

Агрессивные лимфомы полости рта
и придаточных пазух носа у больных
СПИДом. Описание 9 случаевА.В. Пивник [1], Н.В. Серегин [2], М.В. Туманова [2], М.Г. Дубницкая [2],
Ю.Г. Пархоменко [3], А.М. Ковригина [4], О.А. Тишкевич [3], Е.Б. Ликунев [5]**Aggressive lymphomas of oral cavity
and accessory nasal sinuses in AIDS
patients: 9 cases report**A.V. Pivnik [1], N.V. Seregin [2], M.V. Tumanova [2],
M.G. Dubnitzkaja [2], Yu.G. Parkhomenko [3],
A.M. Kovrigina [4], O.A. Tishkevich [3], E.B. Likunov [5]**SUMMARY**

Oral lymphomas are unusual in general hematological practice. We describe our 9 clinical cases of AIDS-associated lymphomas of oral cavity: plasmoblastic lymphoma — 4 pts, diffuse B-cell lymphoma — 3, Burkitt lymphoma — 2. Aggressive disease is characterized by low value of CD4+ T cells, high HIV viral load, coinfection with HIV and viral hepatitis C and B, initial involvement of oral cavity and accessory nasal sinuses, generalization. Treatment was conducted on background of intermittent highly active antiretroviral therapy (HAART). All patients received modified block chemotherapy NHL-BFM-90 — LB-M-04: predphase and 2 blocks of AC with Mabthera or without. Three patients achieved complete remission duration 6–24 months. Treatment failure in 6 pts was caused by poorest somatic status at presentation, disease progression, hepatitis C and B, low level of supportive care.

Keywords:

AIDS-related lymphomas, plasmoblastic lymphoma, block chemotherapy.

[1] Pirogov's National Medico-Surgical Center, Moscow

[2] Clinical Hospital №60, Moscow

[3] Clinical Infection Hospital №2, Moscow

[4] N.N. Blokhin Cancer Research Center, RAMS, Moscow

[5] Federal Center of pediatric hematology, oncology, immunology, Moscow

Контакты: pivnik@blood.ru

Принято в печать: 7 декабря 2009 г.

РЕФЕРАТ

Представлено описание 9 случаев агрессивных СПИД-ассоциированных лимфом: плазмобластная лимфома у 4 пациентов, диффузная В-крупноклеточная лимфома — у 3, лимфома Беркитта — у 2. Они характеризуются низким содержанием лимфоцитов CD4+, высокой вирусной нагрузкой, коинфекцией ВИЧ и гепатитами С и В, агрессивным течением, исходным поражением полости рта и придаточных пазух носа, генерализацией. Лечение проводилось на фоне интермиттирующих курсов высокоактивной антиретровирусной терапии. Использовалась модифицированная в ГНЦ РАМН NHL-BFM-90 блоковая программа — ЛБ-М-04 — предфаза и два блока АС с маб-терой или без. У 3 больных получена полная ремиссия продолжительностью 6–24 мес. Неудачи в лечении наших больных обусловлены прогрессией лимфомы, тяжелым соматическим статусом, вирусными гепатитами, недостаточностью сопроводительной терапии.

Ключевые слова

СПИД-ассоциированные лимфомы полости рта, плазмобластная лимфома, блоковая полихимиотерапия.

ВВЕДЕНИЕ

С каждым годом в мире растет число больных с ВИЧ-инфекцией. Эпидемиология ВИЧ аналогична таковой вирусных гепатитов С и В.¹ В западных странах основное число впервые инфицированных вначале приходилось на долю частых гомосексуальных контактов (промискуитет), но постепенно выявилась передача вируса от наркомана к наркоману при использовании одного шприца.² В России основным путем инфицирования ВИЧ является именно шприцевой.³ По данным Национальной программы профилактики СПИДа в США (UNAIDS),⁴ с 1980 по 2005 г. в мире зарегистрировано около 50 млн ВИЧ-инфицированных, включая 1 млн человек в России. За время эпидемии с 1980-х годов от ВИЧ-инфекции умерло 22 млн человек, в основном в Африке. По данным В.В. Покровского и соавт., в 1987–2006 гг. в России зарегистрировано 288 708 случаев ВИЧ-инфекции,

в 2008 г. число больных ВИЧ превысило 400 000.¹ На долю шприцевого пути передачи при внутривенном введении психотропных средств приходится 52%, доля гетеросексуальных контактов в инфицировании за последние 6 лет выросла в 5 раз: с 6% в 2001 г. до 34% в 2007 г.; доля гомосексуальных контактов составляет 0,4%.⁵ По данным МГЦ СПИД, в 2007 г. количество ВИЧ-инфицированных в Москве составило 23 000 человек. Ожидаемое количество ВИЧ-инфицированных в Москве в 2008 г. составило 40 000.⁶

В III стадии ВИЧ-инфекции возникает синдром приобретенного иммунодефицита человека (СПИД), который характеризуется появлением комплекса известных заболеваний, определяющего его характер и тяжесть: туберкулез, грибковые, бактериальные, вирусные, паразитарные инфекции, опухоли.⁷ По данным J.J. Goedert и соавт., с начала эпидемии СПИДа до введения высокоактивной антиретровирусной тера-

[1] Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова, Москва

[2] Городская клиническая больница №60, Москва

[3] Клиническая инфекционная больница №2, Москва

[4] РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

[5] ФНКЦ ДГОИ Росздрава, Москва

пии (ВААРТ) частота лимфом у ВИЧ-инфицированных лиц увеличилась в 168 раз по сравнению с общей популяцией.⁸ Введение ВААРТ с 1996 г. значительно увеличило продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных, уменьшилась заболеваемость и смертность от СПИД-ассоциированных заболеваний, поэтому агрессивные лимфомы чаще становятся первым проявлением СПИДа.⁹ В настоящее время доля лимфом в структуре СПИДа выросла с 4% в 1994 г. до 16% в 1998 г.¹⁰ По данным отечественных авторов, причиной смерти 7% больных СПИДом стали злокачественные лимфомы.¹¹ При СПИДе развиваются преимущественно агрессивные лимфомы, редко и чаще у пожилых выявляются зрелоклеточные лимфомы, включая хронический лимфолейкоз.

По данным А. Carbone,¹² среди агрессивных лимфом, ассоциированных со СПИДом (СПИД-лимфома), с поражением полости рта и придаточных пазух носа выделяют: диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВККЛ), плазмощитовидный вариант лимфомы Беркитта, внеполостной вариант первичной лимфомы полостей (ПЛП), плазмобластную лимфому полости рта. При этих вариантах лимфом часто обнаруживается инфицированность не только ВИЧ, но и вирусами Эпштейна—Барр и саркомы Капоши (HHV-8) (табл. 1).

Мы наблюдаем больных СПИДом с агрессивными лимфомами с 2002 г. (КИБ №2, МГЦ СПИД, гематологическое отделение ГКБ №60, Москва), амбулаторный прием осуществляется в медицинском центре «Диагност». Отмечено, что самая частая локализация агрессивных СПИД-лимфом — ЖКТ. Клиника агрессивных лимфом желудка и кишечника такая же, как в общей популяции, но, кроме того, часто проявляются инфекции, обусловленные СПИДом.¹³ Коинфекция ВИЧ и гепатитами С и В составила 85%, основной путь передачи инфекций — внутривенное введение психотропных средств одним шприцем и иглой сразу несколькими лицами, несмотря на доступность одноразовых комплектов.

Наблюдая 200 больных с агрессивными СПИД-лимфомами, мы обнаружили необычное, ранее не встречавшееся в таком количестве и так ярко проявлявшееся клинически поражение полости рта и придаточных пазух носа, побудившее нас к изучению данных литературы и публикации настоящего сообщения.

Первичная лимфома полостей (primary effusion lymphoma) — редкий тип лимфом, характеризуется выпотом в полостях тела (перикард, плевра, брюшная полость). В выпоте имеются клетки без одновременного обнаружения опухолевых масс. Опухолевые клетки сходны с иммунобластами и анапластическими клетками с не-В-, не-Т-фенотипом, экспрессируют CD45+, HLA-DR+, обнаруживаются маркеры плазматической дифференцировки: CD38, Vs38c, CD138; не отмечается экспрессии пан-В-клеточных антигенов: CD19, CD20, CD79a. Наряду с саркомой Капоши этот вариант опухоли связан с HHV-8. Недавно был описан солидный вари-

ант ПЛП, который по клеточному составу не отличался от классического типа,¹⁴ во всех случаях выявлялся HHV-8, в 30% — коинфекция ВИЧ и гепатитом С,¹⁵ преимущественно поражается ЖКТ.

Плазмобластная лимфома (ПБЛ) — редкий вариант СПИД-лимфомы, составляет 1% всех агрессивных СПИД-лимфом. Впервые в 1997 г. Н. J. Delecluse и соавт. описали подтип ДВККЛ при ВИЧ/СПИДе и классифицировали его как плазмобластную лимфому полости рта.¹⁶ У ВИЧ-негативных пациентов риск возникновения ПБЛ связан с иммуносупрессивной терапией после трансплантации органов и тканей. Медиана возраста составляет 30 лет, инфицирование вирусом Эпштейна—Барр обнаруживается у 60% больных, роль HHV-8 не доказана. Субстратом опухоли являются крупные клетки с морфологией иммунобластов и плазмобластов, как правило, с высокой митотической активностью. Опухолевые клетки имеют признаки плазмощитовой дифференцировки VS38c, CD38, MUM-1, CD138¹⁶ при отсутствии экспрессии CD45, CD20; вместе с тем нередко присутствует слабая экспрессия CD79a.¹⁷ При ПБЛ поражаются полость рта и придаточные пазухи носа, реже — другие органы и ткани, включая скелет. По данным S. D. Nasta, при проведении СНОР выживаемость составляет 75%,¹⁸ а при добавлении ритуксимаба (Мабтера) частота полных ремиссий достигает 80%. ВААРТ значительно улучшает прогноз.

В гематологическом отделении московской ГКБ №60 мы наблюдали 9 пациентов с агрессивными СПИД-лимфомами с поражением полости рта и придаточных пазух носа. При первичном исследовании по данным трепанобиопсии вовлечение костного мозга не выявлено ни у одного больного. Лечение ВИЧ почти у всех больных начато препаратами из МГЦ СПИД одновременно с лечением лимфомы и проводилось поочередно: пациенты получали ВААРТ в перерывах между курсами противоопухолевой химиотерапии. Использовались следующие схемы ПХТ: NHL-BFM-90 — три блока АВ, этот же модифицированный протокол — ЛБ-М-04,¹⁹⁻²² СНОР и СНОРЕ.

ЛБ-М-04 (ГНЦ РАМН) на основе модифицированного протокола NHL-BFM-90

Предфаза:

Циклофосфан 200 мг/м² в/в в 1–5-й день.
 Дексаметазон 20 мг/м² в/в в 1–5-й день.

Курс А:

Дексаметазон 10 мг/м² в/в в 1–5-й день.
 Доксорубин 50 мг/м² в/в в 3-й день.
 Винкристин 2 мг/м² в/в в 1-й день.
 Ифосфамид 800 мг/м² в/в с уретеоксаном в 1–5-й день.
 Метотрексат 1000 мг/м² в/в капельно за 4 ч в 1-й день, через сутки лейковорин 25 мг/м², 12 введений за 3 дня.
 Цитозар 150 мг/м² в/в в 4–5-й день.
 Вепезид 100 мг/м² в/в в 4–5-й день.

Люмбальные пункции с интратекальным введением трех препаратов (метотрексат 12 мг, цитозар 30 мг, дексаметазон 4 мг). Интервал 21 день.

Курс С:

Дексаметазон 10 мг/м² в/в в 1–5-й день.
 Вепезид 150 мг/м² в/в в 3–5-й день.
 Метотрексат 1 г/м² в/в в 1-й день с лейковорином.
 Винбластин 6 мг/м² в/в в 1-й день.
 Цитозар 1 г/м² в/в во 2–3-й день.
 Люмбальная пункция с введением трех препаратов.
 Дозы метотрексата в курсах А и С и дозы цитозара в курсе С вынужденно снижены из-за длительности и тяжести агранулоцитоза, коинфекции гепатитами С и В. Мабтера в дозе 375 мг/м² перед курсами А и С вводилась только одно-

Таблица 1. Частота обнаружения инфицированности вирусами Эпштейна—Барр (ЭБВ) и саркомы Капоши (HHV-8) у больных с ВИЧ-ассоциированными лимфомами¹²

ВИЧ-ассоциированные лимфомы	Частота обнаружения ЭБВ, %	Частота обнаружения HHV-8, %
Плазмощитовидный вариант лимфомы Беркитта	60	—
Плазмощитовидный вариант ДВККЛ	100	—
ПЛП	90	100
Внеполостной солидный вариант ПЛП	90	100
Плазмобластная лимфома полости рта	80	—
ДВККЛ, ассоциированная с HHV-8 и болезнью Кастлмана	—	100

му больному, у которого СПИД протекал без гепатитов. Агранулоцитозы продолжительностью от 3 до 10 дней развились у всех пациентов и купировались введением колониестимулирующих факторов. У 4 больных агранулоцитозы осложнились сепсисом с развитием полиорганной недостаточности и закончились летальным исходом. К ноябрю 2009 г. трое больных остаются в полной ремиссии.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Больной С.И., 27 лет, москвич, техник, не работает. Коинфекция ВИЧ и гепатитами С и В с 2003 г.; продолжительность жизни в группе риска — 5 лет. Путь заражения — шприцевой. В 2005 г. появились птоз правого века (рис. 1) и увеличение небной миндалины справа и лимфоузла на шее справа, кандидоз полости рта (рис. 2), элемент саркомы Капоши на стопе (рис. 3). Уровень Т-лимфоцитов CD4 — 162 клетки/мкл, вирусная нагрузка (ВН) — 19 500 копий/мл. ВААРТ назначена одновременно с диагнозом лимфомы — вирасепт, эпивир, зерит. МРТ головы: признаки объемного образования основания черепа с распространением на основную пазуху и наличием экстракраниального компонента в проекции носоглотки справа. Биопсия верхнешейного лимфоузла: ДВККЛ.

В крови: гемоглобин — 135 г/л, эритроциты — $3,7 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты — $3,3 \times 10^9$ /л, палочкоядерные — 3%, сегментоядерные — 45%, лимфоциты — 25%, моноциты — 15%, эозинофилы — 2%, тромбоциты — 189×10^9 /л, СОЭ — 30 мм/ч, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) — 340 ЕД/л. Проведен курс ПХТ по программе СНОРЕ, который осложнился агранулоцитозом и сепсисом, приведшим к гибели больного. На секции выявлены лимфома с поражением основания черепа, придаточных пазух носа и носоглотки, отек головного мозга с вклиниванием в большое затылочное отверстие. Агранулоцитоз: язвенно-некротический стоматит, субплевральные кровоизлияния в верхней доли легкого справа, субэпипи- и субэндокардиальные, субарахноидальное кровоизлияния в затылочной доле правого полушария.

Больной П.А., 30 лет, москвич, водитель, не работает. В 2002 г. при удалении зубов обнаружена опухоль левой верхнечелюстной пазухи (рис. 4); биопсия опухоли: плазмобластная лимфома. В ГКБ №33 проведена лучевая терапия вовлеченной области — СОД 20 Гр. Через 3 мес. рецидив; в ГКБ №81 впервые установлен диагноз ВИЧ-инфекции; продолжительность жизни в группе риска (наркомания) — 4 года.

Уровень Т-лимфоцитов CD4 — 66 клеток/мкл, Т-лимфоцитов CD8 — 708 клеток/мкл. ВН — 68 500 копий/мл. ВААРТ получал одновременно с установлением диагноза лимфомы. На КТ: атрофия головного мозга, объемное образование левой половины верхней челюсти. В крови: гемоглобин — 142 г/л, эритроциты — $4,8 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты — $6,2 \times 10^9$ /л, палочкоядерные — 1%, сегментоядерные — 45%, лимфоциты — 25%, моноциты — 15%, эозинофилы — 5%, тромбоциты — 240×10^9 /л, СОЭ — 17 мм/ч. Реактивация вируса Эпштейна—Барр по высоким показателям специфических IgG, IgM (РОИЦ, РАМН); иммунохимический анализ белков сыворотки крови и мочи (ГНЦ РАМН): альбумин — 56,7%, α_1 -глобулины — 3,9%, α_2 -глобулины — 8,7%, β -глобулины — 13,8%, γ -глобулины — 17,4%. IgG — 211 МЕ/мл, IgA — 485 МЕ/мл, IgM — 149 МЕ/мл. Моноклональной секреции не выявлено, обнаружено повышение уровня поликлонального IgA. Миелограмма: бласты — 0,8%, промиелоциты — 1%, миелоциты — 9,4%, лимфоциты — 11,2%, палочкоядерные — 21,2%, сегментоядерные — 27,6%, эозинофилы — 2%, базофилы — 0%, моноциты — 6,8%, плазматические клетки — 0,4%, эритрокарициты — 8,4%.



Рис. 1. Птоз правого века у больного СПИДом с диффузной В-крупноклеточной лимфомой полости рта



Рис. 2. Оппортунистические инфекции: кандидоз полости рта у больного СПИДом



Рис. 3. Элементы саркомы Капоши на стопе

Трепанобиопсия не выявила вовлечения костного мозга. Гистологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследования по старым блокам: плазмобластная лимфома.

Получил СНОР, но в связи с недостаточным клиническим ответом проведен курс EDHAP с цисплатином со значительным эффектом (рис. 5). Через несколько месяцев наступило прогрессирование. Получил дексаметазон в/в капельно в 1–5-й день, циклофосфан 3 г в/в капельно в 1-й день, метотрексат 8 г за 4 ч на 8-й день с лейковорином 25 мг через



Рис. 4. Плазмобластная лимфома левой верхнечелюстной пазухи у больного СПИДом

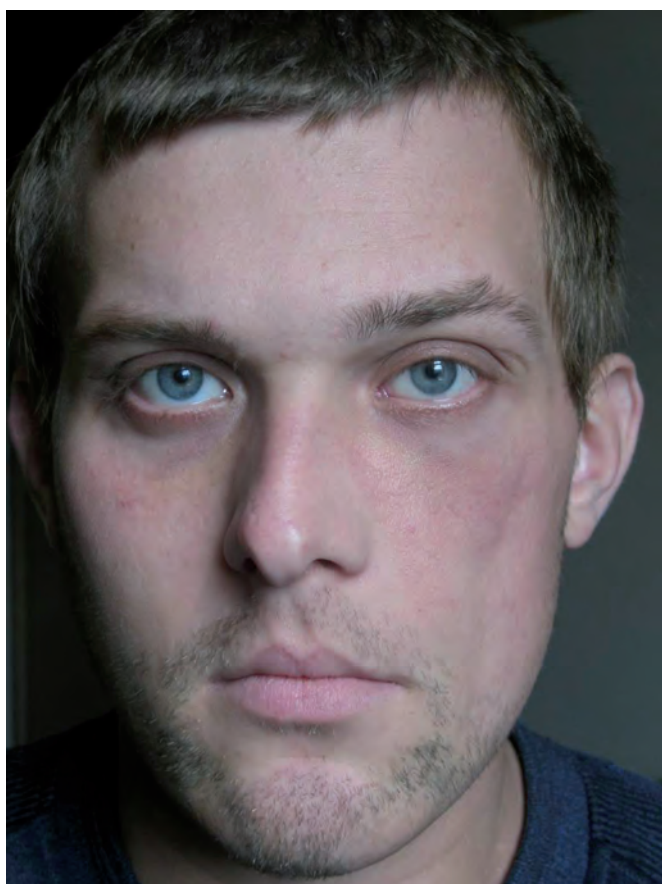


Рис. 5. Хороший эффект терапии EDNAP с цисплатином у больного с плазмобластной СПИД-ассоциированной лимфомой и поражением придаточных пазух носа

сутки, всего 12 введений. Далее курсы М2 с доксорубицином, ESHAP. Последнее введение алкерана 300 мг в/в капельно

также не привело к успеху. Смерть наступила от прогрессии на фоне агранулоцитоза и сепсиса. Секции не было.

Больной М.М., 30 лет, москвич, водитель, не работает. Коинфекция ВИЧ и гепатитом С с 2002 г., путь заражения — шприцевой, ВААРТ не получал. Весной 2008 г. поступил в ЛОР-отделение ГKB №60 с инфильтратом ротоглотки слева, терапия антибиотиками не привела к уменьшению опухоли. Больной по желанию семьи продолжил лечение в ЛОР-отделении ГKB №1, откуда по тем же причинам переведен в клинику «Нейровита», где вновь подтвержден диагноз ВИЧ-инфекции, больной переведен в КИБ №2. Уровень Т-лимфоцитов CD4+ составил 106 клеток/мкл. ВН — 83 400 копий/мл, назначена ВААРТ. В связи с ростом опухоли полости рта с переходом на гортань наложена трахеостома (рис. 6). Проведена биопсия опухоли с ИГХ-исследованием. Заключение: лимфома Беркитта.

При осмотре: кахексия, обширные язвенно-некротические поражения обеих голеней гнойно-воспалительного характера. Не передвигается самостоятельно из-за полиневрита. Большая опухоль ротоглотки с некрозом, увеличение подчелюстных лимфоузлов слева. На КТ: увеличение лимфоузлов в передневерхнем средостении до 6 см. В крови: гемоглобин — 80 г/л, эритроциты — $2,8 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты — $6,2 \times 10^9$ /л, палочкоядерные — 1%, сегментоядерные — 45%, лимфоциты — 25%, моноциты — 15%, эозинофилы — 5%, тромбоциты — 240×10^9 /л, ЛДГ — 200 ЕД/л. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) программы «Мультиплекс» (ГНЦ РАМН): в сыворотке крови ДНК вируса гепатита В, цитомегаловируса, парвовируса В19 не обнаружены. ДНК ВИЧ-1 в мононуклеарах венозной крови — 25 000 копий/1 млн клеток. Генотип вируса гепатита С — 3a, ВН — $2,8 \times 10^6$ копий/мл. УЗИ: умеренное увеличение печени и селезенки. Трепанобиопсия: костный мозг не вовлечен.

ВААРТ получал в перерывах между курсами ПХТ. Проведена ПХТ по модифицированной программе ЛБ-М-04 (ГНЦ РАМН). Агранулоцитоз с 6-го по 10-й день купирован введением лейкоцита. Развился трахеопищеводный свищ, поставлен назогастральный зонд, вскоре наложена гастростома. После восстановления показателей крови проведен курс С: мабтера 500 мг в 0-й день, дексаметазон 20 мг в/в в 1–5-й день, вепезид 200 мг в/в в 3–5-й день, метотрексат 1 г в/в в 1-й день с лейковорином, как в курсе А, цитозар 2 г в/в во 2–3-й день, люмбальная пункция с введением трех препаратов. Агранулоцитоз с 6-го по 11-й день купирован лейкоцитимом. Несмотря на сокращение массы опухоли, состояние больного прогрессивно ухудшалось, в мае 2009 г. наступила смерть на фоне полиорганной недостаточности.

Больной Е.С., 30 лет, москвич, слесарь, не работает. Антитела к ВИЧ и коинфекция гепатитами С и В с 1998 г. Путь заражения — шприцевой, ВААРТ не получал. С ноября 2006 г. появилась клиника левостороннего гайморита. С марта по апрель 2007 г. обследован в гематологическом отделении больницы им. С.П. Боткина, где выявлены экзофтальм слева, язвенно-некротическое поражение глотки. При КТ: мягкотканное образование в решетчатом лабиринте, левой глазнице, верхнечелюстной пазухе (рис. 7). Биопсия с ИГХ: массивная пролиферация крупных клеток типа иммунобластов, отдельные крупные многоядерные клетки CD20+, CD30+, CD68+ — иммунофенотип В-клеточной лимфомы с коэкспрессией CD30+. Поставлен диагноз ДВККЛ.

В крови: гемоглобин — 152 г/л, эритроциты — $4,8 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты — $2,2 \times 10^9$ /л, палочкоядерные — 1%, сегментоядерные — 45%, лимфоциты — 25%, моноциты — 15%, эозинофилы — 5%, тромбоциты — 240×10^9 /л, ЛДГ — 200 ЕД/мл. ВН — 257 000 копий/мл. Миелограмма: бласты — 1%, гранулоциты нейтрофильные — 45%, эозино-

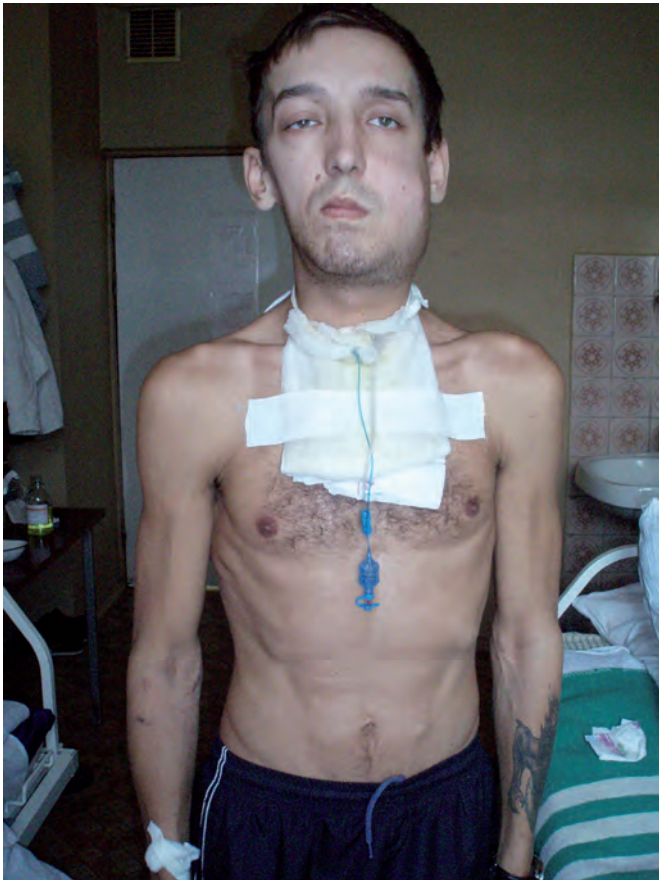


Рис. 6. Рост лимфомы Беркитта в полости рта с переходом на гортань, трахеостома у больного СПИДом

филы — 7%, лимфоциты — 10%, моноциты — 2%, плазматические клетки — 1%, эритрокариоциты — 25%. Трепанобиопсия от 20.03.07: сохранный костный мозг без признаков инфильтрации опухолью. КТ и УЗИ: увеличение печени, селезенка 12 × 9 × 6 см. Ликвор не изменен.

Проведено лечение: блок А по протоколу NHL-BFM-90 в 1–5-й день. Дексаметазон 18 мг в/в, винкристин 2 мг, вепезид 180 мг, цитозар 270 мг, метотрексат 1800 мг, лейковорин 25 мг (12 введений), ифосфамид 500 мг; интратекально — метотрексат 12 мг, цитозар 30 мг, дексаметазон 4 мг. 6-дневный агранулоцитоз купирован введением нейпогена. Опухолевая инфильтрация резко уменьшилась в объеме, продолжена блоковая терапия АС по модифицированной программе ЛБ-М-04 (ГНЦ РАМН):²¹ 6–10-дневные периоды агранулоцитоза купированы лейкоцитимом. Уровень Т-лимфоцитов CD4 — 413 клеток/мкл. ВН — 6500 копий/мл. ВААРТ получал в перерывах между курсами ПХТ. В ГКБ №33 получил лучевую терапию на область поражения в СОД 30 Гр. Достигнута полная ремиссия, с декабря 2007 г. пациент ведет активный образ жизни. На июнь 2009 г.: уровень Т-лимфоцитов CD4 — 130 клеток/мкл, РНК ВИЧ не определяется, продолжает получать ВААРТ.

Больной К.А., 40 лет, москвич, продавец, не работает. ВИЧ-инфекция и гепатит С с 2008 г.; продолжительность жизни в группе риска — 5 лет. Исходный уровень Т-лимфоцитов CD4 — 400 клеток/мкл. ВН — 257 000 копий/мл. ВААРТ получает со времени диагностики лимфомы. В полости рта, в области альвеолярного отростка правой верхней челюсти, твердого нёба и правой верхнечелюстной пазухи определялась большая синюшная опухоль, мягкие ткани правой половины лица отечные (рис. 8). КТ черепа: опухоль правой половины лица с вовлечением в процесс альвеолярного отростка правой верхней челюсти, твердого нёба и правой верхнечелюстной пазухи, лимфаденопатия аксиллярных лимфоузлов.

Получил предфазу и курсы А и С 1-го блока АС протокола ЛБ-М-04 с мабтерой. Опухоль полости рта исчезла, контуры лица приобрели нормальные очертания (рис. 9), больной прекратил противоопухолевое лечение. До сентября 2009 г. находится в полной ремиссии, получает ВААРТ, уровень Т-лимфоцитов CD4 — 215 клеток/мкл, РНК ВИЧ не определяется.

Больной Б.Р., 30 лет, москвич, водитель, не работает, провел в местах лишения свободы с перерывами 10 лет; продолжительность жизни в группе риска — 10 лет. ВИЧ-инфекция, гепатит С, сифилис — с 2001 г. В 2006 г. выявлена большая распадающаяся опухоль полости рта в области альвеолярных отростков слева (рис. 10 и 11).

При осмотре: дефицит массы тела, орофарингеальный кандидоз, доступ к периферическим венам отсутствует из-за многолетнего внутривенного введения наркотиков, инфицированная рана после подкожного введения наркотиков. Биопсия опухоли с ИГХ: плазмобластная лимфома с поражением мягких тканей, костей лицевого черепа, кожи, внутригрудных, внутрибрюшных, забрюшинных лимфоузлов. Проведение

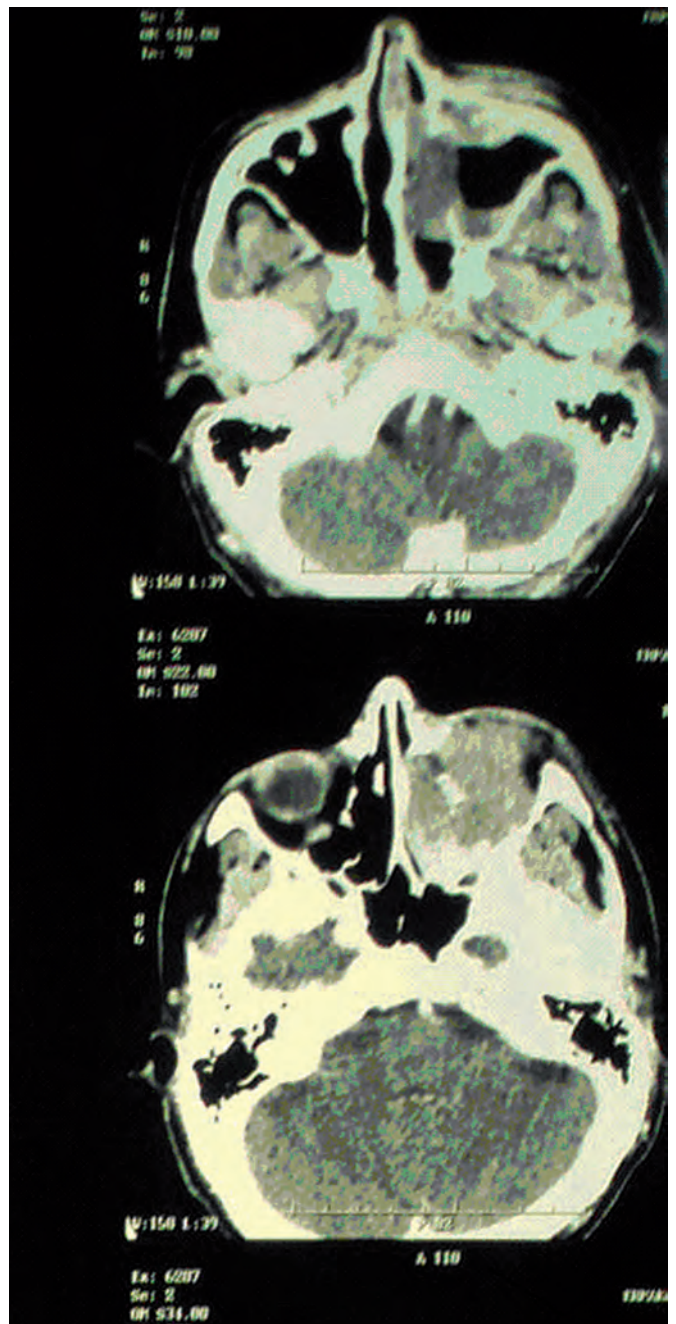


Рис. 7. Компьютерная томография: мягкотканное образование в решетчатом лабиринте, левой глазнице, верхнечелюстной пазухе у больного СПИДом с диффузной В-крупноклеточной лимфомой



Рис. 8. Опухолевидное образование правой половины лица с вовлечением в процесс альвеолярного отростка правой верхней челюсти, твердого нёба и правой верхнечелюстной пазухи у больного СПИДом с лимфомой Беркитта



Рис. 11. Распадающаяся плазмобластная лимфома области альвеолярных отростков слева вверху у больного СПИДом



Рис. 9. Тот же больной после проведения предфазы и одного блока лечения АС + мабтера

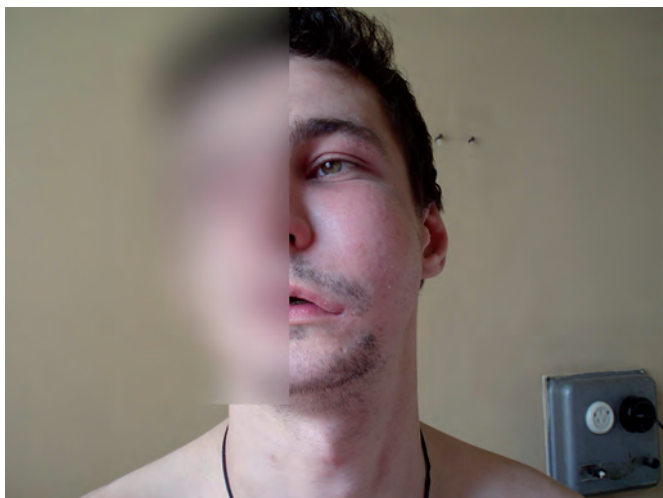


Рис. 10. Внешний осмотр: плазмобластная лимфома левой верхнечелюстной пазухи у больного СПИДом

ны предфазы циклофосфаном и дексаметазоном и курс А блока АС протокола ЛБ-М-04. На фоне лечения опухоль полости рта исчезла (рис. 12). Пациент надолго исчез из поля зрения врачей, через 6 мес. пришел с жалобами на увеличение правого яичка (в пунктате яичка — массивное разрастание крупных клеток с бластной морфологией, преимущественно с морфологией иммунобластов) и появления узлов на туловище и конечностях (рис. 13). С крайне затянутыми перерывами на

протяжении 30 мес. получал два блока АС, включая мабтеру, протокол GEMOX: гемцитабин 1000 мг/м² в/в капельно в течение 30 мин в 1-й день, оксалиплатин 130 мг/м² в/в капельно во 2-й день, 1 раз в 3 нед. Генерализация лимфомы продолжалась с вовлечением костного мозга — лейкомизация, поражение ЦНС. Наступила смерть. Секции не было.

Больной К.Ю., 30 лет, москвич, электрик, не работает. ВИЧ-инфекция выявлена в 2008 г., ВН — 83 400 копий/мл, уровень Т-лимфоцитов CD4 — 20 клеток/мкл, ВААРТ не получал. В феврале 2008 г. выявлено массивное разрастание опухоли твердого нёба с нарушением речи и глотания (рис. 14). Также выявлены кондиломы крайней плоти (рис. 15). По данным биопсии с ИГХ: плазмобластная лимфома левой верхнечелюстной пазухи с прорастанием в полость рта и глазницу. Получил предфазу и курс А блока АС ЛБ-М-04 с положительным эффектом: опухолевые изменения полости рта регрессировали. После длительного перерыва получил курс ШНОР, после которого долго не появлялся, в июле 2009 г. поступил в КИБ №2, где умер от прогрессии лимфомы, секции не было.

Больной И.Х., 38 лет, москвич, водитель, не работает. Коинфекция ВИЧ и гепатитами С и В с 2007 г.; продолжительность жизни в группе риска — более 10 лет, путь заражения — шприцевой. Уровень Т-лимфоцитов CD4 — 10 клеток/мкл. ВН — 100 000 копий/мл, назначена ВААРТ. В августе 2008 г. появилась синюшная опухоль в области десен и твердого нёба слева с распадом (рис. 16). Периферические лимфоузлы, селезенка не увеличены, печень выступает из-под реберной дуги на 4 см. Выполнена биопсия с последующим ИГХ- и гистологическим исследованиями (РОИЦ РАМН). Субстратом опухоли являются крупные клетки с округлыми или округло-овальными ядрами, умеренно конденсированным насыщенным хроматином, одним крупным центрально расположенным или несколькими небольшими ядрышками, базофильно-окрашенной цитоплазмой — клетки с морфологией иммунобластов и плазмобластов (рис. 17); отмечен высокий митотический индекс. Клетки несут признаки морфологической и иммунофенотипической плазмочитарной дифференцировки и характеризуются отсутствием В-линейно-ограниченных маркеров: CD20–, CD79a–, PAX5– (рис. 18); выявлена экспрессия маркеров плазмочитарной дифференцировки: CD38+, MUM-1+, CD138+. Характерным иммунофенотипическим признаком является экспрессия IgG при отсутствии позитивной реакции с IgM; отмечается рестрикция κ-цепи. Биопсия с ИГХ-исследованием: CD138+, ВоВ.1+, CD45+, индекс пролиферативной активности Ki-67 составляет 90% позитивных клеток опухолевого субстрата. Диагноз — плазмобластная лимфома полости рта.

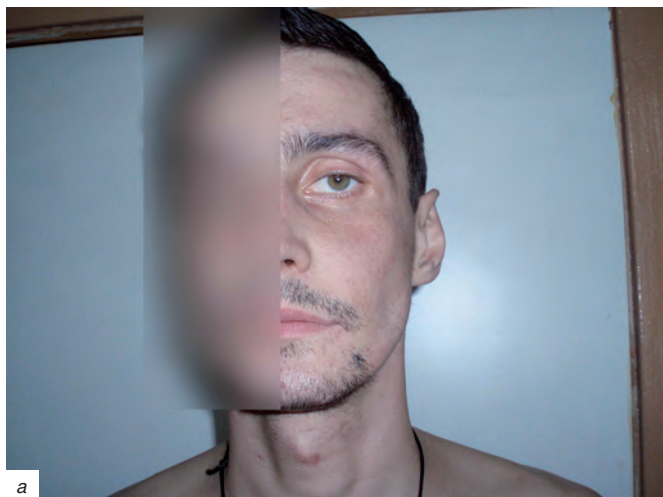


Рис. 12. (а, б) Хороший ответ на терапию после проведения предфазы, курса А первого блока АС у больного СПИДом с плазмобластной лимфомой



Рис. 13. (а, б) Прогрессия плазмобластной лимфомы у больного СПИДом в виде появления лейкоидов на туловище и конечностях



Рис. 14. Массивное разрастание плазмобластной лимфомы твердого нёба с нарушением речи и глотания у больного СПИДом



Рис. 15. Кондиломы крайней плоти у больного СПИДом с плазмобластной лимфомой



Рис. 16. Плазмобластная лимфома десен с распадом у больного СПИДом

По данным трепанобиопсии и миелограммы костный мозг не вовлечен. С декабря 2008 г. по май 2009 г. получал ПХТ: предфаза два блока АС ЛБ-М-04, люмбальные пункции; достигнута полная ремиссия. Продолжает получать ВААРТ. За время ПХТ у больного появился цвет кожных покровов, напоминающий позднюю кожную порфирию, сильный загар с сероватым оттенком. После лечения уровень CD4 — 11 клеток/мкл, ВН — 10 400 копий/мл.

Больной К.В., 35 лет, москвич, не работает. Коинфекция ВИЧ и гепатитом В с 1995 г., нерегулярно получал ВААРТ с 2007 г. Количество Т-лимфоцитов CD4 — 287 клеток/мкл, ВН — 1 680 000 копий/мл. Выявлена массивная опухоль полости рта синюшного цвета в области альвеолярных отростков слева с распространением на окружающие ткани, внешним видом напоминающая цветную капусту. На КТ: множественные дефекты в костях лицевого черепа, свода черепа, VII ребра слева. Гистология и ИГХ: ДВККЛ полости рта, метастазы в кости черепа. Получил предфазу (циклофосфан + дексаметазон) и 1 курс СНОР с развитием агранулоцитоза и сепсиса, купированных введением лейкоцитами, антибиотиками широкого спектра действия. Стал самостоятельно ходить, явления гемипареза уменьшились, начат 2-й курс СНОРЕ, после которого развились агранулоцитоз, пневмония, которые стали причиной смерти.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, лимфомы полости рта и придаточных пазух носа представлены тремя гистологическими вариантами

В-клеточных опухолей: плазмобластная лимфома, ДВККЛ, лимфома Беркитта. На photographs представлен внешний вид больных со СПИД-ассоциированными лимфомами с характерными особенностями: орофарингеальный кандидоз, элементы саркомы Капоши, кондиломы полового члена. Все больные оказались молодыми мужчинами, находящимися в группе риска на протяжении 3–10 лет (групповая наркомания, промискуитет). Основанием для обращения к врачу стало появление большой безболезненной синюшной опухоли, напоминающей по виду цветную капусту, растущей из десен, вовлекающей придаточные пазухи носа и мягкие ткани лица. Диагноз ВИЧ-инфекции и гепатитов поставлен в КИБ №2 и МГЦ СПИД г. Москвы на основании повторного выявления антител к ВИЧ, включая иммуноблоттинг, определение при ПЦР количества копий РНК ВИЧ в плазме крови. Лечение гепатитов не проводилось. Экстремально-дальняя лимфома в 2 случаях носила локальный характер и протекала без В-симптомов. У 5 больных исходно выявлена генерализованная лимфома, с вовлечением костей скелета (череп, плечевая кость). У одного больного с локальным поражением из-за длительных перерывов в лечении рост опухоли сопровождался метастазами в яичко, кожу, лейкемизацией.

У 8 из 9 пациентов выявлена коинфекция ВИЧ и гепатитами С и В на фоне внутривенного введения психотропных препаратов. Лимфомы развивались в среднем спустя 5 лет после инфицирования, данные о первичном обнаружении анти-ВИЧ-антител не говорят о продолжительности жизни в группе риска (групповая наркомания, промискуитет). У всех больных при поступлении отмечались низкий уровень Т-лимфоцитов CD4+ и высокая ВН. Большинство больных не получали ВААРТ, поздно обращались за медицинской помощью, делали большие перерывы между курсами или самостоятельно прекращали лечение. Тяжесть клинической картины миелотоксического агранулоцитоза на фоне ПХТ обусловлена соматическим статусом, агрессивным течением гепатитов С и В, недостаточностью сопроводительной терапии.

Поражение полости рта у больных со СПИД-лимфомами встречается редко. Знать это проявление СПИДа должны врачи звеньев оказания медицинской помощи: участковые терапевты, стоматологи, челюстно-лицевые хирурги, онкологи.

Рассматривая частный случай локализации лимфом при СПИДе, следует подчеркнуть общие проблемы. ВИЧ-инфекция в терминальной стадии вышла за пределы компетенции врачей-инфекционистов. На самом деле, аналогич-

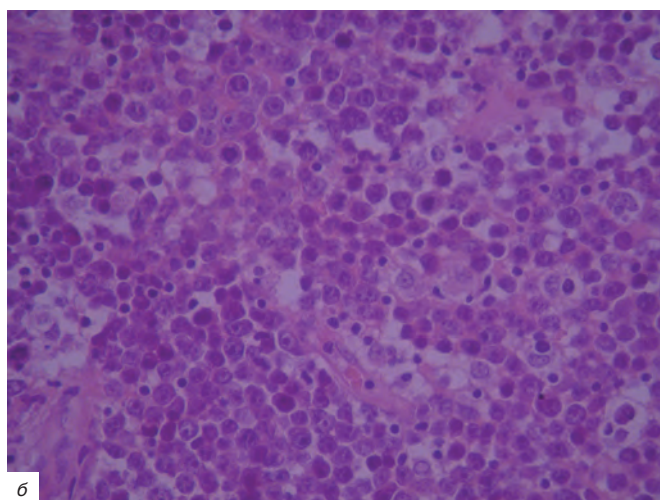
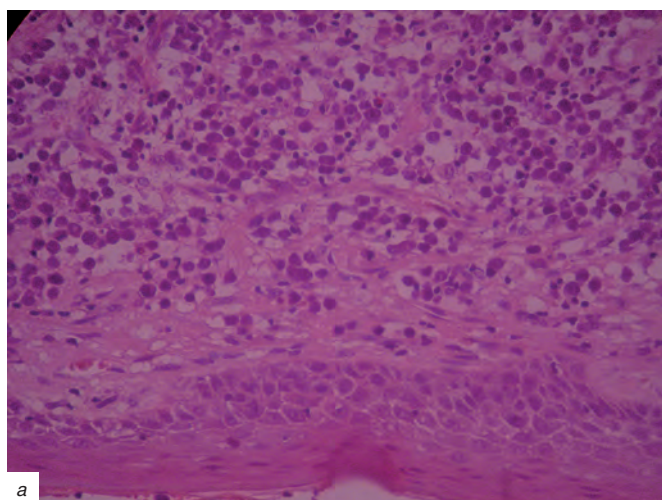


Рис. 17. (а, б) Иммуногистохимическая картина плазмобластной лимфомы полости рта у больного СПИДом

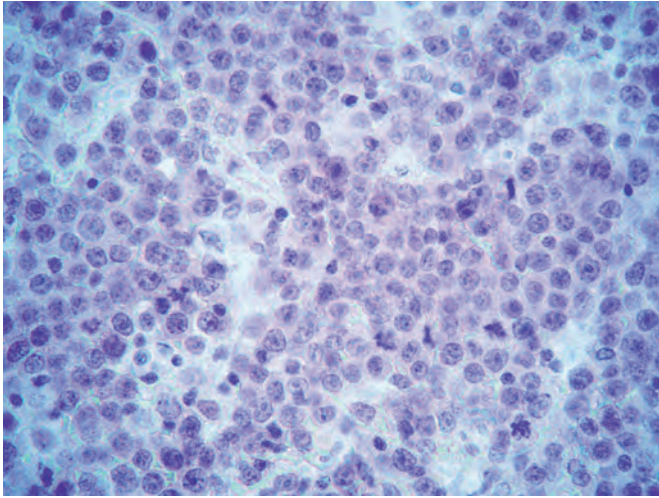


Рис. 18. Иммунофенотипическая и морфологическая картина плазмобластной лимфомы у больного СПИДом

ной вирусной инфекцией — вирусными гепатитами В, С и др. — занимаются гастроэнтерологи, гепатологи и широкий круг представителей других медицинских специальностей. Такие корифеи отечественной медицины, как Е.М. Тареев, А.Л. Мясников, З.А. Бондарь, З.Г. Апросина, А.С. Логинов, С.Д. Подымова, В.Т. Ивашкин, занимались проблемами хронических вирусных гепатитов наряду с другими проблемами медицины.

Соматические проблемы ВИЧ-инфекции в Западной Европе и США исходно стали предметом изучения для всех медицинских дисциплин, равно как и лечение ВИЧ-инфицированных больных с различными соматическими заболеваниями в условиях многопрофильных больниц — точно так же, как это происходит с пациентами, инфицированными вирусами гепатитов В и С.

Создание отдельных специальных больниц для ВИЧ-инфицированных пациентов с «обычными» заболеваниями не обосновано хотя бы потому, что такая параллельная медицина не по силам ни одному государству.

ЛИТЕРАТУРА

1. Покровский В.В., Ермак Т.Н., Беляева В.В. ВИЧ-инфекция. Клиника, диагностика, лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2003: 356 с.

2. Пархоменко Ю.Г., Тишкевич О.А., Шахгильдян В.И. Анализ аутопсий при ВИЧ-инфекции. Арх. пат. 2003; 3: 24–9.
3. Levine A.M., Seneviratne L., Espina B.M. et al. Evolving characteristics of AIDS-related lymphoma. Blood 2000; 96: 4084–90.
4. The Changing HIV/AIDS Epidemic in Europe and Central Asia. 2004. http://data.unaids.org/Publications/IRC-pub06/c1038-changingepidemic_en.pdf
5. Покровский В.В. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией в Федеральных округах России на конец 2008 г. Эпидемиол. и инфек. бол. 2009; 6: 15–7.
6. Покровский В.В. Распределение ВИЧ-инфицированных по основным путям заражения на территории г. Москвы за период с 2000 по 2008 г. Эпидемиол. и инфек. бол. 2009; 8: 12–4.
7. Carbone A., Gaidano G., Gloghini A. et al. AIDS-related plasmablastic lymphoma of the oral cavity and jaws: a diagnostic dilemma. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 1999; 108: 95–9.
8. Goedert J.J., Cote T.R., Virgo P. et al. Spectrum of AIDS-associated malignant disorders. Lancet 1998; 351: 1833–9.
9. Cote T.R., Biggar R.J., Rosenberg P.S. et al. Non-Hodgkin's lymphoma among people with AIDS: Incidence, presentation and public health burden. AIDS/Cancer Study Group. Int. J. Cancer 1997; 73: 645.
10. Killebrew D., Shiramizu B. Pathogenesis of HIV-associated non-Hodgkin lymphoma. Curr. HIV Res. 2004; 2: 215.
11. Тишкевич О.А., Шахгильдян В.И., Пархоменко Ю.Г. Структура летальных исходов и патологическая анатомия у больных ВИЧ-инфекцией в Москве. Эпидемиол. и инфек. бол. 2004; 4: 42–6.
12. Carbone A., Cesarman E., Spina M., Gloghini A., Thomas F. HIV-associated lymphomas and gamma-herpesviruses. Blood 2009; 113(6, 27): 1213–24.
13. Morassut S., Vaccher E., Balestreri L. et al. HIV-associated human herpesvirus 8-positive primary lymphomatous effusions: radiologic findings in six patients. Radiology 1997; 205: 459–63.
14. Levine A.M. Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma. Blood 1992; 80: 8–12.
15. Simonelli C., Spina M., Cinelli R. et al. Clinical features and outcome of primary effusion lymphoma in HIV-infected patients: A single-institution study. J. Clin. Oncol. 2003; 21: 3948–54.
16. Delecluse H.J., Anagnostopoulos I., Dallenbach F. et al. Plasmablastic lymphomas of the oral cavity: a new entity associated with the human immunodeficiency virus infection. Blood 2007; 89: 1590–602.
17. Ковригина А.М., Пробатова А.М. Лимфома Ходжкина и крупноклеточные лимфомы. М.: МИА, 2007: 94–161.
18. Nasta S.D., Carrum G.M., Shahab I. et al. Regression of plasmablastic lymphoma in a patient with HIV on highly active antiretroviral therapy. Leuk. Lymphoma 2002; 43: 423–6.
19. Барях Е.А., Звонков Е.Е., Кременецкая А.М. и др. Лечение Беркиттоподобной лимфомы у взрослых. Тер. арх. 2005; 7: 53–8.
20. 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 трансфузиолог. 2006; 51(6): 45–9.
21. Звонков Е.Е., Красильникова Б.Б., Махия 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.
22. Барях Е.А., Кравченко С.К., Обухова Т.Н. и др. Лимфома Беркитта: клиника, диагностика и лечение. Клин. онкогематол. 2009; 2: 137–46.