

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.9:616-006:616.36-002

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ВИЧ-АССОЦИИРОВАННЫХ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ

*<sup>1,3</sup>В.В.Рассохин, <sup>1,3</sup>А.В.Некрасова, <sup>1</sup>В.В.Байков, <sup>2</sup>Н.В.Ильин, <sup>2</sup>Ю.Н.Виноградова*<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» МЗ РФ, Россия<sup>2</sup>ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М.Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия<sup>3</sup>ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

© Коллектив авторов, 2018 г.

Цель: проанализировать эпидемиологические, клинические, иммунологические и морфологические особенности злокачественных неходжкинских лимфом у ВИЧ-инфицированных пациентов, оценить возможности и результаты терапии данной категории пациентов, проводимой в условиях онкогематологического стационара. Материалы и методы. Изучены сведения, полученные из первичной медицинской документации на 185 ВИЧ-инфицированных пациентов (средний возраст 36–40 лет), у которых злокачественные неходжкинские лимфомы (ЗНЛ) были диагностированы в период с 1994 по 2017 год. Представлены результаты клинического, лабораторного, морфологического и иммуногистохимического методов обследования пациентов с ВИЧ и ЗНЛ. Результаты. В период с 1994 по 2017 год отмечено увеличение количества пациентов с ВИЧ и ЗНЛ, средний возраст которых не превышает 40 лет. Длительность ВИЧ-инфекции до момента диагностики ЗНЛ составила 7 лет, однако в 23% случаев ВИЧ-инфекция и опухолевое заболевание были диагностированы одновременно. У пациентов выявлены низкое количество CD4-лимфоцитов (132 клеток/мкл), высокое количество РНК ВИЧ (более 550 000 копий/мл) в крови. Среди морфологических вариантов ЗНЛ встречались диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (42%), лимфомы Беркитта (32%), плазмобластные лимфомы (26%). Преобладали клинические формы с экстранодальными поражениями (76%), с большим количеством осложнений, оппортунистических инфекций, что было непосредственно связано с тяжестью иммуносупрессии ( $p < 0,05$ ). Анализ эффективности комбинированной химиотерапии пациентов с ВИЧ и ЗНЛ показал сопоставимые результаты, по сравнению с популяцией ВИЧ-серонегативных пациентов, при использовании стандартных режимов полихимиотерапии с включением ритуксимаба, с проведением антиретровирусной терапии, профилактикой инфекционных осложнений и синдрома восстановления иммунной системы. Заключение. Злокачественные неходжкинские лимфомы представляют собой группу онкологических заболеваний, наиболее часто встречающихся у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Эти заболевания требуют комплексного подхода к ранней диагностике, современному лечению, профилактике осложнений в составе мультидисциплинарного коллектива, что позволит существенно улучшить результаты и исходы заболевания.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, злокачественные неходжкинские лимфомы, CD4-лимфоциты, РНК ВИЧ, иммуносупрессия, антиретровирусная терапия, полихимиотерапия, ритуксимаб.

### EPIDEMIOLOGY, DIAGNOSIS, AND TREATMENT OF HIV-ASSOCIATED NON-HODGKIN LYMPHOMAS

*<sup>1,3</sup>V.V.Rassokhin, <sup>1,3</sup>A.V.Nekrasova, <sup>1</sup>V.V.Baikov, <sup>2</sup>N.V.Ilyin, <sup>2</sup>Yu.N.Vinogradova*<sup>1</sup>FSBEI HE I.P.Pavlov SPbMU MON, Russia<sup>2</sup>FSBI AM.Granov Russian Research Centre For Radiology And Surgical Technologies Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia<sup>3</sup>FSBSI «IEM», Saint-Petersburg, Russia

The objective of the study was to analyze clinical, immunological and morphological features of malignant non-Hodgkin lymphomas (MNH) in HIV-infected patients, evaluate the options and the results of the treatment for the patients in oncohematological hospital environment. Materials and methods. The study evaluated the data from Original Medical Records of 185 HIV-infected patients (mean age 36–40 years) with MNHL that was detected during the period from 1994 to 2017. The results of cli-

nical, laboratory, morphological and immunohistochemical methods used for the study in HIV-infected patients with MNHL were represented. Results. During the period from 1994 to 2017, increasing in the number of HIV-infected patients with MNHL, mean age of which was less than 40 years, had been marked. Duration of HIV-infection up to the time of detection the MNHL was 7 years but in 23% of cases the HIV-infection and tumor disease were diagnosed at the same time. Low number of CD4 lymphocyte cells (132 cells/ $\mu$ L) and high number of RNA HIV (more than 550 000 copies/ $\mu$ L) were detected in the blood of the patients. The following distribution was among morphological types of MNHL: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) — 42%, Burkitt's lymphomas — 32%, plasmablastic lymphomas — 26%. Clinical lymphomas with the extranodal manifestations accompanied with large quantity of complications and opportunistic infections directly resulted from immunosuppression severity ( $p < 0,05$ ) were predominant (76%). Evaluation of combined chemoimmunotherapy effectiveness in HIV-infected patients and in the patients with MNHL showed comparable results in contrast with the population of seronegative HIV-infected patients under using standard polychemotherapy regimens with rituximab, antiretroviral therapy, prevention of infectious complications and immune reconstitution syndrome. Conclusion. Malignant non-Hodgkin lymphomas represent the group of oncological diseases, which is predominant in HIV-infected patients. These diseases require team approach in early detection, current treatment, prevention of complications in the multidisciplinary team that will significantly improve disease outcome.

**Key words:** HIV-infection, malignant non-Hodgkin lymphomas (MNHL), CD4 lymphocyte cells, RNA HIV, immunosuppression, antiretroviral therapy (ART), polychemotherapy, rituximab.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2018-10-3-17-29>

**Введение.** Российская Федерация относится к тем странам, в которых темпы увеличения количества новых заражений ВИЧ-инфекцией и числа смертей, связанных с ВИЧ, особенно велики. Так, в течение последних лет ежегодный прирост зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции составляет более 100 тысяч человек, а общее количество людей, живущих с ВИЧ, превысило 1,17 млн [1, 2]. За весь период эпидемии общее число людей с ВИЧ, умерших от разных причин, превысило 259 тысяч случаев, при этом чрезвычайно важно отметить, что не только сохраняется высокой доля связанных со СПИДом причин смерти (туберкулез, оппортунистические инфекции, ВИЧ-ассоциированные опухоли), но и увеличивается частота смертельных исходов от других заболеваний (ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, злокачественные опухоли и др.). В одной и в другой группе заболеваний злокачественные новообразования занимают одно из лидирующих мест, причем во многих случаях тяжесть течения болезни и наступление смерти связаны с поздним обращением пациентов за медицинской помощью, с особенностями клинического течения ВИЧ-инфекции и опухоли, наркопотреблением и некоторыми другими причинами [3–5].

К группе наиболее тяжелых коморбидных заболеваний при ВИЧ-инфекции относятся лимфоидные опухоли, отмечается увеличение частоты многих видов лимфопролиферативных заболеваний (опухолеподобных и истинных опухолей), однако

только некоторые из них определяются как СПИД-индикаторные (ассоциированные) заболевания [6, 7]. Несмотря на ряд изменений, произошедших в классификации лимфоидных опухолей с 1994 года (два издания классификации ВОЗ — 2001 и 2008 гг. и пересмотр 2017 г.), список СПИД-индикаторных лимфоидных опухолей с 1993 года не менялся (определение Центра по контролю заболеваний и их профилактике [CDC], США, 2014). В этот перечень включены: лимфома Беркитта, иммунобластная лимфома и первичная лимфома головного мозга.

Пересмотренная в 2017 году классификация «опухолей гемопоэтической и лимфоидной ткани» способствует уточнению диагноза на ранних стадиях заболевания, включает иммуноцитохимические и молекулярно-генетические критерии выделения многочисленных форм лимфом. Внесенные в классификацию изменения находят прямое отражение в перечне ЗНЛ, наблюдаемых при ВИЧ-инфекции, и могут быть использованы для выбора стратегии терапии, направленной на клетки-мишени (табл. 1).

В соответствии с пересмотренной классификацией опухолей лимфоидной ткани (ВОЗ, 2017), лимфомы у пациентов с ВИЧ разделены на опухоли, которые аналогичны наблюдающимся у пациентов без иммунодефицита: лимфома Беркитта (ЛБ), диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВККЛ), лимфома Ходжкина, а также те, которые встречаются преимущественно у пациентов с ВИЧ-инфекцией: первичная лимфома серозных полостей, плазмобластная лимфома, в первую очередь

Таблица 1

## Классификация новообразований из зрелых В-лимфоидных клеток (ВОЗ, пересмотр 2017 г.)

Хронический лимфолейкоз/лимфома из малых лимфоцитов	<i>В-клеточная крупноклеточная лимфома с перестройкой IRF4</i>
Моноклональный В-лимфоцитоз*	Первичная лимфома кожи из клеток центров фолликулов
В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз	Лимфома из клеток мантии
Лимфома маргинальной зоны селезенки	Неоплазия из клеток мантии <i>in situ</i>
Волосатоклеточный лейкоз	Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ), неутонченная
<i>В-клеточная лимфома/лейкоз селезенки, неклассифицируемая</i>	[Иммуногистохимический вариант] из В-клеток зародышевого центра*
<i>Диффузная лимфома красной пульпы селезенки из малых В-лимфоцитов</i>	Тип [Иммуногистохимический вариант] из активированных В-клеток*
<i>Волосатоклеточный лейкоз-вариант</i>	ДВККЛ, богатая Т-клетками/гистиоцитами
Лимфоплазмочитарная лимфома	Первичная ДВККЛ центральной нервной системы
Макроглобулинемия Вальденстрема	Первичная ДВККЛ кожи, тип нижних конечностей
Моноклональная гаммапатия неопределенного значения, IgM*	ВЭБ+ (вирус Эпштейна-Барр-положительная) ДВККЛ, неутонченная*
Болезнь $\mu$ -тяжелых цепей	<i>ВЭБ+ язва слизистых оболочек/кожи*</i>
Болезнь $\gamma$ -тяжелых цепей	ДВККЛ, ассоциированная с хроническим воспалением
Болезнь $\alpha$ -тяжелых цепей	<i>Фибрин-ассоциированная ДВККЛ</i>
Моноклональная гаммапатия неопределенного значения, не-IgM*	Лимфоматоидный гранулематоз
Плазмоклеточная миелома	Первичная В-клеточная крупноклеточная лимфома средостения (тимуса)
Солитарная плазмочитома кости	Внутрисосудистая В-клеточная крупноклеточная лимфома
Внекостная плазмочитома	ALK+ В-клеточная крупноклеточная лимфома
Болезни, связанные с отложением в тканях моноклонального иммуноглобулина*	Плазмобластная лимфома
Экстранодальная лимфома маргинальной зоны, из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками	Первичная лимфома экссудатов (серозных полостей)
Лимфома маргинальной зоны лимфатического узла	<i>HHV8+ ДВККЛ, неутонченная*</i>
<i>Лимфома маргинальной зоны лимфатического узла детского возраста</i>	HHV-8+ герминотропное лимфопрولیферативное заболевание
Фолликулярная лимфома	Лимфома Беркитта
Фолликулярное новообразование <i>in situ</i> *	<i>Беркиттоподобная лимфома с аберрацией 11q*</i>
Фолликулярная лимфома дуоденального типа*	В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности, с перестройкой генов <i>MYC</i> и <i>BCL2</i> и/или <i>BCL6</i> *
Фолликулярная лимфома детского типа*	В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности, неутонченная*
	В-клеточная лимфома, неклассифицируемая, с признаками, промежуточными между ДВККЛ и классической лимфомой Ходжкина

Примечание: Курсивом выделены формы опухолей с недоказанной нозологической самостоятельностью. \* — изменения по сравнению с классификацией ВОЗ 2008 г.

орофациальной области, HHV-8-позитивная диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома.

Вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) — наиболее часто определяемый при ВИЧ-ассоциированных лимфомах онкогенный вирус, его выявляют приблизительно в 40% случаев НХЛ. С началом широкого применения антиретровирусной терапии (АРВТ) частота ДВККЛ, особенно с поражением головного мозга, и плазмобластной лимфомы снизилась, в то время как частота лимфомы Ходжкина осталась стабильной [8–10].

При ВИЧ-ассоциированной иммуносупрессии реже, чем при других иммунодефицитных состояниях, наблюдаются полиморфные лимфопрولیферативные заболевания, как правило, поликлонального характера, аналогичные таковым у пациентов после трансплантации солидных органов и костного мозга. Большинство этих состояний связано с реактивацией ВЭБ, однако встречаются и ВЭБ-негативные наблюдения.

Распространенность лимфом у ВИЧ-инфицированных пациентов составляет от 3 до 12%, что

в 100–200 раз выше, чем среди населения в целом [11,12], а лимфома Беркитта, встречается у ВИЧ-инфицированных пациентов в 1000–2000 раз чаще, чем у неинфицированных людей [13–15].

При поздней диагностике ВИЧ-инфекции — на стадии СПИДа, вероятность развития В-клеточной лимфомы в качестве первого или второго манифестировавшего индикаторного заболевания увеличивается до 5–20%, при этом чаще болеют мужчины, пациенты с числом CD4-лимфоцитов <100 клеток/мкл, люди с полиморфизмом по SDF-1 и реже — пациенты с ВИЧ, гетерозиготные по Δ32-делеции CCR5. Кроме лимфатических узлов, как правило, поражаются другие органы и ткани. Все первичные лимфомы головного мозга содержат вирус Эпштейна-Барр, за пределами центральной нервной системы (ЦНС) при ВИЧ-ассоциированных лимфомах ВЭБ обнаруживается в 40–60% случаев [16].

**Цель:** проанализировать эпидемиологические, клинические, иммунологические и морфологические особенности злокачественных лимфом у ВИЧ-инфицированных пациентов, оценить возможности и результаты терапии данной категории пациентов, проводимой в условиях онкогематологического стационара.

**Материалы и методы.** Исследование осуществлялось в рамках комплексной научно-исследовательской работы «Исследование механизмов поражения органов и систем при ВИЧ-инфекции и коморбидных состояниях для разработки методов диагностики, лечения и профилактики осложнений», проводимого при участии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М.Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» МЗ РФ.

В исследование включались пациенты, находившиеся в базе эпидемиологического учета по ВИЧ-инфекции, состоявшие на диспансерном учете, получавшие медицинскую помощь в различных лечебных учреждениях, в том числе в СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П.Боткина», СПб ГБУЗ «Городская противотуберкулезная больница № 2», ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика

И.П.Павлова» МЗ РФ и других в период с 2006 по 2017 год.

Проведен анализ первичных медицинских документов, проанализированы истории болезни и амбулаторные карты 185 ВИЧ-инфицированных пациентов, у которых были диагностированы злокачественные лимфомы в период с 1994 по 2017 год, а также данные свидетельств о смерти 585 пациентов.

Проводилось клиническое обследование, которое позволило осуществить оценку физического статуса по ECOG, периферических лимфоузлов и опухолевых образований, печени, селезенки, осмотр миндалин и полости рта; определение наличия или отсутствия симптомов опухолевой интоксикации (В-симптомов).

Диагноз ВИЧ-инфекции у всех больных был подтвержден при серологическом исследовании крови с использованием иммуноферментного анализа, метода иммунного блотинга, а также при вирусологическом определении ВИЧ (количество копий РНК ВИЧ в 1 мл плазмы крови) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Все исследования проводились с использованием оборудования и коммерческих тест-систем отечественного и импортного производства, которыми оснащены референс-лаборатории города.

По показаниям проводилось дополнительное обследование для выявления оппортунистических инфекций (токсоплазмоз, пневмоцистоз, криптококкоз, микоплазмоз, инфекции вирусами Эпштейна-Барр, цитомегалии и др.) в биологических жидкостях.

Из биохимических параметров крови определялись уровень билирубина, аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, протромбинового индекса, белковых фракций крови с вычислением альбумино-глобулинового коэффициента, лактатдегидрогеназы, мочевой кислоты, мочевины, креатинина, электролитов сыворотки крови; выполнялись коагулограмма, определение группы крови и резус-фактора. Исследовались маркеры вирусных гепатитов В и С, при необходимости — качественным и количественным методами полимеразной цепной реакции оценивали уровень РНК ВГС в крови.

Во всех случаях диагноз злокачественной лимфомы был подтвержден гистологическими и иммуногистохимическими методами исследования материала.

Пациентам с неходжкинскими лимфомами, получавшим противоопухолевое лечение, была

выполнена трепанобиопсия костного мозга с последующим гистологическим исследованием.

Иммуногистохимическое исследование выполнено у большей части пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, применялась стандартная методика [17]. Использовали антитела к LCA, CD20, CD23, CD3, CD10, BCL2, BCL6, MuM.1, CD30, с-тус, Ki-67, при необходимости в панель включали антитела к CD79a, PAX-5, CD15, VOB.1, OCT-2, EBV-LMP, HHV-8, CD138, CD38, легким цепям иммуноглобулинов. Проводили гибридизацию *in situ* с зондами к малым РНК вируса Эпштейна-Барр (EBER).

Инструментальное обследование включало электрокардиографию, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, рентгенографию придаточных пазух носа и органов грудной клетки, фиброгастроскопию, эхокардиографию. Определение стадии опухолевого процесса осуществлялось на основании результатов рентгенографического исследования органов грудной клетки, ультразвукового исследования, магнитно-резонансной томографии (МРТ), позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и компьютерной томографии (КТ), остеосцинтиграфии, данных трепанобиопсии костного мозга, проточной цитофлуориметрии спинномозговой жидкости.

Для оценки эффективности терапии и решения вопроса о проведении дополнительного лечения (лучевой терапии или дополнительной химиотерапии), в том числе высокодозной полихимиотерапии (ПХТ), выполнялась позитронная эмиссионная томография, интегрированная с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), с 2-дезоксидезокси-2-фтор-18-Д-глюкозой. Использовалась 5-балльная визуальная шкала Deauville для оценки результатов ПЭТ, которая основана на сравнении интенсивности накопления глюкозы в резидуальных опухолевых массах с фоновым накоплением в средостении и печени [10].

Полученные в процессе исследования клинические данные обрабатывались с помощью программной системы «STATISTICA for Windows» (версия 10) (StatSoft, Inc., США). Обработка данных выполнялась при помощи пакета статистической обработки SAS (SAS Institute Inc., Cary, NC, США, версия 9.1) и R (R Development Core Team, 2009, версия 2.9.2), при необходимости использовались другие методы [18–20].

### Результаты и их обсуждение.

*Характеристика пациентов с ВИЧ-инфекцией и злокачественными неходжкинскими лим-*

*фомами (ЗНЛ).* Проанализирована частота диагностики и особенности ВИЧ-инфицированных пациентов с ЗНЛ по годам выявления с 1994 по 2017 год (n=185) (рис. 1).

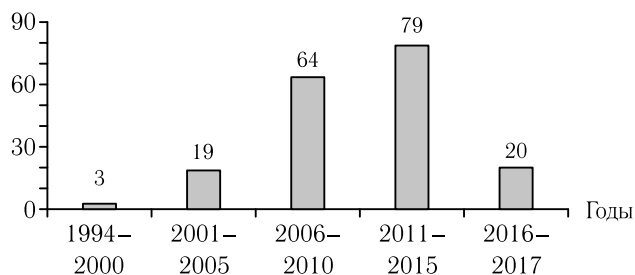


Рис. 1. Частота выявления пациентов с ЗНЛ+ВИЧ за период 1994–2017 гг. (n=185)

За 12 лет (в период с 1994 по 2005 г.) было выявлено 22 пациента с ВИЧ-инфекцией и ЗНЛ, среди них преобладали люди, инфицированные ВИЧ в результате употребления инъекционных наркотиков (УИН) — 14 (64%) человек, половой путь заражения был отмечен у 8 (36,4%) человек, 2 (9,1%) из них — мужчины, практикующие секс с мужчинами (МСМ).

Такое распределение полностью соответствовало наблюдаемому во всей популяции пациентов с ВИЧ.

К более позднему периоду (2016–2017 гг.) можно отнести 20 пациентов, у которых были диагностированы ЗНЛ, причем в этой группе мы наблюдали изменение способа и характера инфицирования: в результате УИН — 6 (30%), половым путем — 14 (70%) пациентов. Обратило на себя внимание значительное увеличение доли мужчин, инфицированных в результате гомосексуальных контактов, число которых было 8 человек, что составило 40% от всего количества (n=20), в то время как во всей популяции в эти годы доля ВИЧ-инфицированных МСМ в Санкт-Петербурге, по имеющимся данным, не превышала 13–15% [21]. Такая тенденция могла определять частоту коинфицирования различными вирусами — потенциальными дополнительными факторами онкогенеза (ВЭБ, вирус герпеса человека 8 типа, вирусы гепатита С и В, вирус папилломы человека).

На средний период (2011–2015 гг.) приходилось максимальное количество случаев выявления, когда в среднем в год диагностировалось 15–16 новых случаев ЗНЛ у ВИЧ-инфицированных пациентов. Причем, именно в этот период времени постепенно изменялись некоторые демографические, социальные и медицинские характеристики пациентов. В группе исследования среди пациентов продолжа-

ли преобладать мужчины (74%) ( $n=137$ , медиана возраста 36 лет), у 48 женщин медиана возраста составила 38 лет. Средний возраст в группе не превысил 40 лет (табл. 2).

Таблица 2

**Клиническая характеристика ВИЧ-инфицированных пациентов с ЗНЛ ( $n=185$ )**

Показатели	Результаты
Мужчины, кол-во пациентов	137
Женщины, кол-во пациентов	48
Средний возраст, лет	38
Путь инфицирования:	
УИН	116
половой, из них:	69
МСМ	22
Продолжительность ВИЧ-инфекции, мес (медиана до последнего контакта)	82 [0–263]
Стадия ВИЧ-инфекции на момент выявления ЗНЛ:	
3	3
4А	8
4Б	3
4В/5	166/5
Продолжительность жизни с ВИЧ до выявления ЗНЛ, мес	64 [3–246]
ЗНЛ выявлена одновременно с ВИЧ/в течение 3 мес	42
Средний уровень CD4-лимфоцитов	
<50 клеток/мкл	43 (23%)
<200 клеток/мкл	140 (75,7%)
>350 клеток/мкл	21 (11,4%)
>500 клеток/мкл	11 (6%)
РНК ВИЧ на момент выявления ЗНЛ, копий/мл (медиана)	552 401
АРВТ длительностью 6 мес и более, кол-во пациентов	31
Подавленная вирусная нагрузка ВИЧ, кол-во пациентов	6
АРВТ назначена, кол-во пациентов	105
Противоопухолевое лечение, кол-во пациентов	74

Анализ путей заражения ВИЧ показал, что 116 (62,7%) пациентов были инфицированы в результате УИН, 69 (37,3%) — при половых контактах, 22 (11,9%) из них мужчины, практикующие секс с мужчинами. Продолжительность ВИЧ-инфекции до установления диагноза ЗНЛ была различной, колебалась от 3 месяцев до 20,5 лет, медиана составила 8 лет.

На момент установления диагноза ЗНЛ 31 (17%) пациент получал АРВТ, в дальнейшем АРВТ была назначена 105 пациентам (56%), при этом вирусная нагрузка ВИЧ была подавлена

(ПЦР, менее 50 копий/мл) лишь у 6 (3,3% пациентов), а медиана уровня CD4-лимфоцитов составила 132 клеток/мкл.

В исследуемой группе только у 6% пациентов с ВИЧ количество CD4-лимфоцитов превышало 500 клеток/мкл, у 140 (75,7%) уровень CD4-лимфоцитов был менее 200 клеток/мкл, из них у 43 (23%) — был менее 50 клеток/мкл. Диагностически значимый уровень РНК ВИЧ (выше 400 копий/мл) на момент выявления ЗНЛ был отмечен у 150 (81,1%) пациентов.

Следует отметить при этом, что АРВТ в этой группе на момент проведения исследования получали 43 (23,2%) пациента, и только у 6 пациентов достигнуто подавление вирусной нагрузки ВИЧ.

Таким образом, анализируя основные клинические показатели, характеризующие течение ВИЧ-инфекции у пациентов с ЗНЛ, следует в первую очередь отметить позднюю диагностику как ВИЧ-инфекции, так и злокачественной опухоли. Основная часть пациентов имела выраженное снижение количества CD4-лимфоцитов, что подчеркивает тяжелую иммуносупрессию и чему способствовало отсутствие или несвоевременное назначение АРВТ. Как правило, такое сочетание сопряжено с высоким риском развития инфекционных осложнений на фоне ПХТ и является ограничивающим фактором для использования ритуксимаба, а также требует редукции дозы противоопухолевых препаратов [22].

Важно было отметить высокий уровень коинфицирования у ВИЧ-инфицированных пациентов с ЗНЛ вирусными инфекциями, такими как вирус Эпштейна–Барр — 141 (76%) пациент, цитомегаловирус — 35 (19%), вирусные гепатиты — 130 (70%) пациентов (гепатит В — 7 пациентов, гепатит В+С — 30, гепатит С — 93 пациента), вирус простого герпеса — 58 (31%) (табл. 3).

Вероятно, в том числе и по этой причине в исследуемой группе был отмечен высокий уровень инфекционных осложнений на момент диагностики опухолевого процесса.

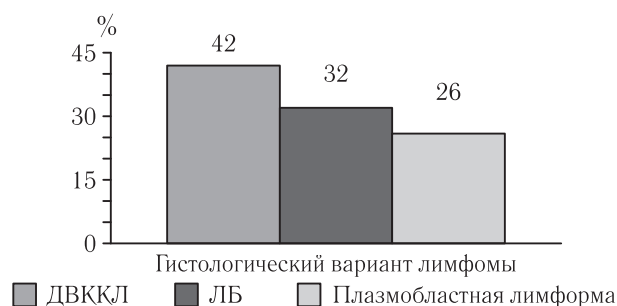
Гистологические варианты ЗНЛ в группе исследования были представлены следующим образом: диффузные В-клеточные крупноклеточные лимфомы (ДВККЛ) — 42%, лимфома Беркитта — 32%, плазмобластная лимфома — 26% (рис. 2).

Распределение вариантов ЗНЛ у пациентов без ВИЧ-инфекции в исследовании, проведенном в РФ в 2016 году, несколько отличалось. Так, диффузная В-крупноклеточная лимфома составила в 31% слу-

Таблица 3

**Клинические проявления инфекционных осложнений  
у пациентов на момент выявления ЗНЛ**

Нозология	Кол-во пациентов, чел. (n=185)
Кандидоз слизистых оболочек	162
Поражения кожи разной природы	163
Поражение головного мозга (в том числе токсоплазмоз головного мозга, вирусные менингоэнцефалиты)	59
Воспалительные изменения легочной ткани, в том числе верифицированы как:	75
Пневмоцистная пневмония	5
Аспергиллез легких	2
Бактериальные, смешанные пневмонии	68
Активная форма туберкулеза	77



**Рис. 2.** Структура гистологических вариантов злокачественных неходжкинских лимфом (n=185)

чаев, фолликулярная лимфома — у 22% пациентов, мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома и хронический лимфоцитарный лейкоз — 7%, лимфома из мантийных клеток — 6%, В-клеточная медиастинальная лимфома — 2%, макроглобулинемия Вальденстрема (лимфоплазмоцитарная лимфома) отмечалась — у 1% пациентов, на долю лимфомы Беркитта приходилось около 2% наблюдений [23].

Таким образом, в группе пациентов с ВИЧ, как и в общей популяции, преобладает ДВККЛ. Говоря о ЛБ, необходимо подчеркнуть, что при ВИЧ-инфекции встречается иммунодефицит-ассоциированный вариант ЛБ. Эта опухоль обычно возникает на ранних этапах развития ВИЧ-инфекции (до снижения количества CD4-лимфоцитов), реже — на фоне других иммунодефицитных состояний (у больных после трансплантации органов, с первичными иммунодефицитами).

Широкое разнообразие морфологических вариантов лимфоидных опухолей в общей популяции обусловлено рядом физиологических особенностей В-клеточной дифференцировки. При ВИЧ-инфекции частота опухолей, ассоциированных с реактивацией лимфотропных вирусов семейства герпеса

(HHV-4 [EBV] и HHV-8 [KSHV]), значительно превышает частоту вирус-ассоциированных опухолей в ВИЧ-негативной популяции. Так, у пациентов с ВИЧ-инфекцией ВЭБ-позитивными являются почти 100% первичных диффузных В-клеточных крупноклеточных лимфом ЦНС, почти 100% плазмобластных лимфом с первичной локализацией в орофациальной области, не менее 80% ДВККЛ с иммунобластной морфологией и более 50% лимфом Беркитта. Это обстоятельство позволяет считать исследования, направленные на поиск компонентов указанных вирусов, обязательными при патологоанатомической диагностике лимфоидных опухолей у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Особенностью ДВККЛ у ВИЧ-инфицированных пациентов является высокая частота первичной локализации в экстранодальных областях и высокая частота ВЭБ+ опухолей, особенно при иммунобластном морфологическом варианте лимфомы. На нашем материале не встретились HHV-8-позитивные лимфомы, включая первичную лимфому серозных полостей.

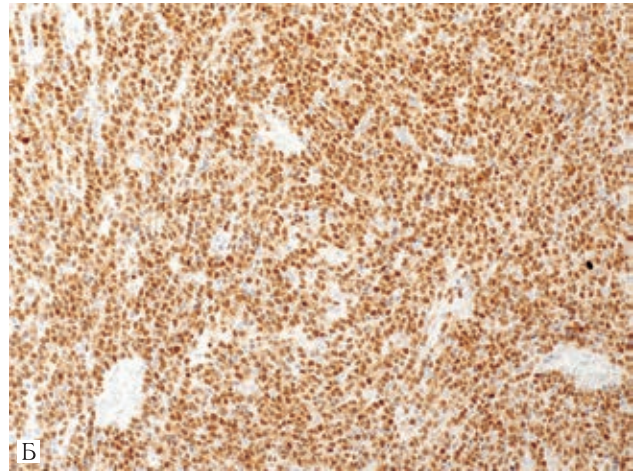
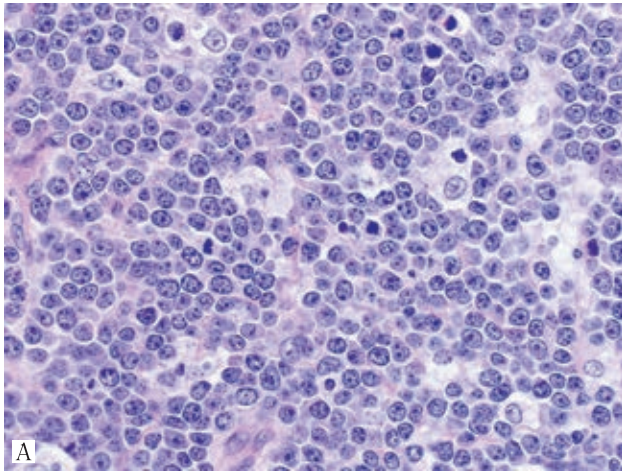
Среди лимфом группы Беркитта наблюдались как классические варианты, так и варианты с плазматической дифференцировкой. В последних, помимо характерных гистологических признаков (более широкая цитоплазма), в дополнение к классическому фенотипу (CD10+, BCL6+, BCL2-), определялась экспрессия МиМ.1. Складывается впечатление, что у ВИЧ-инфицированных пациентов с лимфомой Беркитта опухолевые клетки несколько более полиморфны, чем в классических описаниях. Однако при соответствии классическому иммунофенотипу такой полиморфизм не дает оснований для включения опухоли в иную классификационную группу. В нескольких случаях была диагностирована В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности, неклассифицируемая (ранее — В-клеточная лимфома с чертами лимфомы Беркитта и диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы). Эта лимфома характеризовалась яркой равномерной экспрессией с-тус во всех опухолевых клетках (суррогатный маркер транслокации t(8;14), в сочетании с яркой экспрессией BCL2. Морфологическая картина наиболее частых неходжкинских лимфом у ВИЧ-инфицированных пациентов представлена на рисунках 3–5.

Объективным подтверждением поздней диагностики, тяжести состояния и особенностей агрессивного течения ЗНЛ у пациентов с ВИЧ на момент выявления опухолевого процесса явилось пораже-

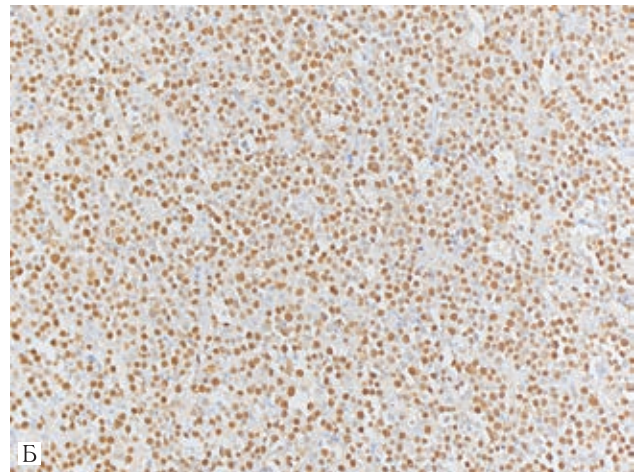
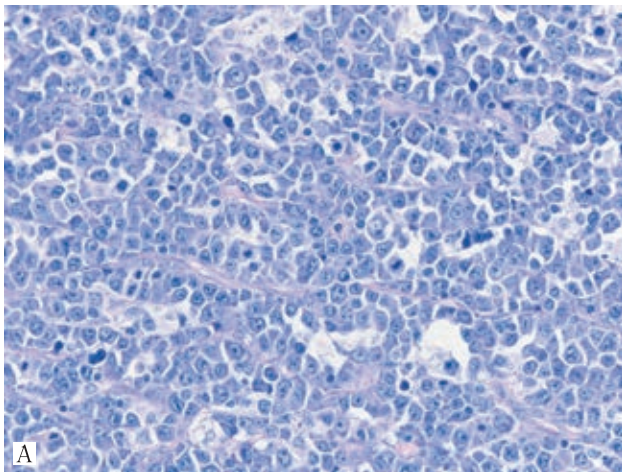


ние многих внутренних органов и систем у 76% пациентов, причем в исследуемой группе более

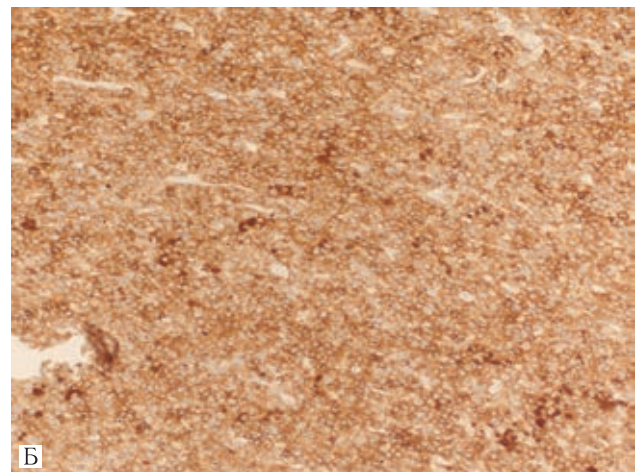
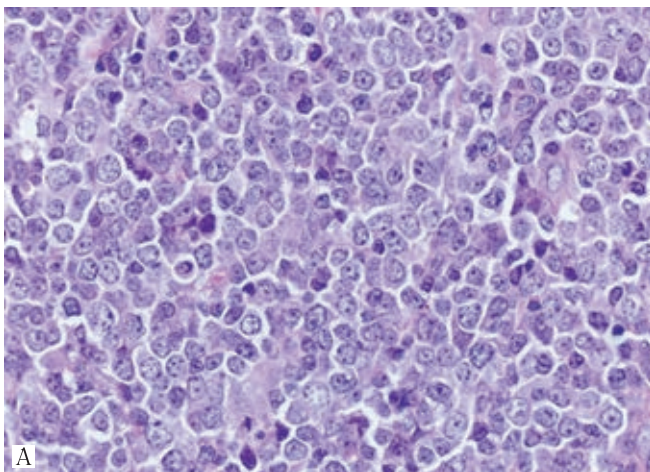
трех экстранодальных очагов встречались в 12% случаев (рис. 6).



**Рис. 3.** ВИЧ-ассоциированная лимфома Беркитта. Плазмоклеточная дифференцировка в опухоли. Опухоль имеет классический иммунофенотип, но коэкспрессирует МиМ.1. А — окраска гематоксилином и эозином,  $\times 630$ . Б — иммуногистохимическая реакция с антителами к МиМ.1,  $\times 100$



**Рис. 4.** ВИЧ-ассоциированная плазмобластная лимфома, IgG $\lambda$ , EBV+. А — окраска азуром и эозином,  $\times 630$ . Б — гибридизация *in situ* с зондами к малым РНК вируса Эпштейна–Барр,  $\times 200$



**Рис. 5.** ВИЧ-ассоциированная диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, GCB-иммуногистохимический вариант. А — окраска гематоксилином и эозином,  $\times 630$ . Б — иммуногистохимическая реакция с антителами к CD10,  $\times 200$



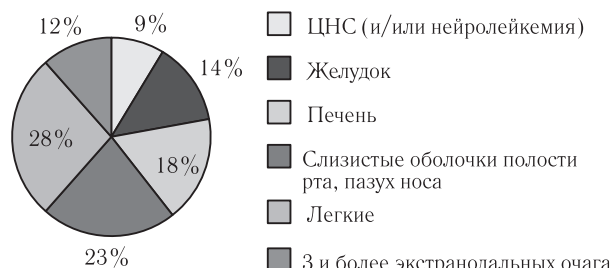


Рис. 6. Частота экстракраниальных поражений у пациентов с ВИЧ-инфекцией и ЗНЛ (n=185)

По данным литературных источников, около 25% случаев ЗНЛ у пациентов без ВИЧ-инфекции развиваются вне лимфатических узлов. При этом чаще наблюдаются и описываются поражения желудочно-кишечного тракта, кожи, мягких тканей, костей, орбиты и придаточного аппарата глаза, яичка и ЦНС [23].

При анализе основных неинфекционных осложнений, связанных с опухолевым процессом, обра-

остальным терапия не назначалась по различным причинам, у  $\frac{1}{3}$  пациентов не удалось получить информации о противоопухолевой терапии.

Необходимо отметить, что примерно у половины пациентов, которым противоопухолевая терапия не проводилась, имелись состояния, которые могли стать абсолютными или относительными противопоказаниями к началу терапии опухоли: уровень CD4-лимфоцитов ниже 50 клеток/мкл имели 28,6% пациентов; тяжелые оппортунистические инфекции с поражением головного мозга — у 28,6%, легких — у 23%; туберкулез в активной фазе — 12%; лейкопения менее  $1 \times 10^9/\text{мл}$  — 3%, тромбоцитопения 4 степени (менее  $20 \times 10^9/\text{мл}$ ) — 2,6%, зависимость от наркотиков и/или алкоголя в активной фазе — 14% пациентов.

Таким образом, детальное изучение группы ВИЧ-инфицированных пациентов, у которых развились ЗНЛ, позволило выявить некоторые клинические особенности, требующие обязательного

Таблица 4

Осложнения злокачественных неходжкинских лимфом на момент их диагностики у пациентов с ВИЧ\*, %

Осложнения	CD4 <200 клеток/мкл (n=140)	CD4 >200 клеток/мкл (n=45)
Нет осложнений	39,5	63,0
Кахексия	42,0	30,8
Болевой синдром	30,5	38,5
Асцит/гидроторакс	30,5	15,4
Неврологические симптомы	16,5	7,7
Кровотечение	16,5	0

\* —  $p < 0,05$

щает на себя внимание их высокая частота. У 157 (84,9%) пациентов имелись угрожающие жизни осложнения лимфопролиферативных заболеваний: синдром сдавления верхней и нижней полой вены, распад опухоли, кровотечение, асцит, плеврит, острая кишечная непроходимость и др. У 16% пациентов наблюдалось два и более осложнения.

Было проведено сравнение частоты осложнений в зависимости от количества CD4-лимфоцитов. С этой целью все пациенты были разделены на две группы: в первую группу вошли пациенты с количеством CD4-лимфоцитов менее 200 клеток/мкл (n=140), во вторую группу — более 200 клеток/мкл (n=145). По частоте осложнений отмечалась достоверная разница между группами, с преобладанием в первой группе с тяжелой иммуносупрессией — менее 200 клеток/мкл ( $p < 0,05$ ) (табл. 4).

На момент проведения исследования получали противоопухолевую терапию 74 (40%) пациента,

учета при планировании и начале противоопухолевого лечения, при профилактике и лечении основных инфекционных и неинфекционных осложнений и сопутствующих заболеваний, при междисциплинарном ведении инфекционистом и онкологом.

#### Характеристика противоопухолевой терапии ВИЧ-инфицированных пациентов с ЗНЛ.

Более детально были проанализированы характер, особенности и эффективность специфической противоопухолевой терапии у 74 пациентов, которым она проводилась в группе исследования (полихимиотерапия, лучевая терапия, комбинированная терапия) в различных специализированных онкологических и гематологических стационарах города. Из них 67 (90,5%) пациентов получили только химиотерапию. Необходимо отметить, что системную ПХТ 1-й линии можно было оценить у 42 пациентов, 2-й линии — у 33 пациентов. Сведения о терапии 3-й линии (и более) имелись только на 10 пациентов,

аутологичная трансплантация костного мозга была выполнена 3 пациентам.

Всем пациентам в 1-й линии ПХТ (n=42) были назначены антрациклин-содержащие схемы (ЕРОСН, СНОР, СНОЕР, SC-ЕРОСН) с однократным или двойным введением ритуксимаба, а также проводилась профилактика нейтролейкоза (метотрексат 15 мг, дексаметазон 4–8 мг, цитозар 30 мг).

Параллельно с ПХТ этим пациентам проводилась АРВТ более двух недель или АРВТ была начата одновременно с противоопухолевой терапией, при этом количество CD4-лимфоцитов было низким, медиана составила 147 клеток/мкл, а 62 пациента имели количество РНК ВИЧ в крови выше 400 копий/мл.

В результате проводимой терапии 1-й линии полная клинико-гематологическая ремиссия была достигнута у 21 (50%) пациента (так называемый ПЭТ-негативный статус — отсутствие накопления 2-дезоксидезокси-2-фтор-18-D-глюкозы в остаточных опухолевых массах), частичный ПЭТ-позитивный регресс был отмечен у 16 (38%) пациентов, что определило наличие объективного ответа на терапию у 37 пациентов. Прогрессирование опухоли

ституции иммунной системы) или синдром развития лизиса опухоли с острой почечной недостаточностью, 2 пациента умерли на фоне прогрессирования онкологического процесса.

Особенность умерших пациентов заключалась в том, что у всех было обнаружено более трех экстранодальных очагов поражения. При этом у 9 (75%) из них в процессе лечения или наблюдения было выявлено прогрессирование ЗНЛ с поражением головного мозга, что, возможно, явилось причиной летальных исходов у 7 (результаты аутопсий, если выполнялись) пациентов и нашло отражение в посмертном диагнозе. Высокая частота поражения ЦНС при ЗНЛ в группе исследования подтверждает необходимость проведения химиопрофилактики/лечения с эндолюмбальным введением и высоких доз метотрексата, а также применения современных лучевых методов.

Более детальному анализу подлежала частота развития инфекционных осложнений на фоне проведения 1-й линии ПХТ. По частоте инфекционных осложнений и переносимости химиотерапии выполнено сравнение двух групп пациентов с ДВККЛ и ЛБ, получавших и не получавших профилактику

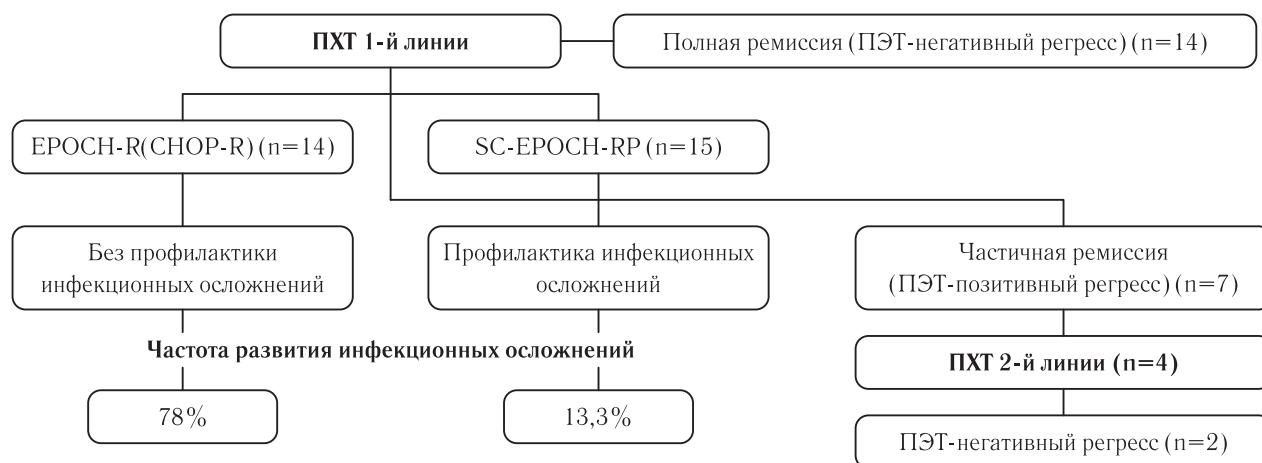


Рис. 7. Химиоиммунотерапия пациентов с ВИЧ и ЗНЛ

было отмечено у 5 (12%) пациентов (4 пациента с плазмобластной лимфомой, 1 — с ДВККЛ).

Анализ причин летальных исходов (n=12) на фоне терапии или по завершении 1-й линии ПХТ показал, что у 8 пациентов причинами были: острое нарушение мозгового кровообращения — 3, передозировка психоактивными веществами — 3, суицид — 1, автотравма — 1 пациент. У двух пациентов на фоне проведения 1-го курса ПХТ причиной смерти стали инфекционные осложнения (возможно, в процессе развития синдрома рекон-

инфекционных осложнений, сопоставимых по возрасту, полу, стадии ВИЧ-инфекции, уровню CD4-лимфоцитов, сопутствующей патологии).

До 2014 года стандартной программой ПХТ для пациентов с ЗНЛ и ВИЧ являлась ЕРОСН-Р (СНОР-Р). Начиная с 2015–2016 годов повсеместно у этой категории пациентов наибольшего эффекта стали достигать при использовании программы SC-EPOCH-RR (рис. 7).

В исследовании первую группу составили 14 пациентов, получивших в 1-й линии химиотера-

пию по схеме EPOCH-R, без профилактики инфекционных осложнений, во вторую группу вошли 15 пациентов, получивших в качестве 1-й линии химиотерапии EPOCH-RR, с профилактикой инфекционных осложнений. Количество курсов ПХТ в обеих группах составило от 2 до 6.

В первой группе частота развития инфекционных осложнений составила 78%, при этом наблюдались пневмоцистная пневмония, катетер-ассоциированный сепсис, генерализованная герпетическая инфекция, бактериальная пневмония, инвазивный микоз, бактериальный менингоэнцефалит, туберкулез легких.

Во второй группе пациентов, которым проводилась профилактика инфекционных осложнений (в том числе и изониазидом при уровне CD4-лимфоцитов менее 100 клеток/мкл), только у двух пациентов наблюдались тяжелые инфекционные процессы: катетер-ассоциированный сепсис и бактериальная пневмония. В обеих группах гематологические осложнения, в том числе нейтропения и агранулоцитоз, наблюдались в одинаковом количестве случаев.

Оценивалась токсичность 128 курсов химиотерапии по схеме SC-EPOCH-RR или EPOCH-R, проведенных у 29 пациентов, в среднем каждому было проведено по 4 курса (от 2 до 6). Нейтропения 4 степени развилась после 125 курсов химиотерапии (98% случаев), анемия 4 степени (требующая гемотрансфузии) наблюдалась после 4 курсов (5%), тромбоцитопения 4 степени, требующая гемотрансфузии, отмечена после 3 курсов (2,3%) (все осложнились катетер-ассоциированной инфекцией).

В результате лечения CD20-позитивных лимфом (n=29), включая ЛБ, 1-й линией терапии с применением ритуксимаба и антрациклин-содержащих схем ПЭТ-негативный регресс достигли 48%, частичный ПЭТ-позитивный регресс — 24% пациентов. Из пациентов, достигших частичный ПЭТ-позитивный регресс, 4 была проведена 2-я линия терапии, у 2-х из них достигнут ПЭТ-негативный статус.

Проведение химиотерапии режимами ПХТ, содержащими антрациклины и ритуксимаб, лимитировано уровнем CD4-лимфоцитов, при исходном уровне ниже 50 клеток/мкл сопряжено с высоким риском развития инфекционных осложнений, противопоказано при наличии гепатита В и сопряжено с риском реактивации вирусного гепатита С и цитомегаловирусной инфекции.

В качестве 2-й линии терапии пациенты получали стандартную терапию по схеме ICE или DHAP+/-

включение ритуксимаба (n=33). Объективный ответ был отмечен у 8 пациентов, ПЭТ-негативность достигли 5 пациентов. Частичного ПЭТ-позитивного регресса удалось достичь у 3 пациентов, в то время как у 25 человек в дальнейшем отмечалось прогрессирование заболевания, что потребовало подбора дальнейшей терапии.

В качестве 3-й линии терапии пациентам (n=10) проводилась химиотерапия с включением бендамустина, гемцитабина, CCNU, высокодозного метотрексата+цитарабина. Прогрессирование заболевания наблюдалось у 9 из 10 пациентов; один пациент достиг ПЭТ-КТ-картины полной метаболической ремиссии.

На одном из этапов комплексной терапии 7 пациентам была проведена лучевая терапия: у 5 пациентов облучению подверглись периферические лимфатические узлы (шейные, подмышечные, паховые), у 2-х пациентов — область средостения, что способствовало быстрому достижению клинического ответа.

В Санкт-Петербурге продолжает увеличиваться количество ВИЧ-инфицированных пациентов со злокачественными лимфомами, что требует разработки единых клинических и методологических подходов к их диагностике и лечению. Учитывая патогенетическую связь лимфом с ВИЧ-обусловленной иммуносупрессией, в составе комплексной терапии проведение АРВТ, независимо от места лечения пациента и специализации лечащего врача. Консультирование и коррекцию терапии в данном случае должен осуществлять приглашенный инфекционист или врач общей практики, обученный знаниям по ВИЧ-медицине.

При диагностике лимфопролиферативных заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов необходимо обеспечить доступность всех методов патологоанатомической диагностики для точного определения формы лимфоидных опухолей в соответствии с классификацией ВОЗ, 2017. Для этого во всех случаях необходимо иммуногистохимическое исследование и гибридикация *in situ*, в некоторых случаях требуется молекулярно-генетическое исследование.

Для лечения злокачественных лимфом возможно использование практически всех схем полихимиотерапии, вплоть до высокодозных режимов и трансплантации гемопоэтических клеток, применяемых у неинфицированных больных. При этом необходимо учитывать особенности межлекарственного взаимодействия с антиретровирусными и другими препаратами. Данное исследование показывает, что результаты лечения пациентов со злокачественными

ми неходжкинскими лимфомами и ВИЧ-инфекцией сопоставимы с результатами лечения пациентов без ВИЧ-инфекции при условии системного применения АРВТ и проведения в период химиотерапии рекомендованных курсов лекарственной терапии, направленных на профилактику основных инфекционных осложнений: прием бисептола, ацикловира, флуконазола, деконтаминация кишечника во время проведения полихимиотерапии и в течение трех месяцев после ее окончания.

**Заключение.** Таким образом, результаты проведенного клинико-эпидемиологического исследова-

ния показали, что в когорте пациентов с ВИЧ и ЗНЛ продолжают преобладать лимфомы В-клеточного происхождения, тесно ассоциированные с иммуносупрессией и ВЭБ, и связанные с вирусными гепатитами. Частота наиболее агрессивных клинико-морфологических вариантов — ДВККЛ и лимфом Беркитта — продолжает увеличиваться, при этом в большинстве случаев наблюдаются экстранодальные поражения и множественные инфекционные и неинфекционные осложнения, требующие ведения пациентов в составе междисциплинарного профессионального врачебного коллектива.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Centers for Disease Control (CDC): Update on acquired immune deficiency syndrome (AIDS): United States. *Morb. Mortal. Wkly Rep. (MMWR)*, 1982, Vol. 31, pp. 507–508, 513–514.
- URL: <https://spid-vich-zppp.ru/statistika/ofitsialnaya-statistika-vich-spid-rf-2016.html>.
- Беляков Н.А., Рассохин В.В., Леонова О.Н., Степанова Е.В., Бобрешова А.С. Интегральная оценка тяжести состояния больного на фоне коморбидности при ВИЧ-инфекции // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2017. Т. 9, № 3. С. 47–53. [Belyakov N.A., Rassokhin V.V., Leonova O.N., Stepanova E.V., Bobreshova A.S. Integral assessment of the severity of the patient's condition against the background of comorbidity in HIV infection. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2017, Vol. 9, No. 3, pp. 47–53 (in Russ.)].
- Беляков Н.А., Рассохин В.В., Трофимова Т.Н. Коморбидные и тяжелые формы ВИЧ-инфекции в России // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2015. Т. 8, № 3. С. 9–21. [Belyakov N.A., Rassokhin V.V., Trofimova T.N. Comorbid and severe forms of HIV infection in Russia. *HIV infection and Immunosuppressive Disorders*, 2015, Vol. 8, No. 3, pp. 9–21 (In Russ.)].
- Бобкова М.Р. Лекарственная устойчивость ВИЧ. М.: Человек, 2014. 287 с. [Bobkova M. R. Drug resistance of HIV. *Moscow: Chelovek*, 2014, 287 p. (In Russ.)].
- Engels E.A., Biggar R.J., Hall H.I. et al. Cancer risk in people infected with human immunodeficiency virus in the United States. *Int. J. Cancer*, 2008, Vol. 123 (1), pp. 187–194.
- Engels E.A., Pfeiffer R.M., Goedert J.J. et al. HIV/AIDS Cancer Match Study. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980–2002. *AIDS*, 2006, Vol. 20, pp. 1645–1654.
- Shiels M.S., Koritzinsky E.H., Clarke C.A. et al. Prevalence of HIV Infection among U.S. Hodgkin lymphoma cases. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2014, Vol. 23 (2), pp. 274–281.
- Biggar R.J., Jaffe E.S., Goedert J.J. et al. Hodgkin lymphoma and immunodeficiency in persons with HIV/AIDS. *Blood*, 2006, Vol. 108 (12), pp. 3786–3791.
- Cheson B.D. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J. Clin. Oncol.*, 2014, Vol. 32 (27), pp. 3059–3068.
- Shiels M., Pfeiffer R., Gail M. et al. Cancer burden in the HIV-Infected population in the United States. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2011, Vol. 103, pp. 753–762.
- Simard E.P., Pfeiffer R.M., Engels E.A. Spectrum of cancer risk late after AIDS onset in the United States. *Arch. Intern. Med.*, 2010, Vol. 170 (15), pp. 1337–1345.
- 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. 32, No. 9, pp. 876–880.
- Gopal S., Patel M.R., Yanik E.L. et al. Association of early HIV viremia with mortality after HIV-associated lymphoma. *AIDS*, 2013, Vol. 27, pp. 2365–2373.
- Grulich A.E., van Leeuwen M.T., Falster M.O. et al. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet*, 2007, Vol. 370 (9581), pp. 59–67.
- da Silva S.R., de Oliveira D.E. HIV, EBV and KSHV: Viral cooperation in the pathogenesis of human malignancies. *Cancer Lett.*, 2011, Vol. 305 (2), pp. 175–185.



17. Иммуногистохимические методы: руководство / George L. Kumar, Lars Rudbeck: Dako; пер. с англ. под ред. Г.А.Франка и П.Г.Малькова. М.: РМАПО, 2011. 224 с. [Immunohistochemical methods: guidance / George L. Kumar, Lars Rudbeck: Dako; trans. with English, eds. G.A.Frank and P.G. Malkov. *Moscow: RMAPO, 2011, 224 p. (In Russ.)*].
18. Боровиков В.П. Популярное введение в современный анализ данных в системе STATISTICA: Методология и технологии современного анализа данных. М.: Горячая линия-Телеком, 2013, 288 с. [Borovikov V.P. Popular introduction to modern data analysis in STATISTICA system: Methodology and technologies of modern data analysis. *Moscow: Hotline-Telecom, 2013, 288 p. (In Russ.)*].
19. Плавинский С.Л. Введение в биостатистику для медиков. М.: Астрель, 2011. 584 с. [Plavinskiy S.L. Introduction to biostatistics for physicians. *Moscow: Astrel, 2011, 584 p. (In Russ.)*].
20. Реброва О.В. Статистический анализ медицинских данных с помощью пакета программ «Статистика». М.: Медиа Сфера, 2002. 380 с. [Rebrova O.V. Statistical analysis of medical data with the help of a package of programs Statistics. *Moscow: Media Sphere, 2002, 380 p. (In Russ.)*].
21. Женщина, ребенок и ВИЧ / Под ред. Н.А.Белякова, Н.Ю.Рахманиной, А.Г.Рахмановой. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2012. С. 17–44. [Woman, child and HIV. Eds. N.A.Belyakova, N.Yu.Rakhmanina, A.G.Rakhmanova. *Saint-Petersburg: Baltic medical education center, 2012, pp. 17–44 (In Russ.)*].
22. Трофимова Т.Н., Беляков Н.А., Рассохин В.В. Радиология и ВИЧ-инфекция. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2017. 370 с. [Trofimova T.N., Belyakov N.A., Rassokhin V.V. Radiology and HIV infection. *Saint-Petersburg: Baltic medical education center, 2017, 370 p. (In Russ.)*].
23. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний / Под рук. И.В.Поддубной, В.Г.Савченко. М.: 2016. 419 с. [Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. Under the hands. I.V.Poddubnaya, V.G.Savchenko. *Moscow, 2016, 419 p. (In Russ.)*].

Статья поступила 09.07.2018 г.

Контактная информация: Некрасова Анастасия Викторовна, e-mail: 9095842005@ncco@mail.ru

**Коллектив авторов:**

*Рассохин Вадим Владимирович* — д.м.н., профессор кафедры социально-значимых инфекций ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» МЗ РФ; зав. лабораторией хронических вирусных инфекций 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 Клиники «НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М.Горбачевой» ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» МЗ РФ, 197022; ассистент кафедры социально-значимых инфекций ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» МЗ РФ; научный сотрудник лаборатории хронических вирусных инфекций отдела экологической физиологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12, e-mail: 9095842005@ncco@mail.ru;

*Байков Вадим Валентинович* — д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» МЗ РФ, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, e-mail: baikov02@mail.ru;

*Ильин Николай Васильевич* — д.м.н., профессор, руководитель отделения лучевой терапии системных заболеваний и лучевой патологии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М.Гранова» МЗ РФ, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70;

*Виноградова Юлия Николаевна* — д.м.н., в.н.с. ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М.Гранова» МЗ РФ, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70, e-mail: winogradova68@mail.ru.