

УДК 616.9:616-006:616.36-002

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЛИМФОМ В РЕГИОНЕ С ВЫСОКОЙ ПРЕВАЛЕНТНОСТЬЮ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

¹А.Д.Ботвинкин, ^{2,4}Ю.К.Батороев, ³П.Моран, ^{1,3}Т.В.Семенова, ¹Т.А.Баянова, ²К.Г.Зубринский,
²Г.Ф.Лапшина, ^{1,2}В.В.Дворниченко, ⁵Ю.К.Плотникова

¹Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия

²Иркутский областной онкологический диспансер, Иркутск, Россия

³Госпитальный университетский центр, Гренобль, Франция

⁴Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования Иркутск, Россия

⁵Иркутский областной Центр по профилактике и борьбе со СПИД и другими инфекционными заболеваниями, Иркутск, Россия

EPIDEMIOLOGY OF MALIGNANT LYMPHOMAS IN REGION WITH HIGH PREVALENCE OF HIV-INFECTION

¹A.D.Botvinkin, ^{2,4}Y.K.Batoroev, ³P.Morand, ^{1,3}T.V.Semenova, ¹T.A.Bayanova, ²K.G.Zubrinsky, ²G.V.Lapshina,
^{1,2}V.V.Dvornichenko, ⁵Y.K.Plotnikova

¹Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

²Irkutsk Regional Oncology Center, Irkutsk, Russia

³Hospital University Center of Grenoble, Grenoble, France

⁴Irkutsk State Academy of Continuing Medical Education, Russia

⁵Center for HIV/AIDS prevention and treatment of Irkutsk region, Irkutsk, Russia

© Коллектив авторов, 2015 г.

Проведено ретроспективное описание заболеваемости и смертности от злокачественных лимфом в Иркутской области (Россия) в период интенсивного накопления в популяции больных ВИЧ-инфекцией (2001–2014 гг.) и групповое исследование для сравнения заболеваемости лимфомами среди больных с ВИЧ-инфекцией и остальной части населения. После начала эпидемии в 1999 г. превалентность ВИЧ-инфекции в 2014 г. достигла 1,4%. Начиная с 2005 г., зарегистрирован рост смертности от неходжкинских лимфом (особенно мужчин) и снижение смертности от лимфомы Ходжкина что коррелировало с превалентностью ВИЧ-инфекции ($r=0,96$ и $r=-0,90$, соответственно при $p<0,0001$). Относительный риск (RR) заболевания НХЛ в когорте больных с ВИЧ-инфекцией за 2007–2012 гг. увеличился с 2,1 до 25,1. Рандомизированное исследование случай контроль выявило более высокие шансы заболевания лимфомой Беркитта больных ВИЧ-инфекцией в сравнении с остальной частью населения ($OR=5,8$).

Ключевые слова: неходжкинские лимфомы, лимфома Ходжкина, ВИЧ-инфекция, эпидемиология, Иркутская область, Россия.

A retrospective review of the incidence of malignant lymphomas in Irkutsk Region (Russia) during the period when the rate of accumulation of HIV cases in population was high (2001–2004) and a cohort study comparing the incidences of lymphomas among HIV patients and the general population are presented. After HIV epidemic started in 1999, HIV prevalence reached 1,4% in 2014. Starting from 2005, an increase in mortality attributed to non-Hodgkin lymphomas was registered, especially among men, which was associated with a decrease in mortality attributed to Hodgkin lymphomas. These changes correlated with HIV prevalence ($r=0,96$ and $r=-0,90$, respectively). The relative risk of NHL in HIV patient cohort increased from 2,1 to 25,1 in 2007–2012. A randomized case-control study suggests a higher risk of Burkitt's lymphoma among HIV patients compared with the rest of population ($OR=5,8$).

Key words: non-Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's lymphoma, HIV-infection, epidemiology, Irkutsk region, Russia.

Введение. Злокачественные лимфомы (ЗЛ) представляют серьезную проблему для здравоохранения в связи с высокими показателями заболеваемости и летальности. По данным ракового регистра,

в России ежегодно регистрируется около 11 тысяч впервые выявленных случаев ЗЛ (более 7 случаев на 100 тыс. населения). К началу 2013 г. на учете состояло 99,6 тыс. больных лимфомами (69,6

на 100 тыс. населения); летальность — 5,7% [1, 2]. Эта разнообразная по морфологии, патогенезу и клинике группа опухолей насчитывает несколько десятков разновидностей. Многие формы лимфом ассоциированы с вирусами, прежде всего с вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ) [3–7]. Частота обнаружения ВЭБ у пациентов с лимфомой Беркитта достигает 60%, а с первичной лимфомой ЦНС до 100% [3, 7–9]. К основным эпидемиологическим особенностям лимфом относят увеличение показателей заболеваемости в старших возрастных группах и связь с иммунодефицитными состояниями, в том числе с ВИЧ-инфекцией [3, 10–14].

Опыт многих стран, столкнувшихся с ВИЧ, свидетельствует о более высокой заболеваемости лимфомами среди людей с подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекции. Среди ВИЧ-инфицированных больных неходжкинские лимфомы (НХЛ) встречаются в 200–600 раз чаще, чем среди населения в целом [5, 15–17], а распространенность заболевания среди больных СПИДом составляет 3% [18]. Чаще всего (в 70–90% случаев) — это диффузная крупноклеточная лимфома высокой степени злокачественности или беркиттоподобная лимфома [19, 20]. Отдельные формы лимфом отнесены к категории СПИД-индикаторной патологии [10, 21]. В условиях применения высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ заболеваемость НХЛ существенно снизилась. Например, во Франции в начале эпидемии, до внедрения) ВААРТ, показатели заболеваемости НХЛ больных с ВИЧ-инфекцией превышали в 100 раз аналогичные показатели заболеваемости среди общего населения [22, 23]. При этом первые позиции в списке НХЛ занимали первичная лимфома ЦНС и иммунобластная лимфосаркома высокой степени злокачественности, лимфома Беркитта и диффузная крупноклеточная В-лимфома промежуточной степени злокачественности [24, 25]. Широкое применение во Франции ВААРТ с начала 1990-х годов позволило частично восстановить функции иммунной системы у пациентов с ВИЧ-инфекцией, в результате чего заболеваемость лимфомами, ассоциированными с ВИЧ, значительно снизилась. В последние годы, согласно французской больничной базе данных, число новых случаев НХЛ составляет в среднем 120–140 случаев в год [26]. Анализ данных онкологических регистров и регистров случаев ВИЧ-инфекции в США также выявил уменьшение количества случаев НХЛ с 12 778 в 1991–1995 годах до 5968 в 2001–2005 годах. Получены данные по выживае-

мости пациентов при сочетанном использовании ВААРТ и химиотерапии лимфом [27–31].

С другой стороны, существенное снижение показателей смертности из-за ВИЧ/СПИДа и увеличение численности стареющего населения с ВИЧ на более поздних стадиях эпидемии привело к развитию у этой категории населения лимфомы Ходжкина (ЛХ), ассоциированной с вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ). Даже при применении ВААРТ частично сохраняется хроническая иммунная активация, которая является основополагающей в онкогенезе НХЛ. Также играет важную роль нарушение иммунного контроля против ВЭБ. По данным исследования группы пациентов с ВИЧ-инфекцией из нескольких европейских стран, заболеваемость ЛХ до внедрения ВААРТ (1983–1985 гг.) превышала в 4,5 раза заболеваемость среди общего населения и в 32 раза — после внедрения ВААРТ (2002–2007 гг.) [32]. Так, во Франции ежегодно регистрируется около 50 новых случаев ЛХ у ВИЧ-позитивных пациентов, и относительный риск заболевания ЛХ у таких пациентов составляет 20 [23, 25].

В данном исследовании для изучения эпидемиологии лимфом выбрана Иркутская область, которая также относится к числу наиболее неблагоприятных регионов России по ВИЧ-инфекции. Начало эпидемического подъема здесь зарегистрировано в 1999 г., значительно позже, чем в европейских странах. В настоящее время эпидемия находится в генерализованной стадии с пораженностью совокупного населения более 1%; сохраняется тенденция роста инцидентности и превалентности ВИЧ-инфекции [21, 33–35]. В результате увеличения численности группы больных с ВИЧ-инфекцией отмечены изменения показателей заболеваемости и смертности от некоторых инфекционных и онкологических заболеваний [1, 2, 33, 36].

Цель исследования — эпидемиологическая характеристика злокачественных лимфом в Иркутской области в период интенсивного накопления численности больных с ВИЧ-инфекцией в популяции.

Материал и методы исследования. В работе использованы сведения государственного статистического наблюдения, в том числе:

— данные по заболеваемости и смертности от лимфом из статистических сводок по злокачественным новообразованиям в России и в Иркутской области за 2001–2013 гг. [1, 2];

— данные по инцидентности и превалентности ВИЧ-инфекции в Иркутской области и в Российской

Федерации за 2001–2014 гг. взяты с официального сайта федерального центра СПИД [35];

— данные по ЗНО у больных с ВИЧ-инфекцией и о количестве больных, получивших ВААРТ, получены из ф. № 61 Иркутского областного Центра по борьбе со СПИД за 2007–2014 гг.

В качестве источника сведений по конкретным больным использована компьютерная база данных Иркутского областного онкологического диспансера, сформированная на основе историй болезни и амбулаторных карт пациентов. Вначале подготовлена сплошная выборка больных с различными формами лимфом за 2007–2013 гг. ($n=1445$). Критерием включения в список служило наличие любой формы злокачественной лимфомы в качестве основного диагноза. Из числа этих больных были выбраны все пациенты с подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекция при использовании различных методов лабораторного обследования ($n=28$). Контрольная группа больных ($n=100$) была отобрана из оставшейся части пациентов с помощью генератора случайных чисел программы Excel. Пациенты не подвергались дополнительному обследованию. Персональные данные в ходе исследования не раскрывались.

На первом этапе проводилось описательное ретроспективное эпидемиологическое исследование. Многолетнюю динамику смертности от лимфом сопоставляли с превалентностью ВИЧ-инфекции по материалам статистического наблюдения за 2001–2013 гг. с расчетом кратности прироста и коэффициента корреляции Пирсона. На следующем этапе показатели заболеваемости лимфомами сравнивали в двух группах: группа 1 — больные

скими лимфомами в группе 1 — из формы № 61 (сумма В21.1 и В21.2 из числа больных, находившихся под наблюдением в Центре СПИД). Для определения числа заболевших в группе 2 из показателя для совокупного населения [1, 2] вычитали показатели для больных в группе 1. Данные заносили в четырехпольные таблицы сопряженности, по которым рассчитывали величину относительного риска (RR). Величины RR, а также прирост показателей на 1000 человек в каждой группе сравнивали в динамике за 2007 и 2012 годы. Исследование типа случай-контроль (ИСК) с рандомизированным контролем использовано для сравнения больных лимфомами с сопутствующей ВИЧ-инфекцией и без нее по полу и возрасту, клиническим формам и стадиям болезни. Отношение шансов (OR) рассчитано для риска развития различных форм лимфом в указанных выше группах сравнения. Значимость различий числа случаев оценивали по точному критерию Фишера; для показателей, выраженных в долях, — по доверительному интервалу с уровнем значимости 95% (95%ДИ).

Классификация болезней принята по МКБ10 с уточнением в ряде случаев по международной классификации онкологических болезней (МКБО) [37]. Для анализа проведена группировка всех лимфом на ХЛ (шифры по МКБ — С810–819) и НХЛ (шифры по МКБ — С832–857).

Результаты исследования и их обсуждение. За 2001–2014 гг. инцидентность ВИЧ инфекцией в Иркутской области была значительно выше, чем в среднем в Российской Федерации (рис. 1). Численность больных с ВИЧ-инфекцией с подтвер-

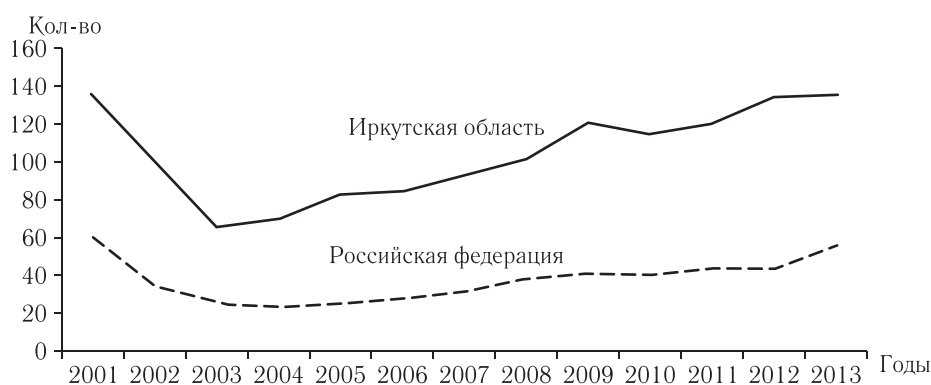


Рис. 1. Инцидентность ВИЧ-инфекции в Иркутской области и в Российской Федерации (на 100 тысяч совокупного населения).

с ВИЧ-инфекцией с лабораторно подтвержденным диагнозом; группа 2 — остальная часть населения с неизвестным ВИЧ-статусом. Данные для расчетов взяты из форм государственного статистического наблюдения: число заболевших неходжкин-

жденным диагнозом в Иркутской области неуклонно возрастала и к концу 2014 г. превысила 35 тыс. человек, превалентность составила 1438,6 на 100 тыс. населения, что в 2,9 раза выше, чем в целом в Российской Федерации. В 2014 г. в Иркутской

области умерли 1276 больных с ВИЧ-инфекцией. Количество назначенных на ВААРТ постепенно нарастало: с 1,5 тысяч человек в 2007 г. до 6,3 тысяч человек в 2014 г., но к концу периода наблюдения составило только 19,4% от числа всех зарегистрированных больных или 29% от числа больных, состоявших на диспансерном учете.

На этом фоне в Иркутской области опережающими темпами, в сравнении с Российской Федерацией, увеличивалась смертность от НХЛ: с 2001 по 2013 гг. в 8,5 раз против 1,2 раз (рис. 2). По годам отмечена сильная положительная корреляция смертности от НХЛ с prevalентностью ВИЧ

смертность от ЛХ снижалась как в Иркутской области — в 2,6 раза, так и в целом в Российской Федерации — в 1,6 раза. Наблюдалась сильная отрицательная корреляционная связь смертности от ЛХ с prevalентностью ВИЧ-инфекции ($r = -0,898$ $p < 0,0001$) (рис. 4).

Среди больных с ВИЧ-инфекцией, которые находились под наблюдением в региональном Центре СПИД, в статистических отчетах зафиксировано увеличение числа больных с проявлениями злокачественных новообразований, в том числе резко возросло число больных с лимфомами (табл. 1). Сравнение группы больных с ВИЧ-инфекцией

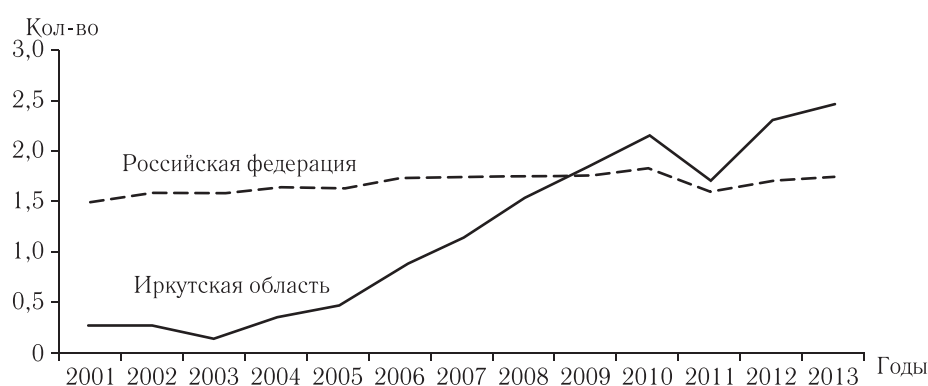


Рис. 2. Смертность от неходжкинских лимфом в Иркутской области и в Российской Федерации (на 100 тысяч совокупного населения).

инфекции ($r = 0,964$ $p < 0,0001$). По данным статистического наблюдения, особенно быстрыми темпами смертность от НХЛ стала возрастать после 2005 г., через 6 лет после начала эпидемии ВИЧ-инфекции. С этого же времени усилилась

с остальной частью населения Иркутской области показало, что относительный риск (RR) заболевания НХЛ в 2007 г. составил 2,1, но к 2012 г. он увеличился до 25,1. Показатель заболеваемости всеми злокачественными лимфомами на 1000 человек

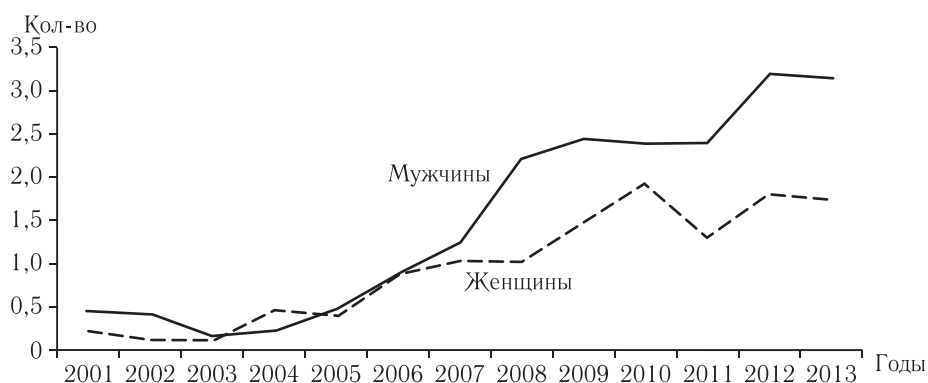


Рис. 3. Динамика смертности мужчин и женщин от неходжкинских лимфом в Иркутской области (на 100 тысяч населения соответствующего пола).

диспропорция показателей смертности мужчин и женщин, в пользу более высокой смертности мужчин, которые в начале эпидемии ВИЧ-инфекции в Иркутской области составляли основную часть заболевших (рис. 3) [34]. В то же время,

в группе больных с ВИЧ-инфекцией вырос за это же время в 11,2 раза, тогда как в группе населения с неустановленным ВИЧ-статусом — в 1,2 раза.

Группа больных ЗЛ с ВИЧ-инфекцией отличалась от больных случайно отобранной контрольной группы

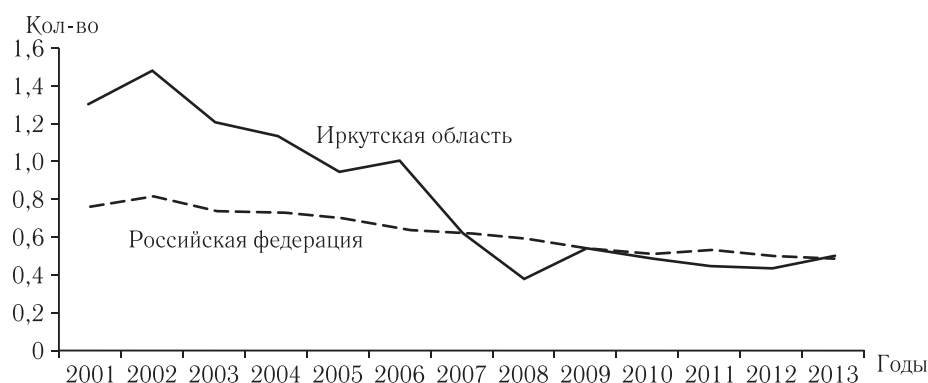


Рис. 4. Смертность от лимфомы Ходжкина в Иркутской области и в Российской Федерации (на 100 тысяч совокупного населения).

Таблица 1
Число случаев болезни, вызванной ВИЧ с проявлениями злокачественных новообразований лимфатической и кроветворной систем, в Иркутской области за 2007–2014 гг. у лиц, состоявших на учете в Центре СПИД (по данным ф. № 61)

Различные формы ЗНО в сочетании с ВИЧ-инфекцией	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Лимформа Беркитта (B21.1)	0	0	1	1	2	8	6	8
Другие неходжкинские лимфомы (B21.2)	1	1	4	7	16	27	13	21
Другие ЗНО лимфатической и кроветворной систем (B21.3)	2	2	6	11	11	24	14	18
Всего случаев	3	3	11	19	29	59	33	47
Всего на 1000 больных с ВИЧ-инфекцией	0,25	0,24	0,81	1,15	1,47	2,80	1,62	2,20

Примечание: в скобках указаны коды по МКБ 10.

больных онкологического диспансера по возрасту: медиана составила 33 года, против 50 лет в контрольной группе (рис. 5). Гендерных различий не отмечено. В группе больных с ВИЧ-инфекцией заметна тенденция увеличения числа заболеваний ЗЛ без статистически значимых различий во всех случаях, кроме лимфомы Беркитта (табл. 2). Для всех НХЛ $OR=1,37$, для лимфомы Беркитта $OR=5,77$.

Результаты исследования свидетельствуют о росте заболеваемости и, особенно, смертности от НХЛ в Иркутской области. Увеличение показателей прослеживается по статистическим сводкам медицинских организаций разного профиля. Гипотеза о связи этого феномена в регионе с ВИЧ-инфекцией подтверждается корреляционным анализом, результатами ИСК

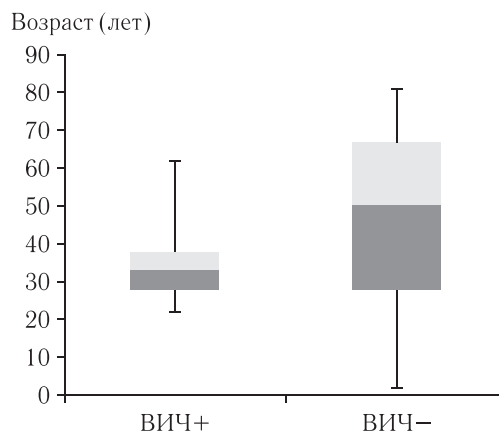


Рис. 5. Медианы (с квартилями Q_{25} и Q_{75}) и диапазоны возраста больных с ВИЧ-инфекцией (ВИЧ+) и без ВИЧ-инфекции (ВИЧ-) на дату установления диагноза «лимфома».

Таблица 2
Сравнение группы больных с лимфомами в сочетании с ВИЧ-инфекцией и контрольной группы больных с лимфомами в Иркутской области (выборочные данные онкологического диспансера)

Группы больных	Больные с ВИЧ, (n=28)		Контроль, (n=100)		Точный критерий Фишера
	абс.	% (95%ДИ)	абс.	% (95%ДИ)	
Мужчины	13	46,4 (28,2–64,8)	52	52 (42,2–61,8)	0,67
Больные с ХЛ (9650, 9652)*	5	17,8 (3,3–32,3)	23	23 (14,2–31,8)	0,80
Больные с НХЛ, в том числе:	23	82,2 (68,1–96,3)	77	77 (68,8–85,2)	0,80
с лимфомой Беркитта (9697)*	3	10,7 (0–22,1)	2	2 (0–4,7)	0,07

Примечание: * в скобках указаны шифры лимфом по МКБО; во всех случаях значимость различий между группами менее 95%, кроме лимфомы Беркитта по точному критерию Фишера.

и группового исследования в динамике. Ситуация по НХЛ стала заметно ухудшаться через несколько лет после начала эпидемии ВИЧ-инфекции.

Аналогичная тенденция была ранее отмечена в Европе после начала эпидемии ВИЧ-инфекции. По данным исследования европейского бюро ВОЗ зарегистрирован многократный рост заболеваемости НХЛ во всей Европе: в 1984 году было зарегистрировано 16 случаев НХЛ у ВИЧ-инфицированных пациентов, в 1990 г. — 398 случаев, всего с момента начала эпидемии ВИЧ-инфекции и до 1991 года было зарегистрировано — 35 042 случаев НХЛ [38]. Высокая вирусная нагрузка ВИЧ в плазме и снижение уровня CD4-лимфоцитов являются основными рисками развития НХЛ. Риск многократно возрастает у пациентов с вирусной нагрузкой >100 000 копий/мл и уровнем CD4-лимфоцитов меньше 50 клеток/мкл [39, 40]. ВЭБ-положительные ВИЧ-ассоциированные лимфомы часто экспрессируют латентный мембранный белок 1 (LMP-1), который активирует пролиферацию клеток путем активации NF- κ B пути и индуцирует гиперэкспрессию BCL2, тем самым блокирует апоптоз опухолевых В-клеток, способствуя их выживанию [41–43].

Однако выборочное исследование на группе онкологических больных дает результаты, не вполне согласующиеся с данными статистики. Так, на основании этих данных не удается объяснить гендерные различия динамики смертности от ЗЛ:

мужчины и женщины с лимфомами среди больных с ВИЧ-инфекцией представлены примерно равными пропорциями, тогда как по статистическим данным в общей популяции среди умерших от лимфом наблюдается значительное преобладание мужчин. Очевидно, что на следующем этапе необходим углубленный анализ клинического материала с учетом степени иммунодефицита, вирусной нагрузки, морфологии лимфом и ряда других показателей. Возможно, другие причины, кроме ВИЧ-инфекции, также вносят вклад в изменение показателей заболеваемости злокачественными лимфомами.

Заключение. В Иркутской области, на фоне увеличения prevalence ВИЧ-инфекции за 15 лет от 0 до 1,4% от численности населения, резко возросли показатели смертности от неходжкинских лимфом. Рост смертности от НХЛ зарегистрирован через шесть лет после начала эпидемии ВИЧ-инфекции. Относительный риск развития лимфом у больных с ВИЧ-инфекцией значительно выше, чем у остальной части населения, и за пять лет увеличился на порядок. Одновременно отмечено снижение смертности от лимфомы Ходжкина.

Выражение признательности: Работа частично выполнена за счет гранта, выделенного Посольством Франции в рамках соглашения на выполнение диссертации аспиранта Т.В.Семеновой под двойным руководством от 14.05.2012 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Злокачественные новообразования в России. Заболеваемость и смертность* / Под ред. В.М.Чисова, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. — М.: РИИС ФИАН, 2013. — 289 с.
Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii. Zabolevaemost' i smertnost' / Pod red. V.M.Chisova, V.V.Starinskogo, G.V.Petrovoj. — М.: RIIS FIAN, 2013. — 289 pp.
2. *Злокачественные новообразования в России. Заболеваемость и смертность* / Под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. — М.: РИИС ФИАН, 2014. — 289 с.
Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii. Zabolevaemost' i smertnost' / Pod red. A.D.Kaprina, V.V.Starinskogo, G.V.Petrovoj. — М.: RIIS FIAN, 2014. — 289 pp.
3. Ющук Н.Д., Шестопалова И.В. ВЭБ-ассоциированные злокачественные новообразования: клиническая, иммунофенотипическая и цитоморфологическая характеристика (аналитический обзор) // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* — 2013. — № 3. — С. 33–47.
Yushchuk N.D., Shestopalova I.V. VEB-associated malignant neoplasms: clinical, immunophenotypic and cytomorphological characteristics (analytical review) // Infectious diseases: news, opinions, education. — 2013. — No. 3. — P. 33–47.
4. Beral V., Newton R. Overview of the epidemiology of immunodeficiency-associated cancers. // *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* — 1998. — Vol. 23. — P. 1–6.
5. Morlat Ph. Prise en charge médicale des vivants avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Rapport 2013 sous la direction du Pr. Philippe Morlat et sous l'égide du CNS et de l'ANRS/ 2013. — 476 p.
6. Powles T., Robinson D., Stebbing J., Shamash J., Nelson M., Gazzard B., Mandellia S., Meller H., Bower M. Highly active antiretroviral therapy and the incidence of non-AIDS-defining cancers in people with HIV infection // *J. Clin. Oncol.* — 2008. — Vol. 27. — P. 884–890.
7. Silverberg M.J., Chao C., Leyden W.A., Xu L., Horberg M.A., Klein D., Towner W.J., Dubrow R., Quensenberry C.P. Jr., Neugebauer R.S., Abrams D.J. HIV infection, immunodeficiency, viral replication, and the risk of cancer // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prevent.* — 2011. — Vol. — P. 2551–2559.

8. Carbone A., Gloghini A., Dotti G. EBV-associated lymphoproliferative disorders: classification and treatment // *Oncologist*. — 2008. — Vol. 13. — P. 577–585.
9. Ometto L., Menin C., Masiero S., Bonaldi L., Del Mistro A., Cattelan A.M., D'Andrea E., De Rossi A., Chieco-Blanchi L. Molecular profile of Epstein-Barr virus (EBV) in human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-related lymphadenopathies and lymphomas // *Blood*. — 1997. — Vol. 90. — P. 313–322.
10. Барлетт Д., Галлант Д., Фам П. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. — М.: Издательство Р. Валент, 2012. — 528 с.
Bartlett D., Gallant D., Fam P. Klinicheskie aspekty VICH-infekcii. — М.: Izdatel'stvo R. Valent, 2012. — 528 pp.
11. Цинзерлинг В.А. Поражения центральной нервной системы при ВИЧ-инфекции // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2014. — Т. 6. — № 1. — С. 40–45.
Cinzerling V.A. Porazheniya central'noj nervnoj sistemy pri VICH-infekcii // VICH-infekciya i immunosupressii. — 2014. — Vol. 6. — No. 1. — P. 40–45.
12. Grulich A. E., van Leeuwen M.T., Falster M.O., Vajdic C.M. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis // *Lancet*. — 2007. — Vol. 370. — P. 59–67.
13. Simard E.P., Pfeiffer R.M. and Engels E.A. Cumulative incidence of cancer among individuals with acquired immunodeficiency syndrome in the United States // *Cancer*. — 2011. — Vol. 117. — P. 1089–1096.
14. Tran H., Nourse J., Hall S., Green M., Griffiths L., Gandhi M.K. Immunodeficiency-associated lymphomas // *Blood Rev.* — 2008. — Vol. 22. — P. 261–281.
15. Coté T.R., Biggar R.J., Rosenberg Ph.S., Devesa S.S., Percy C., Yellin F.J., Lemp G., Hardy C., Goedert J.J., Blattne W.A. Non-Hodgkin's lymphoma among people with AIDS: Incidence, presentation and public health burden // *International Journal of Cancer*. — 1997. — Vol. 73, № 5. — P. 645–650.
16. Hessol N.A., Seaberg E.C., Preston-Martin S., Massad L.S., Sacks H.S., Silver S., Melnick S., Abulafia D., Levine A.M. Cancer risk among participants in the Women's Interagency HIV Study (WIHS) // *JAIDS*. — 2004. — Vol. 36. — P. 978–985.
17. Yasouhara R., Irié T., Shiozawa E., Yamochi T., Tanaka J., Kohno Y., Fujikura M., Kimura Y., Hanazawa T., Seki K, Sano T., Shiota T., Kushima M., Takimoto M., Mishima K. Plasmablastic lymphoma of the maxillary sinus with intraoral manifestation caused by direct alveolar bone infiltration in an HIV-negative patient // *Pathology International*. — 2014. — Vol. 64. — P. 588–590.
18. Mbulaitye, Sam M., Biggar, Robert J., Goedert, James J., Engels, Eric A. Pleural and Peritoneal Lymphoma Among People With AIDS in the United States // *JAIDS*. — 2002. — Vol. 29, № 4. — P. 418–421.
19. Bower M. Acquired immunodeficiency syndrome related systemic non-Hodgkin's lymphoma // *Br. J. Haematol.* — 2001. — Vol. 112. — P. 863–73.
20. Gabarre J., Raphael M., Lepage E., Martin A., Oksenhendler E., Xerri L., Tulliez M., Audouin J., Costello R., Gollfier J.B., Schlaifer D., Hequet O., Azar N., Katlama C., Gisselbrecht C. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). Human immunodeficiency virus-related lymphoma: relation between clinical features and histologic subtypes // *Am. J. Med.* — 2001. — Vol. 111, № 9. — P. 704–711.
21. ВИЧ-инфекция и СПИД: национальное руководство / под ред. акад. РАМН В.В.Покровского. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 608 с.
VICH-infekciya i SPID: nacional'noe rukovodstvo / pod red. akad. RAMN V.V.Pokrovskogo. — М.: GEHOTAR-Media, 2013. — 608 pp.
22. Goedert J.J., Coté T.R., Virgo P., Scoppa S.M., Kingma D.W., Gail M.H., Jaffe E.S., Biggar R.J. Spectrum of AIDS-associated malignant disorders // *Lancet*. — 1998. Vol. 351. — P. 1833–1839.
23. Engels E.A., Pfeiffer R.M., Landgren O. and Moore R.D. Immunologic and virologic predictors of AIDS-related non-Hodgkin lymphoma in the highly active antiretroviral therapy era // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* — 2010. — Vol. 54. — P. 78–84.
24. Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) Study Group. Incidence and risk factors of HIV-related non-Hodgkin's lymphoma in the era of combination antiretroviral therapy: a European multicohort study // *Antivir. Ther.* — 2009. — Vol. 14. — P. 1065–1074.
25. International Collaboration on HIV and Cancer. Highly active antiretroviral therapy and incidence of cancer in human immunodeficiency virus-infected adults // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2000. — Vol. 92. — P. 1823–1830.
26. Lanoy E., Rosenberg P.S., Fily F., Lascaux A.S., Martinez V., Partisani M., Poizot-Martin I., Rouveix E., Engels E.A., Costagliola D., Goedert J. HIV-associated Hodgkin lymphoma during the first months on combination antiretroviral therapy // *Blood*. — 2011. — Vol. 118. — P. 44–49.
27. Bonnet F., Burty C., Lewden C., Costagliola D., May T., Bouteloup V., Rosenthal E., Jouglu E., Cacoub P., Salmon D., Chêne G., Morlat P. Changes in cancer mortality among HIV-infected patients: The Mortalité 2005 Survey // *CID*. — 2009. — Vol. 48, № 5. — P. 633–639.
28. Shiels M.S., Pfeiffer R.M., Gail M.H., Hall H.I., Li J., Chaturvedi A.K., Bhatia K., Uldrick T.S., Yarchoan R., Goedert J.J., Engels E.A. Cancer burden in the HIV-infected population in the United States // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2011. — Vol. 103, № 9. — P. 753–762.
29. Sparano J.A., Lee S., Chen M.G., Nazeer T., Einzig A., Ambinder R.F., Henry D.H., Manalo J., Li T., Von Roenn J.H. Phase II trial of infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Trial (E1494) // *J. Clin. Oncol.* — 2004. — Vol. 22, № 8. — P. 1491–1500.
30. Spina M., Carbone A., Vaccher E., Gloghini A., Talamini R., Cinelli R., Martellotta F., Tirelli U. Outcome in patients with non-hodgkin lymphoma and with or without human immunodeficiency virus infection // *Clin. Infect. Dis.* — 2004. — Vol. 1, № 38. — P. 142–144.
31. Palella F.J. Jr., Delaney K.M., Moorman A.C., Loveless M. O., Fuhrer J., Satten G.A., Aschman D.J., Holmberg S.D. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV out patient study investigators // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 338. — P. 853–860.

32. Petrara M.R., Freguja R., Giancesin K., Zanchetta M. and DeRossi A. Epstein–Barr virus-driven lymphoma genesis in the context of human immunodeficiency virus type 1 infection // *Frontiers in microbiology*. — 2013. — Vol. 13. — P. 1–8.
33. Баянова Т.А., Тютрина В.Д., Сизых Е.В., Бренева Н.В., Михлина У.У., Углов А.Г., Бородин В.В., Нурсаянова Л.П., Борисов В.А., Ботвинкин А.Д. ВИЧ-инфицированные пациенты в лечебно-профилактических учреждениях города Иркутска // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. — 2008. — № 7. — С. 78–81.
Bayanova T.A., Tyutrina V.D., Sizyh E.V., Breneva N.V., Mihlina U.U., Uglov A.G., Borodina V.V., Nursayanova L.P., Borisov V.A., Botvinkin A.D. VICH-inficirovannye pacienti v lechebno-profilakticheskikh uchrezhdeniyah goroda Irkutsk // *Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk)*. — 2008. — No. 7. — P. 78–81.
34. Зазнобова Н.А., Иванова Н.В. Эпидемия ВИЧ-инфекции в г. Иркутске в условиях распространения наркомании // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. — 2000. — № 4. — С. 38–39.
Zaznobova N.A., Ivanova N.V. EHpidemiya VICH-infekcii v g. Irkutsk v usloviyah rasprostraneniya narkomanii // *ZHurnal mikrobiologii, ehpidemiologii i immunobiologii*. — 2000. — No. 4. — P. 38–39.
35. *Федеральный* научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом [Электронный ресурс], М., 2007–2015. — URL : <http://www.hivrussia.org/> (дата обращения 29.03.2015).
Federal'nyj nauchno-metodicheskij centr po profilaktike i bor'be so SPIDom [EHlektronnyj resurs], М., 2007–2015. — URL : <http://www.hivrussia.org/> (data obrashcheniya 29.03.2015).
36. Батороев Ю.К. Цитоморфологическая диагностика первичных лимфатических опухолей ЦНС // *Клин. лаб. диагностика*. — 2010. — № 1. — С. 32–35.
Batoroev Yu.K. Citomorfologicheskaya diagnostika pervichnyh limfaticeskikh opuholej CNS // *Klin. lab. diagnostika*. — 2010. — No. 1. — P. 32–35.
37. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., Thiele J., Vardiman J.W. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues / Lyon: International Agency for Research on Cancer. — 2008. — 4th edition. — 439 p.
38. Rickinson A.B. Co-infections, inflammation and oncogenesis: Fututre directions for EBV research // *Seminars in Cancer Biology*. — 2014. — Vol. 26. — P. 99–115.
39. Seraino D., Salamina G., Franceschi S., Dubois D., La Vecchia C., Brunet J.B., Ancelle-Park L.A. The epidemiology of AIDS-associated non Hodgkin's lymphoma in the World Health Organisation European Region // *Br. J. Cancer*. — Vol. 66. — P. 912–916.
40. Elton M.A., Jemal F., Mbulaiteye S.M., Devesa S.S., Biggar R.J. Trends of Kaposi's sarcoma and non- Hodgkin's lymphoma incidence in the United States from 1973 through 1998 // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2002. — Vol. 94. — P. 1204–1210.
41. Карнабеда О.А., Гетьман Л.И., Антоняк С.Н., Рослякова Т.В., Шулига-Недайхлебова О.В. ВИЧ-ассоциированные неходжкинские опухоли // *Клиническая онкология*. — 2013. — Т. 10, № 4. — С. 108–115.
Karnabeda O.A., Get'man L.I., Antonyak S.N., Roslyakova T.V., Shuliga-Nedajhlebova O.V. VICH-associirovannye nekhodzhkinskie opuholi // *Klinicheskaya onkologiya*. — 2013. — Vol. 10, No. 4. — P. 108–115.
42. Davis R.E., Brown K.D., Siebenlist U., Staudt L.M. Constitutive nuclear factor kappa B activity is required for survival of activated B cell-like diffuse large B cell lymphoma cells // *J. Exp. Med.* — 2001. — Vol. 194, № 12. — P. 1861–1874.
43. Gaidano G., Capello D., Carbone A. The molecular basis of acquired immunodeficiency syndrome related lymphoma genesis // *Semin. Oncol.* — 2000. — Vol. 27. — P. 431–441.

Статья поступила в редакцию: 10.04.2015 г.

Контактная информация: Ботвинкин Александр Дмитриевич, e-mail: botvinkin_ismu@mail.ru

Коллектив авторов:

Ботвинкин Александр Дмитриевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии Иркутского государственного медицинского университета, 664003, Иркутск, ул. Красного восстания, д. 1, botvinkin_ismu@mail.ru;
Батороев Юрий Климентьевич — д.м.н., профессор кафедры онкологии Иркутской государственной академии последипломного образования, 664049, Иркутск, мкр. Юбилейный, д. 100, yurii@batoroev.ru;
Моран Патрис (Morand Patrice) — д.м.н., профессор, заведующий вирусологической лабораторией, Госпитального университетского центра г. Гренобль, CS 102217, 38043, Grenoble Cedex 09, France, P.Morand@chu-grenoble.fr;
Семенова Туяна Валерьевна — ассистент кафедры эпидемиологии, заочный аспирант, Иркутского государственного медицинского университета, 664003, г. Иркутск, ул. Красного восстания, д. 1; аспирант Университета Жозефа Фурье, Гренобль, Франция, touiana@list.ru;
Баянова Татьяна Александровна — к.м.н., ассистент кафедры эпидемиологии Иркутского государственного медицинского университета, 664003, Иркутск, ул. Красного восстания, д. 1, bayanova_tanya@mail.ru;
Зубринский Константин Германович — врач-статистик Иркутского областного онкологического диспансера, 664035, Иркутск, ул. Фрунзе, 32, Const64@jmail.com;
Лапшина Галина Федоровна — врач-эпидемиолог Иркутского областного онкологического диспансера, 664035, Иркутск, ул. Фрунзе, 32, dvv@ioid.ru;
Дворниченко Виктория Владимировна — д.м.н., профессор, главный врач Иркутского областного онкологического диспансера; зав. кафедрой онкологии и лучевой диагностики Иркутского государственного медицинского университета, 664035, г. Иркутск, ул. Фрунзе, 32, vv.dvornichenko@gmail.com.
Плотникова Юлия Кимовна — к.м.н., главный врач Иркутского областного центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, 664035, Иркутск, ул. Спартаковская, 11, aids@aids38.ru.