

## ОБЗОРЫ

## REVIEWS

## Воспалительный синдром восстановления иммунитета и лимфома Ходжкина

А.В. Пивник<sup>1</sup>, А.М. Вукович<sup>2</sup>, А.А. Петренко<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> СМ-клиника, Волгоградский пр-т, д. 42, корп. 12, Москва, Российская Федерация, 109548

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

<sup>3</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» ДЗМ, 2-й Боткинский пр-д, д. 5, Москва, Российская Федерация, 125284

<sup>4</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ул. Баррикадная, д. 2/1, Москва, Российская Федерация, 125993

## РЕФЕРАТ

Воспалительный синдром восстановления иммунитета (ВСВИ) определяется как клинически значимое обострение известных малосимптомных серьезных, чаще инфекционных, заболеваний в условиях значительного повышения уровня Т-лимфоцитов CD4<sup>+</sup> в ответ на высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ) ВИЧ-инфекции. В обзоре подробно обсуждается проблема туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих ВААРТ. В рекомендациях на эту тему имеются строгие указания на обязательное первоначальное лечение туберкулеза и только затем назначение ВААРТ. Такие же рекомендации по этиотропной терапии, предшествующей ВААРТ, предусмотрены при других оппортунистических инфекциях (грибковых, криптококковой, паразитозах, контагиозном моллюске, токсоплазмозе, вирусе опоясывающего лишая, лейшманиозе, сифилисе, лепре). Без предшествующей этиотропной терапии оппортунистической инфекции ее обострение с выраженной клинической картиной в период проведения ВААРТ может иметь фатальные последствия для пациента. Лимфомы, включая лимфому Ходжкина (ЛХ), рассматриваются в рамках именно этой проблемы. Однако остаются открытыми вопросы специфичности направленного действия Т-лимфоцитов микроокружения к не выясненным до настоящего времени причинным антигенам опухоли. В отличие от других злокачественных лимфоидных опухолей, которые возникают при низком содержании Т-лимфоцитов CD4<sup>+</sup>, ЛХ развивается при повышенном уровне Т-лимфоцитов CD4<sup>+</sup> в ответ на ВААРТ у ВИЧ-инфицированных пациентов в первые месяцы от начала антиретровирусного лечения. ЛХ диагностируется у 8 % ВИЧ-инфицированных лиц без ВААРТ. После назначения ВААРТ частота ЛХ возрастает до 17 %. Эти данные позволяют рассматривать ВСВИ в качестве основной проблемы при изучении этиологии и патогенеза ЛХ у ВИЧ-инфицированных пациентов. В такой ситуации необходимость продолжения исследований в этом направлении становится не только очевидной, но и практически востребованной.

## Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome and Hodgkin's Lymphoma

AV Pivnik<sup>1</sup>, AM Vukovich<sup>2</sup>, AA Petrenko<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> SM Clinic, 42 bld. 12 Volgogradskii pr-t, Moscow, Russian Federation, 109548

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

<sup>3</sup> SP Botkin Municipal Clinical Hospital, 5 2-i Botkinskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125284

<sup>4</sup> Russian Medical Academy of Postgraduate Education, 2/1 Barrikadnaya str., Moscow, Russian Federation, 125993

## ABSTRACT

Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) is defined as a clinically significant exacerbation of known oligosymptomatic serious, more often infectious, diseases with considerably increased CD4<sup>+</sup> T-lymphocyte count in response to highly active anti-retroviral therapy (HAART) of HIV infection. The review comprehensively discusses tuberculosis issues in HIV-positive HAART recipients. Related recommendations contain strict guidelines on compulsory treatment of tuberculosis prior to HAART assignment. Similar recommendations for specific therapy preceding HAART are provided for other opportunistic infections (mycotic and cryptococcal infections, parasitosis, molluscum contagiosum, toxoplasmosis, herpes-zoster virus, leishmaniasis, syphilis, and lepra). Without prior specific therapy of an opportunistic infection its exacerbation with pronounced symptoms and signs on HAART can be fatal for the patient. Lymphomas including Hodgkin's lymphoma (HL) are dealt with in the context of the same challenge. However, what remains unclear is the specificity of targeted T-lymphocytes in the microenvironment to hitherto unclarified cause-specific antigens of the tumor. As opposed to other malignant lymphoid tumors arising with low level of CD4<sup>+</sup> T-lymphocytes, HL develops when the level of CD4<sup>+</sup> T-lymphocytes is increased in response to HAART in HIV-positive patients during the first months of anti-retroviral therapy. HL is diagnosed in 8 % of HIV-positive off-HAART subjects. After HAART assignment the HL incidence goes up to 17 %. Therefore, IRIS can be considered the main challenge in the study of etiology and pathogenesis of HL in HIV-positive patients. In this context, the demand to extend the research in this field becomes not only obvious but crucial for practical applications.

**Ключевые слова:** воспалительный синдром восстановления иммунитета (ВСВИ), высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ), лимфома Ходжкина.

**Keywords:** immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS), highly active anti-retroviral therapy (HAART), Hodgkin's lymphoma.

**Получено:** 19 января 2021 г.

**Принято в печать:** 22 апреля 2021 г.

**Received:** January 19, 2021

**Accepted:** April 22, 2021

*Для переписки:* Александр Васильевич Пивник, д-р мед. наук, профессор, Волгоградский пр-т, д. 42, корп. 12, Москва, Российская Федерация, 109548; тел.: +7(906)065-99-32; e-mail: pivnikav@gmail.com

*Для цитирования:* Пивник А.В., Вукович А.М., Петренко А.А. Воспалительный синдром восстановления иммунитета и лимфома Ходжкина. Клиническая онкогематология. 2021;14(3):378–85.

DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-3-378-385

*For correspondence:* Prof. Aleksandr Vasilevich Pivnik, MD, PhD, 42 bld. 12 Volgogradskii pr-t, Moscow, Russian Federation, 109548; Tel.: +7(906)065-99-32; e-mail: pivnikav@gmail.com

*For citation:* Pivnik AV, Vukovich AM, Petrenko AA. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome and Hodgkin's Lymphoma. Clinical oncohematology. 2021;14(3):378–85. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-3-378-385

## ВВЕДЕНИЕ

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) относится к семейству ретровирусов (*Retroviridae*), роду лентивирусов (*Lentivirus*). Существует два типа вируса: ВИЧ-1 и ВИЧ-2 [1]. При использовании аббревиатуры ВИЧ подразумевается ВИЧ-1, поскольку 90 % пациентов в мире инфицированы именно им. Это РНК-вирус размером около 100 нм с 9 генами (рис. 1 и 2).

Ген *Gag* кодирует четыре белка: матриксный белок (p17), капсидный белок (p24), нуклеокапсидный белок (p7), белок р6. Ген *Pol* вместе с *Gag* кодируют ферменты ВИЧ: обратную транскриптазу, интегразу и протеазу. Ген *Env* кодирует оболочечный белок (gp120), ген *Tat* — Tat-белок. Ген *Rev* участвует в транспорте РНК ВИЧ из ядра в цитоплазму. Ген *Nef* — главный фактор патогенеза ВИЧ. Гены *Vif*, *Vpr*, *Vpx*, *Vpu* кодируют вспомогательные белки.

С помощью поверхностных гликопротеидов (gp120) ВИЧ соединяется с рецептором CD4, корецептором CCR5 или CXCR4 и далее проникает в клетку. Вирус имеет тропность к Т-лимфоцитам CD4+, макрофагам, микроглиальным клеткам. После проникновения в клетку с помощью обратной транскриптазы из одноцепочечной РНК образуется двухцепочечная ДНК. Благодаря интегразе обеспечивается встраивание ДНК ВИЧ в геном клетки хозяина. Захватывая часть мембраны Т-лимфоцита, зрелые частицы вируса освобождаются и распространяются по всему организму [2].

Скорость репликации ВИЧ достигает  $10^{10}$ – $10^{11}$  частиц в сутки. Резервуаром ВИЧ служат головной мозг, макрофаги и семенная жидкость. Сперматозоиды не поражаются ВИЧ [3].

В 1998 г. в плазме, хранившейся с 1959 г., от мужчины из Киншасы (Конго) с лимфаденопатией обнаружен геном ВИЧ [4]. В этом же городе найден еще один мужчина, у которого выделен ВИЧ из лимфатического узла, хранившегося с 1966 г. [5]. Филогенетически ВИЧ сходен с вирусом иммунодефицита обезьян (ВИО) [6, 7]. ВИЧ исходит из похожего на ВИО, а его родиной считается западная часть Центральной Африки [8, 9].

1981 г., когда появились первые сообщения о пневмоцистной пневмонии и саркоме Капоши у мужчин, всту-

пающих в половую связь с мужчинами, и потребителей инъекционных наркотиков в Лос-Анджелесе, обозначен как начало эпидемии синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) [10]. Роберт Галло (США) в 1983 г. связывал СПИД с HTLV-3 (human T-leukemia virus-3) [11]. В том же году сотрудники Пастеровского института в Париже (Франсуаза Барре-Синуси и Люк Монтанье) знакомят общественность с Т-лимфотропным ретровирусом, вызывающим СПИД. Он получил название «вирус, ассоциированный с лимфаденопатией» и оказался идентичным вирусу, описанному Р. Галло. В 1986 г. появилось название с аббревиатурой ВИЧ [12]. За открытие ВИЧ Ф. Барре-Синуси и Л. Монтанье были награждены Нобелевской премией вместе с Харальдом цур Хаузенем из Германии, доказавшим, что вирус папилломы человека вызывает рак шейки матки. Роберт Галло не стал лауреатом престижной награды [13, 14].

В 1996 г. стало известно что, мутация CCR5delta32 в гене, кодирующем корецептор CCR5 для прикрепления ВИЧ к клетке, у гомозигот препятствует проникновению ВИЧ в клетку и тем самым предотвращает заражение [15]. Данная мутация встречается приблизительно у 10 % европейского населения и отсутствует у жителей других континентов («элитные доноры») [16, 17]. Мутация CCR5delta32 связывалась с формированием устойчивости к чуме, которая свирепствовала в Европе в течение 400 лет в прошлом тысячелетии [18]. На протяжении 2000 лет человечество боролось с вирусом оспы, эпидемия которой закончилась в 1978 г. благодаря тотальной вакцинации на пороге эпидемии СПИД. Весьма похожий на ВИЧ вирус оспы мог привести к мутации CCR5delta32 [19, 20].

В 2007 г. пациенту с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) и ВИЧ-инфекцией на фоне высокоактивной антиретровирусной терапии выполнена трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) с целью консолидации ремиссии ОМЛ от неродственного донора с мутацией CCR5delta32, после которой ВИЧ в крови реципиента не определялся («берлинский пациент») [21]. Он умер от рецидива ОМЛ в 2020 г. без признаков ВИЧ-инфекции [22].

Имеется сообщение о больном с ВИЧ-инфекцией и лимфомой Ходжкина (ЛХ), который находится в ремиссии обеих болезней более 2 лет после аллоТГСК от

неродственного «элитного донора» [23]. В 2018 г. в Китае с помощью методики CRISPR (технология редактирования генома) в эмбрионе 2 девочек-близнецов впервые был модифицирован человеческий геном с введением нового гена, несущего мутацию CCR5delta32 [24].

«Золотым стандартом» диагностики ВИЧ-инфекции является метод иммунного блоттинга с определением вирусных белковых антигенов p25, gp41 и gp120/160. Антитела к ВИЧ устанавливают с помощью иммуноферментного анализа. Количество Т-лимфоцитов CD4<sup>+</sup> измеряют методом проточной цитометрии. Количество копий вируса в сыворотке и других биологических средах (спинномозговой жидкости, сперме, моче) определяют методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), результаты которой отображают степень вирусной нагрузки. Порог чувствительности ПЦР-теста составляет 25–50 копий/мл, т. е. заключение лаборатории об отсутствии вирусной нагрузки не означает полное отсутствие вируса и речь идет о невозможности выявления количества копий ниже порога чувствительности метода. В норме вирусная нагрузка полностью отсутствует, а количество Т-лимфоцитов CD4<sup>+</sup> составляет 1000 кл./мкл.

**Российская классификация ВИЧ-инфекции** (В.В. Покровский) [25]:

- 1) стадия инкубации;
- 2) стадия первичных проявлений;
- 3) субклиническая стадия;
- 4) стадия вторичных заболеваний;
- 5) терминальная стадия.

**Классификация ВОЗ** [26]:

- I стадия — асимптоматическая или с лимфаденопатией;
- II стадия — с инфекциями верхних дыхательных путей, необъяснимой потерей 10 % массы тела;
- III стадия — с развитием более серьезных заболеваний (пневмонии, пиелонефрита, менингита) и потерей более 10 % массы тела;
- IV стадия — СПИД.

СПИД — IV стадия ВИЧ-инфекции, включает комплекс известных заболеваний, возникающих в условиях стойкого CD4<sup>+</sup> лимфоцитоза, вызванного ВИЧ.

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, 690 000 из них умерли [26]. За 2019 г. в нашей стране зарегистрировано 1 041 040 человек с ВИЧ-инфекцией [25]. Причинами смерти в IV стадии служат оппортунистические инфекции: туберкулез, пневмоцистная пневмония, цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция, а также саркома Капоши и опухолевые заболевания [27–29].

Первым лекарственным препаратом, разработанным как анти-ВИЧ-средство, оказался зидовудин (АЗТ), использованный в 1987 г. С тех пор и до настоящего времени известно около 30 анти-ВИЧ-препаратов, вошедших в 6 различных групп [30] (рис. 3).

**Основные группы анти-ВИЧ лекарственных средств:**

1. Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы препятствуют образованию ДНК из вирусной РНК.

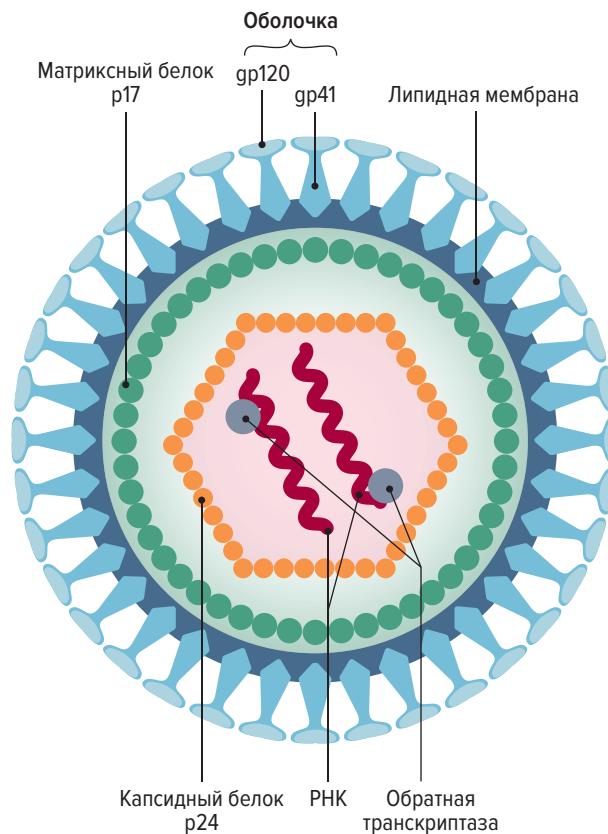


Рис. 1. Строение ВИЧ-1 (цит. по [1])

Fig. 1. HIV-1 structure (quoted from [1])

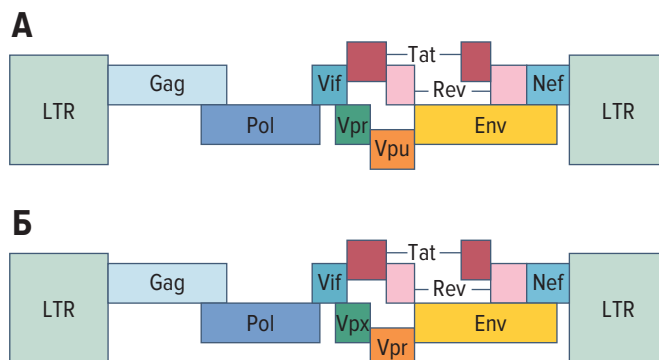


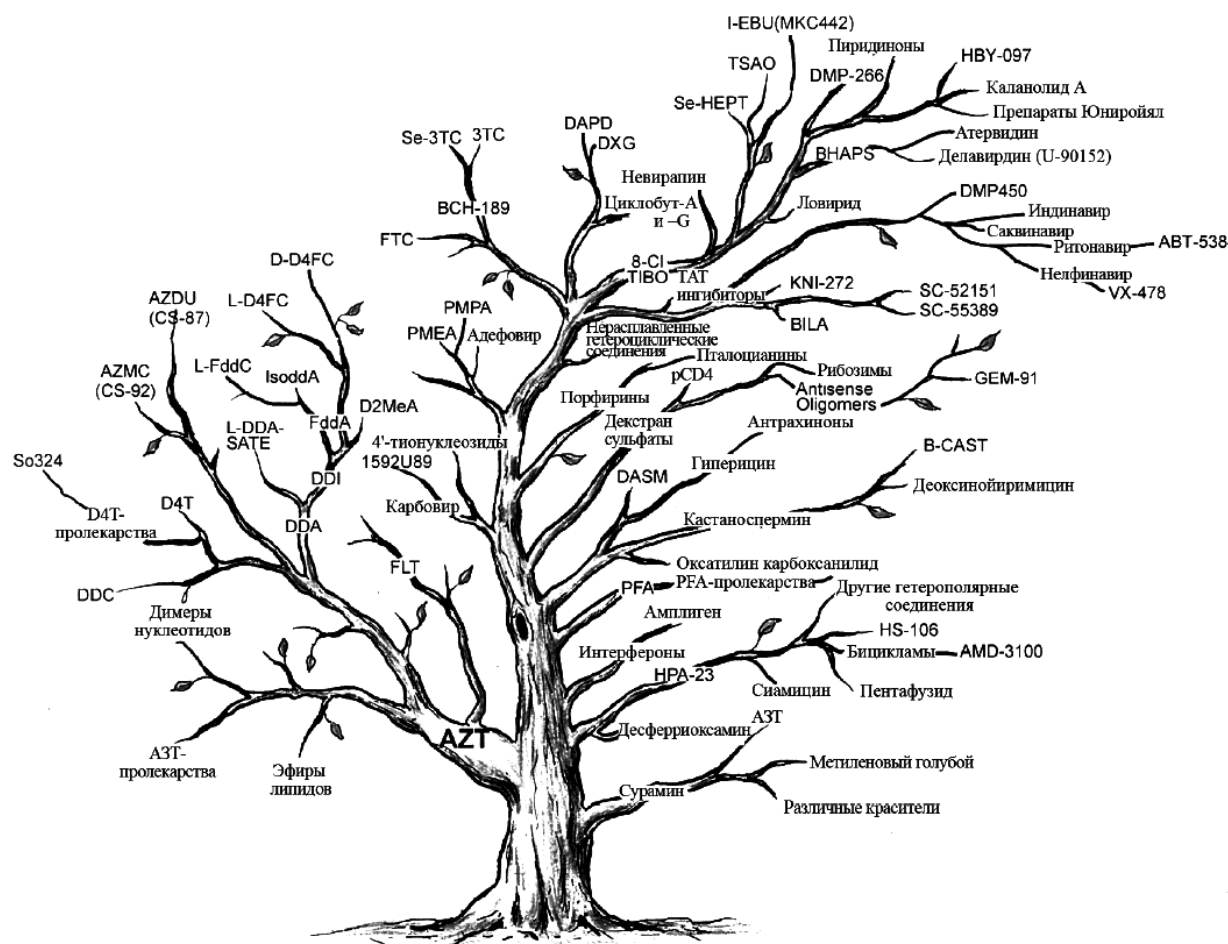
Рис. 2. Геном (А) ВИЧ-1 и (Б) ВИЧ-2 (цит. по [1])

LTR — длинный концевой повтор.

Fig. 2. Genome of (A) HIV-1 and (B) HIV-2 (quoted from [1])

LTR — long terminal repeat.

2. Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы имеют такой же механизм действия, как и нуклеозидные, однако он реализуется в острой фазе ВИЧ-инфицирования клеток.
3. Ингибиторы протеазы препятствуют расщеплению полипротеинов Gag и Pol на отдельные белки.
4. Ингибиторы проникновения блокируют рецептор CD4 или корецептор.
5. Ингибиторы интегразы препятствуют встраиванию ДНК вируса в ДНК хозяина.
6. Ингибиторы слияния предотвращают образование поры для входа в клетку.



**Рис. 3.** Основные анти-ВИЧ-препараты. Схема в виде дерева иллюстрирует различные подходы к блокированию репликации ВИЧ. С левой стороны представлены аналоги нуклеозидов, с правой — ненуклеозидные ингибиторы (цит. по [31])

**Fig. 3.** Essential anti-HIV drugs. The tree diagram illustrates different approaches to HIV replication blocking: nucleoside analogues on the left, non-nucleoside inhibitors on the right (quoted from [31])

Результативным оказалось одновременное использование нескольких препаратов для приема внутрь, направленных на разные точки в процессе взаимодействия вируса с клеткой: прикрепление, слияние, репликация и выход новых вирионов в кровоток. В 1996 г. впервые внедрена в клиническую практику высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ), предполагающая использование разнонаправленных антиретровирусных препаратов из различных групп [32]. ВААРТ позволяет уменьшить вирусную нагрузку до неопределяемых минимальных значений и повысить число Т-лимфоцитов CD4+. После внедрения ВААРТ в клиническую практику число больных СПИДом существенно снизилось, а продолжительность жизни пациентов приближается к общепопуляционной. До «эры ВААРТ» средняя продолжительность жизни составляла 12 лет [25]. С 1996 г., с наступлением «эры ВААРТ», в лечении ВИЧ-инфекции этот показатель значительно увеличился.

## ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ИММУНИТЕТА

В 1997 г. появились первые описания побочного действия ВААРТ. При снижении вирусной нагрузки и повышении уровня Т-лимфоцитов CD4+ в крови, что в

принципе отражает эффективность антиретровирусного лечения ВИЧ-инфекции, стали активироваться известные, протекавшие ранее бессимптомно заболевания. Например, к ним относятся легочная и внелегочная формы туберкулеза, в т. ч. атипичные нетуберкулезные микобактериозы: паратуберкулез, лепра, грибковые инфекции, паразитозы, контагиозный моллюск, криптококковая инфекция, токсоплазмоз, опоясывающий лишай, лейшманиоз, обострение сифилиса с возвратом первичной клинической картины [33–43]. Кроме того, описан синдром Гийена—Барре у больных с ВИЧ-инфекцией на фоне ВААПТ [44]. А. Weetman сообщает о тиреоидите, возникшем через 15 мес. от начала ВААПТ [45].

В 2000 г. в журнале «Annals of Internal Medicine» J.A. DeSimone и соавт. впервые представили описание нового синдрома [46]. В его основе лежит феномен, получивший название IRIS (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome). В отечественной литературе под IRIS подразумевается воспалительный синдром восстановления иммунитета (ВСВИ).

Наиболее часто в литературе встречаются работы, посвященные ВСВИ, связанному с туберкулезом. Существует несколько критериев и три категории этой коинфекции [47–51].

ВСВИ и туберкулез встречаются почти у  $1/3$  всех больных с ВИЧ-инфекцией, получающих ВААРТ [52-

57]. Подчеркивается настоятельная необходимость противотуберкулезной терапии перед назначением ВААРТ [47, 58].

C.C. Chang и соавт. пришли к выводу, что низкий уровень Т-лимфоцитов CD4+ и белка в спинномозговой жидкости повышает риск летального исхода при криптококковом менингите [59]. I. Sereti указывает, что ВААРТ следует назначать только после микробиологического подтверждения стерильности спинномозговой жидкости [60]. Криптококковый менингит выявляется в течение от 2 нед. до 4 мес. от начала ВААРТ [61–63].

Увеит на фоне ВААРТ получил название IRU (Immune Reconstitution Uveitis) и выявляется в 37,5 % случаев [64]. ВААРТ уменьшила количество случаев ЦМВ-ретинита на 90 %. Без ВААРТ увеит возникал при уровне Т-лимфоцитов CD4+ 50 кл./мкл и ниже, а на фоне ВААРТ — 200 кл./мкл и выше [65–69].

В отечественной литературе ВСВИ впервые упоминается в работе Н.В. Матиевской в 2012 г. Автор описала 73 больных с ВИЧ-инфекцией, указав на появление тяжелой формы ВСВИ у 8 из них. У пациентов диагностированы гнойный менингит, токсоплазмоз, туберкулез, лимфомы, включая ЛХ у 1 больного. Проявления ВСВИ отмечались через 1 нед. и до года от начала ВААРТ. ЛХ диагностирована через 1 год от начала антиретровирусной терапии. Летальный исход имел место у 5 пациентов [70].

А.М. Пантелеев сообщает о лечении кортикостероидами при ВСВИ и туберкулезе [71]. А.М. Битнева и соавт. приводят результаты анализа данных 21 из 179 пациентов с ВСВИ, наблюдавшихся во фтизиатрическом отделении [72]. Белорусские авторы Т.В. Тыщенко и В.М. Цыркунов сообщают о 47 больных с ВИЧ-инфекцией, умерших от оппортунистических инфекций через 3 мес. от начала ВААРТ [73]. И.М. Улюкин отмечает важность тщательного мониторинга у больных, принимающих препараты в рамках ВААРТ на фоне туберкулеза [74].

ВСВИ встречается и у больных без ВИЧ-инфекции после лечения опухолевых и аутоиммунных заболеваний иммунодепрессантами и кортикостероидными гормонами [75].

ВСВИ описан Р. Vishnu и соавт. у 3 больных лимфомой Беркитта (ЛБ), диагностированной через 20–24 нед. после начала ВААРТ при уровне Т-лимфоцитов CD4+ 323, 553 и 293 кл./мкл соответственно. У 2 больных вирусная нагрузка не определялась. Из обследуемых 1 пациент умер, у 2 других достигнута полная ремиссия. Авторы в обзоре по литературным источникам 2000–2013 гг. обнаружили описания только 3 больных ЛБ, установленной через 8–28 нед. после начала ВААРТ. Лимфома диагностирована при среднем уровне Т-лимфоцитов CD4+ 277 кл./мкл. При этом 2 больных умерли от прогрессирования ЛБ, а у одного достигнута полная ремиссия [76].

Хотя ЛХ и не является ВИЧ-индикаторным злокачественным новообразованием, заболеваемость именно этой злокачественной лимфоидной опухолью примерно в 10 раз выше среди ВИЧ-положительных групп населения, чем среди ВИЧ-отрицательных [77]. Несмотря на то что частота многих оппортунистических инфекций снижается в «эру ВААРТ» [78, 79], за-

болеваемость ЛХ у ВИЧ-инфицированных пациентов увеличивается [80–85].

Наибольшее число больных с ВИЧ-инфекцией и ЛХ описали R.J. Biggar и соавт., проанализировавшие в 2006 г. 317 428 наблюдений ВИЧ-инфекции, из которых в 173 случаях диагностирована классическая ЛХ. Преобладал смешанно-клеточный вариант (54 %). Показано, что риск возникновения ЛХ у больных с ВИЧ-инфекцией и уровнем Т-лимфоцитов CD4+ 225–249 кл./мкл увеличивался в 10 раз в сравнении с общей популяцией. Авторы также подтвердили, что преобладал смешанно-клеточный вариант ЛХ с частым выявлением вируса Эпштейна—Барр [81].

В многоцентровом исследовании, в котором авторы связывают развитие ЛХ у ВИЧ-инфицированных пациентов с ВСВИ, проанализированы данные 64 368 пациентов с ВИЧ-инфекцией с 1992 по 2009 г. во Франции, из них 187 заболели ЛХ. В этом исследовании не указано, какой уровень Т-лимфоцитов CD4+ служит предвестником развития ЛХ. Более чем у половины этих пациентов диагноз ЛХ поставлен в течение первых 3 мес. от начала ВААРТ. Важным является вывод о том, что риск диагностики ЛХ у больных, получавших ВААРТ, в целом невысокий. Однако показано, что у пациентов с уровнем Т-лимфоцитов CD4+ не менее 500 кл./мкл риск ЛХ увеличивается почти в 10 раз по сравнению с пациентами с уровнем Т-лимфоцитов CD4+ 50–99 кл./мкл [84].

J. Bohlius и соавт. указывают, что снижение уровня Т-лимфоцитов CD4+ у пациентов, получающих ВААРТ, коррелирует с повышенным риском развития ЛХ [86]. В сообщении М.А. Kowalkowski и соавт. приводят результаты многоцентрового анализа 31 056 больных с ВИЧ-инфекцией с 1985 по 2010 г. в Хьюстоне, из которых 196 человек заболели ЛХ. Показано, что при ЛХ через 3–6 мес. от начала ВААРТ уровень Т-лимфоцитов CD4+ продолжал снижаться. После 3 лет наблюдения установлено, что риск развития ЛХ у больных, получавших ВААРТ, увеличивался в 2 раза в течение 1-го года. Отмечается, что больные с уровнем Т-лимфоцитов CD4+ 200–350 кл./мкл попадают в группу с самым высоким риском заболеть ЛХ [87]. Показано, что длительная ВААРТ снижает риск развития ЛХ. Так, ЛХ диагностирована у 211 из 31 576 пациентов с ВИЧ-инфекцией, получавших ВААРТ [88]. D. Gotti и соавт. сообщают о 5087 ВИЧ-инфицированных, наблюдавшихся 10 лет, из которых у 30 пациентов развилась ЛХ. Показано, что риск возникновения ЛХ повышается в течение полугода от начала ВААРТ [89]. Увеличение количества случаев ЛХ у ВИЧ-инфицированных больных, получавших ВААРТ, отмечается и в других исследованиях [90, 91].

## ОБСУЖДЕНИЕ

Патогенез ВСВИ неясен. Очевидно, что увеличение количества Т-лимфоцитов CD4+ играет важную роль в патогенезе ВСВИ. Кроме того, одновременно может обнаруживаться повышенный уровень цитокинов, таких как интерферон- $\gamma$ , интерлейкин-6 и фактор некроза опухолей  $\alpha$  [92–101]. Факторы риска развития ВСВИ включают повышение уровня Т-лимфоцитов

CD4+, значение соотношения Т-лимфоцитов CD4+ и CD8+, падение вирусной нагрузки после 90 дней ВААПТ и раннего ее назначения в случае оппортунистических инфекций. При учете факторов риска снижение вирусной нагрузки было значительным, а исходный уровень Т-лимфоцитов CD4+ составлял около 200 кл./мкл [102, 103].

Заболееваемость ЛХ в «эру ВААПТ» заметно выросла [104, 105]. Существенной особенностью ЛХ является неопухолевая среда реактивных клеток в опухолевой массе. Неопластические клетки Березовского—Рид—Штернберга и клетки Ходжкина (БРШ-Х) обычно составляют 0,1–1 % среди клеток микроокружения опухоли [106, 107]. Однако клетки БРШ-Х активно продуцируют цитокины и хемокины, обеспечивающие приток активированных Т-лимфоцитов CD4+, а также клеток, экспрессирующих CD40, CD26, гистиоцитов и других клеточных элементов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, опыт зарубежных и отечественных исследователей позволяет рассматривать ВСВИ в качестве одной из основных проблем при изучении этиологии и патогенеза ЛХ у ВИЧ-инфицированных пациентов. Остаются открытыми вопросы специфичности направленного действия Т-клеток к не выясненным до настоящего времени причинным антигенам опухоли. В связи с этим настоятельно рекомендуется продолжение исследований в этом направлении.

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Концепция и дизайн:** все авторы.

**Сбор и обработка данных:** все авторы.

**Предоставление материалов исследования:** все авторы.

**Анализ и интерпретация данных:** А.В. Пивник.

**Подготовка рукописи:** А.М. Вукович.

**Окончательное одобрение рукописи:** все авторы.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fanales-Belasio E, Raimondo M, Suligoi B, Butto S. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. *Ann Ist Super Sanita*. 2010;46(1):5–14. doi: 10.4415/ANN\_10\_01\_02.
2. Turner BG, Summers MF. Structural biology of HIV1. *J Mol Biol*. 1999;285(1):1–32. doi: 10.1006/jmbi.1998.2354.
3. Richman DD, Little SJ, Smith DM, et al. HIV evolution and escape. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2004;115:289–303.

4. Zhu T, Korber BT, Nahmias AJ, et al. An African HIV-1 sequence from 1959 and implications for the origin of the epidemic. *Nature*. 1998;391(6667):594–7. doi: 10.1038/35400.
5. Sophie G, Thomas DW, Kabongo J-M, et al. A near full-length HIV-1 genome from 1966 recovered from formalin-fixed paraffin-embedded tissue. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020;117(22):12222–9. doi: 10.1073/pnas.1913682117.
6. Klatt NR, Silvestri G, Hirsch V. Non pathogenic simian immunodeficiency virus infections. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(1):a007153. doi: 10.1101/cshperspect.a007153.
7. Sharp PM, Hahn BH. Origins of HIV and the AIDS pandemic. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2011;1(1):a006841. doi: 10.1101/cshperspect.a006841.
8. Chitnis A, Rawls D, Moore J. Origin of HIV Type 1 in Colonial French Equatorial Africa? *AIDS Res Hum Retrovir*. 2000;16(1):5–8. doi: 10.1089/088922200309548.
9. Gao F, Bailes E, Robertson DL, et al. Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes troglodytes*. *Nature*. 1999;397(6718):436–41. doi: 10.1038/17130.
10. Haverkos HW, Curran JW. The Current Outbreak of Kaposi's Sarcoma and Opportunistic Infections. *CA: Cancer J Clin*. 1982;32(6):330–9. doi: 10.3322/canjclin.32.6.330.
11. Gallo RC, Sarin PS, Gelmann EP, et al. Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 1983;220(4599):865–7. doi: 10.1126/science.6601823.
12. Barre-Sinoussi F, Chermann J, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 1983;220(4599):868–71. doi: 10.1126/science.6189183.
13. Pincock S. HIV discoverers awarded Nobel Prize for medicine. *Lancet*. 2008;372(9647):1373. doi: 10.1016/s0140-6736(08)61571-8.
14. The Nobel Prize. Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2008/press-release/> (accessed 13.04.2021).
15. Samson M, Libert F, Doranz BJ, et al. Resistance to HIV-1 infection in Caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene. *Nature*. 1996;382(6593):722–5. doi: 10.1038/382722a0.
16. Galvani AP, Novembre J. The evolutionary history of the CCR5-Delta32 HIV-resistance mutation. *Microbes Infect*. 2005;7(2):302–9. doi: 10.1016/j.micinf.2004.12.006.
17. Ni J, Wang D, Wang S. The CCR5-Delta32 Genetic Polymorphism and HIV-1 Infection Susceptibility: a Meta-analysis. *Open Med (Wars)*. 2018;13(1):467–74. doi: 10.1515/med-2018-0062.
18. Stephens JC, Reich DE, Goldstein DB, et al. Dating the origin of the CCR5-Delta32 AIDS-resistance allele by the coalescence of haplotypes. *Am J Hum Genet*. 1998;62(6):1507–15. doi: 10.1086/301867.
19. Hopkins DR. *Princes and Peasants: Smallpox in History*. Chicago: University of Chicago Press; 1983. 380 p.
20. Galvani AP, Slatkin M. Evaluating plague and smallpox as historical selective pressures for the CCR5-Delta 32 HIV-resistance allele. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(25):15276–9. doi: 10.1073/pnas.2435085100.
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 13.04.2021).
23. Gupta RK, Peppas D, Hill AL, et al. Evidence for HIV-1 cure after CCR5Δ32/Δ32 allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation 30 months post analytical treatment interruption: a case report. *Lancet HIV*. 2020;7(5):340–7. doi: 10.1016/S2352-3018(20)30069-2.
24. Normile D. Shock greets claim of CRISPR-edited babies. *Science*. 2018;362(6418):978–9. doi: 10.1126/science.362.6418.978.
25. 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. *ВИЧ-инфекция и СПИД: национальное руководство*. (HIV infection and AIDS: national 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)]
26. ЮНЭЙДС. COVID-19 и ВИЧ [электронный документ]. Доступно по: <https://www.unaids.org/ru>. Ссылка активна на 13.04.2021.
- [UNAIDS. COVID-19 and HIV. [Internet] Available from: <https://www.unaids.org/ru>. (accessed 13.04.2021) (In Russ)]
27. Peterman TA, Drotman DP, Curran JW. Epidemiology of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Epidemiol Rev*. 1985;7(1):1–21. doi: 10.1093/oxfordjournals.epirev.a036277.
28. Aliouat-Denis CM, Chabe M, Demanche C, et al. Pneumocystis species, co-evolution and pathogenic power. *Infect Genet Evol*. 2008;8(5):708–26. doi: 10.1016/j.meegid.2008.05.001.
29. Giffin L, Damania B. KSHV: pathways to tumorigenesis and persistent infection. *Adv Vir Res*. 2014;88:111–59. doi: 10.1016/B978-0-12-800098-4.00002-7.
30. De Clercq E. Anti-HIV drugs: 25 compounds approved within 25 years after the discovery of HIV. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;33(4):307–20. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2008.10.010.
31. Леви Д.Э. ВИЧ и патогенез СПИДа. 3-е издание. Пер. с англ. Е.А. Монастырской. М.: Научный мир, 2010. 736 с.
- [Levy JA. *HIV and the pathogenesis of AIDS*, 3rd edition. Wiley; 2007. 752 p. (Russ. transl.: Monastyrskaya EA. *ВИЧ и патогенез СПИДа*. 3-е издание. Moscow: Nauchnyi mir Publ.; 2010. 736 p.)]

32. Pau AK, George JM. Antiretroviral therapy: current drugs. *Infect Dis Clin North Am.* 2014;28(3):371–402. doi: 10.1016/j.idc.2014.06.001.
33. Lai RP, Meintjes G, Wilkinson RJ. HIV-1 tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *Semin Immunopathol.* 2016;38(2):185–98. doi: 10.1007/s00281-015-0532-2.
34. Richter E, Wessling J, Luger N, et al. *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis infection in a patient with HIV, Germany. *Emerg Infect Dis.* 2002;8(7):729–31. doi: 10.3201/eid0807.010388.
35. Emerson EH, Maurer TA. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome and Tropical Dermatoses. *Dermatol Clin.* 2011;29(1):39–43. doi: 10.1016/j.det.2010.09.007.
36. Gupta A, Sharma YK, Ghogre M, et al. Giant molluscum contagiosum unmasked probably during an immune reconstitution inflammatory syndrome. *Indian J Sex Transm Dis AIDS.* 2018;39(2):139–40. doi: 10.4103/ijstd.IJSTD\_60\_16.
37. Balasko A, Keynan Y. Shedding light on IRIS: from Pathophysiology to Treatment of Cryptococcal Meningitis and Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in HIV-Infected Individuals. *HIV Med.* 2019;20(1):1–10. doi: 10.1111/hiv.12676.
38. Martin-Blondel G, Alvarez M, Delobel PV, et al. Toxoplasmic encephalitis IRIS in HIV-infected patients: a case series and review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psych.* 2010;82(6):691–3. doi: 10.1136/jnnp.2009.199919.
39. Karavellas MP, Lowder CY, Macdonald C, et al. Immune recovery vitritis associated with inactive cytomegalovirus retinitis: a new syndrome. *Arch Ophthalmol.* 1998;116(2):169–75. doi: 10.1001/archophth.116.2.169.
40. Boulougoura A, Sereti I. HIV infection and immune activation: the role of coinfections. *Curr Opin HIV AIDS.* 2016;11(2):191–200. doi: 10.1097/COH.0000000000000241.
41. Hosoda T, Uehara Y, Kasuga K, 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.
42. Auyeung P, French MA, Hollingsworth PN. Immune Restoration Disease Associated with *Leishmania donovani* Infection Following Antiretroviral Therapy for HIV Infection. *J Microbiol Immunol Infect.* 2010;43(1):74–6. doi: 10.1016/S1684-1182(10)60011-4.
43. Alcedo S, Newby R, Montenegro J, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with secondary syphilis: dermatologic, neurologic and ophthalmologic compromise in an HIV patient. *Int J STD AIDS.* 2019;30(5):509–11. doi: 10.1177/0956462418813045.
44. Mathukumalli NL, Ali N, Kanikannan MA, Yareeda S. Worsening Guillain-Barre syndrome: harbinger of IRIS in HIV? *BMJ Case Rep.* 2017;2017:bcr-2017-221874. doi: 10.1136/bcr-2017-221874.
45. Weetman A. Immune reconstitution syndrome and the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol.* 2009;23(6):693–702. doi: 10.1016/j.beem.2009.07.003.
46. DeSimone JA, Pomerantz RJ, Babinchak TJ. Inflammatory Reactions in HIV-1-Infected Persons after Initiation of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Ann Intern Med.* 2000;133(6):447–54. doi: 10.7326/0003-4819-133-6-200009190-00013.
47. Meintjes G, Lawn SD, Scano F, et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis.* 2008;8(8):516–23. doi: 10.1016/S1473-3099(08)70184-1.
48. Shelburne SA, Montes M, Hamill RJ. Immune reconstitution inflammatory syndrome: more answers, more questions. *J Antimicrob Chemother.* 2005;57(2):167–70. doi: 10.1093/jac/dki444.
49. French MA, Price P, Stone SF. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *AIDS.* 2004;18(12):1615–27. doi: 10.1097/01.aids.0000131375.21070.06.
50. Lai RPJ, Nakiwala JK, Meintjes G, Wilkinson RJ. The immunopathogenesis of the HIV tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome. *Eur J Immunol.* 2013;43(8):1995–2002. doi: 10.1002/eji.201343632.
51. WHO. Improving the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary and extrapulmonary tuberculosis among adults and adolescents: recommendations for HIV-prevalent and resource-constrained settings. Geneva: Stop TB Department, Department of HIV/AIDS, World Health Organization; 2006.
52. Manosuthi W, Kiertiburanakul S, Phoorisri T, Sungkanuparph S. Immune reconstitution inflammatory syndrome of tuberculosis among HIV-infected patients receiving antituberculous and antiretroviral therapy. *J Infect.* 2006;53(6):357–63. doi: 10.1016/j.jinf.2006.01.002.
53. Lawn SD, Myer L, Bekker LG, Wood R. Tuberculosis-associated immune reconstitution disease: incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa. *AIDS.* 2007;21(3):335–41. doi: 10.1097/QAD.0b013e328011efac.
54. Narita M, Ashkin D, Hollender ES, Pitchenik AE. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(1):157–61. doi: 10.1164/ajrcm.158.1.9712001.
55. Breen RA, Smith CJ, Bettinson H, et al. Paradoxical reactions during tuberculosis treatment in patients with and without HIV co-infection. *Thorax.* 2004;59(8):704–7. doi: 10.1136/thx.2003.019224.
56. Breton G, Duval X, Estellat C, et al. Determinants of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in HIV Type 1-Infected Patients with Tuberculosis after Initiation of Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis.* 2004;39(11):1709–12. doi: 10.1086/425742.
57. Meintjes G, Wilkinson RJ, Morroni C, et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS.* 2010;24(15):2381–90. doi: 10.1097/QAD.0b013e32833dfc68.
58. Michailidis C, Pozniak AL, Mandalia S, et al. Clinical characteristics of IRIS syndrome in patients with HIV and tuberculosis. *Antivir Ther.* 2005;10(3):417–22.
59. Chang CC, Dorasamy AA, Gosnell BJ, et al. Clinical and mycological predictors of cryptococcosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS.* 2013;27(13):2089–99. doi: 10.1097/qad.0b013e3283614a8d.
60. Sereti I. Immune reconstruction inflammatory syndrome in HIV infection: beyond what meets the eye. *Top Antivir Med.* 2020;27(4):106–11.
61. Jenny-Avital ER, Abadi M. Immune Reconstitution Cryptococcosis after Initiation of Successful Highly Active Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis.* 2002;35(12):128–33. doi: 10.1086/344467.
62. Somnuek S, Scott GF, Ploenchan C, et al. Cryptococcal Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome after Antiretroviral Therapy in AIDS Patients with Cryptococcal Meningitis: A Prospective Multicenter Study. *Clin Infect Dis.* 2009;6(15):931–4. doi: 10.1086/605497.
63. Meya DB, Okurut S, Zziwa G, et al. HIV-Associated Cryptococcal Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome Is Associated with Aberrant T Cell Function and Increased Cytokine Responses. *J Fungi.* 2019;5(2):42. doi: 10.3390/jof5020042.
64. Arevalo JF, Mendoza AJ, Ferrettil Y. Immune Recovery Uveitis In AIDS Patients With Cytomegalovirus Retinitis Treated With Highly Active Antiretroviral Therapy In Venezuela. *Retina.* 2003;23(4):495–502. doi: 10.1097/00006982-200308000-00009.
65. Jabs DA. Cytomegalovirus retinitis and the acquired immunodeficiency syndrome—bench to bedside: LXVII Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol.* 2011;151(2):198–216. doi: 10.1016/j.ajo.2010.10.018.
66. Kaplan JE, Benson C, Holmes KK, et al; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, National Institutes of Health, HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm.* 2009;58(RR-4):1–207. doi: 10.1037/e537722009-001.
67. Jacobson MA, Zegans M, Pavan P. Cytomegalovirus retinitis after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Lancet.* 1997;349(9063):1443–5. doi: 10.1016/S0140-6736(96)11431-8.
68. Mitchell SM, Membrely WL, Youle MS, et al. Cytomegalovirus retinitis after the initiation of highly active antiretroviral therapy: a 2 year prospective study. *Br J Ophthalmol.* 1999;83(6):652–5. doi: 10.1136/bjo.83.6.652.
69. Jabs DA, Ahuja A, Van Natta M, et al. Course of cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy: five-year outcomes. *Ophthalmology.* 2010;117(11):2152–2161.e2. doi: 10.1016/j.optha.2010.03.031.
70. Матиевская Н.В. Воспалительный синдром восстановления иммунитета у ВИЧ-инфицированных пациентов: факторы риска, клинические проявления, исходы, профилактика. *Вестник Балтийского федерального университета им. И. Канта.* 2012;7:44–51. [Matievskaya NV. Immune reconstitution inflammatory syndrome: risk factors, clinical manifestations, outcomes, prevention. *Vestnik Baltijskogo federal'nogo universiteta im. I. Kanta.* 2012;7:44–51. (In Russ)]
71. Пантелеев А.М. Патогенез, клиника, диагностика и лечение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией: Дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2012. 236 с. [Panteleev AM. Patogeneze, klinika, diagnostika i lechenie tuberkuleza u bol'nykh VICH-infektsiei. (Pathogenesis, clinical features, diagnosis, and treatment of tuberculosis in patients with HIV infection.) [dissertation] St. Petersburg; 2012. 236 p. (In Russ)]
72. Битнева А.М., Козлова Т.П., Савинцева Е.В. Особенности начала и течения синдрома восстановления иммунитета у больных туберкулезом легких. *Проблемы науки.* 2017;6(19):104–5. [Bitneva AM, Kozlova TP, Savintseva EV. Characteristics of the start and course of immune reconstitution inflammatory syndrome in pulmonary tuberculosis. *Problemy nauki.* 2017;6(19):104–5. (In Russ)]
73. Тищенко Т.В., Цыркунов В.М. Воспалительный синдром восстановления иммунитета у ВИЧ-инфицированных пациентов: клинико-морфологические аспекты. *Здравоохранение (Минск).* 2017;10:5–11. [Tishchenko TV, Tsyrcunov VM. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-positive patients: clinicopathologic aspects. *Zdravookhranenie (Minsk).* 2017;10:5–11. (In Russ)]
74. Улюкин И.М. ВИЧ-инфекция: особенности восстановления иммунной системы на фоне специфической терапии туберкулеза. *Клиническая патофизиология.* 2017;23(2):29–33. [Ulyukin IM. HIV-infection: characteristics of immune reconstitution on specific therapy of tuberculosis. *Klinicheskaya patofiziologiya.* 2017;23(2):29–33. (In Russ)]
75. Sun H-Y, Singh N. Immune reconstitution inflammatory syndrome in non-HIV immunocompromised patients. *Curr Opin Infect Dis.* 2009;22(4):394–402. doi: 10.1097/QCO.0b013e32832d7aff.
76. Vishnu P, Dorer RP, Aboulafia DM. Immune reconstitution inflammatory syndrome-associated Burkitt lymphoma after combination antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *Clin Lymphoma Myel Leuk.* 2015;15(1):23–9. doi: 10.1016/j.clml.2014.09.009.
77. Serraino D, Boschini A, Carrieri P, et al. Cancer risk among men with, or at risk of, HIV infection in southern Europe. *AIDS.* 2000;14(5):553–9. doi: 10.1097/00002030-200003310-00011.

78. Noy A. Update on HIV lymphoma. *Curr Oncol Rep*. 2007;9(5):384–90. doi: 10.1007/s11912-007-0052-x.
79. Franceschi S, Dal Maso L, Pezzotti P, et al. Incidence of AIDS-defining cancers after AIDS diagnosis among people with AIDS in Italy, 1986–1998. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;34(1):84–90. doi: 10.1097/00126334-200309010-00013.
80. Carbone A, Ghoghini A, Larocca LM, et al. Human immunodeficiency virus associated Hodgkin's disease derives from post-germinal center B cells. *Blood*. 1999;93(7):2319–26. doi: 10.1182/blood.V93.7.2319.
81. Biggar RJ, Jaffe ES, Goedert JJ, et al. Hodgkin lymphoma and immunodeficiency in persons with HIV/AIDS. *Blood*. 2006;108(12):3786–91. doi: 10.1182/blood-2006-05-024109.
82. Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ, et al. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980–2002. *AIDS*. 2006;20(12):1645–54. doi: 10.1097/01.aids.0000238411.75324.59.
83. Dauby N, De Wit S, Delforge M, et al. Characteristics of non-AIDS-defining malignancies in the HAART era: a clinico-epidemiological study. *J Int AIDS Soc*. 2011;14(1):16. doi: 10.1186/1758-2652-14-16.
84. Stein H, Mann R, Delsol G, et al. Hodgkin lymphoma. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, eds. *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon: IARC Press; 2001. pp. 237–52.
85. Lanoy E, Rosenberg PS, Fily F, et al. HIV-associated Hodgkin lymphoma during the first months on combination antiretroviral therapy. *Blood*. 2011;118(1):44–9. doi: 10.1182/blood-2011-02-339275.
86. Bohlus J, Schmidlin K, Boue F, et al; Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe. HIV-1-related Hodgkin lymphoma in the era of combination antiretroviral therapy: incidence and evolution of CD4+ T-cell lymphocytes. *Blood*. 2011;117(23):6100–8. doi: 10.1182/blood-2010-08-301531.
87. Kowalkowski MA, Mims MP, Amiran ES, et al. Effect of immune reconstitution on the incidence of HIV-related Hodgkin lymphoma. *PLoS One*. 2013;8(10):e77409. doi: 10.1371/journal.pone.0077409.
88. Kowalkowski MA, Mims MA, Day RS, et al. Longer duration of combination antiretroviral therapy reduces the risk of Hodgkin lymphoma: A cohort study of HIV-infected male veterans. *Cancer Epidemiol*. 2014;38(4):386–92. doi: 10.1016/j.canep.2014.05.009.
89. Gotti D, Danesi M, Calabresi A, et al. Clinical Characteristics, Incidence, and Risk Factors of HIV-Related Hodgkin Lymphoma in the Era of Combination Antiretroviral Therapy. *AIDS Patient Care STDs*. 2013;27(5):259. doi: 10.1089/apc.2012.0424.
90. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, 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;148(10):728–36. doi: 10.7326/0003-4819-148-10-200805200-00005.
91. Yotsumoto M, Hagiwara S, Ajiwara A, et al. Clinical characteristics of human immunodeficiency virus-associated Hodgkin lymphoma patients in Japan. *Int J Hematol*. 2012;96(2):247–53. doi: 10.1007/s12185-012-1127-5.
92. Sombogaard F, Franssen EJF, Terpstra WE. Outcome effects of antiretroviral drug combinations in HIV-positive patients with chemotherapy for lymphoma: a retrospective analysis. *Int J Clin Pharm*. 2018;40(5):1402–8. doi: 10.1007/s11096-018-0620-1.
93. Eschke M, Piehler D, Schulze B, et al. A novel experimental model of *Cryptococcus neoformans*-related immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) provides insights into pathogenesis. *Eur J Immunol*. 2015;45(12):3339–50. doi: 10.1002/eji.201545689.
94. Tadokera R, Wilkinson KA, Meintjes GA, et al. Role of the interleukin 10 family of cytokines in patients with immune reconstitution inflammatory syndrome associated with HIV infection and tuberculosis. *J Infect Dis*. 2013;207(7):1148–56. doi: 10.1093/infdis/jit002.
95. Sereti I, Rodger AJ, French MA. Biomarkers in immune reconstitution inflammatory syndrome: signals from pathogenesis. *Curr Opin HIV AIDS*. 2010;5(6):504–10. doi: 10.1097/COH.0b013e32833ed774.
96. Chang CC, Lim A, Omarjee S, et al. Cryptococcosis-IRIS is associated with lower *Cryptococcus*-specific IFN- $\gamma$  responses before antiretroviral therapy but not higher T-cell responses during therapy. *J Infect Dis*. 2013;208(6):898–906. doi: 10.1093/infdis/jit271.
97. Meya DB, Manabe YC, Boulware DR, Janoff EN. The immunopathogenesis of cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome: understanding a conundrum. *Curr Opin Infect Dis*. 2016;29(1):10–22. doi: 10.1097/QCO.0000000000000224.
98. de Sa NBR, Ribeiro-Alves M, da Silva TP, et al. Clinical and genetic markers associated with tuberculosis, HIV-1 infection, and TB/HIV-immune reconstitution inflammatory syndrome outcomes. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):59. doi: 10.1186/s12879-020-4786-5.
99. Crane M, Matthews G, Lewin SR. Hepatitis virus immune restoration disease of the liver. *Curr Opin HIV AIDS*. 2008;3(4):446–52. doi: 10.1097/coh.0b013e3282f2dc953.
100. Ravimohan S, Tamuhla N, Nfanyana K, et al. Robust Reconstitution of Tuberculosis-Specific Polyfunctional CD4+ T-Cell Responses and Rising Systemic Interleukin 6 in Paradoxical Tuberculosis-Associated Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. *Clin Infect Dis*. 2016;62(6):795–803. doi: 10.1093/cid/civ978.
101. Stek C, Allwood B, Du Bruyn E, et al. The effect of HIV-associated tuberculosis, tuberculosis-IRIS and prednisone on lung function. *Eur Respir J*. 2020;55(3):1901692. doi: 10.1183/13993003.01692-2019.
102. Dhasmana DJ, Dheda K, Ravn P, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy: pathogenesis, clinical manifestations and management. *Drugs*. 2008;68:191–208. doi: 10.2165/00003495-200868020-00004.
103. Beishuizen SJ, Geerlings SE. Immune reconstitution inflammatory syndrome: immunopathogenesis, risk factors, diagnosis and prevention. *Neth J Med*. 2009;67(10):327–31.
104. Herida A, Mary-Krause M, Kaphan R, et al. Incidence of non AIDS-defining cancers before and during the highly active antiretroviral therapy era in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients. *J Clin Oncol*. 2003;21(8):3447–53. doi: 10.1200/JCO.2003.01.096.
105. Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M, et al.; for the Swiss HIV Cohort. Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(6):425–32. doi: 10.1093/jnci/dji072.
106. Stein H, Hummel M. Hodgkin's disease: biology and origins of Hodgkin and Reed-Sternberg cells. *Cancer Treat Rev*. 1999;25(3):161–8. doi: 10.1053/ctrv.1999.0117.
107. Chan WC. The Reed-Sternberg cells in classical Hodgkin's disease. *Hematol Oncol*. 2001;19(1):1–17. doi: 10.1002/hon.659.