

УДК: 616.411–006.441: [616.98:578.828.6HIV]:612.017.1

## НЕХОДЖКИНСКАЯ ЛИМФОМА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННОГО ПАЦИЕНТА КАК ПРОЯВЛЕНИЕ СИНДРОМА ПЕРЕСТРОЙКИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Н.В. Матиевская<sup>1</sup>, к.м.н., доцент; В.М. Цыркунов<sup>1</sup>, д.м.н., профессор;  
Н.И. Прокопчик<sup>1</sup>, к.м.н., доцент; М.Г. Зубрицкий<sup>2</sup>, к.м.н.;  
О.П. Чайковская<sup>3</sup>

1 - УО «Гродненский государственный медицинский университет»

2 - УЗ «Гродненское областное патологоанатомическое бюро»

3 - УЗ «Гродненская областная клиническая больница»

*Представлен редкий случай неходжкинской лимфомы, который возник у ВИЧ-инфицированной пациентки через 2 месяца антиретровирусной терапии. Вирусная нагрузка ВИЧ в результате терапии снизилась до неопределяемой, что позволило квалифицировать данный случай как проявление синдрома перестройки иммунной системы.*

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, неходжкинская лимфома, антиретровирусная терапия, синдром перестройки иммунной системы

*A rare case of Non-Hodgkin Lymphoma in a HIV-infected female patient which had appeared 2 months after the antiretroviral treatment is described. Viral load of HIV was decreased to undetectable level which gave te possibility to classify the case as immune reconstitution syndrome.*

**Key words:** HIV, Non-Hodgkin Lymphoma, antiretroviral treatment, immune reconstitution syndrome.

### Актуальность

Неходжкинская лимфома (НХЛ), наряду с саркомой Капоши (СК) и инвазивным раком шейки матки (ИРШМ), относится к наиболее распространенным СПИД-ассоциированным опухолям (САО). Внедрение высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) привело к значительному снижению частоты САО у ВИЧ-инфицированных пациентов. Несмотря на то, что летальность от НХЛ у пациентов, получающих ВААРТ, снизилась более чем в 10 раз, эта опухоль продолжает оставаться наиболее распространенной СПИД-ассоциированной опухолью ВИЧ-инфицированных пациентов в индустриально развитых странах мира в настоящее время. В эру ВААРТ прогноз для жизни пациентов с НХЛ остается неблагоприятным, так как средняя продолжительность жизни при системной НХЛ составляет 6–20 месяцев. Летальность в результате НХЛ составляет 11–15% от всех причин смерти ВИЧ-инфицированных пациентов и 23–30% среди СПИД-ассоциированных причин [2, 8].

Патогенез развития НХЛ у лиц, получающих ВААРТ, связывают с возникновением синдрома перестройки иммунной системы (СПИС) в результате эффективной ВААРТ. В клинической практике СПИС диагностируется через некоторое время от начала ВААРТ и проявляется обострением инфекционных или неинфекционных заболеваний, имевших субклиническое (стертое) течение до начала терапии [1, 4]. Важной особенностью манифестации клинического синдрома, как проявления СПИС, является то, что он всегда возникает на фоне восстановления иммунитета, связанного с позитивным влиянием ВААРТ, приводящего к увеличению уровня CD4+ лимфоцитов и значительному снижению титра вирусной нагрузки [5, 6, 7]. В последних публикациях по СПИС подчеркивается, что снижение вирусной нагрузки ВИЧ в крови является более информативным диагностическим критерием СПИС, чем возрастание уровня CD4+ лимфо-

цитов [1].

Возникновение диффузной крупноклеточной НХЛ и лимфомы Беркитта, как проявление СПИС, связывают с активацией Эпштейн-Барр вируса (ЭБВ), приводящего к стимуляции В-лимфоцитов [2]. Факторами, предрасполагающими к возникновению НХЛ, считают длительно существующую «продвинутую» иммуносупрессию, низкие показатели CD4+лимфоцитов и высокий плазменный уровень вiremии ВИЧ перед началом ВААРТ [9].

В польском исследовании было представлено 12 случаев НХЛ у ВИЧ-инфицированных пациентов, 4 из которых были идентифицированы как СПИС на фоне эффективной ВААРТ. Средний срок возникновения НХЛ составил 36 недель после начала ВААРТ, при этом у всех пациентов установлены снижение вирусной нагрузки ВИЧ до неопределяемой в течение 15 недель терапии и прирост уровня CD4+ лимфоцитов в течение 16,5 недель ВААРТ. Заболевание имело прогрессирующее течение с летальным исходом во всех 4 случаях. Авторы пришли к выводу, что СПИС-ассоциированная НХЛ должна подзреваться во всех случаях появления генерализованной или локализованной лимфоаденопатии у ВИЧ-инфицированных пациентов при восстановлении иммунитета в результате ВААРТ [9].

Приводим собственное наблюдение клинически и гистологически верифицированного случая НХЛ у ВИЧ-инфицированной пациентки как проявление СПИС на фоне ВААРТ.

Диагноз коинфекции ВИЧ/ВГС у пациентки П. был установлен в 2006 г. в возрасте 25 лет. ВИЧ-инфекция была выявлена при обследовании в кожно-венерологическом диспансере в связи с диагностикой и лечением уреоплазмоза. Эпидемиологический анамнез позволил установить, что П. была инфицирована половым путем, приблизительно в 1999 г., в результате половых контактов с ВИЧ-инфицированным пациентом, умершим в 2001 г. В

2000 г. П. родила ребенка, у которого впоследствии в возрасте 10 лет была диагностирована врожденная ВИЧ-инфекция.

Общее состояние пациентки длительное время оставалось удовлетворительным. При постановке на учет по ВИЧ-инфекции был выставлен диагноз: ВИЧ-инфекция, I клиническая категория, асимптомная стадия, персистирующая генерализованная лимфоаденопатия (ПГЛ), хронический гепатит С (3а генотип), низкой активности.

Таким образом, основным клиническим проявлением ВИЧ-инфекции у пациентки было наличие ПГЛ, т.к. пальпировались множественные шейные, подмышечные, надключичные лимфоузлы размером до 1 см, безболезненные, подвижные, не связанные с подлежащими тканями. Хронический гепатит С клинически имел минимальную активность (размеры печени не увеличены, показатели АлАТ и АсАТ в пределах нормальных значений, при УЗИ отмечалась незначительно повышенная эхогенность печени), титр вирусной нагрузки ВГС –  $10^9$ . В апреле 2009 г. показатель CD4+ лимфоцитов составлял 170 кл/мкл (8,7%). Было решено госпитализировать пациентку для выполнения биопсии печени (БП) и решения вопроса о схеме стартовой терапии коинфекции ВИЧ/ВГС – ВААРТ или интерферонотерапии.

П. была госпитализирована в сентябре 2009 г. в инфекционную больницу г. Гродно. БП было решено не проводить в связи с удлинением времени свертывания по Ли Уайту и снижением уровня тромбоцитов до  $168 \times 10^9$ /л при нормальных показателях коагулограммы (АЧТВ 32,7 с, ПТИ – 14,9%, МНО – 0,95, фибриноген А – 2,2 г/л,  $\beta$ -этаноловая проба отрицат., тромбиновое время – 1,1 с.). Больная была обследована на сопутствующие инфекции: токсоплазмоз (методом ИФА) – иммуноглобулины М не выявлены, ЭБВ (латекс-тест) – иммуноглобулины М не выявлены; ДНК ВПГ 1 и 2 типов и ДНК ЦМВ (методом ПЦР) – не обнаружены. В общем анализе крови: лейкоциты –  $7,2 \times 10^9$ /л, эритроциты –  $3,82 \times 10^{12}$ /л, Нб – 124 г/л, палочкоядерные элементы – 7%, сегментоядерные элементы – 27%, эозинофилы – 2%, моноциты – 5%, лимфоциты – 59%, СОЭ – 25 мм/час. В биохимическом анализе крови от 03.09.09 отмечено незначительное повышение активности АсАТ – 48 Ед/л. Пациентке был выставлен диагноз: ВИЧ-инфекция, I клиническая категория, ПГЛ, АЗ (CD4+ – 170 кл./мкл), вирусная нагрузка ВИЧ была 50000 коп/мкл. Пациентке была назначена ВААРТ по схеме: дуовир + эфавир.

На фоне высокой приверженности пациентки к ВААРТ был отмечен вирусологический ответ на ВААРТ в виде снижения вирусной нагрузки ВИЧ до неопределяемого уровня, что было зафиксировано в феврале 2010 г.

Однако уже через 2,5 месяца от начала ВААРТ, в ноябре 2009 года, у пациентки появилось опухолевидное образование, размером до 8-10 см в подчелюстной области справа, деформирующее контур шеи за счет увеличенных в размене подчелюстных шейных лимфоузлов справа в виде конгломерата. Отмечалась отечность мягких тканей над лимфоузлами, окраска кожных покровов была не изменена. Пальпация указанной области была незначительно болезненна. Отмечалось также увеличение остальных групп шейных и подмышечных лимфоузлов до 2,5-3 см.

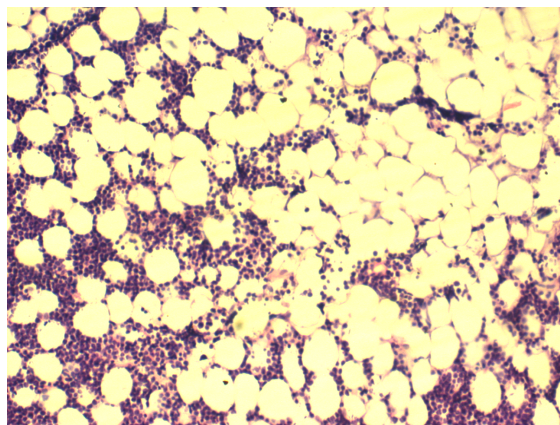


Рисунок 1 – Инфильтрация перинодулярной ткани опухолью. Окр.: гематоксилин и эозин  $\times 400$ .

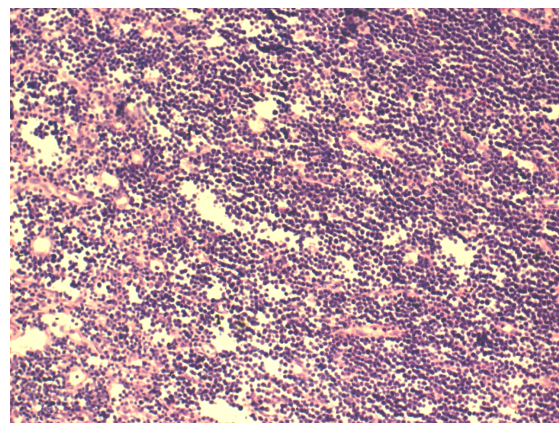


Рисунок 2 – Инфильтрация лимфатического узла опухолевыми клетками лимфоидного ряда. Окр.: гематоксилин и эозин  $\times 400$ .

Больной была выполнена операционная биопсия подчелюстных лимфоузлов в хирургическом отделении Лидского ЦРБ в ноябре 2009 г.

При гистологическом исследовании биоптата лимфоузла была верифицирована лимфосаркома (рисунки 1 и 2). Пациентка была проконсультирована онкогематологом в РНПЦ онкологии г. Минска. Установлен клинический диагноз: С85.0. Неходжжкинская лимфома 4 стадии. Нейтролейкемия. Была назначена цикловая ПХТ, которая проводилась в отделении гематологии ОКБ г. Гродно, куда пациентка неоднократно госпитализировалась с ноября 2009 по октябрь 2010 г.

При иммуногистохимическом исследовании клеточного состава опухоли обнаружена гетерогенность иммунофенотипа, не характерная для лимфосарком у ВИЧ-негативных пациентов (CD3(+), CD8(+), CD3a(-), CD45 Ro(+), CD79 alpha(+), BCL2(+), Ki67(+), CD5(+), CD20(-)). Данная особенность требует дальнейшего изучения и может быть связана с дисрегуляцией иммунной системы при восстановлении ее на фоне эффективной ВААРТ, проводящей к быстрому снижению вирусной нагрузки ВИЧ в организме инфицированного пациента, длительно находившегося в состоянии иммуносупрессии.

При очередной госпитализации в гематологическое отделение 10.01.2010 г. пациентка жаловалась на общую слабость, потливость, головокружение. Результаты обследования: в общем анализе крови выраженная панци-

топения: лейкоциты –  $0,51 \times 10^9$ /л, эритроциты –  $1,82 \times 10^{12}$ /л, Hb – 55 г/л, тромбоциты –  $30,6 \times 10^9$ /л, палочкоядерные элементы – 7%, сегментоядерные элементы – 27%, эозинофилы – 2%, моноциты – 5%, лимфоциты – 59%, СОЭ – 77 мм/час. В биохимическом анализе крови от 19.01.09 отмечено незначительное повышение активности АСАТ – 74 Ед/л.

Миелограмма: миелоциты – 14,0; палочкоядерные – 29,0; сегментоядерные – 20,0; эозинофилы – 0,9; моноциты – 4,7; лимфоциты – 20,3; плазматические клетки – 2,0; сумма клеток эритропоэза – 4,4; количество мегакариоцитов – умеренное; лейко-эритробластическое отношение 21,7/1. Костный мозг богат клеточными элементами.

Исследование спинномозговой жидкости (СМЖ) от 21.01.09 – цитоз  $700 \times 10^6$ /л, нейтрофилы – 3%, лимфоциты – 96%, моноциты – 1%, общ. белок – 0,86 г/л.

СМЖ от 06.02.2010 г. – цитоз  $6 \times 10^6$ /л, общ. белок – 0,68 г/л.

МСКТ головного мозга – косвенные признаки повышенного внутричерепного давления.

Проведено лечение: винкристин, доксорубин, циклофосфан, дексаметазон внутрь. Эндолумбально вводились метотрексат, цитарабин и дексаметазон. Сопроводительная терапия – ондасетрон, переливание эритроцитарной массы, антибактериальные препараты.

Состояние при выписке с положительной динамикой.

Больная прошла 4 курса системной ПХТ параллельно с ВААРТ. В связи с развитием анемии и панцитопении была изменена схема ВААРТ: вместо дуавира был назначен тенофовир и ламивудин.

В октябре 2010 г. состояние пациентки ухудшилось, развились значительная общая слабость, выраженная панцитопения, нарушение сознания. Пациентка была госпитализирована в гематологическое отделение, однако проводимая терапия была не эффективна. По настоянию родственников П. была выписана домой. Умерла 30.10.2010 г.

Таким образом, данный случай НХЛ у ВИЧ-инфицированной пациентки квалифицирован как СПИС, т.к. он соответствует существующим критериям:

- отсутствие клинических проявлений НХЛ до ВААРТ;
- возникновение НХЛ через 2,5 месяца ВААРТ при достижении вирусологического ответа на терапию, что подтверждено снижением уровня вирусной нагрузки ВИЧ до неопределяемого уровня в течение 4 месяцев терапии.

Исходя из анализа литературы, «предрасполагающими» факторами к возникновению НХЛ у данной пациентки можно считать длительно существовавшую ВИЧ-инфекцию, так как предполагаемый стаж заболевания составил 10 лет, коинфекцию вирусом гепатита С, низкий показатель CD4+ лимфоцитов при начале ВААРТ, быст-

рое снижение вирусной нагрузки ВИЧ. Необходимо отметить своевременную диагностику НХЛ в наблюдаемом случае, что позволило продлить жизнь пациентки на 11 месяцев после возникновения осложнения. К сожалению, в настоящее время прогноз для жизни в случае возникновения НХЛ у ВИЧ-инфицированных пациентов остается неблагоприятным.

Данный случай подчеркивает сложность мониторинга ВИЧ-инфицированных пациентов, необходимость учета многих факторов при назначении ВААРТ, важность кооперации специалистов разного профиля.

Выявленные иммуногистохимические особенности лимфосаркомы в данном клиническом исследовании подчеркивают сложность патогенеза НХЛ при СПИС у ВИЧ-инфицированных пациентов и необходимость дальнейшего изучения данной проблемы.

### Литература

1. Bucy, R. Pat Initial increase in blood CD4+ lymphocytes after HIV antiretroviral therapy reflects redistribution from lymphoid tissues // R. Pat Bucy, Richard D. Hockett, Cynthia A. Derdeyn et al. // J. Clin. Invest. - 1999. - N.103. P.1391-1398.
2. Bonnet F. Factors Associated with the Occurrence of AIDS-Related Non-Hodgkin Lymphoma in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy: Aquitaine Cohort, France // F. Bonnet, E. Balestre, R. Thiebaut et al. // Clinical Infectious Diseases. - 2006. - № 42. - P.411-417.
3. David, M. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): review of common infectious manifestations and treatment options / M. David, D.F. Willem, V. Annelies, F. Charles // AIDS Research and Therapy, 2007 - P. 4 - 9. // www.aidsrestherapy.com/content/4/1/9.
4. Shelburne, S. A. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy // S. A. Shelburne, F. Visnegarwala, J. Darcourt et al. // AIDS. - 2005. - Vol. 19, No 4. - P. 399-406.
5. Breton, G. Determinants of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in HIV Type 1-Infected Patients with Tuberculosis after Initiation of Antiretroviral Therapy // G. Breton, X. Duval, C. Estellat et al. // Clinical Infectious Diseases. - 2004. - N. 39. - P.1709-1712.
6. Jevtovic?, D.J. The prevalence and risk of immune restoration disease in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy // D.J. Jevtovic?, D. Salemovic?, J. Ranin et al. // 2005 British HIV Association HIV Medicine. - 2005. - N.6. - P.140-143.
7. Cepeda, L. Oral lesions and immune reconstitution syndrome in HIV+/AIDS patients receiving highly active antiretroviral therapy. Epidemiological evidence // L. Cepeda, A. Salobrena, K. Ortega et al. // Med Oral Patol Oral Cir Bucal. - 2008. - N.13(2). P.85-93.
8. Trends in the Incidence of Cancers among HIV-Infected Persons and the Impact of Antiretroviral Therapy: A 20-Year Cohort Study / N. Crum-Cianflone, K. Huppler Hullsiek, V. Marconi et al. // AIDS. - 2009. - № 23(1). P: 41-50.
9. Knysz, B. Non-Hodgkin's lymphoma as a rare manifestation of immune reconstitution disease in HIV-1 positive patients / B. Knysz, M. Kuliszkiwicz-Janus, M. Jelen et al. // Postepy Hig Med Dosw (online). - 2006. - Vol. 60. - P. 547-551.

Поступила 02.02.2011