

ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

LYMPHOID TUMORS

Лимфома Ходжкина у ВИЧ-инфицированных пациентов

Hodgkin's Lymphoma in HIV-Infected Patients

*А.В. Пивник¹, А.М. Вукович², Н.В. Кремнева¹,
М.Г. Дубницкая¹, А.В. Цахилова¹*

*AV Pivnik¹, AM Vukovich², NV Kremneva¹,
MG Dubnitskaya¹, AV Tsakhilova¹*

¹ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ», ш. Энтузиастов, д. 86, Москва, Российская Федерация, 111123

¹ AS Loginov Moscow Clinical Scientific Center, 86 Entuziastov sh., Moscow, Russian Federation, 111123

²ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, Российская Федерация, 119991

² IM Sechenov First Moscow State Medical University, 8 bld. 2 Trubetskaya str., Moscow, Russian Federation, 119991

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Цель. Оценить клинико-лабораторные особенности уникальной категории больных с сочетанием ВИЧ-инфекции, гепатита С или В и лимфомы Ходжкина (ЛХ).

Aim. To assess clinical and laboratory characteristics of the unique category of HIV-positive patients with hepatitis C or B co-infection combined with Hodgkin's lymphoma (HL).

Материалы и методы. В статье представлены данные о 85 больных с ВИЧ-инфекцией и ЛХ, которые наблюдались в отделении гематологии и вторичных иммунодефицитных заболеваний ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ с 2002 по 2019 г. (отсутствуют данные за 2008–2010 гг.). Распределение заболевших по полу было примерно равное, медиана возраста пациентов составила 35 лет (диапазон 20–74 года).

Materials & Methods. The paper provides data on 85 HIV-positive patients with HL followed-up at the Department of Hematology and Secondary Immunodeficiencies of the AS Loginov Moscow Clinical Scientific Center from 2002 to 2019 (data on 2008–2010 are not available). The distribution of patients by sex was approximately equal, median age was 35 years (range 20–74 years).

Результаты. Гистологический вариант ЛХ — преимущественно смешанно-клеточный с большим числом положительных тестов на вирус Эпштейна—Барр. Более 80 % пациентов с сопутствующей ВИЧ-инфекцией поступали с III–IV стадией ЛХ. Большинство из них получали высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ) еще до постановки диагноза ЛХ. Отличительной особенностью ВИЧ-инфицированных пациентов с ЛХ было высокое (в сравнении с больными с ВИЧ-инфекцией и другими вариантами лимфом) содержание лимфоцитов CD4+. Этот феномен рассматривается в рамках воспалительного синдрома восстановления иммунитета (ВСВИ). Разгадка этого феномена, возможно, положит начало решению проблемы возникновения и развития ЛХ. Вирусная нагрузка была умеренной или неопределяемой. Коинфицирование вирусами гепатита С и/или В имело место у 95 % больных. Противовирусная терапия по поводу сопутствующего гепатита С назначалась одновременно с ВААРТ. Все больные получали противоопухолевое лечение по программам ABVD, BEACOPP-14, BEACOPP-escalated, DHAP, ESHAP. По показаниям назначалась лучевая терапия. ВААРТ и препараты прямого действия при гепатите С принимались одновременно с противоопухолевым лечением. Тяжелых побочных реакций не наблюдалось. Летальность в группе больных с ЛХ и сопутствующими ВИЧ-инфекцией и/или вирусными гепатитами еще до начала про-

Results. Histological HL variant is predominantly mixed-cell with many positive tests for Epstein-Barr virus. More than 80 % of patients with concomitant HIV infection were admitted to the AS Loginov Center with HL stage III/IV. Most of them received highly active anti-retroviral therapy (HAART) before HL diagnosis. The distinguishing feature of HIV-positive patients with HL appeared to be high (as compared to HIV patients with other lymphoma variants) CD4+ lymphocyte count. This phenomenon is considered within the framework of immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS). A clue to this phenomenon may lay the foundation in addressing the issue of lymphoma genesis and development. Viral load was moderate and undetectable. Hepatitis C and/or B co-infection was identified in 95 % of patients. Antiviral therapy for concomitant hepatitis C was administered concurrent with HAART. All patients received ABVD, BEACOPP-14, BEACOPP-escalated, DHAP, ESHAP antitumor regimens. Radiotherapy was used if necessary. In hepatitis C HAART and direct-acting drugs were administered concurrent with chemotherapy. No severe adverse reactions were observed. Even before starting antitumor treatment of HL patients with concomitant HIV and/or hepatitis viral infections, mortality was 8 %. But in the group of patients with the same co-infections who received HL chemotherapy, mortality was 10 %. The cause of death was HL stage IVB with viral liver cirrhosis, agranulocytosis, and sepsis.

тивоопухолевого лечения ЛХ составила 8 %. В группе больных с такой комбинацией сопутствующих вирусных инфекций, но получавших тивоопухолевою терапию по поводу ЛХ, летальность была 10 %. Причиной смерти служила IVB стадия ЛХ в сочетании с вирусным циррозом печени, агранулоцитозом и сепсисом.

Заключение. Неизлечимые в прошлом заболевания, такие как ЛХ и гепатит С, сегодня удается излечить. Нарушенный иммунитет при ВИЧ-инфекции можно успешно стабилизировать с помощью ВААРТ.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, ВИЧ-инфекция, воспалительный синдром восстановления иммунитета (ВСВИ).

Получено: 4 апреля 2020 г.

Принято в печать: 9 ноября 2020 г.

Для переписки: Александр Васильевич Пивник, д-р мед. наук, профессор, ш. Энтузиастов, д. 86, Москва, Российская Федерация, 111123; тел.: +7(906)065-99-32; e-mail: pivnikav@gmail.com

Для цитирования: Пивник А.В., Вукович А.М., Кремнева Н.В. и др. Лимфома Ходжкина у ВИЧ-инфицированных пациентов. Клиническая онкогематология. 2021;14(1):63–8.

DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-63-68

Conclusion. Diseases considered incurable in the past, such as HL and hepatitis C, can be healed today. Compromised immunity of HIV-positive patients can be successfully stabilized with HAART.

Keywords: Hodgkin's lymphoma, HIV infection, immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS).

Received: April 4, 2020

Accepted: November 9, 2020

For correspondence: Prof. Aleksandr Vasilevich Pivnik, MD, PhD, 86 Entuziastov sh., Moscow, Russian Federation, 111123; Tel.: +7(906)065-99-32; e-mail: pivnikav@gmail.com

For citation: Pivnik AV, Vukovich AM, Kremneva NV, et al. Hodgkin's Lymphoma in HIV-Infected Patients. Clinical oncohematology. 2021;14(1):63–8. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-63-68

ВВЕДЕНИЕ

Лимфома Ходжкина (ЛХ; болезнь Ходжкина, лимфогранулематоз) — заболевание, включающее классическую ЛХ и нодулярную ЛХ с лимфоидным преобладанием (парагранулема). Классическая ЛХ — моноклональная опухоль, субстратом которой являются клетки Березовского—Рид—Штернберга (БРШ) и клетки Ходжкина, которые происходят из В-клеток герминативного центра фолликулов. Они составляют около 1 % всей опухолевой массы, которая состоит из реактивных неопухолевых Т- и В-лимфоцитов с примесью гранулоцитов и макрофагов. Определены гистологические варианты ЛХ: лимфоидное преобладание, смешанно-клеточный вариант, нодулярный склероз, лимфоидное истощение. Позже нодулярный вариант был разделен на первый и второй типы. При первом типе небольшое число клеток БРШ распределяется рассеянно в гистологическом препарате. Прогноз болезни благоприятный. При втором типе варианта с нодулярным склерозом опухолевые клетки образуют синцитий. Прогноз неблагоприятный. Гиперэозинофилия в препарате также свидетельствует о неблагоприятном прогнозе.

Впервые ЛХ описана у 6 пациентов в 1832 г. Томасом Ходжкиным как «заболевание, при котором поражаются лимфатические узлы и селезенка». Спустя 23 года С. Уилкс назвал это состояние болезнью Ходжкина, изучив описанные Т. Ходжкиным наблюдения и добавив к ним 11 собственных [1]. Термин «лимфогранулематоз» введен в 1904 г. на VII съезде патологов в Вене, и долгое время процесс дифференцировался с туберкулезом. В 1971 г. на конференции в Ann Arbor

принята классификация лимфом от I до IV стадии с наличием клинических симптомов интоксикации (В) и без таковых (А). В 1988 г. в Costwolds приняты дополнения: массивная опухоль (bulky) X и буквенное отображение пораженных органов (S — spleen, H — hepatic и др.) [2]. В классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2001 г. утверждено название «лимфома Ходжкина». Позже выделена нодулярная ЛХ с лимфоидным преобладанием (парагранулема), при которой требуется добавление ритуксимаба к схемам полихимиотерапии (ПХТ), которые могут отличаться от разработанных для ЛХ [3]. При иммуногистохимическом исследовании выделены базовые маркеры ЛХ: CD30, CD25, CD15. До 70 % больных оказались носителями вируса Эпштейна—Барр (ВЭБ). Проблема онкогенеза ВЭБ при лимфомах интенсивно изучается, однако до сих пор она не решена [4].

Общепринятыми схемами лечения ЛХ признаны ABVD, AVD, BEACOP-14, BEACOPP-escalated, DHAP, ESHAP. У части больных используется трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток на этапе консолидации после высокодозной ПХТ, чаще при рецидивах/рефрактерном течении опухоли. Перед началом ПХТ молодым мужчинам предлагается криоконсервация спермы, а женщинам — криоконсервирование яйцеклеток.

Недавно появилось два препарата, нацеленных на группу пациентов с рецидивами и рефрактерным течением опухоли. Это иммуноконъюгат брентуксимаб ведотин и ингибитор контрольных иммунных точек (анти-PD-1) ниволумаб [5, 6].

Лучевая терапия в сочетании с ПХТ в настоящее время ограничена случаями с массивной опухолью или

не используется вовсе. Это продиктовано развитием вторичных опухолей в зонах облучения: аденокарциномы щитовидной железы, молочной железы, рака легкого, желудка, кишечника. Кроме того, описаны вторичные острые миелобластные лейкозы, постлучевой гипотиреоз с гиперлипидемией и поражением клапанного аппарата сердца, пневмосклероз [7, 8].

Клинический опыт и многолетние наблюдения за больными с ЛХ позволяют нам отметить некоторые особенности характера и личности пациентов, а также их родителей. Пациентов нередко отличает упрямство, эгоцентризм с признаками эмоциональной анестезии.

Известно, что короткие пептиды, на которые расщепляются глобиновые цепи гемоглобина, имеют свойства нейропептидов, в частности вызывающих зимнюю спячку у медведей [9]. В 1996 г. в статье А.В. Пивника с коллективом биохимиков, занимающихся пептидами млекопитающих, доложено о выявлении коротких фрагментов α -цепи гемоглобина в отличие от нормы или встречающихся при других патологических состояниях (черепно-мозговых травмах, инсульте) [10]. Предполагалось, что именно эти короткие пептиды α -цепей гемоглобина, состоящие из 30 аминокислотных остатков, обуславливают особенности личности больных ЛХ. Однако через 20 лет в сообщении коллектива авторов, в т. ч. биохимика О.Н. Яцкина, представлены результаты пересмотра исходных данных, согласно которым из-за технических погрешностей при проведении реакции образование коротких пептидов α -цепей у больных ЛХ не подтвердилось [9]. Тем не менее обсуждение некоторых характерологических психологических особенностей больных ЛХ с психологом Н.И. Непомнящей и психиатром Ю.В. Валентиком позволило прийти к заключению о том, что характер личности больного ЛХ изменяется, о чем сказано выше. Психиатры отмечают пограничные состояния и достоверное увеличение случаев истинной шизофрении среди пациентов с ЛХ [11].

Согласно системе стадирования, принятой в Ann Arbor (1971), вовлечение костного мозга квалифицируется как IV стадия распространения опухоли. Однако костный мозг относится, естественно, к системе кроветворения и стадия должна обозначаться как III (личная точка зрения авторов). Поражение костного мозга не относится к факторам риска. Трепанобиопсия при первичной диагностике ЛХ не выполняется, но в случае рецидива эта процедура обязательна. Вовлечение костного мозга у первичных больных ЛХ по данным двусторонней трепанобиопсии подтверждается только в 12–14 % случаев [1, 12]. По результатам позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), совмещенной с компьютерной томографией (КТ), вовлечение костного мозга регистрируется значительно чаще — у 54 % пациентов [13].

Исследования полиморфизма генов DRB1 и Cw, кодирующих HLA на поверхности лимфоцитов CD4+, выявили генетические структуры, повышающие риск заболевания ЛХ и взаимосвязанные с характером ответа на лечение и риском возникновения рецидива. Наличие генов Cw7 и DRB1*11 повышает риск заболеть ЛХ независимо от возраста пациента,

а ген DRB1*01 снижает этот риск в молодом возрасте. Вариант гена DRB1*04 связан с положительным влиянием на проводимую ПХТ, гены DRB1*14 и DRB1*08 — с формированием у больных рефрактерности к первой линии противоопухолевого лечения ЛХ [14].

Термин «неходжкинские лимфомы» явно устарел. Он использовался в то время, когда морфология ЛХ уже была хорошо охарактеризована, а проблема лимфом в целом находилась на этапе, когда сравнительно-морфологический принцип диагностики злокачественных лимфатических опухолей полностью уступил свои позиции иммуноморфологическому принципу (иммунофенотипирование, иммуногистохимия). К настоящему времени лимфомы охарактеризованы гораздо полнее и глубже, знания о них постоянно пополняются новыми сведениями, а ЛХ в этой категории злокачественных опухолей — одна из неотъемлемых органических составляющих. Термин «неходжкинские лимфомы» не всегда используется в научных публикациях. В качестве серьезного подтверждающего примера, совпадающего с нашим мнением, может послужить публикация S.H. Swerdlow и соавт. [15].

Настоящая работа отражает клинический опыт одного специализированного гематологического отделения, где с 2002 г. наблюдаются пациенты с ВИЧ-ассоциированной ЛХ. В этой связи представляем небольшую, но важную, на наш взгляд, историческую справку.

В 1981 г. появились первые сообщения о необычных случаях развития пневмоцистной пневмонии и саркомы Капоши у гомосексуальных мужчин в США. Исследования показали, что пневмоцистная пневмония, цитомегаловирусная инфекция и другие, известные как оппортунистические, инфекции развивались в условиях резкого снижения лимфоцитов CD4+ при норме около 1000 клеток в 1 мкл крови до уровня 200/мкл и ниже. Интенсивные исследования французских (Люк Антуан Монтанье и соавт.) и американских (Роберт Галло и соавт.) авторов позволили выявить РНК-содержащий вирус, названный в последствии вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), а заболевание, которое он вызывает, — синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД). Это открытие увенчалось присуждением Нобелевской премии Люку Антуану Монтанье, Харальду цур Хаузену, Франсуазе Барре-Синусси [16].

С 1981 по 2017 г. в мире зафиксировано 75,7 млн ВИЧ-инфицированных, из них умерло 32,7 млн человек. ВОЗ сообщает, что в 2018 г. в мире насчитывалось 38 млн ВИЧ-инфицированных лиц, а 690 000 больных умерли [17]. Согласно данным национального руководства, за 2019 г. в нашей стране зарегистрировано 1 041 040 случаев ВИЧ-инфекции [18].

ВИЧ — РНК-содержащий вирус иммунодефицита человека, поражающий лимфоциты CD4+, моноциты, макрофаги, клетки Лангерганса, дендритные клетки, клетки микроглии. Все перечисленные клетки имеют на своей поверхности рецепторы CXCR4 и CCR5, с помощью которых вирус проникает в клетку [19].

СПИД — IVB стадия вторичных заболеваний по классификации В.В. Покровского [18] — комплекс известных заболеваний, возникающих в условиях стойкого CD4+ лимфоцитоза, вызванного ВИЧ.

Вирус передается биологическими жидкостями. В России главный путь инфицирования — внутривенное введение психотропных средств группой лиц одним шприцем. Второй путь инфицирования — гетеросексуальный незащищенный секс и последний — гомосексуальная передача мужчинами [18]. Современное лечение, принятое повсеместно, предусматривает использование общепринятой высокоактивной комбинации антиретровирусных препаратов (высокоактивная антиретровирусная терапия — ВААРТ) пожизненно [20]. Репликация вируса сдерживается до уровня, когда вирус в крови практически перестает определяться (≤ 25 копий/мл), т. е. следует иметь в виду, что пациент остается источником возможного заражения. Основной резервуар ВИЧ — семенная жидкость. Сперматозоиды свободны от ВИЧ, что обеспечивает безопасное оплодотворение отмытыми от семенной жидкости сперматозоидами в специальных ЭКО-центрах.

ВИЧ проникает в Т-лимфоциты через специальный рецептор CXCR4 или CCR5, обнаруживающийся у 80 % жителей планеты. У 15 % людей происходит мутация гена CCR5-Δ32 в рецепторе, которая делает лимфоциты CD4+ закрытыми для проникновения ВИЧ. Субъекты с мутацией этого гена называются элитными донорами. Именно такой донор был использован для аллогенной трансплантации больному острым миелобластным лейкозом и ВИЧ на этапе консолидации полученного эффекта. Пациент находился в полной ремиссии острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) и был избавлен от ВИЧ-инфекции («берлинский пациент»). Однако совсем недавно он умер от рецидива ОМЛ [21, 22].

ВИЧ-инфекция до 1996 г., когда ВААРТ впервые была внедрена в клиническую практику, способствовала увеличению заболеваемости агрессивными лимфомами (лимфомой Беркитта, диффузной В-крупноклеточной лимфомой, плазмобластной лимфомой) в 168 раз. ЛХ встречалась в 8 % случаев. На фоне ВААРТ заболеваемость агрессивными лимфомами и ангиосаркомой Капоши снизилась во много раз, а заболеваемость ЛХ, напротив, увеличилась до 17 % [23]. Это объясняется повышением числа Т-клеток CD4+, которые в т. ч. формируют ЛХ. Феномен увеличения количества заболевших ЛХ при ВИЧ-инфекции, который совпадает с ростом числа лимфоцитов CD4+ на фоне ВААРТ, можно отнести к воспалительному синдрому восстановления иммунитета (ВСВИ). Он описан при туберкулезе, грибковых инфекциях, опоясывающем лишае (*herpes zoster*) [24–26].

Этот феномен чрезвычайно важен с точки зрения объяснения патогенеза ЛХ. Необходимы четкие знания о специфичности и чувствительности Т-клеточной реакции при образовании гранулемы. Разгадка этого феномена может пролить свет на возможную расшифровку патогенетических механизмов возникновения и развития ЛХ в общей популяции без ВИЧ-инфекции.

Таким образом, ВИЧ-ассоциированные крупноклеточные лимфомы и, прежде всего, ЛХ представляют серьезную и актуальную проблему в современной клинической медицине. Парадоксальность ситуации заключается в том, что современная ВААРТ не коррелирует с уменьшением количества

больных ЛХ. Иными словами, у пациентов с эффективно проведенной ВААРТ риск заболеть ЛХ увеличивается [27].

Все это послужило основанием запланировать и провести ретроспективный анализ собственных клинических наблюдений пациентов с ЛХ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией ($n = 85$).

Цель настоящего исследования — оценить клинико-лабораторные данные категории пациентов с сочетанием ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов и ЛХ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2002 по 2019 г. мы наблюдали 85 больных с ВИЧ-инфекцией, ЛХ и сопутствующим гепатитом С и/или В. По техническим причинам из анализа исключены данные за 2008–2010 гг. Таким образом, в исследование включено 85 больных в возрасте 20–74 года (медиана 35 лет). Мужчин было 69 %.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведена ретроспективная оценка клинического течения и результатов лабораторных исследований у 85 больных с ВИЧ-инфекцией, ЛХ и сопутствующим гепатитом С и/или В, наблюдавшихся с 2002 по 2019 г. в ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ.

При иммуногистохимическом исследовании биоптатов опухоли ВЭБ-положительными оказались 60 (70 %) больных. Коинфекция вирусами гепатита С и/или В выявлена у 81 (95 %) больного ЛХ. Уровень лимфоцитов CD4+ до начала противоопухолевого лечения ЛХ составил около 400/мкл, а вирусная нагрузка оказалась выше 100 000 копий/мл. До начала ПХТ умерло 7 больных. Эти пациенты поступили с IVB стадией ЛХ, массивными опухолевыми поражениями, В-симптомами и умерли от прогрессирования самой опухоли и оппортунистических инфекций.

Лечение проводилось по международно принятым схемам ПХТ: 6 курсов АВВД, 6 курсов ВЕАСОРР-14, 6 курсов ВЕАСОРР-escalated с последующей лучевой терапией или без таковой. Всем без исключения больным назначалась ВААРТ одновременно с противоопухолевым лечением. В случаях сочетания ЛХ, ВИЧ-инфекции и гепатита В и/или С проводится одновременное лечение всех трех заболеваний. В случае гепатита С используются препараты прямого действия внутрь на 12 нед. с достижением полной эрадикации вируса у 96 % пациентов. После окончания ПХТ уровень лимфоцитов CD4+ повысился до 700/мкл, а вирусная нагрузка значительно снизилась до неопределяемой при пороге чувствительности метода 25 копий/мл и ниже. Следует особо подчеркнуть, что за весь исторический период наблюдения в условиях жесткого мониторинга с 2002 по 2019 г. рецидивов ЛХ мы не наблюдали. И, как следствие, нам не приходилось направлять больных на трансплантацию аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. Ко времени оформления статьи в полной ремиссии ЛХ, подтвержденной КТ или ПЭТ-КТ, оставалось 70 пациентов.

Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, опыт одного центра охватывает 85 пациентов, находившихся под наблюдением с 2002 по 2019 г. Обобщение собственных данных позволяет заключить, что ЛХ у больных с ВИЧ-инфекцией при стандартной ПХТ на фоне одновременной ВААРТ дает лучшие результаты в сравнении с группой ЛХ без ВИЧ-инфекции. Эти данные согласуются с имеющимися при другой злокачественной лимфатической опухоли. Так, в литературе имеются сообщения о лучших результатах противоопухолевой терапии в сочетании с ВААРТ у больных со множественной миеломой и сопутствующей ВИЧ-инфекцией, чем в группе без ВИЧ-инфекции [28].

На основании собственного 17-летнего клинического опыта лечения пациентов с ЛХ и ВИЧ-инфекцией (противоопухолевое лечение и ВААРТ) мы позволили себе высказать крамольную мысль о возможном применении ВААРТ при гематологических злокачественных опухолях без сопутствующей ВИЧ-инфекции, хотя это требует серьезных исследований и доказательств.

Расшифровка этиологии и патогенеза ЛХ, скорее всего, возможна при разрешении проблемы ВСВИ и прояснении вопросов онкогенеза ВЭБ.

Термин «неходжкинские лимфомы» устарел и постепенно уходит из научных публикаций, оставляя в употреблении термин «злокачественные лимфомы».

Вовлечение костного мозга у первичных больных ЛХ не служит неблагоприятным прогностическим признаком и не требует гистологического подтверждения по результатам исследования трепанобиоптата. В то же время при рецидивах ЛХ трепанобиопсия является обязательной диагностической процедурой, т. к. вовлечение костного мозга при рецидивах расценивается как крайне неблагоприятный прогностический фактор. Криоконсервирование спермы и яйцеклеток у лиц репродуктивного возраста представляется желательным, равно как и прием контрацептивов у женщин на весь период ПХТ.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: А.В. Пивник, А.М. Вукович.

Сбор и обработка данных: А.В. Пивник, Н.В. Кремнева, М.Г. Дубницкая, А.В. Цахилова.

Предоставление материалов исследования: Н.В. Кремнева, М.Г. Дубницкая, А.В. Цахилова.

Анализ и интерпретация данных: А.В. Пивник, А.М. Вукович.

Подготовка рукописи: А.В. Пивник, А.М. Вукович.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Число пациентов, n (%)
Общее число пациентов	85 (100)
Пол	
Мужчины	58 (69)
Женщины	27 (31)
Медиана (диапазон) возраста, лет	35 (20–74)
Вариант ЛХ	
Лимфоидное преобладание	4 (4,5)
Смешанно-клеточный	68 (80)
Нодулярный склероз	5 (6)
Лимфоидное истощение	8 (9,5)
Стадия ЛХ по Ann Arbor	
I	0
II	17 (20)
III	17 (20)
IV	51 (60)
ВИЧ-инфекция	
Уровень лимфоцитов CD4+ при постановке диагноза ЛХ, клетки/мкл	
> 500	51 (60)
500–350	17 (20)
200–350	10 (12)
< 200	7 (8)
Вирусная нагрузка, копии/мл	
< 10 000	22 (26)
10 000–50 000	34 (40)
50 000–100 000	17 (20)
> 100 000	12 (14)
Вирусный гепатит	
Только С	60 (70)
Только В	9 (11)
Сочетание С и В	12 (14)
Режим противоопухолевого лечения	
ABVD	60 (70)
BEACOPP-escalated	10 (12)
BEACOPP-14	7 (8)
Другой	8 (10)
ВЭБ	
Позитивный	60 (70)
Негативный	25 (30)
Результаты лечения ЛХ	
Полная ремиссия	70 (90)
Прогрессирование	0
Рецидивы/рефрактерное течение	0
Летальность	
До начала ПХТ	7 (8)
От осложнений ПХТ	8 (10)

ВЭБ — вирус Эпштейна—Барр; ЛХ — лимфома Ходжкина; ПХТ — полихимиотерапия.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Geller SA. Comments on the anniversary of the description of Hodgkin's disease. *J Natl Med Assoc.* 1984;76(8):815–817.
- Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswold's meeting. *J Clin Oncol.* 1989;7(11):1630–6. doi: 10.1200/jco.1989.7.11.1630.
- Демина Е.А., Тумян Г.С., Чекан А.А. и др. Редкое заболевание — нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием: обзор литературы и собственные наблюдения. *Клиническая онкогематология.* 2014;7(4):522–32.

[Demina EA, Tumyan GS, Chekan AA, et al. Rare Disease — Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Lymphoma: Literature Review and Own Data. *Klinicheskaya onkologematologiya*. 2014;7(4):522–32. (In Russ)]

4. Гурцевич В.Э. Вирус Эпштейна–Барр и классическая лимфома Ходжкина. *Клиническая онкогематология*. 2016;9(2):101–14. doi: 10.21320/2500-2139-2016-9-2-101-114.

[Gurtsevitch VE. Epstein-Barr Virus and Classical Hodgkin's Lymphoma. *Clinical oncohematology*. 2016;9(2):101–14. doi: 10.21320/2500-2139-2016-9-2-101-114. (In Russ)]

5. Демина Е.А. Брентуксимаб ведотин: новые возможности лечения рецидивов и рефрактерных форм лимфомы Ходжкина. *Клиническая онкогематология*. 2016;9(4):398–405. doi: 10.21320/2500-2139-2016-9-4-398-405.

[Demina EA. Brentuximab Vedotin: New Possibilities for Treatment of Relapses and Refractory Hodgkin's Lymphomas. *Clinical oncohematology*. 2016;9(4):398–405. doi: 10.21320/2500-2139-2016-9-4-398-405. (In Russ)]

6. Демина Е.А. Блокада PD-1-пути ниволумабом — новая возможность иммунотерапии классической лимфомы Ходжкина. *Клиническая онкогематология*. 2018;11(3):213–9. doi: 10.21320/2500-2139-2018-11-3-213-219.

[Demina EA. PD-1 Blockade with Nivolumab as a New Immunotherapy for Classical Hodgkin's Lymphoma. *Clinical oncohematology*. 2018;11(3):213–9. doi: 10.21320/2500-2139-2018-11-3-213-219. (In Russ)]

7. Насибов О.М. Фиброз легких, кардиопатии и вторичных опухоли у лиц в длительной ремиссии лимфогранулематоза: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2000. 114 с.

[Nasibov OM. Fibroz legkikh, kardiopatii i vtorichnykh opukholi u lits v dlitelnoi remissii limfогranulematoza. (Pulmonary fibrosis, cardiopathies and secondary tumors during long lymphogranulomatosis remission.) [dissertation] Moscow; 2000. 114 p. (In Russ)]

8. Куприна И.В. Состояние щитовидной железы и особенности липидного обмена у больных лимфогранулематозом молодого и среднего возраста после комбинированной химиолучевой терапии: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. 122 с.

[Kuprina IV. Sostoyaniye shchitovidnoi zhelezy i osobennosti lipidnogo obmena u bolnykh limfогranulematozom molodogo i srednego vozrasta posle kombinirovannoi khimioluchевой terapii. (Thyroid status and lipid metabolism characteristics in young and middle-aged lymphogranulomatosis patients after combined chemoradiation therapy.) [dissertation] Moscow; 2008. 122 p. (In Russ)]

9. Philippova MM, Khachin DP, Sazonova OV, et al. Fragments of functional proteins in a primary culture of human erythrocytes. *Russ J Bioorg Chem*. 2008;34(2):145–55. doi: 10.1134/S1068162008020027.

10. Pivnik AV, Rasstrigin NA, Philippova MM, et al. Alteration of Intraerythrocyte Proteolytic Degradation of Hemoglobin During Hodgkin's Disease. *Leuk Lymphoma*. 1996;22(3–4):345–9. doi: 10.3109/10428199609051767.

11. Непомнящая Н.И. Психологический аспект онкологических заболеваний. *Психологический журнал*. 1998;4:132–45.

[Nepomnyashchaya NI. The psychological aspect of oncological diseases. *Psikhologicheskii zhurnal*. 1998;4:132–45. (In Russ)]

12. Расстригин Н.А. Альтернирующая полихимиотерапия лимфогранулематоза: Дис. ... канд. мед. наук. М., 1999. 124 с.

[Rasstrigin NA. Alterniruyushchaya polikhimioterapiya limfогranulematoza. (Alternating polychemotherapy of lymphogranulomatosis.) [dissertation] Moscow; 1999. 124 p. (In Russ)]

13. Асланиди И.П., Мухортова О.В., Катунина Т.А. и др. Современные аспекты применения позитронно-эмиссионной томографии при лимфомах. *Клиническая онкогематология*. 2015;8(1):13–25. doi: 10.21320/2500-2139-2015-8-1-13-25.

[Aslanidi IP, Mukhortova OV, Katunina TA, et al. Positron Emission Tomography in Modern Management of Lymphomas. *Clinical oncohematology*. 2015;8(1):13–25. doi: 10.21320/2500-2139-2015-8-1-13-25. (In Russ)]

14. Khamaganova E, Aleschenko S, Murashova L, Zaretskaya Y. Immunogenetic factors of predisposition to blood malignancies in Russian population. *Russ J Immunol*. 2001;6(3):265–70.

15. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375–90. doi: 10.1182/blood-2016-01-643569.

16. The Nobel Prize. Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2008/press-release/> (accessed 27.10.2020).

17. ЮНЭЙДС. COVID-19 и ВИЧ [электронный документ]. Доступно по: <https://www.unaids.org/ru>. Ссылка активна на 27.10.2020.

[UNAIDS. COVID-19 and HIV. [Internet] Available from: <https://www.unaids.org/ru>. (accessed 27.10.2020) (In Russ)]

18. ВИЧ-инфекция и СПИД: национальное руководство. Под ред. В.В. Покровского. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 696 с. doi: 10.33029/9704-5421-3-2020-VIC-1-696.

[Pokrovsky VV, ed. VICH-infektsiya i SPID: natsionalnoye rukovodstvo. (HIV infection and AIDS: Federal Guidelines.) 2nd edition, revised and enlarged. Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2020. 696 p. doi: 10.33029/9704-5421-3-2020-VIC-1-696. (In Russ)]

19. Barre-Sinoussi F, Ross AL, Delfraissy JF. Past, present and future: 30 years of HIV research. *Nat Rev Microbiol*. 2013;11(12):877–83. doi: 10.1038/nrmicro3132.

20. Lu DY, Wu HY, Yarla NS, et al. HAART in HIV/AIDS Treatments: Future Trends. *Infect Disord Drug Targ*. 2018;18(1):15–22. doi: 10.2174/1871526517666170505122800.

21. Brown TR. I am the Berlin patient: a personal reflection. *AIDS Res Hum Retrovir*. 2015;31(1):2–3. doi: 10.1089/AID.2014.0224.

22. Gallagher J. Berlin patient: First person cured of HIV, Timothy Ray Brown, dies. Available from: <https://www.bbc.com/news/health-54355673>. (accessed 27.10.2020).

23. Пивник А.В., Туманова М.В., Чистякова А.В. и др. Анализ стационарной помощи инфицированным ВИЧ больным злокачественными лимфомами и гепатитами за 5 лет (2011–2015 гг.) в МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ. *Терапевтический архив*. 2017;89(7):105–11. doi: 10.17116/terarkh2017897105-11.

[Pivnik AV, Tumanova MV, Chistyakova AV, et al. Analysis of inpatient care for HIV-positive patients with malignant lymphomas and hepatitis over 5 years (2011–2015) at the A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow Healthcare Department. *Terapevticheskii arkhiv*. 2017;89(7):105–11. doi: 10.17116/terarkh2017897105-11. (In Russ)]

24. Lucas S, Nelson AM. HIV and the spectrum of human disease. *J Pathol*. 2015;235(2):229–41. doi: 10.1002/path.4449.

25. Hosoda T, Uehara Y, Kasuga T, et al. An HIV-infected patient with acute retinal necrosis as immune reconstitution inflammatory syndrome due to varicella-zoster virus. *AIDS*. 2020;34(5):795–6. doi: 10.1097/QAD.0000000000002477.

26. Namale PE, Abdullahi LH, Fine S. Paradoxical TB-IRIS in HIV-infected adults: a systematic review and meta-analysis. *Fut Microbiol*. 2015;10(6):1077–99. doi: 10.2217/fmb.15.9.

27. Пивник А.В., Туманова М.В., Серегин Н.В. и др. Лимфомы у ВИЧ-инфицированных больных: обзор литературы. *Клиническая онкогематология*. 2014;7(3):264–77.

[Pivnik AV, Tumanova MV, Seregin NV, et al. Lymphomas in HIVInfected Patients: Literature Review. *Klinicheskaya onkologematologiya*. 2014;7(3):264–77. (In Russ)]

28. Лейгтон Р.А., Пивник А.В., Сергеева Е.П. и др. Плазмноклеточные опухоли у ВИЧ-инфицированных пациентов (обзор литературы и собственные наблюдения). *Клиническая онкогематология*. 2017;10(4):464–70. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-464-470.

[Leighton RA, Pivnik AV, Sergeeva EP, et al. Plasma cell neoplasms in HIV-Infected Patients: A Literature Review and Case Series. *Clinical oncohematology*. 2017;10(4):464–70. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-464-470. (In Russ)]