высокого охвата ВИЧ-инфицированных беременных и новорожденных профилактикой вертикальной передачи ВИЧ-инфекции в период беременности — 89%, в период родов — 93%, охват профилактикой новорожденных детей — 99,5%.

Полученные результаты позволили России войти в число передовых стран по эффективности профилактики вертикальной передачи ВИЧ-инфекции. В 2015 г. на ВИЧ обследованы 30 054 969 граждан РФ, а также около 2 млн иностранных граждан (преимущественно трудовых мигрантов из стран СНГ). Заболеваемость мужчин ВИЧ-инфекцией в РФ в 2 раза превышает заболеваемость женщин. Однако с 2005 г. доля женщин среди ВИЧ-инфицированных увеличилась более чем в 2,5 раза, и в 79% случаев они заражаются при гетеросексуальных контактах.

Средняя частота выявления ВИЧ у россиян составила 4,2 на 1000 иммуноблоттингов. Вместе с тем среди лиц, входящих в группы риска, частота существенно выше: среди больных наркоманией 51,5 на 1000 иммуноблотингов, среди лиц, находящихся в местах лишения свободы, 31,1 на 1000 иммуноблоттингов.

Одним из важнейших направлений работы по предупреждению распространения ВИЧ-инфекции является информирование населения через проведение масштабных коммуникационных кампаний. В 2013 и 2014 гг. на эти цели в виде субсидий регионом предоставлялось по 160 млн рублей, в 2015 — 370 млн рублей, в 2016 — 329,58 млн рублей [1]. По сообщению акад. В.В. Покровского, в 2016 г. препаратами высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) обеспечено 200 тыс. из 1 млн инфицированных в РФ [2, 3]. Медицинская служба РФ должна быть готова к увеличению заболеваемости СПИДом в стране. Общеобразовательные программы по ВИЧ-инфекции должны найти существенное место в программах вузовского и последипломного образования врачей.

В 1996 г. приказом Департамента здравоохранения г. Москвы утвержден список больниц города, куда направлялись ВИЧ-инфицированные больные по профилю вторичного заболевания IVB стадии: с диагнозом туберкулез больные направлялись в специально выделенные для этой категории больных отделения в крупных противотуберкулезных стационарах. Нейрохирургия и опухоли головы и шеи — в ГКБ №36 и т.д. В ГКБ №60 выделены койки в гематологическом, проктологическом и ЛОР-отделениях.

Сведения об авторах:

Туманова Марина Викторовна — врач-гематолог высшей категории, зав. отд-нием онкогематологии и вторичных иммунодефицитных заболевании

Чистякова Анастасия Валерьевна — врач-гематолог, аспирант каф. госпитальной терапии

Дудина Галина Анатольевна — к.м.н., с.н.с. отд. онкогематологии и вторичных иммунодефицитных заболеваний

Дубницкая Марина Геннадьевна — врач-гематолог высшей категории

Олег Викторович Мухин — к.м.н., врач-гематолог высшей категории

Сергеева Елена Павловна — врач-гематолог

Контактная информация:

Пивник Александр Васильевич — проф., д.м.н., засл. врач РФ, рук. отд. онкогематологии и вторичных иммунодефицитных заболеваний; e-mail: pivnikav@gmail.ru

В 2014 г. ГКБ №60 и ЦНИИ гастроэнтерологии ДЗ Москвы объединены в Московский клинический научный центр ДЗМ (МКНЦ, www.mknc.ru), где продолжает работу отдел онкогематологии и вторичных иммунодефицитных заболеваний.

Материалы и методы

Госпитализация проводится в плановом порядке по направлению гематологов и лечебных учреждений города и страны с диагнозом лимфомы, установленным гистологически и иммуногистохимически. Все больные проходят исследования в Московском городском центре профилактики и борьбы со СПИД Департамента здравоохранения Москвы (МГЦ СПИД) и инфекционной клинической больнице №2 (ИКБ №2), где устанавливается диагноз ВИЧ-инфекции с серологическим подтверждением по реакции иммуноблотта, определению вирусной нагрузки в полимеразной цепной реакции и подсчетом количества лимфоцитов CD4 в крови. Большинство больных получают ВААРТ. Всем больным определяется стадия лимфомы по Ann-Arbor — Cotswold's с выполнением эндоскопических исследований (фиброгастродуоденоскопия, колоноскопия, бронхоскопия), компьютерная томография (КТ) и ультразвуковое исследование грудной клетки и брюшной полости. В соответствии с морфологическим и иммуногистохимическим диагнозом, стадией лимфомы назначаются курсы полихимиотерапии (ПХТ) на фоне ВААРТ. Существенных отрицательных реакции при такой сочетанной терапии не отмечено. В ряде наших статей с 2006 г. изложены основные положения по ведению гематологических больных с ВИЧ-инфекцией [4—10].

Основные причины смерти больных вторичными заболеваниями (В20—24 по МКБ-10) по данным ИКБ №2 Москвы [11—13] представлены на **рис. 1**.

Эпидемиология ВИЧ-инфекции совпадает с эпидемиологией вирусных гепатитов С и В. Около 75% наших больных коинфицированы вирусами гепатита С (HCV) и гепатита В (HBV). Основной путь заражения — внутривенное введение наркотиков одним шприцем для нескольких человек. Далее следует гетеросексуальный путь заражения и реже гомосексуальный у мужчин.

До последнего времени используется определение прогрессирующей стадии ВИЧ-инфекции как СПИД (синдром приобретенного иммунодефицита, AIDS — acquired immunodeficiency syndrome). СПИД — комплекс известных заболеваний, возникающих в условиях жестокого Т-клеточного CD4 иммунодефицита, вызываемого ВИЧ. При норме более 800 кл/мкл у наших больных это количество менее 200 кл/мкл и нередко менее 50 кл/мкл. Это показатель грубого снижения Т-клеточного иммунитета, который контролирует защиту организма от туберкулеза, оппортунистических инфекций и лимфом. По аналогии с грозным синдромом миелотоксического агранулоцитоза после ПХТ этот феномен мы обозначаем как CD4 Т-клеточный алимфоцитоз, который является признаком неблагоприятного прогноза.

Изначальное определение ВИЧ-инфекции в поздней стадии (СПИД, AIDS), все реже употребляется в научной литературе, уступая определению «стадия вторичных иммунодефицитных заболеваний IVB» по В.В. Покровскому. И это верно, поскольку практически все гематологические заболевания без ВИЧ-инфекции, включая лимфомы, протекают с В- и Т-клеточным иммунодефицитом.

Термин «неходжкинские лимфомы» также устарел; он описывает ситуацию, при которой лимфогранулематоз или лимфома (болезнь) Ходжкина (ЛХ) морфологически описан наиболее полно в отличие от большой группы других лимфом, которые квалифицировались по-разному: высокой или низкой степенью злокачественности, лимфомы серой зоны и пр. Теперь все лимфомы охарактеризованы полнее, носят четко очерченные морфологические, иммуногистологические, молекулярно-генетические рамки, с адаптированной к каждой нозологии ПХТ. По классификации ВОЗ различают более 20 вариантов лимфом [14], поэтому вместо устаревшего термина «неходжкинские лимфомы» следует пользоваться современной классификацией лимфом ВОЗ (2008 г.), в которой этот термин отсутствует. ЛХ занимает свое место в ряду зрелоклеточных В-лимфом.

В последних рекомендациях по диагностике ЛХ признана необязательной трепанобиопсия подвздошной кости, а тем бо-

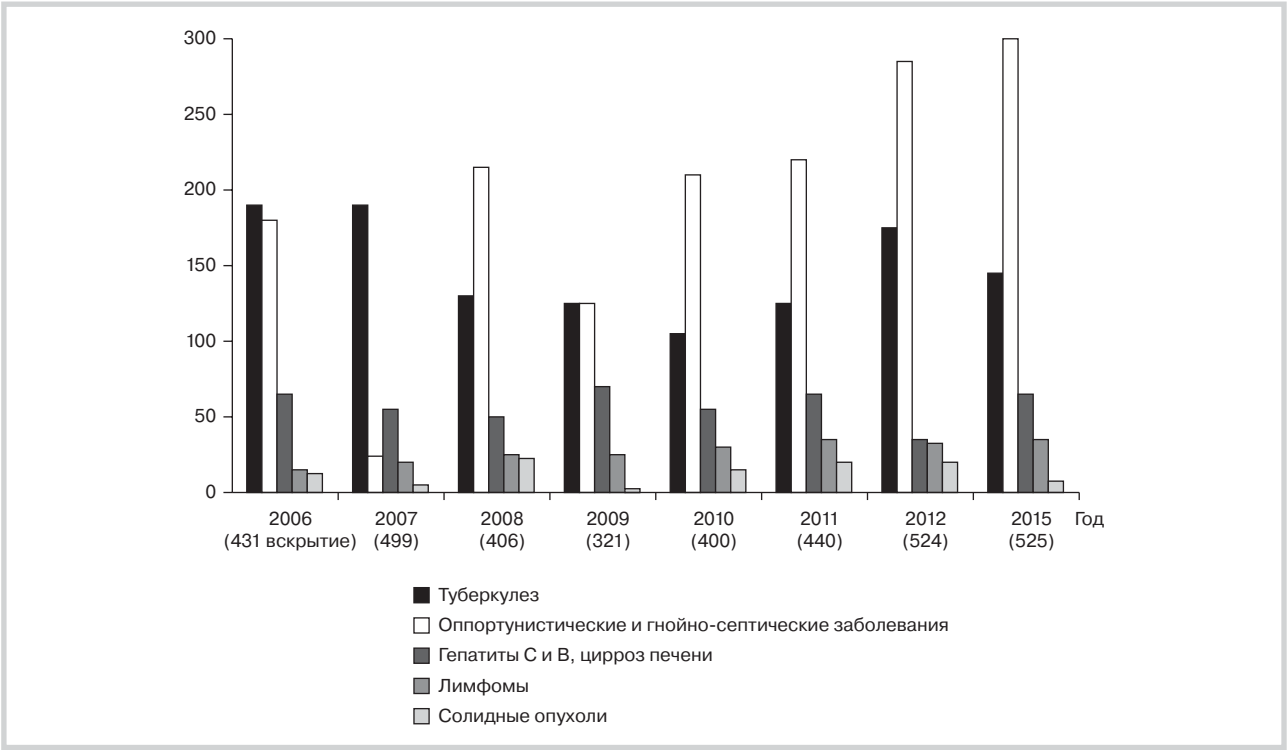


Рис. 1. **Причины смерти больных ВИЧ-инфекцией в стадии вторичных заболеваний IVB по Москве [11—13].**

лее, стернальная пункция, поскольку вовлечение костного мозга (КМ), костей не является неблагоприятным прогностическим признаком и не влияет на частоту достижения и длительности полной ремиссии. Напротив, при рецидивах трепанобиопсия всегда обязательна, так как в случаях вовлечениях КМ прогноз всегда фатален.

Здесь уместно замечание по определению стадий ЛХ, когда поражение КМ, костей, относится к IV стадии заболевания. По данным ряда авторов [15, 16], вовлечение КМ по результатам двусторонней трепанобиопсии у первичных больных составляет 14 и 12%, а по результатам ПЭТ/КТ — 54% [17]. Однако КМ, лимфоидная ткань относятся к одной системе, в то время как IV стадия подразумевает поражение паренхиматозных органов, не относящихся к системе кроветворения, поэтому разумно относить поражение КМ, костей при первичном определении стадии к III.

ВИЧ-ассоциированные лимфомы почти все В-клеточные и агрессивные. Лейкемизация лимфом встречается крайне редко, обычно при лимфоме Беркитта (ЛБ). Характерно резкое снижение содержания Т-лимфоцитов CD4 — менее 200 клеток в 1 мкл крови. Т-клеточные лимфомы встречаются значительно реже В-клеточных, протекают тяжело, редко достигаются ремиссии. Миелоидные опухоли, включая острые лейкозы (ОЛ), также встречаются крайне редко и трактуются как совпадения заболеваний у молодых — острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) и ВИЧ-инфекция. Солидные опухоли также относятся к нечастым опухолям, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. Среди инфицированных больше мужчин, чем женщин. Средний возраст 30 лет. Срок инфицирования вне ВААРТ от 5 до 16 лет. В настоящее время поступают больные, инфицированные в конце 90-х — в начале 2000-х. Большинство больных поступают в IIIB—IVB стадии болезни по лимфоме и IVB стадии вторичных заболеваний по ВИЧ-инфекции. Изредка поступают больные в терминальной V стадии инфекции, когда противоопухолевая ПХТ невозможна. Тем не менее используется любая возможность для проведения такой терапии на фоне ВААРТ и массивной сопроводительной терапии. При сочетании туберкулеза и лимфомы проводится перемежающая терапия в противотуберкулезной больнице и в нашем отделении с проведением всех 6 курсов ПХТ. В случаях развития острой почечной недостаточности больные переводятся в 52-ю ГКБ для проведения терапии, замещающей функцию почек. Видно, что число первичных больных за 5 лет увеличилось в 2 раза, с 15 до 29 человек, а число госпитализаций со 159 в 2011 г. до 171 в 2015 г. **(табл. 1).** Несмотря на увеличение числа ВИЧ-инфицированных больных — на 300 случаев в день и 100 000 в год по стране — число случаев с IVB стадией болезни существенно не увеличивается. Мы находим объяснение этому несовпадению в том, что такие больные концентрируются в местных инфекционных отделениях по стране с диагнозом ВИЧ-ассоциированная лимфаденопатия. Биопсия увеличенных лимфатических узлов (ЛУ) им не проводится, диагноз лимфом не устанавливается, и они умирают от оппортунистических инфекций, внелегочного туберкулеза, гепатитов/цирроза печени, гнойных септических осложнений после введения наркотиков.

Самая частая агрессивная лимфома у наших пациентов — диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) — 57 больных и 211 госпитализаций. Распределение по локализации: периферические, забрюшинные ЛУ, паренхиматозные органы (легкие, печень, почки), желудочно-кишечный тракт — ЖКТ (желудок, двенадцатиперстная кишка, тонкая и толстая кишка), лимфомы полости рта и околоносовых пазух, первичные лимфомы средостения, экстрадуральные лимфомы оболочек спинного мозга, яичек, яичники, матка, первичная лимфома центральной нервной системы (ЦНС). Большинство больных поступали в IIIB—IVB стадии болезни с развернутой клинической картиной IV В стадии ВИЧ-инфекции: 6—16 лет инфицирования без ВААРТ с низким содержанием клеток CD4 (менее 200, не редко менее 50 клеток) и высокой вирусной нагрузкой (сотни тысяч и миллионы копий ВИЧ в 1 мл крови). Почти 75% наших больных коинфицированы HCV и/или HCB, что осложняет проведение полноценной ПХТ. Терапия, включала предфазу (циклофосфан 200 мг/м^2 и дексаметазон 20 мг/м^2 в 1—5-й день), с последующим проведением 6 курсов R-CHOP-E или R-EPOCH — 4-суточное введение препаратов. При вовлечении глоточного кольца Вальдейера, тестикул с массивной шейной лимфаденопатии проводилась профилактика нейролейкемии введением стандартных доз 3 препаратов (дексаметазон 4 мг, цитозар 30 мг, метотрексат 15 мг) в каждом курсе. При неудовлетворительном ответе на ПХТ после 2-го курса ПХТ менялась на DHAP, DexaBEAM, GemOx. При локальной остаточной опухоли мы прибегали к ее удалению и/или лучевой терапии.

Чрезвычайно ответственным является ведение больных лимфомами ЖКТ, поскольку существует угроза хирургических осложнений — перфорация, пенетрация, кровотечение, обтурация. Это зависит от соблюдения правил ПХТ — не болюсное введение R-CHOP-E, но 96-часовое беспрерывное введение R-EPOCH. Соблюдение принципов festina lente («поспешай не торопясь», «тише едешь дальше будешь») предупреждает перфорацию полого органа, экстренную операцию с резекцией пораженного участка. В нашей клинике вслед за предфазой, до курса R-EPOCH, мы проводим 5-дневный курс CVP, что ведет к медленному сокращению опухоли и предотвращению перфорации. В настоящее время мы не встречаем перфорации полого органа за время ПХТ, исключая случаи запущенного опухолевого поражения, когда возникает пенетрация опухоли дна желудка в левую плевральную полость, в селезенку, в кишку. В этих случаях хирургическое пособие невозможно, а ПХТ крайне затруднительна.

Следует отметить, что диагностическая лапаротомия/лапароскопия с обнаружением конгломерата ЛУ с вовлечением полого органа не должна приводить к обширным резекциям органов ЖКТ, но ограничиться качественной достаточно объемной биопсией опухолевого ЛУ, поскольку последующая ПХТ отменяет большие калечащие операции (гастрэктомия, гемиколэктомия). Мы встречали пациентов с ДВКЛ после большой операции удаления части пищевода, гастрэктомии, трансверзэктомии и спленэктомии.

Эндоскопический и ультразвуковой контроль проводится после каждых 2 курсов ПХТ. К лучевой терапии после ПХТ мы прибегаем редко. Полнота ремиссии тестируется по результатам ПЭТ/КТ через 4—6 нед после завершения ПХТ.

ЛБ установлена у 31 больного (110 госпитализаций). Большинство больных обратились за медицинской помощью в IVB стадии ВИЧ-инфекции вскоре за резким ухудшением общего состояния, с массивной опухолью периферических и экстранодальных очагов, при низком содержании клеток CD4, с высокой вирусной нагрузкой, коинфекцией с нелеченым гепатитом — чаще С. Диагноз лимфомы подтверждался типичной морфологической и иммуногистохимической картиной, в редких случаях проводилось подтверждение с помощью FISH по cMYC. На фоне ВААРТ, назначенной инфекционистом СПИД-центра, после предфазы проводились 3 блока АС или АВ (всего 6 курсов) вместе с сопроводительной терапией. Нередко при неэффективности блоков АС или АВ прибегали к программам DHAP, DEXA-BEAM, лучевой терапии на очаги резистентной опухоли. При вовлечении полого органа (желудок, кишечник) после предфазы проводили курс CVP для профилактики перфорации и перитонита.

Недавно появились сообщения о том, что частота ЛХ у ВИЧ-инфицированных больных возрастает с 8% вне ВААРТ до 17% на фоне ВААРТ, причем в первые 6 мес после начала терапии. Это объясняется увеличением числа Т-клеток CD4, которые в основном формируют лимфогранулему Ходжкина. Известно, что вялотекущий туберкулез у ВИЧ-инфицированных больных вне ВААРТ с назначением ВААРТ клинически резко ухудшается и может приводить к смерти. Это также объясняется включением возрастающего количества CD4 на фоне ВААРТ в туберкулезную гранулему, определяет тяжесть клинической картины. Поэтому введено правило: лечение туберкулеза и других оппортунистических инфекций должно предшествовать назначению ВААРТ, но не наоборот. Эти наблюдения объясняются развитием воспалительного синдрома восстановления иммунитета — IRIS (Immune reconstitution inflammatory syndrome). Именно этот подход к изучению патогенеза ЛХ обещает быть плодотворным.

ЛХ установлена у 29 больных (158 госпитализаций). Диагноз устанавливали на основании общепринятых критериев. Диагноз рецидива лимфомы всегда подтверждался гистологиче-

Таблица 2. **Сочетание ассоциированных с ВИЧ лимфом и вирусных гепатитов**

Нозология	Сочетание с вирусными гепатитами, %		
	HCV	HBV	HCV + HBV
ЛБ	35,2	—	11,7
ДВКЛ	44	4	—
ЛХ	20	3	6
Плазмобластная лимфома	44	—	—
Фолликулярная лимфома	—	25	—
Лимфоплазмоцитарная лимфома	33	—	—
Т-клеточная лимфома	25	25	—
Множественная миелома	100	—	—
Лимфома неуточненная	33	—	—

ски. Отличительной особенностью ЛХ у ВИЧ-инфицированных пациентов служит общий благоприятный прогноз и ответ на терапию, которые превышают эти показатели у не ВИЧ-инфицированных пациентов в общей популяции. У больных с этой патологией в отличии от ВИЧ-инфицированных больных агрессивными В-лимфомами, выявляются высокое содержание Т-клеток CD4 (более 500), смешанно-клеточный гистологический вариант болезни с высокой степенью коинфицирования вирусом Эпштейна—Барр. В большинстве случаев проводилась стандартная терапия ABVD, 6 курсов на фоне ВААРТ. Назначения лучевой терапии мы избегали, особенно при ПЭТ-положительной картине, регистрирующей полную ремиссию. Реже использовали курсы BEACOPP-2, BEACOPP-14, DHAB, DHAP, DexaBEAM в отсутствие ощутимого ответа после первых 2 курсов или прогрессии либо исходно массивной опухоли и В-симптомов. У 27 больных достигнута полная ремиссия, 2 больных умерли от инфекционных осложнений в период миелотоксического агранулоцитоза. Консолидация трудно полученной полной ремиссии высокодозной терапией с трансплантацией аутологичных стволовых клеток крови затруднительна в связи с отказом центров трансплантации от этой категории больных. Исключение составляет Институт детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой (проф. Б.В. Афанасьев). Длительное наблюдение и достаточное число больных выявляют большую эффективность терапии ЛХ в сравнении с неинфицированной популяцией больных.

Плазмобластная лимфома встретилась у 17 больных (55 госпитализаций). Плазмобластная лимфома крайне агрессивна, умерли почти все больные. Гепатитами инфицированы 44% больных. Плазмобластная лимфома поражала прежде всего мягкие ткани полости рта, околоносовые пазухи и кости лицевого черепа. Терапия включала R-CHOPE, бортезомиб, метотрексат, лучевую терапию.

Лимфома ЦНС выявлена у 5 больных, поступивших на госпитализацию 9 раз. После магнитно-резонансной томографии диагноз дифференцировали от токсоплазмоза — наиболее частой причиной объемного поражения ЦНС у ВИЧ-инфицированных больных. Диагноз лимфомы головного мозга всегда доказывается данными стереотаксической биопсии с морфологическим и иммуногистохимическим исследованием. Во всех случаях диагностирована ДВККЛ. Отличительной особенностью этой лимфомы является отсутствие экстракраниальных поражений, включая КМ. Терапия проводилась по протоколу TioCaTiMet с введением 4—15 г метотрексата с адекватной поддержкой кальция фолинатом [18]. Полная ремиссия со сроком наблюдения 5 лет достигнута у одного больного. Он получил все 6 курсов ПХТ, несмотря на развившийся бактериальный эндокардит. В последнее время всегда применяется темозоламид 1500 мг на 5-дневный курс в каждом из 6 курсов ПХТ и двухлетней поддержкой каждые 2—4 мес. Причинами смерти стали крайне запущенная IVB стадия ВИЧ-инфекции с низким содержанием CD4 и высокой вирусной нагрузкой, миелотоксический агранулоцитоз и развитие сепсиса.

Т-клеточная лимфома обнаружена у 4 больных, поступивших на госпитализацию 16 раз. Этот вариант лимфом встречается

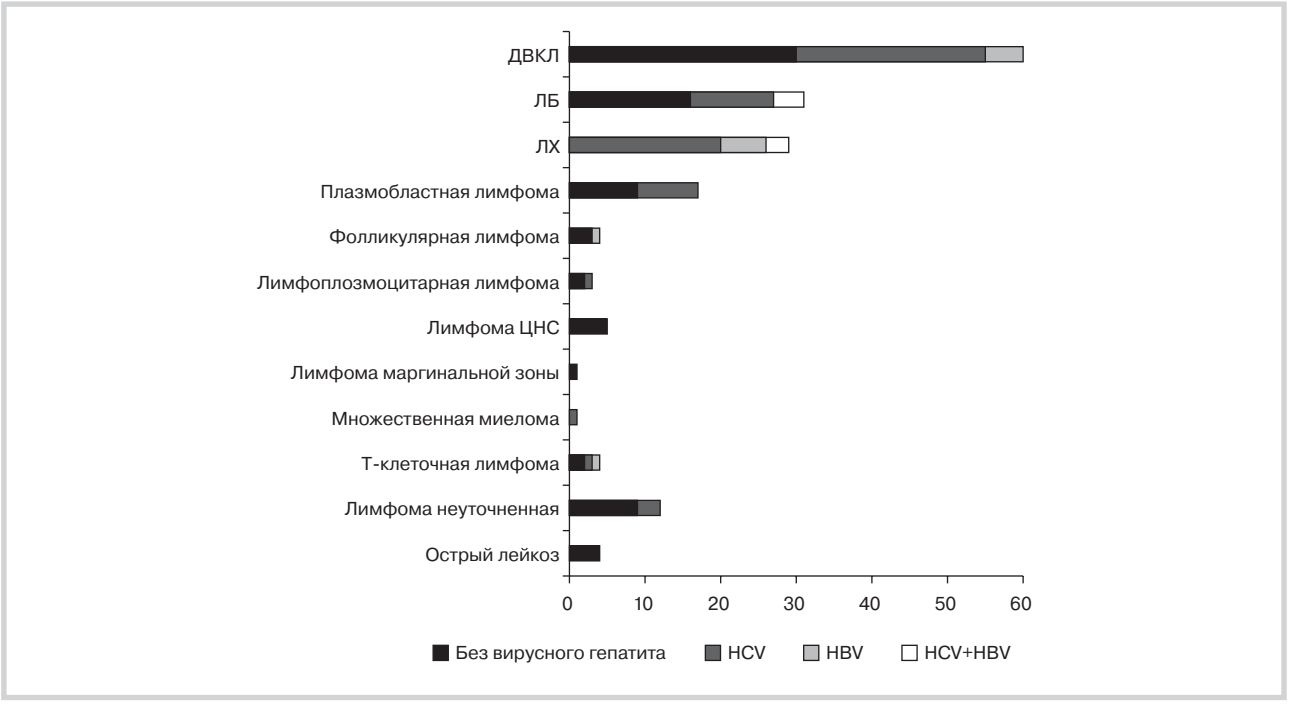


Рис. 2. **Больные лимфомами и гепатитами, ассоциированными с ВИЧ, в 2011—2015 гг.**

Таблица 3. **Распределение по полу и возрасту больных ВИЧ лимфомами и гепатитами**

Параметр	2011 г.		2012 г.		2013 г.		2014 г.		2015 г.	
Пол										
мужской	33 (71,7%)		28 (66,7%)		22 (66,7%)		27 (69,2%)		40 (72,7%)	
женский	13 (28,3%)		14 (33,3%)		11 (33,3%)		12 (30,8%)		15 (27,3%)	
Возраст, годы										
20—29										
М	Нет данных		4	7 (16,7%)	0	4 (12%)	1	3 (7,7%)	5	8 (14,5%)
Ж			3		4		2		3	
30—39										
М	22	34 (74%)	15	25 (59,5%)	12	18 (54,5%)	14	18 (46%)	19	26 (47,3%)
Ж	12		10		6		4		7	
40—49										
М	6	7 (15%)	4	5 (11,9%)	6	6 (18,2%)	9	11 (28,2%)	12	14 (25,5%)
Ж	1		1		0		2		2	
50—59										
М	3	3 (6,5%)	4	4 (9,5%)	4	5 (15,3%)	3	7 (18,1%)	3	5 (9%)
Ж	0		0		1		4		2	
60—69										
М	2	2 (4,5%)	1	1 (2,4%)		0		0	1	2 (3,7%)
Ж	0		0						1	

редко, протекает тяжело, рефрактерен к терапии по протоколам EPOCH, LMSD (кладрибин, метотрексат, циклофосфан, дексаметазон).

Фолликулярная лимфома III—IV цитологической стадии встретилась у 4 больных (7 госпитализаций). Клиническая картина характеризовалась массивным поражением забрюшинных ЛУ, печени, нередко с образованием полостей из-за распада опухоли. Терапия включала R-EPOCH, R-FMC, ПЭГ-интерферон-α — альгерон («Биокад», Россия). У всех больных получена полная ремиссия.

ОЛ определен у 4 больных, поступивших 10 раз (по одному больному с ОМЛ, биклональным лейкозом, острым промиелоцитарным и ОЛЛ). Полная ремиссия со сроком наблюдения 12 мес достигнута у больного острым промиелоцитарным лейкозом на протоколе AIDA. С учетом редких случаев ОЛ в сравнении с 170-кратным увеличением числа больных агрессивными лимфомами, лимфомами ЦНС, саркомой Капоши и молодого возраста пациентов предполагается совпадение ОЛ и ВИЧ-инфицирования, как и для миеломы, гистиоцитоза, МДС.

Лимфоплазмоцитарная лимфома наблюдалась у 3 больных (19 госпитализаций). Зрелоклеточная лимфома, рефрактерная к разнообразным схемам ПХТ, закончилась летальным исходом.

Лимфомы неуточненные встретились у 12 больных (35 госпитализаций). Диагноз установлен по стандартной гистологической картине биоптата ЛУ. По разным причинам иммуногистохимическое исследование не проводилось. Все опухоли отнесены к разряду агрессивных лимфом, больные получали терапию R-CHOPE или блоки AB или AC.

Множественная миелома, МДС, лимфома из клеток маргинальной зоны выявлены у единичных больных.

Умер в отделении 41 (24%) больной из 176. Причинами смерти явились исходное тяжелое состояние больных из-за большой массы опухоли, миелотоксический агранулоцитоз и сепсис, пневмонии, туберкулез (2 больных), печеночная недостаточность при циррозе печени в исходе гепатитов С и В.

Коинфекция ВИЧ с HCV и HBV стала важной проблемой, отягчающей как состояние больных, так и развитие осложнений при проведении ПХТ. Трудность в проведении интерфероновой терапии в сочетании с ламивудином сменились оптимизмом — появилась пероральная безинтерфероновая 3-месячная терапия, излечивающая вирусный гепатит С [19—21].

С момента регистрации первого противовирусного препарата прямого действия (ППДП) в 2013 г. началась совершенно новая эра в лечении больных гепатитом С. Результаты исследований, изучающих эффективность применения ППДП, таких как софосбувир, ледипасвир, симепревир и другие, у пациентов с коинфекцией ВИЧ+HCV, позволяют утверждать, что коинфекция ВИЧ более не ухудшает ответ на лечение вирусного гепатита С. К неоспоримым преимуществам использования ППДП относятся короткий срок развития устойчивого противовирусного ответа (менее 12 нед) и пероральная форма приема.

Предметом работы отдела онкогематологии и вторичных иммунодефицитных состояний стал разрабатываемый протокол включения противовирусной терапии в схему ПХТ. Приводим материалы по анализу пациентов в **табл. 2**, отражающей крайнюю актуальность вопроса лечения вирусных гепатитов у пациентов данной категории в свете такой распространенности коинфицирования **(рис. 2).**

В **табл. 3** приведено распределение больных по полу и возрасту. Видно, что на протяжении 5 лет (2011—2015 гг.) преимущественный возраст ВИЧ-инфицированных больных в нашем отделении составил 30—39 лет, при этом мужчины преобладают над женщинами более, чем в 2 раза. За последние два года (2014—2015 гг.) отмечена тенденция к росту числа больных в возрасте 40—49 и 20—29 лет.

Заключение

Представлена структура госпитализированных больных ВИЧ-инфекцией в стадии вторичных заболеваний IVB — больные ВИЧ-ассоциированными лимфомами и гепатитами. Как видно, почти все лимфомы — агрессивные В-клеточные с высоким уровнем коинфекции с гепатитами. Отмечен прирост заболеваемости ЛХ на фоне ВААРТ, что объясняется IRIS. Другие гемобластозы встречаются редко и, очевидно, отражают совпадение заболеваний — множественная миелома, ОЛ, гистиоцитоз легких. Число умерших от лимфом в сочетании с ВИЧ-инфекцией в Москве за последний 10 лет остается на одном уровне — 30 человек в год. При удачном стечении обстоятельств I—II стадии заболевания (контролируемая ВИЧ-инфекция с количеством Т-клеток CD4 более 200, невысокая активность печеночных ферментов, низкая

вирусная нагрузка по гепатитам позволяют получить полную ремиссию у большинства больных. Лечение больных с этими заболеваниями обусловливает необходимость массивной сопроводительной терапии и специализированной высококвалифицированной медицинской помощи.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Форма 61 Госкомстат МЗ РФ 2016.
2. *Вич-инфекция и СПИД: Национальное руководство*. Под ред. акад. РАМН Покровского В.В. Москва: Гэотар-Медиа; 2013.
3. Покровский В.В. Инфекция, вызываемая вирусом иммунодефицита человека, в России. *Терапевтический архив*. 2016;11(4):11.
4. Пивник А.В., Коровушкин В.Г., Пархоменко Ю.Г. и др. Дифференциальная диагностика лимфаденопатий при ВИЧ/СПИД. *Терапевтический архив*. 2006;4:28-32.
5. Пивник А.В., Пархоменко Ю.Г., Криволапов Ю.А. и др. Соматические проблемы ВИЧ-медицины: СПИД-ассоциированные лимфомы. *Онкогематология*. 2007;27(3):37.
6. Пивник А.В., Коровушкин В.Г., Туаева А.О., Петрова Е.В., Груздев Б.М., Ликунов Е.Б., Титов И.С. Тромбоцитопения при ВИЧ-инфекции. *Терапевтический архив*. 2008;75(7):80.
7. Пивник А.В., Серегин Н.В., Пархоменко Ю.Г., Ковригина А.М., Бердышева И.А., Груздев Б.М., Петрова Е.В., Ликунов Е.Б., Синицына М.Н. Герминогенные опухоли у больных СПИД. *Современная онкология*. 2008;22:24.
8. Пивник А.В., Серегин Н.В., Туманова М.В., Дубницкая М.Г., Пархоменко Ю.Г., Ковригина А.М., Тишкевич О.А., Ликунов Е.Б. Агрессивные лимфомы полости рта и придаточных пазух носа у больных СПИДом. Описание 9 случаев. *Онкогематология*. 2009;2(4):349-357.
9. Пивник А.В. Применение ритуксимаба у гематологических больных с ВИЧ-инфекцией *Клиническая онкогематология*. 2013;6(1)84-90.
10. Пивник А.В., Туманова М.В., Серегин Н.В., Пархоменко Ю.Г. Лимфомы у ВИЧ-инфицированных больных: обзор литературы. *Онкогематология*. 2014;7(3):264-277.
11. Пархоменко Ю.Г., Зюзя Ю.Р., Мазус А.И. *Морфологические аспекты Вич-инфекции*. М.: Литтерра; 2016.
12. Тишкевич О.А., Шахгильдян В.И., Пархоменко Ю.Г. Структура летальных исходов и патологчиеская анатомия у больных ВИЧ-инфекцией в Москве. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2004;4:42-46.
13. Ермак Т.Н., Кравченко А.В., Шахгильдян В.И. Анализ причин летальных исходов больных ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации. *Инфек. бол*. 2010;3:19-20.
14. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France: IARC Press; 2008:439.
15. Peter M Mauch, James O Armitage, Volker Diehl, Richard T Hoppe, Lawrence M Weiss. *Hodgkin's Disease* eds. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
16. Расстригин Н.А. *Альтернирующая полихимиотерапи лимфогранулематоза:* Дис. М. 1999.124.
17. Zwarthoed Colette, El Galaly TC, Canepari M, et al. Prognostic value of bone marrow tracer uptake pattern in baseline PET scan in Hodgkin Lymphoma: results from an International Collaborative Study. *Journal of Nuclear Medicine*. 2017;116:184-218. https://doi.org/10.2967/jnumed.116.184218
18. Пивник А., Звонков Е., Губкин А., Джумабаева Б., Строяковский Д., Моисеева Т., Чернова Н. Терапия экстранодальных лимфом (первичная лимфома желудка, первичная лимфома ЦНС) и первичной крупноклеточной лимфомы средостения в ГНЦ РАМН Мат. *II междунар. Научно-практ. конфер."Болезнь Ходжкина (лимфогранулематоз) Hodgkin,s disease"* июнь, 2001, с.44-48, Петрозаводск.
19. Pei SN, Chen CH, Lee CM et al. Reactivation of hepatitis B virus following rituximab-based regimens: a serious complication in both HBsAgpositive and HBsAg-negative patients. *Ann Hematol*. 2010;89:255-262. https://doi.org/10.1007/s00277-009-0806-20
20. Matsue K, Kimura S, Takanashi Y et al. Reactivation of hepatitis B virus after rituximab-containing treatment in patients with CD20-positive B-cell lymphoma. *Cancer.* 2010;116(20):4769-4776. https://doi.org/10.1002/cncr.25253
21. Jean-Michel Pawlotsky et al. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *Journal of Hepatology*. 2017;66:153-194.

Поступила 16.03.17