

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616-006+616.98

ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

*^{1,2} А.В.Некрасова, ^{1,2} О.Н.Леонова, ^{1,2} Е.В.Степанова, ^{1,3} В.В.Рассохин*¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова, Россия² Санкт-Петербургский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Россия³ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

CHARACTERISTICS OF TUMOR DEVELOPMENT IN HIV PATIENTS IN SAINT PETERSBURG

*^{1,2} A.V.Nekrasova, ^{1,2} O.N.Leonova, ^{1,2} Ye.V.Stepanova, ^{1,3} V.V.Rassokhin*¹ First Pavlov State Medical University of Saint-Petersburg, Russia² Saint-Petersburg Center for Control of AIDS and Infectious Diseases, Russia³ Institute of Experimental Medicine, Saint-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2016 г.

В статье представлены результаты изучения клинко-эпидемиологических характеристик особенностей развития злокачественных новообразований при ВИЧ-инфекции, продолжительности жизни пациентов; определены факторы, влияющие на общую выживаемость и препятствующие проведению высокоактивной антиретровирусной и противоопухолевой терапии. Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации и статистических форм 192 ВИЧ-инфицированных пациентов Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, у которых были диагностированы злокачественные новообразования в 2006–2014 годах. Медиана выживших пациентов составила ($n=73$) 2 года 8 мес (от 1 мес до 13 лет), период наблюдения у 36% пациентов превысил 5 лет. Учитывали пол, возраст, уровень CD4-лимфоцитов и РНК ВИЧ в крови, проведение высокоактивной антиретровирусной терапии на момент проведения исследования. Проводились исследования на маркеры вирусов гепатита С, В, D, на наличие вирусов простого герпеса, цитомегаловируса, вируса Эпштейна–Барр, герпеса 6 типа. Морфологический тип опухоли определяли на основании цитологического, гистологического и иммуногистохимического изучения субстрата биопсийного материала. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета программ Statistica for Windows (версия 6.0). Результаты исследования. Самыми частыми злокачественными новообразованиями у пациентов с ВИЧ являются злокачественные лимфомы (58%). Большинство злокачественных новообразований диагностированы в продвинутых стадиях (80%). У 93% пациентов ВИЧ-инфекция была установлена до диагностики злокачественных новообразований, при этом ВААРТ получали только 9,4% из них. Состояния, ограничивающие проведение противоопухолевого лечения, имели 57,3% пациентов. Общая выживаемость пациентов с ВИЧ-инфекцией в течение пяти лет от момента установления диагноза составила 39%. Назначение высокоактивной антиретровирусной терапии при установлении диагноза злокачественных новообразований является фактором, достоверно улучшающим общую 5-летнюю выживаемость пациентов.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, злокачественные новообразования, иммуносупрессия, ВААРТ.

The results of studies of the clinico-epidemiological characteristics of malignant neoplasms development in HIV patients and of patients' lifespans are presented, and factors that determine the total survival rate and interfere with antiretroviral and anti-tumor therapies are defined. Materials and methods. Retrospective analysis of medical documentation and statistical report forms related to 192 HIV patients of Saint-Petersburg AIDS Center who had cancer diagnoses in 2006–2014 was carried out. The median survival time ($n=73$) was 2 years and 8 months (from one month to 13 years), and the follow-up period of 36% of the patients was above 5 years. The parameters accounted of were gender, age, CD4 cell counts, blood HIV RNA, and HAART at the time of the study. The markers of hepatitis C, B and D viruses, herpes simplex virus, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, and type 6 herpes virus were determined. The morphological types of tumors were define based on the results of cytological,

histological, and immunohistochemical analyses of biopsies. Statistic treatment was carried out using Statistica for Windows ver. 6.0. Results. The most common malignancies found in HIV patients were lymphomas (58%). Most malignancies were diagnosed at advanced stages (80%). In 93% of cases, HIV was diagnosed before cancer, and HAART was given to only 9,4% of the patients. Contraindications against anticancer therapy were reported in 57,3% of cases. The total survival rate in HIV patients over 5 years after HIV diagnosis was 39%. HAART at the time of cancer diagnosis is a factor of statistically significant increase in the 5-years survival rate of HIV patients.

Key words: HIV infection, malignant neoplasms, immunosuppression, HAART.

Введение. В 2015 году в Санкт-Петербурге уровень инфицированности населения ВИЧ приблизился к 1%, а в некоторых возрастных группах (от 35 до 45 лет) превысил 2–3%, и с каждым годом количество выявленных новых заболевших растет. Процесс распространения ВИЧ затрагивает самые трудоспособные, социально активные группы населения, приводя к возникновению дополнительных социальных, демографических, экономических угроз обществу [1].

Количество ВИЧ-инфицированных людей в Санкт-Петербурге превысило 55 тысяч человек, на диспансерном учете в Санкт-Петербургском центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями (Центр СПИД) состоят более 33 тысяч человек [1].

Необходимо отметить, что сохраняется высокий уровень смертности ВИЧ-инфицированных людей, который в первую очередь определяется высокой заболеваемостью генерализованными формами туберкулеза, поздней диагностикой и быстрой прогрессией ВИЧ-инфекции до стадии СПИДа и развитием тяжелых форм оппортунистических заболеваний, а также увеличением частоты развития злокачественных новообразований (ЗНО) [1].

У больных с ВИЧ-инфекцией ЗНО развиваются в 9–30% случаев, а по некоторым данным, у 40% больных [2–4]. Такая широкая распространенность онкологических заболеваний обусловлена несколькими причинами онкогенеза: поражение Т-клеточного звена иммунитета, нарушение противоопухолевого иммунитета, повышенная продукция проопухолевых и провоспалительных цитокинов со снижением защитных фракций цитокинового каскада, влиянием оппортунистических заболеваний и коинфекции, таких как герпесвирусы, папилломавирус, вирусы гепатитов В и С и др. [5–7].

Так, герпесвирус человека типа 8 (также называемый ассоциированным с саркомой Капоши герпесвирусом) вызывает развитие саркомы Капоши и лимфом с локализацией в брюшной полости [2, 6]. Вирус Эпштейна–Барр обнаруживается в 60%

случаев развития В-клеточных лимфом и при всех первичных лимфомах центральной нервной системы [8–9]. Хорошо известно, что HPV способствует развитию анальной карциномы и инвазивного рака шейки матки.

В связи с этим, начиная с 80–90-х годов зарубежные исследователи указывают на увеличение риска развития у больных с ВИЧ-инфекцией старше 60 лет саркомы Капоши — в 545 раз, неходжкинской лимфомы — в 24,6 раза, лимфогранулематоза — в 13,1 раза, рака прямой кишки — в 8,2 раза, лейкоза — в 2,4 раза, рака легких — в 1,9 раза по сравнению с риском для населения в целом [10–11].

В эпоху широкого применения высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) в странах Европы и в США из года в год наблюдается снижение частоты ВИЧ-ассоциированных неоплазий и рост удельного веса ВИЧ-неассоциированных опухолевых заболеваний, особенно рака легкого. Вместе с тем, совершенствование ВААРТ и улучшение профилактики и лечения оппортунистических заболеваний привело к перераспределению и повышению доли ЗНО в структуре смертности пациентов [12]. Сочетание этих двух явлений: улучшение профилактики и лечения заболевания с увеличением продолжительности жизни, с одной стороны, и риска онкологических заболеваний, с другой, побудило изучить факторы, влияющие на риск развития онкологической патологии, определить зависимость от эпидемиологических инфекционных факторов, проводимой ВААРТ, изучить особенности течения и лечения ЗНО у пациентов с ВИЧ-инфекцией [13].

В России, где преобладает субтип вируса А1, распространенность и характер онкологической патологии у ВИЧ-инфицированных изучен недостаточно. При кумулятивном накоплении больных, их старении, более широком вовлечении общей сети здравоохранения в процесс оказания медико-социальной помощи этим больным является актуальным изучение особенностей ЗНО у пациентов с ВИЧ-инфекцией [14]. Иммунодефицит приводит к увеличению

риска заболевания многими видами рака, особенно связанными с сопутствующими инфекционными заболеваниями. Хронические воспалительные процессы и ускоренное старение также могут привести к увеличению риска развития определенных видов рака [5, 15].

Со времени первых сообщений о сочетании ВИЧ с опухолями эпидемиология и структура ЗНО серьезно изменились. Саркома Капоши, лимфомы и рак шейки матки классифицируются Centers for Disease Control and Prevention (CDC) как СПИД-определяющие болезни или ВИЧ-ассоциированные (согласно классификации 2008 года, не совсем корректно). Этот термин означает, что их присутствие у ВИЧ-инфицированного пациента служит признаком дальнейшего развития СПИДа. Эти

ром, объясняющим высокую частоту не-СПИД-определяющих опухолей.

В России нарастающая частота развития онкологических заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов представляет новую проблему медицинской помощи пациентам с ВИЧ-инфекцией и требует оптимального подхода к лечению, учитывающего взаимодействие между инфекционистами, которые в настоящее время в основном являются лечащими врачами, и онкологами, своевременное, эффективное и безопасное применение ВААРТ и системной химиотерапии [15].

Также существует проблема классификаций ЗНО у ВИЧ-инфицированных пациентов [18, 19]. В таблице 1 представлены все виды опухолевых заболеваний, которые согласно классификации

Таблица 1

Злокачественные опухоли, связанные с вирусом иммунодефицита человека

Код МКБ-10	Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), проявляющаяся в виде злокачественных новообразований
B21.0	ВИЧ-инфекция с исходом в саркому Капоши
B21.1	ВИЧ-инфекция с исходом в лимфому Беркитта
B21.2	ВИЧ-инфекция с исходом в другой тип неходжкинской лимфомы
B21.3	ВИЧ-инфекция с исходом в другую злокачественную опухоль лимфоидной, кроветворной ткани
B21.7	ВИЧ-инфекция с исходом во множественные злокачественные опухоли
B21.8	ВИЧ-инфекция с исходом в другие злокачественные опухоли

онкологические заболевания также называют ВИЧ-ассоциированными (ВАО) [16, 17].

С того самого момента, когда ВААРТ в течение продолжительного времени стала широко применяться для лечения ВИЧ-инфицированных людей, значительно повысилась частота ВИЧ-неассоциированных опухолей (ВНАО), то есть онкологических заболеваний, не всегда связанных со СПИДом. К ним относятся лимфома Ходжкина, рак легкого, гепатоцеллюлярный рак, рак анального канала и другие. В странах Западной Европы и Северной Америки частота развития СПИД-определяющих опухолей снизилась, одновременно с этим увеличение частоты встречаемости не-СПИД-определяющих опухолей может быть результатом большей продолжительности жизни и следствием хорошего контроля за ВИЧ, токсических эффектов, коинфицирования другими вирусами, такими как герпесвирусы, гепатиты В и С, вирус папилломы человека, которые играют в патогенезе неоплазий важную роль [4]. В некоторых случаях следует учитывать взаимодействие ВААРТ и состояние неполного иммунного восстановления, что может быть дополнительным факто-

болезней ВОЗ ICD-10 МКБ-10 так или иначе связаны с ВИЧ-инфекцией. На сегодняшний день этот список может быть дополнен другими ЗНО, частота которых возрастает с каждым годом [5].

Результаты и их обсуждение. Из года в год в Санкт-Петербурге увеличивается количество пациентов, пролеченных в стационаре, с наличием продвинутых стадий ВИЧ-инфекции и уменьшается количество больных в дебюте или на ранних стадиях заболевания. Так, за период с 2007 по 2015 год число таких больных увеличилось почти в 4 раза, что привело к увеличению среднего койко-дня, свидетельствуя о тяжести заболевания пациентов (табл. 2).

Также наблюдается увеличение количества больных, имеющих заболевание в стадиях 4А, 4Б, 4В, 5: в 2015 году — на 10,6% по сравнению с 2014 годом и в стадии 4В — на 11%. Данное обстоятельство является одной из основных причин увеличения количества оппортунистических заболеваний у данной категории пациентов (табл. 3).

Из наиболее часто встречающихся оппортунистических заболеваний выявляются: туберкулез генерализованный и органов дыхания, токсоплаз-

Таблица 2

Количество больных в поздней стадии ВИЧ-инфекции, прошедших лечение в стационаре за 2007–2015 годы

Годы		2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Кол-во больных		1894	2407	2059	1735	1664	1755	1682	1991	2167
Больные в стадиях 4В–5:	абс.	157	266	311	395	439	479	524	596	671
	%	8,0	11,0	15,0	22,8	26,4	27,3	31,2	29,9	31,0

мозг центральной нервной системы, пневмоцистная пневмония; стали чаще диагностироваться атипичный микобактериоз, криптококковая инфекция, менингоэнцефалиты различной этиологии.

Особо следует отметить, что за последние годы увеличивается количество госпитализированных больных с различными формами злокачественных заболеваний (в 2,6 раза), что влияет на частоту

оба заболевания были выявлены одновременно. Продолжительность ВИЧ-инфекции до установления диагноза ЗНО была различной, колебалась от 3 месяцев до 19 лет, медиана возраста составила 5 лет.

На момент выявления ЗНО среди всех исследуемых имели постоянную работу 41%, не работали и имели группу инвалидности 15%. При изучении путей инфицирования ВИЧ было установлено,

Таблица 3

Оппортунистические заболевания у больных с ВИЧ-инфекцией в стадиях 4А, 4Б, 4В, 5 (п/%)

Год	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Кол-во больных	1575	1481	1619	1656	1845	2065
Оппортунистические заболевания:						
Туберкулез	85/4,9	92/6,2	141/8,7	118/7,1	103/5,6	73/3,5
Атипичный микобактериоз		11/0,7	16/1,0	13/0,8	25/1,4	25/1,2
Цитомегаловирусная инфекция генерализованная	10/0,6	37/2,5	27/1,7	22/1,3	27/1,5	32/1,6
Простой герпес	49/3	32/2,2	49/3,0	36/2,3	38/2,1	37/1,8
Опоясывающий герпес	39/2,5	29/2,0	21/1,3	20/1,2	16/0,9	17/0,8
Кандидоз	1053/60,7	848/57,2	1018/62,9	1007/60,8	955/51,8	1074/52
Из них:						
Кандидоз пищевода	65/3,7	76/5,1	70/4,3	62/3,7	49/2,7	56/2,7
Криптококкоз внелегочный	7/0,4	25/1,7	24/1,5	14/0,9	10/0,5	8/0,4
Пневмоцистная пневмония	22/1,4	23/1,6	24/1,5	17/1,0	15/0,8	18/0,9
Токсоплазмоз головного мозга	8/0,5	35/2,4	25/1,5	27/1,6	26/1,4	23/1,1
Злокачественные новообразования (все), из них:	16/1,0	25/1,7	31/1,9	25/1,5	45/2,4	41/2,0
Саркома Капоши	4/0,25	10/0,7	6/0,4	10/0,6	8/0,4	15/0,7
Злокачественные заболевания лимфоидной, кровяной и родственных им тканей	7/0,44	7/0,5	3/0,2	3/0,2	3/0,2	8/0,4
Другие злокачественные заболевания	0	2/0,14	9/0,56	10/0,6	9/0,6	5/0,2
Лимфома Беркитта	1/0,06	1/0,07	2/0,12	4/0,25	13/0,7	7/0,3
Другие неходжкинские лимфомы	4/0,25	5/0,34	4/0,86	8/0,5	12/0,65	6/0,3

летальных исходов. В структуре летальных исходов по стационару Центра СПИД в 2015 году онкологические заболевания находились на 2–3-м месте, причем преобладали злокачественные лимфомы.

Из 192 включенных в исследование ВИЧ-инфицированных пациентов, у которых были диагностированы злокачественные опухоли, преобладали мужчины трудоспособного возраста — 142 человека; женщин в группе было 50. Возраст пациентов колебался от 17 до 78 лет, медиана возраста составила 34 года. В 93% случаев ВИЧ-инфекция была установлена до диагностики ЗНО, у 7% пациентов

что парентеральным путем заразились 55% пациентов, в результате гетеросексуальных половых контактов — 45%. Необходимо отметить, что при гомосексуальных контактах были инфицированы ВИЧ 12 пациентов, причем в дальнейшем у всех развилась саркома Капоши. На момент диагностики активными потребителями инъекционных психоактивных веществ являлись 11% пациентов.

Чаще всего у пациентов с ВИЧ-инфекцией были диагностированы злокачественные лимфомы (n=111), в том числе неходжкинские лимфомы и лимфома Ходжкина, что составило 58% от всех

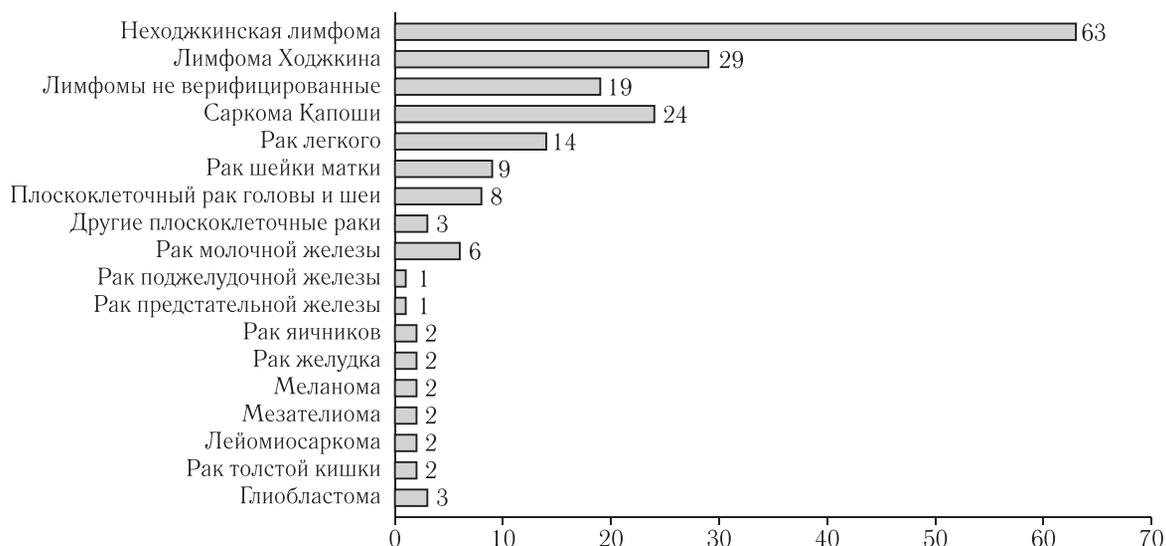


Рис. 1. Нозологическая структура злокачественных опухолей.

ЗНО. Нозологическая структура злокачественных опухолей представлена на рисунке 1.

В большинстве случаев (95%) ЗНО были диагностированы в продвинутых стадиях ВИЧ: 4А, 4В, 5.

После первичной статистической обработки полученных данных актуальным было провести сравнение особенностей развития новообразований между двумя группами: ВАО (n=96) и ВНАО (n=96) опухолями (табл. 4).

Злокачественные новообразования на поздних стадиях опухолевого процесса (IV стадия, по классификации TNM, Ann Arbor) на момент установления диагноза были выявлены у 80% пациентов. Осложнения ЗНО (кровотечения, кахексия, болевой синдром, асцит, плеврит) на момент установления диагноза имели 15,1%, а более 3-х осложнений — 6,8% пациентов.

В обеих группах также преобладали мужчины, средний возраст достоверно выше был отмечен в группе ВНАО.

Также, интересно было отметить, что продолжительность ВИЧ-инфекции к моменту диагностики ЗНО была существенно выше в группе ВНАО (табл. 5).

Таблица 4
ВАО и ВНАО в группе исследования (n=192)

Нозологическая форма	n	%
ВИЧ-ассоциированные	96	
Неходжжкинская лимфома	63	32,8
Саркома Капоши	24	12,5
Рак шейки матки	9	4,7
ВИЧ-неассоциированные	96	
Лимфома Ходжкина	29	15,1
Лимфомы не верифицированные	19	9,9
Рак легкого	14	7,3
Плоскоклеточный рак (анального канала, полового члена)	3	1,6
Рак головы и шеи (плоскоклеточный)	8	4,2
Рак молочной железы	6	3,1
Глиобластома головного мозга	3	1,6
Рак яичников	2	1,0
Меланома	2	1,0
Прочие злокачественные новообразования	10	5,2
Всего	192	100,0

На момент установления диагноза ЗНО высокоактивную антиретровирусную терапию получали 9,4% пациентов; при этом вирусная нагрузка ВИЧ

Таблица 5
Характеристика пациентов в группе исследования

Показатель	ВИЧ-ассоциированные (n=96)	ВИЧ-неассоциированные (n=96)
Мужчин	71	74
Женщин	27	22
Стадия ВИЧ-инфекции	4В, 5	3, 4А, 4Б, 4В, 5
Средний возраст, лет	36,03	39,03*
Длительность ВИЧ-инфекции на момент выявления ЗНО, мес	52,05	63,38

* p<0,05.

была подавлена (ПЦР, менее 50 копий/мл) лишь у 7,8% пациентов, а медиана уровня CD4-лимфоцитов составила 100 клеток/мкл. В исследуемой группе только у 3,3% пациентов при ВАО и у 7,9% при ВНАО иммунитет был сохранным (количество CD4-лимфоцитов превышало 500 клеток/мкл), в 79,2% случаев уровень CD4-лимфоцитов был менее 200 клеток/мкл (табл. 6).

Таблица 6
Уровень CD4-лимфоцитов у пациентов с ЗНО

Кол-во, клеток/мкл	Злокачественные новообразования	
	ВИЧ-ассоциированные (n=96), %	ВИЧ-неассоциированные (n=96), %
Более 500	3,3	7,9
200–500	23,9	19,7
100–199	20,7	25,0
Менее 100	52,2	47,4

В России с 2006 года больным с ВИЧ-инфекцией стала системно применяться ВААРТ, что должно было неизбежно с течением времени привести к сокращению тяжелых форм, в том числе злокачественных опухолей. Однако наблюдается тенденция к нарастанию количества ЗНО, о чем свидетельствуют данные статистики (по данным формы мониторинга Роспотребнадзора на 03.02.2016 г.) и публикациям в литературе [4, 5, 20–22].

Но самым главным индикатором может являться увеличение обращаемости ВИЧ-инфицированных больных за медицинской помощью по поводу онкологических заболеваний в стационары общего звена здравоохранения, специализированные онкологические центры.

В качестве основных причин данной тенденции могут служить:

- поздняя диагностика ВИЧ-инфекции, о чем свидетельствует нарастание госпитализации тяжелых форм ВИЧ-инфекции с поздними стадиями заболевания;

- отсутствие программ полноценного скрининга на онкологические заболевания у пациентов из групп риска — низкое количество CD4-лимфоцитов на момент первичной диагностики ВИЧ-инфекции, тяжелая иммуносупрессия, отсутствие ВААРТ, мужчины, практикующие секс с мужчинами (МСМ), инфицирование вирусом папилломы человека, хронические соматические заболевания, которые могут служить фоновым процессом при развитии онкопатологии и др.;

- недостаточно отработаны механизмы взаимодействия лечебных, диагностических учреждений

при построении алгоритма оказания комплексной помощи ВИЧ-инфицированным пациентам. Ресурса специализированного Центра СПИД с хорошо налаженной работой многопрофильного медицинского коллектива недостаточно при постоянно нарастающем количестве ВИЧ-инфицированных пациентов;

- при обнаружении злокачественной опухоли у пациента в период первичной диагностики ВИЧ-инфекции отмечается запаздывание с началом клиничко-лабораторного и лечебного процесса. Это происходит в некоторых случаях ввиду индивидуальных особенностей самих пациентов (активное наркопотребление, злоупотребление алкоголем, социально-экономические причины, отсутствие ответственности за свое здоровье), в остальном — при отсутствии должного взаимодействия служб, подкрепленного нормативными документами федерального и регионального уровня.

Нам представилось интересным в группе исследования изучить некоторые особенности развития злокачественных лимфом (неходжкинские лимфомы и лимфома Ходжкина), поскольку, с одной стороны, это опухоли, которые традиционно относятся к СПИД-индикаторным заболеваниям (неходжкинские лимфомы), заболевания, которые патогенетически происходят из клеток иммунной системы (лимфоидные клетки), с другой стороны — это наиболее часто встречающийся вид злокачественных новообразований у ВИЧ-инфицированных пациентов на сегодняшний день (лимфома Ходжкина среди ВНАО).

Все включенные в исследование были разделены нами на 2 группы: пациенты со злокачественными лимфомами (ЗЛ) и пациенты с солидными ЗНО.

В группу ЗЛ вошли 111 пациентов; из них 85 (77%) мужчин и 26 (23%) женщин. Средний возраст у мужчин составил 34 года, у женщин — 37 лет. Уровень CD4-лимфоцитов в крови ниже 200 клеток/мкл имели 93 (84%) пациента, уровень вирусной нагрузки ВИЧ выше 400 копий/мл на момент выявления ЗНО был отмечен у 99 (89%). ВААРТ в этой группе на момент проведения исследования получали только 30 (27%) пациентов, что несколько меньше, чем в целом в популяции ВИЧ-инфицированных, которые находятся на диспансерном учете в Центре СПИД.

Очень важно было отметить высокий уровень диагностики у пациентов с ЗЛ сопутствующих вирусных инфекций, таких как вирус Эпштейна–Барр — у 40 (36%) пациентов, цитомегаловирус — у 27 (24%), вирусные гепатиты —

у 83 (75%). Получали противоопухолевую терапию — 54 пациента (49%).

Во вторую группу вошли 81 пациент с солидными ЗНО; из них 54 (67%) мужчины и 27 (33%) женщин. Средний возраст был несколько выше у мужчин в этой группе и составил 39 лет, у женщин — 41 год. Уровень CD4-лимфоцитов в крови ниже 200 клеток/мкл имели 61 (75%) пациент, уровень вирусной нагрузки ВИЧ выше 400 копий/мл на момент выявления ЗНО отмечен у 59 (73%). ВААРТ на момент выявления ЗНО получали 30 (37%) пациентов.

В этой группе было выявлено несколько меньше пациентов с сопутствующими инфекционными заболеваниями: вирус Эпштейна–Барр был обнаружен у 23 (29%) пациентов, цитомегаловирус — у 18 (22%), вирусные гепатиты — у 51 (63%) ВИЧ-инфицированного пациента (табл. 7).

ная форма туберкулеза — у 12% пациентов, уровень лейкоцитов менее 1000 клеток/мкл — у 3%, тромбоцитопения 4 степени (менее 20 тысяч/мкл) — у 2,6% пациентов. Формальной причиной не проведения противоопухолевого лечения в 14% случаях было активное употребление и зависимость от опиатов, злоупотребление алкоголем и алкоголизм.

Общая выживаемость пациентов с ВИЧ-инфекцией в течение 1 года от момента установления диагноза ЗНО составила 55%, в течение пяти лет — 39%.

После проведения комплексной статистической обработки и математического анализа нами были выявлены основные факторы, ухудшающие общую 5-летнюю выживаемость: тяжелые оппортунистические инфекции с поражением головного мозга (20% против 47%, $p < 0,001$), с поражением легких (17% против 46%, $p < 0,001$).

Таблица 7

Наличие у ВИЧ-инфицированных пациентов коморбидных/конкурирующих вирусных заболеваний на момент выявления злокачественных новообразований

Показатель	ВИЧ-ассоциированные (n=96), %	ВИЧ-неассоциированные (n=96), %
Вирусных гепатитов нет	33,7	30,3
Гепатит В	3,3	2,6
Гепатит В+С	16,3	15,8
Гепатит С	46,7	49,4
Вирус простого герпеса	9,8	7,9
Вирус герпеса 6 типа	5,4	6,6
Цитомегаловирус	28,3	19,7
Вирус Эпштейна–Барр	38,0	30,3

Противоопухолевая терапия проводилась у 47 (58%) пациентов, что превосходит аналогичный показатель в группе пациентов с ЗЛ ($p < 0,08$).

В этой связи хотелось бы сказать, что при злокачественных лимфопролиферативных заболеваниях, к которым относятся неходжкинские лимфомы и лимфома Ходжкина, в случае ранней их диагностики, начале комбинированной противоопухолевой терапии и ВААРТ высока частота достижения длительных ремиссий опухолевого процесса, безрецидивной выживаемости и выздоровления [23–27].

Вместе с тем, суммарно у 57,3% пациентов имелись состояния, которые по тем или иным причинам ограничивали проведение противоопухолевого лечения, такие как: уровень CD4-лимфоцитов менее 50 клеток/мкл — у 28,6% пациентов, тяжелые оппортунистические инфекционные заболевания с поражением головного мозга — у 28,6% пациентов, с поражением легких — в 23% случаях, актив-

Вместе с тем, в данном исследовании было отмечено, что длительность ВИЧ-инфекции до выявления ЗНО, уровень CD4-лимфоцитов (менее 50 и 200 клеток/мкл), уровень вирусной нагрузки ВИЧ (выше 400 и менее 50 копий/мл), наличие коинфекций, вируса Эпштейна–Барр, цитомегаловируса, гепатитов В и С не оказывали влияния на общую 5-летнюю выживаемость.

Назначение высокоактивной антиретровирусной терапии при установлении диагноза ЗНО улучшало общую 5-летнюю выживаемость пациентов (49% против 20%, $p < 0,001$) (рис. 2).

Заключение. Результаты проведенного исследования показали, что в популяции ВИЧ-инфицированных людей увеличивается количество диагностируемых ЗНО. По нашим данным, лечение ЗНО у ВИЧ-инфицированных пациентов сопряжено с рядом трудностей: позднее обращение за помощью, отсутствие ранней диагностики, продолжение

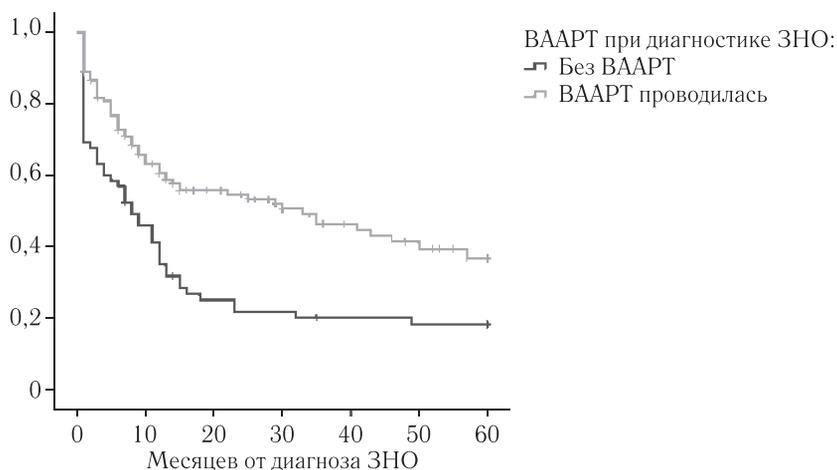


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов с ВИЧ-инфекцией и онкологическими заболеваниями.

приема психотропных препаратов. Низкие показатели общей выживаемости обусловлены низким охватом противоопухолевой терапией, агрессивным течением опухоли, наличием сопутствующих заболеваний: хронических вирусных гепатитов и оппортунистических инфекций.

Также следует отметить, что не решена проблема междисциплинарного взаимодействия между онкологической и инфекционными службами в отношении оптимизации профилактики и лечения онкологической патологии среди ВИЧ-инфицированных пациентов.

В условиях отмечающегося увеличения общего количества онкологических заболеваний необходимо дальнейшее изучение ранних маркеров ЗНО, они характерны для популяции ВИЧ-инфицированных людей, уже имеющих хронические заболевания с высоким риском малигнизации.

Опухоли у людей, живущих с ВИЧ, редко являются причиной обращения в стационары общей сети здравоохранения, как правило, больные с ВИЧ характеризуются молодым возрастом и быстрым прогрессированием онкологического процесса. Следует шире обследовать на ВИЧ больных молодого возраста с диагностированными онкологическими заболеваниями и следовать принципу раннего назначения ВААРТ в большинстве случаев [11, 15, 28, 29].

При ограниченных ресурсах раннее назначение ВААРТ пациентам с наличием критериев высокого риска развития злокачественных заболеваний оправдано и является профилактической мерой развития ЗНО:

- при длительной иммуносупрессии;
- при низких показателях CD4-лимфоцитов в крови;

- при выявлении коморбидных/конкурирующих вирусных заболеваний на момент выявления ВИЧ-инфекции;

- у женщин с дисплазиями шейки матки;

- у МСМ.

Современные методы лечения ЗНО у ВИЧ-инфицированных пациентов увеличивают продолжительность их жизни, уменьшают госпитальную летальность, при неходжкинских лимфомах и лимфоме Ходжкина на 1–2 стадии и локализованных формах рака шейки матки позволяют достигать продолжительных ремиссий [22].

Необходимо разрабатывать эффективный клиничко-диагностический алгоритм, предназначенный для практического использования всеми специалистами, которые вовлечены в решение проблем ВИЧ-инфекции.

Таким образом, наиболее часто встречающимся злокачественным новообразованием у пациентов с ВИЧ-инфекцией являются злокачественные лимфомы (58%). Большинство ЗНО диагностировано в продвинутых стадиях (80%) случаев. У 93% пациентов ВИЧ-инфекция была установлена до диагностики ЗНО, при этом ВААРТ получали только 9,4% из них. Более половины пациентов имели состояния, ограничивающие проведение противоопухолевого лечения (57,3%), а противоопухолевую терапию получали только 44% пациентов.

Общая выживаемость пациентов с ВИЧ-инфекцией в течение пяти лет от момента установления диагноза ЗНО составила 39%. Назначение ВААРТ при установлении диагноза ЗНО является единственным фактором, статистически достоверно улучшающим общую 5-летнюю выживаемость пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Вопросы* эпидемиологии и моделирования ВИЧ-инфекции: медицинский тематический архив / под ред. Н.А.Белякова, В.В.Розенталя, В.В.Рассохина, Т.Н.Виноградовой. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2015. — 368 с.
2. *Cesarman E., Chang Y., Moore P.S., Said J.W., Knowles D.M.* Kaposi's sarcoma-associated herpes virus-like DNA sequences in AIDS-related body-cavity-based lymphomas // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 332. — P. 1186–1191.
3. *DeVita V.T., Lawrence T.S., Rosenberg S.A.* *Cancer: Principles & Practice of Oncology.* — 2012. — 9е.
4. *Mack K.A., Ory M.G.* AIDS and older Americans at the end of the twentieth century // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* — 2003. — Vol. 33. Suppl. 2. — P. 68–75.
5. *Рассохин В.В., Фоменкова Н.В.* Онкологические заболевания / Вирус иммунодефицита человека — медицина. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2010. — С. 286–304.
6. *Komanduri K.V., Luce J.A., McGrath M.S., Herndier B.G., Ng V.L.* The natural history and molecular heterogeneity of HIV-associated primary malignant lymphomatous effusions // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.* — 1996. — Vol. 13. — P. 215–226.
7. *Silverberg M.J., Chao C., Leyden W.A., Xu L., Tang B., Horberg M.A.* HIV infection and the risk of cancers with and without a known infectious cause // *AIDS.* — 2009. — Vol. 23. — P. 2337–2345.
8. *MacMahon E.M.E., Glass J.D., Hayward S.D.* Epstein-Barr virus in AIDS-related primary central nervous system lymphoma // *Lancet.* — 1991. — Vol. 338. — P. 969–973.
9. *Shiramizu B., Herndier B., Tmeeker L.D., Kaplan M.M.* Molecular and immunophenotypic characterization of AIDS-associated EBV-negative polyclonal lymphoma // *J. Clin. Oncol.* — 1992. — Vol. 10. — P. 383–389.
10. *Gopal S., Achenbach C.J., Yanik E.L., Dittmer D.P., Eron J.J., Engels E.A.* Moving forward in HIV-associated cancer // *Journal of Clinical Oncology.* — 2014. — Vol. 20 (9). — P. 876–880.
11. *Hoffmann C., Rockstroh J.K.* HIV 2009. A Textbook — free available. — Hamburg: Medizin Focus Verlag, 2009. — 670 p.
12. *Bonnet F., Burtz C., Lewden C., Costagliola D.* Changes in cancer mortality among HIV-infected patients: the Mortalite 2005 Survey // *Clin. Infect. Dis.* — 2009. — Vol. 48. — P. 633–639.
13. *Дементьева Н.Е., Сизова Н.В., Лисицына З.Н., Маклакова В.А., Крутицкая Л.И., Беляков Н.А.* Анализ субтипов и фармакорезистентных вариантов ВИЧ, циркулирующих среди ВИЧ-инфицированных пациентов Санкт-Петербурга // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* — 2011. — Т. 3, № 4. — С. 34–43.
14. *Belyakov N.A., Zagdyn Z.M., Rassokhin V.V.* Malignancies in HIV-infected patients in Saint Petersburg, Russia / 12th International Conference on Malignancies in AIDS and Other Acquired Immunodeficiencies (ICMAOI). — Washington, USA, 2010.
15. *Ющук Н.Д., Мартынов Ю.В., Рахманова А.Г.* Анализ действующих программ тематического усовершенствования по проблеме ВИЧ/СПИДа // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* — 2011. — Т. 3, № 1. — С. 9–13.
16. *Bernstein W.B., Little R.F., Wilson W.H., Yarchoan R.* Acquired immunodeficiency syndrome-related malignancies in the era of Highly active antiretroviral therapy // *Int. J. Hematol.* — 2006. — Vol. 84. — P. 3–11.
17. *From the Centers for Disease Control and Prevention.* 1003 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults // *JAMA.* — 1993. — Vol. 269. — P. 729–730.
18. *Diamond C., Taylor T.H., Im T., Miradi M., Anton-Culver H.* Improved survival and chemotherapy response among patients with AIDS-related Hodgkin's lymphoma receiving highly active antiretroviral therapy // *Hematol. Oncol.* — 2006. — Vol. 10. — С. 10.
19. *Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L.* WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. — Lyon, France, 2008: IARC.
20. *Дворак С.И., Крыга Л.Н., Виноградова Т.Н., Сафонова П.В., Жолобов В.Е., Плавинский С.Л., Рассохин В.В.* Медико-социальные особенности «старения» эпидемии ВИЧ-инфекции в Санкт-Петербурге // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* — 2015. — Т. 5, № 4. — С. 82–89.
21. *Рассохин В.В., Леонова О.Н., Пантелеева О.В., Смирнова Н.Л., Фоменкова Н.В., Загдын З.М., Беляков Н.А.* Частота и характер онкологических заболеваний у больных с ВИЧ-инфекцией до и на фоне применения высокоактивной антиретровирусной терапии // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* — 2012. — Т. 4, № 4. — С. 34–43.
22. *Carbone A., Ghoghini A., Serraino D., Spina M.* HIV-associated Hodgkin lymphoma // *Current Opinion in HIV and AIDS.* — 2009. — Vol. 4. — P. 3–10.
23. *Cortes J., Thomas D., Rios A.* Hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone and highly active antiretroviral therapy for patients with acquired immunodeficiency syndrome-related Burkitt lymphoma // *Leukemia. Cancer.* — 2002. — Vol. 94. — P. 1492–1499.
24. *Krishnan A., Molina A., Zaia J.* Durable remissions with autologous stem cell transplantation for high-risk HIV-associated lymphomas // *Blood.* — 2005. — Vol. 105 (2). — P. 874–878.

25. Oriol A., Ribera J.M., Esteve J. Lack of influence of human immunodeficiency virus infection status in the response to therapy and survival of adult patients with mature B-cell lymphoma or leukemia. Results of the PETHEMA-LAL3/97 study // *Haematologica*. — 2003. — Vol. 88 (4). — P. 445–453.
26. Stebbing J., Gazzard B., Mandalia S. Antiretroviral treatment regimens and immune parameters in the prevention of systemic AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma // *J. Clin. Oncol.* — 2004. — Vol. 22 (11). — P. 2177–2183.
27. Engels E.A., Biggar R.J., Hall H.I. Cancer risk in people infected with human immunodeficiency virus in the United States // *Int. J. Cancer*. — 2008. — Vol. 123. — P. 187–194.
28. *Вирус иммунодефицита человека — медицина: Руководство для врачей / Под ред. Н.А.Белякова и А.Г.Рахмановой.* — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2010. — 752 с.
29. *О неотложных мерах по противодействию распространения ВИЧ-инфекции в Российской Федерации: Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 22.03.2012 № 23584 / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.* — URL: <http://rospotrebnadzor.ru/> (дата обращения 24.12.2013 г.).

References

1. *Voprosih ephidemiologii i modelirovaniya Vich-infekcii: medicinskiy tematicheskij arkhiv* (Questions of epidemiology and modeling of HIV infection), St. Petersburg: Baltijskiy medicinskiy obrazovatel'niy centr, 2015, 368 p.
2. Cesarman E., Chang Y., Moore P.S., Said J.W., Knowles D.M. Kaposi's sarcoma-associated herpes virus-like DNA sequences in AIDS-related body-cavity-based lymphomas, *N. Engl. J. Med.*, 1995, vol. 332, pp. 186–1191.
3. DeVita V.T., Lawrence T.S., Rosenberg S.A. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 2012, 9e.
4. Mack K.A., Ory M.G. AIDS and older Americans at the end of the twentieth century, *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2003, vol. 33, suppl. 2, pp. 68–75.
5. Rassokhin V.V., Fomenkova N.V. *Onkologicheskie zabolevaniya* (Oncological diseases), St. Petersburg, 2010, pp. 286–304.
6. Komanduri K.V., Luce J.A., McGrath M.S., Herndier B.G., Ng V.L. The natural history and molecular heterogeneity of HIV-associated primary malignant lymphomatous effusions, *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.*, 1996, vol. 13, pp. 215–226.
7. Silverberg M.J., Chao C., Leyden W.A., Xu L., Tang B., Horberg M.A. HIV infection and the risk of cancers with and without a known infectious cause, *AIDS*, 2009, vol. 23, pp. 2337–2345.
8. MacMahon E.M.E., Glass J.D., Hayward S.D. Epstein-Barr virus in AIDS-related primary central nervous system lymphoma, *Lancet*, vol. 338, pp. 969–973.
9. Shiramizu B., Herndier B., Tmeeker L.D., Kaplan M.M. Molecular and immunophenotypic characterization of AIDS-associated EBV-negative polyclonal lymphoma, *J. Clin. Oncol.*, vol. 10, pp. 383–389.
10. Gopal S., Achenbach C.J., Yanik E.L., Dittmer D.P., Eron J.J., Engels E.A. Moving forward in HIV-associated cancer, *JCO*, 2014, vol. 20 (9), pp. 876–880.
11. Hoffmann C., Rockstroh J.K. *HIV 2009, A Textbook — free available*, Hamburg: Medizin Focus Verlag, 2009, 670 p.
12. Bonnet F., Burty C., Lewden C., Costagliola D. Changes in cancer mortality among HIV-infected patients: the Mortalite 2005 Survey, *Clin. Infect. Dis.*, 2009, vol. 48, pp. 633–639.
13. Dementjeva N.E., Sizova N.V., Lisichna Z.N., Maklakova V.A., Krutickaya L.I., Belyakov N.A., *VICH-infekciya i immunosupressii*, 2011, vol. 3, No. 4., pp. 34–43.
14. Belyakov N.A., Zagdyn Z.M., Rassokhin V.V. Malignancies in HIV-infected patients in Saint Petersburg, Russia, *12th International Conference on Malignancies in AIDS and Other Acquired Immunodeficiencies (ICMAOI)*. April, 2010, Washington, USA.
15. Yuthuk N.D., Martihnov Yu.V., Rakhmanova A.G., *VICH-infekciya i immunosupressii*, 2011, vol. 3, No. 1, pp. 9–13.
16. Bernstein W.B., Little R.F., Wilson W.H., Yarchoan R. Acquired immunodeficiency syndrome-related malignancies in the era of Highly active antiretroviral therapy, *Int. J. Hematol.*, 2006, vol. 84, pp. 3–11.
17. From the Centers for Disease Control and Prevention. 1003 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults, *JAMA*, 1993, vol. 269, pp. 729–730.
18. Diamond C., Taylor T.H., Im T., Miradi M., Anton-Culver H. Improved survival and chemotherapy response among patients with AIDS-related Hodgkin's lymphoma receiving highly active antiretroviral therapy, *Hematol. Oncol.*, 2006, vol. 10, pp. 10.
19. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: 2008, IARC.
20. Dvorak S.I., Krihga L.N., Vinogradova T.N., Safonova P.V., Zholobov V.E., Plavinskiy S.L., Rassokhin V.V., *VICH-infekciya i immunosupressii*, 2015, vol. 5, No. 4, pp. 82–89.
21. Rassokhin V.V., Leonova O.N., Panteleeva O.V., Smirnova N.L., Fomenkova N.V., Zagdih Z.M., Belyakov N.A., *VICH-infekciya i immunosupressii*, 2012, vol. 4, No. 4, pp. 34–43.

22. Carbone A., Gloghini A., Serraino D., Spina M. HIV-associated Hodgkin lymphoma, *Current Opinion in HIV and AIDS*, 2009, vol. 4, pp. 3–10.
23. Cortes J., Thomas D., Rios A. Hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone and highly active antiretroviral therapy for patients with acquired immunodeficiency syndrome-related Burkitt lymphoma, *Leukemia, Cancer*, 2002, vol. 94, pp. 1492–1499.
24. Krishnan A., Molina A., Zaia J. Durable remissions with autologous stem cell transplantation for high-risk HIV-associated lymphomas, *Blood*, 2005, vol. 105 (2), pp. 874–878.
25. Oriol A., Ribera J.M., Esteve J. Lack of influence of human immunodeficiency virus infection status in the response to therapy and survival of adult patients with mature B-cell lymphoma or leukemia. Results of the PETHEMA- LAL3/97 study, *Haematologica*, 2003, vol. 88 (4), pp. 445–453.
26. Stebbing J., Gazzard B., Mandalia S. Antiretroviral treatment regimens and immune parameters in the prevention of systemic AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma, *J. Clin. Oncol.*, 2004, vol. 22 (11), pp. 2177–2183.
27. Engels E.A., Biggar R.J., Hall H.I. Cancer risk in people infected with human immunodeficiency virus in the United States, *Int. J. Cancer*, 2008, vol. 123, pp. 187–194.
28. Virus immunodeficita cheloveka — medicina (Virus immunodeficita cheloveka — medicina), St. Petersburg: Baltiyjskiy medicinskiy obrazovatel'nyj centr, 2010, 752 p.
29. URL:<http://rospotrebnadzor.ru/>.

Статья поступила: 20.01.2016 г.

Контактная информация: Некрасова Анастасия Владимировна, e-mail: 9095842005opco@mail.ru

Коллектив авторов:

Некрасова Анастасия Владимировна — аспирант кафедры социально-значимых инфекций Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова; врач-онколог Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, 190103, Санкт-Петербург, ул. Бумажная, 12, (812) 786-35-22;

Леонова Ольга Николаевна — к.м.н., доцент кафедры социально-значимых инфекций Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова; зав. отделением Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, 190103, Санкт-Петербург, ул. Бумажная, 12, (812) 786-35-22;

Степанова Елена Владимировна — д.м.н., профессор, зам. главного врача по медицинской части Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; профессор кафедры социально-значимых инфекций Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова, 190020, Санкт-Петербург, ул. Бумажная, 12, (812) 786-32-15;

Рассохин Вадим Владимирович — д.м.н., профессор кафедры социально-значимых инфекций Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова; в.н.с. отдела экологической физиологии Института экспериментальной медицины, 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12, (812) 234-68-68.

**Уважаемые читатели журнала
«ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии»!**

Сообщаем, что открыта подписка

ПОДПИСНЫЕ ИНДЕКСЫ:
каталог НТИ ОАО Агентство «Роспечать»
в разделе: Здравоохранение. Медицина.— **57990**
в объединенном каталоге подписных изданий
«Пресса России».— **42177**

Подписная цена на 2-е полугодие 2016 года (2 выпуска) — **950 руб.**