

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

УДК 616-006+616.98

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ФОРМЫ ОПУХОЛЕЙ.

Часть 1

*^{1,2,3}В.В.Рассохин, ^{1,4}А.В.Некрасова, ¹Н.Б.Михайлова*¹ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» МЗ РФ, Россия²ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора, Россия³ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия⁴СПБ ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», Россия

© Коллектив авторов, 2017 г.

В статье представлен обзор современной литературы о злокачественных новообразованиях при ВИЧ-инфекции, изучение которых стало актуально уже на заре появления первых случаев инфицирования ВИЧ-инфекцией в человеческой популяции. В клинике ВИЧ/СПИДа после разработки препаратов и программ для антиретровирусной терапии, внедрения эффективных методов профилактики и лечения оппортунистических инфекций онкологические заболевания приобретают лидирующие позиции в формировании наиболее тяжелых случаев течения ВИЧ-инфекции, причин плохого прогноза и смерти пациентов. В статье дается анализ эпидемиологии злокачественных новообразований при ВИЧ-инфекции в мире и в России, представление о классификации, краткое описание патогенеза, клинических симптомов некоторых, наиболее актуальных злокачественных опухолей при ВИЧ-инфекции, подходы к их профилактике и лечению.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, СПИД, эпидемия, злокачественные новообразования, иммуносупрессия, герпесвирусы, злокачественные лимфомы, саркома Капоши.

MALIGNANT TUMORS IN HIV PATIENTS. EPIDEMIOLOGY, PATHOGENESIS, AND VARIABILITY. Part 1

*^{1,2,3}V.V.Rassokhin, ^{1,4}A.V.Nekrasova, ¹N.B.Mikhailova*¹FSBEI HE I.P.Pavlov SPbMU MON, Russia²Saint-Petersburg Paster Institute, Russia³FSBSI «IEM», Saint-Petersburg, Russia⁴Saint-Petersburg Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Russia

Current literature on malignant neoplasms (MNP) in HIV patients is reviewed. MNP attracted attention when the very first HIV cases were found in humans. After ART drugs and therapeutic regimens and preventive and therapeutic interventions against opportunistic infections have been introduced in HIV clinics, MNP become the main cause of grave HIV cases, poor prognosis and lethal outcomes. In the present paper, MNP epidemiology in Russia and worldwide is analyzed, and the pathogenesis and symptoms of and therapeutic and preventive approaches to the most important HIV-associated MNP are overviewed.

Key words: HIV infection, AIDS, epidemic, malignant neoplasms, immunosuppression, herpes viruses, malignant lymphomas, Kaposi sarcoma.

DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2017-9-1-7-21>

Злокачественные новообразования (ЗНО) относятся к группе наиболее важных вторичных заболеваний, которые развиваются у пациентов с инфекцией вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [1, 2]. В первую очередь это связано с тем,

что до 30% ВИЧ-инфицированных пациентов в итоге умирают от ЗНО, что подчеркивает их клиническое и эпидемиологическое значение [3, 4].

Интересным является тот факт, что синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) про-

явил свою связь со злокачественными новообразованиями незадолго до того, как оппортунистические инфекции стали преобладать в качестве основных клинических проявлений, и того, как ученые начали понимать, что оба этих патологических

факторы ЗНО, связанных с ВИЧ-инфекцией, не существует. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) эти онкологические заболевания занимают всего лишь несколько позиций (табл. 1) [6].

Таблица 1

Положение ЗНО при ВИЧ-инфекции в МКБ-10

Код МКБ-10	Наименование позиции
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

состояния являются результатом сложного поражения иммунной системы. Особенно важно подчеркнуть, что выяснение причин ранней связи опухолей с ВИЧ-инфекцией имело далеко идущие последствия для развития эпидемии инфекции, а также для полномасштабного ее изучения в последующем. Появившись в то время, когда рак стал рассматриваться как угроза здоровью человека номер один, СПИД изначально привлек к себе внимание исследователей, надеющихся понять природу онкологических заболеваний.

3 июля 1981 года «Нью-Йорк Таймс» опубликовала ныне знаменитую статью под заголовком «Редкая форма рака найдена у 41 гомосексуала». В статье было описано внезапное распространение среди геев Нью-Йорка и Лос-Анджелеса редкого рака кожи под названием саркома Капоши (СК), причем к тому времени было известно, что этот рак в первую очередь поражает пожилых людей средиземноморского и еврейского происхождения, которые могли жить с этим заболеванием в течение многих лет. Таким образом, заболевание стало затрагивать молодых здоровых мужчин и быстро приводило к смертельному исходу. Это было первое упоминание в средствах массовой информации о том, что позже станет эпидемией СПИДа.

«То, что мы можем извлечь из изучения этой группы лиц о раке в общем — как он передается, что его вызывает, возможно, как его остановить, — абсолютно невероятно», — сказал Маркус Конант, доктор медицинских наук, врач из Сан-Франциско, который лечил некоторые из первых случаев СПИДа, в интервью CBS в июне 1982 года [5].

Представления о классификации ЗНО при ВИЧ-инфекции. Единой общепринятой класси-

фикации ЗНО, связанных с ВИЧ-инфекцией, не существует. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) эти онкологические заболевания занимают всего лишь несколько позиций (табл. 1) [6].

Хорошо известна классификация опухолей Центра по контролю и профилактике заболеваний США (CDC), согласно которой ЗНО при ВИЧ-инфекции принципиально делятся на две группы: СПИД-определяющие и СПИД-неопределяющие. В России чаще употребляются термины: ВИЧ-ассоциированные опухоли (ВАО) и ВИЧ-неассоциированные опухоли (ВНАО), поскольку некоторые злокачественные опухоли могут появиться у пациента на ранних стадиях ВИЧ-инфекции.

В 1982 году CDC расширил определение СПИДа для того чтобы в него были включены пациенты с СК и первичной лимфомой центральной нервной системы [7]. В скором времени перечень заболеваний был дополнен за счет введения в этот список злокачественных неходжкинских лимфом (ЗНЛ) высокой и средней степени злокачественности и инвазивного рака шейки матки. Эти несколько онкологических заболеваний, по мнению экспертов, формируют категорию СПИД-определяющих ЗНО: при их выявлении у пациента с ВИЧ-инфекцией констатируется наличие стадии СПИДа.

Эпидемиология злокачественных опухолей. Одним из наиболее показательных эпидемиологических параметров для оценки риска возникновения ЗНО при ВИЧ-инфекции является стандартное отношение заболеваемости (SIR, Standard incidence ratio) [8]. Это отношение наблюдаемого числа случаев ЗНО среди ВИЧ-инфицированных лиц к показателю в общей популяции. Крупные эпидемиологические исследования показали, что в западных странах параллельно с началом применения антиретровирусной терапии (АРВТ) в лечении ВИЧ-инфекции этот показатель неуклонно

снижался для всех ВАО [9, 10] за исключением инвазивного рака шейки матки [11].

Саркома Капоши до повсеместного быстрого распространения ВИЧ-инфекции была относительно редким заболеванием, в основном встречалась в варианте классической формы. По мнению M.A.Eltom et al. (2002), заболеваемость саркомой Капоши на фоне продолжающейся эпидемии ВИЧ-инфекции с 1987 по 1993 год возросла в 66 раз: с 0,5 до 33 человек на 100 000 пациенто-лет [12]. За этот же период времени заболеваемость ЗНЛ возросла в три раза. Эти две группы ЗНО в совокупности составляли около 99% всех ВИЧ-ассоциированных опухолей, которые диагностировались у пациентов до широкого применения АРВТ. В большом популяционном исследовании, проведенном в США M.S.Shiels et al. (2011), было показано значительное изменение в эпидемиологической структуре ЗНО в период с 1991–1995 годов по 2001–2005 годы:

Ретроспективный анализ 13 групповых исследований, проведенных в США (154 667 пациенто-лет), выполненный M.Article (2010), показал, что ВИЧ-ассоциированные опухоли по-прежнему являются важной причиной смерти среди ВИЧ-инфицированных пациентов (до 19%) [3].

При анализе крупных эпидемиологических исследований, посвященных изучению распространения ВИЧ-неассоциированных опухолей, прослеживаются иные закономерности. По данным M.S.Shiels et al. (2011), распространенность в США ВАО в целом возросла более чем в три раза за период с 1991–1995 годов по 2001–2005 годы [11]. В частности, распространенность рака анального канала увеличилась в 7,6 раза, гепатоцеллюлярной карциномы — в 5 раз, рака легкого — в 2,1 раза, лимфомы Ходжкина — в 2,1 раза [13].

Согласно большому количеству литературных источников до широкого применения АРВТ в лече-

Таблица 2

Стандартные отношения заболеваемости (SIR) для ВАО [14]

Заболевание	1990–1995 гг.	1996–2002 гг.
Саркома Капоши	22 100	3640
Первичная лимфома центральной нервной системы	5000	1020
Лимфома Беркитта	52	49
Диффузная В-крупноклеточная лимфома	64	29,6
Все неходжкинские лимфомы	79	22,6
Рак шейки матки	4,2	5,3

общая заболеваемость ВАО уменьшилась на 70%, число случаев саркомы Капоши снизилось на 84%, ЗНЛ — на 54% [13]. Такая динамика была столь значительной, что некоторые эксперты подтвердили общее мнение о тесной связи данной группы заболеваний с ВИЧ-ассоциированной иммуносупрессией, а также пришли к заключению о возможности полного контроля над развитием ВАО в скором времени, однако этого не произошло, и с 2002 года в США заболеваемость данными опухолями находится на относительно стабильном, но высоком уровне (M.S.Shiels et al., 2011). Основными причинами наблюдаемого феномена являются увеличение продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных пациентов и, как следствие, доли пациентов старшего возраста, среди которых закономерно повышены онкологические риски. В сравнении с общей популяцией риск развития саркомы Капоши, ЗНЛ и рака шейки матки среди ВИЧ-инфицированных лиц и в настоящее время остается по-прежнему высоким (табл. 2) [14].

ВИЧ-инфекции ВАО составляли от 8 до 38% от всех злокачественных опухолей, диагностированных у пациентов. Начиная с 1996 года эта цифра постепенно увеличилась до 50–58% [15]. Ключевым фактором, объясняющим такой рост заболеваемости и распространенности ВАО, являются увеличение продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных пациентов и нарастающее количество факторов риска развития опухоли.

Вместе с тем некоторые авторы отмечают, что не все ЗНО чаще встречаются среди ВИЧ-инфицированных пациентов. Так, по мнению E.A.Engels et al. (2006), заболеваемость самыми распространенными онкологическими заболеваниями — раком толстой кишки, молочной железы и простаты — почти не отличается от общей популяции [10]. Стандартные отношения заболеваемости важнейшими ВАО представлены в таблице 3 [14].

Таким образом, основной тенденцией в эпидемиологии ЗНО среди ВИЧ-инфицированных пациентов, описанной в литературе, является перераспреде-

Таблица 3

Стандартные отношения заболеваемости (SIR) для ВИЧ-неассоциированных опухолей [14]

Заболевание	1990–1995 гг.	1996–2002 гг.
Лимфома Ходжкина	8,1	14,0
Рак анального канала	18,3	33,0
Рак легкого	2,5	2,2
Карциномы головы и шеи	1,2	1–4
Рак простаты	n/a	4,0
Гепатоцеллюлярная карцинома	19	7–35
Меланома	n/a	3,0

ние заболеваемости и распространенности в сторону ВНАО и увеличение их доли в структуре смертности.

Эпидемиология ВИЧ-инфекции и злокачественных опухолей в России. Безусловно, высокую частоту и тяжесть развивающихся вторичных заболеваний определяет неблагоприятная эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Российской Федерации [16]. Суммарное количество ВИЧ-инфицированных людей в 2016 году превысило миллион человек, за год было зафиксировано около 100 тысяч новых случаев ВИЧ-инфекции, что на 3,9% больше, чем в 2014 году, а заболеваемость составила 63,6 на 100 тысяч населения. Большое количество новых случаев ВИЧ-инфекции было зафиксировано практически во всех субъектах страны. Одной из характерных черт эпидемии на современном этапе является изменение возрастной структуры инфицированных ВИЧ групп населения. В 2015 году ВИЧ-инфекция чаще всего выявлялась у людей в возрастном диапазоне 30–40 лет (47,7%), тогда как в 2001–2004 годах большая часть пациентов (64%) приходилась на младшую возрастную группу (20–30 лет).

Распространенность и характер онкологической патологии среди ВИЧ-инфицированных в России изучены недостаточно. Больше всего исследований на эту тему проводилось в Санкт-Петербурге. Данные статистической отчетности (форма 61) свидетельствуют о существенном увеличении числа регистрируемых случаев онкологической патологии в этом городе: 2006 год — 19 случаев, 2007-й — 41, 2008-й — 35, 2009-й — 104, 2010-й — 95, 2011-й — 182 случая. Всего было выявлено 476 случаев ЗНО у ВИЧ-инфицированных пациентов [17]. А.В.Некрасова с соавт. (2016) провели исследование с целью изучить особенности развития злокачественных опухолей среди ВИЧ-положительных пациентов в Санкт-Петербурге [18]. В исследование были включены 192 пациента, у которых были диагностированы злокачественные онкологические

заболевания на фоне ВИЧ-инфекции. Чаще всего выявлялись злокачественные лимфомы (111 человек), в том числе неходжкинские лимфомы и лимфогранулематоз, что составило 58% от всех ЗНО. Среди ВНАО чаще всего выявлялись рак легкого и плоскоклеточная карцинома различной локализации. Авторы обратили внимание на то, что в 95% случаев ЗНО были диагностированы на продвинутых стадиях ВИЧ-инфекции (4Б, 4В и 5 по классификации В.И.Покровского) [19].

В докладе «Здравоохранение в России» (2015), представленном Федеральной службой государственной статистики, отмечен более чем двукратный рост заболеваемости ВИЧ-инфекцией (с 230,5 человек в 2005 году до 508,3 человек на 100 тысяч населения соответственно в 2014-м) [20]. Такая динамика в совокупности с имеющимися единичными отечественными исследованиями распространенности злокачественных опухолей при ВИЧ-инфекции, свидетельствуют о неуклонном дальнейшем росте количества всех видов опухолей.

Необходимо проведение более детальных исследований, которые учитывали бы реалии российского здравоохранения — неблагоприятная эпидемиологическая динамика ВИЧ-инфекции [21], отсутствие междисциплинарного взаимодействия между инфекционной и онкологической службами в целях организации профилактики и лечения онкозаболеваний среди ВИЧ-инфицированных пациентов [17, 18].

Этиология, патофизиология и основные факторы риска развития ЗНО при ВИЧ-инфекции. На сегодняшний день существуют единые представления об основных этиологических факторах и патогенетических механизмах развития большинства опухолевых заболеваний при ВИЧ-инфекции, в основе которых, безусловно, ключевую роль играет ВИЧ-обусловленная иммуносупрессия.

Патологические изменения в иммунной системе человека, вызванные ВИЧ-инфекцией, различны-

ми путями влияния могут способствовать развитию ЗНО, что происходит за счет:

- утраты антител к онкогенным вирусам: например, к вирусу Эпштейна–Барр (ВЭБ), вирусу папилломы человека (ВПЧ);
- снижения уровня цитотоксических CD8+ -клеток (противоопухолевых, противовирусных);
- отсутствия/снижения выработки антител к опухолевым клеткам;
- угнетения активности НК-клеток (противоопухолевой, противовирусной);
- избыточной продукции цитокинов, стимулирующих рост клеток (усиливающих клеточную пролиферацию);
- повышения уровня цитокинов, подавляющих апоптоз [22].

В 1995 году Moore P.S., Chang Y. выделили герпесвирус человека 8 типа (ВГЧ-8) и идентифицировали его как причину развития саркомы Капоши [23]. Это было важнейшим событием не только с точки зрения изучения этиологии конкретного заболевания, но и понимания роли коинфицирования некоторыми вирусами, роль которых в качестве онкогенов при ВИЧ-инфекции в настоящее время известна (табл. 4) [24].

В настоящее время установлено, что от 10 до 40% всех случаев развития злокачественных опухолей человека при ВИЧ-инфекции, в том числе включая

ствующей инфекцией, среди ВИЧ-инфицированных пациентов [26]. Повышенную встречаемость онко-вирусов среди этой категории пациентов связывают с тем, что многие из них распространяются одновременно с ВИЧ через одни и те же пути передачи (например, ВГВ и ВПЧ передаются через незащищенные сексуальные контакты, ВГС — через внутривенное введение наркотиков). Обращают внимание на то, что сопутствующие инфекции чаще выявляются у ВИЧ-положительных пациентов с лимфомами, чем с солидными опухолями [18].

Развитие ЗНО при ВИЧ-инфекции может происходить в три этапа: инициация, промоция, трансформация.

Инициация может происходить под действием различных факторов, вызывающих нарушения работы иммунной и других систем органов. В случае вирусной инфекции после этапа инициации может происходить индукция выработки цитокинов (или гормонов) иммунной системой, что приводит к усилению пролиферации клеток-мишеней (например, эндотелия, эпителия, В-клеток). Наконец, класто-генные явления (clastogenic event — события, воздействия, приводящие к возникновению разрывов в хромосомной ДНК) могут вызвать автономный рост клеток или трансформацию [27].

Вирус может инфицировать клетки хозяина, индуцировать выработку клеткой цитокинов, сти-

Таблица 4

ЗНО и ассоциированные с ними онковирсы при ВИЧ-инфекции

ЗНО	Онковирс
Саркома Капоши	ВГЧ-8
Первичная лимфома центральной нервной системы	ВЭБ
Диффузная В-крупноклеточная лимфома	ВЭБ
Лимфома Беркитта	ВЭБ
Первичная эффузионная (выпотная) лимфома	ВГЧ-8
Лимфома Ходжкина	ВЭБ
Мультицентрическая форма болезни Кастельмана	ВГЧ-8
Рак анального канала	ВПЧ
Назофарингеальная карцинома	ВПЧ
Рак шейки матки	ВПЧ
Гепатоцеллюлярная карцинома	Вирус гепатита В (ВГВ) или вирус гепатита С (ВГС)
Карцинома из клеток Меркеля	Полиомавирус клеток Меркеля

саркому Капоши, лимфому Беркитта, рак печени и рак шейки матки, связаны с сопутствующими вирусными инфекциями против 4% в общей популяции [25]. Впрочем, L.Shepherd et al. (2016) прогнозируют дальнейшее увеличение распространенности онкологических заболеваний, не связанных с сопут-

ствующими пролиферацию определенных клеток-мишеней (эндотелиальных, эпителиальных, В-клеток). При усилении репликации клеток другие факторы могут вызвать хромосомные изменения, стимулирующие автономный рост и злокачественную трансформацию.

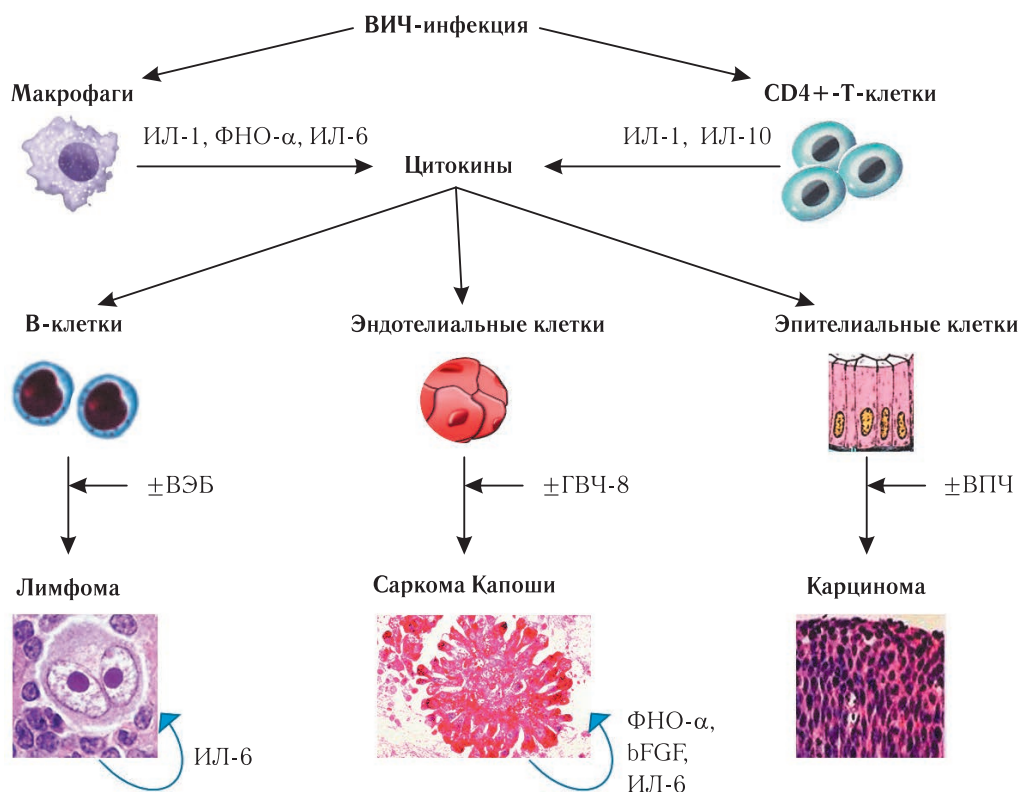


Рисунок. Роль вирусов в индукции развития наиболее часто встречающихся ЗНО при ВИЧ-инфекции (адаптировано: Дж.Э.Леви. ВИЧ и патогенез СПИДа / Под ред. Г.А.Игнатъевой. М.: Научный мир, 2010. 736 с.) [22]

Таким образом, развитие опухоли является множественным феноменом. Различные агенты могут запустить (инициировать) процесс, который поддерживается другими клеточными продуктами, например, цитокинами, гормонами. Наконец, происходит трансформация, которая обычно связана с хромосомными изменениями. Этот процесс может непосредственно зависеть от влияния вируса (рисунок) [22].

На рисунке показано, что инфицирование макрофагов, CD4-лимфоцитов или других клеток ВИЧ может вызывать выработку цитокинов, которые усиливают пролиферацию клеток-мишеней (В-клеток, эндотелия и эпителия). При этом усиление репликации клеток, связанное с аутокринной выработкой цитокинов и последующим инфицированием ВЭБ, ГВЧ-8, ВПЧ, может приводить к развитию ЗНО. В некоторых случаях (злокачественные лимфомы, саркома Капоши) злокачественное состояние клеточной популяции поддерживается за счет продолжения выработки цитокинов опухолевыми клетками [27, 28].

Молекулярные принципы канцерогенеза, индуцируемого вирусами, были детально освещены в большом количестве работ, в том числе в исследованиях Е.А.Месги et al. (2014) [29]. Дело в том,

что сам факт коинфекции не всегда в полной мере объясняет повышенный риск развития ЗНО. Например, V.Lo Re et al. (2014) показали, что у пациентов с коинфицированием ВИЧ и ВГС риск гепатоцеллюлярной карциномы повышен в большей степени, чем при моноинфекции ВГС, при этом данная закономерность сохраняется даже при вирусной нагрузке ВИЧ менее 1000 копий/мл [30].

Аналогично, при убиквитарном характере распространения вируса Эпштейна–Барр, по материалам Н.Н.Balfour et al. 2013 [31], лишь 20–25% случаев лимфомы Ходжкина ассоциировано с этим вирусом в общей популяции, тогда как, по данным K.J.Flavell et al. (2000), среди ВИЧ-инфицированных людей эта цифра достигает 90% [32].

Полученные данные иллюстрируют тот факт, что ВИЧ-инфицированные люди особенно восприимчивы к канцерогенному эффекту сопутствующих вирусных инфекций. Отчасти это может быть связано с прямым онкогенным действием самого ВИЧ. D.Huynh et al. (2007) продемонстрировали, что один из белков-трансактиваторов ВИЧ — *tat* — ингибирует клеточную дифференциацию, блокирует апоптоз *in vitro* и ускоряет опухолевый рост *in vivo* [33]. R.H.Kim et al. (2008) в ходе лабораторного исследования показали, что *tat* усиливает

ет экспрессию опухолевых белков ВПЧ (Е6 и Е7) в человеческих кератиноцитах *in vitro* [34]. Другие белки ВИЧ (Vpr, Nef) могут способствовать прямому канцерогенному действию посредством нарушения экспрессии p53 и других проапоптотических белков [35, 36].

Большое внимание в литературе уделяется изучению взаимосвязи между выраженностью иммуносупрессии, вирусной нагрузки и риском ЗНО при ВИЧ-инфекции. Получены достаточно разноречивые результаты. Было отмечено, что уровень CD4-лимфоцитов менее 50 клеток/мкл при вирусной нагрузке выше 400 копий/мл и в свою очередь уровень CD4-лимфоцитов 200 клеток/мкл при низкой вирусной нагрузке (менее 50 копий/мл) не оказывали влияния на общую 5-летнюю выживаемость у пациентов с ВИЧ-инфекцией и ЗНО [18]. Другие результаты были получены в ходе крупного проспективного когортного исследования, которое проводилось в период с 1998 по 2006 год во Франции под руководством М. Guiguet (2009) [37]. Авторы выявили обратную связь между количеством CD4-лимфоцитов и риском ЗНО, ассоциированных с ВИЧ-инфекцией. Исключением стал рак анального канала, для этой опухоли большую предиктивную значимость показал не уровень иммунокомпетентных клеток, а длительность и тяжесть иммунодефицита (количество CD4-лимфоцитов <200 клеток/мкл) и высокой вирусной нагрузки ВИЧ (>100 000 копий/мл). Особое внимание авторы обратили на тесную связь вирусной нагрузки ВИЧ с тем, что риск СК и ЗНЛ был в три раза повышен среди пациентов с высокой вирусемией ВИЧ (>100 000 копий/мл) в сравнении с теми, у кого вирусная нагрузка была под контролем.

В другом проспективном исследовании М. J. Silverberg et al. (2011) вели наблюдение за большой выборкой пациентов (20 775 ВИЧ-инфицированных пациентов и 215 158 человек без ВИЧ-инфекции) в период с 1996 по 2008 год [38]. Авторы обнаружили, что иммунодефицит (уровень CD4-лимфоцитов <500 клеток/мкл) был ассоциирован с повышенным риском всех ЗНО, кроме рака простаты. Что касается вирусной нагрузки, то ее влияние было показано только для саркомы Капоши и ЗНЛ. Нелинейный U-образный характер зависимости риска развития лимфомы Ходжкина от уровня CD4-лимфоцитов был описан в работе R. J. Biggar et al. (2006) [39]. Авторы показали, что при снижении уровня CD4-лимфоцитов в крови до 225–249 клеток/мкл риск развития ЗНО повышается, однако

при дальнейшем снижении уровня парадоксально падает. В целом стоит отметить, что уровень CD4-лимфоцитов имеет меньшую предиктивную ценность для ВИЧ-неассоциированных злокачественных опухолей [40]. Вместе с тем, в некоторых работах, напротив, отмечено снижение заболеваемости этими опухолями при выраженной иммуносупрессии (количество CD4-лимфоцитов <200 клеток/мкл), что, по-видимому, объясняется высокой ранней смертностью от других ВИЧ-ассоциированных заболеваний [41].

Ряд научных работ посвящены возможной роли воспалительного процесса в патогенезе ЗНО при ВИЧ-инфекции. S. Kawabata et al. (2015) в исследовании на трансгенных мышах показали, что ВИЧ не оказывает канцерогенного эффекта в отсутствие фонового воспалительного процесса [42]. В крупном групповом исследовании, которое провели А. Н. Borges et al. (2013), была выявлена слабая, но статистически значимая взаимосвязь между уровнем маркеров воспаления (интерлейкин-5, С-реактивный белок и D-димер) и риском ЗНО у ВИЧ-инфицированных пациентов [43]. Аналогичные результаты были получены в отношении неходжкинских лимфом [44] и рака легкого [45].

Необходимо также отметить, что для ВНАО существуют дополнительные факторы, влияющие на заболеваемость и риск их развития. К ним можно отнести:

- старший возраст (HR 1,99 per 10 yrs (CI 1,67, 2,36), $p < 0,001$);
- значительное снижение количества CD4-лимфоцитов;
- курение в анамнезе, другие вредные привычки;
- наличие вирусного гепатита В;
- социально-экономический статус и доступ к медицинскому обслуживанию.

Причем авторы особенно подчеркивают, что АРВТ снижает частоту развития ВАО, но не ВНАО (OR 0,21, $p < 0,001$) [46–48].

Ученые отмечают влияние образа жизни на риск ЗНО при ВИЧ-инфекции. Доля курильщиков в этой категории пациентов достигает 70% [49]. Среди них не только закономерно повышена распространенность рака легкого [50], но и чаще встречаются другие ЗНО; в частности, рак шейки матки и анального канала [51]. При этом, по данным М. Helleberg et al. (2013), смертность от онкологических заболеваний среди ВИЧ-инфицированных курильщиков в 3 раза превышает таковую среди тех, кто не курит [52]. Алкоголизм также крайне распространен среди

пациентов с ВИЧ-инфекцией (в 2–3 раза чаще в сравнении с общей популяцией) и ассоциирован с повышенным риском развития ЗНО [53]. Другой фактор риска, описанный в литературе, специфика половой жизни. По данным крупного проспективного рандомизированного исследования, проведенного M.J.Silverberg et al. (2012), среди ВИЧ-инфицированных гомосексуальных мужчин заболеваемость раком анального канала в 80 раз выше, чем в общей популяции [54]. Саркома Капоши также значительно чаще встречается в этой группе пациентов [55]. С другой стороны, D.C.Beachler et al. (2014) отмечают более низкую заболеваемость ЗНО головы и шеи среди мужчин, практикующих секс с мужчинами, по сравнению с гетеросексуальными мужчинами [56].

Описание конкретных нозологических групп ЗНО при ВИЧ-инфекции

Гематологические ЗНО. Новообразования лимфоидной ткани занимают одно из центральных мест в структуре ЗНО при ВИЧ-инфекции. Многие разновидности ЗНЛ, в частности, являются ВИЧ-ассоциированными опухолями [57]. В работе A.B.Пивника с соавт. (2014) отмечено, что лимфомы являются причиной смерти у 7% больных со СПИДом [58]. Самой распространенной лимфомой у ВИЧ-положительных пациентов является *диффузная В-крупноклеточная лимфома* (ДВКЛ) [59]. Выделяют центробластный и иммунобластный типы ДВКЛ. Последний характерен для пациентов со СПИДом продвинутых стадий и намного чаще ассоциирован с ВЭБ-инфекцией (до 90%). По данным C.Chao et al. (2012), коинфекция с ВЭБ ассоциируется с повышением двухлетней смертности, поэтому авторы рекомендовали добавление ВЭБ-статуса в шкалу IPi, использующуюся для оценки прогноза злокачественных неходжкинских лимфом [60]. С другой стороны, A.Chadburn et al. (2009) в ходе своей работы не обнаружили какой-либо прогностической ценности ВЭБ-статуса при ДВКЛ, но показали значимость маркера пролиферации Ki67, повышенная экспрессия которого, по их данным, ассоциируется с более благоприятным прогнозом [61]. Диагностируют ДВКЛ путем биопсии, при которой выявляется потеря нормальной клеточной архитектоники и инфильтрация крупными В-клетками. В-клеточное происхождение может быть подтверждено с помощью иммуногистохимического окрашивания специфических антигенов: PAX5, CD20 и других. М.О.Попова с соавт. (2016) отмечают, что ДВКЛ является наиболее распростра-

ненной лимфомой при ВИЧ-инфекции и характеризуется агрессивным клиническим течением [62].

Особая разновидность ДВКЛ — *первичная лимфома центральной нервной системы*, которая с точки зрения морфологической структуры ближе к иммунобластному типу. В работе Г.Ю.Евзикова и Д.В.Бублиевского (2012) описаны клинические и патоморфологические особенности этого заболевания по сравнению с ВИЧ-отрицательными пациентами. По их данным, заболевание у таких пациентов чаще имеет мультифокальный характер с кистозным и/или некротическим компонентом, чаще сопровождается когнитивными и психическими расстройствами и почти всегда ассоциируется с ВЭБ-инфекцией [63, 64].

Лимфома Беркитта (ЛБ) — злокачественная лимфома с крайне агрессивным быстро прогрессирующим клиническим течением из группы ЗНЛ, которая часто ассоциируется с ВИЧ-инфекцией (V.S.Blinder et al., 2008) [65]. ЛБ составляет 14% всех случаев ВИЧ-ассоциированных ЗНЛ и более характерна для ВИЧ-инфекции, чем для других типов иммунодефицита (E.Cesarman, 2011) [66]. По данным M.Guech-Ongey et al. (2010), ЛБ обычно обнаруживается у ВИЧ-инфицированных пациентов с нормальным или минимально сниженным уровнем CD4-лимфоцитов (>200 клеток/мкл) [67]. Примерно у 70% пациентов ЛБ выявляется на III или IV стадии, у многих выявляются повышенные уровни лактатдегидрогеназы и мочевой кислоты в крови, что иллюстрирует высокую степень клеточного распада. ВИЧ-ассоциированная ЛБ обычно поражает лимфоузлы и костный мозг, однако вовлечение центральной нервной системы отмечается столь же часто, как и при эндемической и спорадической формах ЛБ. Детально описана роль ВЭБ в патогенезе ЛБ, однако в случае ЛБ при иммунодефицитных состояниях она не столь однозначна, поскольку ВЭБ обнаруживают лишь в 25–40% случаев [68]. Гистологическая и иммуногистохимическая картина при ВИЧ-инфекции, как правило, типичны. Лимфому Беркитта с атипичными патоморфологическими чертами (плазмацитоидная дифференциация, выраженный ядерный полиморфизм и др.) ранее называли беркиттоподобной, но сегодня этот термин считается устаревшим, и вместо него используется понятие «В-клеточная лимфома, не классифицируемая, с промежуточными признаками ДВКЛ и лимфомы Беркитта» [66].

Первичная эффузионная (выпотная) лимфома (ПЭЛ) — редкая составляющая не более 4%

от всех ВИЧ-ассоциированных ЗНЛ форма лимфоидной опухоли [69]. Наличие ВГЧ-8 в опухолевых клетках является диагностическим критерием этого заболевания, кроме того, в большинстве случаев также выявляется и ВЭБ. Клиническая картина характеризуется наличием выпота в одной из полостей тела (плевральной, брюшной или перикардиальной). Несмотря на то, что ПЭЛ является ЗНЛ В-клеточного происхождения, антигены В-клеток, как правило, не выявляются. Т.С.Белохвостикова с соавт. (2011) отмечает, что для иммунофенотипической картины типично наличие CD45-положительных клеток, экспрессирующих антигены активации CD30, CD38, CD71, HLA-DR [70].

Y.B.Chen et al. (2007) указывают на неблагоприятный прогноз заболевания: медиана продолжительности жизни после постановки диагноза обычно не превышает шести месяцев [71].

Первые случаи *плазмобластной лимфомы* были обнаружены в ротовой полости ВИЧ-инфицированных пациентов [72], однако в дальнейшем выяснилось, что она может иметь и другую локализацию [73]. В большинстве случаев отмечается ассоциация с ВЭБ. Иммунофенотип соответствует плазматическим клеткам: отмечается экспрессия таких антигенов, как MUM1 и CD138; В-клеточные антигены (CD20, CD79a и др.), как правило, не выявляются. J.Castillo et al. (2008) проанализировали 112 случаев плазмобластной лимфомы среди ВИЧ-положительных пациентов и пришли к следующим выводам: болезнь в 7 раз чаще встречается у мужчин, в среднем через 5 лет после выявления ВИЧ-инфекции; средняя продолжительность жизни после постановки диагноза может составлять около 15 месяцев [74].

Мультицентрическая форма болезни Кастельмана (МБК) — редкое гематологическое ЗНО, преимущественно встречающееся среди ВИЧ-инфицированных пациентов [75]. Морфологически она напоминает плазмобластную лимфому, однако в отличие от последней МБК ассоциируется не с ВЭБ-инфекцией, а с ВГЧ-8. Именно по этой причине у пациентов с данным заболеванием очень часто (в 59% случаев) выявляют сопутствующую саркому Капоши [76]. Клиническую картину МБК описали E.Oksehdler et al. (1996), проведя ретроспективный анализ 20 случаев заболевания: ключевыми симптомами на момент постановки диагноза были лихорадка, периферическая лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, потеря массы тела и отечный синдром [77]. У пациентов, как пра-

вило, обнаруживается анемия, повышенный уровень С-реактивного белка, поликлональная гипергаммаглобулинемия и гипоальбуминемия. N.Talat et al. (2011) обращают внимание на неблагоприятный прогноз МБК при ВИЧ-инфекции: 3-летняя выживаемость, как правило, не превышает 30% [76].

Лимфома Ходжкина при ВИЧ-инфекции (ВИЧ-ЛХ) — одно из самых распространенных ВИЧ-неассоциированных опухолевых заболеваний [78]. В литературе отмечен ряд уникальных клинико-патологических особенностей ВИЧ-ЛХ по сравнению с этим же заболеванием у ВИЧ-отрицательных пациентов. Так, S.A.Rezk et al. (2007) подчеркивают, что ВИЧ-ЛХ ассоциируется с ВЭБ в 80–100% случаев, то есть как минимум в 2 раза чаще, чем среди ВИЧ-отрицательных пациентов [79]. В работе E.Vaccher et al. (2011) отмечены следующие особенности ВИЧ-ЛХ: неблагоприятные гистологические варианты (смешанно-клеточный и лимфоидное истощение), наличие так называемых В-симптомов (ночная потливость, лихорадка, снижение массы тела и т. д.) у 75% пациентов, тенденция к экстранодальной локализации и запущенная стадия (III или IV по классификации Ann Arbor) на момент постановки диагноза [80]. M.Spina et al. (2003) отмечают чрезвычайно частое вовлечение костного мозга в патологический процесс (>50%), что указывает на необходимость его биопсии у пациентов с ВИЧ-ЛХ [81].

Опухоли кожи. Среди ЗНО кожи при ВИЧ-инфекции в литературе наиболее подробно описаны *злокачественные лимфомы, меланома, саркома Капоши, плоскоклеточная и базальноклеточная карциномы* [82]. CD30+ анапластическая крупноклеточная лимфома — одна из разновидностей лимфом с частой локализацией в коже, преимущественно Т-клеточного происхождения. Обычно она манифестирует как быстро растущий глубокий узел или бляшка, в виде одиночного образования или кластера. Для постановки диагноза необходима биопсия с иммуногистохимическим окрашиванием. При гистологическом исследовании выявляются агрегаты лимфоидных клеток в дерме с обильной бледной эозинофильной цитоплазмой и крупными плеоморфными везикулярными ядрами. Кроме того, обычно обнаруживаются многоядерные клетки и митотические фигуры. В литературе встречается термин «пиогенная кожная лимфома» для описания CD30+ крупноклеточных лимфом с сопутствующей ней-

трофильной инфильтрацией и абсцедированием [83]. Несмотря на то, что в некоторых научных работах описаны случаи спонтанной регрессии этого заболевания [84], в целом эта лимфома характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом по сравнению с общей популяцией.

Отмечены также кожные лимфопролиферативные заболевания Т-клеточного происхождения у пациентов с ВИЧ-инфекцией: *грибовидный микоз, синдром Сезари, лимфоматозный папулез, периферическая Т-клеточная лимфома и другие* [82]. Некоторые авторы используют для описания этих ЗНО объединяющий термин «кожная Т-клеточная лимфома» (CTCL).

L.K.E.Rodrigues et al. (2002) провели ретроспективное исследование с целью определения прогностических особенностей *злокачественной меланомы* среди ВИЧ-положительных лиц [85]. Оказалось, что в этой категории пациентов меланома характеризуется более неблагоприятным прогнозом и более низкими показателями выживаемости. Авторы не обнаружили связи между глубиной инвазии и уровнем CD4-лимфоцитов, но, с другой стороны, низкий уровень клеток был ассоциирован с худшим прогнозом. Более агрессивный характер клинического течения меланомы при ВИЧ-инфекции был также отмечен в некоторых проспективных исследованиях, проведенных другими авторами.

Риск развития немеланомных ЗНО кожи среди ВИЧ-инфицированных пациентов повышен в 3–5 раз [82]. Ключевыми представителями этой группы ЗНО являются *плоскоклеточная и базальноклеточная карциномы*. Клиническая картина и факторы риска чаще всего не отличаются от таковых среди иммунокомпетентных лиц. Базалиома среди ВИЧ-положительных лиц в среднем встречается в 7 раз чаще, чем плоскоклеточный рак. Наиболее распространенным гистологическим вариантом базальноклеточной карциномы при ВИЧ-инфекции является поверхностный тип [86], тогда как при других видах иммуносупрессии чаще встречается инфильтративный тип [87]. Среди иммунокомпетентных пациентов базалиома обычно характеризуется индолентным течением, в то время как при ВИЧ-инфекции описаны более агрессивные случаи, в том числе с обширным метастазированием [88]. Авторы отмечают, что клиницисту следует быть особенно осторожным при дифференциальной диагностике базальноклеточной карциномы, потому что под нее могут

мимикрировать другие заболевания, такие как хроническая герпетическая инфекция и криптококкоз (H.Atarguine et al., 2015) [89]. Плоскоклеточный рак кожи в контексте ВИЧ-инфекции является очень опасным заболеванием. В исследовании P.Nguyen et al. (2002) отмечено, что эти ЗНО у ВИЧ-положительных пациентов манифестируют значительно раньше (44 года против 70 лет) и ассоциируются с высоким риском местного рецидива, метастазирования и смертности [90].

Саркома Капоши (СК) имеет особое историческое значение в структуре кожных ЗНО при ВИЧ-инфекции [55]. Выделяют несколько типов СК: классический, эндемический африканский, ятрогенный (иммуносупрессивный) и эпидемический СПИД-ассоциированный [91]. Последний является наиболее распространенным и наиболее агрессивным вариантом СК. Локализация на коже является типичной, однако СПИД-ассоциированная СК может поражать практически все внутренние органы, за исключением головного мозга. S.Mehta et al. (2011) отмечают, что в 10–20% случаев первичной локализацией является слизистая ротовой полости [92]. Заболевание обычно дебютирует в виде неявных пятен красного или пурпурного цвета. Со временем пятна трансформируются в узелки или бляшки. Узелки обычно безболезненные, губчатые на ощупь. Количество их может варьировать от единиц до сотен, их размер в среднем составляет 3–4 см. S.C.S.Hu et al. (2016) описывают голубовато-красную радужную окраску при дерматоскопии [93]. Для точного диагноза необходимо выполнение биопсии и гистологического исследования, при котором выявляются следующие признаки: 1) пролиферация кровеносных сосудов, 2) популяция веретенообразных клеток, 3) экстравазация гемосидерина с депозитами гемосидерина, 4) вариабельный плазматитарный и лимфоцитарный инфильтрат, 5) наличие гиалиновых глобул, 6) вариабельная митотическая активность [94].

В работе N.Renwick et al. (1998) было отмечено, что СК при ВИЧ-инфекции обычно развивается через 5–10 лет после сероконверсии ВГЧ-8 [95]. Таким образом, последняя обладает большой предиктивной ценностью. Специалисты из AIDS Clinical Trial Group предложили использовать следующие параметры для оценки прогноза СПИД-ассоциированной СК: распространение опухоли, иммунный статус и системные проявления [96]. В соответствии с этой системой благоприятными

прогностическими факторами являются исключительно кожная локализация опухоли, количество CD4-лимфоцитов >150 клеток/мкл и отсутствие вторичных симптомов. Стоит отметить, что, по данным некоторых авторов, курение имеет протективный эффект в отношении ВИЧ-ассоциированной саркомы Капоши [97].

Таким образом, ЗНО при ВИЧ-инфекции имеют огромное эпидемиологическое и клиническое значение. Несмотря на стремительное развитие противоопухолевой терапии, в структуре смертности ВИЧ-положительных пациентов онкологические заболевания по-прежнему занимают одно из лидирующих мест. Ключевой тенденцией в эпидемиологической картине является рост заболеваемости и распространенности ВИЧ-неассоции-

рованных ЗНО параллельно с внедрением АРВТ в клиническую практику.

Онкогенные вирусы играют ключевую роль в этиологии и патогенезе ЗНО при ВИЧ-инфекции. Вместе с тем в настоящее время активно изучается канцерогенный потенциал самого ВИЧ, а также влияние ряда других факторов, таких как фоновый воспалительный процесс. Кроме того, до сих пор не вполне очевидна роль антиретровирусной терапии как этиологического фактора ВНАО. Выраженная иммуносупрессия ассоциируется с повышенным риском злокачественных опухолей у ВИЧ-инфицированных пациентов, в первую очередь — ВАО. Однако в отношении ВНАО эта закономерность определяется не всегда или же, напротив, имеет обратный характер.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Рассохин В.В., Фоменкова Н.В. Онкологические заболевания / Вирус иммунодефицита человека — медицина. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2011. С. 286–304. [Rassokhin V.V., Fomenkova N.V. Cancer in Human immunodeficiency virus medicine. Saint-Petersburg: Baltic Medical Educational Center, 2011, pp. 286–304 (In Russ.).]
2. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Трофимова Т.Н., Степанова Е.В., Пантелеев А.М., Леонова О.Н., Бузунова С.А., Коновалова Н.В., Миличкина А.М., Тотолян А.А. Коморбидные и тяжелые формы ВИЧ-инфекции в России // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2016. Т. 8, № 3. С. 9–24. [Belyakov N.A., Rassokhin V.V., Trofimova T.N., Stepanova Ye.V., Panteleev A.M., Leonova O.N., Buzunova S.A., Konovalova N.V., Milichkina A.M., Totolian A.A. Advanced and comorbid HIV cases in Russia. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2016, Vol. 8, No. 3, pp. 9–25 (In Russ.).]
3. Article M. Causes of death in HIV-1-infected patients treated with antiretroviral therapy, 1996–2006: collaborative analysis of 13 HIV cohort studies. *Clin. Infect. Dis.*, 2010, Vol. 50, No. 10, pp. 1387–1396.
4. Lewden C., May T., Rosenthal E., Burty C., Bonnet F., Costagliola D. Changes in causes of death among adults infected by HIV between 2000 and 2005: The Mortalité 2000 and 2005 surveys (ANRS EN19 and Mortavic). *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2008, Vol. 48, No. 5, pp. 590–598.
5. Когда СПИД был раком. URL: <https://parniplus.com/health/kogda-spид-byt-rakom> (20.11.2016).
6. World Health Organisation. ICD 10 [Electronic resource]. WHO. 2012. URL: <http://www.dimdi.de/static/de/klasi/icd-10-gm/ind>.
7. Whitmore S., Glynn K.M., Dominguez K., Mitsch A., McKenna M.T. Revised surveillance case definitions for HIV infection among adults, adolescents, and children aged. *MMWR. Recomm. Rep.*, 2008, Vol. 57, No. RR-10, pp. 1–12.
8. Jones M.E., Swerdlow A.J. Bias in the standardized mortality ratio when using general population rates to estimate expected number of deaths. *Am. J. Epidemiol.*, 1998, Vol. 148, No. 10, pp. 1012–1017.
9. Patel P., Hanson D.L., Sullivan P.S., Novak R.M., Moorman A.C., Tong T.C. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992–2003. *Ann. Intern. Med.*, 2008, Vol. 148, No. 10, pp. 728–736.
10. Engels E.A., Pfeiffer R.M., Goedert J.J., Virgo P., McNeel T.S. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980–2002. *AIDS*, 2006, Vol. 20, No. 12, pp. 1645–1654.
11. Shiels M.S., Pfeiffer R.M., Hall H.I. Proportions of Kaposi sarcoma, selected non-Hodgkin lymphomas, and cervical cancer in the United States occurring in persons with AIDS, 1980–2007. *Jama*, 2011, Vol. 305, No. 14, pp. 1450–1459.
12. Eltom M.A., Jemal A., Mbulaiteye S.M., Devesa S.S., Biggar R.J. Trends in Kaposi's Sarcoma and Non-Hodgkin's Lymphoma Incidence in the United States From 1973 Through 1998. *Cancer*, 2002, Vol. 94, No. 16, pp. 1204–1210.
13. Shiels M.S., Pfeiffer R.M., Gail M.H., Hall H.I., Li J., Chaturvedi A.K. Cancer burden in the HIV-infected population in the United States. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2011, Vol. 103, No. 9, pp. 753–762.
14. Rubinstein P.G., Aboulafia D.M., Zloza A. Malignancies in HIV/AIDS: from epidemiology to therapeutic challenges. *AIDS*, 2014, Vol. 28, No. 4, pp. 453–465.
15. Bedimo R., Chen R.Y., Accortt N.A., Raper J.L., Linn C., Allison J.J. Trends in AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies among HIV-infected patients: 1989–2002. *Clin. Infect. Dis.*, 2004, Vol. 39, No. 1537–6591 (Electronic), pp. 1380–1384.

16. Справка по ВИЧ-инфекции в Российской Федерации на 30 июня 2016 г. Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора. М., 2014. 296 с. [Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative disorders. *Moscow, 2014, 296 p. (In Russ.)*].
17. 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. [Rassokhin V.V., Leonova O.N., Panteleyeva O.V., Smirnova N.L., Fomenkov N.V., Zagdyn Z.M., Belyakov N.A. Cancer incidences and features in HIV patients before and under HAART. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders, 2012, Vol. 4, No. 4, pp. 34–43 (In Russ.)*].
18. Некрасова А.В., Леонова О.Н., Степанова Е.В., Рассохин В.В. Особенности развития злокачественных опухолей у пациентов с ВИЧ-инфекцией в Санкт-Петербурге // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2016. Т. 8, № 1. С. 31–41. [Nekrasova A.V., Leonova O.N., Stepanova Ye.V., Rassokhin V.V. Characteristics of tumor development in HIV patients in Saint-Petersburg. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders, 2014, Vol. 8, No. 1, pp. 31–41 (In Russ.)*].
19. ВИЧ инфекция и СПИД: клинические рекомендации / Под ред. В.В.Покровского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 192 с. [HIV infection and AIDS: clinical recommendations. Ed. by V.V.Pokrovsky. *Moscow: GEOTAR-Media, 2010, 192 p. (In Russ.)*].
20. Здравоохранение в России (2015 год). Федеральная служба государственной статистики. М., 2016. 174 с. [Health care in Russia (2015). Federal State Statistics Service. *Moscow, 2016, 174 p. (In Russ.)*].
21. Соколова Е.В., Покровский В.В. Ситуация по ВИЧ-инфекции в Российской Федерации // Терапевтический архив. 2013. Т. 85, № 11. С. 10–15. [Sokolova E.V., Pokrovsky V.V. The Situation on HIV infection in the Russian Federation. *Therapeutic archive, 2013, Vol. 85, No. 11, pp. 10–15 (In Russ.)*].
22. Леви Дж.Э. ВИЧ и патогенез СПИДа / Под ред. Г.А.Игнатьевой. М.: Научный мир, 2010. 736 с. [Levi George E. HIV and pathogenesis of AIDS. Ed. by G.A. Ignatieva. *Moscow: Scientific world, 2010, 736 p. (In Russ.)*].
23. Moore P.S., Chang Y. Detection of herpesvirus-like DNA sequences in Kaposi's sarcoma in patients with and without HIV infection. *N. Engl. J. Med., 1995, Vol. 332, No. 18, pp. 1181–1185*.
24. Yarchoan R. Cancers in People with HIV and AIDS Progress and Challenges. *Springer, 2014, 389 p.*
25. De Martel C., Shiels M.S., Franceschi S., Simard E.P., Vignat J., Hall H.I., Engels E.A., Plummer M. Cancers attributable to infections among adults with HIV in the United States. *AIDS, 2015, No. April, pp. 1*.
26. Shepherd L. et al. Infection-related and -unrelated malignancies, HIV and the aging population. *HIV Med., 2016, Vol. 17, No. 8, pp. 590–600*.
27. Levy J.A. A new human herpesvirus: KSHV or HHV8? *Lancet, 1995, Vol. 346, pp. 786*.
28. Levy J.A., Ziegler J. Acquired immune deficiency syndrom (AIDS) is an opportunistic infection and Kaposi's sarcoma results from secondary immune stimulation. *Lancet, 1983, pp. 78–81*.
29. Mesri E.A., Feitelson M.A., Munger K. Human viral oncogenesis: A cancer hallmarks analysis. *Cell Host and Microbe, 2014, Vol. 15, No. 3, pp. 266–282*.
30. Lo Re V., Kallan M.J., Tate J.P., Localio A.R., Lim J.K., Goetz M.B. Hepatic decompensation in antiretroviral-treated patients co-infected with HIV and hepatitis C virus compared with hepatitis C virus-monoinfected patients: A cohort study. *Ann. Intern. Med., 2014, Vol. 160, No. 6, pp. 369–379*.
31. Balfour H.H., Holman C.J., Hokanson K.M. Age-Specific prevalence of epstein-barr virus infection among individuals aged 6–19 years in the United States and factors affecting its acquisition. *J. Infect. Dis., 2013, Vol. 208, No. 8, pp. 1286–1293*.
32. Flavell K.J., Murray P.G. Hodgkin's disease and the Epstein-Barr virus. *Mol. Pathol., 2000, Vol. 53, No. 5, pp. 262–269*.
33. Huynh D., Vincan E., Mantamadiotis T., Purcell D., Chan C.K., Ramsay R. Oncogenic properties of HIV-Tat in colorectal cancer cells. *Curr. HIV Res., 2007, Vol. 5, No. 4, pp. 403–409*.
34. Kim R.H., Yochim J.M., Kang M.K., Shin K.-H., Christensen R., Park N.H. HIV-1 tat enhances replicative potential of human oral keratinocytes harboring HPV-16 genome. *Int. J. Oncol., 2008, Vol. 33, No. 4, pp. 777–782*.
35. Nakai-Murakami C., Desai B.M., Hwang D.S., Choo A.Y., Laddy D.J., Thieu K.P., HIV-1 Vpr induces ATM-dependent cellular signal with enhanced homologous recombination. *Oncogene, 2007, Vol. 26, No. 4, pp. 477–486*.
36. Greenway A.L., McPhee D.A., Allen K., Johnstone R., Holloway G., Mills J., Azad A., Sankovich S., Lambert P. Human immunodeficiency virus type I Nef binds to tumor suppressor p53 and protects cells against p53-mediated apoptosis. *J. Virol., 2002, Vol. 76, No. 6, pp. 2692–2702*.
37. Guiguet M., Boué F., Cadranel J., Lang J.M., Rosenthal E., Costagliola D. Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS CO4): a prospective cohort study. *Lancet Oncol., 2009, Vol. 10, No. 12, pp. 1152–1159*.
38. Silverberg M.J., Chao C., Leyden W.A., Xu L., Horberg M.A., Klein D. HIV infection, immunodeficiency, viral replication, and the risk of cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev., 2011, Vol. 20, No. 12, pp. 2551–2559*.
39. Biggar R.J., Jaffe E.S., Goedert J.J., Chaturvedi A., Pfeiffer R., Engels E.A. Hodgkin lymphoma and immunodeficiency in persons with HIV/AIDS. *Blood, 2006, Vol. 108, No. 12, pp. 3786–3791*.

40. Prosperi M.C., Cozzi-Lepri A., Castagna A., Mussini C., Murri R., Giacometti A. Incidence of malignancies in HIV-infected patients and prognostic role of current CD4 cell count: evidence from a large Italian cohort study. *Clin. Infect. Dis.*, 2010, Vol. 50, No. 9, pp. 1316–1321.
41. Deeken J.F., Tjen-A-Looi A., Rudek M.A., Okuliar C., Young M., Little R.F., Dezube B.J. The rising challenge of non-AIDS-defining cancers in HIV-infected patients. *Clin. Infect. Dis.*, 2012, Vol. 55, No. 9, pp. 1228–1235.
42. Kawabata S., Heredia A., Gills J., Redfield R.R., Dennis P.A., Bryant J.L. Impact of HIV on lung tumorigenesis in an animal model. *AIDS*, 2015, Vol. 29, No. 5, pp. 633–635.
43. Borges Á.H., Silverberg M.J., Wentworth D. Predicting risk of cancer during HIV infection: the role of inflammatory and coagulation biomarkers. *AIDS*, 2013, Vol. 27, No. 9, pp. 1433–1441.
44. Vendrame E. Serum levels of cytokines and biomarkers for inflammation and immune activation, and HIV-Associated non-hodgkin B-Cell lymphoma risk. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2014, Vol. 23, No. 2, pp. 343–349.
45. Shiels M.S., Pfeiffer R.M., Hildesheim A., Engels E.A., Kemp T.J., Park J.-H., Katki H.A., Koshiol J., Shelton G., Caporaso N.E., Pinto L.A., Chaturvedi A.K. Circulating inflammation markers and prospective risk for lung cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2013, Vol. 105, No. 24, pp. 1871–1880.
46. Crum-Cianflone N., Hullsiek K.H., Marconi V., Weintrob A., Ganesan A., Barthel R.Vi., Fraser S., Agan B.K., Wegner S.L. Trends in the incidence of cancers among HIV-infected persons and the impact of antiretroviral therapy: a 20-year cohort study. *AIDS*, 2009, Vol. 23, pp. 41–50.
47. Llibre J.M., Falco V., Tural C., Negredo E., Pineda J.A., Munoz J. The changing face of HIV/AIDS in treated patients. *Curr. HIV Res.*, 2009, Vol. 7, pp. 365–377.
48. Reekie J., Kosa C., Engsig F. Relationship between current level of immunodeficiency and non-acquired immunodeficiency syndrome-defining malignancies. *Cancer*, 2010, Vol. 116, pp. 5306–5315.
49. Reynolds N.R. Cigarette smoking and HIV: More evidence for action. *AIDS Education and Prevention*, 2009, Vol. 21, Suppl. 3, pp. 106–121.
50. Cadranet J., Garfield D., Lavolé A., Wislez M., Milleron B., Mayaud C. Lung cancer in HIV infected patients: facts, questions and challenges. *Thorax*, 2006, Vol. 61, No. 11, pp. 1000–1008.
51. Rahmanian S., Wewers M.E., Koletar S., Reynolds N., Ferketich A., Diaz P. Cigarette Smoking in the HIV-Infected Population. *Proc. Am. Thorac. Soc.*, 2011, Vol. 8, No. 3, pp. 313–319.
52. Helleberg M., Afzal S., Kronborg G. Mortality attributable to smoking among HIV-1-infected individuals: A nationwide, population-based cohort study. *Clin. Infect. Dis.*, 2013, Vol. 56, No. 5, pp. 727–734.
53. Justice A., Sullivan L., Fiellin D. HIV/AIDS, Comorbidity, and Alcohol. *Alcohol Res. Health*, 2010, Vol. 33, No. 3, pp. 258–266.
54. Silverberg M.J., Lau B., Justice A.C., Engels E., Gill M.J., Goedert J.J., Risk of anal cancer in HIV-infected and HIV-uninfected individuals in North America. *Clin. Infect. Dis.*, 2012, Vol. 54, No. 7, pp. 1026–1034.
55. Рассохин В.В. ВИЧ-инфекция и саркома Капоши // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2012. Т. 4, № 4. С. 7–18. [Rassokhin V.V. HIV infection and kaposi sarcoma. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2012, Vol. 4, No. 4, pp. 7–18 (In Russ.)].
56. Beachler D.C., D'Souza G. Oral human papillomavirus infection, head, and neck cancers in HIV-infected individuals. *Curr. Opin. Oncol.*, 2013, Vol. 25, No. 5, pp. 503–510.
57. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. *Lyon: IARC Press*, 2008, 439 p.
58. Пивник А.В., Туманова М.В., Серегин Н.В., Пархоменко Ю.Г., Тишкевич О.А., Ковригина А.М., Ликунев Е.Б. Лимфомы у ВИЧ-инфицированных больных: обзор литературы // Онкогематология. 2014. Т. 7, № 3. С. 264–277. [Pivnik A.V., Tumanova M.V., Seregin N.V., Parkhomenko Yu.G., Tishkevich O.A., Kovrigina A.M., Likunov E.B. Lymphomas in HIV-Infected Patients: Literature Review. *Oncol.*, 2014, Vol. 7, No. 3, pp. 264–277 (In Russ.)].
59. Cesarman E. Pathology of lymphoma in HIV. *Curr. Opin. Oncol.*, 2013, Vol. 25, No. 5, pp. 487–494.
60. Chao C., Silverberg M.J., Martínez-Maza O., Chi M., Abrams D.I., Haque R., Hongbin D. Epstein-Barr virus infection and expression of B-cell oncogenic markers in HIV-related diffuse large B-cell lymphoma. *Clin. Cancer Res.*, 2012, Vol. 18, No. 17, pp. 4702–4712.
61. Chadburn A., Chiu A., Lee J.Y. Immunophenotypic Analysis of AIDS-Related Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Clinical Implications in Patients from AIDS Malignancies Consortium Clinical Trials 010 and 034. *J. Clin. Oncol.*, 2009, Vol. 27, No. 30, pp. 5039–5048.
62. Popova M., Zinina E., Popova N., Zhurba Y., Shneyder T., Karaygin I., Zuyzgin I., Ryabykina O., Ruzhinskaya O., Uspenskaya O., Medvedeva N., Klimovich A., Potapenko V., Kotova N., Myasnikov A., Moshnina S., Evseev A., Karyagina E., Stolypina Z., Dzola S., Levanov A., Borzenkova E., Mikhaylova N., Zubarovskaya L., Afanasyev B. Current status of the epidemiology and outcome of lymphomas in HIV infected patients: a multi-center retrospective study. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2016, Vol. 8 (2), pp. 112–113.
63. Бублиевский Д.В., Евзиков Г.Ю. Первичная лимфома центральной нервной системы: клиника, диагностика, современные подходы к лечению // Нейрохирургия. 2012. № 1. С. 74–81. [Bublievskii D.V., Evsikov G.Yu. Primary lymphoma of the Central nervous system: clinic, diagnostics, modern approaches to treatment. *Neurosurgery*, 2012, No. 1, pp. 74–81 (In Russ.)].

64. Клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний / Общероссийский союз общественных объединений «Ассоциация онкологов России». М., 2014. 296 с. [Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative disorders. Moscow, 2014, 296 p. (In Russ.)].
65. Blinder V.S., Chadburn A., Furman R.R., Mathew S., Leonard J.P. Improving outcomes for patients with Burkitt lymphoma and HIV. *AIDS Patient Care STDS*, 2008, Vol. 22, No. 3, pp. 175–187.
66. Cesarman E. Gammaherpesvirus and lymphoproliferative disorders in immunocompromised patients. *Cancer Letters*, 2011, Vol. 305, No. 2, pp. 163–174.
67. Guech-Ongey M., Simard E.P., Anderson W.F., Engels E.A., Bhatia K., Devesa S.S. AIDS-related Burkitt lymphoma in the United States: What do age and CD4 lymphocyte patterns tell us about etiology and/or biology? *Blood*, 2010, Vol. 116, No. 25, pp. 5600–5604.
68. Hamilton-Dutoit S.J., Rea D., Raphael M., Sandvej K., Delecluse H.J., Gisselbrecht C., Marelle L., van Krieken H.J., Pallesen G. Epstein-Barr virus-latent gene expression and tumor cell phenotype in acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin's lymphoma. Correlation of lymphoma phenotype with three distinct patterns of viral latency. *Am. J. Pathol.*, 1993, Vol. 143, No. 4, pp. 1072–1085.
69. Simonelli C., Spina M., Cinelli R. Clinical features and outcome of primary effusion lymphoma in HIV-infected patients: a single-institution study. *J. Clin. Oncol.*, 2003, Vol. 21, No. 21, pp. 3948–3954.
70. Белохвостикова Т.С., Хороших О.В., Каня О.Н., Каня О.В., Капорская Т.С., Ребриков А.Н., Киселева Н.В., Верещагина С.А., Киселев И.В. Случай диагностики первичной выпотной лимфомы у ВИЧ-инфицированной пациентки // Онкогематология. 2011. Т. 4, № 4. С. 340–343 [Belokhvoshtikova T.S., Khoroshikh O.V., Kanja O.N., Kanja O.V., Kaporskaja T.S., Rebrikov A.N., Kiseleva N.V., Vereshchagina S.A., Kiselyov I.V. Case of primary effusion lymphoma in the HIV-infected patient. *Oncohematology*, 2011, Vol. 4, No. 4, pp. 340–343 (In Russ.)].
71. Chen Y.B., Rahemtullah A., Hochberg E. Primary Effusion Lymphoma. *Oncologist*, 2007, Vol. 12, No. 5, pp. 569–576.
72. Delecluse H.J., Anagnostopoulos I., Dallenbach F. Plasmablastic lymphomas of the oral cavity: a new entity associated with the human immunodeficiency virus infection. *Blood*, 1997, Vol. 89, No. 4, pp. 1413–1420.
73. Colomo L., Loong F., Rives S., Pittaluga S., Martinez A., Lopez-Guillermo A., Ojanguren J., Romagosa V., Jaffe E.S., Campo E. Diffuse large B-cell lymphomas with plasmablastic differentiation represent a heterogeneous group of disease entities. *Am. J. Surg. Pathol.*, 2004, Vol. 28, No. 6, pp. 736–747.
74. Castillo J., Pantanowitz L., Dezube B.J. HIV-associated plasmablastic lymphoma: Lessons learned from 112 published cases. *Am. J. Hematol.*, 2008, Vol. 83, No. 10, pp. 804–809.
75. Dupin N., Diss T.L., Kellam P. HHV-8 is associated with a plasmablastic variant of Castleman disease that is linked to HHV-8-positive plasmablastic lymphoma. *Blood*, 2000, Vol. 95, No. 4, pp. 1406–1412.
76. Talat N., Schulte K.-M. Castleman's Disease: Systematic Analysis of 416 Patients from the Literature. *Oncologist*, 2011, Vol. 16, No. 9, pp. 1316–1324.
77. Oksenhendler E., Duarte M., Soulier J. Multicentric Castleman's disease in HIV infection: a clinical and pathological study of 20 patients. *AIDS*, 1996, Vol. 10, No. 1, pp. 61–67.
78. Mounier N., Spina M., Spano J.P. Hodgkin lymphoma in HIV positive patients. *Curr. HIV Res.*, 2010, Vol. 8, No. 2, pp. 141–146.
79. Rezk S.A., Weiss L.M. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders. *Human Pathology*, 2007, Vol. 38, No. 9, pp. 1293–1304.
80. Vaccher E., Spina M., Tirelli U. Clinical aspects and management of Hodgkin's disease and other tumours in HIV-infected individuals. *Eur. J. Cancer*, 2001, Vol. 37, No. 10, pp. 1306–1315.
81. Spina M., Berretta M., Tirelli U. Hodgkin's disease in HIV. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, 2003, Vol. 17, No. 3, pp. 843–858.
82. Wilkins K., Turner R., Dolev J.C., LeBoit P.E., Berger T.G., Maurer T.A. Cutaneous malignancy and human immunodeficiency virus disease. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2006, Vol. 54, No. 2, pp. 189–206.
83. Burg G., Kempf W., Kazakov D.V. Pyogenic lymphoma of the skin: A peculiar variant of primary cutaneous neutrophil-rich CD30+ anaplastic large-cell lymphoma. Clinicopathological study of four cases and review of the literature. *Br. J. Dermatol.*, 2003, Vol. 148, No. 3, pp. 580–586.
84. Beylot-Barry M., Vergier B., Masquelier B., Bagot M., Joly P., Souteyrand P., Vaillant L., Avril M.F., Franck N., Fraitag S., Delaunay M., Laroche L., Estève E., Courville P., Dechelotte P. The spectrum of cutaneous lymphomas in HIV infection — A study of 21 cases. *Am. J. Surg. Pathol.*, 1999, Vol. 23, No. 10, pp. 1208–1216.
85. Rodrigues L.K.E., Klencke B.J., Vin-Christian K., Berger T.G., Crawford R.I., Miller J.R., Ferreira C.M., Nosrati M., Kashani-Sabet M. Altered clinical course of malignant melanoma in HIV-positive patients. *Arch. Dermatol.*, 2002, Vol. 138, No. June 2002, pp. 765–770.
86. Lobo D.V., Chu P., Grekin R.C. Nonmelanoma skin cancers and infection with the human immunodeficiency virus. *Arch. Dermatol.*, 1992, Vol. 128, No. 5, pp. 623–627.
87. Oram Y., Orenge I., Griego R.D., Rosen T., Thornby J. Histologic patterns of basal cell carcinoma based upon patient immunostatus. *Dermatol. Surg.*, 1995, Vol. 21, No. 7, pp. 611–614.
88. Sitz K.V., Keppen M., Johnson D.F. Metastatic basal cell carcinoma in acquired immunodeficiency syndrome-related complex. *JAMA*, 1987, Vol. 257, No. 3, pp. 340–343.

89. Atarguine H. Cutaneous cryptococcosis mimicking basal cell carcinoma and revealing systemic involvement in acquired immunodeficiency. *J. Mycol. Med.*, 2015, Vol. 25, No. 2, pp. 163–168.
90. Nguyen P., Vin-Christian K., Ming M.E., Berger T. Aggressive squamous cell carcinomas in persons infected with the human immunodeficiency virus. *Arch. Dermatol.*, 2002, Vol. 138, No. 6, pp. 758–763.
91. Hengge U.R., Ruzicka T., Tying S.K., Stuschke M., Roggendorf M. Update on Kaposi's sarcoma and other HHV8 associated diseases. Part 2 : Pathogenesis, Castleman's disease, and pleural effusion lymphoma. *Lancet Infect. Dis.*, 2002, Vol. 2, No. June, pp. 344–352.
92. Mehta S., Garg A., Gupta L., Kuldeep Chh.M. Kaposi's sarcoma as a presenting manifestation of HIV. *Indian J. Sex. Transm. Dis.*, 2011, Vol. 32, No. 2, pp. 108–110.
93. Hu S.C.S., Ke C.L., Lee C.H., Wu C.S., Chen G.S., Cheng S.T. Dermoscopy of Kaposi's sarcoma: Areas exhibiting the multicoloured «rainbow pattern». *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.*, 2009, Vol. 23, No. 10, pp. 1128–1132.
94. Ho-Yen C., Chang F., van der Walt J., Lucas S. Gastrointestinal malignancies in HIV-infected or immunosuppressed patients: pathologic features and review of the literature. *Adv. Anat. Pathol.*, 2007, Vol. 14, No. 6, pp. 431–443.
95. Renwick N., Halaby T., Weverling G.J. Seroconversion for human herpesvirus 8 during HIV infection is highly predictive of Kaposi's sarcoma. *AIDS*, 1998, Vol. 12, No. 18, pp. 2481–2488.
96. Krown S.E., Metroka C., Wernz J.C. Kaposi's sarcoma in the acquired immune deficiency syndrome: A proposal for uniform evaluation, response, and staging criteria. *J. Clin. Oncol.*, 1989, Vol. 7, No. 9, pp. 1201–1207.
97. Nawar E., Mbulaiteye S., Gallant J.E., Wohl D.A., Ardini M., Hendershot T. Risk factors for Kaposi's sarcoma among HHV-8 seropositive homosexual men with AIDS. *Int. J. Cancer*, 2005, Vol. 115, No. 2, pp. 296–300.

Статья поступила 31.01.2017 г.

Контактная информация: Рассохин Вадим Владимирович, e-mail: ras-doc@mail.ru

Коллектив авторов:

Рассохин Вадим Владимирович — д.м.н., профессор кафедры социально-значимых инфекций ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» МЗ РФ; в.н.с. ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора; в.н.с. отдела экологической физиологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12, e-mail: ras-doc@mail.ru;

Некрасова Анастасия Викторовна — врач-онколог отделения онкологии № 2 (ХТ и ТКМ) НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М.Горбачевой ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» МЗ РФ; врач-онколог СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12, e-mail: 9095842005onco@mail.ru;

Михайлова Наталья Борисовна — к.м.н., руководитель отдела онкологии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» МЗ РФ, 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12, e-mail: bmt.lymphoma@gmail.com.

Уважаемые читатели журнала
«ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии»

Сообщаем, что открыта подписка на 2017 год.

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС:

каталог НТИ ОАО Агентство «Роспечать»

в разделе: Здравоохранение. Медицина. — **57990**

Подписная цена на 2-е полугодие 2017 года (2 выпуска) — **950 руб.**