

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

EDITORIAL

УДК 616.981.21/.958.7:616-006.441

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-1-7-22>

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ И КЛИНИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

^{1,2,3}В. В. Рассохин*, ⁴А. В. Некрасова

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

³Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

⁴Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка», Москва, Россия

Цель: показать значение особенностей развития лимфомы Ходжкина (ЛХ) на фоне ВИЧ-инфекции, возможных клинических взаимосвязей и последствий одновременно протекающих у пациентов заболеваний, а также проводимой комплексной терапии.

Материалы и методы. В статье представлен аналитический обзор по проблеме и ретроспективные данные о 63 пациентах с ВИЧ-ассоциированной ЛХ (ВИЧ-ЛХ), у которых в период 2000–2017 гг. в стационарах Санкт-Петербурга был выставлен диагноз ЛХ. Для диагностики ВИЧ-ЛХ были использованы регламентированные морфологические, иммуногистохимические, инструментальные и лабораторные методы исследования, стадия опухоли определялась на основании классификации Ann-Arbor (модификация Cotswold). Диагноз ВИЧ-инфекции был подтвержден выявлением специфических антител к ВИЧ (и антигена р24) при серологическом и иммуноферментном исследовании крови, методом иммунного блоттинга. Количество копий РНК ВИЧ и количество CD4-лимфоцитов в крови пациентам определяли с помощью коммерческих тест-систем, разрешенных к применению на территории РФ. Анализ общей выживаемости выполняли с использованием метода Каплана–Мейера. Статистическая обработка результатов исследования производилась с помощью статистических программ MS Excel 2010, GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, Inc., США), SPSS версии 22.

Результаты. В группе исследования преобладали мужчины (73%), медиана возраста составила 32 года, у 16 (25,4%) пациентов ВИЧ и ЛХ были выявлены одновременно. Количество CD4-лимфоцитов >500 кл/мкл в дебюте ЛХ отмечалось у 33,3% пациентов, преобладали пациенты с выраженной иммуносупрессией: 50–250 кл/мкл у 20 (31,7%), 250–500 кл/мкл — у 11 (17,5%), менее 50 кл/мкл — у 11 (17,5%). Количество РНК ВИЧ >400 коп/мл отмечено в 82,5%, ВИЧ-инфекция на стадиях 4В-5 определена в 89% случаев, на момент выявления ЛХ АРТ проводилась у 16 пациентов. Отмечены коинфицирование ВЭБ (77,8%), цитомегаловирусом (60%), вирусными гепатитами (55,6%) с преобладанием вирусного гепатита С, распространенные оппортунистические инфекции (туберкулез, пневмоцистная пневмония, токсоплазмоз головного мозга, распространенный кандидоз), одновременно протекающие от 1 до 3 инфекции наблюдались в 77,8%. Стадия IV ЛХ установлена у 54%, III — у 22%, II — у 24% пациентов, наличие В-симптомов подтверждено в 73% случаев. Преобладающим гистологическим вариантом ВИЧ-ЛХ был нодулярный склероз (58 больных), смешанно-клеточный — у 4 пациентов, с лимфоидным преобладанием — в 1 случае. Экстранодальные поражения наблюдались у 34 (54%), осложнения опухолевого процесса — у 33 (37,5%) пациентов. Противоопухолевое лечение по поводу ЛХ получили 42 (66,7%) пациента: 1-й линии по схеме ABVD — 85,7% (у 80% достигнута ПЭТ-негативная полная ремиссия (ПР), по схемам BEACOPP esc или BEACOPP — 33,3%; 2-й линии — по схемам ICE или DHAP (n=10). Объективный ответ отмечен у 4 пациентов, ПЭТ-негативная ПР — у 2 из них, частичный ПЭТ-позитивный регресс — у 2 пациентов. Прогрессирование наблюдалось у 2 человек. Аутологичная трансплантация костного мозга (аутоТКМ) выполнена у 2 пациентов (в частичном ПЭТ-позитивном регрессе); 3-й линии (n=3) — химиотерапия с включением бендамустина, гемцитабина (2 пациентам выполнена аутоТКМ). Кумулятивный показатель сроков жизни пациентов на 1 год и 2 года составил 44% и 37% соответственно, 1-летняя общая выживаемость — 75%, 2-летняя — 60%. Факторами, отрицательно влияющими на выживаемость и продолжительность жизни, оказались прогрессирование и осложнения опухоли, ECOG ≥ 2 (p=0,0001), кандидоз, пневмония (p=0,001), вирусные гепатиты В и С (p=0,045),

отсутствие противоопухолевого лечения и АРТ ($p=0,0001$), возраст моложе 40 лет, поражение ЦНС, наличие 1 и более сопутствующих инфекций ($p=0,024$).

Заключение. ВИЧ-ЛХ является одним из частых гематологических злокачественных новообразований, характеризуется неоднородностью по своим проявлениям, полиморфизмом патогенетических и клинических особенностей и взаимосвязей. При диспансерном наблюдении ЛЖВ особое внимание необходимо уделять факторам неблагоприятного прогноза заболевания, своевременности назначения АРТ и оценке рисков развития лимфопролиферативных заболеваний в рамках синдрома восстановления иммунной системы (СВИС) для увеличения продолжительности их выживания и качества жизни. Необходимы дальнейшие исследования относительно патогенеза, ранней диагностики и эффективного лечения лимфом, ассоциированных с вирусом иммунодефицита человека.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, лимфома Ходжкина, ВИЧ-ЛХ, патогенез, клинические особенности, антиретровирусная терапия, CD4-лимфоциты, оппортунистические инфекции, синдром восстановления иммунной системы

*Контакт: *Рассохин Вадим Владимирович, ras-doc@mail.ru*

PATHOGENETIC PARALLELS AND CLINICAL RELATIONSHIPS OF HIV INFECTION AND HODGKIN'S LYMPHOMA

^{1,2,3}V. V. Rassokhin*, ⁴A. V. Nekrasova

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

²Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia

³Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia

⁴Moscow Multidisciplinary Clinical Center «Kommunarka», Moscow, Russia

Aim: to show the importance of the features of the development of Hodgkin's lymphoma (HL) against the background of HIV infection, possible clinical relationships and consequences of simultaneous diseases in patients, as well as complex therapy.

Material and methods. The article presents an analytical review of the problem and retrospective data on 63 patients with HIV-associated HL (HIV-HL) who were diagnosed with HL in St. Petersburg hospitals in the period 2000–2017. For the diagnosis of HIV-HL, regulated morphological, immunohistochemical, instrumental and laboratory research methods were used, the tumor stage was determined based on the Cotswolds-modified Ann Arbor classification. The diagnosis of HIV infection was confirmed by the detection of specific antibodies to HIV (and the p24 antigen) during serological and enzyme immunoassay of blood, by immune blotting. The number of copies of HIV RNA and the number of CD4 lymphocytes in the blood of patients were determined using commercial test systems approved for use in the territory of the Russian Federation. The analysis of overall survival was performed using the Kaplan–Meyer method. Statistical processing of the research results was performed using statistical programs MS Excel 2010, GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, Inc., USA), SPSS version 22.

Results. The study group was dominated by men (73%), the median age was 32 years, in 16 (25.4%) patients HIV and HL were detected simultaneously. The number of CD4 lymphocytes > 500 $\text{cl}/\mu\text{l}$ at the HL debut was noted in 33.3% of patients, patients with severe immunosuppression prevailed (50–250 $\text{cl}/\mu\text{l}$ in 20 (31.7%), 250–500 $\text{cl}/\mu\text{l}$ in 11 (17.5%), less than 50 $\text{cl}/\mu\text{l}$ in 11 (17.5%). The amount of HIV RNA > 400 kop/ml was noted in 82.5%, HIV infection at stages 4B-5 was detected in 89% of cases, at the time of detection of HL ART was performed in 16 patients. EBV coinfection (77.8%), cytomegalovirus (60%), viral hepatitis (55.6%) with a predominance of viral hepatitis C, common opportunistic infections (tuberculosis, pneumocystis pneumonia, toxoplasmosis of the brain, common candidiasis), simultaneously occurring from 1 to 3 infections were observed in 77.8%. Stage IV HL was established in 54%, III — in 22%, II — in 24% of patients, the presence of B-symptoms was confirmed in 73% of cases. The predominant histological variant of HIV-HL was nodular sclerosis (58 patients), mixed-cell sclerosis in 4 patients, with lymphoid predominance in 1 case. Extranodal lesions were observed in 34 (54%), complications of the tumor process in 33 (37.5%) patients. 42 (66.7%) patients received antitumor treatment for HL: line 1 according to the ABVD scheme — 85.7% (80% achieved PET-negative complete remission (CR), according to the VEASORR esc or VEASORR schemes — 33.3%; line 2 — according to the ICE or DHAP schemes ($n=10$). An objective response was noted in 4 patients, PET-negative response in 2 of them, partial PET-positive regression in 2 patients. Progression was observed in 2 people. Autologous bone marrow transplantation was performed in 2 patients (in partial PET-positive regression); line 3 ($n=3$) — chemioimmunotherapy with bendamustine, gemcitabine (2 patients underwent autologous bone marrow transplan-

tation). The cumulative life expectancy of patients for 1 year and 2 years was 44% and 37%, respectively, 1-year overall survival was 75%, 2-year — 60%. The factors negatively affecting survival and life expectancy were tumor progression and complications, ECOG \geq 2 ($p=0.0001$), candidiasis, pneumonia ($p=0.001$), viral hepatitis B and C ($p=0.045$), lack of antitumor treatment and ART ($p=0.0001$), age younger than 40 years, central nervous system damage, the presence of 1 or more concomitant infections ($p=0.024$).

Conclusion. HIV-HL is one of the most common hematological malignancies, characterized by heterogeneity in its manifestations, polymorphism of pathogenetic and clinical features and relationships. During the dispensary supervision of PLHIV, special attention should be paid to the factors of an unfavorable prognosis of the disease, the timeliness of the appointment of ART and the assessment of the risks of developing lymphoproliferative diseases within the framework of the immune system restoration syndrome (IRIS) in order to increase their survival and quality of life. Further research is needed on the pathogenesis, early diagnosis and effective treatment of lymphomas associated with the human immunodeficiency virus.

Keywords: HIV infection, Hodgkin's lymphoma, HIV-HL, pathogenesis, clinical features, antiretroviral therapy, CD4 lymphocytes, opportunistic infections, immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS)

*Contact: *Rassokhin Vadim Vladimirovich, ras-doc@mail.ru*

© Рассохин В.В. и соавт., 2024 г.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Рассохин В.В., Некрасова А.В. Патогенетические параллели и клинические взаимосвязи ВИЧ-инфекции и лимфомы Ходжкина // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2024. Т. 16, № 1. С. 7–22, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-1-7-22>.

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

For citation: Rassokhin V.V., Nekrasova A.V. Pathogenetic parallels and clinical relationships of HIV infection and Hodgkin's lymphoma // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2024. Vol. 16, No. 1. P. 7–22, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-1-7-22>.

Введение. Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) остается одной из основных проблем глобального общественного здравоохранения: на сегодняшний день этот вирус унес более 40 миллионов человеческих жизней, передача инфекции продолжается во всем мире, при этом в ряде стран отмечаются тенденции роста числа новых случаев инфицирования. К началу 2023 года в мире насчитывалось около 40–45 млн людей, живущих с ВИЧ-инфекцией (ЛЖВ), умерло 630 тыс. человек, и ежегодно продолжается регистрация 1,3–1,5 млн новых случаев заражения ВИЧ. В отсутствие лечения у ЛЖВ также могут развиваться тяжелые инфекционные (туберкулез, криптококковый менингит, бактериальные инфекции) и онкологические заболевания, которые до настоящего времени являются ведущими причинами смерти [1, 2].

Эпидемиология ВИЧ-ассоциированных лимфом Ходжкина (ВИЧ-ЛХ). До 1996 г. в популяции ЛЖВ преобладали так называемые СПИД-индикаторные злокачественные опухоли: саркома Капоши, рак шейки матки и агрессивные лимфомы (лимфома Беркитта, диффузная В-крупноклеточная лимфома, плазмобластная лимфома), развитие которых напрямую связано с глубокими наруше-

ниями функций иммунной системы человека. Начиная с конца 90-х годов XX века наблюдается постепенное перераспределение злокачественных новообразований (ЗНО), с увеличением количества СПИД-неиндикаторных опухолей, включая ВИЧ-ЛХ, которая у ЛЖВ в 5–14 раз диагностируется чаще, чем в общей популяции [3–5].

Согласно результатам многолетних наблюдений Е. А. Engels и соавт., заболеваемость ВИЧ-ЛХ в США к 2002 году увеличилась, но исследования, оценивавшие тенденции заболеваемости с 1996 по 2010 или 2012 годы, показали ее снижение [6–10]. В другом обзоре показано, что, несмотря на АРТ, увеличение заболеваемости ВИЧ-ЛХ в 5–25 раз возможно связано с сохраняющимся подавлением иммунитета (продолжающаяся репликация ВИЧ наряду с другими факторами) и старением популяции ЛЖВ. Некоторые исследования показывают, что ЛЖВ при диагностике ВИЧ-ЛХ старше, чем люди в общей популяции, по различным данным средний возраст может составлять 41–44 года против 29–31 года. С другой стороны, ЛЖВ с тяжелой иммуносупрессией имеют более низкую заболеваемость ВИЧ-ЛХ, что позволяет предположить влияние увеличения количества CD4-лимфоцитов,

связанного с антиретровирусной терапией (АРТ), и повышения иммунной компетентности на поддержание высокой заболеваемости ВИЧ-ЛХ, которая среди ЛЖВ, получающих АРТ, в 10–20 раз выше, чем в общей популяции [11–16].

Почти все случаи ЛХ у ЛЖВ связаны с инфицированием вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ), в отличие от лишь 20–50% в общей популяции [17]. В исследованиях российских ученых, проведенных в 2021–2022 гг. ВЭБ-позитивные варианты ВИЧ-ЛХ, как и некоторые другие ЗНО, диагностированы в 70–78% случаев [3, 4].

Особенности развития ВИЧ-ЛХ. Патогенез ВИЧ-ЛХ до конца не изучен, описаны взаимодействия между ВИЧ и ВЭБ в развитии опухоли, которые осуществляются, в основном, посредством клеточной дисрегуляции, иммунодефицита и воспаления. Некоторые кодируемые ВИЧ белки и сам вирус способствуют хронической антигенной стимуляции, и, как следствие, пролиферации и активации В-клеток. По своей сути злокачественные клетки ЛХ — клетки Березовского–Ходжкина–Рида–Штернберга (БХРШ), и представляют собой В-клетки, происходящие из герминогенных центров (ГЦ), где реализуется феномен появления соматических гипермутаций (аберрантные мутации в поверхностных В-клеточных рецепторах (ВКР), которые присутствуют почти во всех клетках ЛХ, и в отличие от того, что происходит в нормальных условиях, эти клетки могут избегать апоптоза). До 70–90% ВИЧ-ЛХ коинфицированы ВЭБ и относятся к лимфомам с II типом латентности с экспрессией EBNA1, LMP1 и LMP2, а также микроРНК EBEB и BART. Помимо стимуляции клеточного цикла и ингибирования апоптоза, белок LMP2 имитирует передачу сигналов ВКР и обеспечивает выживание этих клеток. LMP1 способствует развитию различных сигнальных путей, участвующих в развитии клеточного цикла, пролиферации и апоптозе, таких как NF- κ B, MAPK, PI3K/Akt и JAK/STAT, и имитирует рецептор CD40, необходимый для активации В-клеток. Также ВЭБ индуцирует сверхэкспрессию PD-L1 в клетках БХРШ, что приводит к уклонению их от противоопухолевого иммунного ответа. При инфицировании ВЭБ все эти механизмы способствуют пролиферации и прогрессированию опухоли, состоящей из клеток БХРШ [18].

На фоне ВИЧ-ассоциированной иммуносупрессии и приема АРТ дополнительная активация В-лимфоцитов происходит за счет постоянной анти-

генной стимуляции вирионами ВИЧ, несущими CD40L, высвобождаемыми ВИЧ белками (gp120, p17, Tat и т.д.) и различными цитокинами. ВЭБ-инфекция может обеспечить выживание преапоптотических В-клеток и одновременно активировать CXCR2, рецептор IL-8, который также может служить клеточным рецептором для ВИЧ. Запуск CXCR2 белком p17 ВИЧ, накопленным в нодальных или экстранодальных лимфоидных тканях, может усилить клоногенность и рост В-клеток, тем самым увеличивая вероятность критических генетических изменений. В ВЭБ-инфицированных предшественниках клеток БХРШ белки p17 могут активировать латентный мембранный белок-1 (LMP-1), основной онкопротеин ВЭБ, способствующий развитию ВИЧ-ЛХ (рис. 1) [19, 20].

Как микроокружение влияет на патогенез ВИЧ-ЛХ, до конца не изучено. ВЭБ-положительная ВИЧ-ЛХ часто имеет смешанную клеточную структуру с повышенной инфильтрацией НК-клеток, провоспалительных (M1) и проонкогенных (M2) макрофагов, CD4+ Т-клеток и цитотоксических лимфоцитов (ЦТЛ). Известно ингибирующее влияние ВЭБ на ЦТЛ, что способствует созданию благоприятной иммунологической микросреды для роста опухоли. В условиях иммунодефицита при ВИЧ-ЛХ происходит истощение пула CD4+ Т-клеток и повышается инфильтрация макрофагов M1, и, следовательно, ВИЧ также может способствовать созданию этой провоспалительной микросреды. Также изучается роль ВЭБ-миРНК при ВИЧ-ЛХ, тем не менее ВЭБ-BART-миРНК могут передаваться макрофагам через экзосомы, индуцируя трансформацию макрофагов в провоспалительный фенотип. ВЭБ-BART13–3r является наиболее экспрессируемой ВЭБ-миРНК при ЛХ, и этот феномен может трансформировать макрофаги и вносить свой вклад в формирование микроокружения лимфомы [18, 21–23].

Антиретровирусная терапия, синдром восстановления иммунной системы и ВИЧ-ЛХ. На сегодняшний день данные о роли ВИЧ, иммуносупрессии, АРТ в развитии ЛХ противоречивы. С одной стороны, имеются существенные различия с неходжкинскими лимфомами (НХЛ) по основным патогенетическим механизмам развития, вкладу вируса, звеньев клеточного и гуморального иммунитета. С другой стороны, наблюдаются некоторые сходства, поскольку и те, и другие лимфомы могут быть вариантами проявления так называемого синдрома восстановления иммунной системы

(СВИС). Наиболее тяжелые парадоксальные клинические последствия СВИС можно ожидать в период от 3 до 6 месяцев после начала АРТ, формирование и дебют аутоиммунных и онкологических заболеваний может занимать бо́льший промежуток времени до 9–21 мес и более [24–26].

с наибольшей иммуносупрессией риск развития ЛХ был бы ниже, но выше, чем у людей с числом CD4-лимфоцитов выше 500 клеток/мкл, которые имеют такой же риск, как и население в целом [23].

Следует отметить, что в некоторых исследованиях сообщалось, что ЛЖВ подвергаются более высоко-

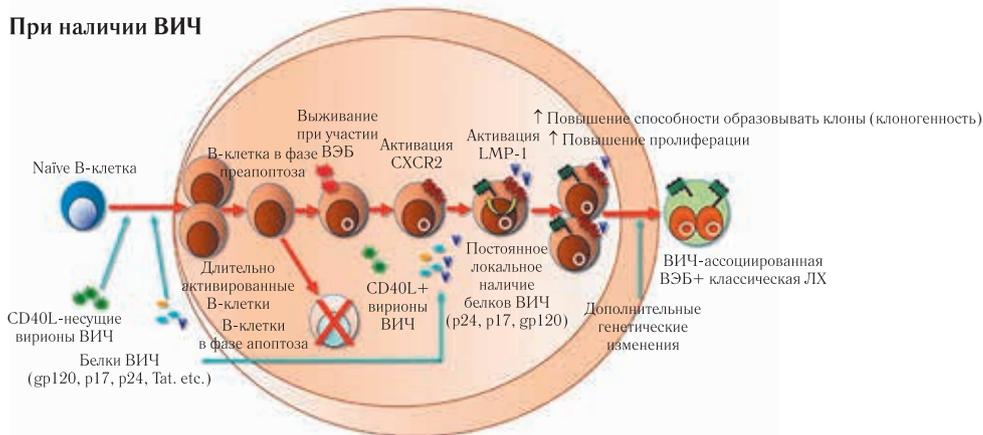


Рис. 1. Модель патогенеза ВИЧ-ЛХ при инфицировании ВЭБ [20]
Fig. 1. The model of the pathogenesis of HIV-HL in EBV infection [20]

С появлением АРТ в течение первых нескольких лет наблюдался рост заболеваемости ВИЧ-ЛХ, однако после увеличения, наблюдаемого в первое десятилетие, заболеваемость данным ЗНО оставалась стабильной в течение последних лет. В работе, включившей 33 обсервационных когортных исследования среди взрослых и детей, инфицированных ВИЧ, в 30 европейских странах, у ЛЖВ с ЛХ наблюдалось более низкое количество CD4-лимфоцитов, чем у ЛЖВ без лимфомы [27]. Тем не менее при первичной диагностике ВИЧ-ЛХ у пациентов обычно наблюдается снижение количества CD4-лимфоцитов до 150–260 клеток/мкл [28, 29]. Ряд исследователей высказали предположение, что для создания микроокружения и пролиферации клеток БХРШ и в конечном счете развития опухоли необходимо определенное количество CD4-лимфоцитов [30]. В свою очередь, клетки БХРШ продуцируют множество цитокинов и хемокинов, что приводит к притоку активированных CD4-лимфоцитов, гистиоцитов и других клеток.

Вместе с тем очень низкое количество CD4-лимфоцитов могло бы привести к нарушению этих механизмов и, следовательно, к ухудшению условий для развития ЛХ у ЛЖВ с тяжелой иммуносупрессией. Эта гипотеза могла бы объяснить наблюдение о том, что увеличение заболеваемости ЛХ в эпоху АРТ наблюдалось в основном у ЛЖВ с умеренным подавлением иммунитета. С другой стороны, у людей

му риску развития ЛХ в первые 6 месяцев после начала АРТ. Изучение влияния восстановления иммунитета на заболеваемость ЛХ среди ВИЧ-инфицированных пациентов (n=196), когда-либо получавших АРТ, при оценке взаимосвязи между связанными с АРТ лабораторными показателями (количество CD4-лимфоцитов до проведения АРТ, % времени неопределяемой РНК ВИЧ) и заболеваемостью ЛХ в исследовании М. А. Kowalkowski и соавт. показало, что скорость увеличения количества CD4-лимфоцитов после начала АРТ была ниже (p<0,05), чем у ВИЧ-инфицированных пациентов без ЛХ, риск развития ВИЧ-ЛХ возрастал при количестве CD4-лимфоцитов 200–350 клеток/мкл и <200 клеток/мкл, по сравнению с >350 клеток/мкл, снижался — при неопределяемой РНК ВИЧ в течение 40–80% и >80% времени проведения АРТ по сравнению с <40%. Также было сделано очень важное заключение: риск развития ВИЧ-ЛХ был выше в первые 12 месяцев и 12–24 месяца после начала АРТ по сравнению с периодом >36 месяцев; иммуносупрессия и плохой вирусный контроль могут увеличить риск ВИЧ-ЛХ, особенно во время восстановления иммунитета в период после начала АРТ; существуют возможные механизмы влияния восстановления иммунитета на дебют заболевания [31]. В другом исследовании авторы оценили влияние продолжительности АРТ на заболеваемость ВИЧ-ЛХ у ЛЖВ (n=31 576, 211

(0,7%) случаев ВИЧ-ЛХ) и пришли к заключению, что в течение первого года применения АРТ заболеваемость ВИЧ-ЛХ снизилась с 25,1/10 000 в год до 0,6/10 000 в год через ≥ 10 лет, и каждый дополнительный год АРТ был связан со снижением заболеваемости, независимо от применяемых антиретровирусных препаратов (АРВП) (рис. 2).

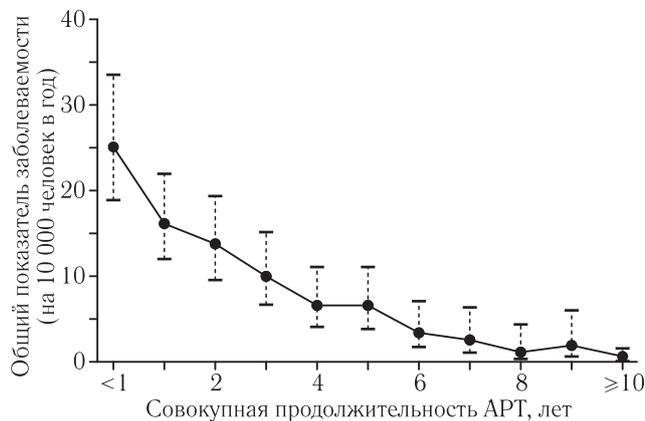


Рис. 2. Общий уровень заболеваемости ВИЧ-ЛХ в зависимости от совокупной продолжительности АРТ [32]

Fig. 2. The overall incidence of HIV-HL depending on the cumulative duration of ART [32]

Таким образом, длительная АРТ связана со снижением риска развития ВИЧ-ЛХ, а высокая заболеваемость непосредственно после начала АРТ подтверждает влияние потенциального механизма восстановления иммунитета [32].

Накапливаются сведения о различиях между СВИС и лимфомой, не относящейся к СВИС, у пациентов с ВИЧ, получающих АРТ, причем информация о ВИЧ-ЛХ достаточно неоднозначна. Тем не менее в отсутствие АРТ диагностируется до $\frac{2}{3}$ всех лимфом преимущественно в IV стадии, включая ВИЧ-ЛХ, около 20% лимфом можно отнести к категории СВИС-ассоциированных заболеваний, 14,6% — к ЗНО, выявляемых на фоне АРТ в поздние сроки. В исследовании P. G. Сное и соавт. (2016) ВИЧ-ЛХ значительно чаще встречалась среди пациентов, получавших АРТ через длительный период времени от ее начала, имевших более высокий уровень выживаемости, чем при лимфомах без АРТ, тогда как среди СВИС-лимфом ВИЧ-ЛХ не встречалась [33].

В исследовании S. Goral и соавт. (2014) из 482 ВИЧ-инфицированных пациентов с лимфомой в 56 (12%) случаях заболевание соответствовало критериям СВИС-лимфомы: у 12 (21%) была ЛХ, у 22 (39%) — диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, у 5 (9%) — лимфома Беркитта, у 10

(18%) — первичная лимфома центральной нервной системы, у 7 (13%) — другие неходжкинские лимфомы. Среднее количество CD4-лимфоцитов при диагностике СВИС-лимфомы составляло 173 клетки/мкл, а у 48% пациентов наблюдалась супрессия РНК ВИЧ < 400 копий/мл. По распределению гистологических вариантов и клиническим характеристикам случаи СВИС-лимфом в целом были аналогичны случаям не-СВИС-лимфом, за исключением более частой встречаемости гепатита В и С (30% против 19%, $p=0,05$) и более низкого уровня РНК ВИЧ при диагностике лимфомы, что в целом относится к диагностическим критериям СВИС. Общая выживаемость через 5 лет была одинаковой для пациентов с СВИС и без СВИС, однако при СВИС увеличивалась ранняя смертность ВИЧ-инфицированных пациентов [34].

Клинические аспекты ВИЧ-ЛХ. С ВИЧ-инфекцией связывают как правило классическую ЛХ, которая подразделяется на варианты с нодулярным склерозом, с большим количеством лимфоцитов, смешанно-клеточный и редко встречающийся вариант с лимфоидным истощением [35]. У ЛЖВ нодулярная ЛХ с лимфоидным преобладанием встречается редко.

У ЛЖВ с лимфомой Ходжкина часто встречаются В-симптомы, которые включают лихорадку, проливной ночной пот и/или потерю массы более чем на 10%. Вместе с тем В-симптомы могут также указывать на сопутствующие оппортунистические инфекции (ОИ), если количество CD4-лимфоцитов низкое [36]. Преимущественно наблюдаются более поздние стадии заболевания, включая экстранодальные поражения и поражение костного мозга. В некоторых случаях встречаются изолированные поражения костного мозга, тогда как опухолевые поражения ЦНС встречаются нечасто. ВИЧ-ЛХ у пациентов протекает более агрессивно, но тем не менее в ответ на стандартное противоопухолевое лечение достигаются такие же показатели краткосрочной выживаемости, как и у пациентов без ВИЧ [37–41].

При междисциплинарном ведении пациентов с ЛХ важным является обязательное тестирование на ВИЧ, получение исчерпывающей информации от смежных специалистов. Эта рекомендация связана с тем, что на момент постановки диагноза ЛХ до 4% пациентов могут быть инфицированы ВИЧ, а проведение эффективной АРТ связано с увеличением выживаемости и общей выживаемости у пациентов с ВИЧ-ЛХ [42–44].

При обследовании ЛЖВ с целью первичной диагностики и определения стадии опухолевого процесса, особенностей протекания ВИЧ-инфекции, формировании окончательного диагноза следует опираться на существующие рекомендации по ЛХ и ВИЧ-инфекции. Безусловно, в диагностический перечень необходимо включать тесты на маркеры ОИ и коинфекций, которые часто развиваются при ВИЧ-ассоциированной иммуносупрессии, прогрессировании заболевания, отсутствии АРТ. При проведении позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ (ПЭТ/КТ), для обнаружения областей с клеточной неопластической активностью следует учитывать, что как сама ВИЧ-инфекция, так и ОИ могут сопровождаться лимфоаденопатиями и изменениями со стороны внутренних органов с признаками накопления ФДГ при проведении ПЭТ/КТ, при этом следует проводить дифференциальную диагностику с рядом неопухолевых причин лимфоаденопатии и поражения органов, направлять пациентов на обследование по поводу сопутствующих инфекционных заболеваний [36, 45–48].

В план обследования пациента с ВИЧ-ЛХ обязательно включается определение физического (соматического) состояния, ухудшение которого может быть вызвано ВИЧ-инфекцией, ЗНО или другими причинами. Соответственно для принятия решения о комплексном ведении пациентов следует учитывать большое разнообразие факторов: количество CD4-лимфоцитов, РНК ВИЧ, маркеры ОИ, статус пациента по ECOG (по Карновскому), международные прогностические индексы, наличие сопутствующих заболеваний, опыт предшествующего лечения и множество других.

Лечение пациентов с ВИЧ-ЛХ, как правило, проводится с применением стандартных терапевтических протоколов, разработанных для пациентов с ЛХ без ВИЧ. При этом результаты лечения, смертность от ЛХ может быть одинаковой у ЛЖВ и у людей без ВИЧ [15, 49, 50]. Тем не менее в многочисленных наблюдениях авторы упоминают определенные различия в подходах к терапии при оценке результатов комплексного лечения, прогнозе, факторов риска неблагоприятного течения заболевания [51]. Так, А. J. Olszewski и соавт. (2016) показали, что нескорректированная 5-летняя общая выживаемость была снижена при лечении ЛХ у ЛЖВ по сравнению с пациентами без ВИЧ (66% против 80%), тогда как разница исчезала у тех, кто получал химиотерапию [52].

В исследовании X. Нап и соавт. (2017) у ЛЖВ с ЛХ по сравнению с пациентами без ВИЧ при сопоставимых характеристиках самих пациентов и лечения общая выживаемость была снижена в 1,5 раза [53].

Так или иначе практически во всех случаях в состав комплексной терапии пациента должна входить эффективная АРТ из трех-четырёх препаратов, без которой, несмотря на полихимиотерапию (ПХТ) у пациентов с ВИЧ-ЛХ средняя выживаемость не превышает 1–2 года. Применение первых схем ПХТ сопровождалось развитием тяжелой токсичности и частыми смертельными исходами, связанными с бактериальными и/или другими оппортунистическими инфекциями, использование гранулоцитарных колониестимулирующих факторов мало улучшало результаты лечения. Позже стали появляться сообщения о преимуществах сочетания высокодозной ПХТ и АРТ. Так, было показано, что схема ПХТ ABVD (доксорубин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) является безопасной и эффективной у пациентов с ВИЧ-ЛХ, с онкологическими исходами, аналогичными таковым без ВИЧ [15, 37, 41, 54].

Благоприятные результаты лечения были описаны при применении схем ПХТ Stanford V (доксорубин, винбластин, мехлоретамин, винкристин, блеомицин, этопозид и преднизолон) [55], BEACOPP (блеомицин, этопозид, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин и преднизолон), но с последней по сравнению с Stanford V и ABVD связаны высокая частота развития токсических осложнений и летальных исходов [56, 57].

Недавние данные показывают, что сочетание брентуксимаба ведотина с AVD (доксорубин, винбластин, дакарбазин) высокоактивно и безопасно у ЛЖВ [58, 59].

В любом случае применения ПХТ необходимо избегать риска развития межлекарственного взаимодействия (МЛВ) с перекрывающейся токсичностью или прямого в составе комплексной терапии с АРТ. Наиболее часто клинически значимые МЛВ и проявления токсичности можно ожидать при одновременном применении препаратов для ПХТ (винбластин, блеомицин, брентуксимаб ведотин и др.) и такими противовирусными препаратами, как ритонавир и лопинавир (нейротоксичность, гематологическая токсичность) [36, 60, 61].

Трансплантация аутологических стволовых клеток также оказывается не менее безопасной и эффективной у ЛЖВ с рецидивирующей или рефрактер-

ной ВИЧ-ЛХ при проведении АРТ в сопоставлении с общей популяцией, о чем свидетельствуют результаты многочисленных исследований [62–64]. По результатам исследования ВМТ СТН 0803/АМС 071, в которое вошли 15 пациентов с лимфомой Ходжкина и 25 пациентов с диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой, аутологичная трансплантация была признана стандартом лечения ЛЖВ с рецидивирующими/рефрактерными ВИЧ-ассоциированными лимфомами [65].

Продолжаются исследования и дискуссии по поводу применения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и костного мозга при лечении пациентов с ВИЧ-ЛХ [66]. Тем не менее большинство экспертов поддерживают данный метод лечения с тщательным анализом результатов контрольных ПЭТ/КТ при промежуточном или окончательном повторном стадировании ЛХ, независимо от ВИЧ-статуса пациентов [36, 67, 68].

Авторы данной статьи посчитали целесообразным и уместным представить результаты собственных ретроспективных и проспективных наблюдений и анализа сведений о 63 ВИЧ-инфицированных пациентах, у которых в период с 2000 по 2017 гг. в различных стационарах Санкт-Петербурга (Центр СПИД и инфекционных заболеваний, Клиническая инфекционная больница имени С. П. Боткина, Областная больница имени доктора Ф. П. Гааза, Городская туберкулезная больница № 2 и др.) был выставлен диагноз ЛХ.

Цель: показать значение особенностей развития ЛХ на фоне ВИЧ-инфекции, возможных клинических взаимосвязей и последствий одновременно протекающих у пациентов заболеваний, а также проводимой комплексной терапии.

Материалы и методы. Всем больным, включенным в данное небольшое исследование ($n=63$), было проведено общеклиническое обследование, включающее современные общепринятые методы диагностики гематологических ЗНО. Диагноз ЛХ был установлен или подтвержден на основании данных морфологического и/или иммуногистохимического исследований. Стадирование опухоли проводилось с использованием инструментального обследования, включающего КТ, МРТ, ПЭТ/КТ, остеосцинтиграфию, данные трепанобиопсии костного мозга, проточную цитофлуорометрию спинномозговой жидкости. В ряде случаев, по показаниям, использовались дополнительные методы обследования. Для установления степени распространения опухолевого процесса при ЛХ использо-

валась классификация Ann-Arbor (модификация Cotswold) [45].

Диагноз ВИЧ-инфекции у всех больных был подтвержден выявлением специфических антител к ВИЧ (и антигена р24) при серологическом исследовании крови в иммуноферментном анализе (ИФА). Для подтверждения специфичности реакции использовался метод иммунного блоттинга. Вирусную нагрузку (количество копий РНК ВИЧ в 1 мл плазмы крови) пациентам определяли с помощью коммерческой тест-системы, разрешенной к применению на территории Российской Федерации.

Анализ непосредственных и отдаленных результатов терапии ЛХ проведен с учетом международных стандартизованных критериев ответа на лечение при лимфомах [69]. Анализ выживаемости проводился на основе подходов к оценке функции выживания, называемой множительной оценкой, впервые предложенной Капланом и Мейером (1958). Для построения кривой, отражающей общую выживаемость (ОВ), рассчитывались периоды времени от даты начала лечения до смерти от любой причины или до даты последней явки больного. Поскольку не всем пациентам назначалось специфическое противоопухолевое лечение отдельно проанализированы кривые сроков их жизни, период времени, рассчитанный от даты подтверждения онкологического диагноза до смерти от любой причины или до даты последней явки больного.

Сбор, статистическая обработка полученных результатов исследования и построение диаграмм производились на компьютере с помощью статистических программ MS Excel 2010, GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, Inc., США), SPSS версии 22 в соответствии со стандартами математической статистики. Критерием статистической достоверности получаемых выводов стала общепринятая в медицине величина $p<0,01$.

Результаты исследования. В группе исследования ($n=63$) преобладали мужчины — 46 (73%), медиана возраста составила 32 года, при этом преобладали пациенты моложе 40 лет (79,4%), отсутствовали люди ≥ 60 лет. Отличительной чертой у 16 (25,4%) пациентов было то, что ВИЧ и ЛХ у них были выявлены одновременно, что свидетельствует о поздней диагностике заболеваний. При анализе путей инфицирования ВИЧ (был подтвержден у 59 пациентов) было отмечено, что в 57,6% случаев это было следствием употребления инъекционных наркотических веществ, в 43,4% — половых контактов с инфицированным человеком (табл. 1).

Клиническая характеристика ВИЧ-инфицированных пациентов с лимфомой Ходжкина (n=63) Таблица 1

Clinical characteristics of HIV-infected patients with HL (n=63) Table 1

Показатель	Количество пациентов	%
Мужчины, кол-во	46	73
Женщины, кол-во	17	27
Средний возраст, лет / Медиана, лет	33,9 / 32	
Путь инфицирования, кол-во пациентов:	59	100
УИН	34	57,6
Половой	25	42,4
Стадия ВИЧ-инфекции на момент выявления ЛХ, кол-во пациентов:		
3	2	3,2
4А	6	9,5
4В	1	1,6
4В–5	54	85,7
Продолжительность жизни с ВИЧ до выявления ЛХ, мес / медиана, мес	52,5 / 38	
ЛХ выявлена одновременно с ВИЧ / в течение 3 мес	16	25,4
Медиана уровень CD4-лимфоцитов, кол-во пациентов:		
<50 клеток/мкл	11	17,5
50–250 клеток/мкл	20	31,7
251–500 клеток/мкл	11	17,5
>500 клеток/мкл	21	33,3
АРТ длительностью 3 мес и более до ЛХ, кол-во пациентов	16	25,4
Вирусная нагрузка ВИЧ свыше 400 коп/мл, кол-во пациентов	52	82,5
Подавленная вирусная нагрузка ВИЧ, кол-во пациентов	7	11
АРТ назначена после установления ЛХ, кол-во пациентов	19	30,2
Стадии по Ann Arbor, кол-во пациентов:		
II	15	24
III	14	22
IV	34	54
Осложненные формы ЛХ, кол-во пациентов	39	62
Статус ECOG, кол-во пациентов:		
0–1	23	36,7
2	24	38,1
3–4	16	25,3
В-симптомы, кол-во пациентов	46	73
Противоопухолевое лечение, кол-во пациентов	42	66,7

Характеристика ВИЧ-инфекции у пациентов с ЛХ. В исследуемой группе количество CD4-лимфоцитов выше 500 клеток/мкл в дебюте ЛХ отмечалось лишь у 33,3% пациентов, преобладали пациенты с выраженной иммуносупрессией: уровень CD4-лимфоцитов был в диапазон 50–250 клеток/мкл у 20 (31,7%), 250–500 клеток/мкл — у 11 (17,5%), а у 11 (17,5%) пациентов количество иммунокомпетентных клеток для онкологических пациентов было критическим — менее 50 клеток/мкл. Количество РНК ВИЧ (вирусная нагрузка ВИЧ) свыше 400 коп/мл отмечена у преобладающего количества пациентов — в 82,5% случаев. По стадиям ВИЧ-инфекции пациенты с ЛХ распределились следующим образом: 3 стадия — 2 (3,2%), 4А стадия — 5

(9,5%) человек, 4В стадия — 1 (1,6%), 4В-5 стадии — 54 (85,7%), что свидетельствует о поздней диагностике заболевания, преимущественно на стадии клинических проявлений и СПИДа.

На момент выявления ЛХ АРТ проводилась у 16 пациентов, из них лишь у 7 пациентов был получен адекватный вирусологический эффект (подавленная вирусная нагрузка ВИЧ). После выявления ЛХ АРТ назначена еще 19 больным, таким образом, на этапах диагностики и лечения ЛХ антиретровирусная терапия была назначена в 55,6% случаев.

Важно отметить высокий уровень коинфицирования больных с ВИЧ-ЛХ сопутствующими вирусными инфекциями, такими как вирус Эпштейна–Барр (77,8%), цитомегаловирус (60%), вирусные

гепатиты (55,6%) с преобладанием вирусного гепатита С, вирус простого герпеса (22,6%). Также при первичной диагностике выявлялись распространенные оппортунистические инфекции (туберкулез, пневмоцистная пневмония, токсоплазмоз головного мозга, распространенный кандидоз), при этом было обращено внимание на высокую частоту полиэтиологических поражений головного мозга и легких. Наличие отмеченных инфекционных процессов существенно ухудшало состояние пациентов у 52 (82,5%) пациентов, при этом одновременно протекающие от 1 до 3 инфекции наблюдались в 77,8%, 4 и более — в 4,7% случаев (табл. 2).

клеточный ВЭБ+ вариант опухоли при уровне CD4-лимфоцитов менее 250 клеток/мкл был диагностирован у 4 (6%) пациентов, вариант с лимфоидным преобладанием при уровне CD4-лимфоцитов менее 500 клеток/мкл — у 1 пациента.

Экстранодальные поражения наблюдались у 34 (54%) пациентов, при этом наиболее часто в опухолевый процесс были вовлечены легкие (36,5%), плоские кости (31,7%), печень (12,7%), распространение опухоли средостения на мягкие ткани передней грудной стенки было отмечено у 4 пациентов. У 33 (37,5%) пациентов наблюдались осложнения опухолевого процесса, наиболее частыми из них

Таблица 2

Инфекционные заболевания у пациентов с ВИЧ при выявлении лимфомы Ходжкина

Table 2

Infectious diseases in HIV patients with LH detection

Осложнение	Протестировано	Количество пациентов, абс.	% среди обследованных
Кандидоз полости рта	63	44	70
Поражение головного мозга (в том числе токсоплазмоз головного мозга, вирусные менингоэнцефалиты)	63	10	15,9
Поражения легких:	63		
пневмоцистная пневмония		1	1,6
бактериальные, смешанные пневмонии		14	22,2
Активная форма туберкулеза	63	13	20,6
Вирус Эпштейна–Барр	63	49	77,8
Вирус простого герпеса	53	12	22,6
Цитомегаловирус	45	27	60
Вирусные гепатиты	63	35	55,6
Наличие сопутствующих инфекционных заболеваний:			
Не было	11		17,5
1–3 одновременно	49		77,8
≥4 одновременно	4		4,7

Характеристика опухолевого процесса, связанного с ЛХ. В соответствии с критериями классификации Ann Arbor у 54% пациентов была установлена IV стадия ВИЧ-ЛХ, у 14 (22%) больных — III стадия, у 15 (24%) — II стадия распространения опухолевого процесса. Наличие В-симптомов — симптомов опухолевой интоксикации: лихорадка выше 38°С, профузные ночные поты и потеря массы тела более 10% в течение 6 месяцев, было подтверждено у большинства пациентов (73%) с распространенными (III–IV) стадиями ВИЧ-ЛХ.

Преобладающим гистологическим вариантом ВИЧ-ЛХ являлся нодулярный склероз (58 больных), выявленный у 35 (55%) пациентов, имеющих уровень CD4-лимфоцитов менее 250 клеток/мкл, у 23 (36,5%) пациентов на фоне количества CD4-лимфоцитов более 500 клеток/мкл. Смешанно-

были: кахексия (17%), сдавление спинного мозга с развитием пареза нижних конечностей (6%) (у одного из них с нарушением функции тазовых органов с полным восстановлением на фоне химиотерапии), выпотной плеврит (6%), выраженный болевой синдром (14%), интенсивность которого потребовала введение наркотических анальгетиков.

Противоопухолевое лечение пациентов с ВИЧ-ЛХ. Противоопухолевое лечение по поводу ЛХ получили 42 (66,7%) пациента, в 21 случае лечение не назначалось (см. табл. 1).

При детальном анализе характера, особенностей и эффективности специфической противоопухолевой терапии (n=42) было отмечено, что все пациенты получили ПХТ 1-й линии, 10 пациентов — 2-й линии. Сведения о терапии 3-й линии и более имелись только на трех пациентов.

В группе пациентов ($n=36$), которым в качестве 1-й линии была проведена ПХТ по схеме АВВД 1–5 курсов, у 29 (80%) была достигнута ПЭТ-негативная полная ремиссия (ПР), при этом 12 из них была проведена лучевая терапия на зоны увеличенных периферических лимфоузлов (средостение и забрюшинные лимфоузлы не облучали). У 4 пациентов был достигнут частичный ПЭТ-положительный ответ, у 1 пациента в связи с неэффективностью после 2 курсов ПХТ была выполнена эскалация доз и проведено 3 курса ВЕАСОРР-14, на фоне которых достигнута ПЭТ-негативная ПР. При проведении ПХТ 1-й линии умерли 2 пациента (1 — вследствие развития пневмоцистной пневмонии, 2 — на фоне нарастающей печеночной недостаточности, обусловленной ЦМВ-гепатитом).

В качестве 1-й линии терапии 6 пациентам была проведена ПХТ по схемам ВЕАСОРР esc или ВЕАСОРР-14. К достигнутым результатам можно было отнести: ПЭТ-негативная ПР — у 3 пациентов, частичный ПЭТ-положительный ответ — у 1 пациента, прогрессирование заболевания и фоне терапии и летальный исход — по 1 пациенту, причем причиной смерти явилась передозировка ПАВ.

В качестве 2-й линии терапии пациенты получали стандартную ПХТ по схеме ICE или ДНАР ($n=10$). Объективный ответ отмечен у 4 пациентов, ПЭТ-негативная ПР — у 2 из них, частичный ПЭТ-положительный регресс — у 2 пациентов. Прогрессирование наблюдалось у 2 человек. Аутологичная трансплантация костного мозга (аутоТКМ) выполнена у 2 пациентов (в частичном ПЭТ-положительном регрессе). Попытки афереза периферических стволовых клеток крови у одного больного не увенчались успехом.

В качестве 3-й линии терапии пациентам ($n=3$) проводилась химиоиммунотерапия с включением бендамустина, гемцитабина. Далее 2 пациентам была выполнена аутоТКМ.

Факторы, влияющие на выживаемость и продолжительность жизни, в группе пациентов с ВИЧ-ЛХ. Нами было оценено влияние на продолжительность жизни и выживаемость пациентов с ВИЧ-ЛХ, выявленных ранее клинических факторов (см. табл. 1 и 2). Оказалось, что достоверно ухудшают показатель продолжительности жизни: стадия опухолевого процесса ($p=0,001$); наличие осложненной формы ЛХ ($p=0,0001$); ECOG ≥ 2 ($p=0,0001$); В-симптомы ($p=0,014$); кандидоз слизистой полости рта/пищевода ($p=0,044$); пневмония ($p=0,001$); наличие гепатита С или сочетания С и В ($p=0,045$); отсутствие противоопухолевого

лечения ($p=0,0001$); отсутствие АРТ (не влияет этап назначения, кривые, отражающие сроки жизни больных, получающих АРТ до манифестации ЗНО, и получивших после этого практически совпадают) ($p=0,0001$); возраст моложе 40 лет ($p=0,027$); поражение ЦНС ($p=0,0001$); наличие сопутствующих инфекций (1 и более) ($p=0,024$).

При анализе показателей общей выживаемости, рассчитанных для пациентов, которым проводилось противоопухолевое лечение, установлено достоверное отрицательное влияние следующих факторов: статус по шкале ECOG 2 и более баллов ($p=0,001$); отсутствие АРТ ($p=0,001$); наличие осложнений, связанных с опухолью ($p=0,0001$); возраст моложе 40 лет ($p=0,017$); инфекционные поражения ЦНС ($p=0,002$) и легких ($p=0,001$); кандидоз слизистых оболочек ЖКТ ($p=0,048$).

Невысоким оказался кумулятивный показатель сроков жизни пациентов на 1 год и 2 года — 44% и 37% соответственно (рис. 3), при этом однолетняя общая выживаемость в этой группе составила 75%, 2-летняя — 60%.

Обсуждение результатов. Результаты проведенного исследования продемонстрировали некоторые сходные и отличительные черты развития лимфомы Ходжкина у ВИЧ-инфицированных пациентов на территории одного из регионов северо-запада Российской Федерации, вошедшего в пандемию ВИЧ-инфекцию одним из первых, в сравнении с общей популяцией, а также с представленными данными литературы. Безусловно, представленные материалы явились наработками авторов, которые осуществлялись в течение длительного периода времени — с конца 90-х годов XX века до 2017 года, когда существенным образом менялись не только медико-социальные и демографические особенности пациентов, но и подходы к лекарственной терапии ВИЧ-инфекции и ЛХ. Небольшой объем выборки не позволил разбить группу по годам включения пациентов в исследование, чтобы наиболее точно представить все особенности течения ВИЧ-ЛХ. Тем не менее сведения об эпидемическом процессе ВИЧ-инфекции на сегодняшний день (Ладная Н.Н., Покровский В.В., 2023) позволяют нам экстраполировать полученные результаты на современный период времени.

Отмечено преобладание мужчин в группе исследования, молодой возраст пациентов, и эти тенденции сохранялись в течение всего периода времени наблюдения. Можно предположить, что при большом охвате эффективной АРТ и применении

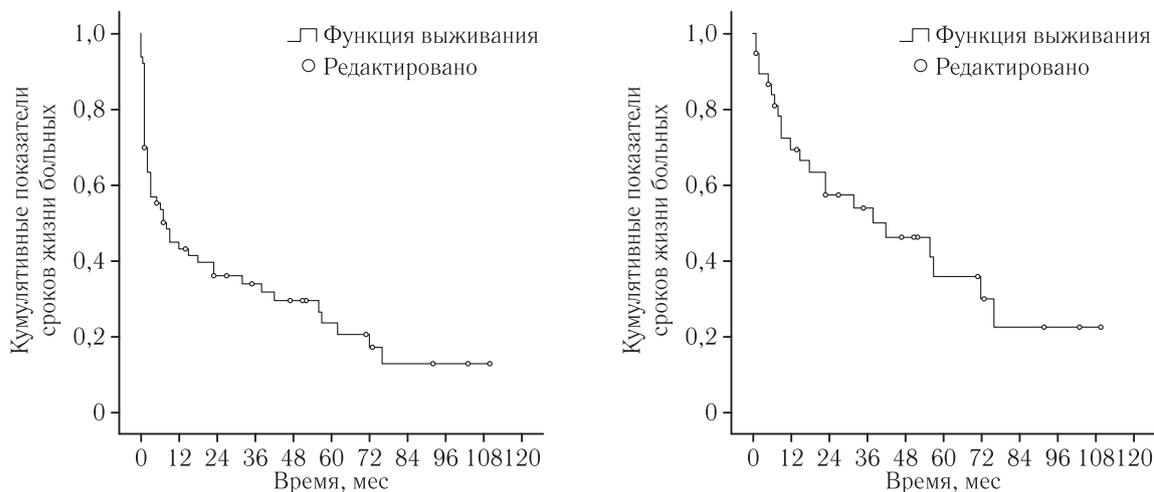


Рис. 3. Продолжительность жизни ($n=63$) и общая выживаемость ($n=42$) у пациентов с ВИЧ-ЛХ
Fig. 3. Life expectancy ($n=63$) and overall survival ($n=42$) in patients with HIV-LH

современных схем химиоиммунотерапии возраст пациентов с ВИЧ-ЛХ будет увеличиваться. Но, становится очевидным, что не наблюдается типичной пиковости по возрастам заболеваемости ЛХ, что характерно для общей популяции, максимальное внимание для первичной диагностики необходимо сосредотачивать на возрастной группе до 40 лет, тем более что до сих пор именно в этом возрасте $\frac{2}{3}$ пациентов впервые выявляются на поздних стадиях ВИЧ-инфекции.

ЛХ относится к группе СПИД-неиндикаторных ЗНО, однако нарушения в Т-клеточном звене иммунитета характерны для этой опухоли даже в тех случаях, когда речь идет о неинфицированном ВИЧ-пациенте. Само по себе снижение количества CD4-лимфоцитов является неблагоприятным фактором прогноза и для ВИЧ-инфекции, и для ЛХ, а проявлением иммунного дефекта является высокая частота развития ОИ у больных ЛХ, а в присутствии же ВИЧ указанная ситуация усложняется еще больше. В подавляющем большинстве случаев наших наблюдений ВИЧ-инфекция диагностировалась на стадии СПИДа (85,7%), при обследовании выявлялось высокое количество РНК ВИЧ (82,5%) и низкое количество CD4-лимфоцитов в крови.

Важную роль в патогенезе ЛХ играет вирус Эпштейна–Барр. Важно отметить, что у пациентов с ВИЧ-ЛХ был отмечен высокий уровень коинфицирования не только ВЭБ — 77,8%, но таким онкогенными вирусами, как ЦМВ — 60%, гепатитов С и В — 55,6% пациентов.

Важным необходимо сделать акцент на антиретровирусной терапии, которую на момент выявления опухоли получали лишь 16 (25,4%) пациентов, из них подавленная вирусная нагрузка ВИЧ была достигнута

лишь у 7 пациентов. При этом ВИЧ и ЛХ были выявлены одновременно также у 16 (25,4%) пациентов. Эти данные не только безусловно свидетельствуют о поздней диагностике заболевания, но и закономерно ставят перед клиницистами вопрос, не является ли дебют ВИЧ-ЛХ проявлением синдрома восстановления иммунной системы. Для ответа на этот вопрос недостаточно ограниченного объема ретроспективных сведений, необходимо проведение тщательного проспективного продолженного изучения особенностей протекания ВИЧ-инфекции и назначения АРТ у каждого пациента, как это сделали наши иностранные коллеги [24, 25, 31–34]. Вместе с тем у авторов статьи нет сомнений в том, что у части пациентов, включенных в исследование, в развитии ВИЧ-ЛХ решающее значение имели описываемые нами ранее патогенетические механизмы онкогенеза, в котором приняли участие вирусы, иммуносупрессия, увеличение количества и гиперактивация иммунокомпетентных клеток, ОИ и др. Необходимо дальнейшее комплексное изучение данной проблемы через призму этиологии и патогенеза лимфопролиферации, СВИС и роли онкогенных вирусов, включая ВЭБ.

Более половины случаев представляли пациенты, у которых в дебюте заболевания установлена IV стадия ВИЧ-ЛХ, однако у 22% пациентов устанавливали III стадию, а еще у 24% — II стадию. Распределение по стадиям ВИЧ-ЛХ (ранние/продвинутое) в целом не противоречит аналогичному у больных без ВИЧ-инфекции, однако I стадию онкологического заболевания не наблюдали ни у одного пациента. Кроме того, отмечена довольно высокая частота вовлечения вне лимфатических органов и систем (54% пациентов), при этом полиморфизм поражений определял клиническую кар-

тину при первичной диагностике, осложнял постановку диагноза и ухудшал реальные шансы на положительный исход заболевания. Генерализация опухоли подтверждалась и наличием симптомов интоксикации у 73%, осложнений опухолевого процесса у 37,5% (кахекия, сдавление спинного мозга с развитием пареза нижних конечностей, выпотной плеврит, выраженный болевой синдром).

Преобладающим гистологическим вариантом ВИЧ-ЛХ являлся нодулярный склероз (92%), так же как и в случаях ЛХ без ВИЧ, встречались и другие гистологические варианты лимфомы, что описывали ранее в своих исследованиях коллеги [13, 35].

Необходимо отметить, что противоопухолевое лечение по поводу ВИЧ-ЛХ получили не все пациенты (66,7%), в 21 случае лечение не назначалось по ряду объективных и, к сожалению, субъективных причин: количество CD4-лимфоцитов <50 клеток/мкл (3 больных), инфекционные осложнения и сочетания их, требующие проведения соответствующего лечения (15 больных), активное употребление психоактивных веществ (3 больных). В современных протоколах комплексной терапии пациентов с ВИЧ-ЛХ четко прописаны порядок и последовательность междисциплинарных действий (онколог, инфекционист) по назначению и продолжению АРТ в условиях иммуносупрессии, риска развития, при развившихся ОИ и по их профилактике, по назначению противоопухолевой терапии с описанием возможных причин ее отложить на короткий период времени, указаны наиболее частые потенциальные межлекарственные взаимодействия, которые необходимо учитывать лечащим врачам. Наиболее часто в качестве терапии 1-й линии назначался режим АВВД. При этом у 80% больных была достигнута полная ремиссия и полный метаболический ответ опухоли, в том числе у пациентов с распространенными стадиями и невысоким соматическим статусом, что позволяет

рекомендовать режим АВВД как оптимальный по эффективности и минимальный по токсичности. Части пациентам требовалось назначение химиотерапии 2-й и последующих линий, в том числе и высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией костного мозга у 4 пациентов. При этом большинство пациентов удовлетворительно переносили интенсивные курсы лечения на фоне профилактики инфекционных и неинфекционных осложнений заболевания и самой терапии.

Проведенная нами оценка связи продолжительности жизни и общей выживаемости пациентов с определенными ранее клиническими факторами прогноза заболевания подтвердила отрицательное влияние продвинутой стадии опухолевого процесса, осложнений ЛХ и ВИЧ-ассоциированной иммуносупрессии, плохого соматического статуса, количества оппортунистических и коинфекций, отсутствия противоопухолевого лечения и АРТ, возраста моложе 40 лет, поражений ЦНС.

Заключение. Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что ВИЧ-ЛХ является одним из частых гематологических злокачественных новообразований, которые чаще встречаются у ЛЖВ, тесно связанных патогенетическими механизмами развития ВИЧ-инфекции. Заболевание неоднородно по своим проявлениям, характеризуется большим полиморфизмом патогенетических и клинических особенностей и взаимосвязей. При диспансерном наблюдении ЛЖВ особое внимание необходимо уделять факторам неблагоприятного прогноза заболевания, своевременности назначения АРТ и оценке возможных рисков развития лимфопролиферативных заболеваний в рамках СВИС для увеличения продолжительности их выживания и качества жизни. Необходимы дальнейшие исследования в области патогенеза, ранней диагностики и эффективного лечения лимфом, ассоциированных с вирусом иммунодефицита человека.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ладная Н.Н., Покровский В.В., Соколова Е.В. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Российской Федерации в 2022 г. // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2023. Т. 3. С. 13–19. [Ladnaya N.N., Pokrovskij V.V., Sokolova E.V. Epidemic situation of HIV infection in the Russian Federation in 2022. *Epidemiology and infectious diseases. Current issues*, 2023, Vol. 3, pp. 13–19 (In Russ.)]. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2023.13.3.13-9>.
2. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>.
3. Каприн А.Д., Воронин Е.Е., Рассохин В.В., Розенберг В.Я. и др. Злокачественные новообразования, ассоциированные с ВИЧ-инфекцией. Проблемы и пути решения (проблемный очерк) // *Современная онкология*. 2021. Т. 23, № 3. С. 502–507. [Kaprin A.D., Voronin E.E., Rassokhin V.V., Rozenberg V.V., Nekrasova A.V., Falaleeva N.A., Ivanov S.A., Grivtsova L.Y. Malignant neoplasms associated with HIV infection. Problems and solutions (problem outline). *Journal of Modern Oncology*, 2021, Vol. 23, No. 3, pp. 502–507 (In Russ.)]. doi: [10.26442/18151434.2021.3.201041](https://doi.org/10.26442/18151434.2021.3.201041).

4. Пивник А.В., Вукович А.М., Кремнева Н.В. и др. Лимфома Ходжкина у ВИЧ-инфицированных пациентов // *Клин. онкогематология*. 2021. Т. 14, № 1. С. 63–68. [Pivnik A.V., Vukovich A.M., Kremneva N.V. et al. Hodgkin's lymphoma in HIV-infected patients. *Clinical oncology*, 2021, Vol. 14, No. 1, pp. 63–68 (In Russ.)]. doi: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-63-68.
5. Carbone A., Vaccher E., Ghoghini A. Hematologic cancers in individuals infected by HIV // *Blood*. 2022. Vol. 139, No. 7. P. 995–1012. doi: 10.1182/blood.2020005469.
6. Engels E.A., Pfeiffer R.M., Goedert J.J. et al. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980–2002 // *AIDS*. 2006. Vol. 20. P. 1645–1654. doi: 10.1097/01.aids.0000238411.75324.59.
7. 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. P. 187–194. doi: 10.1002/ijc.23487.
8. Patel P., Hanson D.L., Sullivan P.S. et al. 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. P. 728–736. doi: 10.7326/0003-4819-148-10-200805200-00005.
9. Hernandez-Ramirez R.U., Shiels M.S., Dubrow R., Engels E.A. Cancer risk in HIV-infected people in the USA from 1996 to 2012: a population based, registry-linkage study // *Lancet HIV*. 2017. Vol. 4. e495–e504. doi: 10.1016/S2352-3018(17)30125-X.
10. Robbins H.A., Shiels M.S., Pfeiffer R.M., Engels E.A. Epidemiologic contributions to recent cancer trends among HIV-infected people in the United States // *AIDS*. 2014. Vol. 28. P. 881–890. doi: 10.1097/QAD.000000000000163.
11. Berhan A., Bayleyegn B., Getaneh Z. HIV/AIDS Associated Lymphoma: Review // *Blood Lymphat Cancer*. 2022. Apr 29. Vol. 12. P. 31–45. doi: 10.2147/BLCTT.S361320.
12. Hernández-Walias F.J., Vázquez E., Pacheco Y., Rodríguez-Fernández J.M. et al. Risk, Diagnostic and Predictor Factors for Classical Hodgkin Lymphoma in HIV-1-Infected Individuals: Role of Plasma Exosome-Derived miR-20a and miR-21 // *Journal of Clinical Medicine*. 2020, Vol. 9, No. 3. P. 760. doi: 10.3390/jcm9030760.
13. Чекалов А.М., Попова М.О., Цыганков И.В., Рогачева Ю.А. и др. Эпидемиология и результаты терапии первой линии ВИЧ-ассоциированной лимфомы Ходжкина // *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова*. 2022. Т. 29, № 3. С. 65–73. [Chekalov A. M., Popova M.O., Tsygankov I.V., Rogacheva Yu.A., Volkov N.P., Lepik K.V., Demchenkova M.V., Schneider T.V., Kopeikina Yu.V., Medvedeva N.V., Zyuzgin I.S., Pavlyuchenko E.S., Levanov A.N., Myasnikov A.A., Kariagina E.V., Mikhailova N.B., Baykov V.V., Kulagin A.D. Epidemiology and results of the first line therapy for HIV-related Hodgkin lymphoma. *The Scientific Notes of Pavlov University*, 2022, Vol. 29, No. 3, pp. 65–73 (In Russ.)]. doi: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-65-73.
14. Ruiz M., Parsons C., Cole J. Characterization of HIV-associated Hodgkin's lymphoma in HIV-infected patients: a single-center experience // *J. Int. Assoc. Physicians AIDS Care (Chic)*. 2012. Vol. 11. P. 234–238. doi: 10.1177/1545109711431492.
15. Sorigüe M., Garcia O., Tapia G. et al. HIV-infection has no prognostic impact on advanced-stage Hodgkin lymphoma. *AIDS*. 2017. Vol. 31. P. 1445–1449. doi: 10.1097/QAD.0000000000001487.
16. Diez-Martin J.L., Balsalobre P., Re A. et al. Comparable survival between HIV+ and HIV- non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation // *Blood*. 2009. Vol. 113. P. 6011–6014. doi: 10.1182/blood-2008-12-195388.
17. Carbone A., Ghoghini A., Serraino D., Spina M., Tirelli U., Vaccher E. Immunodeficiency-associated Hodgkin lymphoma // *Expert Review of Hematology*. 2021. Vol. 14, No. 6. P. 547–559. doi: 10.1080/17474086.2021.1935851.
18. Verdu-Bou M., Tapia G., Hernandez-Rodriguez A., Navarro J.-T. Clinical and Therapeutic Implications of Epstein-Barr Virus in HIV-Related Lymphomas // *Cancers*. 2021. Vol. 13, No. 21. P. 5534. doi: 10.3390/cancers13215534.
19. Caccuri F., Messali S., Zani A., Campisi G. et al. HIV-1 mutants expressing B cell clonogenic matrix protein p17 variants are increasing their prevalence worldwide // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2022. Jul 5. Vol. 119, No. 27. e2122050119. doi: 10.1073/pnas.2122050119.
20. Carbone A., Ghoghini A., Caruso A., De Paoli P., Dolcetti R. The impact of EBV and HIV infection on the microenvironmental niche underlying Hodgkin lymphoma pathogenesis // *Int. J. Cancer*. 2017. Vol. 140. P. 1233–1245. <https://doi.org/10.1002/ijc.30473>.
21. Lang F., Pei Y., Lamplugh Z.L., Robertson E.S. Molecular Biology of EBV in Relationship to HIV/AIDS-Associated Oncogenesis // Meyers C. (eds) HIV/AIDS-Associated Viral Oncogenesis // *Cancer Treatment and Research*. 2019. Vol 177. Springer, Cham. doi: 10.1007/978-3-030-03502-0_4.
22. Dandachi D., Morón F. Effects of HIV on the Tumor Microenvironment. In: Birbrair, A. (eds) Tumor Microenvironment // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2020. Vol. 1263. Springer, Cham. doi: 10.1007/978-3-030-44518-8_4.
23. Navarro J.-T., Moltó J., Tapia G., Ribera J.-M. Hodgkin Lymphoma in People Living with HIV // *Cancers*. 2021. Vol. 13, No. 17. P. 4366. doi: 10.3390/cancers13174366.
24. Biggar R.J., Jaffe E.S., Goedert J.J. et al. Hodgkin lymphoma and immunodeficiency in persons with HIV/AIDS // *Blood*. 2006. Vol. 108. P. 3786–3791. doi: 10.1182/blood-2006-05-024109.
25. Ruperto L.R. et al. Autoimmunity and HIV infection // *Translational Autoimmunity*. Vol. 3, Ch. 7. P. 141–167. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-85415-3.00015-5>.
26. Беляков Н.А., Трофимова Т.Н., Боева Е.В., Семенова М.Д. Современное звучание проблемы синдрома восстановления иммунитета на фоне АРВТ // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2018. Т. 10, № 2. С. 14–27. [Belyakov N.A., Trofimova T.N., Boeva E.V.,

- Semenova M.D. The present day perception of the problem of immune restoration of upon ART. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2018, Vol. 10, No. 2, pp. 14–27 (In Russ.). <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2018-10-2-14-27>.
27. Bohlius J., Schmidlin K., Boué F., Fätkenheuer G., May M., Caro-Murillo A.M., Mocroft A., Bonnet F., Clifford G., Papanizos V. et al. HIV-1-Related Hodgkin Lymphoma in the Era of Combination Antiretroviral Therapy: Incidence and Evolution of CD4+ T-Cell Lymphocytes // *Blood*. 2011. Vol. 117. P. 6100–6108. doi: 10.1182/blood-2010-08-301531.
28. Re A., Cattaneo C., Rossi G. HIV and Lymphoma: From Epidemiology to Clinical Management. *Mediterr // J. Hematol. Infect. Dis.* 2019. Vol. 11. e2019004. doi: 10.4084/MJHID.2019.004.
29. Carbone A., Gloghini A. HIV-Associated Lymphoid Disorders // Molina T.J. (eds) *Hematopathology. Encyclopedia of Pathology*. Springer, Cham, 2020. doi: 10.1007/978-3-319-95309-0_3840.
30. Kimani S.M., Painschab M.S., Horner M.-J., Muchengeti M., Fedoriv Y., Shiels M.S., Gopal S. Epidemiology of Haematological Malignancies in People Living with HIV // *Lancet HIV*. 2020. Vol. 7. e641–e651. doi: 10.1016/S2352-3018(20)30118-1.
31. Kowalkowski M.A., Mims M.P., Amiran E.S., Lulla P., Chiao E.Y. Effect of immune reconstitution on the incidence of HIV-related Hodgkin lymphoma // *PLoS One*. 2013 Oct 2. Vol. 8, No. 10. e77409. doi: 10.1371/journal.pone.0077409.
32. Kowalkowski M.A., Mims M.A., Day R.S., Du X.L., Chan W., Chiao E.Y. Longer duration of combination antiretroviral therapy reduces the risk of Hodgkin lymphoma: A cohort study of HIV-infected male veterans // *Cancer Epidemiol.* 2014. Aug. Vol. 38, No. 4. P. 386–392. doi: 10.1016/j.canep.2014.05.009.
33. Choe P.G., Park J., Park W.B., Kim T.M. et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome versus non-immune reconstitution inflammatory syndrome lymphoma in HIV patients on antiretroviral therapy // *Int. J. STD AIDS*. 2016 Oct. Vol. 27, No. 11. P. 1013–1015. doi: 10.1177/0956462416630908.
34. Gopal S., Patel M.R., Achenbach C.J., Yanik E.L. et al. Lymphoma immune reconstitution inflammatory syndrome in the center for AIDS research network of integrated clinical systems cohort // *Clin. Infect Dis*. 2014. Jul 15. Vol. 59, No. 2. P. 279–286. doi: 10.1093/cid/ciu270.
35. Mani H., Jaffe E.S. Hodgkin lymphoma: an update on its biology with new insights into classification // *Clin. Lymphoma Myeloma*. 2009. Vol. 9. P. 206–216. doi: 10.3816/CLM.2009.n.042.
36. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Cancer in People with HIV. Version 1. 2024. November 7, 2023.
37. Besson C., Lancar R., Prevot S. et al. High risk features contrast with favorable outcomes in HIV-associated Hodgkin lymphoma in the modern cART era, ANRS CO16 LYMPHOVIR cohort // *Clin. Infect Dis* 2015. Vol. 61. P. 1469–1475. doi: 10.1093/cid/civ627.
38. Shah B.K., Subramaniam S., Peace D., Garcia C. HIV-associated primary bone marrow Hodgkin's lymphoma: a distinct entity? // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. P. 459–460. doi: 10.1200/JCO.2010.28.3077.
39. O'Neill A., Mikesch K., Fritsch K. et al. Outcomes for HIV-positive patients with primary central nervous system lymphoma after high-dose chemotherapy and auto-SCT // *Bone Marrow Transplant*. 2015. Vol. 50. P. 999–1000. doi: 10.1038/bmt.2015.18.
40. Glaser S.L., Clarke C.A., Gulley M.L. et al. Population-based patterns of human immunodeficiency virus-related Hodgkin lymphoma in the Greater San Francisco Bay Area, 1988–1998 // *Cancer*. 2003. Vol. 98. P. 300–309. doi: 10.1002/cncr.11459.
41. Montoto S., Shaw K., Okosun J. et al. HIV status does not influence outcome in patients with classical Hodgkin lymphoma treated with chemotherapy using doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine in the highly active antiretroviral therapy era // *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30. P. 4111–4116. doi: 10.1200/JCO.2011.41.4193.
42. 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. P. 274–281. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0865.
43. Hessel N.A., Pipkin S., Schwarz S. et al. The impact of highly active antiretroviral therapy on non-AIDS-defining cancers among adults with AIDS // *Am. J. Epidemiol.* 2007. Vol. 165. P. 1143–1153. doi: 10.1093/aje/kwm017.
44. Hoffmann C., Chow K.U., Wolf E. et al. Strong impact of highly active antiretroviral therapy on survival in patients with human immunodeficiency virus-associated Hodgkin's disease // *Br. J. Haematol.* 2004. Vol. 125. P. 455–462. doi: 10.1111/j.1365-2141.2004.04934.x.
45. Демина Е.А., Тумян Г.С., Моисеева Т.Н., Михайлова Н.Б. и др. Лимфома Ходжкина. Клинические рекомендации // *Современная онкология*. 2020. Т. 22, № 2. С. 6–33. [Demina E.A., Tumyan G.S., Moiseeva T.N., Mihajlova N.B. et al. Hodgkin's lymphoma. *Clinical recommendations. Modern oncology*, 2020, Vol. 22, No. 2, pp. 6–33. doi: 10.26442/18151434.2020.2.200132 (In Russ.).]
46. Клинические рекомендации «ВИЧ-инфекция у взрослых». МЗ РФ. М., 2020. [Clinical guidelines «HIV infection in adults». MZ RF. Moscow, 2020 (In Russ.).]
47. Демина Е.А. *Руководство по лечению лимфомы Ходжкина*. 2-е изд., доп. М.: изд-во ООО «Рекламное агентство «Ре Медиа», 2021. 96 с.: ил. [Demina E.A. *Hodgkin's Lymphoma Treatment Guide*. 2nd ed., add. Moscow: izd-vo ООО «Рекламное агентство «Re Media», 2021. 96 s.: il. (In Russ.).]
48. Аббасбейли Ф.М., Феденко А.А., Зейналова П.А. и др. Клинические возможности проточной цитометрии при лимфоме Ходжкина // *Онкогематология*. 2023. Т. 18, № 3. С. 70–77. [Abbasbeyli F.M., Fedenko A.A., Zeinalova P.A. et al. Clinical possibilities of flow cytometry in Hodgkin's lymphoma. *Oncohematology*, 2023, Vol. 18, No. 3, pp. 70–77 (In Russ.).] doi: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-70-77.

49. Coghill A.E., Shiels M.S., Suneja G., Engels E.A. Elevated cancerspecific mortality among HIV-infected patients in the United States // *J. Clin. Oncol.* 2015. Vol. 33. P. 2376–2383. doi: 10.1200/JCO.2014.59.5967.
50. Marcus J.L., Chao C., Leyden W.A. et al. Survival among HIV-infected and HIV-uninfected individuals with common non-AIDS-defining cancers // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015. Vol. 24. P. 1167–1173. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-1079.
51. Suneja G., Lin C.C., Simard E.P. et al. Disparities in cancer treatment among patients infected with the human immunodeficiency virus // *Cancer.* 2016. Vol. 122. P. 2399–2407. doi: 10.1002/cncr.30052.
52. Olszewski A.J., Castillo J.J. Outcomes of HIV-associated Hodgkin lymphoma in the era of antiretroviral therapy // *AIDS.* 2016. Vol. 30. P. 787–796. doi: 10.1097/QAD.0000000000000986.
53. Han X., Jemal A., Hulland E. et al. HIV infection and survival of lymphoma patients in the era of highly active antiretroviral therapy // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017. Vol. 26. P. 303–311. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0595.
54. Xicoy B., Ribera J.M., Miralles P. et al. Results of treatment with doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine and highly active antiretroviral therapy in advanced stage, human immunodeficiency virus-related Hodgkin's lymphoma // *Haematologica.* 2007. Vol. 92. P. 191–198. doi: 10.3324/haematol.10479.
55. Spina M., Gabarre J., Rossi G. et al. Stanford V regimen and concomitant HAART in 59 patients with Hodgkin disease and HIV infection // *Blood.* 2002. Vol. 100. P. 1984–1988. doi: 10.1182/blood-2002-03-0989.
56. Hartmann P., Rehwald U., Salzberger B. et al. BEACOPP therapeutic regimen for patients with Hodgkin's disease and HIV infection // *Ann. Oncol.* 2003. Vol. 14. P. 1562–1569. doi: 10.1093/annonc/mdg408.
57. Hentrich M., Berger M., Wyen C. et al. Stage-adapted treatment of HIV-associated Hodgkin lymphoma: results of a prospective multicenter study // *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30. P. 4117–4123. doi: 10.1200/JCO.2012.41.8137.
58. Rubinstein P.G., Moore P.C., Bimali M. et al. Brentuximab vedotin with AVD for stage II-IV HIV-related Hodgkin lymphoma (AMC 085): phase 2 results from an open-label, single arm, multicentre phase 1/2 trial // *Lancet Haematol.* 2023. Vol. 10. P. e624–e632. doi: 10.1016/S2352-3026(23)00157-6.
59. Ковальская В.Ю., Фалалева Н.А., Терехова А.Ю., Даниленко А.А., Богатырева Т.И. Опыт лечения лимфомы Ходжкина, протекающей на фоне ВИЧ // *Российский журнал персонализированной медицины.* 2023. Vol. 3, No. 5. P. 60–73. EDN: BBVLLV. [Kovalskaya V.Yu., Falaleeva N.A., Terekhova A.Yu., Danilenko A.A., Bogatyreva T.I. Experience in the treatment of Hodgkin's lymphoma associated with HIV. *Russian Journal for Personalized Medicine*, 2023, Vol. 3, No. 5, pp. 60–73 (In Russ.).] doi: 10.18705/2782-3806-2023-3-5-60-73].
60. Ezzat H.M., Cheung M.C., Hicks L.K. et al. Incidence, predictors and significance of severe toxicity in patients with human immunodeficiency virus-associated Hodgkin lymphoma // *Leuk. Lymphoma.* 2012. Vol. 53. P. 2390–2396. doi: 10.3109/10428194.2012.697560.
61. Rubinstein P.G., Moore P.C., Rudek M.A. et al. Brentuximab vedotin with AVD shows safety, in the absence of strong CYP3A4 inhibitors, in newly diagnosed HIV-associated Hodgkin lymphoma // *AIDS.* 2018. Vol. 32. P. 605–611. doi: 10.1097/QAD.0000000000001729.
62. Spitzer T.R., Ambinder R.F., Lee J.Y. et al. Dose-reduced busulfan, cyclophosphamide, and autologous stem cell transplantation for human immunodeficiency virus-associated lymphoma: AIDS Malignancy Consortium study 020 // *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2008. Vol. 14. P. 59–66. doi: 10.1016/j.bbmt.2007.03.014.
63. Diez-Martin J.L., Balsalobre P., Re A. et al. Comparable survival between HIV+ and HIV- non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation // *Blood.* 2009. Vol. 113. P. 6011–6014. doi: 10.1182/blood-2008-12-195388.
64. Balsalobre P., Diez-Martin J.L., Re A. et al. Autologous stem-cell transplantation in patients with HIV-related lymphoma // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. P. 2192–2198. doi: 10.1200/JCO.2008.18.2683.
65. Alvarnas J.C., Le Rademacher J., Wang Y. et al. Autologous hematopoietic cell transplantation for HIV-related lymphoma: results of the BMT CTN 0803/AMC 071 trial // *Blood.* 2016. Vol. 128. P. 1050–1058. doi: 10.1182/blood-2015-08-664706.
66. Ambinder R.F., Wu J., Logan B. et al. Allogeneic hematopoietic cell transplant for HIV patients with hematologic malignancies: The BMT CTN-0903/AMC-080 Trial // *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2019. Vol. 25. P. 2160–2166. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.06.033>.
67. Okusun J., Warbey V., Shaw K. et al. Interim fluoro-2-deoxy-D-glucose-PET predicts response and progression-free survival in patients with Hodgkin lymphoma and HIV infection // *AIDS.* 2012. Vol. 26. P. 861–865. doi: 10.1097/QAD.0b013e32835213b1.
68. Danilov A.V., Li H., Press O.W. et al. Feasibility of interim positron emission tomography (PET)-adapted therapy in HIV-positive patients with advanced Hodgkin lymphoma (HL): a sub-analysis of SWOG S0816 Phase 2 trial // *Leuk. Lymphoma.* 2017. Vol. 58. P. 461–465. doi: 10.1080/10428194.2016.1201573.
69. Cheson B.D., Pfistner B., Juweid M.E., Gascoyne R.D. et al. International Harmonization Project on Lymphoma. Revised response criteria for malignant lymphoma // *J. Clin. Oncol.* 2007. Feb 10. Vol. 25, No. 5. P. 579–586. doi: 10.1200/JCO.2006.09.2403.

Поступила в редакцию / Received by the Editor: 25.01.2024 г.

Авторство: все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Вклад в концепцию и план исследования — В. В. Рассохин, А. В. Некрасова. Вклад в сбор данных — В. В. Рассохин, А. В. Некрасова. Вклад в анализ данных и выводы — В. В. Рассохин, А. В. Некрасова. Вклад в подготовку рукописи — В. В. Рассохин, А. В. Некрасова.

Сведения об авторах:

Рассохин Вадим Владимирович — доктор медицинских наук, профессор федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; заведующий лабораторией хронических вирусных инфекций отдела экологической физиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины»; ведущий научный сотрудник федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера»; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: ras-doc@mail.ru; ORCID 0000–0002–1159–0101; SPIN 3390–9457;

Некрасова Анастасия Викторовна — кандидат медицинских наук, врач онколог государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Московский многопрофильный клинический центр „Коммунарка“» Департамента здравоохранения города Москвы; 142770, Москва, п. Коммунарка, ул. Сосенский Стан, д. 8, с. 3; e-mail: 9095842005onco@mail.ru; ORCID 0000–0002–0016–2531.