Лимфомы у ВИЧ-инфицированных больных: обзор литературы

А.В. Пивник[1], М.В. Туманова[1], Н.В. Серегин[2], Ю.Г. Пархоменко[3,4], О.А. Тишкевич[4], А.М. Ковригина[5], Е.Б. Ликунов[6]

[1] Московский клинический научно-практический центр им. Д.Д. Плетнева Департамента здравоохранения, 111123, Шоссе Энтузиастов, д. 86, Москва, Российская Федерация
[2] Московский городской онкологический диспансер № 3, 105264, Верхняя Первомайская ул., д. 29, Москва, Российская Федерация
[3] ФГБУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека» РАМН, 117418, ул. Цюрупы, д. 3, Москва, Российская Федерация
[4] КИБ № 2 Департамента здравоохранения, 105275, 8-ая ул. Соколиной горы, д. 15, Москва, Российская Федерация
[5] ФГБУ «Гематологический научный центр» МЗ РФ, 125167, Новый Зыковский проезд, д. 4, Москва, Российская Федерация
[6] Американский медицинский центр, 115054, 4-й Монетчиковский пер, 1/6 стр., д. 3, Москва, Российская Федерация

РЕФЕРАТ

В обзоре изложены материалы статей зарубежных и отечественных авторов по частоте, патогенезу, диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов. Подчеркивается главенствующая роль снижения числа лимфоцитов CD4+ в развитии вторичных заболеваний при ВИЧ-инфекции. Приводятся данные отечественных авторов о структуре причин смерти у ВИЧ-инфицированных пациентов, где из 6 основных причин смерти на 5-м месте лимфомы. Лимфома Ходжкина у ВИЧ-инфицированных пациентов в обзоре специально не обсуждается, поскольку ее патогенез отличается от такового агрессивных лимфом и требует отдельного освещения.

Ключевые слова: лимфомы у ВИЧ-инфицированных пациентов, ВИЧ, СПИД, вторичные заболевания, причины смерти, патогенез, диагностика, лечение.

Принято в печать: 15 мая 2014 г.

А.В. Пивник — д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела гематологии и иммунодефицитных заболеваний, pivnikav@gmail.com, +7 495 304 3146

М.В. Туманова — заведующая отделением онкогематологии и иммунодефицитных заболеваний, m.tumanova@mknc.eu, +7 495 304 3033

Н.В. Серегин — врач-гематолог

Ю.Г. Пархоменко — д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией инфекционной патологии, заведующий патологоанатомическим отделением, Parh 2008@inbox.ru, +7 495 365 2307

О.А. Тишкевич — врач-патологоанатом

А.М. Ковригина — д-р биол. наук, заведующая отделением патологической анатомии, kovrigina.alla@gmail.com

Е.Б. Ликунов — врач-педиатр педиатрического отделения, likunoveb@mail.ru, +7 495 933 6168

Для переписки: А.В. Пивник, 111123, Шоссе Энтузиастов, д. 86, Москва, Российская Федерация, pivnikav@gmail.com, +7 495 304 3146

Для цитирования: Пивник А.В., Туманова М.В., Серегин Н.В., Пархоменко Ю.Г., Тишкевич О.А., Ковригина А.М., Ликунов Е.Б. Лимфомы у ВИЧ-инфицированных больных: обзор литературы. Клин. онкогематол. 2014; 7(3): 264–77.

Lymphomas in HIV-Infected Patients: Literature Review

A.V. Pivnik[1], M.V. Tumanova[1], N.V. Seregin[2], Yu.G. Parkhomenko[3,4], O.A. Tishkevich[4], A.M. Kovrigina[5], E.B. Likunov[6]

[1] N.N. Pletnev Moscow Clinical Research Center, Department of Health, Shosse Entuziastov, 86, Moscow, 111123, Russian Federation
[2] Moscow Municipal Cancer Dispensary No. 3, Verkhnyaya Pervomaiskaya str., 29, Moscow, 105264, Russian Federation
[3] Research Institute of Human Morphology, RAMS, Tsyurupy str., 3, Moscow, 117418, Russian Federation
[4] Clinical Infectious Diseases Hospital No. 2, Department of Health, 8-aya Sokolinoi gory str., 15, Moscow, 105275, Russian Federation
[5] Hematology Research Center, RF MH, Novyi Zykovskii proezd, 4, Moscow, 125167, Russian Federation
[6] American Medical Center, 4 Monetchikovskii per., 1/6 bld., 3, Moscow, 115054, Russian Federation

ABSTRACT

This review presents data on incidence, pathogenesis, diagnosis, and treatment of lymphoid malignancies in HIV-infected patients. Articles published by Russian and foreign authors are being reviewed. The principle role of decreased CD4+ lymphocyte count in development of secondary diseases in HIV patients is emphasized. Data on the structure of death causes in HIV-infected patients published by Russian authors are presented. They demonstrate that lymphoma is the 5th most common death cause (of 6 leading death causes). Hodgkin's lymphoma in HIV-infected patients is not discussed in the review, because its pathogenesis differs from that of aggressive lymphomas and requires a separate discussion.

Keywords: lymphomas in HIV-infected patients, HIV, AIDS, secondary disorders, death causes, pathogenesis, diagnosis, treatment.
Accepted: May 15, 2014

A.V. Pivnik — DSci, Professor, Director of department of hematology and immune deficiency disorders, pivnikav@gmail.com, +7 495 304 3146
M.V. Tumanova — Head of department of hematology and immune deficiency disorders, m.tumanova@mknc.eu, +7 495 304 3033
N.V. Seregin — Hematologist
Yu.G. Parkhomenko — DSci, Professor, Head of the laboratory of infectious disorders, Head of the department of morbid anatomy, Parh 2008@inbox.ru, +7 495 365 2307
O.A. Tishkevich — Pathologist
A.M. Kovrigina — DSci, Head of the department of morbid anatomy, kovrigina.alla@gmail.com
E.B. Likunov — Pediatrician of the pediatric unit, likunoveb@mail.ru, +7 495 933 6168
Address correspondence to: A.V. Pivnik, Shosse Entuziastov, 86, Moscow, 111123, Russian Federation, pivnikav@gmail.com, +7 495 304 3146
For citation: Pivnik A.V., Seregin N.V., Parkhomenko Yu.G., Tishkevich O.A., Kovrigina A.M., Likunov E.B. Lymphomas in HIV-Infected Patients: Literature Review. *Klin. onkogematol*. 2014; 7(3): 264–77 (In Russ.).

ВВЕДЕНИЕ

ВИЧ — вирус иммунодефицита человека из семейства лентивирусов. Наиболее изучены типы ВИЧ-1 (открыт в 1983 г.) и ВИЧ-2 (открыт в 1986 г.). В 1990 г. был описан ВИЧ-3 [1]. Вирион представляет собой ядро, включающее геном, который содержит две нити РНК и ферменты: обратную транскриптазу, интегразу, протеазу. Ядро окружено оболочкой — капсидом, который включает белок p24. Наружная мембрана капсида представлена суперкапсидом, на ней имеется гликопротеид gp120 для прикрепления вируса к лимфоцитам CD4+ [2].

Проникновение ВИЧ-1 в клетки инициируется взаимодействием гликопротеида оболочки вируса gp120 с хемокиновыми рецепторами CXCR4 и CCR5. Молекулярное распознавание CXCR4 или CCR5 опосредуется через петлю V3 гликопротеида gp120 ВИЧ-1. Связывание петли V3 с CXCR4 или CCR5 определяет клеточный тропизм ВИЧ-1 и представляет собой ключевой этап проникновения ВИЧ-1 в клетки CD4+ [3].

ВИЧ не стоек во внешней среде, при кипячении погибает через 3 мин. В препаратах и компонентах крови сохраняется при минусовой температуре до года. ВИЧ устойчив к ультрафиолетовым лучам, но быстро погибает под действием дезинфицирующих средств [4].

ВИЧ — антропоноз с парентеральным, контактным механизмами передачи. Вертикальный механизм передачи возбудителя от матери к плоду происходит в процессе родов. Источником инфекции является инфицированный человек, находящийся на любой стадии заболевания без клинических признаков болезни. Эпидемиология ВИЧ аналогична эпидемиологии гепатитов В и С, которыми инфицировано около 80 % больных с ВИЧ-инфекцией. ВИЧ проникает от инфицированного человека здоровому через кровь и биологические жидкости [5]. В западных странах в начале эпидемии основное число инфицирования приходилось на долю частых гомосексуальных контактов (промискуитет — беспорядочная, ничем не ограниченная связь со многими партнерами). Постепенно выявилась передача вируса от наркомана к наркоману при использовании одного шприца [6]. В России основным путем инфицирования ВИЧ является именно шприцевой [7]. По данным В.В. Покровского и соавт., с 1987 по 2002 г. зарегистрировано 228 708 случаев ВИЧ-инфекции, из них на долю внутривенных заражений при использовании психотропных средств приходится 52 %, а гомосексуальных контактов — 0,4 % [6, 8].

По данным Национальной программы профилактики СПИДа в США (UNAIDS), с начала 1980 г. по декабрь 2005 г. в мире зарегистрировано около 50 млн ВИЧ-инфицированных, включая 1 млн из России. Умерло 22 млн человек [5].

По данным Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИДом, в 2007 г. число ВИЧ-инфицированных в России составило 230 000 человек, в Москве — 23 000 [9, 10]. Как видно из статистической формы № 61 за 2012 г., число ВИЧ-инфицированных в РФ составляет 600 000 человек. Число инфицированных при гетеросексуальных контактах увеличилось. Известно, что в РФ вторичными заболеваниями (СПИД) в 2010 г. заболело 88 141 человек из общего числа ВИЧ-инфицированных 503 724. Основными заболеваниями были оппортунистические инфекции, в т. ч. бактериальные (n = 79 523), туберкулез (n = 13 887), злокачественные новообразования (n = 1111), из них лимфомы диагностированы у 208 человек. Обращается внимание, что структура личности, нейрокогнитивная способность нарушаются как при ВИЧ-инфекции, так и при инфекции вирусом гепатита С [11–13].

ПАТОГЕНЕЗ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ/СПИДА

В монографии Дж.Э. Леви, в которой цитируется 5000 литературных источников за 2007 г., изложены все аспекты ВИЧ-инфекции [14].

Главная мишень ВИЧ — лимфоциты CD4+, макрофаги, дендритные клетки. Мутантная форма хеморецепторов не позволяет ВИЧ проникнуть в клетку. Мутантную форму хеморецепторов имеет 20 % населения Земли. Они относятся к группе «элитных контролеров». Заражение ВИЧ-инфекцией у этих лиц не происходит, они могут стать потенциальными донорами аллогенного костного мозга при опухолях у ВИЧ-инфицированных больных. Донором стволовых клеток у американца стал один из этих представителей, инфицированный ВИЧ и излеченный от острого миелоидного лейкоза стандартной терапией с аллотрансплантацией костного мозга, совместимого по HLA-D, — «берлинский пациент». С помощью высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) и аллотрансплантации костного мозга ВИЧ-инфекция у него излечена [15].

В ряде работ [16, 17] продемонстрирована роль противовирусного биологического защитного механизма APOBEC3G (A3G) — белка семейства цитидиндезаминаз APOBEC3. Показано, что увеличение экспрессии A3G значимо уменьшает выход вирионов из клеток-продуцентов. Однако фактор инфекционности вирионов ВИЧ-1 (Vif) индуцирует протеасомную деградацию A3G, тем самым препятствуя его упаковке в вирионы. В отсутствие Vif A3G упаковывается в состав вириона через РНК-зависимые взаимодействия с нуклеокапсидом ВИЧ, а затем подавляет процессы обратной транскрипции и интеграции в клетках-мишенях, таким образом снижая активность ВИЧ.

Встраивание вируса в геном клетки хозяина происходит в форме провирусной ДНК, на матрице которой под действием фермента обратной транскриптазы происходит синтез вирусной РНК — это ключевой момент репликации ВИЧ. Резервуаром вируса кроме лимфоцитов CD4+ служат фагоцитирующие макрофаги, дендритные клетки костного мозга, кожи, слизистых оболочек, лимфатических узлов, клетки микроглии. В лимфоидной ткани доля клеток, содержащих провирусную ДНК, в 5–10 раз выше, чем в циркулирующих мононуклеарах крови, а репликация ВИЧ в лимфоидной ткани на 1–2 порядка выше, чем в мононуклеарах периферической крови. Обнаружение провирусной ДНК ВИЧ служит маркером инфицирования при неопределяемой РНК ВИЧ в сыворотке при мониторинге эффективности ВААРТ [18].

Инфицированные ВИЧ Т-лимфоциты CD4+ теряют способность к иммунной защите от бактерий, вирусов, грибов, простейших и опухолей. Развиваются оппортунистические инфекции, в первую очередь туберкулез, и повышается риск развития злокачественных опухолей — саркомы Капоши и лимфом [19, 20].

ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Острая лихорадочная фаза, или первичная ВИЧ-инфекция, — период от заражения ВИЧ до появления антител. Клиническая картина характеризуется проявлениями острой вирусной инфекции, ангины с артралгией и лимфаденопатией (ЛАП). В крови может быть картина, близкая к инфекционному мононуклеозу [21]. Лимфоциты представлены мононуклеарами. Такая же морфологическая картина лимфоцитов выявляется при инфекции цитомегаловирусом (ЦМВ), вирусом простого герпеса (ВПГ), токсоплазмой [22]. Мы наблюдали трех молодых мужчин с ВИЧ-инфекцией, у которых в латентной стадии заболевания выявлена лейкемоидная реакция лимфоидного типа из больших гранулярных лимфоцитов (клональность отсутствовала).

От 2 нед. до 6 мес. в крови инфицированного появляются антитела к ВИЧ, выявляемые с иммуноферментным методом (ИФА). Этот феномен обозначается как сероконверсия [22]. Число копий вирусной РНК нарастает, достигая нескольких сот тысяч и более в 1 мл крови. Это обозначается как вирусная нагрузка (ВН) и оценивается по количеству копий РНК в 1 мл крови. ЛАП гистологически демонстрирует гиперплазию фолликулов лимфатического узла с характерной последующей инволюцией — реактивная лимфаденопатия. ЛАП определяется как существующее не менее 3 мес. увеличение от 2 см одного или более лимфатических узлов в разных областях. ЛАП при ВИЧ-инфекции — часто встречающийся синдром [23]. Большинство пациентов определяют увеличение собственных лимфатических узлов за 10–18 мес. до обращения к врачу. Характерно увеличение лимфатических узлов в нетипичных областях — надмыщелковых или субмандибулярных, у нижнего угла лопаток. Основные жалобы на высокую температуру тела с ночными потами, недомогание, потерю массы тела более 10 % в течение 6 мес., диарею предъявляют почти все пациенты [24]. Характерна поликлональная гипергаммаглобулинемия [19].

СПИД — комплекс известных заболеваний, возникающих в условиях CD4+ Т-клеточного алимфоцитоза, вызванного ВИЧ. Однако этот термин не используется в МКБ-10, и это состояние обозначается как стадия IVB вторичных заболеваний у больных с ВИЧ-инфекцией.

Во второй (латентной) стадии ВИЧ-инфекции, занимающей несколько лет, человек, оставаясь инфицированным, считает себя практически здоровым и часто пропускает первые проявления СПИДа: себорейный дерматит, орофарингеальный кандидоз, остроконечные кондиломы, высыпания простого герпеса и опоясывающего лишая, диарею, потерю массы тела [25].

Естественное течение заболевания определяется степенью виремии и количеством лимфоцитов CD4+ — от 1000/мкл в норме до 200/мкл и менее при тяжелых вторичных заболеваниях. Любое из этих заболеваний может проявляться ЛАП (рис. 1).

D.A. Schuerman и соавт. сообщили о следующих причинах смерти 331 умершего больного в одном центре за 10 лет: туберкулез и нетуберкулезные микобактериозы, оппортунистические заболевания и гнойно-септические постинъекционные поражения, осложненные гепатиты С, В, саркома Капоши, лимфомы и солидные опухоли [26].

В сообщении Ю.Г. Пархоменко и соавт. представлен анализ результатов 537 аутопсий с 1991 по 2003 г. Почти половина пациентов (41 %) умерла в 2002–2003 гг. Первое место среди причин летальных исходов у ВИЧ-инфицированных больных в г. Москве с 1999 г. и по настоящее время занимает туберкулез [27], частота его составила 34,5 %. По данным секционных исследований, ЦМВ-инфекция — наиболее частое вторичное заболевание (16 %). Токсоплазмоз обнаружен в 8 % случаев, саркома Капоши — в 7 %, лимфомы — в 7 %, пневмоцистная пневмония — в 1 %, криптококкоз — в 1 %, кандидоз — в 0,7 %, герпетический энцефалит — в 0,4 %, мультифокальная лейкоэнцефалопатия — в 0,4 %. Характерными для больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции были генерализованный характер оппортунистических заболеваний, частое сочетание нескольких тяжелых инфекций.

На рис. 2 показаны причины смерти ВИЧ-инфицированных больных по материалам КИБ № 2 г. Москвы за 2006–2012 гг. Коинфекция с туберкулезом существенно не нарастает, но увеличилось количество умерших от оппортунистических и гнойно-септических вторичных заболеваний. От лимфом, как основного вторичного заболевания, в 2006 г. умерло 11 больных, в 2007 г. — 14, в 2008 г. — 15, в 2009 г. — 25, в 2010 г. — 30, в 2011 г. — 39, в 2012 г. — 33. Обращает на себя внимание тот факт, что половина умерших больных не обращалась за медицинской помощью. По нашим данным, за 2012 г. от лимфом умерло 33 больных, из них у 9 диагноз был установлен незадолго до смерти или только на секции.

Вторичные заболевания при ВИЧ-инфекции выходят за рамки компетенции врача-инфекциониста.

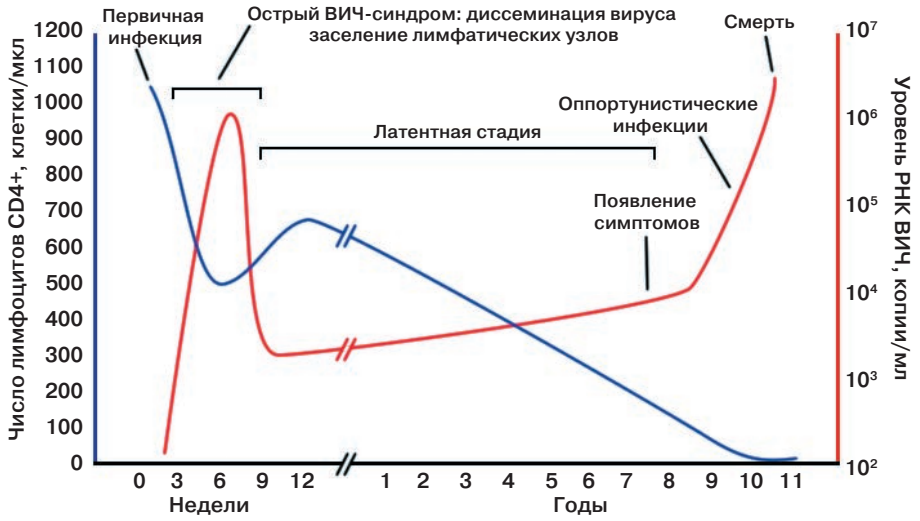

Рис. 1. Естественное течение ВИЧ-инфекции

Следовательно, к диагностике и лечению привлекаются врачи других специальностей. Гематологи сталкиваются с различными иммунодефицитными состояниями у детей и взрослых, которые могут быть как наследственными, так и приобретенными. Иммунодефицит у онкогематологического больного обусловлен как самой лимфомой, так и проводимой иммуно- и полихимиотерапией (ПХТ). Именно поэтому большим разделом соматической патологии у ВИЧ-инфицированных должны заниматься гематологи.

Со времени первых докладов о сочетании ВИЧ с опухолями частота и эпидемиология их серьезно изменились. Саркома Капоши, лимфомы и рак шейки матки классифицируются Centers for Disease Control and Prevention (CDC) как СПИД-определяющие болезни. Термин «СПИД-определяющие болезни» означает, что их присутствие у ВИЧ-инфицированного служит признаком дальнейшего развития СПИДа. Эти онкологические заболевания также называют *СПИД-ассоциированными*. К ним относятся:

- саркома Капоши;
- лимфома (особенно неходжкинские и лимфома ЦНС);
- инвазивный рак шейки матки.

С того времени, когда ВААРТ стала доступной (особенно ингибиторы протеаз), значительно повысилась частота не-СПИД-определяющих опухолей (син.: не-СПИД-ассоциированные онкологические заболевания, т. е. онкологические заболевания, не всегда связанные со СПИДом). К ним относятся лимфома Ходжкина, рак легкого, гепатоцеллюлярный рак, рак заднего прохода и др. Частота СПИД-определяющих опухолей снизилась. Хотя частота не-СПИД-определяющих опухолей может быть результатом большей продолжительности жизни и следствием хорошего контроля ВИЧ, токсические эффекты и коинфекция другими вирусами, такими как гепатиты B и C, вирус папилломы человека, могут играть важную роль [28]. Взаимодействие ВААРТ и неполного иммунного восстановления может быть другим фактором, объясняющим высокую частоту не-СПИД-определяющих опухолей. Частота не-СПИД-определяющих опухолей представляет новую проблему в медицинской помощи пациентам с ВИЧ-инфекцией и требует оптимального

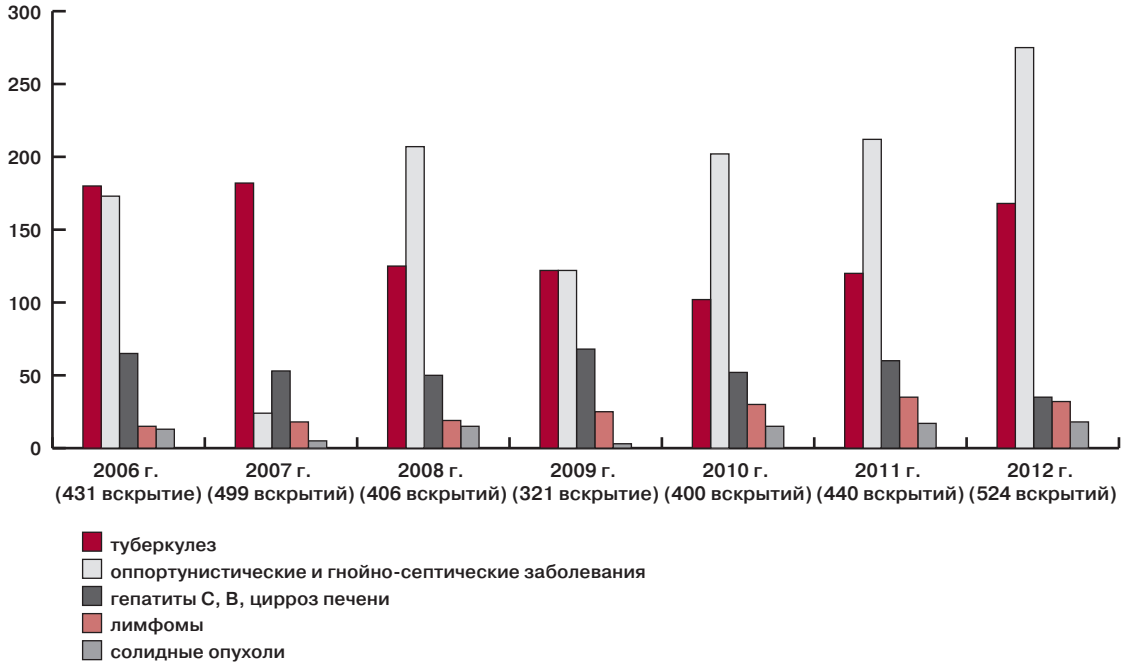

Рис. 2. Причины смерти ВИЧ-инфицированных больных, по данным патологоанатомического отделения ИКБ № 2 (2006–2012 гг.)

лечения, учитывающего взаимодействие между ВААРТ и системной химиотерапией [29].

Лица с ВИЧ-инфекцией и СПИДом отличаются повышенным риском рака. ВААРТ, широко доступная с 1996 г., привела к резкому снижению СПИД-ассоциированной летальности. Оценена роль рака как причины смерти в американском регистре, включающем 83 282 человека со СПИДом (1980–2006 гг.). Оценили причины смерти от СПИД-ассоциированных и не-СПИД-ассоциированных опухолей. Определили частоту смертности в зависимости от года возникновения СПИДа. Общая смертность снизилась с 302 случаев на 1000 человек в год в 1980–1989 гг. до 140 на 1000 человек в год в 1990–1995 гг. и до 29 на 1000 человек в год в 1996–2006 гг. Смертность от СПИД-ассоциированных опухолей снизилась с 2,95 случая на 1000 человек в год в 1980–1989 гг. до 0,65 на 1000 человек в год в 1996–2006 гг. Однако доля смертности от не-СПИД-ассоциированных опухолей в сочетании со снижением смертности от СПИД-ассоциированных опухолей повысилась с 1,05 до 2,47 %. Лимфомы были наиболее частой причиной смерти (36 % летальности за 1996–2006 гг.). Смертность от не-СПИД-ассоциированных опухолей снизилась с 2,21 до 0,84 случая на 1000 человек в год за период с 1980–1989 по 1996–2006 гг., но доля смертей от не-СПИД-ассоциированных опухолей увеличилась до 3,16 % в 1996–2006 гг. Рак легкого был наиболее частой причиной смерти от не-СПИД-ассоциированных опухолей (21 % в 1996–2006 гг.). Смертность от рака снизилась в эру ВААРТ за счет снижения смертности от СПИДа. Солидные опухоли остаются одной из ведущих причин смерти лиц со СПИДом [30].

Кумулятивная частота рака среди лиц со СПИДом повысилась в связи с внедрением ВААРТ с 1996 г. Проведено популяционное исследование среди 472 378 лиц со СПИДом за 1980–2006 гг. Определяли частоту рака с использованием непараметрического сравнительного метода за три исторических периода: начало эпидемии СПИДа в 1980–1989 гг., 1990–1995 и 1996–2006 гг. Через 5 лет после начала эпидемии СПИДа частота СПИД-определяющих опухолей резко снизилась за три периода (с 18 % в 1980–1989 гг. до 11 % в 1990–1995 гг. и до 4,2 % в 1996–2006 гг. — в эру ВААРТ). Частота саркомы Капоши снизилась с 14,3 % в 1980–1989 гг. до 6,7 % в 1990–1995 гг. и до 1,8 % в 1996–2006 гг.; частота лимфом — с 3,8 % в 1990–1995 гг. до 2,2 % в 1996–2006 гг. В эру ВААРТ лимфомы были самой частой опухолью у лиц со СПИДом (53 %). Частота не-СПИД-определяющих опухолей повысилась с 1,1 до 1,5 % без дальнейших изменений (1 % за 1996–2006 гг.), частично из-за снижения смертности. Однако с течением времени повысилась частота специфических не-СПИД-опеределяющих опухолей (рак заднего прохода, лимфома Ходжкина и рак печени). Частота рака легкого повысилась с 0,14 % в 1980–1989 гг. до 0,32 % в 1990–1995 гг. и не изменялась за последующий период.

А.В. Пивник и соавт. показали, что при биопсиях лимфатических узлов у 80 первичных пациентов с ЛАП при ВИЧ/СПИДе диагностированы: туберкулез у 33 (41 %) больных, лимфомы — у 23 (29 %), лимфома Ходжкина — у 5 (6 %), реактивная ЛАП — у 15 (19 %), герминогенные опухоли — у 3 (4 %), саркоидоз — у 1 (1 %) [31].

Среди ВИЧ-инфицированных лиц около 15 % пациентов страдают умеренной тромбоцитопенией с разной степенью кровоточивости, в большинстве случаев минимальной. Обычно тромбоцитопения протекает не тяжело и исчезает на фоне ВААРТ без применения кортикостероидных гормонов и внутривенного донорского иммуноглобулина [32, 33].

За острой фазой, длящейся около 6 мес., следует вторая (латентная) фаза ВИЧ-инфекции, занимающая несколько лет. Количество лимфоцитов CD4+ с нормального уровня 1000–1400/мкл снижается до сотен клеток. При пороговом уровне 200/мкл вследствие глубокого дефицита клеток CD4+ развиваются заболевания, определяющие СПИД. По данным Американского общества по лечению ВИЧ-инфекции, уровень лимфоцитов CD4+ 350/мкл даже в отсутствие клинических признаков болезни требует назначения ВААРТ. Ранее, до 2005 г., считалось, что лечение следует начинать при уровне 200 клеток в 1 мкл [34].

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Диагностика ВИЧ-инфекции складывается из следующих показателей:

- результаты ИФА, выявляющего антитела к ВИЧ;
- иммуноблоттинг, выявляющий антитела к конкретным антигенам вируса, обычно p24;
- количество копий РНК в крови по данным ПЦР;
- абсолютное содержание клеток CD4+ в 1 мкл крови.

Антитела к ВИЧ появляются в течение 3 мес. после инфицирования у 90–95 % пациентов, через 6 мес. — у 5–9 %, в более поздний срок (до года) — у 0,5–1 % [25]. ИФА является скрининговым методом исследования большого количества лиц. Прямым методом определения РНК ВИЧ в биологических жидкостях служит полимеразная цепная реакция (ПЦР). ПЦР способна выявить генетический материал вируса в инкубационный и ранний клинический периоды, когда противовирусных анти-ВИЧ-антител еще нет. Провирусная ДНК ВИЧ определяется с помощью ПЦР в мононуклеарах крови в тех случаях успешной антиретровирусной терапии, когда количество РНК вируса в сыворотке ниже уровня чувствительности ПЦР для РНК: обычно это 400 копий (реже 50) вирусной РНК в 1 мл крови [35].

Официальный диагноз ВИЧ устанавливается только в центрах СПИДа и заносится в базу данных этого учреждения.

В ФГБУ ГНЦ Минздрава России разработан ПЦР-метод одновременного определения РНК и ДНК 6 вирусов в одной пробе крови: РНК и ДНК ВИЧ с определением ВН, РНК гепатита С с определением ВН и генотипа, ДНК вируса гепатита В, ДНК ЦМВ в сыворотке и клетках, ДНК вируса Эпштейна—Барр (ВЭБ) в сыворотке и клетках, ДНК парвовируса В19. Этот мультиплексный метод введен в практику ФГБУ ГНЦ МЗ РФ для обследования доноров крови и гематологических больных. Метод удобен, реактивы отечественные, стоимость его вполне приемлема для организаций практического здравоохранения. Метод надежно апробирован на нескольких тысячах образцов крови [36], написаны докторские диссертации по теории и методологии А.Б. Сударикoвым [37] и по его клиническому использованию Т.Ц. Гармаевой [10]. В лаборатории А.Б. Сударикова у пациента с антителами к ВИЧ и тромбоцитопенией удалось выявить ВН по ВИЧ только в образце спермы (ВН составила 25 копий/мл).

Таблица 1. Антиретровирусные препараты

Торговое название	Распространенное сокращение	Международное название
Нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы		
Комбивир®	CBV	Зидовудин + ламивудин
Эмтрива®	FTC	Эмтрицитабин
Эпивир®	3TC	Ламивудин
Хивид®	ddC	Залцитабин
Кивекса®		Ламивудин + абакавир
Ретровир®	AZT	Зидовудин
Тризивир®	TZV	Зидовудин + ламивудин + абакавир
Трувада®		Эмтрицитабин + тенофовир
Видекс®	ddI	Диданозин
Вирид®	TDF	Тенофовир
Зерит®	d4T	Ставудин
Зиаген®	ABC	Абакавир
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы		
Рескриптор®	DLV	Делавирдин
Сустива®	EFV	Эфавиренз
Вирамун®	NVP	Невирапин
Ингибиторы протеазы		
Агенераза®	APV	Ампренавир
Криксиван®	IDV	Индинавир
Фортовваза®	SQV-FTV	Саквинавир-МЖК
Инвираза®	SQV-INV	Саквинавир-ТЖК
Калетра®	LPV	Лопинавир/ритонавир
Лексива®, Тельзир®	FPV	Фосампренавир
Норвир®	RTV	Ритонавир
Реатаз®	ATV	Атазанавир
Вирасепт®	NFV	Нелфинавир
Ингибиторы слияния		
Фузеон®	T-20	Энфувиртид

ЛЕЧЕНИЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ/СПИДА

ВААРТ подразумевает пожизненное применение нескольких противовирусных препаратов, действующих на разные стадии жизненного цикла вируса. Перечень антиретровирусных препаратов представлен в табл. 1. Этот список постоянно обновляется.

С 1994–1998 гг. к настоящему времени заболеваемость СПИДом в Европе сократилась более чем в 10 раз — с 30,75 до 2,5 %. Благодаря ВААРТ криптоспоридиоз (протозойное заболевание ЖКТ) и саркома Капоши полностью излечимы, удается справиться с прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатией, отпадает потребность в профилактике ЦМВ-инфекции. Без ВААРТ СПИД развивается в среднем через 5–7 лет после инфицирования, при проведении ВААРТ — через 10–12 лет. По рекомендациям американского совещания по ВААРТ и СПИДу 2006 г., ВААРТ необходимо начинать при уровне лимфоцитов CD4+ 350/мкл даже в отсутствие клиники СПИДа. В последнее время этот уровень определен в 500 клеток CD4+ в 1 мкл крови. Обсуждается вопрос о начале ВААРТ сразу после инфицирования без учета количества лимфоцитов CD4+. Каждый из препаратов программы ВААРТ может приводить к изменению показателей крови. Мы дважды наблюдали глубокую анемию с неэффективным эритропоэзом, при которой требовались трансфузии эритроцитной массы. Анемия разрешилась после изменения состава препаратов ВААРТ. Применение винбластина на фоне некоторых препаратов ВААРТ, например лопинавира и ритонавира, может приводить к глубокому агранулоцитозу. Следует избегать одновременного применения азидотимидина и цитостатиков из-за возможного агранулоцитоза. Названия и количество препаратов, входящих в ВААРТ, постоянно изменяются при соблюдении принципа воздействия каждого нового препарата на определенную стадию жизненного цикла ВИЧ [21, 38].

Таблица 2. Относительный риск развития лимфом у инфицированных и не инфицированных ВИЧ лиц [43]

Тип лимфомы	Кратность увеличения заболеваемости
Лимфомы	165
Агрессивные	348
Иммунобластные	652
Лимфома Беркитта	261
Неклассифицируемые	580
Первичные лимфомы ЦНС	> 1000
Зрелоклеточные лимфомы	14
Плазмоцитома	5
Лимфома Ходжкина	8

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ВИЧ-ЛИМФОМ

ВИЧ-лимфомы — гетерогенная группа лимфоидных опухолей, различающихся гистологическим строением, первичной локализацией. Подавляющее большинство среди них составляют В-клеточные клинико-морфологические формы [39]. ВИЧ напрямую не участвует в опухолевой трансформации лимфоидных клеток. Нуклеотидные последовательности этого вируса не обнаружены в составе генома клеток лимфом. Среди патогенетических механизмов лимфомогенеза при СПИДе наиболее существенными представляются хроническая антигенная стимуляция, нарушение цитокиновой регуляции и ВПГ-инфекция (ВЭБ, саркома Капоши) [40, 41]. Риск развития лимфом у ВИЧ-инфицированных пациентов увеличивается по мере снижения числа лимфоцитов CD4+ в крови [42].

ВИЧ-лимфомы в большинстве случаев локализуются экстранодально: в органах ЖКТ, в ЦНС (особенно часто до широкого внедрения ВААРТ), в печени и костном мозге. Первичная локализация в лимфатических узлах отмечена примерно у $^1/_3$ больных. Среди специфических особенностей ВИЧ-лимфом указывают на первичную локализацию в серозных полостях и ротовой полости [41].

По данным L. Gerard и соавт. [43], частота ВИЧ-лимфом от начала эпидемии ВИЧ-инфекции увеличилась более чем в 100 раз у ВИЧ-инфицированных лиц в сравнении с общей популяцией (табл. 2). В целом по частоте ВИЧ-лимфомы являются второй опухолью в мире, составляют 3 % больных с ВИЧ/СПИДом в США и до 6 % в Европе. При сопоставлении данных регистров СПИДа и рака в некоторых районах США показано 165-кратное повышение риска развития лимфом в течение 3 лет после установления диагноза СПИДа по сравнению с обычной популяцией. Кроме того, отмечаются колебания риска от 652-кратного для иммунобластных лимфом до 261-кратного для лимфомы Беркитта и 127-кратного для других вариантов лимфом [44, 45]. В Западной Европе частота ВИЧ-лимфом в год возрастала от 4 % в 1994 г. до 5 % в

1997 [45]. В другом проспективном многоцентровом исследовании (7300 пациентов из 52 европейских клиник) A. Mocroft и соавт. показали увеличение доли ВИЧ-лимфом в структуре СПИД-ассоциированных заболеваний с 4 до 16 % за период с 1994 по 1998 г. Аналогичная тенденция наблюдалась в США и Австралии [46].

ВЛИЯНИЕ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ НА ЧАСТОТУ ВИЧ-ЛИМФОМ

Проведено множество исследований с целью определить влияние противовирусных средств на частоту ВИЧ-лимфом. Результаты оказались довольно противоречивыми. Швейцарское исследование у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом, как и исследования в США и Великобритании, не выявило различий в частоте развития ВИЧ-лимфом до и после применения противовирусных средств [47]. В то же время в работах International Collaboration on HIV and Cancer и EuroSIDA показано заметное снижение частоты ВИЧ-лимфом с 6,2 до 3,6 случая на 1000 человек в год за периоды 1992–1996 и 1997–1999 гг. соответственно. EuroSIDA установлено понижение со 199 до 30 случаев на 10 000 человек ежегодно до сентября 1995 г. и после марта 1999 г. Интерпретация результатов этих исследований была значительно затруднена особенностью их дизайна, который предполагал простое сравнения частоты в двух разных временных периодах без изучения непосредственной эффективности противовирусных средств у каждого пациента. Такие факторы, как популяционная неоднородность, доступность препаратов, адекватность терапии, резистентность к ней, во внимание не принимались. Более того, наличие противовирусных препаратов на рынке необязательно означает их доступность для каждого пациента. Тем не менее при доступности и эффективности этих препаратов частота ВИЧ-лимфом понижается [48].

C. Besson и соавт. на основе данных French Hospital Database on HIV определили частоту ВИЧ-лимфом в эру до ВААРТ (1993–1994) и после нее (1997–1998). Частота ВИЧ-лимфом уменьшилась с 86 случаев на 10 000 человек в год до 43 на 10 000 соответственно при еще более значительном снижении частоты первичных лимфом с поражением центральной нервной системы (ПЛЦНС) [46]. Интересно, что при определении частоты среди лимфом-ВИЧ и ПЛЦНС, стратифицируя пациентов по количеству клеток CD4+, во французском исследовании не выявлено различия в частоте лимфом-ВИЧ и ПЛЦНС в этих двух периодах. Например, у пациентов с количеством клеток CD4+ 200–349/мкл частота лимфом-ВИЧ и ПЛЦНС оставалась неизменной, как и у пациентов с числом клеток 50–99/мкл. Однако доля пациентов с малым уровнем клеток CD4+ (< 200/мкл) уменьшилась с 49 до 24 % в соответствующие периоды, сократив общую пропорцию пациентов из группы риска во втором периоде [49].

В многочисленных обзорах указывается, что лечение любого больного на стадии вторичных заболеваний требует фоновой ВААРТ.

ПАТОГЕНЕЗ ВИЧ-ЛИМФОМ

Возможными механизмами, ответственными за развитие ВИЧ-лимфом, являются хроническая стимуляция В-клеток как ВИЧ, так и другими сопутствующими вирусами (чаще ВЭБ и ВПГ), генетические аберрации и нарушение регуляции цитокинов. Поликлональная В-клеточная гиперплазия, обусловленная хронической антигенной стимуляцией, вызванной ВИЧ и сопутствующими вирусами, нарушение продукции цитокинов приводят к повышению мутаций, способных вызывать злокачественную трансформацию. Обычными онкогенами являются классический *c-MYC* при лимфоме Беркитта (ЛБ), мутации *BCL-6* при диффузной В-крупноклеточной лимфоме (ДВКЛ), нарушения генов-супрессоров [42, 50]. Например, при ЛБ, составляющей до 30 % всех ВИЧ-лимфом, трансформация происходит в герминативном центре, результатом которой становятся транслокации гена *MYC* на хромосоме 8 с промотором для локуса тяжелой цепи на хромосоме 14 или гены легких цепей κ, λ на хромосомах 2 и 22 соответственно. Обнаружение ВЭБ в 30–50 % случаев ВИЧ-лимфом указывает на участие других патогенетических механизмов [51]. По частоте иммуноморфологических вариантов ВИЧ-лимфом распределение оказалось следующим: ЛБ, ДВКЛ, ПЛЦНС, первичная лимфома полостей (ПЛП), плазмобластная лимфома (ПБЛ) полости рта, Т-клеточные лимфомы, лимфома Ходжкина. Имеется сообщение о В-клеточном хроническом лимфолейкозе [48]. Мы наблюдали 4 пожилых мужчин с В-клеточным хроническим лимфолейкозом, получавших ВААРТ: у всех пациентов заболевание не требовало цитостатической терапии.

В классификации ВОЗ при ДВКЛ выделяют центробластный, иммунобластный и другие морфологические варианты. В то время как центробластный подтип сходен с ДВКЛ у обычной популяции без ВИЧ, иммунобластный подтип в большей степени характерен для больных с ВИЧ-инфекцией [34]. ВЭБ-инфекция чаще встречается при иммунобластном (90 %), чем при центробластном (30 %) варианте [52]. При ДВКЛ антигены ВЭБ выявляются с помощью иммуногистохимического метода в биоптатах опухоли в 80 % случаев, при ЛБ — в 50 %, при ПЛЦНС — в 100 % [51].

Антиген LMP-1 ВЭБ обнаруживается в 90 % случаев иммунобластного варианта ДВКЛ и обычно не определяется при центробластном варианте [53]. Амплификация bcl-6, продукта протоонкогена, экспрессируемого В-клетками герминативного центра, чаще связана с центробластным, чем иммунобластным подтипом. CD138/syndecan-1, экспрессируемый в норме В-клетками на конечных стадиях дифференцировки, обычно обнаруживается при иммунобластном подтипе. Эти фенотипические отличия позволили предположить, что ДВКЛ при ВИЧ может быть отнесена к двум категориям: с фенотипом LMP-1–/CD138–/BCL-6+, соответствующим центробластному подтипу, или LMP-1+/CD138+/BCL-6– — иммунобластному. Эти иммунофенотипические различия отражают различный гистогенез, связанный с развитием центробластного варианта из клеток герминативного центра, иммунобластный — из клеток постгерминативного происхождения [54].

ПЛЦНС относится к категории ДВКЛ и содержит обычно черты иммунобластного подтипа. Она возникает у пациентов с тяжелой степенью иммунодефицита, всегда связана с ВЭБ и экспрессией LMP-1 [51]. Патологическая роль ВЭБ недавно исследована при ПЛЦНС. В то время как биопсия остается стандартом для установления диагноза ПЛЦНС, важное дополнительное значение

имеет выявление ДНК ВЭБ в цереброспинальной жидкости с помощью ПЦР [51].

ПЛП является интересным подтипом, возникающим у ВИЧ-инфицированных пациентов. A. Carbone и соавт. первыми установили связь между ВПГ8 и ПЛП [55]. ВПГ8 (вирус простого герпеса 8-го типа, ВПГ8/ВАСК — вирус, ассоциированный с саркомой Капоши) специфически связан с развитием ПЛП. Неопластические клетки ПЛП крупные, с чертами от иммунобластной до анапластической крупноклеточной лимфомы и не экспрессируют антигены В-клеток, хотя четко имеют В-клеточную природу, на что указывает реаранжировка генов иммуноглобулина [56]. Кроме связи с ВПГ8 при ПЛП можно обнаружить ВЭБ в ядре клеток. Хотя классически ПЛП поражает только серозные оболочки без инфильтрации тканей, недавно появились сообщения о возможности солидного компонента опухоли в ЖКТ [57].

По данным A. Carbone и соавт., среди агрессивных ВИЧ-лимфом с поражением полости рта и придаточных пазух носа выделяют ДВКЛ, ЛБ, солидный внеполостной вариант первичной лимфомы, ПБЛ полости рта, ПЛП. Выпот содержит опухолевые клетки, сходные с иммунобластами и анапластическими клетками с не-В-, не-Т-фенотипом. Опухолевые иммунобласты экспрессируют CD45, обнаруживаются маркеры плазмоцитарной дифференцировки: HLA-DR, CD38, Vs38c, CD138, EMA. Нет экспрессии маркеров В-клеток: CD19, CD20, CD79a [17]. Наряду с саркомой Капоши этот вариант опухоли связан с ВПГ8. Недавно описан солидный вариант ПЛП, который ни морфологически, ни иммунофенотипически не отличался от классических типов ПЛП [55]. Во всех случаях выявлялся ВПГ8, в 30 % — коинфекция с гепатитом С.

ПБЛ — редкий вариант, составляет 1 % всех агрессивных ВИЧ-лимфом. Впервые в 1997 г. H.J. Delecluse и соавт. описали подтип ДВКЛ при ВИЧ-инфекции, выделив его как ПБЛ полости рта [58]. У ВИЧ-отрицательных пациентов риск возникновения ПБЛ связан с иммуносупрессивной терапией, трансплантацией органов и тканей. Медиана возраста составляет 30 лет, инфицирование ВЭБ обнаруживается у 60 % больных, роль вирусов ВПГ8/ВАСК не доказана [59]. Субстратом опухоли являются анаплазированные крупные клетки с округлыми ядрами, вакуолизированной базофильно окрашенной цитоплазмой, умеренно конденсированным хроматином, высоким митотическим индексом, в микроокружении отсутствуют дендритные клетки. Клетки несут признаки плазмоцитарной дифференцировки, характеризуются отсутствием В-клеточных маркеров (CD20, CD79a), обнаруживаются маркеры плазматических клеток (VS38c, CD38, MUM-1, CD-138), CD45−, Bcl6− [58]. При ПБЛ чаще всего поражается полость рта и придаточные пазухи носа, кожа, реже — легкие, трубчатые кости, желудок, сальник, толстая кишка, яички, костный мозг, ЦНС. Ответ на терапию CHOP [60] составляет 75 %, а при добавлении ритуксимаба частота полных ремиссий достигает 80 %. ВААРТ значительно улучшает прогноз [61].

Многочисленные авторы и наш скромный опыт, касающийся наблюдения за около 300 ВИЧ-инфицированными пациентами, показывают почти абсолютное поражение лимфоидной ветви гемопоэза. Миелоидные опухоли встречаются в единичных случаях (острые миелоидные лейкозы, хронические миелопролиферативные заболевания). Большинство опухолей лимфоидной ткани представлено агрессивными вариантами: ДВКЛ, ЛБ, ПБЛ. В России ПЛЦНС регистрируются значительно реже в сравнении с зарубежными публикациями. Т-клеточные опухоли составляют весьма незначительную часть. Лимфома Ходжкина при ВИЧ-инфекции имеет свои особенности: чаще выявляется в первые 6 мес. после назначения ВААРТ, носит смешанноклеточный характер в гистологическом препарате, высоко инфицирована ВЭБ. Хорошо лечится при адекватных курсах ПХТ. Эта проблема рассматривается в отдельном обзоре.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ВИЧ-ЛИМФОМ

Клиническая картина определяется сочетанием лимфомы и других СПИД-ассоциированных заболеваний. СПИД-ассоциированные лимфомы отличаются частым экстранодальным ростом с вовлечением ЖКТ, печени, костного мозга, полости рта, челюстей, сердца и перикарда, легкого, кожи, яичек, молочной железы, ЦНС [62]. Периферические лимфатические узлы вовлечены у $^1/_3$ пациентов. Большинство пациентов поступают с поздней стадией заболевания: лихорадка, потеря массы тела, массивные очаги поражения, высокая активность лактатдегидрогеназы. Изменения в крови и костном мозге сходны с таковыми у пациентов без ВИЧ-инфекции. Анемия имеет сложное происхождение и отражает прямое действие вируса на предшественники эритропоэза и строму костного мозга, а также может носить аутоиммунный характер. Тромбоцитопения наблюдается в 15 % случаев на разных стадиях ВИЧ-инфекции и носит аутоиммунный характер. Изменения в лейкоцитарной формуле при лимфомах наблюдаются нечасто, при поражении костного мозга и циркуляции опухолевых клеток в крови, например, при ЛБ. При СПИД-ассоциированных лимфомах обычно наблюдается сочетание нескольких заболеваний, главным образом туберкулеза, бактериальных, вирусных и грибковых инфекций [63]. Дифференциальная диагностика до гистологического подтверждения проводится в первую очередь с туберкулезом. ЛАП при инфекциях необходимо дифференцировать с поражением лимфатических узлов при метастазах солидных опухолей.

В последнее время в стадировании и констатации полноты ремиссии при лимфомах используется позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и ПЭТ/КТ [64].

Особого внимания заслуживает выявление туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией, лихорадкой и ЛАП. Казалось бы, шейная ЛАП, конгломераты в брюшной полости и В-симптомы в первую очередь требуют подтверждения диагноза агрессивной лимфомы, однако биопсия лимфатического узла, как периферического, так и абдоминального, может свидетельствовать о туберкулезе. Несмотря на низкий уровень клеток CD4+ и ВН, лечение начинают с противотуберкулезных средств с присоединением ВААРТ через 2–3 нед. Следует помнить, что диагноз гранулематозного лимфаденита требует поиска нетуберкулезного микобактериоза — птичьего (*M. avium*) и др. [65, 66].

ВЛИЯНИЕ ВААРТ НА ЛЕЧЕНИЕ СПИД-АССОЦИИРОВАННЫХ ЛИМФОМ

С введением ВААРТ значительно увеличилась продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных больных, уменьшилась заболеваемость и смертность от инфекционных

заболеваний, поэтому агрессивные лимфомы чаще становятся первым проявлением СПИДа [48, 67]. В настоящее время доля лимфом в структуре СПИД-ассоциированных заболеваний выросла с 4 % в 1994 г. до 16 % в 1998 г. [68]. В 2000 г. во Франции причинами смерти 11 % больных СПИДом были лимфомы. По данным российских авторов, причиной смерти у 7 % больных СПИДом стали лимфомы [69].

В многоцентровом когортном исследовании в Германии, включавшем 203 пациента со СПИД-ассоциированными лимфомами, ответ на противовирусную терапию, оцененный как увеличение количества Т-клеток CD4+ > 100 × 10^6/мкл в течение 2 лет после выявления лимфомы, статистически значимо был связан с лучшей выживаемостью [70, 71]. Получавшие ВААРТ пациенты (n = 61) обладали значительно большими шансами оказаться в полной ремиссии (71 *vs* 48 %). В этой группе доля полных ремиссий была выше у пациентов, ответивших на ВААРТ (n = 47; 77 *vs* 50 %). При эффективной противовирусной терапии и полной ремиссии 83 % больных оставались под наблюдением 39 мес. Аналогично, A. Antinori и соавт. сообщили о том, что лучший эффект ВААРТ связан с более высоким уровнем полных ремиссий и лучшей выживаемостью [72]. В исследовании безопасности и эффективности липосомального доксорубицина, циклофосфамида, винкристина и преднизолона у 24 пациентов со СПИД-ассоциированными лимфомами A.M. Levine и соавт. установили эффективность сочетанного применения ВААРТ и противоопухолевой терапии [47].

При планировании терапии следует стремиться к оптимальному балансу между токсичностью противовирусных препаратов и цитостатиков.

ЛЕЧЕНИЕ СПИД-АССОЦИИРОВАННЫХ ЛИМФОМ

История лечения СПИД-ассоциированных лимфом четко разграничена 1996 г. С 1981 по 1996 г. общая выживаемость больных СПИД-ассоциированными лимфомами, которым проводились общепринятые курсы ПХТ как в стандартных, так и редуцированных дозах, была невысокой, хотя кратковременные ремиссии изредка достигались. Этот период обозначен как пре-ВААРТ эра. В 1996 г. в практическую медицину внедрена ВААРТ. Внедрение ВААРТ произвело настоящую революцию в лечении ВИЧ-инфекции: резко снизилась заболеваемость агрессивными лимфомами, включая ПЛЦНС, ПБЛ, а также саркомой Капоши [73]. Кроме того, увеличился срок до развития вторичных заболеваний. Показатели ВИЧ-инфекции — уровень CD4+ и ВН — улучшались, что изменяло как общее состояние больного, так и статус иммунитета. Это позволило использовать полные дозы химиопрепаратов, достигать полные ремиссии и увеличить общую 5-летнюю выживаемость, сравнимую с таковой у неинфицированных пациентов. В обзоре литературы с 1996 по 2003 г. J. Stebbing и соавт. показали структуру заболеваемости СПИД-ассоциированными лимфомами, неудовлетворительные результаты ПХТ и, напротив, достоинства комбинированного применения ВААРТ и ПХТ. Освещены вопросы диагностики СПИД-ассоциированных лимфом, выбора терапии и ее результаты. Описаны схемы CHOP, EPOCH, BACOB, CDE, высокие дозы метотрексата и комбинация метотрексата с цитарабином.

Схема EPOCH включает:

- этопозид 50 мг/м^2 круглосуточно в 1–4-й день (96 ч);
- винкристин 0,4 мг/м^2 круглосуточно в 1–4-й день;
- доксорубицин 10 мг/м^2 круглосуточно в 1–4-й день;
- преднизолон 40 мг/м^2 внутрь в 1–5-й день;
- циклофосфамид не более 375 мг/м^2 в 5-й день.

В обзоре подчеркивается общий вывод о важности показателя иммунитета у ВИЧ-инфицированных больных — Т-клеток CD4+ и необходимости снижения ВН [72]. В обзоре А.В. Пивника и соавт. показано в целом положительное влияние ритуксимаба при аутоиммунных заболеваниях и лимфомах [74].

Зарубежный 20-летний опыт применения ВААРТ при ВИЧ инфекции показал, что СПИД-ассоциированные лимфомы диагностируются на несколько лет позже и у меньшего числа ВИЧ-инфицированных больных [30]. Для лечения лимфом используются практически все схемы ПХТ, применяемые у неинфицированных больных. Использование ВААРТ и CHOP позволяет получать полные ремиссии в 30–40 % случаев.

По данным N. Mounier и соавт. [53] и S.T. Lim и соавт. [75], при использовании CHOP в стандартных дозах у 199 больных ДВКЛ в эру до ВААРТ общая 3-летняя выживаемость составила 29 %, при использовании ВААРТ — 49 %. Одновременные ВААРТ и применение CHOP не приводили к повышению гематологической и печеночной токсичности, за исключением азидотимидина, который может усиливать гранулоцитопению. После использования CHOP уровень лимфоцитов CD4+ снижается до 50 % и восстанавливается через 1 мес. [76]. Рекомендован прием бисептола, ацикловира, флуконазол. Последний назначается в дозе 400 мг в сутки, итраконазол (Орунгал) — в дозе 400 мг в сутки. В случае инфекции *Mycobacterium avium* в состав противотуберкулезных схем лечения включается кларитромицин (Фромилид, Клацид). Проводится контроль за активацией ЦМВ, пневмоцистной и грибковой инфекциями [77].

В лечении СПИД-ассоциированных лимфом используются стандартные схемы CHOP (CHOP-21 или CHOP-14). Специально подчеркивается необходимость деконтаминации кишечника во время химиотерапии и в течение 3 мес. после ее окончания. По рекомендации Британской ассоциации СПИДа в 2002 г. пациентам со СПИД-ассоциированными лимфомами, не достигшими полной ремиссии в индукции, должна проводиться высокодозная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) [78].

По данным группы по изучению лимфом Национального института рака США, 21 больной с агрессивными ВИЧ-лимфомами получал курсы EPOCH с ритуксимабом в дозе 375 мг/м^2 в 1-й и 5-й дни курса, всего 6 курсов. Несмотря на низкий исходный уровень клеток CD4+ (100 в 1 мкл), общая 2-летняя выживаемость составила 57 %, а в группе, не получавшей ритуксимаб, — 16 % [76].

По данным S.T. Lim и соавт., при наблюдении 363 больных ДВКЛ и ЛБ в 1982–2003 гг. исходный уровень лимфоцитов CD4+ при ДВКЛ/СПИДе до начала лечения был существенно ниже по сравнению с больными ЛБ/СПИДом, что отражает лучшие результаты лечения ЛБ [75].

При лечении 93 больных ДВКЛ/СПИДом и 35 больных ЛБ/СПИДом по протоколу R-CDE (ритуксимаб в сочетании с 4-дневным введением циклофосфамида, доксорубицина, этопозида) с одновременно проводимой ВААРТ расчетная общая 2-летняя выживаемость составила 76 % [79]. Авторы подчеркивают, что применение ВААРТ улучшает соматический статус пациентов. Терапия ЛБ/СПИДа должна быть более жесткой по сравнению с таковой при ДВКЛ/СПИДе [80]. A. Molina и соавт. сообщили о результатах лечения 14 больных ЛБ/СПИДом (у 88 % диагностирована IV стадия) по протоколу CODOX-M/IVAC: циклофосфамид, доксорубицин, высокие дозы метотрексата и ифосфамида, этопозид и высокие дозы цитарабина. Полные ремиссии достигнуты у 63 % больных, безрецидивная 2-летняя выживаемость составила 60 %. Переносимость препаратов не отличалась от группы не инфицированных ВИЧ пациентов [81].

По данным J.T. Navarro и соавт., частота полных ремиссий у больных ЛБ/СПИДом составила 71 %, у не инфицированных ВИЧ — 77 %, общая 2-летняя выживаемость в обеих группах была 51 %. Единственным неблагоприятным прогностическим фактором в обеих группах был возраст старше 60 лет. Подчеркивается, что из препаратов ВААРТ, которые назначают одновременно с ПХТ или последовательно, следует исключить зидовудин и ритонавир, поскольку они могут вызывать агранулоцитоз [82].

По данным ряда клинических исследований, при использовании схемы m-BACOD частота полных ремиссий составила 60 %. При проведении 6 курсов EPOCH уровень полных ответов достиг 75 % [34]. Для лечения рефрактерных и рецидивных СПИД-ассоциированных лимфом используются протоколы DHAP, ESHAP; ремиссии достигаются у 40 % пациентов.

Принципиальная возможность излечения ЛБ/СПИДа в поздних стадиях, включая лейкозный вариант опухоли, показана в работе A. Oriol и соавт. [52]. С 1997 по 2000 г. лечились 53 больных ЛБ с лейкозным статусом, средний возраст 53 года (диапазон 15–74 года), из них 14 ВИЧ-инфицированных. Среднее содержание клеток CD4+ — 420/мкл, средняя ВН — 400 000 копий/мл. Половина больных СПИДом получала ВААРТ до начала ПХТ, остальные начали ВААРТ во время первого курса ПХТ. Все больные получили 8 курсов A-B по германскому протоколу GMALL (B-ALL-05/93). Общая 2-летняя выживаемость составила 51 % у всех пациентов без статистически значимых различий между неинфицированной и ВИЧ-инфицированной группой. Безрецидивная 2-летняя выживаемость у 40 пациентов составила 60 % также без различий между группами. Единственным неблагоприятным фактором в обеих группах был возраст старше 60 лет [52].

В эру ВААРТ проведение цитостатической терапии в стандартных дозах стало возможным из-за снижения частоты инфекционных осложнений. L. Ratner и соавт. показали безопасность и эффективность ВААРТ совместно с препаратами схемы CHOP. Несмотря на то что нейтропения III–IV степени встречалась гораздо чаще, чем у неинфицированных пациентов, частота других осложнений не отличалась. Одновременная ВААРТ не влияла на фармакокинетику доксорубицина. Хотя клиренс циклофосфамида был снижен в 1,5 раза по сравнению с историческим контролем, разница не была клинически значимой.

R.F. Little и соавт. из Национального института рака США исследовали целесообразность прерывания приема ВААРТ на время проведения ПХТ в полных дозах. В этом исследовании 6 циклов EPOCH (CHOP-E) назначены 39 пациентам со СПИД-ассоциированными лимфомами. Все 6 циклов получили $^{3}/_{4}$ пациентов при умеренной токсичности. Уровень полных ответов составил 74 %. Среди пациентов с содержанием клеток CD4+ более 100/мкл уровень полных ответов оказался 87 % при общей 2-летней выживаемости 87 %. Однако результаты у больных с CD4+ менее 100/мкл были существенно хуже: 16 % общей 2-летней выживаемости к 56 мес. Хотя в среднем количество клеток CD4+ составило 189/мкл ко времени окончания цитостатической терапии и содержание вируса увеличилось с 0,5 до 1,0 log 10 копий/мл, эти значения вернулись к исходным величинам через 6–12 мес. после возобновления ВААРТ. При отсутствии оппортунистических инфекций во время проведения химиотерапии у 3 больных они развились в течение 3 мес. после ее окончания. Важно, что уровень ответов и показатели выживаемости, полученные в этом исследовании, являются наилучшими на сегодняшний день [42]. Таким образом, дозорегулируемый режим EPOCH представляется оптимальной схемой для лечения больных СПИД-ассоциированными лимфомами. ЛБ требует более агрессивной ПХТ: блоками A-B по протоколу NHL-BFM-90, блоками A-C по протоколу ЛБ-М-04 [83, 84].

Следует отметить, что существует второе поколение режима EPOCH, который называется Short Course (короткий курс) EPOCH-RR (SC-EPOCH-RR) (табл. 3). Он основан на высокой эффективности и переносимости DA-EPOCH в группе пациентов с ВИЧ-лимфомами. Этот подход предназначен для решения двойной задачи: уменьшение массы опухоли и сохранение иммунного статуса. Как уже показано, 6 циклов DA-EPOCH высокоэффективны (общая и выживаемость без прогрессирования составили 73 и 60 % соответственно при сроке наблюдения 53 мес.) при ВИЧ-ассоциированных лимфомах. Однако K. Dunleavy и W.H. Wilson [77] предположили, что добавление ритуксимаба позволит повысить эффективность и сократить продолжительность лечения. В течение 5 лет наблюдения общая и выживаемость без прогрессирования на фоне SC-EPOCH-RR составили 84 и 68 % соответственно.

Существенным результатом этой работы стала возможность прерывания противовирусной терапии в период химиотерапии и возобновление ее после окончания без заметного прогрессирования СПИДа. Кроме того, проведение ВААРТ одновременно с цитостатической терапией не сказалось на итогах лечения. Хотя по резуль-

Таблица 3. Схема SC-EPOCH-RR

Препарат	Доза, мг/м²/сут	День введения
Внутривенная 96-часовая инфузия		
Этопозид	50	1–4-й
Винкристин	0,4	1–4-й
Доксорубицин	10	1–4-й
Внутривенное болюсное введение		
Циклофосфамид	750	5-й
Преднизолон	60	1–5-й
Моноклональные антитела и колониестимулирующие факторы		
Ритуксимаб (в/в капельно)	375	1-й и 5-й
Г-КСФ (п/к введение)	300 мкг/м²/сут	6–15-й

татам этого исследования может показаться, что прерывание противовирусной терапии необходимо, авторы сообщения с этим не согласны. Неудовлетворительная эффективность лечения больных с малым содержанием клеток CD4+ свидетельствует об этом. Возможно, удалось бы избежать случаев оппортунистических инфекций при воздержании от противовирусной терапии [85].

Роль ритуксимаба у ВИЧ-инфицированных пациентов противоречива. В III фазе рандомизированного исследования AIDS Malignancy Consortium Национального института рака США сравнивалась эффективность стандартного CHOP и R-CHOP [86]. Хотя уровень полных ремиссий был выше в группе из 96 пациентов, получивших R-CHOP (57 %), по сравнению с 47 больными, получившими CHOP (47 %), различие оказалось статистически незначимым. Смертность от лимфомы и раннее прогрессирование были выше в группе CHOP без ритуксимаба. Тем не менее это исследование показало повышение риска смерти от инфекций при добавлении ритуксимаба. Из 16 умерших от инфекций 15 больных получали R-CHOP. Хотя такая связь кажется очевидной, необходимо отметить, что у 9 из 15 умерших от инфекции пациентов уровень CD4+ был менее 50/мкл. Более того, в группе R-CHOP было больше больных с таким количеством клеток CD4+. Тот факт, что в группе R-CHOP было около 60 % таких больных, говорит о том, что инфекционные осложнения были связаны с низким иммунным статусом. В других исследованиях показано преимущество при добавлении ритуксимаба без повышения смертности от инфекционных осложнений. Таким образом, роль ритуксимаба остается противоречивой и требует дальнейших исследований [87]. В обзоре А.В. Пивника и соавт. приведены сведения о приемлемой токсичности препарата в первую очередь в плане развития инфекционных осложнений и некоторого улучшения показателей общей и безрецидивной выживаемости больных, получивших комбинацию ПХТ с ритуксимабом (табл. 4) [74]. При коинфекции ВИЧ с гепатитом В применение ритуксимаба чревато развитием фатальной печеночной недостаточности. В этих случаях ритуксимаб не назначается. При коинфекции ВИЧ с вирусом гепатита С таких сообщений нет и применение ритуксимаба оправдано.

У пациентов с рецидивами или рефрактерностью после химиотерапии первой линии отдаленные результаты (общая выживаемость) существенно хуже при назначении схем второй линии в обычных дозах. Уровень полных ответов составлял 10–30 % при медиане выживаемости 2–7 мес. Несколько лучшие результаты продемонстрированы на режимах с цисплатином. ВААРТ улучшает иммунный статус пациентов. ВААРТ с сопроводительной терапией позволяет применять высокодозную терапию с аутоТГСК. A. Krishnan и соавт. сообщили о результатах аутоТГСК у 20 больных с рецидивами/рефрактерностью [88]. Мобилизация периферических гемопоэтических стволовых клеток (ПГСК) была успешной с медианой сбора 10,6 × 10^6 клеток CD34+/кг. Медиана времени для забора ПГСК составила 11 дней (диапазон 9–23 дня), что сопоставимо с популяцией без ВИЧ-инфекции. Токсичность была значительной, но контролируемой. У 1 больного развилась кардиомиопатия, приведшая к смерти на 22-й день после аутоТГСК. У 4 пациентов обнаружена грамположительная бактериемия до сбора ПГСК, у 8 — нейтропеническая лихорадка. Хотя оппортунистические инфекции развились у 6 больных в посттрансплантационный период, они успешно вылечены. Среди них: 2 пациента с пневмоцистной пневмонией, у одного из которых был также ЦМВ-ретинит, у другого — легочный аспергиллез. Из остальных 6 пациентов у двух возник опоясывающий лишай, еще у двух — бессимптомная ЦМВ-инфекция. Результаты оказались удовлетворительными. Так, при медиане наблюдения 31,8 мес. 17 из 20 больных оставались в полной ремиссии. Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость на срок 3 года составили 85 % [88].

По данным А.В. Пивника и соавт., безрецидивная выживаемость при использовании CHOP и CHOP-подобных схем составила 35 %, при использовании блоковой терапии курсами A-B (BFM-90) и A-C (Е.Е Звонков, Е.А Барях. и соавт., ГНЦ РАМН) — 33 % (рис. 3 и 4).

Отсутствие различий при использовании «малотоксичного» курса CHOP и агрессивной блоковой терапии объясняется разным контингентом больных: в первую группу включены пациенты с ранними стадиями лимфомы и общим сохранным соматическим статусом, во вторую — крайне тяжелые больные с распространенными стадиями и осложненным соматическим статусом.

Причинами смерти 46 больных с ВИЧ-лимфомами, получавших ПХТ, были: инфекции — 7, миелотоксический агранулоцитоз — 19, септический шок — 8, полиорганная недостаточность — 5, геморрагический синдром — 5, острая почечная недостаточность — 1, острая сердечно-сосудистая недостаточность — 1.

В последнее время в практику терапии В-клеточных лимфом при ВИЧ/СПИДе внедрены бендамустин и ингибитор тирозинкиназы Брутона (ибрутиниб).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема ВИЧ-инфекции и увеличение количества больных СПИДом в мире и нашей стране стала чрезвычайно актуальной. СПИД характеризуется комплексом известных заболеваний, возникающих в условиях жестокого CD4+ Т-клеточного иммунодефицита (алимфоцитоз). На долю лимфом, возникающих в III стадии ВИЧ-инфекции и определяющих СПИД, приходится от 3 до 18 %. Это 2-я по частоте после саркомы Капоши злокачественная опухоль, связанная с ВИЧ-инфекцией. Основная масса СПИД-ассоциированных заболеваний приходится на туберкулез и другие оппортунистические инфекции.

Разработка лекарственных средств с целью эрадикации ВИЧ привела к созданию ВААРТ. В ее основе лежит воздействие на различные фазы жизненного цикла вируса. ВААРТ применяется на протяжении всей жизни больного, начиная с определенного уровня Т-клеток CD4+ в крови (200–350/мкл) В настоящее время обсуждается вопрос о начале ВААРТ при уровне клеток CD4+ < 500/мкл. Естественный вопрос, почему ВААРТ не назначается сразу после инфицирования и доказательства репликации ВИЧ, как это принято при всех других инфекционных заболеваниях, постоянно дискутируется в литературе. По нашему мнению, только высокая стоимость ВААРТ ограничивает ее повсеместное применение сразу после установления ВИЧ-инфицирования. Раннее начало ВААРТ, не взирая на уровень клеток CD4+, служит профилактикой всех связанных с ВИЧ заболеваний.

Таблица 4. Применение ритуксимаба при ВИЧ-лимфомах

Заболевание	Автор, год; число больных; режим применения ритуксимаба; результаты лечения				
Диффузная В-крупноклеточная лимфома	K. Dunleavy et al., 2010; (*n* = 33); 375 мг/м²/нед.; ремиссия — 33	A.O. Gang et al., 2011; (*n* = 159); 375 мг/м²/нед.; ОВ — 75 %	M. Rieger et al., 2011; (*n* = 824); 375 мг/м²/нед.; ОВ — 80 % для ПМВКЛ и 87 % для ДВКЛ	A.M. Levine et al., 2010; (*n* = 41); 375 мг/м²/нед.; ПР — 15, ЧР — 8	A. Mazloom et al., 2010; 375 мг/м²/нед.; ОВ — 86,6 %	J.-M. Ribera et al., 2007; (*n* = 81); 375 мг/м²/нед.; ПР — 55
Лимфома Беркитта	J.A. Barnes, 2010; (*n* = 40); 375 мг/м²/нед.; ремиссия — 37	H.E. Crosswell et al., 2008; (*n* = 1); 375 мг/м²/нед.; ремиссия — 1	L. Sally et al., 2003; (*n* = 35); 375 мг/м²/нед.; ОВ — 76 %			
Болезнь Каслмана	van M.C. Aalderen et al., 2010; (*n* = 1); 375 мг/м²/нед., 4 нед.; ремиссия — 1	P. Nicoli et al., 2010; (*n* = 2); 375 мг/м²/нед., 4 нед.; ремиссия — 2	M. Bower et al., 2007; (*n* = 21); 375 мг/м²/нед., 4 нед.; ремиссия — 20, радиологический ответ — 14	L. Gerard et al., 2007; (*n* = 24); 375 мг/м²/нед., 4 нед.; устойчивая ремиссия через 1 год — 17, ОВ — 22 %		
Лимфома мантийной зоны	J. Rodriguez et al., 2007; (*n* = 14); 375 мг/м²/нед., 4 нед.; ПР — 9, ОВ через 1 год — 8 %	S. Sachanas et al., 2010; (*n* = 20); 375 мг/м², 8 циклов; ОВ через 3 года — 78 %	S.E. Spurgeon et al., 2011; (*n* = 31); 375 мг/м²/нед., 4 нед.; ПР — 61 %			

ОВ — общая выживаемость; ПМВКЛ — первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома; ПР — полная ремиссия; ЧР — частичная ремиссия.

Рис. 3. Общая и безрецидивная выживаемость больных лимфомами (*n* = 68). Программа CHOP, гематологическое отделение ГКБ № 60, 2002–2008 гг.

Рис. 4. Общая и безрецидивная выживаемость больных лимфомами (*n* = 68). Интенсифицированные программы, гематологическое отделение ГКБ № 60, 2002–2008 гг.

ВААРТ радикальным образом изменила заболеваемость и смертность от СПИДа. До внедрения ВААРТ продолжительность жизни больных с ВИЧ-инфекцией/СПИДом в большинстве случаев ограничивалась 10 годами. На фоне ВААРТ продолжительность жизни, определяемая сочетанными со СПИДом заболеваниями, увеличилась до 15–20 лет и более. Частота и количество оппортунистических инфекций и опухолей на фоне ВААРТ снизились в несколько раз. Стало аксиомой использовать ВААРТ при бессимптомном течении ВИЧ-инфекции и снижении Т-клеток CD4+ до уровня 350–200/мкл при любой ВН. Появление симптомов заболеваний, связанных со СПИДом, требует назначения ВААРТ при любом уровне Т-лимфоцитов CD4+ и ВН.

До введения ВААРТ в практику средняя продолжительность жизни больных ДВКЛ и ЛБ при СПИДе составляла 6 мес. С введением ВААРТ этот показатель у больных ЛБ при лечении CHOP-подобными курсами не изменился, в то время как при ДВКЛ приблизился к результатам лечения не инфицированных ВИЧ пациентов. Использование ВААРТ и схемы полихимиотерапии CHOP позволяют получать полные ремиссии у 40–60 % больных ДВКЛ. Как правило, адекватная ПХТ позволяет получить полные ремиссии, но 2-летняя выживаемость обусловлена прогрессированием других СПИД-ассоциированных заболеваний.

Основными проблемами для гематолога, курирующего ВИЧ-инфицированного больного, являются тромбоцитопении, ЛАП и агрессивные ВИЧ-лимфомы.

Особого внимания требует сочетание туберкулеза с ВИЧ-инфекцией и воспалительный синдром иммунологического восстановления в начале ВААРТ (IRIS-синдром [Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome]).

По нашим данным, лечение больных СПИД-ассоциированными лимфомами в сочетании с вирусными гепатитами сопряжено с рядом трудностей: позднее обращение за помощью, увеличенные перерывы в терапии, отказ от лечения (отсутствие намерения лечиться), продолжение приема психотропных препаратов. Большинство пациентов не получали ВААРТ по собственному убеждению. Низкие показатели общей выживаемости обусловлены психологической установкой пациентов, агрессивным течением опухоли, наличием сопутствующих заболеваний: гепатитов и оппортунистических инфекций. Показатели безрецидивной выживаемости не отличаются от общепопуляционных, что свидетельствует о правильности выбранной тактики лечения.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие скрытых конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Ship J.A., Wolff A., Selik R.M.* Epidemiology of acquired immune deficiency syndrome in persons aged 50 years or older. J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 1991; 4(1): 84–8.

2. *Lyles R.H., Munoz A., Yamashita T.E. et al.* Natural history of HIV type 1 viremia after seroconversion and proximal to AIDS in a large cohort of homosexual men. J. Infect. Dis. 2000; 181: 872–80.

3. *Бобкова М.Р.* Иммунитет и ВИЧ-инфекция (популярные лекции). М.: Олимпия Пресс, 2006. 240 с.

[Bobkova M.R. *Immunitet i VICh-infektsiya (populyarnye lektsii)*. (Immunity and HIV infection (popular lectures)). Moscow: Olimpiya Press Publ., 2006. 240 p.].

4. *Mellors J.W., Munoz A.M., Giorgi J.V. et al.* Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. Ann. Intern. Med. 1997; 126: 946–54.

5. UNAIDS Technical Update (UNAIDS Best Practice Collection: Technical Update). UNAIDS (1997b): HIV testing methods. Geneva: UNAIDS, November 1997.

6. *Покровский В.В., Ермак Т.Н., Беляева В.В.* ВИЧ инфекция. Клиника, диагностика, лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2003: 356–60.

[*Pokrovskii V.V., Ermak T.N., Belyaeva V.V. VICh infektsiya. Klinika, diagnostika, lechenie*. (HIV infection. Clinical picture, diagnosis, treatment). Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2003. pp. 356–60].

7. ВИЧ-инфекция и СПИД: национальное руководство. Под. ред. *В.В. Покровского*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 608 с.

[Pokrovskii V.V., ed. *VICh-infektsiya i SPID: natsional'noe rukovodstvo*. (HIV and AIDS: national guidelines). Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2013. 608 p.].

8. *Покровский В.И., Покровский В.В., Потекаев С.Н. и др.* Первый случай СПИД у гражданина СССР. Тер. арх. 1988; 7: 10–14.

[*Pokrovskii V.I., Pokrovskii V.V., Potekaev S.N. et al*. The first case of AIDS in a USSR resident. *Ter. arkh.* 1988; 7: 10–4. (In Russ.)].

9. *Тишкевич О.А., Шахгильдян В.И., Пархоменко Ю.Г.* Структура летальных исходов и патологическая анатомия у больных ВИЧ-инфекцией в Москве. Эпидемиол. и инфек. бол. 2004; 4: 42–6.

[*Tishkevich O.A., Shakhgil'dyan V.I., Parkhomenko Yu.G*. The Structure of lethal outcomes and morbid anatomy in HIV infected patients in Moscow. *Epidemiol. i infek. bol*. 2004; 4: 42–6. (In Russ.)].

10. *Гармаева Т.Ц.* Вирусные гепатиты В и С у больных заболеваниями системы крови: Автореф. дис. … д-ра мед. наук. М., 2012.

[*Garmaeva T.Ts*. Virusnye gepatity B i C u bol'nykh zabolevaniyami sistemy krovi: Avtoref. dis. … d-ra med. nauk. (Viral hepatitis B and C in patients with blood diseases: Author's abstract of doctor's thesis). Moscow, 2012.].

11. *Gonzalez R., Jacobus J., Martin M*. Investigating Neurocognitive Features of Hepatitis C Virus Infection in Drug Users: Potential Challenges and Lessons Learned from the HIV Literature. CID 2005; 41: S45–49.

12. *Hilsabeck R.C., Castellon S.A., Hinkin Ch.H*. Neuropsychological Aspects of Coinfection with HIV and Hepatitis C Virus. CID 2005; 41: S38–44.

13. *Desai J., Mitnick R.J., Henry D.H., Llena J., Sparano J.A*. Patterns of central nervous system recurrence in patients with systemic human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin lymphoma. Cancer 1999; 86: 1840–7.

14. *Леви Дж.Э.* ВИЧ и патогенез СПИДа: Пер. с англ., 3-е изд. М.: Научный мир, 2010: 16.

[*Levy Jay A. HIV and the Pathogenesis of AIDS*. 3rd edition. ASM Press, 2007, 643 p. (Russ. Ed. Levy J.A. *VICh i patogenez SPIDa*. Moscow: Nauchnyi Mir Publ., 2010. pp. 16.)].

15. *Allers K., Hutter G., Hofmann J. et al*. Evidence for the cure of HIV infection by CCR5Δ32/Δ32 stem cell transplantation. Blood 2011; 117(10): 2791–9.

16. *Hosseini I., MacGabhann F., Thomas P.G. (eds.)* APOBEC3G-Augmented Stem Cell Therapy to Modulate HIV Replication: A Computational Study. PLoS One 2013; 8(5): e63984.

17. *Kenneth L.M., Johnson M., D'Aquila R.T*. APOBEC3G Complexes Decrease Human Immunodeficiency Virus Type 1 Production. J. Virol. 2011; 85(18): 9314–26.

18. *Collins K.L., Chen B.K., Walker B.D., Baltimore D*. HIV-1 protein protects infected primary cells against killing by cytotoxic T lymphocytes. Nature 1998; 391: 397–401.

19. *Hammer S.M*. Treatment for adult HIV infection: JAVA 2006; 296(7): 827–43.

20. *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; 125: 455.

21. *Хоффман К., Кампс Б.* Лечение ВИЧ-инфекции. Flying Publisher, 2005. 581 с.

[*Hoffmann C., Kamps B. HIV Therapy*. Flying Publisher, 2005. 581 p. (Russ. Ed. Hoffmann C., Kamps B. Lechenie VICh-infektsii. Flying Publisher, 2005. 581 p.)].

22. *Бартлетт Дж. и др.* Клинические аспекты ВИЧ-инфекции: Пер. с англ. М., 2013. 540 с.

[*Bartlett J. et al. Klinicheskie aspekty VICh-infekcii* (Clinical aspects of HIV infection). Moscow, 2013. 540 p.].

23. *Ioachim H.L*. Lymphadenopathies of HIV infection and AIDS. In: Benign and malignant lymphadenopathies. Ed. by G.A. Pangalis, A. Polliack. Harwood academic publisher, 1993: 159–70.

24. *Малый В.П.* ВИЧ/СПИД (Новейший медицинский справочник). М.: Эксмо, 2009. 672 с.

[*Malyi V.P. VICh/SPID (Noveishii meditsinskii spravochnik)* (HIV/AIDS (Up-to-date manual)). Moscow: Eksmo Publ., 2009. 672 p.].

25. *Пивник А.В., Лукашев А.М., Туманова М.В. и др.* Диагностика и лечение больных СПИД-ассоциированными лимфомами. Вестн. Моск. онкол. общества. 2008; 12: 553.

[*Pivnik A.V., Lukashev A.M., Tumanova M.V. et al*. Diagnosis and treatment of patients with AIDS-associated lymphomas. *Vestn. Mosk. onkol. obshchestva*. 2008; 12: 553. (In Russ.)].

26. *Schuerman D.A*. Clinical concerns: AIDS in the elderly. J. Gerontol. Nurs. 1994; 20(7): 11–7.

27. *Пархоменко Ю.Г., Тишкевич О.А., Шахгильдян В.И.* Анализ аутопсий при ВИЧ-инфекции. Арх. пат. 2003; 3: 24–9.

[*Parkhomenko Yu.G., Tishkevich O.A., Shakhgil'dyan V.I*. Analysis of autopsies in HIV infection. *Arkh. pat*. 2003; 3: 24–9. (In Russ.)].

28. *Mack K.A., Ory M.G*. AIDS and older Americans at the end of the twentieth century. J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 2003; 33(Suppl. 2): S68–75.

29. *Diamond C., Taylor T.H., Im T., Miradi M., Anton-Culver H*. Improved survival and chemotherapy response among patients with AIDS-related Hodgkin's lymphoma receiving highly active antiretroviral therapy. Hematol. Oncol. 2006; 10: 10.

30. *Powles T., Imami N., Nelson M., Gazzard B.G., Bower M*. Effects of combination chemotherapy and HAART on immune parameters in HIV-1 associated lymphoma. AIDS 2002; 16: 531–6.

31. *Пивник А.В., Коровушкин В.Г., Пархоменко Ю.Г. и др.* Дифференциальная диагностика лимфаденопатий при ВИЧ/СПИД. Тер. арх. 2006; 4: 28–32.

[*Pivnik A.V., Korovushkin V.G., Parkhomenko Yu.G. et al*. Differential diagnosis of lymphoadenopathies in HIV/AIDS. *Ter. arkh*. 2006; 4: 28–32. (In Russ.)].

32. *Пивник А.В., Коровушкин В.Г., Туаева А.О. и др.* Тромбоцитопения при ВИЧ-инфекции. Тер. арх. 2008; 80(7): 75–80.

[*Pivnik A.V., Korovushkin V.G., Tuaeva A.O. et al*. Thrombocytopenia in HIV infection. *Ter. arkh*. 2008; 80(7): 75–80. (In Russ.)].

33. *Малеев В.В., Полякова А.М., Кравченко А.В.* Патогенетические механизмы нарушений системы гемостаза у больных ВИЧ-инфекцией. Эпидемиол. и инфек. бол. 2000; 3: 45–9.

[*Maleev V.V., Polyakova A.M., Kravchenko A.V*. Pathogenetic mechanisms of hemostatic disorders in HIV infected patients. *Epidemiol. i infek. bol*. 2000; 3: 45–9. (In Russ.)].

34. *Stebbing J., Gazzard B., Mandalia S. et al*. Antiretroviral treatment regimens and immune parameters in the prevention of systemic AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. J. Clin. Oncol. 2004; 22(11): 2177–83.

35. *Young N.S., Gerson S.L., High K.A*. Clinical Hematology. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2006: 505–79.

36. *Февралева И.С., Глинщикова О.А., Макарик Т.В., Судариков А.Б.* Мультиплексная диагностика вирусов гепатитов В, С и парвовируса В19 у больных, получающих множественные гемотрансфузии. Гематол. и трансфузиол. 2008; 53(4): 54–6.

[*Fevraleva I.S., Glinshchikova O.A., Makarik T.V., Sudarikov A.B*. Multiplex diagnosis of hepatitis B and C viruses and parvovirus B19 in patients receiving multiple hemotransfusions. *Gematol. i transfuziol*. 2008; 53(4): 54–6. (In Russ.)].

37. *Судариков А.Б.* Молекулярная диагностика вирусов гепатита С, В, G и парвовируса В19 у гематологических больных: Автореф. дис. … д-ра биол. наук. М., 2012.

[*Sudarikov A.B*. Molekulyarnaya diagnostika virusov gepatita S, V, G i parvovirusa B19 u gematologicheskikh bol'nykh: Avtoref. dis. … d-ra biol. nauk.

(Molecular diagnosis of hepatitis C, B, G viruses and parvovirus B19 in hematological patients). Moscow, 2012.].

38. *Wu H., Kuritzkes D.R., Clemon D.R. et al*. Characterization of viral dynamics in HIV type 1-infected patients treated with combination antiretroviral therapy: relationships to host factors, cellular restoration, and virologic end points. J. Infect. Dis. 1999; 179: 799–807.

39. *Ganellos G.P., Lister T.A., Sklar J.L*. The Lymphomas. Philadelphia: W.B. Saunders, 1998: 399–413.

40. *Armitage J.O., Cavalli F., Longo D*. Annual of Lymphoid Malignancies. Taylor & Francis, 2000: 112–9.

41. *Navarro W.H., Kaplan L.D*. AIDS-related lymphoproliferative disease. Blood 2006; 107(1): 13–20.

42. *Little R.F*. AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma: etiology, epidemiology, and impact of highly active antiretroviral therapy. Leuk. Lymphoma 2003; 44(3): 63–8.

43. *Gerard L., Galicier L., Maillard A. et al*. Systemic non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients with effective suppression of HIV replication: persistent occurrence but improved survival. J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 2002; 30: 478–84.

44. *Levine A.M., Seneviratne L., Espina B.M. et al*. Evolving characteristics of AIDS-related lymphoma. Blood 2000; 96: 4084–90.

45. *Matthews G.V., Bower M., Mandalia S. et al*. Changes in AIDS-related lymphoma since the introduction of HAART. Blood 2000; 96: 2730–4.

46. *Besson C., Goubar A., Gabarre J. et al*. Changes in AIDS-related lymphoma since the era of HAART. Blood 2001; 98: 2339–44.

47. *Levine A.M*. AIDS-related lymphoma. Semin. Oncol. Nurs. 2006; 22(2): 80–9.

48. *Aboulafia D.M., Pantanowitz L., Dezube B.J*. AIDS-Related Non-Hodgkin Lymphoma: Still a Problem in the Era of HAART. AIDS 2004; 14(11): 605–17.

49. *Kadan-Lottick N.S., Skluzacek M.C., Gurney J.G*. Decreasing incidence rates of primary central nervous system lymphoma. Cancer 2002; 95: 193–202.

50. *Franceschi S., Dal Maso L., La Vecchia C*. Advances in the epidemiology of HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma and other lymphoid neoplasms. Intern. J. Cancer 1999; 83: 481–5.

51. *Cinque P., Brytting M., Vago L. et al*. Epstein-Barr virus DNA in cerebrospinal fluid from patients with AIDS-related primary lymphoma of the central nervous system. Lancet 1993; 342: 398–401.

52. *Oriol A., Ribera J.M., Esteve J. et al*. Lack of influence of human immunodeficiency virus infection status in the response to therapy and survival of adult patients with mature B-cell lymphoma or leukemia. Results of the PETHEMA-LAL3/97 study. Haematologica 2003; 88(4): 445–53.

53. *Mounier N., Spina M., Gabarre J. et al*. AIDS-related non-Hodgkin lymphoma: final analysis of 485 patients treated with risk adapted intensive chemotherapy. Blood 2006; 107(10): 3832–40.

54. *Lim S.T., Karim R., Tulpule A., Nathwani B.N., Levine A.M*. Prognostic Factors in HIV-Related Diffuse Large-Cell Lymphoma: Before Versus After Highly Active Antiretroviral Therapy. J. Clin. Oncol. 2005; 23(33): 8477–82.

55. *Carbone A., Cesarman E., Spina M*. HIV-associated lymphomas and gamma-herpesviruses. Blood 2009; 113(6): 1213–24.

56. *Simonelli C., Spina M., Cinelli R. et al*. Clinical features and outcome of primary effusion lymphoma in HIV-infected patients: a single-institution study. J. Clin. Oncol. 2003; 21: 3948–54.

57. *Menendez J.A., Lilien D.L., Nanda A. et al*. AIDS-Related Lymphoma. Abstr. Hematol. Oncol. 2005; 8(1): 20–30, 68–70.

58. *Delecluse H.J., Anagnostopoulos I., Dallenbach F. et al*. Plasmablastic lymphomas of the oral cavity: a new entity associated with the human immunodeficiency virus infection. Blood 1997; 89: 1413–20.

59. *Gisselbrecht C., Mounier N*. Treatment of relapsed and refractory Hodgkin's Lymphoma. In: Education program of the 10th congress of the European Hematology Association, 2005: 182–5.

60. *Gisselbrecht C., Mounier N*. Treatment of poor prognosis non-Hodgkin's lymphoma. In: Education program of the 10th congress of the European hematology association, 2005: 160–5.

61. *Bower M., Gazzard B., Mandalia S., Newsom-Davis T. et al*. A prognostic index for systemic AIDS-related non-Hodgkin lymphoma treated in the era of highly active antiretroviral therapy. Ann. Intern. Med. 2005; 143: 265–73.

62. *Feigal E.G., Levine A.M., Biggar R.J*. AIDS-related Cancers and Their Treatment. Marcel Dekker Inc., 2000: 97–124.

63. *Little R.F., Gutierrez M., Jaffe E.S. et al*. HIV-Associated non-Hodgkin lymphoma: incidence, presentation, and prognosis. JAMA 2001; 285: 1880–5.

64. *Pauza C.D., Pyzalski R., Perlman S.B. et al*. Positron emission tomography images of AIDS pathogenesis. Conf. Adv. AIDS Vaccine, 1997.

65. *Литвинов В.И., Макарова М.В., Краснова М.А*. Нетуберкулезные микобактерии и микобактериозы. Эпидемиол. и инфек. бол. 2011; 6: 4–10. [Litvinov V.I., Makarova M.V., Krasnova M.A. Nontuberculous mycobacteria and mycobacteriosis. *Epidemiol. i infek. bol*. 2011; 6: 4–10. (In Russ.)].

66. *Литвинов В.И., Макарова М.В., Краснова М.А*. Нетуберкулезные микобактерии. М.: МНПЦБТ, 2008. 256 с.

[*Litvinov V.I., Makarova M.V., Krasnova M.A. Netuberkuleznye mikobakterii* (Nontuberculous mycobacteria). Moscow: MNPTsBT Publ., 2008. 256 p.].

67. *Clarke C.A., Glaser S.L*. Epidemiologic trends in HIV-associated lymphomas. Curr. Opin. Oncol. 2001; 13: 354–9.

68. *Clarke C.A., Glaser S.L*. Epidemiologic trends in HIV-associated lymphomas. Curr. Opin. Oncol. 2003; 15: 267–90.

69. Патологическая анатомия: национальное руководство. Под ред. *М.А. Пальцева, Л.В. Кактурского, О.В. Зайратьянца*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 1264 с.

[*Pal'tsev M.A., Kakturskii L.V., Zairat'yants O.V*., eds. *Patologicheskaya anatomiya: natsional'noe rukovodstvo*. (Morbid anatomy: national guidelines). Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2011. 1264 p.].

70. *Stebbing J., Marvin V., Bower M. et al*. The evidence-based treatment of AIDS-related non-Hodgkins lymphoma. Cancer Treat. Rev. 2004; 30: 249–53.

71. *Hartmann P., Rehwald U., Salzberger B. et al*. BEACOPP therapeutic regimen for patients with Hodgkin's disease and HIV infection. Ann. Oncol. 2003; 14: 1562–9.

72. *Antinori A., Cingolani A., Alba L. et al*. Better response to chemotherapy and prolonged survival in AIDS-related lymphomas responding to highly active antiretroviral therapy. AIDS 2001; 15: 1483–91.

73. *Chadburn A., Hyjek E., Mathew S. et al*. KSHV-positive solid lymphomas represent an extra-cavitary variant of primary effusion lymphoma. Am. J. Surg. Pathol. 2004; 28(11): 1401–16.

74. *Пивник А.В*. Применение ритуксимаба у больных с ВИЧ-инфекцией. Клин. онкогематол. 2013; 6(1): 84–90.

[Pivnik A.V. The use of rituximab in patients with HIV infection. *Klin. onkogematol*. 2013; 6(1): 84–90. (In Russ.)].

75. *Lim S.T., Karim R., Nathwani B.N. et al*. AIDS-related Burkitt's lymphoma versus diffuse large cell lymphoma in the pre-highly active antiretroviral therapy (HAART) and HAART eras: significant differences in survival with standard chemotherapy. J. Clin. Oncol. 2005; 23: 4430–8.

76. *Boue F., Gabarre J., Gisselbrecht C. et al*. CHOP chemotherapy plus Rituximab in HIV patients with high grade lymphoma – results of an ANRS Trial. Blood 2002; 22: 470a (abstract 1824).

77. *Dunleavy K., Wilson W.H*. How I treat HIV-associated lymphoma. Blood 2012; 119(14): 3245–55.

78. *Krishnan A., Molina A., Zaia J. et al*. Durable remissions with autologous stem cell transplantation for high-risk HIV-associated lymphomas. Blood 2005; 105(2): 874–8.

79. *Sparano J.A., Wiernik P.H., Strack M. et al*. Infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in human immunodeficiency virus- and human T-cell leukemia virus type I-related non-Hodgkin's lymphoma: a highly active regimen. Blood 1993; 81: 2810–5.

80. *Cortes J., Thomas D., Rios A. et al*. Hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone and highly active antiretroviral therapy for patients with acquired immunodeficiency syndrome-related Burkitt lymphoma/leukemia. Cancer 2002; 94: 1492–9.

81. *Molina A., Zaia J., Krishnan A*. Treatment of human immunodeficiency virus-related lymphoma with haematopoietic stem cell transplantation. Blood Rev. 2003; 17: 249–58.

82. *Navarro J.T., Ribera J.M., Oriol A. et al*. Influence of HAART on response to treatment and survival in patients with AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma treated with cyclophosphamide, hydroxydoxorubicin, vincristine and prednisone. Br. J. Haematol. 2001; 112: 909–15.

83. *Барях Е.А., Кременецкая А.М., Кравченко С.К. и др*. Новый короткий высокоинтенсивный протокол терапии лимфомы Беркитта у взрослых ЛБ-М-04: промежуточные результаты. Гематол. и трансфузиол. 2006; 51(6): 45–9.

[*Baryakh E.A., Kremenetskaya A.M., Kravchenko S.K. et al*. New abridged highly intensive protocol LB-M-04 for treatment of Burkitt's lymphoma in adults: interim results. *Gematol. i transfuziol*. 2006; 51(6): 45–9. (In Russ.)].

84. *Барях Е.А., Звонков Е.Е., Кременецкая А.М. и др*. Лечение Беркитто-подобной лимфомы у взрослых. Тер. арх. 2005; 7: 53–8.

[*Baryakh E.A., Zvonkov E.E., Kremenetskaya A.M. et al*. Treatment of Burkitt-like lymphoma in adults. *Ter. arkh*. 2005; 7: 53–8. (In Russ.)].

85. *Пивник А.В., Пархоменко Ю.Г., Криволапов Ю.А. и др*. Соматические проблемы ВИЧ-медицины: СПИД-ассоциированные лимфомы. Онкогематология 2007; 3: 27–37.

[*Pivnik A.V., Parkhomenko Yu.G., Krivolapov Yu.A. et al*. Somatic problems of HIV medicine: AIDS-associated lymphomas. *Onkogematologiya* 2007; 3: 27–37. (In Russ.)].

86. *Kaplan L.D., Lee J.Y., Ambinder R.F. et al*. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma: AIDS-Malignancies Consortium Trial 010. Blood 2005; 106: 1538–43.

87. *Kaplan L.D., Scadden D.T*. No benefit from Rituximab in a randomized phase III trial of CHOP with or without rituximiab for patients with HIV-associated non-Hodgkins lymphoma: AIDS-Malignancies Consortium study 010. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 2003; 22: 564 (abstract 2268).

88. *Krishnan A., Molina A., Zaia J. et al*. Autologous stem cell transplantation for HIV-associated lymphoma. Blood 2001; 98: 3857–9.