

## СОЧЕТАНИЕ ПЕРВИЧНОЙ ЛИМФОМЫ ЦНС И МИКОБАКТЕРИОЗА ГОЛОВНОГО МОЗГА НА ФОНЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

© <sup>1</sup>М. А. Савченко\*, <sup>2</sup>Н. Е. Воинов, <sup>2</sup>Д. А. Ситовская, <sup>2</sup>О. М. Воробьева, <sup>2</sup>Ю. М. Забродская, <sup>3</sup>Р. В. Грозов, <sup>4,5,6</sup>А. М. Пантелеев

<sup>1</sup>Клиническая инфекционная больница имени С. П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А. Л. Поленова — филиал Национального медицинского исследовательского центра имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup>Городской противотуберкулезный диспансер, Санкт-Петербург, Россия

<sup>5</sup>Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия

<sup>6</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

**Цель:** представить клиническое наблюдение сочетанного поражения ткани головного мозга у пациентки с ВИЧ-инфекцией, которое подчеркивает сложность процесса дифференциальной диагностики при постановке окончательного диагноза, необходимость междисциплинарного взаимодействия подготовленных специалистов.

**Материалы и методы.** Выполнено описание клинического наблюдения, результатов инструментальной диагностики. Представлены данные гистологического и иммуногистохимического исследования биоптата ткани головного мозга пациентки.

**Результаты и заключение.** Поражение центральной нервной системы у пациентов с ВИЧ-инфекцией характеризуется широким спектром этиологических факторов. Постановка диагноза в этом случае является сложной задачей и требует комплексного обследования больного, включающего выполнение компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии головного мозга, а также культуральные и молекулярно-генетические методы исследования спинномозговой жидкости. Патогномичных клинических проявлений и нейрорадиологических синдромов при этом не существует, а в биологических жидкостях пациента может выделяться одновременно несколько возбудителей. Помимо определения этиологии инфекционного процесса, необходимо исключение опухолевого поражения головного мозга с возможным проведением биопсии, выполнением гистологической и иммуногистохимической верификации новообразования.

**Ключевые слова:** лимфома, ЦНС, ВИЧ, СПИД, нейроонкология, туберкулез, микобактериальная инфекция, *M. avium*

\*Контакт: Савченко Михаил Андреевич, [inf.ma.savchenko@gmail.com](mailto:inf.ma.savchenko@gmail.com)

## COMBINATION OF PRIMARY CNS LYMPHOMA AND MYCOBACTERIOSIS OF THE BRAIN IN THE BACKGROUND OF HIV INFECTION

© <sup>1</sup>М. А. Savchenko\*, <sup>2</sup>Н. Е. Voinov, <sup>2</sup>Д. А. Sitovskaya, <sup>2</sup>О. М. Vorobieva, <sup>2</sup>Ю. М. Zabrodskaya, <sup>3</sup>Р. В. Grozov, <sup>4,5,6</sup>А. М. Panteleev

<sup>1</sup>Clinical Infectious Disease Hospital named after S. P. Botkin, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery, St. Petersburg, Russia

<sup>3</sup>Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

<sup>4</sup>City anti-tuberculosis dispensary, St. Petersburg, Russia

<sup>5</sup>St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russia

<sup>6</sup>Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

**Aim of the study.** To present a clinical observation of a combined brain tissue lesion in a patient with HIV infection, which emphasizes the complexity of the differential diagnosis process when making a final diagnosis, the need for interdisciplinary interaction of trained specialists.

**Materials and methods.** The description of clinical observation, results of instrumental diagnostic methods is performed. The data of histological and immunohistochemical examination of the biopsy of the patient's brain tissue are presented.

**Results and conclusion.** Damage to the central nervous system in patients with HIV infection is characterized by a wide range of etiological factors. Diagnosis, in this case, is a complex task and requires a comprehensive examination of the patient, including performing computed tomography, magnetic resonance imaging of the brain, as well as cultural and molecular genetic methods of studying cerebrospinal fluid. Pathognomonic clinical manifestations and neuroradiological syndromes do not exist, and several pathogens can be released simultaneously in the biological fluids of the patient. In addition to determining the etiology of the infectious process, it is necessary to exclude a brain tumor lesion with possible biopsy, histological and immunohistochemical verification of the neoplasm.

**Keywords:** lymphoma, CNS, HIV, AIDS, neurooncology, tuberculosis, mycobacterial infection, *M. avium*

\*Contact: Savchenko Mikhail Andreevich, [inf.ma.savchenko@gmail.com](mailto:inf.ma.savchenko@gmail.com)

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Савченко М.А., Воинов Н.Е., Ситовская Д.А., Воробьева О.М., Забродская Ю.М., Грозов Р.В., Пантелеев А.М. Сочетание первичной лимфомы ЦНС и микобактериоза головного мозга на фоне ВИЧ-инфекции // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2023. Т. 15, № 2. С. 106–113, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-2-106-113>.

**Conflict of interest:** the authors stated that there is no potential conflict of interest.

**For citation:** Savchenko M.A, Voinov N.E., Sitovskaya D.A, Vorobieva O.M., Zabrodskaya Yu.M., Grozov R.V., Panteleev A.M. Combination of primary CNS lymphoma and mycobacteriosis of the brain in the background of HIV infection // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2023. Vol. 15, No. 2. P. 106–113, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-2-106-113>.

**Введение.** Поражение центральной (ЦНС) и периферической нервной системы у пациентов с ВИЧ-инфекцией остается распространенным явлением даже при обязательном широком использовании антиретровирусной терапии (АРТ) [1, 2]. При поздней диагностике ВИЧ-инфекции при наличии объемных образований головного мозга, сопровождающихся масс-эффектом и контрастирующихся «по типу кольца» по результатам МРТ, дифференциальная диагностика проводится между глиальными опухолями, церебральным токсоплазмозом, первичной лимфомой ЦНС (ПЛЦНС) [3–5] и нейротуберкулезом.

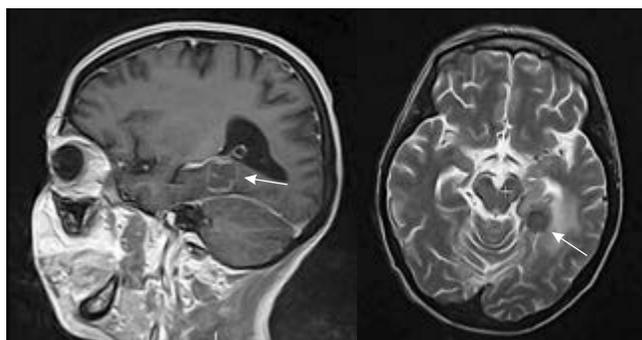
Поражение ЦНС нетуберкулезными микобактериями в качестве этиологического агента встречается крайне редко и, как правило, имеет характеристики менингита или энцефалита, описаны случаи, ассоциированные с *M. fortuitum* и *M. abscessus*.

В Клинической инфекционной больнице (КИБ) им. С. П. Боткина за период с 2005 по 2018 г. у пациентов с ВИЧ-инфекцией и микобактериозом поражения ЦНС, вызванные нетуберкулезными микобактериями ( $n=90$ ), были зарегистрированы в четырех случаях (4,4%) и клинически проявлялись в виде менингита или менингоэнцефалита, при этом очаговые поражения головного мозга с развитием крупных образований и масс-эффектом не встречались.

**Материалы и методы.** В статье приведено описание клинического случая сочетанного поражения центральной нервной системы у пациентки с ВИЧ-инфекцией в стадии прогрессирования. Проведены гистологическое и иммуногистохимическое исследования, материал фиксировали в 10% забуференном формалине, обезвоживали стандартным методом и заливали в парафин. Исследовались гистологические срезы, окрашенные гематоксилином и эозином, результаты иммуногистохимических (ИГХ) реакций. ИГХ методом выявляли CD45, CD19, PAX5, bcl2, CD43, CD30, CD44, EBV-LMP, CD38, bcl-6, C-MYC, CyclinD1, EMA, Ki67, CD15, CD10, CD23, HHV-8, ALK, CD68, CD3, CD5 антитела фирмы Dako (Дания), система визуализации EpVision. Гистологический анализ осуществлялся с применением микроскопа Carl Zeiss Axio Lab.A1, оснащенного камерой AxioCam 105, с использованием программного обеспечения ZEN Lite (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Германия).

**Клинический случай.** Пациентка Е., 39 лет, социально адаптирована, имеет постоянную работу. ВИЧ-инфекция выявлена в 2002 г., путь передачи половой, без опыта использования психоактивных веществ (ПАВ) и пенитенциарного анамнеза. У инфекциониста не наблюдалась, не обследовалась, АРТ не получила, мотивировала это хорошим самочувствием.

В сентябре 2020 г. произошло ухудшение состояния, когда на работе внезапно развилась серия судорожных эпизодов с потерей сознания, в связи с чем была госпитализирована в неврологическое отделение общесоматического стационара. При обследовании выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, на которой выявлено объемное образование в области глубоких отделов височной доли с явлениями перифокального отека (рис. 1, помечено стрелкой). При рентгенографии органов грудной клетки выявлены инфильтративные изменения в S6 правого легкого.



**Рис. 1.** МРТ головного мозга (сентябрь 2020). Объемное образование в области глубоких отделов височной доли с явлениями перифокального отека

**Fig 1.** MRI of the brain (September 2020). Volumetric education in the area of deep parts of the temporal lobe with the phenomena of perifocal edema

Установлен клинический диагноз: «объемное образование головного мозга», проводилась противоотечная и противосудорожная терапия, на фоне которой состояние улучшилось, судорожный синдром за период наблюдения не возобновлялся. Пациентка была выписана для амбулаторного обследования у инфекциониста, онколога и фтизиатра.

Для исключения туберкулеза в октябре-ноябре 2020 г. в противотуберкулезном диспансере проведены: фибробронхоскопия (ФБС) — выявлены признаки диффузного трахеобронхита; анализ бронхиальных смывов на микобактерию туберкулеза (МБТ) GeneXpert — отрицательно, посевы на жидкие и плотные среды в работе; посев бронхиальных смывов — выделены *Kl. pneumoniae*, *C. albicans*; люмбальная пункция: в СМЖ цитоз 36/3; белок 0,6; количество ДНК вируса Эпштейна–Барр 280 000 копий/мл (методом ПЦР), GeneXpert на МБТ — отрицательно. Количество CD4-лимфоцитов в крови составило 2% — 18 клеток/мкл, РНК ВИЧ — 326 621 копий/мл. По данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки от 21.10.2020 в легочной ткани интерстициальные

изменения S1 правого легкого, альвеолярная инфильтрация S5 правого легкого. Инфильтративные изменения S6 правого легкого. Данных, свидетельствующих об активном туберкулезе, не получено, образование в легком трактовано как туберкулема S6 справа в стадии кальцинации, установлен диагноз: «ВИЧ-инфекция в стадии 4В, внебольничная двусторонняя пневмония, вызванная *Kl. pneumoniae*».

По результатам скрининга на новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) методом ПЦР выделен вирус SARS-CoV-2, в связи с чем больная была переведена в КИБ. При поступлении состояние средней тяжести, симптомы интоксикации не фиксировались, преобладали явления интеллектуально-мнестического дефицита с резким снижением памяти, как долгосрочной, так и фиксационной. В неврологическом статусе — незначительное нарушение выполнения координационных проб, без грубых парезов и параличей. Пациентка в сознании, с явлениями энцефалопатии, ажитации, менингеальные симптомы неотчетливо выраженные, кожа без изменений, в легких дыхание без хрипов, живот мягкий, безболезненный, печень и селезенка не увеличены. Обращало на себя внимание и отсутствие у пациентки значимого снижения массы тела. Клинических проявлений COVID-19 не было. При обследовании в динамике: КТ органов грудной клетки 26.11.2020 — в легочной ткани с 21.10.2020 рассасывание интерстициальных изменений S1 правого легкого, альвеолярной инфильтрации S5 правого легкого. Туберкулема S6 правого легкого без динамики. Киста S9 правого легкого. Единичный бронхоэктаз S5 правого легкого. Сохранялся глубокий иммунодефицит (CD4-лимфоциты 2% — 20 клеток/мкл, РНК ВИЧ — 133 185 копий/мл). В клиническом анализе крови — без значимых отклонений (гемоглобин 121 г/л, тромбоциты  $304 \times 10^9$ /л, лейкоциты  $3,2 \times 10^9$ /л), в биохимической панели — незначительное повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) 61 Ед/л, аспартатаминотрансферазы (АСТ) 47 ед./л, нормальные значения С-реактивного белка (0,14); ферритина (421). Серологически антитела к *Toxoplasma gondii* не определялись (IgM, IgG — отрицательные).

Компьютерная томография органов брюшной полости (КТ ОБП) 26.11.2020: киста правой почки.

Пациентке в связи с наличием глубокого иммунодефицита, очагового поражения головного мозга *ex juvantibus* назначена терапия церебрального

токсоплазмоза бисептолом в дозе 5 мг/кг по три-метоприму 2 раза в день, кортикостероиды (дексаметазон 12 мг/сут).

Из бактериологической лаборатории противотуберкулезной службы 19.11.2020 были получены сведения о выделении в культуре крови нетуберкулезных микобактерий, относящихся к виду *M. avium*, в связи с чем была назначена терапия МАС-инфекции по схеме: кларитромицин 1000 мг, этамбутол 1200 мг и рифабутин 300 мг.

С 30.11.2020 начата АРТ: тенофовир 300 мг, ламивудин 300 мг, долутегравир 50 мг (с учетом межлекарственных взаимодействий). На фоне лечения состояние пациентки оставалось стабильным, отсутствовали явления интоксикации, лихорадки. Регулярно выполнялись мазки из носа и зева больной с целью выполнения ПЦР COVID-19, результаты долгое время оставались положительными.

Курс кортикостероидной терапии продолжался 28 дней и был завершен 03.12.2020. На четвертый день после окончания курса кортикостероидной терапии у пациентки развилась диплопия, появилось снижение слуха. Терапия дексаметазоном в дозе 12 мг возобновлена. Выполнена КТ головного мозга с контрастным усилением в динамике (09.12.2020): в левой височной доле определялось объемное образование размером 42×37×28 мм, с зоной перифокального отека, компримирующее охватывающую цистерну и височный рог левого бокового желудочка. Дислокация срединных структур отсутствовала. В ликворе от 10.12.2020: белок 0,76; цитоз 30/3; глюкоза 2,7. Молекулярно-генетическое исследование ликвора (GeneXpert) на туберкулез дало отрицательный результат, взят посев СМЖ на жидкие среды ВАСТЕС. ПЦР-исследование на цитомегаловирус (ЦМВ) количественно (СМЖ) от 11.12.2020:  $1,6 \times 10^3$  копии ДНК ЦМВ/мл. С учетом выделения в СМЖ диагностического логарифма ЦМВ проведен курс терапии ганцикловиром в лечебной дозе 5 мг/кг 2 раза в день. На этом фоне положительной клинической динамики не отмечено: сохранялись явления диплопии, снижения слуха. Продолжена терапия токсоплазмоза. Через 1 месяц АРТ выполнен лабораторный контроль: в крови количество РНК ВИЧ — 227 копий/мл, CD4-лимфоцитов — 7,4%, 39 клеток/мкл.

22.01.2021 выполнена контрольная МРТ головного мозга с контрастным усилением: в правой височной доле определяется объемное образование округлой неправильной формы, с нечеткими неров-

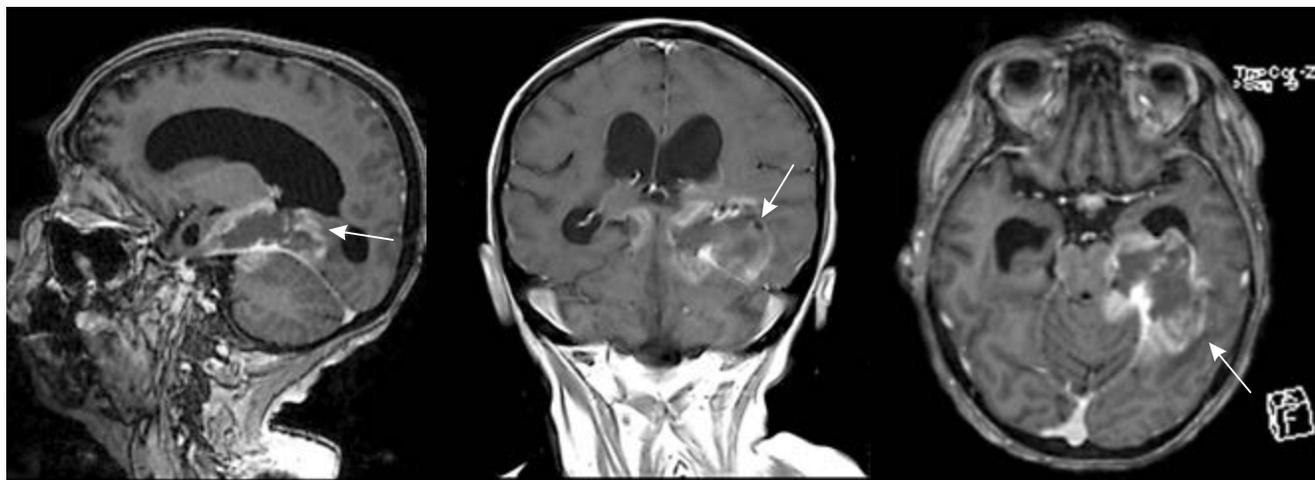
ными контурами, характеризующееся неоднородным МР-сигналом, с признаками умеренного повышения сигнала DWI при  $b=1000$ , выраженным масс-эффектом, распространяющееся на задний и височный рог левого бокового желудочка и таламус, на фоне выраженного перифокального отека. Образование компримирует прилежащие отделы головного мозга, в том числе средний мозг и вызывает смещение срединных структур на 4 мм. После внутривенного введения контрастного вещества определяется его выраженное (преимущественно периферическое) накопление. Размеры образования 58×47×36 мм (на постконтрастных изображениях), участки патологического МР-сигнала с умеренными признаками перифокального отека и накопления контрастного вещества по кольцевому типу выявлены в прилежащих к вышеописанному образованию отделах червя мозжечка (13×9×11 мм) и правых отделах среднего мозга (14×6×14 мм). В сравнении с данными от 26.09.2020 — выраженная отрицательная динамика. Отсутствие регресса образования головного мозга по данным нейровизуализации в сочетании с отсутствием ответа на 6-недельный курс лечения бисептолом в лечебной дозе, отрицательные серологические показатели по *Toxoplasma gondii* и определение ДНК EBV в СМЖ определило представление о внутричерепном процессе, как, наиболее вероятно, ПЛЦНС. Количество CD4-лимфоцитов в крови к январю 2021 — 28,9%, 140 клеток/мкл.

В марте 2021 г. пациентка в тяжелом состоянии была переведена в отделение нейрохирургического лечения опухолей головного и спинного мозга Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А. Л. Поленова. Неврологический статус при поступлении: речевого контакта нет, больная из-за сенсорной афазии не понимает обращенную речь, объясняет, что не слышит, артикуляция не нарушена, не оценивает тяжесть своего состояния. Простые задания пытается выполнять по подражанию (отводит глаза в стороны, поднимает руки, показывает язык). Зрачки D=S, движения глазных яблок в стороны в полном объеме. На болевые раздражения на лице реакция симметрична с обеих сторон. Смыкание век полное, умеренная асимметрия носогубных складок. Язык по средней линии. Активные движения в руках сохранены, пожимание рук достаточно сильное с обеих сторон. Активных движений в ногах добиться не удавалось, но движения в стопах сохранены.

На МРТ головного мозга от 05.03.2021 выявлялось патологическое образование в области задне-медиальных отделов левой височной доли и паравентрикулярных отделов левой затылочной доли, размерами 54×40×37 мм. Задний рог левого бокового желудочка компримирован. Образование накапливало контраст преимущественно по периферии, распространялось через тенториальную вырезку на медиальные отделы левого полушария мозжечка. Отмечалось накопление контраста в области наружных отделов левой половины варолиева моста. Сильвиев водопровод сужен, боковые и III желудочки сужены. Ширина желудочков: D=20 мм, S=23 мм, III=13 мм, IV желудочек не расширен, не компримирован (рис. 2).

развуковой навигации. Визуально: образование серовато-белого цвета, слоистой консистенции, умеренно кровоснабжаемое, с нечеткими границами, располагалось вдоль медиальной стенки левого бокового желудочка и компримировало левую ножку мозга. После удаления опухоли ножка расправилась (что подтверждено электрофизиологическим мониторингом). Оставлены фрагменты образования в области ствола мозга, на уровне намета и в щели Биша. Макроскопически: образование являет собой зону некротического воспаления (послеоперационная серия МРТ головного мозга, рис. 3).

Первичное гистологическое исследование: в присланном материале преобладают массивные



**Рис. 2.** МРТ головного мозга, T1 (постконтрастное) — ВИ от 05.03.2021. Патологическое образование левых височной и затылочной долей, распространяющееся через тенториальную вырезку на медиальные отделы левого полушария мозжечка. Тривентрикулярная гидроцефалия

**Fig. 2.** MRI of the brain, T1 (post-contrast) — VI 03/05/2021. Pathological formation of the left temporal and occipital lobes, spreading through the tentorial notch to the medial parts of the left cerebellar hemisphere. Triventricular hydrocephalus

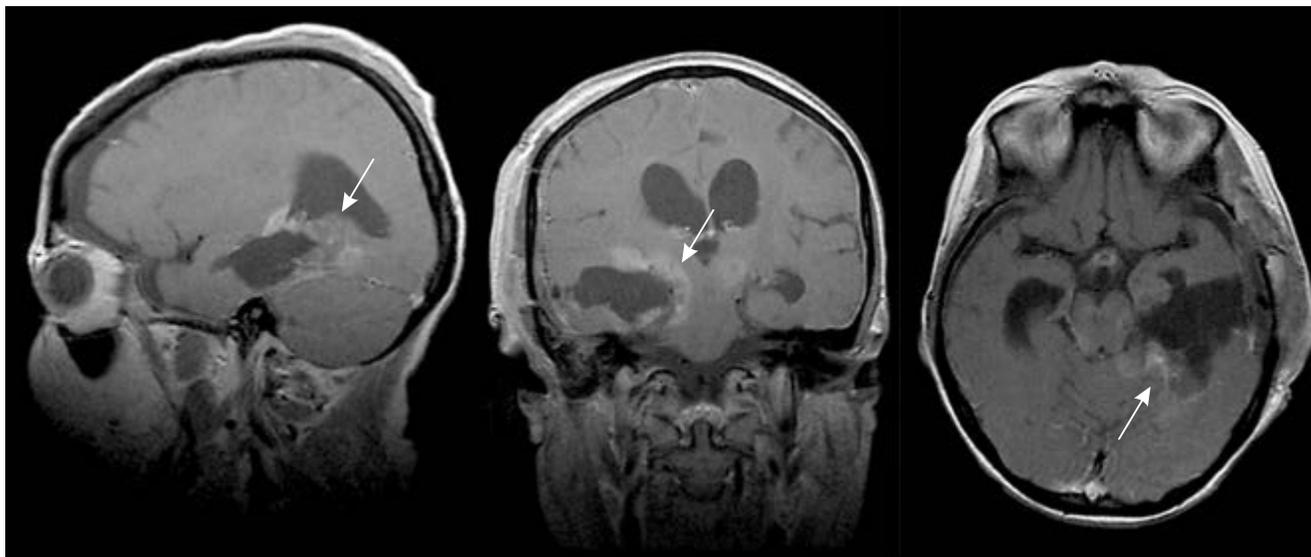
Контрольная КТ легких: подтверждено наличие образования в S6 правого легкого, размерами до 17×17×18 мм, сходного по своим характеристикам с туберкулемой.

Уже после перевода пациентки в РНХИ получен результат посева СМЖ на жидкие среды с выделением нетуберкулезных микобактерий *M. avium*, что определило усиление терапии четвертым препаратом (левофлоксацин 500 мг внутривенно капельно). Использование аминогликозидов представлялось невозможным с учетом опасений усиления ототоксических явлений.

12.03.21 больной проведено нейрохирургическое лечение в объеме краниотомии в левой теменно-височно-затылочной области, субтотального удаления опухоли с применением интраоперационного нейрофизиологического мониторинга и ульт-

фокусы некроза, окруженного валом полиморфно-клеточной инфильтрации из лимфоцитов, эпителиоидных клеток с немногочисленными крупными клетками с несколькими ядрами. Отмечаются вновь образованные реактивные сосуды с пролиферацией эндотелия. При окрашивании по методу Циля–Нильсена выявлены гомогенные эозинофильные массы в цитоплазме клеток и кислотоустойчивые палочки. Подозрение на специфическое гранулематозное воспаление (дифференциальная диагностика между туберкулемой и микобактериомой).

На 10-е сутки после оперативного лечения, в стабильном состоянии и тенденцией к неврологическому улучшению, пациентка переведена в СПб Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, с рекомендациями продолжить АРТ: ламивудин, тенофовир,



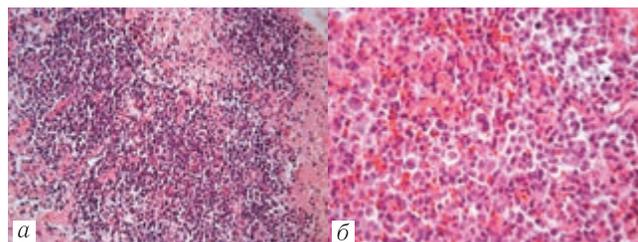
**Рис. 3.** МРТ головного мозга, T1 (постконтрастное) — ВИ после операции. В проекции стыка левых височной и затылочной долей ложе удаленной опухоли размером  $43 \times 38 \times 22$  мм, заполненное ликвором. При контрастном усилении отмечается накопление контрастного вещества по медиальной поверхности ложа размером  $39 \times 8 \times 35$  мм. Также при контрастном усилении отмечаются зоны накопления КВ: в латеральных отделах правой и левой ножек мозга размером  $18 \times 4 \times 15$  и  $20 \times 8 \times 17$  мм соответственно, субэпендимарно по медиальной и латеральной поверхности заднего рога левого бокового желудочка шириной до 7 мм

**Fig. 3.** MRI of the brain, T1 (post-contrast) — VI after surgery. In the projection of the junction of the left temporal and occipital lobes, the bed of the removed tumor,  $43 \times 38 \times 22$  mm in size, filled with CSF. With contrast enhancement, accumulation of a contrast agent is noted along the medial surface of the bed measuring  $39 \times 8 \times 35$  mm. Also, with contrast enhancement, zones of CV accumulation are noted: in the lateral sections of the right and left legs of the brain,  $18 \times 4 \times 15$  mm in size, and  $20 \times 8 \times 17$  mm, respectively, subependymally along the medial and lateral surfaces of the posterior horn of the left lateral ventricle up to 7 mm wide

долутегравир, терапию МАС-инфекции: кларитромицин, этамбутол, рифабутин, лефлобакт.

При углубленном изучении гистологического материала выявлено, что большая его часть представлена массивными коагуляционными некрозами, вокруг которых в немногочисленных сохранных участках имеет место неравномерная диффузная инфильтрация лимфоидными клетками, главным образом, средних и более крупных размеров (рис. 4, а), сходная с морфологическими изменениями при хроническом воспалительном процессе. Однако выявлены небольшие очаги, состоящие из однородного пула клеток лимфобластного вида, представленные округлыми клетками средних размеров, с округлыми ядрами, содержащими или одно центральное ядрышко, или несколько более мелких ядрышек, расположенных на различном расстоянии от ядерной мембраны. Среди фокусов крупных клеток встречаются одиночные двуядерные и многоядерные клетки (рис. 4, б).

С учетом наличия коагуляционных некрозов, гранулематозноподобных структур и единичных многоядерных клеток дифференциальная диагностика проводилась со специфическим энцефалитом и лимфопролиферативным процессом.



**Рис. 4.** Гистологические изменения в ткани головного мозга: а — диффузная инфильтрация ткани головного мозга полиморфными лимфоидными клетками, имитирующая энцефалит, очаги некроза. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 200; б — крупные опухолевые лимфоидные клетки с округлыми ядрами, в которых визуализируются ядрышки, единичные двуядерные клетки. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 400

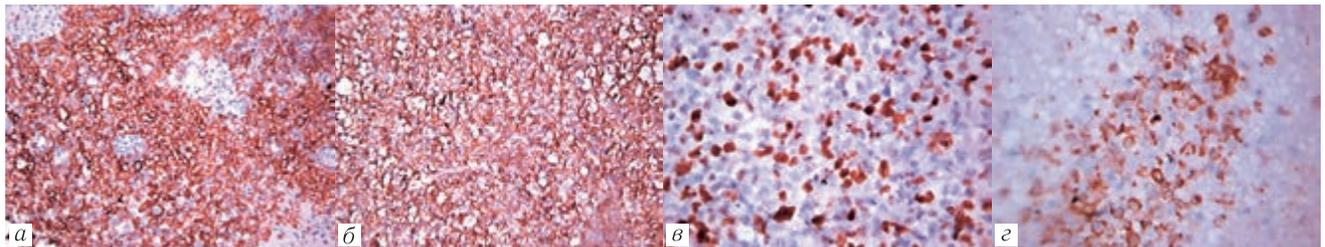
**Fig. 4.** Histological changes in the brain tissue: а — diffuse infiltration of the brain tissue with polymorphic lymphoid cells, simulating encephalitis, foci of necrosis. Hematoxylin and eosin, sw. 200; б — large tumor lymphoid cells with rounded nuclei, in which nucleoli are visualized, single binuclear cells. Hematoxylin and eosin, sw. 400

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование: в негативном контроле окрашивание отсутствует. В большей части сохранных лимфоидных клеток выявлена экспрессия CD45. В абсолютном большинстве крупных и средних лимфоидных клеток выявлена экспрессия пан-В-клеточных антигенов CD20, CD79a, CD19, PAX5, bcl2, CD43; также

в большинстве крупных и средних лимфоидных клеток выявлена экспрессия MUM1. В части крупных лимфоидных клеток определяется экспрессия CD30, CD44, EBV-LMP. В части крупных и средних лимфоидных клеток обнаружена слабая экспрессия CD38. Экспрессия bcl6, С-Мyc и CyclinD1 обнаружена в отдельных средних и крупных лимфоидных клетках. Проллиферативная активность лимфоидных клеток среза по индексу премитотической активности Ki-67/MIB1 составила около 30–35%. В реакции с антителами к CD15 получено окрашивание гранулоцитов и неспецифическое окрашивание некротических масс. В реакции с антителами к CD10 получено окрашивание стенки некоторых сохранных сосудов. Экспрессия CD23, HHV-8, ALK в исследуемом материале не обнаружена. Рассеянные клетки, имеющие морфологию макрофагов, маркированы экспрессией CD68. Рассеянные малые лимфоциты маркированы экспрессией CD3 и CD5 (рис. 5). Структура, иммунофенотип опухоли соответствуют диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфоме популяции GCB подтипа, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией (ICD-O code 9680/3).

вичную лимфому ЦНС в сочетании с МАС-инфекцией (рост *M. avium* в посевах крови и СМЖ, обнаружение кислотоустойчивых микобактерий при микроскопии по Цилю–Нильсену в тканях опухоли). Сложность первичной клинической и морфологической диагностики также была обусловлена наличием вирусов герпетической группы: ЦМВ (без характерных морфологических изменений ткани головного мозга), ВЭБ, сопутствующим течением COVID-19, а также проведением длительного курса терапии глюкокортикоидными препаратами, что привело к появлению некротических и воспалительных изменений в зоне опухолевого поражения.

Несмотря на то, что у пациентов с ВИЧ-инфекцией течение COVID-19 не отличается от иммунокомпетентных пациентов, данных о течении коронавирусной инфекции при количестве CD4-лимфоцитов <200 клеток/мкл в настоящее время недостаточно, так же как и данных о рисках усугубления иммунодефицита и увеличения частоты развития тех или иных оппортунистических заболеваний. Представленный клинический случай сочетания первичной лимфомы ЦНС с микобактериальной инфекцией ЦНС относится к разряду редких наблюдений, тем не менее



**Рис. 5.** Иммуногистохимический профиль опухоли: *а* — позитивная экспрессия CD45 в опухолевых клетках.

Иммуногистохимическое исследование, ув. 200; *б* — позитивная экспрессия CD20 в опухолевых клетках.

Иммуногистохимическое исследование, ув. 200; *в* — позитивная экспрессия bcl-2 в опухолевых клетках.

Иммуногистохимическое исследование, ув. 400; *г* — индекс пролиферативной активности опухоли по Ki67 составил 30–35%.

Иммуногистохимическое исследование, ув. 400

**Fig. 5.** Immunohistochemical profile of the tumor: *a* — positive expression of CD45 in tumor cells. IGH, ×200; *б* — positive expression of CD20 in tumor cells. IGH, ×200; *в* — positive expression of bcl-2 in tumor cells. IGH, ×400; *г* — the index of proliferative activity of the tumor by Ki67 was 30–35%. IGH, ×400

Пациентке проведено четыре курса химиотерапии, а также курс специфической антибактериальной терапии по поводу генерализованного микобактериоза, пациентка продолжает прием АРТ, симптоматической нейротропной терапии.

**Заключение.** Представленный случай демонстрирует сочетанное поражение ЦНС у пациентки с прогрессирующим течением ВИЧ-инфекции: пер-

демонстрирует важность междисциплинарного подхода в рамках работы с пациентами, комплексного обследования, своевременного назначения АРТ, проведения адекватной химиопрофилактики оппортунистических инфекций, тщательной работы с ЛЖВ при наличии факторов риска и низкой приверженности к лечению, а также ориентации на персонализированный подход в лечении.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kolson D. Neurologic Complications in Persons with HIV Infection in the Era of Antiretroviral Therapy // *Top Antivir. Med.* 2017. Jul./Aug; Vol. 25, No. 3. P. 97–101. PMID: 28820724; PMCID: PMC5935214.
2. Беляков Н.А., Трофимова Т.Н., Рассохин В.В. и др. Междисциплинарный персонализированный подход и технологии изучения головного мозга при ВИЧ-инфекции // *Лучевая диагностика и терапия.* 2020. № 2 (11). С. 7–28. [Belyakov N.A., Trofimova T.N., Rassokhin V.V. et al. The interdisciplinary, personalized approach and brain investigation technology in HIV infection. *Diagnostic radiology and radiotherapy*, 2020, Vol. 11, No. 2, pp. 7–28 (In Russ.).] <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2020-11-2-7-28>. EDN VQXISO.
3. Дудина Г.А., Мабудзаде Ч.К., Оганнисян А.А., Немыкин В.Н. ВИЧ-ассоциированные лимфомы // *Креативная хирургия и онкология.* 2022. Т. 12, № 4. С. 320–327. [Dudina G.A., Mabudzada C.K., Ogannisyan A.A., Nemikin V.N. HIV-associated lymphomas. *Creative surgery and oncology*, 2022, Vol. 12, No. 4, pp. 320–327 (In Russ.).] doi: 10.24060/2076-3093-2022-12-4-320-327. EDN WTQPMM.
4. Lurain K., Uldrick T.S., Ramaswami R. et al. Treatment of HIV-associated primary CNS lymphoma with antiretroviral therapy, rituximab, and high-dose methotrexate // *Blood.* 2020. Vol. 136, No. 19. P. 2229–2232. doi: 10.1182/blood.2020006048.
5. Castelli R., Schiavon R., Preti C., Ferraris L. HIV-Related Lymphoproliferative Diseases in the Era of Combination Antiretroviral Therapy. *Cardiovasc. Hematol. Disord Drug Targets.* 2020. Vol. 20, No. 3. P. 175–180. doi: 10.2174/1871529X20666200415121009.

Поступила в редакцию / Received by the Editor: 10.05.2023 г.

**Авторство:** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределен следующим образом. Вклад в концепцию и план исследования — М.А. Савченко, Н.Е. Воинов. Вклад в сбор данных — М.А. Савченко, Н.Е. Воинов, Д.А. Ситовская, О.М. Воробьева, Ю.М. Забродская. Вклад в анализ данных и выводы, редактирование статьи — М.А. Савченко, Н.Е. Воинов, А.М. Пантелеев, Д.А. Ситовская, О.М. Воробьева, Ю.М. Забродская. Вклад в анализ данных и выводы — М.А. Савченко, Н.Е. Воинов, Д.А. Ситовская, О.М. Воробьева, Ю.М. Забродская, А.М. Пантелеев.

**Сведения об авторах:**

**Савченко Михаил Андреевич** — кандидат медицинских наук, врач-инфекционист Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клиническая инфекционная больница имени С. П. Боткина»; 191167, Санкт-Петербург, ул. Миргородская, д. 3; e-mail: inf.ma.savchenko@gmail.com; ORCID 0009–0005–0577–1458;

**Воинов Никита Евгеньевич** — врач-нейрохирург федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А. Л. Поленова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12; специалист по научно-аналитической работе Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной онкологии»; 198035, Санкт-Петербург, Межевой канал, д. 4а; e-mail: nik\_voin@mail.ru; ORCID 0000–0001–6608–935X;

**Ситовская Дарья Александровна** — врач-патологоанатом, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории патоморфологии нервной системы федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А. Л. Поленова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12; e-mail: daliya\_16@mail.ru; ORCID 0000–0001–9721–3827;

**Воробьева Ольга Михайловна** — кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории патоморфологии нервной системы федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А. Л. Поленова» Министерства здравоохранения Российской Федерации — филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; ORCID 0000–0002–1349–7349;

**Забродская Юлия Михайловна** — доктор медицинских наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией патоморфологии нервной системы федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А. Л. Поленова» Министерства здравоохранения Российской Федерации — филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; ORCID 0000–0001–6206–2133;

**Грозов Роман Викторович** — кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом, заведующий патологоанатомическим отделом федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А. Л. Поленова» Министерства здравоохранения Российской Федерации — филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; ORCID 0000–0001–8016–7692;

**Пантелеев Александр Михайлович** — доктор медицинских наук, главный врач Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской противотуберкулезный диспансер»; 196142, Санкт-Петербург, Звездная ул., д. 12; профессор кафедры социально-значимых инфекций и фтизиопульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ведущий научный сотрудник федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: goprtd.gfspb@zdrav.spb.ru.