

**ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРИ ВИЧ.
ВОПРОСЫ
ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО
ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ**

**Руководство для врачей
онкологов и гематологов**

Под редакцией академика РАН А. Д. Каприна

При поддержке
Совета при президиуме РАН по эволюционной медицине
и медицинскому наследию

Обнинск
2024

АВТОРЫ:

Фалалеева Наталья Александровна¹

Гривцова Людмила Юрьевна¹

Даниленко Анатолий Александрович¹

Максимов Алексей Леонидович¹

Юдина Вера Юрьевна¹

Терехова Алена Юрьевна¹

Хайлова Жанна Владимировна¹

Бабичева Лали Галимовна²

Кравченко Алексей Викторович³

¹ Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

² доцент кафедры онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

³ Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора, Клиника № 2 Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом

СОДЕРЖАНИЕ

ГЛАВА 1. Общие сведения	8
Введение. Актуальность	8
ВИЧ – общие сведения	14
Антиретровирусная терапия	17
Межлекарственные взаимодействия	27
Профилактика и мониторинг инфекционных осложнений	30
Установление онкологического диагноза при ВИЧ	34
Список литературы	37
ГЛАВА 2. Злокачественные опухоли кроветворной системы при ВИЧ	44
Лимфомы. Общие сведения	44
Диффузная В-крупноклеточная лимфома	56
Первичная лимфома центральной нервной системы	58
Лимфома Беркитта	59
Первичная эффузионная (выпотная) лимфома	61
Плазмобластная лимфома	62
Болезнь Кастанеллана, мультицентрический вариант	64
Лимфома Ходжкина	66
Трансплантация костного мозга у больных ВИЧ-ассоциированными лимфомами	72
Другие опухоли кроветворной системы на фоне ВИЧ	75
Приложение: режимы химиотерапии ВИЧ-ассоциированных лимфом	79
Список литературы	83

ГЛАВА 3. Солидные злокачественные опухоли при ВИЧ	94
Саркома Капоши	95
Рак шейки матки.....	106
Немелкоклеточный рак легкого.....	107
Рак анального канала	109
Опухоли головы и шеи	110
Гепатоцеллюлярный рак.....	112
Список литературы	113
ГЛАВА 4. Моноклональные антитела, иммуноконъюгаты и ингибиторы тирозинкиназ при ВИЧ.....	119
Ритуксимаб.....	120
Другие антитела, иммуноконъюгаты.....	121
Ингибиторы тирозинкиназы	124
Список литературы	134

Список сокращений

АРТ – антиретровирусная терапия
аутоТГСК – аутотрансплантация гемопоэтических стволовых клеток
ВАО – ВИЧ-ассоциированные онкологические заболевания
ВГЧ (HVV) – вирус герпеса человека
ВДХТ – высокодозная химиотерапия
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВН – вирусная нагрузка
ВНАО – ВИЧ-неассоциированные онкологические заболевания
ВПБ – выживаемость без прогрессирования
ВПЧ – вирус папилломы человека
ГКС – глюкокортикостероиды
ГСК – гемопоэтические стволовые клетки
ГЦР – гепатоцеллюлярный рак
ДВКЛ – диффузионная В-клеточная крупноклеточная лимфома
ЗНО – злокачественные новообразования
ИИ – ингибиторы интегразы
ИО – инфекционные осложнения
ИП – ингибиторы протеиназы
ИПП – ингибиторы протонной помпы
ИПр – ингибиторы присоединения
ИТК – ингибиторы тирозинкиназ
ИХТ – иммунохимиотерапия
Клетки БРШ – клетки Березовского-Рид-Штернберга
КРР – колоректальный рак
ЛБ – лимфома Беркитта
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
ЛХ – лимфома Ходжкина
мБК – мультицентрический вариант болезни Кастанеллана
МКА – моноклональные антитела
МЛВ – межлекарственные взаимодействия
МПИ (IVI) – международный прогностический индекс для лимфом
НИОТ – нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого

ННИОТ – нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
НХЛ – неходжкинские лимфомы
НЯ – нежелательные явления
ОВ – общая выживаемость
ОГШ – опухоли головы и шеи
ОИ – оппортунистическая инфекция
ПБЛ – плазмобластная лимфома
ПЛЦНС – первичная лимфома центральной нервной системы
ПЭЛ – первичная эффузионная (выпотная) лимфома
РЛ – рак легкого
РМЖ – рак молочной железы
РТМ – рак тела матки
РШМ – рак шейки матки
РЦЖ – рак щитовидной железы
СВИС – синдром восстановленной иммунной системы
СК – саркома Капоши
СКК – стволовые кроветворные клетки
СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита
ССС – сердечно-сосудистая система
ТКМ – трансплантация костного мозга
ФН – фебрильная нейтропения
ХЛЛ – хронический лимфолейкоз
ХМЛ – хронический миелолейкоз
ХТ – химиотерапия
ЦМВ – цитомегаловирус
BV – брентуксимаб ветодин
Stax – максимальная концентрация
EBV (ВЭБ) – вирус Эпштейна-Барр
EGFR – рецептор эпидермального фактора роста
ENS – локализация экстранодального поражения
KIRS – HHV-8-ассоциированный воспалительный синдром
MMP –матриксная металлопротеиназа
NK – натуральные киллеры
PDGF – фактор роста тромбоцитов
SCF – фактор (роста) стволовых клеток
VEGF – васкулоэндотелиальный фактор роста

Глава 1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Введение. Актуальность

По данным официальной статистики ЮНЭЙДС количество людей в мире, живущих с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), в 2022 г. составило около 39 млн [1].

В течение последних двух десятилетий значительно увеличился охват антиретровирусной терапией (АРТ) ВИЧ-инфицированных пациентов, что повлекло за собой уменьшение частоты развития заключительной стадии ВИЧ-инфекции – синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД), соответственно, снизились показатели смертности от инфекционных заболеваний, обусловленных оппортунистическими возбудителями и туберкулезом, а также ВИЧ-ассоциированными онкологическими заболеваниями (ВАО). Одновременно с этим на первый план стали выходить иные заболевания, лишь косвенно связанные с инфицированием ВИЧ – так называемые не ассоциированные с ВИЧ злокачественные новообразования (ВНАО) [2, 3]. При этом особенности патогенеза онкологических заболеваний при ВИЧ приводят к возникновению их в значительно более раннем периоде жизни: средний возраст заболевших – 40 лет, в отличие от пациентов онкологического профиля без ВИЧ, средний возраст которых составляет 64 года [4–6].

Точная статистика частоты развития ЗНО при ВИЧ на сегодняшний день неизвестна. По данным американских коллег, в США с 1996 по 2012 г. зарегистрировано 21 294 таких случаев [4], что, по всей

вероятности, не отражает истинное число, так как тестирование на ВИЧ онкологических пациентов в США добровольное, т.е. пациент имеет право скрыть от врачей-онкологов свой ВИЧ-статус. В отличие от США, в Российской Федерации тестирование на ВИЧ является обязательным до начала специфической терапии онкологических больных. Казалось бы, это обстоятельство дает идеальную возможность для подсчета онкологических пациентов, живущих с ВИЧ-инфекцией, однако существующие проблемы взаимодействия двух регистров, ВИЧ и онкологического, а также особенности их регуляторных механизмов пока не позволяют использовать это преимущество.

Благодаря успешности антиретровирусной терапии продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных людей растет. По данным американских исследователей доля ВИЧ-инфицированных в возрастной категории старше 50 лет возросла в течение периода с 2006 по 2014 гг. с 27 % до 47 %. Повышение возраста, в свою очередь, влечет за собой возрастание риска развития злокачественных опухолей. Вместе с тем, антиретровирусная терапия способствует снижению такого риска. Предполагается, что количество онкологических заболеваний на фоне ВИЧ уменьшится с 8150 случаев в 2010 г. до 6690 в 2030 г. [7]. Данные по аналогичной статистике в нашей стране также отсутствуют. В целом частота ЗНО в популяции лиц, живущих с ВИЧ, более высокая, чем у населения в целом. Причиной тому, помимо сохраняющейся пожизненно дисфункции иммунной системы, являются другие, часто сопутствующие ВИЧ, вирусные инфекции, такие как вирус папилломы человека (ВПЧ), вирус герпеса человека 8 типа, вирусы гепатитов В и С, вирус Эпштейн-Барр (ВЭБ) [8–12].

Патогенез развития онкологического процесса при ВИЧ изучен недостаточно. Принято считать, что звеньями процесса, обуславливающего развитие на фоне ВИЧ-инфекции ЗНО, являются утрата антител к потенциальным онкогенным вирусам (например, ВПЧ, ВЭБ), уменьшение количества цитотоксических CD8+ клеток, угнетение активности НК-клеток, отвечающих за противоопухолевый иммунитет, а также избыточная продукция цитокинов, усиливающих клеточную пролиферацию и подавляющих апоптоз [13]. Низкий уровень CD4+ клеток, а также отсутствие

подавленной вирусной нагрузки¹ (ВН) являются дополнительными важными факторами, способствующими не только развитию злокачественного опухолевого процесса, но и снижению эффективности противоопухолевой терапии и увеличению риска прогрессирования/рецидива злокачественного процесса [14]. Течение ЗНО при ВИЧ, по мнению различных авторов, отличается агрессивностью, и в большинстве случаев диагноз устанавливается на поздних стадиях, когда характерным для опухоли является поражение отдаленных от первичного очага органов и систем [14–19]. Не последнюю роль в этом играет длительная диагностика ЗНО у ВИЧ-инфицированных пациентов, связанная со сложностью трактовки данных исследований и схожестью клинической картины онкологического процесса и целого ряда заболеваний и состояний, сопутствующих ВИЧ [18, 19].

В настоящее время имеются убедительные доказательства того, что важную роль в развитии ЗНО при ВИЧ играют иммунологические факторы, такие, как снижение иммунологического надзора и повышение восприимчивости к онкогенной вирусной инфекции. Особое влияние ВИЧ оказывает на Т-клеточное звено иммунитета. При отсутствии эффективной АРТ неконтролируемая ВИЧ-инфекция приводит к истощению ВИЧ-инфицированных и неинфицированных CD4+ клеток как в крови, так и в тканях [13]. При этом количество CD8+ клеток часто увеличивается, приводя к изменению отношения клеток CD4/CD8, следствием чего является проявление иммунной дисфункции и дисрегуляции. В отсутствие противовирусной терапии ВИЧ не только изменяет количественное соотношение Т-клеток, но и существенно сужает их спектр. Назначение АРТ приводит к восстановлению количества CD4+ клеток и, с течением времени, к снижению уровня CD8+ клеток. Тем не менее, полного восстановления иммунной системы не происходит, сохраняется иммунная дисрегуляция.

Помимо количества CD4+ клеток имеет значение их функциональная активность, от которой зависят процессы распознавания опухолевых антигенов, выработка эффективных противоопухолевых антител, а также ответ на вторжение онкогенных вирусов – еще одна патогенетически значимая причина развития ЗНО на фоне ВИЧ.

¹ <50 копий РНК вируса в 1 мл крови

Снижение количества CD4+ клеток, неэффективный ответ CD8+ клеток и связанная с этим иммунная дисрегуляция приводят к снижению в том числе локального иммунологического надзора. Это, вероятно, является причиной генерализации опухолевого процесса уже в дебюте заболевания, с явным преобладанием поражения экстранодальных органов и систем вследствие отсутствия препятствий к гематогенному распространению опухоли. Столь ранняя генерализация опухолевого процесса является еще одним подтверждением значимого нарушения противоопухолевого иммунологического контроля у ВИЧ-инфицированных на всех этапах развития ЗНО.

Структура онкологической патологии при ВИЧ разительно отличается от структуры ЗНО в популяции без ВИЧ.

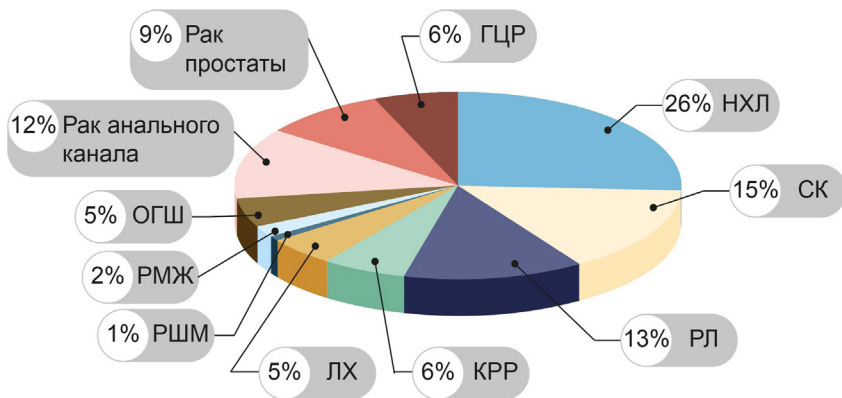
Традиционно условное деление ЗНО при ВИЧ на ВИЧ-ассоциированные опухоли (ВАО) и ВИЧ-неассоциированные опухоли (ВНАО). К первым относят агрессивные В-клеточные лимфомы, в том числе первичную лимфому ЦНС, саркому Капоши и инвазивный рак шейки матки; ко вторым – все остальные злокачественные опухоли. ВАО являются заболеваниями, манифестирующими заключительную стадию – СПИД, для которой характерно выраженное снижение количества CD4+ лимфоцитов. Однако практическому онкологу нужно иметь в виду, что развитие ЗНО, относящихся к ВАО, может наблюдаться и при высоком или нормальном уровне Т-хелперов.

У ВИЧ-инфицированных пациентов встречаются абсолютно все варианты злокачественных опухолей. Частота встречаемости отдельных вариантов представлена на рисунке 1.

По сведениям американской статистики, первые места по-прежнему занимают неходжкинские лимфомы (НХЛ), Саркома Капоши (СК), далее идут рак легкого (РЛ), рак анального канала, рак простаты (рисунок 1А). По данным российского исследования Некрасовой А.В. и др., распределение видов ЗНО среди популяции людей, живущих с ВИЧ (рисунок 1Б), несколько отличается от структуры онкологических заболеваний в целом (рисунок 2) [6].

Результаты лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией и ЗНО также уступают таковым в популяции онкологических пациентов без ВИЧ. По данным зарубежных публикаций, отсутствие четких клинических рекомендаций, налаженной коммуникации между специалистами по

А)



Б)

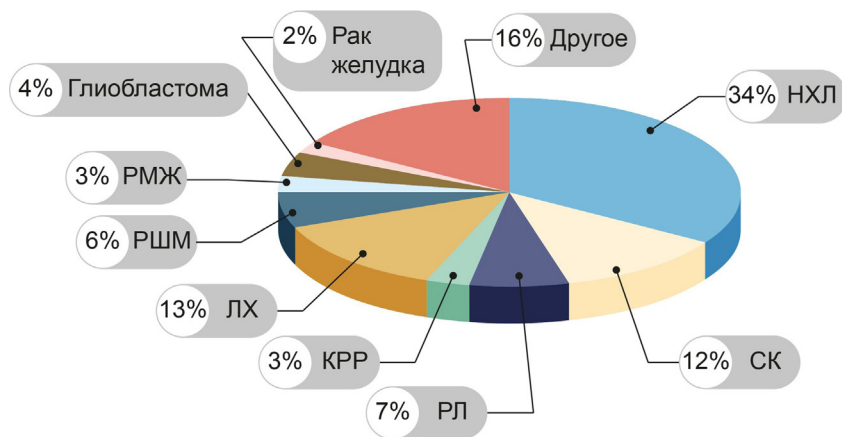


Рисунок 1. Структура злокачественных новообразований при ВИЧ
А) Данные США; Б) Данные российского исследования

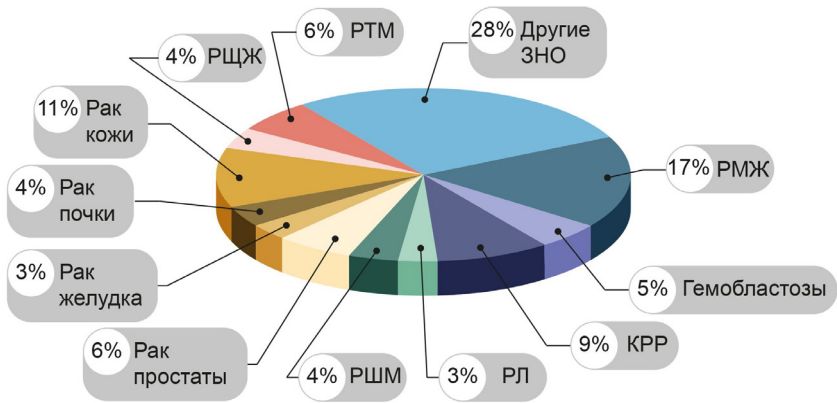


Рисунок 2. Структура ЗНО у российских пациентов без ВИЧ [20]

диагностике и лечению ВИЧ-инфекции и врачами-онкологами, а также опасения онкологов по поводу развития непредсказуемых нежелательных явлений приводят к необоснованной редукции доз противоопухолевых лекарственных препаратов, попыткам сократить объем и дозы лучевой терапии, прекратить лечение ЗНО при наступлении малейших осложнений или даже к отказу от проведения противоопухолевого лечения. Интересно, что данная ситуация характерна для всех стран, независимо от их экономического уровня [19].

Нельзя не отметить также все существующую проблему стигматизации людей, инфицированных ВИЧ. В ряде случаев панический страх перед возможным заражением ВИЧ оттесняет, к сожалению, здравомыслие и у некоторых медицинских работников, независимо от уровня их образования и профессиональной подготовки [21]. Поэтому отказы от работы с онкологическими ВИЧ-инфицированными пациентами по-прежнему нередки.

Важно помнить, что в случае выявления положительного теста на ВИЧ онкологический больной должен быть консультирован инфекционистом для назначения адекватной схемы АРТ еще до проведения специфического противоопухолевого лечения. Таким образом, лечение пациентов, у которых имеется сочетанная патология – ЗНО и ВИЧ, должно осуществляться совместно специалистами двух направлений – инфекционистом и онкологом.

Настоящие методические рекомендации разработаны на основании сведений, имеющих в мировой литературе, анализа рекомендательных систем по лечению ЗНО США и Европы, а также собственных данных и личного опыта авторов данной работы.

ВИЧ – общие сведения

Официальной датой начала эпидемии ВИЧ считается 5 июня 1981 года, когда американский врач-иммунолог Майкл Готтлиб опубликовал статью, в которой впервые в мире был описан больной СПИД. Статья была напечатана в журнале «Morbidity and Mortality Weekly Report», который выпускал Центр по контролю заболеваемости и профилактики США [22].

ВИЧ-инфекция – инфекционное антропонозное хроническое заболевание, вызываемое вирусом иммунодефицита человека, медленно прогрессирующее и характеризующееся поражением иммунной системы с развитием СПИД. Клиническими проявлениями несостоятельности иммунной системы являются оппортунистические инфекции, злокачественные новообразования, дистрофические и аутоиммунные процессы, что, при отсутствии специфического лечения, неизбежно ведёт к гибели инфицированного человека [23].

ВИЧ относится к семейству ретровирусов. Их особенностью является наличие фермента обратной транскриптазы, обеспечивающей обратную транскрипцию РНК в ДНК, которая далее присоединяется к ДНК инфицированной клетки. Вирус содержит две нити РНК, ферменты, необходимые для его репликации (обратная транскриптаза, интеграз, протеаза), белки и гликопротеиды (p7, p24, gp41, gp120 и др.), образующие оболочки вируса [24].

Вирус проникает в клетки, на поверхности которых имеется рецептор CD4 (Т-хелперы, моноциты, макрофаги, клетки Лангерганса, фолликулярные клетки лимфатических узлов, клетки микроглии), путём связывания своих гликопротеидов с молекулой CD4 и хемокиновыми рецепторами [25]. При помощи вирусного фермента обратной транскриптазы в клетке происходит преобразование РНК ВИЧ в ДНК, которая интегрируется с ДНК клетки-хозяина. Синтезируемые далее в клетке белки ВИЧ используются при сборке новых вирионов, которые покидают клетку (рисунок 3).

Результатом нарушений в иммунной системе является снижение сопротивляемости организма, развивается широкий спектр вторичных заболеваний: вторичные (оппортунистические) инфекции, гематологические, аутоиммунные нарушения, онкологические, включая лимфопролиферативные, заболевания. Характерным проявлением ВИЧ-инфекции является хроническое воспаление с поражением всех органов и систем: аутоиммунные реакции, болезни иммунных комплексов и метаболические нарушения приводят к поражению эндотелия сосудов и соединительной ткани с развитием кардиоваскулярной, неврологической, эндокринной и костно-суставной патологии. Все это обуславливает полиорганность поражений и разнообразие клинической симптоматики [27].

В развитии ВИЧ инфекции прослеживается несколько стадий, различаемых по длительности: острая, хроническая и стадия СПИД. На протяжении этих периодов количество CD4+ Т-клеток и уровни вирусной нагрузки меняются определенным образом. Общие закономерности этих изменений у ВИЧ-инфицированных больных, не получающих АРТ, представлены на графике (рисунок 4).

Диагностика ВИЧ-инфекции включает в себя два последовательных этапа:

– установление факта инфицирования ВИЧ (лабораторное заключение о наличии серологических и/или генетических маркёров ВИЧ-инфекции);

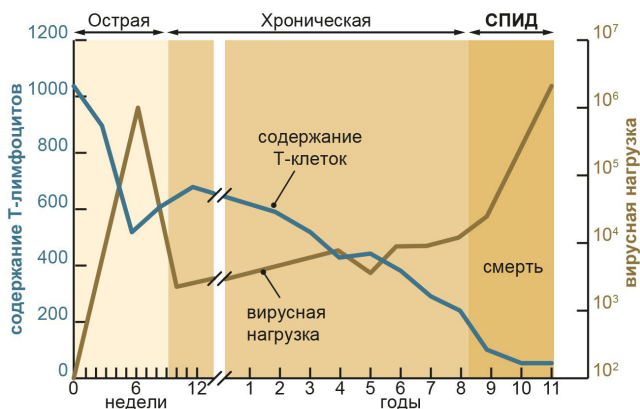


Рисунок 4. Стадии ВИЧ

– установление развёрнутого клинического диагноза – определение стадии и маркеров прогрессирования ВИЧ-инфекции (количества CD4+ лимфоцитов и уровня РНК ВИЧ в крови).

С учетом того, что сероконверсия (появление антител к вирусу) проявляется через достаточно длительное время от момента заражения, факт подтверждения инфицирования на данном этапе может быть установлен только на основании выявления РНК вируса в крови. Более того, возможно, что у онкологического пациента период выработки антител может быть удлинён. Данный факт демонстрирует обоснованность применения у онкологических пациентов генетических методов диагностики ВИЧ. Вот всех случаях сомнительного результата серологического исследования показано проведение ПЦР [28].

Антиретровирусная терапия

Главной целью антиретровирусной терапии является снижение уровня вирусной нагрузки, что приводит к восстановлению иммунологического гомеостаза, снижению иммунологической реактивности, и, соответственно, к контролю над течением болезни [28]. Таким образом, основным параметром, определяющим эффективность проводимой АРТ, является количество копий РНК ВИЧ в 1 мл плазмы крови (вирусная нагрузка, ВН).

Для оценки уровня ВН применяются следующие критерии.

– Неопределяемый уровень ВН – количество копий РНК ВИЧ в 1 мл плазмы крови ниже порога определения тест-системы (рекомендуется использовать тест-системы с порогом чувствительности 50 копий/мл).

– Низкоуровневая вирусемия – повторяющиеся значения вирусной нагрузки в интервале 50–1000 копий/мл (low level viremia). Низкоуровневая вирусемия является предиктором развития лекарственной устойчивости ВИЧ.

– Определяемый уровень ВН – уровень РНК ВИЧ выше порога определения тест-системы (рекомендуется использовать тест-системы с порогом чувствительности 20-50 копий/мл) [28].

Применение эффективной АРТ позволяет к 4–6 неделе снизить уровень вирусной нагрузки в 10 раз, к 12–16 неделе количество РНК ВИЧ может составлять уже менее 400 копий в мл (низкоуровневая вирусемия),

а к 24 неделе применения АРТ количество РНК выходит на плато, составляя менее 20-50 копий в 1 мл плазмы крови (неопределяемый уровень вирусной нагрузки).

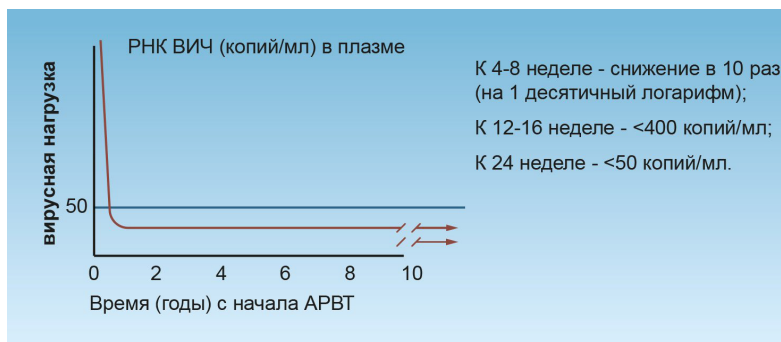


Рисунок 5. Вирусологический ответ (из презентации В.Я. Розенберга)

При оценке объективного ответа на АРТ учитывают также иммунологический ответ (количество CD4+ Т-клеток).

В отношении влияния АРТ на показатели иммунитета ожидается повышение количества CD4+ клеток в среднем на 10 клеток/мкл за 4 недели и на 25–50 клеток/мкл через 48 недель от начала АРТ.

В целом восстановление иммунитета на фоне АРТ проходит 3 этапа: к 4 месяцу АРТ происходит быстрый прирост количества CD4+ Т-лимфоцитов, с 4 по 36 месяц их прирост несколько замедляется и к 36 месяцам достигается «плато», составляющее 500–600 CD4+ клеток в 1 мкл крови [29].

По мере нарастания уровня Т-клеток происходит регресс вторичных заболеваний (при их наличии), а через несколько недель возможно обострение вторичных заболеваний – так называемый синдром восстановленной иммунной системы (СВИС), обусловленный восстановлением функций иммунологического гомеостаза.

СВИС. Синдром восстановления иммунной системы характеризуется обострением имеющихся или появлением новых оппортунистических заболеваний, развитием/обострением вторичных или соматических заболеваний на фоне активации/частичного восстановления иммунной

системы и обусловлен эффективной АРТ. Данное состояние сопровождается значительным ухудшением самочувствия пациентов, появлением новых симптомов, которые бывает сложно дифференцировать. В большинстве случаев развитие СВИС наблюдается в течении первых 3 месяцев после начала приема АРТ. К факторам риска относят глубокую иммуносупрессию (количество CD4+ лимфоцитов менее 200 клеток/мкл, особенно менее 50 клеток/мкл), высокий уровень ВН (более 100 000 копий РНК ВИЧ в 1 мл плазмы), наличие оппортунистических инфекций на время начала АРТ, туберкулеза [30, 31]. С позиции врача-онколога и врача-гематолога важно учитывать вероятность развития СВИС для своевременного проведения дифференциальной диагностики и лечения.

Следует отметить, что в процессе химиотерапии или химиолучевой терапии именно уровень ВН более точно отражает эффективность контроля ВИЧ, поскольку большинство режимов химиотерапии и даже противоопухолевые препараты направленного действия сами по себе обладают способностью снижать количество CD4+ клеток [32]. Тем не менее, определение количества CD4+ клеток до и во время противоопухолевого лечения крайне важно для оценки риска развития оппортунистических инфекций и, соответственно, определения объема их профилактики.

В свою очередь, противоопухолевая лекарственная терапия способна снижать эффективность АРТ [33, 34], поэтому в последнее время рекомендовано более частое определение ВН у онкологических пациентов в процессе лечения (первые 3 месяца – 1 раз в месяц, далее 1 раз в 3 месяца). Настоятельно рекомендуем более часто (1 раз в 1–2 месяца) определять уровень CD4+ лимфоцитов с последующей коррекцией параметров профилактической терапии.

Назначение онкологическому пациенту эффективной АРТ и ее продолжение во время лечения ЗНО является важным фактором онкологического прогноза, позволяющим достоверно улучшить результаты лечения ЗНО. При подтверждении инфицирования ВИЧ онкологического пациента АРТ должна быть начата не менее чем за 7 дней до начала противоопухолевого лечения, главным образом, с целью иметь возможность отличить побочные эффекты химиотерапии от побочных эффектов АРТ [35]. В условиях реальной клинической практики у пациентов, которым невозможно отложить начало специфического противоопухолевого лекарственного лечения, АРТ может быть назначена одновременно с химиотерапией,

но с учетом потенциальных межлекарственных взаимодействий между онкологическими препаратами и препаратами АРТ.

Если пациент, у которого диагностировано онкологическое заболевание, уже находился в процессе АРТ, то он должен продолжить ее и в течение всего времени проведения противоопухолевого лечения. Отмена АРТ недопустима! Это приведет к быстрой потере контроля над ВИЧ, ухудшит иммунологические параметры пациента, что неизбежно повлечет за собой развитие осложнений, в первую очередь – оппортунистических инфекций с высоким риском фатального течения. Кроме того, отмена АРТ существенно ухудшает и онкологический прогноз за счет значительного повышения риска рецидива/прогрессирования ЗНО [36].

АРТ назначается, с учетом потенциальных межлекарственных взаимодействий между онкологическими препаратами и препаратами АРТ, по согласованию со специалистом по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ. Изменение АРТ возможно в тех случаях, когда выбранный режим химиотерапии/таргетной терапии оптимален/безальтернативен для конкретного пациента, а текущий режим АРТ несовместим с выбранными противоопухолевыми препаратами.

Таким образом, если существует вероятность серьезных проявлений межлекарственных взаимодействий, возможны следующие действия (в порядке предпочтения):

1. Назначение другого антиретровирусного препарата – с меньшим потенциалом МЛВ;
2. Выбор альтернативного режима противоопухолевой терапии с меньшим потенциалом МЛВ;
3. Временное прекращение АРТ после консультации со специалистом по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции только в тех случаях, если:
 - вышеуказанные варианты неприемлемы, при этом основной целью является лечение злокачественной опухоли, а курс химиотерапии имеет короткую продолжительность;
 - вышеуказанные варианты неприемлемы, при этом плохой прогноз злокачественной опухоли предполагает паллиативное лечение.

Необходимо отдельно рассмотреть вопрос прерывания АРТ при энтероколите и массивной диарее, связанных с токсическим действием цитостатиков, когда из-за повреждения слизистой оболочки нарушается

всасывание, в том числе препаратов АРТ. Считается, что в подобных случаях перерыв в течение недели не представляет опасности.

У больных опухолями головы и шеи (ОГШ) часто имеется нарушение питания через рот, что предполагает использование жидких форм АРТ или таблеток, для которых допустимо измельчение, а также капсул, если инструкцией оговорена возможность использования содержимого капсул без капсульной оболочки.

Существует 5 классов активных антиретровирусных препаратов (Таблица 1).

Таблица 1

Антиретровирусные препараты

Класс АРТ препаратов	Препараты/аббревиатура
Нуклеозидные/нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)	<ul style="list-style-type: none"> • Abacavi ABC • Didanosine DDI • Emtricitabine FTC • Lamivudine 3 TC • Stavudine D4T • Zidovudine ZDV • Tenofovir disoproxil TDF • Phosphazid PhAZT • Tenofovir alafenamide TAF
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)	<ul style="list-style-type: none"> • Efavirenz EFV • Nevirapine NVP • Etravirine ETR • Rilpivirine RPV • Elvitegravir ESV • Doravirine DOR
Ингибиторы протеазы (ИП)	<ul style="list-style-type: none"> • Atazanavir ATV • Darunavir DRV • Fosamprenavir FPV • Indinavir IDV • Lopinavir LPV • Nelfinavir NFV • Ritonavir RTV • Saquinavir SQV • Tipranavir TPV

Окончание таблицы 1

Класс АРТ препаратов	Препараты/аббревиатура
Ингибиторы интегразы (ИИ)	<ul style="list-style-type: none"> • Raltegravir RAL • Dolutegravir DTG • Elvitegravir EVG • Bictegravir BIC • Cabotegravir* CAB
Ингибиторы присоединения (ИПр)	<ul style="list-style-type: none"> • Maraviroc MVC • Ibalizumab* IBA

* не зарегистрированы в РФ

Следует отметить, что в настоящее время на территории Российской Федерации практически не используются следующие препараты: ставудин (d4T), диданозин (DDI), фосампренавир (FPV), индинавир (IDV), нелфинавир (NFV), саквинавир (SQV), типранавир (TPV).

Нежелательные явления (НЯ), возникающие на фоне приема АРТ, можно условно разделить на несколько подгрупп: быстрые и отсроченные; зависящие от класса препаратов; зависящие от конкретных препаратов; зависящие от уровня вирусной нагрузки, количества CD4+ лимфоцитов, скорости нарастания их количества на фоне СВИС, а также НЯ со стороны различных органов и систем. Специфические НЯ для групп препаратов приведены в таблице 2 [37].

Если начало противоопухолевого лекарственного лечения пациента планируется в ближайшее время, при выборе схемы АРТ очень важно иметь ввиду возможность возникновения быстрых НЯ, развивающихся, как правило, в течение 1–4 недель от начала АРТ [38] (Таблица 3).

Таблица 2

Нежелательные явления для групп препаратов АРТ

Класс препарата	НЯ
НИОТ	лактоацидоз, стеатоз печени, анемия, нейтропения
ННИОТ	сыпь, влияние на ЦНС (кроме NVP), гепатотоксичность (NVP, EFV)
ИП	инсулинорезистентность, гиперлипидемия, влияние на ЖКТ, ССС
ИИ	избыточный вес

Таблица 3

**Быстрые нежелательные явления при использовании
противовирусных препаратов разных классов**

Препарат	НЯ
ННИОТ, ABC	Кожные проявления
NVP, EFV, ABC	гепатотоксичность
ИП, EVG	Тошнота, рвота, диарея
ННИОТ – EFV!, DTG	Поражение ЦНС
ZDV!, PhAZT	Анемия, нейтропения
TDF	Снижение СКФ, минеральной плотности костной ткани
ZDV, ddl, d4T	лактоацидоз
RAL, DRV	рабдомиолиз

Не менее важным является вероятность развития в процессе АРТ отсроченных НЯ, проявляющихся, как правило, через 1–2 года от начала приема препаратов, иногда и в течение первого года АРТ (Таблица 4) [38].

Таблица 4

**Отсроченные нежелательные явления при использовании
противовирусных препаратов разных классов**

Препарат	Нежелательные явления
НИОТ, ИП	Липодистрофия
ИП, EFV, ETR	Дислипидемия
ИП,	Инсулинорезистентность
ИИ, ИП	Избыточная прибавка веса
ZDV, ddl, d4T	Периферическая нейропатия
EFV	Гинекомастия
ИП, НИОТ	Гепатобилиарные нарушения
ATV, DRV	Нефротилиаз

Кроме того, при назначении стартовых схем АРТ необходимо учитывать индивидуальный профиль токсичности каждого из препаратов,

входящих в схему, а также специальные условия (ограничения) их выбора, представленные в таблице 5.

Таблица 5

Нежелательные явления и ограничения к назначению отдельных противовирусных препаратов

	Препарат	Нежелательные явления и ограничения к назначению
1	EFV	токсическое действие на ЦНС, конвульсии, гепатотоксичность, низкий порог резистентности, перекрестная резистентность
2	RPV	не назначается при высокой ВН (>100 000 копий/мл), низком уровне CD4 (менее 200 кл/мкл), нефротоксичность, межлекарственные взаимодействия (ИПП, антациды)
3	NVP	гепатотоксичность, тяжелые кожные реакции гиперчувствительности, низкий порог резистентности, двукратный приём
4	ETR	тяжелые кожные реакции и реакции гиперчувствительности, двукратный приём, не рекомендуется использовать в стартовых режимах
5	ИП/г	диарея, дислипидемия, метаболический синдром, гепатотоксичность, межлекарственные взаимодействия

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы/ревертазы ВИЧ (НИОТ). Эти антиретровирусные препараты имеют структурное сходство с нуклеотидами, входящих в состав ДНК или РНК, и способны конкурентно блокировать обратную транскриптазу – один из ферментов ВИЧ и вируса гепатита В – избирательно подавляя репликацию вирусной ДНК ВИЧ 1 и ВИЧ 2. НИОТ, ингибируя активность обратной транскриптазы ВИЧ, препятствуют образованию ДНК на матрице вирусной РНК, блокируя ранние фазы цикла размножения вируса [39].

У НИОТ практически отсутствуют межлекарственные взаимодействия, так как их метаболизм осуществляется вне системы цитохрома P450. В клинически значимые взаимодействия вступает лишь диданозин: при приёме с тенофовиром биодоступность диданозина увеличивается, поэтому во избежание развития серьёзных побочных эффектов целесообразно использовать более низкие дозы диданозина. Такая же реакция возможна при одновременном приёме диданозина и рибавирина у больных с сочетанием ВИЧ и вируса гепатита С.

Для НИОТ характерна митохондриальная токсичность, которая проявляется развитием лактоацидоза, острого панкреатита, периферической нейропатии, стеатоза и липодистрофии печени [40]. Кроме того, среди побочных эффектов НИОТ описаны миелосупрессия и миопатия при приёме зидовудина, реакция системной гиперчувствительности при приёме абакавира (при положительном результате теста на HLAB5701). Приём абакавира и диданозина связан также с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений [41].

На начальных этапах терапии НИОТ возможно усиление обмена костной ткани и потеря костной массы преимущественно в позвонках и бедренных костях, причём дефицит может достигать около 6 % в течение 1 года после начала лечения [42].

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ) являются селективными ингибиторами ВИЧ-1. По химической структуре они принадлежат к разным классам лекарственных средств, способных взаимодействовать с ревертазой ВИЧ-1 и запускать цепь изменений, подавляющих активность этого фермента [43]. С учетом метаболизма через систему цитохрома P450, ННИОТ оказывают как индукционное, так и ингибирующее действие на определённые изоферменты (например, CYP3A4, CYP2C9), что определяет широкий спектр межлекарственных взаимодействий. Самым частым побочным эффектом ННИОТ считается сыпь, которая развивается в течение первых нескольких недель терапии и проходит при продолжении лечения. Все препараты этого класса, за исключением этравирина и элсульфавирина, обладают гепатотоксичностью. Например, делавирдин и эфавиренз могут повышать уровень трансаминаз, в то время как невирапин способен вызывать даже тяжёлое поражение печени, включая некроз [44, 45].

Ингибиторы протеазы. В основе механизма действия ингибиторов протеазы лежит их способность блокировать этот важный для созревания вируса фермент. После обратной транскрипции РНК вируса и последующей транскрипции с ДНК-транскрипта образуется достаточно длинный полипептид, содержащий все продукты вирусных генов, включая структурные белки и ферменты, после чего протеаза ВИЧ расщепляет полипептид на составляющие его вирусные белки. Подавление активности протеазы блокирует этот процесс, в результате чего образуются дефектные вирусные частицы, не способные заражать новые клетки [46].

Ингибиторы протеазы интенсивно метаболизируются изоферментами системы цитохрома P450, в частности, CYP3A4, что существенно повышает вероятность межлекарственных взаимодействий. Средства, индуцирующие активность ферментов P450, например, рифампицин или экстракт зверобоя, ускоряют метаболизм ингибиторов протеазы, уменьшая их концентрацию в плазме и тем самым снижают терапевтическую эффективность. Наоборот, препараты-ингибиторы ферментов P450, такие, как кетоконазол или циметидин, повышают уровень ингибиторов протеазы в плазме, что приводит к увеличению токсичности. В настоящее время наиболее мощными ингибиторами CYP3A4 являются ритонавир и кобицистат. Их специально комбинируют с ингибиторами протеазы или интегразы (EVG), являющимися субстратами CYP3A4, для увеличения периода их полувыведения.

При применении ингибиторов протеазы возможны следующие НЯ: желудочно-кишечные расстройства, в частности, диарея с неустановленным механизмом; гиперлипидемия – общий побочный эффект для всех ингибиторов протеазы, реже возникает при приёме атазанавира; гипергликемия и инсулинорезистентность, которые развиваются, вероятно, в результате нарушения транспорта глюкозы (по сравнению с другими ингибиторами протеазы этот побочный эффект наименее характерен для атазанавира); сыпь, возникающая чаще всего при приёме ампренавира. Известен также ряд препарат-специфичных побочных эффектов: при приёме атазанавира может развиваться гипербилирубинемия, на фоне применения индинавира возникает кристаллурия и нефролитиаз (из-за плохой растворимости препарата в воде). Поэтому пациентам, получающим индинавир, рекомендуется увеличение потребления жидкости [47].

Последний класс препаратов АРТ – ***ингибиторы интегразы***. Интегразы являются одним из ключевых участников репликации вируса. Она катализирует процессы, приводящие к перемещению транскрипта ДНК вируса или её фрагментов внутри генов или между генами. Ингибиторы интегразы, связываясь с её активным участком и блокируя этап переноса цепей во время интеграции ретровирусной ДНК, предотвращают образование ковалентных связей с ДНК хозяина и включение ДНК ВИЧ в геном хозяина. В отличие от обратной транскриптазы и протеазы, интегразы не имеют близких аналогов в эукариотической клетке, поэтому

у препаратов, избирательно действующих на неё, побочные эффекты минимальны [48].

Ингибиторы интегразы переносятся хорошо. Так, в контролируемых клинических исследованиях побочные эффекты ралтегравира были сопоставимы с таковыми в группе плацебо. Именно ралтегравир считается одним из самых безопасных препаратов для лечения ВИЧ-инфекции благодаря минимальному риску развития НЯ как у пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию, так и уже имевших опыт лечения препаратами других классов [49]. Наиболее хорошо проявляет себя комбинирование препаратов второго поколения ингибиторов интегразы с препаратами группы НИОТ.

Межлекарственные взаимодействия

Необходимо отметить, что многие противоопухолевые средства метаболизируются в системе цитохрома Р450 так же, как и противовирусные препараты, вследствие чего комбинация АРТ и химиотерапии может привести либо к накоплению препарата и избытку токсичности, либо, напротив, к быстрой деградации препарата, то есть к снижению его эффективности [50].

Как правило, ингибиторы ферментов увеличивают воздействие на их субстраты, повышая таким образом токсичность, в то время как индукторы ферментов уменьшают такое воздействие, снижая эффективность. Исключениями являются пролекарства (например, иринотекан, циклофосфамид), где активным является не сам препарат, а его метаболит. В этих случаях механизм межлекарственных взаимодействий обратный, т.е. ингибиторы ферментов снижают эффективность, индукторы ферментов ее повышают.

С учетом межлекарственных взаимодействий особого внимания требуют схемы АРТ, содержащие так называемые фармакологические ускорители (например, ритонавир и кобицистат). Эти препараты существенно подавляют СУРЗА, что способствует повышению эффективности ингибиторов протеазы (например, атазанавира, дарунавира и саквинавира). Кроме того, они способны увеличивать воздействие и токсичность, связанные с любым лекарственным средством, включая противоопухолевые препараты, метаболизируемые СУРЗА [51].

Доклинические исследования на мышах продемонстрировали, что ингибиторы СУР3А могут изменять воздействие эрлотиниба и доцетаксела. Фармакокинетическое исследование I фазы у 19 онкологических пациентов с ВИЧ показало, что у участников, получавших АРТ на основе ритонавира, наблюдали большую токсичность при более низкой дозе сунитиниба по сравнению с теми, кто получал АРТ без ритонавира. В результате ретроспективного анализа, проведенного у ВИЧ-инфицированных больных лимфомой Ходжкина, было установлено, что сочетание ритонавира и винбластина может привести к тяжелым необратимым неврологическим расстройствам [52].

Другим типом АРТ, который может вызвать межлекарственные взаимодействия при противоопухолевой лекарственной терапии, являются ННИОТ, которые индуцируют СУР3А (например, элсульфавирин). Эти препараты могут снижать воздействие и эффективность противоопухолевых препаратов, метаболизируемых СУР3А. Доклиническое исследование на мышах показало, что индуктор СУР3А снижает экспозицию эрлотиниба.

В ряде зарубежных исследований продемонстрировано, что АРТ на основе ингибиторов интегразы превосходит другие схемы АРТ и переносились больными в процессе противоопухолевого лекарственного лечения существенно лучше [53].

Совместное применение АРТ и противоопухолевых препаратов даже в случаях, когда пути их метаболизма не пересекаются, все же может привести к усилению характерных для каждой группы препаратов типов токсичности. Так, одним из наиболее распространенных НЯ является нейропатия, которая характерна для многих противоопухолевых препаратов (например, препаратов платины, таксанов, виналкалоидов, брентуксимаба, ингибиторов протеасом) и некоторых ингибиторов обратной транскриптазы нуклеозидов (например, диданозина, ставудина, в настоящее время практически не используются). При совместном их назначении можно ожидать развития тяжелых неврологических осложнений. Другим примером служит нейтропения, которая может быть побочным эффектом схем АРТ на основе усиленных ингибиторов протеазы и ингибиторов интегразы, и является распространенным побочным эффектом для многих схем химиотерапии [54].

Отдельно следует отметить, что учет межлекарственных взаимодействий необходим также во всех случаях назначения лекарственных средств для сопроводительной терапии и профилактики развития оппортунистических инфекций (например, бисептола, ципрофлоксацина, азолов).

Таким образом, взаимодействие между препаратами, входящими в АРТ, и схемы противоопухолевого лекарственного лечения, могут протекать по трем сценариям:

- уменьшение фармакологических показателей и, как следствие, снижение эффективности противоопухолевых препаратов и/или АРТ;
- повышение фармакологических показателей с возрастанием токсичности противоопухолевых лекарственных препаратов и/или АРТ;
- усиление определенного вида токсичности без изменения фармакологического клиренса при использовании препаратов АРТ и противоопухолевых лекарственных средств со сходным профилем токсичности (эффект суммации).

При планировании противоопухолевого лекарственного лечения у ВИЧ-инфицированных пациентов с целью минимизировать риск развития серьезных осложнений, связанных с межлекарственными взаимодействиями, оптимально, на наш взгляд, использовать вебсайт Университета Ливерпуля (так называемую «Ливерпульскую шкалу») [55], позволяющую быстро сформировать полный отчет по всем возможным взаимодействиям между препаратами АРТ и противоопухолевыми лекарственными препаратами, а также препаратами, используемыми для сопроводительной терапии и профилактики развития оппортунистических инфекций.

По неопубликованным пока данным МРНЦ им А.Ф. Цыба применение более чем у 100 онкологических ВИЧ-пациентов режима АРТ, состоящего из двух НИОТ (тенофовир+ламивудин) в сочетании с ингибитором интергазы долутегравиrom (TDF/TAF+ЗТС+DTG), не приводило к усилению токсичности/снижению эффективности лечения обоих заболеваний. Схема оказалась совместимой практически со всеми режимами химиотерапии и наиболее часто используемыми таргетными препаратами.

В отечественных рекомендациях схема DTG + ЗТС может быть назначена как вариант упрощения режима АРТ при достижении

неопределяемого уровня ВН на фоне тройной терапии (например, TDF + 3ТС + DTG). Поскольку в рутинной практике исследование на наличие мутаций резистентности ВИЧ к лекарственным препаратам перед началом АРТ не проводят, то схемы АРТ, включающие 2 препарата, не рекомендуется применять в качестве стартового режима лечения.

Также следует учитывать некоторые особенности при применении отдельных препаратов. Например, при приеме долутегравира показано назначение препаратов железа и кальция. Катион-содержащие антациды, биологически активные добавки, а также слабительные средства должны приниматься за 2–4 часа до или через 6 часов после препаратов АРТ. Подобные нюансы, как правило, учитываются специалисты по диагностике, профилактике и лечению ВИЧ, что несколько облегчает крайне сложную работу онколога.

Профилактика и мониторинг инфекционных осложнений

Онкологические пациенты с ВИЧ-инфекцией могут иметь сниженное количество CD4+ лимфоцитов вследствие как самой ВИЧ-инфекции, так и проведения химиотерапии, обладающей лимфодеплецирующим действием, лучевой терапии. Наконец, лимфоцитопения может быть обусловлена самим ЗНО (например, лимфома Ходжкина с абсолютным дефицитом CD4+ клеток).

В соответствии с классификацией иммунных нарушений ВОЗ выделяют следующие степени иммунных нарушений:

- отсутствие иммунодефицита или небольшое его проявление (CD4+ >500 кл/мкл);
- умеренный иммунодефицит (CD4+ 350–499 кл/мкл);
- выраженный иммунодефицит (CD4+ 200–349 кл/мкл);
- тяжёлый иммунодефицит (CD4+ <200 кл/мкл или <15 % лимфоцитов).

Частота оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных пациентов напрямую зависит от количества CD4+ Т-клеток. Применение мер профилактики, объем которых зависит от количества CD4-позитивных клеток, позволяет снизить риск развития инфекционных

осложнений, обусловленных активацией оппортунистической флоры. Онкологу, практика которого предполагает лечение ВИЧ-инфицированных онкологических больных, необходимо помнить, что оппортунистические инфекции являются основной причиной инфекционных осложнений лечения и смертности больных этой категории [56].

Риск развития инфекционных осложнений увеличивается при применении интенсивных режимов химиотерапии, наиболее частым осложнением которой является глубокая нейтропения [57]. Некоторые злокачественные новообразования сами по себе сопровождаются иммуносупрессией, связанной с пониженным гуморальным иммунитетом (например, гипогаммаглобулинемия при хроническом лимфолейкозе или множественной миеломе). Кроме того, новые противоопухолевые препараты молекулярного действия также способны усугублять иммуносупрессию, что способствует повышению риска развития инфекционных осложнений [58].

Есть основания полагать, что у ВИЧ-инфицированных онкологических пациентов риск развития инфекционных осложнений в процессе проведения интенсивных/средней интенсивности режимов химиотерапии выше, чем при аналогичной терапии ВИЧ-негативных больных. Одной из причин этого является низкий уровень CD4+ клеток, что значимо увеличивает риск фебрильной нейтропении (ФН) [59].

Исходя из указанного выше, пациентам, имеющим сочетанную патологию ВИЧ и ЗНО, в процессе выполнения режимов с промежуточным и, тем более, высоким риском развития фебрильной нейтропении для профилактики развития фебрильной нейтропении необходимо обязательное назначение в межцикловых периодах ГКС-Ф. С учетом некоторых характерологических особенностей пациентов с ВИЧ, оптимально, на наш взгляд, использование пролонгированных форм. Помимо максимальной эффективности такой профилактики, следует отметить удобство, отсутствие необходимости продлевать пребывание в лечебном учреждении и обязательного контроля показателей гемограммы в амбулаторных условиях.

Объем профилактики оппортунистических инфекций зависит от количества CD4+ клеток, уровень которых должен контролироваться постоянно (по опыту МРНЦ им. А.Ф. Цыба – ежемесячно, хотя четких указаний на этот счет не имеется) для своевременной коррекции

профилактической терапии. В зависимости от уровня CD4+ клеток профилактическая терапия может быть эскалирована или дезэскалирована, что позволит, с одной стороны, не упустить время назначения препаратов при снижении уровня CD4+ клеток, с другой – избежать чрезмерно длительного приема препаратов, необходимость применения которых при повышении уровня CD4+ клеток исчезает. С учетом уже существующей у данного контингента больных полипрагмазии избыточное применение препаратов нежелательно.

Объем профилактики развития оппортунистических инфекций – назначение определенного спектра антибактериальных, противовирусных и противогрибковых препаратов в зависимости от уровня CD4+ клеток и от сроков наступления ожидаемой нейтропении, ее глубины представлен ниже:

- Назначение ГКС-Ф при использовании режимов противоопухолевого лекарственного лечения с высоким/промежуточным риском развития ФН (первичная профилактика). Должно быть рассмотрено при проведении режимов химиотерапии с низким риском развития ФН в случаях, когда ФН уже наблюдалась у данного пациента при использовании такого режима ранее (вторичная профилактика), или количество CD4+ клеток крайне низкое (менее 50 кл/мкл).
- Профилактика грамотрицательных инфекций назначается в периоде нейтропении. Используются препараты из группы фторхинолонов – цiproфлоксацин в дозе 500–750 мг каждые 12 часов или левофлоксацин в дозе 500–750 мг, ежедневно.
- Профилактика реактивации вируса простого герпеса/вируса ветряной оспы проводится всем пациентам вне зависимости от уровня CD4+ клеток и ВН, вплоть до завершения противоопухолевого лечения. Применяются ацикловир в дозе 400–800 мг два раза в день или валацикловир в дозе 500 мг два раза в день.
- Профилактика развития пневмоцистной пневмонии и токсоплазмоза, начатая с началом химиотерапии, продолжается до тех пор, пока количество CD4+ Т-клеток не восстановится до 200 кл/мкл, или в течение 2–3 мес. после завершения противоопухолевой терапии. Используют сульфаметоксазол-триметоприм (TMP/SMX), 400 мг/80 мг, по 2 таблетки три раза в неделю, или по 1 таблетке ежедневно. **NB.** Препарат не назначают пациентам с уровнем

CD4+клеток более 200 кл/мкл, кроме случаев, когда профилактика показана в рамках протокола лечения онкогематологических больных вне зависимости от статуса ВИЧ.

- Профилактика МАК (*Mycobacterium avium*) инфекции. Проводится пациентам с низким уровнем CD4+ клеток (<50 кл/мкл). Перед началом профилактики следует исключить диссеминированное заболевание МАК. Используется азитромицин, 1200 мг один раз в неделю.
- Противогрибковая профилактика. Ее следует начинать, если ожидаемая длительность нейтропении превышает 7 дней. Применяется флуконазол, по 400 мг в день, или позаконазол (таблетки с замедленным высвобождением вещества), по 300 мг два раза в день в 1-й день, затем по 300 мг в день, или вориконазол по 200 мг два раза в день. NB. Азолы могут взаимодействовать с АРТ и химиотерапией. Азолы отменяются как минимум за 24 часа до начала их приема, возобновляются через 24 часа после введения противоопухолевых препаратов, метаболизирующихся через систему CYP3A4.

Следует помнить, что при развитии в процессе противоопухолевого лекарственного лечения ВИЧ-инфицированного пациента лихорадки, а также при каждом эпизоде фебрильной нейтропении необходимо проводить диагностический поиск возбудителя оппортунистических инфекций, в первую очередь пневмоцисты и цитомегаловируса (ЦМВ). С учетом крайне неблагоприятного течения ЦМВ у онкогематологических ВИЧ-инфицированных больных показан ежемесячный мониторинг количества копий ДНК ЦМВ в клетках крови (ПЦР). При получении положительного результата – незамедлительная консультация специалиста по диагностике, профилактике и лечению ВИЧ-инфекции с целью коррекции дозы противовирусных препаратов и назначении валганцикловира (или ганцикловира) в профилактической или терапевтической дозировках.

Возникновение немотивированной лихорадки требует исключения развития KSHV-ассоциированного воспалительного синдрома у пациентов, инфицированных вирусом герпеса VIII типа (ассоциированный с саркомой Капоши герпес-вирус). Наличие при этом лимфаденопатии требует выполнения эксцизионной биопсии лимфоузла для исключения мультицентричной болезни Кастанмана. Из лабораторных

исследований, помимо диагностики наличия вируса в крови, рекомендуется выполнение электрофозера белков сыворотки крови, определение уровней СРБ, ИЛ-6, ИЛ-10.

Вирусные гепатиты. Пациентам с сопутствующим вирусным гепатитом/гепатитами и/или другой оппортунистической инфекцией настоятельно рекомендуется консультация специалиста по диагностике, профилактике и лечению ВИЧ-инфекции. Оптимальным является совместное ведение таких пациентов врачами онкологами и инфекционистами. В большинстве случаев АРТ включает препараты, активные в отношении вируса гепатита В. Опыт терапии хронического гепатита С препаратами прямого противовирусного действия у онкологических ВИЧ-инфицированных больных отсутствует. Тактика может зависеть от выраженности фиброза печени, количества CD4+ лимфоцитов и наличия межлекарственных взаимодействий.

Кардиотоксичность

Кардиотоксичность – еще один важный аспект, который должен учитываться при проведении противоопухолевого лечения ВИЧ-инфицированного пациента. Актуальность этой проблемы обусловлена тем, что вследствие самого ВИЧ (связанного с ним повреждения эндотелия сосудов, имеющего системный характер) болезни сердечно-сосудистой системы развиваются в значительно более раннем возрасте и могут протекать более тяжело. Необходимо учитывать, что практически все противоопухолевые лекарственные препараты обладают, в той или иной степени, прямой или опосредованной кардиотоксичностью и способны стимулировать развитие сосудистых тромбозов. Вполне оправданным во время лечения ЗНО является частое и тщательное мониторирование функций сердца, состояния сосудов и гемостаза.

Установление онкологического диагноза при ВИЧ

В настоящее время в большинстве источников, как зарубежных, так и отечественных, авторы указывают на исходно высокую частоту генерализованных стадий онкологических заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов [60, 61]. Причиной поздней диагностики

злокачественного процесса является схожесть большинства клинических симптомов и жалоб пациентов при ЗНО и ВИЧ-инфекции, а также сложности проведения дифференциальной диагностики при интерпретации данных, полученных во время инструментальных методов обследования, включая самые современные (ПЭТ-КТ) [62].

ВИЧ-инфицированные пациенты наблюдаются у специалистов по диагностике, профилактике и лечению ВИЧ, практика которых предполагает прежде всего исключение/назначение лечения по поводу состояний, типичных для ВИЧ (лимфаденопатия, связанная с вирусом иммунодефицита, оппортунистические инфекции, туберкулез, сосудистые осложнения, восстановление функции иммунной системы и прочие). Попытка выполнения биопсии предпринимается ими, как правило, в последнюю очередь. Следствием этого является увеличение времени до визита к онкологу, и, соответственно, до начала специфического противоопухолевого лечения, что при ВАО позволяет опухоли прогрессировать вплоть до генерализации процесса.

Случаи, когда выполненная биопсия лимфатического узла или патологического очага в каком-либо из органов не приводит к морфологическому подтверждению опухоли, представляют особую сложность для выбора дальнейшей тактики. Худшим действием является удовлетворенность полученным результатом и отказ от дальнейшего поиска возможности верификации патологических очагов. Вместе с тем, оптимальным решением в таких ситуациях является выполнение повторной биопсии этого же очага или биопсии других очагов, подозрительных относительно ЗНО.

Следует также обратить внимание на возможность противоположной ситуации – гипердиагностики ЗНО. Подобное может наблюдаться при невыполнении морфологической верификации патологического процесса, подозрительного относительно ЗНО, обнаруженного с помощью МРТ, СКТ или ПЭТ-КТ. В таких случаях диагноз ЗНО устанавливается лишь на основании исключения специалистом по ВИЧ-инфекции неопухолевых причин выявленных изменений. Гипердиагностика опухолей возможна также при ошибочной интерпретации результатов морфологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследований. Чаще всего это касается неходжкинских лимфом, так как морфологическая и ИГХ картины вирусного поражения (ВИЧ, вирусы семейства

герпесов) и лимфом во многом схожи, что усложняет дифференциальную диагностику. Дополнительные сведения по этой проблеме изложены в разделе «Сложности морфологической и ИГХ диагностики ЗНО при ВИЧ».

Большую проблему составляет также интерпретация данных ПЭТ-КТ, полученных врачом-онкологом. Появление в процессе лечения или наблюдения новых метаболических активных очагов чаще всего трактуется как прогрессирование/рецидив онкологического процесса и назначается следующая линия лечения. Вместе с тем, возможность ложноположительных результатов ПЭТ-КТ предполагает проведение морфологической верификации обнаруженной патологии, что, как правило, не выполняется. Проведение необоснованной химиотерапии чревато воспалительными осложнениями и истощением резервов организма, что ухудшает прогноз жизни пациента. Многие исследователи отмечают, что особенно часто ложноположительные результаты ПЭТ-КТ встречаются при наблюдении пациента после завершения химиотерапии, вследствие чего от проведения этого метода для динамического контроля целесообразно отказаться. ПЭТ-КТ в процессе наблюдения следует проводить лишь при подозрении на рецидив опухоли [62].

Таким образом, дифференциальная диагностика ЗНО и сопутствующих ВИЧ-инфекции состояний/заболеваний должна обязательно включать биопсию всех подозрительных очагов. В случаях установления диагноза лимфопролиферативного заболевания настоятельно рекомендуется исследование гистологического материала специалистом-морфологом, имеющим опыт работы с лимфомами.

Следует отметить встречающиеся в ряде случаев трудности дифференциальной диагностики причин тяжести состояния пациента, его плохого соматического статуса, имеющихся у онкологического ВИЧ-инфицированного пациента симптомов интоксикации (В-симптомов), так как перечисленное может быть как проявлением активного онкологического процесса, так и неконтролируемой ВИЧ-инфекции, оппортунистической инфекции, туберкулеза и прочих, связанных с ВИЧ, состояний и заболеваний. В подобных случаях для исключения состояний, связанных с вирусом иммунодефицита, необходима консультация инфекциониста.

В заключение данного раздела следует еще раз подчеркнуть необходимость тесного взаимодействия онкологов и специалистов по диагностике, профилактике и лечению ВИЧ-инфекции при лечении пациентов с сочетанной патологией – ЗНО и ВИЧ.

Список литературы

1. ЮНЕИДС. Информационный бюллетень – Глобальная статистика по ВИЧ: <https://www.unaids.org/ru/resources/fact-sheet>.
2. Vangipuram R, Tyring SK. AIDS-Associated Malignancies. *Cancer Treat Res.* 2019; 177:1-21. doi: 10.1007/978-3-030-03502-0_1. PMID: 30523619.
3. Hleyhel M, Belot A, Bouvier AM, Tattevin P, Pacanowski J, Genet P, et al. Risk of AIDS-defining cancers among HIV-1-infected patients in France between 1992 and 2009: results from the FHDH-ANRS CO4 cohort. *Clin Infect Dis.* 2013; 57 (11): 1638–1647. doi: 10.1093/cid/cit497.
4. Hernández-Ramírez RU, Shiels MS, Dubrow R, Engels EA. Cancer risk HIV infected people in the USA from 1996 to 2012: a population-based, registry-linkage study. *Lancet HIV.* 2017; 4 (11): e495–504. doi: 10.1016/S2352-3018(17)30125-X.
5. Mahale P, Engels EA, Coghil AE, et al. Cancer risk in older persons living with human immunodeficiency virus infection in the United States. *Clin Infect Dis.* 2018; 67 (1): 50–57. doi: 10.1093/cid/ciy012.
6. Некрасова АВ, Рассохин ВВ, Фалалеева НА, и др. Злокачественные новообразования у ВИЧ-инфицированных пациентов в России: история сроком в 20 лет. *Современная Онкология.* 2021; 23 (4): 593–597. doi: 10.26442/18151434.2021.4.201291.
7. Shiels MS, Islam JY, Rosenberg PS, et al. Projected Cancer Incidence Rates and Burden of Incident Cancer Cases in HIV-Infected Adults in the United States Through 2030. *Ann Intern Med.* 2018; 168 (12): 866–873. doi: 10.7326/M17-2499. PMID: 29801099; PMCID: PMC6329294.

8. Ramsey SD, Unger JM, Baker LH, et al. Prevalence of Hepatitis B Virus, Hepatitis C Virus, and HIV Infection Among Patients With Newly Diagnosed Cancer From Academic and Community Oncology Practices. *JAMA Oncol.* 2019; 5 (4): 497-505. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.6437. Erratum in: *JAMA Oncol.* 2019; PMID: 30653226; PMCID: PMC6459217.
9. Angeletti PC, Zhang L, Wood C. The viral etiology of AIDS-associated malignancies. *Adv Pharmacol.* 2008; 56: 509-57. doi: 10.1016/S1054-3589(07)56016-3. PMID: 18086422; PMCID: PMC2149907.
10. Chaturvedi AK, Madeleine MM, Biggar RJ, Engels EA. Risk of human papillomavirus-associated cancers among persons with AIDS. *J Natl Cancer Inst.* 2009; 101 (16): 1120-30. doi: 10.1093/jnci/djp205. PMID: 19648510; PMCID: PMC2728745.
11. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet.* 2007; 370 (9581): 59–67. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61050-2. PMID: 17617273.
12. Meijide H, Pértega S, Rodríguez-Osorio I, et al. Increased incidence of cancer observed in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients versus HIV-monoinfected. *AIDS.* 2017; 31 (8): 1099-1107. doi: 10.1097/QAD.0000000000001448. PMID: 28441174.
13. Moir S, Fauci AS. B cells in HIV infection and disease. *Nat Rev Immunol.* 2009; (4): 235–245. doi: 10.1038/nri2524. PMID: 19319142; PMCID: PMC2779527.
14. Некрасова А.В. Клинико-морфологическая характеристика, результаты лечения и прогноз злокачественных новообразований при ВИЧ-инфекции. Автореф. дисс. канд. мед. наук. 2022 г.
15. Biggar RJ, Engels EA, Ly S, et al. Survival after cancer diagnosis in persons with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005; 39 (3): 293–299. doi: 10.1097/01.qai.0000164033.02947.e3. PMID: 15980688.
16. Coghill AE, Pfeiffer RM, Shiels MS, Engels EA. Excess Mortality among HIV-Infected Individuals with Cancer in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017; 26 (7):1027-1033. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0964. PMID: 28619832; PMCID: PMC5500417.

17. Marcus JL, Chao C, Leyden WA, et al. Survival among HIV-infected and HIV-uninfected individuals with common non-AIDS-defining cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015; 24 (8): 1167–1173. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-1079. PMID: 25713023; PMCID: PMC4526437.
18. Brandão M, Bruzzone M, Franzoi MA, et al. Impact of HIV infection on baseline characteristics and survival of women with breast cancer. *AIDS.* 2021; 35 (4): 605–618. doi: 10.1097/QAD.0000000000002810. PMID: 33394680.
19. Coghilt AE, Han X, Suneja G, et al. Advanced stage at diagnosis and elevated mortality among US patients with cancer infected with HIV in the National Cancer Data Base. *Cancer.* 2019; 125 (16): 2868–2876. doi:10.1002/cncr.32158.
20. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под редакцией А. Д. Каприна, В.В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с. ISBN 978-5-85502-280-3.
21. Ahsan Ullah AK. HIV/AIDS-Related Stigma and Discrimination: A Study of Health Care Providers in Bangladesh. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic).* 2011; 10 (2): 97–104. doi: 10.1177/1545109710381926. PMID: 21278365.
22. Center for Disease Control Prevention (CDC) (1 June 2001). «First report of AIDS». *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 50 (21): 429. PMID 11478306.
23. Odeny TA, Fink V, Muchengeti M, Gopal S. Cancer in People with HIV. *Infect Dis Clin North Am.* 2024; 38 (3): 531–557. doi: 10.1016/j.idc.2024.06.007. PMID: 39111924.
24. Chen B. Molecular Mechanism of HIV-1 Entry. *Trends Microbiol.* 2019; 27 (10): 878-891. doi: 10.1016/j.tim.2019.06.002. PMID: 31262533; PMCID: PMC6744290.
25. Hladik F, McElrath MJ. Setting the stage: host invasion by HIV. *Nat Rev Immunol.* 2008; 8 (6): 447–457. doi: 10.1038/nri2302. PMID: 18469831; PMCID: PMC2587276.

26. Nastiti CT, Syakdiyah NH, Hawari RMF, et al. The role of heat shock proteins in HIV-1 pathogenesis: a systematic review investigating HSPs-HIV-1 correlations and interactions. *Peer J*. 2024; 12: e18002. doi: 10.7717/peerj.18002. eCollection 2024. PMID: 39308823.
27. Клинические рекомендации ВИЧ инфекция у взрослых. Министерство здравоохранения РФ. 2020 г.
28. Yilmaz G. Diagnosis of HIV infection and laboratory monitoring of its therapy. *J Clin Virol*. 2001; 21 (3): 187-196. doi: 10.1016/s1386-6532(01)00165-2. PMID: 11397655.
29. Le Moing V, Thiébaud R, Chêne G, et al. Predictors of long-term increase in CD4(+) cell counts in human immunodeficiency virus-infected patients receiving a protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. *Journal of Infectious Diseases*, 2002, 185 (4): 471–480. doi: 10.1086/338929.
30. Müller M, Wandel S, Colebunders R, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010; 10 (4):251–261. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70026-8. PMID: 20334848; PMCID: PMC4183458.
31. Боева Е.В., Беляков Н.А. Синдром восстановления иммунитета при ВИЧ-инфекции. *Инфекция и иммунитет*. 2018; 8 (2): 139-149. doi: <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-2018-2-139-149>.
32. Mackall CL. T-cell immunodeficiency following cytotoxic antineoplastic therapy: a review. *Stem Cells*. 2000; 18 (1): 10–18. doi: 10.1634/stemcells.18-1-10. PMID: 10661568.
33. Makinson A, Pujol JL, Le Moing V, et al. Interactions between cytotoxic chemotherapy and antiretroviral treatment in human immunodeficiency virus-infected patients with lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2010; 5 (4): 562–571. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181d3ccf2. PMID: 20195169.
34. Manzardo C, Tuset M, Miró JM, Gatell J. Severe or life-threatening interactions between antiretrovirals and non-HIV drugs. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015; 33 (7): e15-30. doi: 10.1016/j.eimc.2014.02.020. PMID: 24913990.
35. Hübel K, Bower M, Aurer I et al. Human immunodeficiency virus-associated Lymphomas: EHA-ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis,

- treatment and follow-up. EHA and ESMO Guidelines Committees. *Hemasphere*. 2024; 8 (9): e150. doi: 10.1002/hem3.150. eCollection 2024 Sep. PMID: 39233903.
36. Silverberg MJ, Neuhaus J, Bower M, et al. Risk of cancers during interrupted antiretroviral therapy in the SMART study. *AIDS*. 2007; 21(14): 1957–1963. doi: 10.1097/QAD.0b013e3282ed6338. PMID: 17721103.
 37. Dionne B. Key Principles of Antiretroviral Pharmacology. *Infect Dis Clin North Am*. 2019; 33 (3): 787–805. doi: 10.1016/j.idc.2019.05.006. PMID: 31395145.
 38. Peter J, Choshi P, Lehloenya RJ. Drug hypersensitivity in HIV infection. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019; 19 (4): 272-282. doi: 10.1097/ACI.0000000000000545.
 39. Sabin CA, Worm SW, Weber R, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet*. 2008; 371 (9622): 1417–1426. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60423-7.
 40. Harshithkumar R, Shah P, Jadaun P, Mukherjee A. ROS Chronicles in HIV Infection: Genesis of Oxidative Stress, Associated Pathologies, and Therapeutic Strategies. *Curr Issues Mol Biol*. 2024; 46 (8): 8852–8873. doi: 10.3390/cimb46080523. PMID: 39194740.
 41. Muccini C, Bottanelli M, Castagna A, Spagnuolo V. Cardiometabolic complications in children and adolescents with HIV on antiretroviral therapy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2024 Aug 30: 1–13. doi: 10.1080/17425255.2024.2395562. Online ahead of print. PMID: 39210779
 42. Stellbrink HJ, Orkin C, Arribas JR, et al. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *Clin Infect Dis*. 2010; 51 (8): 963–972. doi: 10.1086/656417.
 43. Patel PH, Zulfiqar H Reverse Transcriptase Inhibitors. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. 2023 Jun 25. PMID: 31855348. Bookshelf ID: NBK551504.
 44. Usach I, Melis V, Peris JE. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: a review on pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability. *Journal of the International AIDS Society*. 2013; 16 (1): 1–14. doi: 10.7448/IAS.16.1.18567.

45. Ma Q, Okusanya O, Smith P, et al. Pharmacokinetic drug interactions with reverse transcriptase inhibitors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2005. 1 (3): 473-485. doi: 10.1517/17425255.1.3.473.
46. Protease inhibitors give wings to combination therapy. *Milestones*, nov.2018. URL: <https://www.nature.com/articles/d42859-018-00015-7>.
47. Azzman N, Gill MSA, Hassan SS, et al. Pharmacological advances in anti-retroviral therapy for human immunodeficiency virus-1 infection: A comprehensive review. *Rev Med Virol.* 2024; 34 (2): e2529. doi: 10.1002/rmv.2529.PMID: 38520650.
48. Шахгильдян ВИ. Ингибиторы интегразы ВИЧ—основа эффективной и безопасной антиретровирусной терапии. *Медицинский совет.* 2017; 4: 52–61. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-4-52-62>.
49. Grinsztejn B, Nguyen BY, Katlama C, et al. Safety and efficacy of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir (МК-0518) in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: a phase II randomised controlled trial. *Lancet.* 2007; 369 (9569): 1261–1269. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60597-2. PMID: 17434401.
50. Mounier N, Katlama C, Costagliola D, et al. Drug interactions between antineoplastic and antiretroviral therapies: Implications and management for clinical practice. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2009; 72 (1): 10–20. doi: 10.1016/j.critrevonc.2008.10.013. PMID: 19070506.
51. Beumer JH, Venkataramanan R, Rudek MA. Pharmacotherapy in cancer patients with HIV/AIDS. *Clin Pharmacol Ther.* 2014; 95 (4): 370–372. doi: 10.1038/clpt.2014.10. PMID: 24440966; PMCID: PMC4091903.
52. Cordova E, Morganti L, Odzak A, et al. Severe hypokalemia due to a possible drug-drug interaction between vinblastine and antiretrovirals in a HIV-infected patient with Hodgkin's lymphoma. *Int J STD AIDS.* 2017; 28 (12): 1259-1262. doi: 10.1177/0956462417703026. PMID: 28403692.
53. Shalbi F, Ali AR. A mini-review on integrase inhibitors: The cornerstone of next-generation HIV treatment. *Eur J Med Chem.* 2024; 279:116900. doi: 10.1016/j.ejmech.2024.116900. Online ahead of print. PMID: 39332384.

54. Madzime M, Rossouw TM, Theron AJ, et al. Interactions of HIV and Antiretroviral Therapy With Neutrophils and Platelets. *Front Immunol.* 2021; 12:12:634386. doi: 10.3389/fimmu.2021.634386. PMID: 33777022; PMCID: PMC7994251.
55. HIV Drug Interactions. <https://www.hiv-druginteractions.org/checker>
56. Makinson A, Park LS, Stone K, et al. Risks of Opportunistic Infections in People With Human Immunodeficiency Virus With Cancers Treated With Chemotherapy. *Open Forum Infect Dis.* 2021; 8 (8): ofab389. doi: 10.1093/ofid/ofab389. PMID: 34458394; PMCID: PMC8391784.
57. Dale DC, McCarter GC, Crawford J, Lyman GH. Myelotoxicity and dose intensity of chemotherapy: reporting practices from randomized clinical trials. *J Natl Compr Canc Netw.* 2003; 1 (3): 440–454. doi: 10.6004/jnccn.2003.0038. PMID: 19761076.
58. Park J, Kim TM, Hwang JH, et al. Risk factors for febrile neutropenia during chemotherapy for HIV-related lymphoma. *J Korean Med Sci.* 2012; 27 (12): 1468-1471. doi: 10.3346/jkms.2012.27.12.1468. PMID: 23255844; PMCID: PMC3524424.
59. Morrison VA. Immunosuppression associated with novel chemotherapy agents and monoclonal antibodies. *Clin Infect Dis.* 2014; 59 Suppl 5: 360–364. doi: 10.1093/cid/ciu592. PMID: 25352632.
60. Kaplan LD. AIDS-associated lymphomas. *Infect Dis Clin North Am.* 1988; 2 (2): 525–32. PMID: 3060534.
61. Hiddemann W. What's new in malignant tumors in acquired immunodeficiency disorders? *Pathol Res Pract.* 1989; 185 (6): 930-934. doi: 10.1016/S0344-0338(89)80300-0. PMID: 2694123.
62. okola S, Kuitunen H, Turpeenniemi-Hujanen T, Kuittinen O. Interim and end-of-treatment PET-CT suffers from high false-positive rates in DLBCL: Biopsy is needed prior to treatment decisions. *Cancer Med.* 2021; 10 (9): 3035-3044. doi: 10.1002/cam4.3867. PMID: 33792190; PMCID: PMC8085947.

Глава 2. ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ КРОВЕТВОРНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ВИЧ

Лимфомы. Общие сведения

У ВИЧ-инфицированных пациентов встречаются абсолютно все варианты злокачественных заболеваний системы крови, характерные для общей популяции, однако гораздо чаще развиваются агрессивные неходжкинские В-клеточные лимфомы (НХЛ) и лимфома Ходжкина (ЛХ). Первые традиционно относят к ВАО, а ЛХ и болезнь Кастанеллана принадлежат к группе ВНАО. Известно, что риск развития В-клеточных НХЛ у ВИЧ-инфицированных пациентов в 10–20 раз выше, чем в общей популяции, а риск возникновения ЛХ – в 8 раз. Иные опухоли системы крови у ВИЧ-инфицированных пациентов встречаются гораздо реже.

Лечение онкогематологических пациентов, особенно ВИЧ-инфицированных, представляет довольно сложную задачу. Именно поэтому необходимо привести подробное описание клинических и терапевтических особенностей, с которыми может столкнуться онколог или гематолог, взявший на себя труд ведения такого пациента.

Внедрение комбинированной АРТ привело к значительному улучшению прогноза у ВИЧ-позитивных пациентов, что привело к снижению частоты ВАО, в том числе НХЛ. Тем не менее, В-клеточные лимфомы могут развиваться даже на фоне эффективной АРТ и высокого уровня Т-хелперов. Несмотря на это, результаты лечения таких больных

по-прежнему оставляют желать лучшего – НХЛ остаются одной из частых причин смерти ВИЧ-инфицированных пациентов.

Несколько иная ситуация наблюдается относительно ЛХ, уровень заболеваемости которой ВИЧ-инфицированных пациентов повышен не столь сильно, что объясняется ее менее выраженной по сравнению с НХЛ ассоциацией с иммунодефицитом [1].

Следует отметить несомненный прогресс в лечении этой сложной категории пациентов, связанный, в первую очередь, с началом эры эффективной многокомпонентной АРТ и, как следствие, с существенным уменьшением смертности от оппортунистических инфекций, а также со сменой парадигм противоопухолевого лечения НХЛ и ЛХ у пациентов с ВИЧ. В настоящее время считается, что больные с сочетанием ВИЧ и лимфомы должны получать лечение в соответствии с программами, разработанными для обычных пациентов. Так как рандомизированных исследований, посвященных лимфомам при ВИЧ, в мире не проводилось, имеющиеся рекомендации базируются на опубликованных результатах небольших одноцентровых исследований, а также на работах, представляющих собой попытку обобщения этого опыта. Динамика показателей выживаемости пациентов с лимфомами и ВИЧ представлена в таблице 6.

Таблица 6

Улучшение выживаемости при различных вариантах лимфом в эпоху до АРТ и в настоящее время [2]

Вариант лимфомы	пре-АРТ, %	пост-АРТ, %
Лимфома Беркитта (ЛБ)	10–40	70–80
Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ)	40	70–80
Лимфома Ходжкина (ЛХ)	55	80–90
Плазмобластная лимфома (ПБЛ)	6	75
Первичная лимфома ЦНС (ПЛЦНС)	20	60
Первичная эффузионная лимфома (ПЭЛ)	33	40

Патогенез лимфом при ВИЧ. Более 95 % лимфом, возникающих на фоне ВИЧ-инфекции, имеют В-клеточное происхождение, включая

диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВКЛ), лимфому Беркитта (ЛБ), плазмобластную лимфому (ПБЛ), первичную лимфому центральной нервной системы (ПЛЦНС). Возникновение лимфопролиферативных заболеваний на фоне ВИЧ связано с множеством факторов. К этому относятся как непосредственно сама иммуносупрессия, так и утрата специфического врожденного иммунитета, хроническая антигенная стимуляция, гиперпродукция активирующих пролиферацию цитокинов. Однако принципиально важная роль принадлежит коинфицированию вирусами, несущими онкогенные белки, в первую очередь, вирусу герпеса человека 8 типа (HHV-8) и вирусу Эпштейна-Барр (EBV). Вирусы гепатитов В и С (в зависимости от подтипа лимфомы) также способствуют лимфомагенезу при ВИЧ (Рисунок 6).

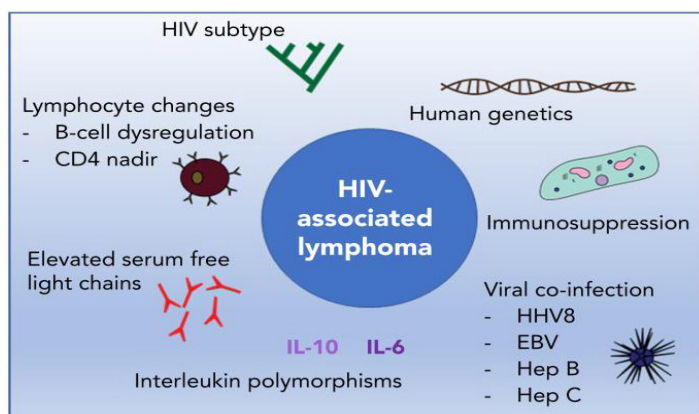


Рисунок 6. Патогенез ВИЧ-ассоциированных лимфом [2]
EBV – вирус Эпштейна-Барр; Hep B – гепатит B; Hep C – гепатит C;
HHV-8 – вирус герпеса человека 8 типа; IL-6 – интерлейкин-6;
IL-10 – интерлейкин-10.

Например, первичная лимфома ЦНС почти всегда связана с коинфицированием EBV, первичная эффузионная лимфома часто ассоциирована с HHV-8, несколько реже – с EBV [3]. Лимфома Беркитта также может быть ассоциирована с EBV-инфекцией.

Возникновение лимфомы на фоне коинфекции EBV связано с потерей специфического к EBV иммунитета, чему способствует снижение

уровня CD4+ клеток, которое коррелирует с потерей специфических для EBV CD8+ Т-клеток у пациентов, приводя к прогрессированию пролиферативного процесса до НХЛ, ассоциированной с EBV (таблица 7) [4]. Коинфекцирование вирусами гепатитов В или С, по-видимому, также увеличивает риск развития НХЛ через механизм, который включает хроническую иммунную стимуляцию, хотя точный путь еще предстоит выяснить.

Таблица 7

ВИЧ-ассоциированные лимфомы и онкогенные вирусы

ВИЧ-ассоциированная лимфома	Онкогенный вирус
Диффузная В-крупноклеточная лимфома	При иммунобластном варианте EBV – 90%; При центробластном варианте EBV – 30%
Лимфома Беркитта	EBV – 25–40 %
Первичная эффузионная лимфома	EBV – 80–100 %
HHV-8 – 100%	
Первичная лимфома ЦНС	EBV – 80–100 %
Плазмобластная лимфома	EBV – 90–100 %
Лимфома Ходжкина	EBV – 90–100 %
Мультицентрический вариант болезни Кастлемана	HHV-8 – 100 %

Сам же вирус иммунодефицита человека оказывает влияние на различные этапы развития В-клеток. Матриксный белок ВИЧ-1 p17 сохраняется в зародышевых центрах лимфоидных фолликулов даже после подавления активности ВИЧ-1 лекарственными препаратами; его варианты (vp17) активируют передачу сигналов Akt, способствуя росту трансформированных В-клеток, а также усилению регуляции латентного мембранного белка онкопротеина EBV (LMP-1) в инфицированных этим вирусом В-лимфоцитах, что активирует лимфомагенез.

Перечисленные выше пути развития лимфомы при ВИЧ объясняют патогенетические различия между ВИЧ-ассоциированными лимфомами и теми же вариантами лимфом при отсутствии ВИЧ. Приведенные данные обуславливают особенности клинического течения первых.

Клинические особенности лимфом при ВИЧ. Дифференциальная диагностика. ВИЧ-ассоциированные НХЛ обычно характеризуются генерализацией опухолевого процесса, быстрым ростом опухоли в сопровождении симптомов интоксикации (В-симптомы – лихорадка, ночная профузная потливость и не объяснимая другими причинами потеря веса). Одним из отличительных признаков ВИЧ-НХЛ является частое вовлечение экстралимфатических структур, включая костный мозг – в 25–40 %, органы желудочно-кишечного тракта – в 26 % и ЦНС – в 17–32 % случаев [4].

NB! Наблюдаемые довольно часто в дебюте заболевания цитопении следует обязательно (!) дифференцировать между одно-, двух- и трехростковыми цитопениями, обусловленными поражением лимфой костного мозга (часто) и цитопениями, связанными с ЦМВ-инфекцией и MAC (реже).

При подозрении на первичную лимфому ЦНС всегда следует проводить дифференциальный диагноз с поражением головного мозга оппортунистическими инфекциями и поражением ЦНС, связанным с самим ВИЧ. Следует помнить, что клинико-рентгенологическая картина может быть очень схожей, поэтому выполнение биопсии и последующего морфо-ИГХ исследования необходимо абсолютно во всех случаях, когда это выполнимо. Допущенные диагностические ошибки приводят к задержке начала этиотропного лечения.

При выявлении изменений в ликворе необходима дифференциальная диагностика между опухолевым поражением и поражением при инфекционных процессах (ЦМВ, криптококкоз, туберкулез, грибковые инфекции), для чего необходимо проведение иммунологического исследования спинномозговой жидкости с использованием проточной цитофлуориметрии. Более того, проточная цитофлуориметрия способна выявлять минимальное поражение оболочек мозга даже в тех случаях, когда количественные параметры ликворограммы не нарушены, а также позволяет подтвердить диагноз в случаях, когда выполнение биопсии образования в головном мозге не представляется технически возможным из-за локализации опухоли и/или тяжести состояния пациента [5].

Вопросы дифференциальной диагностики встают и при обнаружении у ВИЧ-инфицированного пациента лимфаденопатии, которая не является у пациентов данной категории редкостью вследствие самой

ВИЧ-инфекции и оппортунистических инфекций. Однако необходимо помнить, что увеличенные лимфоузлы могут также соответствовать как метастатическому поражению при солидных ЗНО, так и опухолевым заболеваниями системы крови.

Важными клиническими характеристиками для дифференциальной диагностики в подобных случаях являются: болезненность, длительность увеличения и размеры лимфатических узлов, их количество, консистенция, спаянность с окружающими тканями, наличие или отсутствие лимфангита и изменений поверхности кожи.

Показания к биопсии лимфатического узла при лимфаденопатии:

1. Любая клиническая симптоматика, связанная с лихорадкой, потерей веса, длительной потливостью – в течение одной или более недель.
2. Несимметричное увеличение лимфоузлов, их увеличение до больших размеров (хотя бы один лимфатический узел более 3 см).
3. Увеличение лимфоузлов на фоне эффективной антиретровирусной терапии.
4. Увеличение лимфатических узлов специфических локализаций – надключичных и прикорневых, выявляемых при рентгенографии легких.
5. Увеличенные лимфоузлы при саркоме Капоши любой локализации.

Как правило, предпочтение для эксцизионной биопсии отдается наиболее крупному узлу, появившемуся ранее других. При выраженном отеке и сложном доступе допустима игольная «кор-биопсия». Однако необходимо помнить, что диагностика опухолевого процесса, в большей степени лимфом, при «кор-биопсии» затруднена из-за малого объема получаемого тканевого материала. Поэтому она проводится лишь в тех случаях, когда локализация или состояние пациента не позволяют выполнить полноценную эксцизионную биопсию. Кроме того, следует отметить необходимость выполнения повторных биопсий при сохранении лимфаденопатии в условиях исключения других причин. В таких случаях необходимо брать материал из разных зон, а при наличии данных ПЭТ-КТ – из зон с наибольшим уровнем метаболизма.

Важно помнить, что при диагностике лимфом обязательным условием является ИГХ подтверждение диагноза.

Диагноз лимфомы на фоне ВИЧ устанавливаются по тем же критериям, что и у неинфицированных ВИЧ больных. Стадия заболевания определяется на основании принятой для конкретного варианта лимфомы системы стадирования (Ann Arbor для НХЛ и ЛХ, Murphy для лимфомы Беркитта и т.д.). Формулировка диагноза, кроме учета стандартных для лимфомы сведений, должна включать в себя стадию ВИЧ-инфекции с указанием количества CD4+ клеток, ВН, наличие сопутствующего гепатита В и/или С (с определением ВН и генотипа), информацию об антиретровирусной терапии.

При сборе анамнеза необходимо уточнить длительность пребывания в группе риска, дату первого положительного анализа на антитела к ВИЧ, динамику уровней CD4+ клеток и вирусной нагрузки, а также детали применения антиретровирусной терапии, ее эффективность; обязательным является также уточнение данных о перенесенных оппортунистических инфекциях и туберкулезе. Как правило, необходимую информацию можно получить от врача-инфекциониста, который наблюдает и лечит данного пациента. Установление прямого контакта между врачом-онкологом и врачом-инфекционистом обеспечивает полную преемственность в лечебном процессе, что может существенно облегчить работу врачей-онкологов и гематологов, уменьшить вероятность возможных ошибок.

Осмотр пациента должен включать детальную оценку кожных покровов и слизистых с целью выявления саркомы Капоши, признаков герпес-инфекции, гнойно-воспалительных поражений. Осмотр полости рта – для исключения саркомы Капоши, кандидоза, волосатой лейкоплакии и других специфичных изменений для ВИЧ-инфицированных пациентов. Обязателен осмотр гениталий (для женщин – осмотр гинеколога, кольпоскопия), ануса и перианальной области. Дополнительно необходим осмотр окулистом с исследованием глазного дна, а также невропатологом и кардиологом.

Лабораторные исследования должны включать:

- общий анализ крови с лейкоцитарной формулой;
- развернутый биохимический анализ крови с определением лактатдегидрогеназы (ЛДГ);
- маркеры, косвенно свидетельствующие о лизисе опухоли (калий, фосфор, кальций, мочевая кислота);

- количество CD4+ и CD8+ Т-клеток;
- вирусная нагрузка ВИЧ методом ПЦР: РНК ВИЧ в сыворотке крови;
- ДНК гепатита С с определением генотипа, ДНК гепатита В, ДНК ЦМВ, EBV и HHV-8 – при саркоме Капоши, при планировании назначения иммуноонкологических препаратов;
- по усмотрению врача-онколога и/или врача – специалиста по диагностике, профилактике и лечению ВИЧ-инфекции – исключение наличия оппортунистических инфекций.

Инструментальные и визуализирующие исследования:

- позитрон-эмиссионная томография (ПЭТ) и/или компьютерная томография (КТ);
- трепанобиопсия подвздошной кости для морфо-ИГХ исследования костного мозга, аспират костного мозга для иммунологического (иммунофенотипирование) и цитогенетического исследований;
- эндоскопические методы исследования;
- МРТ или КТ с контрастным усилением, люмбальная пункция (с лечебно-диагностической целью; при НХЛ, относящихся к ВАО, выполняется перед каждым курсом противоопухолевого лекарственного лечения, с одновременным введением цитостатиков);
- ЭКГ, ЭХО-КГ, определение проВНТ.

Анализ спинномозговой жидкости должен включать:

- подсчет количества клеток (клеточность);
- определение уровня белка и глюкозы;
- цитологическое исследование;
- проточную цитофлуорометрию;
- по показаниям – ПЦР на ЦМВ, вирус Эпштейна-Барр и JC-вирус, анализ на криптококкоз, токсоплазмоз, туберкулез и т.д.

Прогноз. Существует целый спектр факторов, прямо или опосредованно влияющих на прогноз лимфомы при ВИЧ. К этим факторам относятся возраст, соматический статус, приверженность к лечению, сопутствующая соматическая патология, количество CD4+ лимфоцитов, вирусная нагрузка, употребление в анамнезе психоактивных веществ и другие показатели, характеризующие саму лимфому: морфо-ИГХ вариант, стадию, группу риска в соответствии со стандартными прогностическими моделями, локализация и количество экстранодальных зон поражения.

Большое количество фактических данных указывает на то, что ВИЧ-инфицированные пациенты, у которых инфекция хорошо контролируется с помощью АРТ в процессе выполнения стандартных программ химиотерапии по поводу ДВКЛ, ЛБ, ЛХ имеют результаты, аналогичные таковым у не инфицированных ВИЧ пациентов с гемобластомами. Однако первичная выпотная лимфома, плазмобластная лимфома, первичная лимфома ЦНС ассоциированы с менее благоприятным прогнозом независимо от получаемой терапии как при ВИЧ-инфекции, так и у больных, не инфицированных ВИЧ. Тем не менее, ведется активный поиск эффективных терапевтических программ, в том числе для группы ВИЧ-ассоциированных лимфом с неблагоприятными морфо-ИГХ вариантами.

Для адекватной оценки прогноза был разработан Международный прогностический индекс лимфомы, связанной со СПИД (IPI, МПИ), в котором в дополнение к количеству CD4+клеток, вирусной нагрузке и СПИД в анамнезе используется скорректированный по возрасту – IPI (ARL-IPI). Этот индекс показал лучшие результаты в прогнозировании риска смерти у ВИЧ-инфицированных пациентов (таблица 8).

Таблица 8

Шкала международного прогностического индекса, адаптированного по возрасту (aaIPI), при ВИЧ-ассоциированных лимфомах (ARL-IPI)

Шкала	Факторы	Баллы			
		0	1	2	3
ВИЧ-шкала [HIV-score]	Уровень CD4+ лимфоцитов (клеток/мкл)	500	200–499	50–199	<50
	Вирусная нагрузка (копий/мл)	<400	400–9999	10000	–
	СПИД в анамнезе	нет	да	–	–
МПИ, адаптированный по возрасту [aaIPI]	ECOG статус	0–1	2	–	–
	Стадия лимфомы	0, I, II	III, IV	–	–
	ЛДГ	норма	выше нормы	–	–

Окончание таблицы 8

Экстранодальные поражения [ENS]		0	1	2	3
ARL-IP1 (0–15)	Формула расчетов	((aarlPI)x2)+[ENS]+[HIV-score]=0-15			
Группы риска ARL-IP1		баллы	Прогноз общей выживаемости (5 лет)		
Низкий риск		0–6	75 %		
Промежуточный риск		7–10	52 %		
Высокий риск		11–15	42 %		

Лечение ВИЧ-инфицированных больных лимфомами. Программа терапии НХЛ определяется иммуноморфологическим вариантом и стадией заболевания, группой риска в соответствии с международными прогностическими моделями. Большинство программ противоопухолевого лекарственного лечения ВИЧ-инфицированных больных лимфомами соответствуют таковым в общей популяции. Тем не менее, существуют некоторые особенности и важные моменты, которые должны быть обязательно учтены при проведении лечения пациентам, относящимся к этой сложной категории больных.

Следует помнить, что у пациентов, страдающих агрессивными В-клеточными НХЛ, ассоциированными с ВИЧ, риск развития рецидива/прогрессирования лимфомы в ЦНС остается крайне высоким. Программы профилактики еще окончательно не разработаны, однако в настоящее время рекомендуется проведение люмбальных пункций с введением цитостатиков перед каждым курсом ХТ или ИХТ.

Если АРТ была начата до начала противоопухолевого лечения, то ее следует продолжить, не отменяя на время лечения лимфомы. Если пациент не получал АРТ, то ее следует начать незамедлительно. Оптимальный срок начала противоопухолевого лечения – не менее чем через 7 дней после начала приема АРТ. На практике так происходит далеко не всегда, в лучшем случае АРТ и лечение лимфомы начинают одновременно. Кроме того, во всех случаях, когда АРТ начинается в сроки менее чем за 3 месяца до начала лечения, следует помнить о потенциальной возможности развития СВИС (!). При проведении лекарственной

противоопухолевой терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов всегда следует учитывать возможность развития межлекарственных взаимодействий, которые могут привести как к усилению токсичности препаратов АРТ, цитостатиков и любых других лекарственных препаратов, применяемых в этом периоде (например, антибиотики, гастропротекторы, противорвотные и т.д.), так и к снижению фармакокинетических параметров и, соответственно, уменьшению эффективности лечения.

Вопросы профилактики и мониторинга оппортунистических инфекций изложены в первой главе настоящего пособия. Соблюдение всех указанных рекомендаций строго необходимо.

При использовании противоопухолевых анти-CD20 МКА (ритуксимаб, офатумумаб, обинатузумаб) следует помнить о потенциальных рисках развития тяжелых оппортунистических инфекций, связанных с возможным усугублением анти-CD20 МКА нарушений клеточного иммунитета и индукцией гуморального иммунодефицита. Поэтому при назначении Ритуксимаба пациентам с экстремально низким уровнем CD4+ клеток (менее 100 кл/мкл) следует особо тщательно наблюдать за их состоянием, строго мониторировать и проводить адекватную профилактику оппортунистических инфекций. Тем не менее, проводить терапию МКА следует во всех случаях, когда она показана для лечения НХЛ. Поскольку уровень CD4+ клеток на фоне проведения химиотерапии даже в условиях эффективной АРТ и подавленной ВН может значительно не увеличиваться в течение длительного времени, в случаях отказа от анти-CD20 МКА в начале терапии существует вероятность того, что пациент не будет получать МКА и далее на протяжении всего лечения, что отрицательно скажется на эффективности противоопухолевой терапии.

Учет межлекарственных взаимодействий необходим при использовании иммунноконъюгатов (полутузумаб ведотин, брентуксимаб ведотин). Назначение иммунных противоопухолевых препаратов (пембролизумаб, ниволумаб) требует осторожности при детектируемой HHV-8 инфекции (потенциально возможно развитие болезни Каastleмана, саркомы Капоши), при перенесенном туберкулезе (терапии этими препаратами повышает вероятность реактивации возбудителей).

Определенная осторожность должна быть при использовании анти-CD38 МКА, также из-за опасности развития инфекционных осложнений (ИО), в том числе ЦМВ.

Отдельно следует напомнить о необходимости проведения первичной профилактики фебрильной нейтропении (ФН), поскольку стандартные режимы ХТ и ИХТ пациентов с ВИЧ-инфекцией сопряжены с повышенным риском развития ФН. Оптимальным является использование пролонгированной формы Г-КСФ.

С учетом того, что ВИЧ-инфицированные пациенты имеют высокий риск развития серьезных сердечно-сосудистых заболеваний, манифестирующих, как правило, в значительно более молодом возрасте, а также того, что практически все цитостатические препараты обладают кардиотоксическими свойствами, тщательный мониторинг состояния ССС в процессе лечения лимфом является обязательным.

Таким образом, лечение ВИЧ-инфицированных пациентов включает в себя несколько аспектов:

1. Лечение лимфомы. Профилактика рецидива в ЦНС.
2. Объем и показания к сопроводительной терапии такие же, как и при агрессивных НХЛ у пациентов без ВИЧ, в том числе профилактика синдрома острого лизиса опухоли.
3. АРТ. Мониторинг ВИЧ, вирусных гепатитов (при наличии). Мониторинг уровня CD4+ лимфоцитов.
4. Обязательные профилактика и мониторинг инфекций. Постоянная профилактика ФН. Заместительная терапия иммуноглобулинами при наличии показаний.
5. Учет межлекарственных взаимодействий. Если пациент уже получает АРТ, возможна ее коррекция для исключения лекарственных взаимодействий с химиопрепаратами и таргетными агентами – по решению врача-инфекциониста.
6. Мониторинг состояния сердечно-сосудистой системы (ССС).

Лечение лимфомы у ВИЧ-инфицированного пациента должно и может включать в себя абсолютно все существующие варианты противоопухолевого лечения, в том числе использование таргетных препаратов, высокодозной терапии и аутотрансплантации стволовых кроветворных клеток (СКК), а также аллогенную трансплантацию стволовых клеток.

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ)

ДВКЛ является наиболее распространенной агрессивной лимфомой, независимо от ВИЧ-статуса.

Морфологически выделяют центробластный и иммунобластный варианты, при этом последний в 90% случаев у пациентов с ВИЧ ассоциирован с EBV. Коинфекция с EBV ассоциируется с худшим прогнозом, поэтому в шкалу МПИ рекомендовано добавление показателя EBV-статуса.

При ВИЧ-ассоциированной ДВКЛ чаще обнаруживаются транслокации MYC и BCL6, более высокие показатели пролиферативного индекса Ki67 (> 80 %) [7, 8].

Терапия 1-й линии ВИЧ-ассоциированной ДВКЛ

Большинство пациентов ко времени установления диагноза ДВКЛ имеет максимальную распространенность заболевания. В настоящее время наиболее эффективной и удовлетворительно переносимой программой лечения для таких больных является комбинированная ИХТ ритуксимабом, этопозидом, преднизолоном, винкристином, циклофосфамидом и доксорубицином (R-EPOCH), при этом доза циклофосфамида может меняться с учетом количества CD4+ клеток.

Режим R-EPOCH используется наиболее часто, т.к. имеет преимущества по сравнению с «золотым стандартом» R-CHOP. При этом программа не предполагает эскалацию доз цитостатиков в отличие от таковой у пациентов с НХЛ без ВИЧ. При низком уровне CD4+ лимфоцитов даже при большой опухолевой нагрузке редукция дозы циклофосфамида на первом цикле ИХТ представляется вполне оправданной.

Объединенный анализ 19 клинических исследований, включавших 1546 ВИЧ-инфицированных больных агрессивными В-клеточными НХЛ, продемонстрировал убедительное преимущество схемы R-EPOCH перед R-CHOP в отношении показателей бессобытийной выживаемости (отношение рисков [ОР] 0,40; 95 % доверительный интервал 0,23–0,69; $P < 0,001$) и показателей общей выживаемости (ОР 0,38; 95 % доверительный интервал, 0,21–0,69; $P < 0,01$) [9].

При большой опухолевой нагрузке, неудовлетворительном соматическом статусе, обусловленном как ВИЧ, так и лимфомой, перед началом стандартной терапии допускается проведение предфазы

циклофосфамидом или сочетанием циклофосфамида и гидрокортико-стероидов (ГКС). После стабилизации состояния лечение должно быть незамедлительно эскалировано до полноценного, например, циклофосфан в предфазе дробно до суммарной дозы 750 мг/м² с дальнейшей трансформацией в EPOCH-R («перевернутый» R-EPOCH).

NB! Необходимо избегать длительного назначения стероидных гормонов!

Из-за высокой вероятности прогрессирования с вовлечением ЦНС, в том числе оболочек головного и спинного мозга, профилактика поражения ЦНС при ДВКЛ у ВИЧ-инфицированных пациентов принята во всех клиниках и проводится рутинно при всех агрессивных лимфомах, включая ДВКЛ. Профилактика заключается в интратекальном введении цитостатиков – метотрексата (15 мг), цитарабина (30 мг) и дексаметазана (4 мг) перед каждым циклом противоопухолевого лекарственного лечения, независимо от линии терапии. Обязательным является исследование клеточного состава ликвора. Профилактика очагового поражения головного мозга с использованием высоких доз метотрексата проводится по тем же показаниям, что и у больных, не инфицированных ВИЧ. Рутинное использование этого метода пока не рекомендовано, применяется лишь в случае включения его в основную программу терапии (блоковая терапия).

Лечение доказанной нейролейкемии предполагает выполнение того же объема лечебных мероприятий, что и у пациентов без ВИЧ.

Вторая и последующие линии терапии ДВКЛ

Противорецидивная терапия не отличается от таковой, проводимой больным ДВКЛ без ВИЧ. Пациенты стратифицируются на тех, кому может быть запланирована высокодозная ХТ (ВДХТ) с последующей аутоТГСК, и остальных, кому данная терапевтическая опция проводиться не будет. При этом критерии включения в программу такие же, как и у ВИЧ-негативных пациентов с ДВКЛ. Существует лишь одно абсолютное противопоказание к проведению ВДХТ – неконтролируемая ВИЧ-инфекция; контроль осуществляется исключительно по уровню ВН, независимо от числа CD4+ клеток, уровень которых может быть малым вследствие проведенной ИХТ, а не проявления ВИЧ.

Общие принципы ведения больных остаются прежними: учет межлекарственных взаимодействий, мониторинг и профилактика ИО, профилактика нейролейкемии. Схемы терапии даны в приложении 1.

Первичная лимфома центральной нервной системы (ПЛЦНС)

ПЛЦНС – одна из наиболее агрессивных экстракранодальных лимфом, развивающаяся чаще у пациентов с ВИЧ с недостаточно подавленной вирусной нагрузкой, количество CD4+ клеток у которых <50 кл/мкл; крайне редко встречается в условиях непрерывного эффективного применения АРТ.

В большинстве случаев ПЛЦНС представляет собой иммунофологический вариант EBV-ассоциированной ДВКЛ, для которого характерно мультифокальное распространение. Поэтому при отсутствии возможности выполнения биопсии опухоли помощь в установлении диагноза может стать обнаружение EBV в ликворе.

ПЛЦНС коррелирует с потерей специфичных для EBV CD4+ Т-клеток, а не с общим дефицитом CD4+ Т-клеток. При ВИЧ-ассоциированных ПЛЦНС мутации по сравнению с иммунокомпетентными EBV+ ПЛЦНС встречаются чаще. Это является свидетельством того, что сам ВИЧ может способствовать возникновению мутаций ДНК и, таким образом, косвенно приводить к развитию этого варианта лимфопролиферативного заболевания.

Заболевание может манифестировать такими клиническими проявлениями, как потеря памяти, спутанность сознания, летаргия, и другими общими и/или очаговыми неврологическими симптомами.

В настоящее время индукционные режимы терапии основаны, как правило, на использовании высоких дозах метотрексата (3 г/м² каждые 2 недели, 6–8 введений) в сочетании с другими цитостатическими агентами, проникающими через гематоэнцефалический барьер, включая ритуксимаб. Так же, как и при ДВКЛ, обязательно продолжение АРТ с учетом межлекарственных взаимодействий, профилактика и мониторинг ИО.

В ретроспективное исследование первичной лимфомы ЦНС, ассоциированной с ВИЧ, были включены пациенты, которые получали высокие дозы метотрексата +/- леналидомид на фоне эффективной АРТ. При этом в случае достижения подавленной ВН и повышения уровня CD4+ клеток более 100 в мкл показатели 5-летней общей выживаемости достигли 60% [10].

Было показано также, что консолидация первой ремиссии с помощью ВДХТ с последующей аутоТГСК является вполне выполнимой и эффективной терапевтической опцией [11]. В то же время обсуждаются и менее интенсивные варианты, например, добавление к высокодозному метотрексату других агентов, проникающих через гематоэнцефалический барьер, таких как цитарабин и тиотепа, что заметно улучшает результаты лечения ВИЧ-негативных пациентов.

В настоящее время больным ПЛЦНС с ВИЧ-инфекцией предлагается то же лечение, что и пациентам без ВИЧ. Программы лечения даны в приложении. При неудовлетворительном соматическом статусе, обусловленном как ВИЧ, так и лимфомой, лечение может быть начато с монотерапии высокими дозами метотрексата или с терапии темодолом. В дальнейшем, при улучшении состояния, терапия должна быть эскалирована до стандартной. Интратекальные введения проводятся по тем же показаниям, что и у не инфицированных ВИЧ пациентов.

К сожалению, прогноз остается неудовлетворительным.

NB! Следует избегать длительного назначения стероидных гормонов из-за высокой опасности развития оппортунистических инфекций у данной группы пациентов, находящихся в глубокой иммуносупрессии, прежде всего – ЦМВ. Течение ЦМВ в условиях глубокого иммунодефицита часто фатально.

Лимфома Беркитта (ЛБ)

ЛБ – агрессивная неходжкинская лимфома, отличающаяся высокой пролиферативной активностью. Она диагностируется на фоне ВИЧ значительно чаще, чем в общей популяции. Более высокая заболеваемость ЛБ сохраняется, несмотря на внедрение АРТ, и характерна для пациентов с количеством CD4+ Т-клеток >200 кл/мкл. По мере уменьшения количества CD4+ клеток заболеваемость ЛБ не увеличивается и редко встречается у пациентов с экстремально низким уровнем Т-хелперов.

В популяции ВИЧ-инфицированных пациентов медиана возраста больных ЛБ выше, чем при других НХЛ, и достигает 35–40 лет, мужчины болеют гораздо чаще (90 % случаев). Как и при других ВИЧ-ассоциированных НХЛ, чаще диагностируются распространенные стадии. Поражение ЦНС наблюдается в 30 % случаев и сопряжено

с худшим прогнозом. Ассоциация с EBV встречается в 25–40 % случаев, что гораздо реже, чем в общей популяции.

При ВИЧ-ассоциированной ЛБ встречаются те же мутации, что и при спорадической ЛБ – активирующие мутации в протоонкогене c-MYC, однако инактивация p53 и точечные мутации BCL6 происходят чаще.

В одном из ретроспективных исследований 14 из 38 больных ЛБ были ВИЧ-инфицированными и получали противоопухолевое лечение на фоне АРТ. Лечение части пациентов состояло из комбинации циклофосфида, винкристина, доксорубина, метотрексата/ифосфамида, этопозида и цитарабина (схема CODOX-M/IVAC), химиотерапия остальных больных была менее интенсивной (схема СНОР). Независимо от статуса ВИЧ, 2-летняя бессобытийная выживаемость оказалась лучше в группе пациентов, которым проводилось лечение по программе CODOX-M/IVAC (80 % и 38 % соответственно, $p = 0,05$; в подгруппе с ВИЧ – 59 %, без ВИЧ – 92 %). Частота полной ремиссии не зависела от выбора режима химиотерапии и статуса ВИЧ (63 % и 64 % соответственно). Несмотря на малую выборку пациентов, после детального анализа авторы пришли к выводу, что программу CODOX-M/IVAC целесообразно использовать у больных ЛБ высокого риска, в том числе при ВИЧ-положительном статусе [12].

В другом проспективном исследовании 13 больных ЛБ, ассоциированной с ВИЧ, получали на фоне АРТ циклофосфамид, винкристин, доксорубин и дексаметазон в сочетании с метотрексатом и высокими дозами цитарабина (hyper-CVAD). Частота полных ответов достигла 92 %, однако 2-летняя ОВ составила всего 38 % из-за отсутствия профилактики и мониторинга ИО [13].

В исследовании AMC-048, крупнейшем проспективном исследовании, посвященном ВИЧ-ассоциированной ЛБ, с целью уменьшения токсичности в схеме CODOX-M/IVAC были изменены дозы и режим проведения, а также добавлен ритуксимаб [14]. Терапию в соответствующей модификации получили 34 пациента. В итоге 2-летняя общая выживаемость оставила 69 %, при этом была зарегистрирована только 1 смерть, связанная с лечением.

Национальный Институт рака США сообщил об обнадеживающих результатах применения R-ЕРОСН для лечения ВИЧ-инфицированных больных ЛБ, а также о меньшей токсичности по сравнению с предыдущими интенсивными режимами [15].

Подтверждающее эти данные многоцентровое исследование включило, в том числе, 28 ВИЧ-инфицированных пациентов без очагового поражения ЦНС. ВИЧ-статус не повлиял на прогнозируемую 2-летнюю бессобытийную выживаемость, которая достигла 85 % [16].

Таким образом, режим R-ЕРОСН отличается от схемы CODOX-M/IVAC меньшей гематологической и не гематологической токсичностью и обладает столь же высокой эффективностью, поэтому может быть рекомендован в качестве первой линии терапии у больных ВИЧ-ассоциированной ЛБ без очагового поражения ЦНС.

Профилактика поражения ЦНС с помощью интратекальных введений химиопрепаратов при ЛБ является обязательной независимо от ВИЧ-статуса. Тем не менее, следует иметь в виду, что, по данным крупного международного ретроспективного анализа 249-и ВИЧ-позитивных пациентов с ЛБ, у 11 % из них был выявлен рецидив с поражением ЦНС. Наиболее высокие показатели рецидива ЛБ в ЦНС были отмечены при использовании R-ЕРОСН по сравнению с HyperCVAD и CODOX-M/IVAC (16 %, 9 % и 8 % соответственно, $p = 0,032$) [17].

Вторая линия терапии включает те же режимы ХТ и ИХТ, что и у пациентов без ВИЧ инфекции, включая использование ВДХТ и ауто/аллотрансплантацию СКК.

Первичная эффузионная (выпотная) лимфома (ПЭЛ)

ПЭЛ – это крупноклеточная В-клеточная лимфома, локализующаяся в полостях тела и характеризующаяся лимфоматозными выпотами в плевральную, перитонеальную и перикардальную полости, всегда ассоциирована с вирусом герпеса человека 8 типа (HHV-8). Описан также менее распространенный внеполостной подтип.

ПЭЛ в общей популяции встречается чрезвычайно редко. В группе ВИЧ-ассоциированных лимфом ее доля составляет 3 %. Прогноз ПЭЛ крайне неблагоприятен.

Диагноз обычно ставится на основании иммунофенотипирования лимфоцитов серозной жидкости, экспрессирующих активирующие и связанные с плазматическими клетками антигены: CD38, CD138, MUM1, VS38c и HHV-8 латентно-ассоциированный ядерный антиген 1 (LANA1). Как и в случае с ПБЛ, пан-В-клеточные маркеры отсутствуют, в то время

как большинство клеток экспрессируют CD30. Коинфекция с EBV наблюдается в 80 % случаев, однако экспрессия EBV LMP1 отсутствует, может быть обнаружена РНК раннего белка EBV (EBER) [18].

Данных относительно терапии пациентов с ПЭЛ крайне мало, стандартов лечения не существует. Из-за редкости патологии варианты терапии экстраполируются из исследований, посвященных изучению других агрессивных лимфом. Даже в эпоху эффективной АРТ 2-летняя общая выживаемость, по данным недавно опубликованной работы о результатах лечения 13 больных ПЭЛ, составила всего 15,4 %, а медиана выживаемости – менее одного года [19].

В ретроспективном анализе 11-и ВИЧ-позитивных больных ПЭЛ, получавших доксорубицин, винкристин и преднизолон, частота полных ремиссий составила 42 %, однако медиана общей выживаемости – всего 6 месяцев [20].

В настоящее время проводится исследование I/II фазы по целесообразности добавления леналидомида к DA-EPOCH-R, которое включает пациентов с ВИЧ (NCT02911142). Добавление в схему ритуксимаба обусловлено целесообразностью таргетирования В-клеток, инфицированных HHV-8. Использование брентуксимаба ведотина также может быть полезно в тех случаях, когда выявлена экспрессия CD30 [21].

Также были попытки использования в лечении ПЭЛ анти-CD38 МКА – даратумумаба [22].

Плазмобластная лимфома (ПБЛ)

ПБЛ – это опухоль, в основе которой лежит диффузная пролиферация крупных опухолевых клеток, большинство из которых схожи с иммунобластами.

Злокачественные клетки имеют плазмобластную морфологию и экспрессируют антигены, характерные для плазматических клеток (CD38, CD138, MUM1, VS38с, часто CD79а, опционально CD30, с потерей CD20) и высокий уровень Ki-67 (обычно выше 90 %) [23]. Опухоль часто ассоциирована с экспрессией латентного паттерна EBV I типа; EBV латентный мембранный белок 1 (LMP1) обычно отрицательный. Для молекулярно-генетического профиля ПБЛ характерны повторяющиеся генетические события, затрагивающие ген MYC [24].

Во многих случаях опухоль локализуется в ротовой полости и/или околоносовых пазухах, диагностируется на I стадии, реже имеет генерализованное распространение с многочисленным поражением костей. В обзоре лечения 248 пациентов с положительным статусом ВИЧ и ПБЛ сообщалось о частоте внечелюстных локализаций, включая желудочно-кишечный тракт, кости и кожу, равной 43 % [25].

Заболевание диагностируется довольно редко. Утвержденного стандарта лечения ПБЛ не существует. В отсутствие проспективных данных доказательства основаны на описаниях отдельных случаев и ретроспективных наблюдениях. Так, авторы обзора 248 больных ПБЛ из Австралии, Великобритании и Канады, 157 из которых были ВИЧ-позитивными, показали, что ВИЧ-статус не повлиял на исходы ПБЛ [26].

Хотя из-за редкости заболевания проспективных исследований не проводилось, большинство экспертов по умолчанию используют для лечения ПБЛ режим EPOCH. Небольшой опыт применения схемы EPOCH у 17 больных ВИЧ и ПБЛ показал, что к медиане наблюдения 19 мес. были живы 8 (47 %) пациентов [27].

Попытки интенсификации лечения пока малоуспешны. Так, описаны неудовлетворительные результаты лечения 50-и ВИЧ-позитивных пациентов с ПБЛ из 13 центров США независимо от получаемой терапии – не зафиксировано улучшения выживаемости при использовании более интенсивных режимов, включая hyperCVAD, CODOX-M/IVAC, VDT-PACE. С неблагоприятным прогнозом в значительной степени были связаны общесоматический статус ≥ 2 , поздние стадии заболевания и присутствие в опухоли перестроек гена MYC [28].

По данным отчетов о клинических случаях, использование таргетных препаратов представляется многообещающим, в частности, препаратов с антимиеломной активностью, таких, как ингибитор протеасом бортезомиб, блокирующий NF- κ B, и иммуномодулирующий агент леналидомид [29].

Так, у 16 пациентов, треть которых была ВИЧ-позитивной, добавление бортезомиба к терапии 1 линии EPOCH привело к увеличению показателя 5-летней общей выживаемости до 63 %, а медианы ОВ – до 62 мес. Тем не менее, малое количество испытуемых в группе не позволяет относиться к полученным результатам однозначно [30].

Национальная объединенная онкологическая сеть США (NCCN) рекомендует начинать инициальную терапию с более интенсивных режимов, таких, как CODOX-M-IVAC, HyperCVAD, EPOCH [31].

Ауто-ТГСК следует рассматривать как обязательную терапевтическую опцию при достижении первой полной ремиссии у отдельных пациентов высокого риска [32]. В этих случаях ВИЧ не является противопоказанием, даже относительным, при условии успешного контроля ВИЧ, что должно быть подтверждено установлением статуса подавленной ВН.

Болезнь Кастлемана, мультицентрический вариант (мБК)

Впервые описанная в 1950-х годах, БК относится в настоящее время к группе лимфопролиферативных заболеваний [33]. Диагноз подтверждается гистологически при эксцизионной биопсии лимфатических узлов.

Описаны три варианта БК – гиалиново-васкулярный, плазмоклеточный и плазмобластный мультифокальный. Степень лимфаденопатии делит заболевание на одноцентрическую (локализованную) и мультицентрическую БК (мБК). При гиалиново-васкулярном варианте БК заболевание носит в основном локализованный характер, в то время как вариант из плазматических клеток характерен для пациентов с мБК и, как правило, встречается у ВИЧ-инфицированных пациентов. При мБК В-клетки обладают плазмочитарной дифференцировкой с высоким уровнем рестрикции легких цепей IgM-lambda, HHV-8 LANA1, CD38, MUM1, и могут экспрессировать CD30 и CD20.

Этот тип мБК манифестирует с генерализованной лимфаденопатии, спленомегалии, сопровождаемых зачастую симптомами, напоминающими гипервоспалительные реакции или сепсис.

Третий тип БК первоначально был описан в контексте POEMS- синдрома (полинейропатия, органомегалия, эндокринопатия, моноклональная гаммапатия и изменения кожи) и прогрессирует с трансформацией в агрессивное заболевание [34].

Почти все ВИЧ-ассоциированные мБК и около 50 % ВИЧ-негативных случаев мБК связаны с вирусом герпеса человека 8 типа (HHV-8), который также участвует в патогенезе саркомы Капоши (СК)

и, следовательно, иногда упоминается как СК-ассоциированный [35]. Это объясняет частое сочетание СК и мБК, которое встречается у 72% ВИЧ-инфицированных больных БК. В дополнение к другим клиническим характеристикам сообщалось, что дифференцировать СК и мБК помогает уровень ДНК HHV-8 в плазме [36, 37].

Использование анти-CD20 моноклонального антитела, ритуксимаба, продемонстрировало многообещающую эффективность в первой линии терапии при ВИЧ-ассоциированной мБК. Одно исследование II фазы с участием 21 больного, получившего по 4 введения ритуксимаба, показало обнадеживающие результаты – 2-летняя общая и безрецидивная выживаемость составила 95 % и 79 % соответственно [38]. В более позднем исследовании этого же автора с включением 49 больных мБК на фоне ВИЧ, получавших ритуксимаб в виде монотерапии либо в сочетании с вепезидом, результаты 2- и 5-летней безрецидивной выживаемости составили 85 % и 61 % соответственно [39]. Эти показатели значительно превосходят результаты лечения до появления ритуксимаба, когда до 2-х лет доживало менее половины пациентов [40].

Добавление липосомального доксорубина к ритуксимабу в сочетании с консолидацией интерфероном- α или противовирусной терапией для снижения риска прогрессирования СК продемонстрировало некоторую эффективность у 17 пациентов с сочетанной патологией – ВИЧ и ПМЗО: СК и мБК [41].

В исследованиях «in vitro» было показано, что этопозид может ингибировать репликацию HHV-8 [42].

Подходы, не связанные с химиотерапией, включают комбинирование противовирусных валганцикловира и зидовудина, направленных на вирусемию HHV-8, при этом медиана выживаемости без прогрессирования составляет 6 месяцев, а 1-годичная общая выживаемость – 86 % [43].

Неудовлетворительные результаты лечения ВИЧ-позитивных пациентов с агрессивной мБК требует дополнительного использования комбинаций цитостатических агентов [44]. Наиболее часто используемые схемы лечения аналогичны тем, которые применяются при НХЛ: CVAD (циклофосфамид, винкристин, доксорубин, дексаметазон), СНОР (циклофосфамид, винкристин, доксорубин, ипреднизолон) и АВВ (доксорубин, блеомицин, винкристин) [45]. Эти режимы могут назначаться отдельно или в комбинации с ритуксимабом [46].

У пациентов с рецидивом мБК оправдано повторное лечение ритуксимабом, показавшее свою эффективность [47]. Кроме того, пациенты, получавшие ритуксимаб в комбинации с химиотерапией, имели меньший риск прогрессирования и лучшие показатели 3-летней общей выживаемости: 93 % против 74 %, соответственно [48].

У больных с гематологическими осложнениями, такими как тромбоцитопения и анемия, дополнительной терапевтической опцией может быть спленэктомия, хотя эффект этого, как правило, кратковременный [49].

Доступные данные о лечении рецидивов мБК ограничены, достоверность опубликованных сведений страдает из-за отсутствия рандомизированных исследований относительно ВИЧ- и HHV-8-позитивных пациентов.

Лимфома Ходжкина (ЛХ)

ЛХ относится к ВНАО, тем не менее, в популяции ВИЧ-инфицированных частота ЛХ в 5–26 раз превышает заболеваемость населения в целом. В то время как заболеваемость агрессивными формами НХЛ среди ВИЧ-инфицированных после внедрения АРТ снизилась, частота ЛХ остается стабильной, и даже с некоторой тенденцией к увеличению [50].

Практически во всех случаях ЛХ определяется EBV, который играет важную роль в патогенезе этой опухоли при ВИЧ.

Несмотря на более агрессивные характеристики течения, прогноз при ЛХ аналогичен таковому в общей популяции при условии, что пациенты получают терапию в соответствии с общими рекомендациями, а также адекватную сопроводительную терапию.

Уровень CD4+ лимфоцитов и заболеваемость ЛХ. Уровень клеток-хелперов в дебюте ЛХ имеет в целом независимое прогностическое значение и может в значительной степени различаться от случая к случаю. При ВИЧ-ЛХ у пациентов наблюдается обычно умеренное снижение CD4+ лимфоцитов в диапазоне от 150 до 260 кл/мкл. Было высказано предположение, касающееся объяснения этого факта: не исключено, что определенное количество CD4-позитивных лимфоцитов жизненно необходимо опухоли в качестве участника микроокружения, обеспечивающего наиболее оптимальные условия для пролиферации клеток Березовского-Рид-Штернберга (БРШ) [51]. В свою очередь,

БРШ-клетки продуцируют много цитокинов и хемокинов, что приводит к притоку активированных CD4+ клеток, гистиоцитов и других клеточных элементов. С другой стороны, очень малое количество CD4+ клеток может привести к нарушению этих механизмов и, следовательно, к ухудшению условий для развития ЛХ у пациентов с тяжелой иммуносупрессией [52]. Эта гипотеза подтверждается фактом увеличения заболеваемости ЛХ в эпоху АРТ в основном у ВИЧ-инфицированных лиц с умеренным подавлением иммунитета. Следует отметить, что в некоторых исследованиях сообщалось о более высоком риске развития ЛХ в первые 6 месяцев после начала АРТ – как раз во время роста уровня CD4+ клеток [53].

Этиопатогенез. В морфологическом субстрате ЛХ злокачественные клетки БРШ встречаются среди обширного и сложного микроокружения редко. Это В-клетки, которые несут перестройки генов тяжелой и легкой цепей иммуноглобулина V (IgV) [54]. Их предшественниками в большинстве случаев являются, по-видимому, предапоптотические В-клетки зародышевого центра. Последовательность событий во время злокачественной трансформации предапоптотических В-клеток зародышевого центра в клетки БРШ плохо изучена, однако ранним и важным событием является, по-видимому, уклонение от запрограммированной клеточной гибели [55]. Почти все случаи ЛХ с деструктивными мутациями гена Ig, устраняющими экспрессию В-клеточного рецептора (BCR) (например, нонсенс-мутации), являются EBV-положительными, позволяя предполагать, что кодируемые EBV гены имеют особую функцию предотвращения апоптоза предшественников клеток БРШ, приобретших эти повреждающие мутации [56].

Практически все случаи ЛХ у ВИЧ-инфицированных ассоциированы с EBV латентного типа II. Они экспрессируют вирусные белки, такие как ядерный антиген EBV-1 (EBNA1), латентный мембранный белок 1 (LMP1) и LMP2, а также РНК Эберса и Бартса [57]. Имеются данные, указывающие на патогенную роль EBV на ранних стадиях лимфомагенеза. Белок EBNA1 является обязательным для репликации вирусного генома, а решающую роль в развитии ЛХ, связанной с EBV [58], играет, по-видимому, экспрессия LMP1 и LMP2A (один из двух белков, кодируемых LMP2).

LMP1 способствует активации и пролиферации В-клеток путем активации NF-κB, митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK),

фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3-K), IRF7 и STAT-путей [59]. Эта функция доступна в основном благодаря тому, что LMP1 имитирует рецептор CD40. Любопытен факт, что ВИЧ-вирионы из CD4+ клеток содержат лиганд CD40 (CD40L), который может дополнять эффекты, вызванные LMP1 [60]. С другой стороны, LMP2A предотвращает апоптоз посредством имитации передачи сигналов от BCR.

Кроме того, EBV индуцирует при ЛХ гиперэкспрессию PD-L1, что приводит к иммунному ускользанию и, в целом, способствует пролиферации клеток БРШ, инфицированных EBV, и, соответственно, прогрессированию опухоли [61].

По сравнению с EBV-негативными случаями, ассоциированная с этим вирусом опухоль характеризуется выраженной инфильтрацией макрофагами, главным образом типа M1, которые стимулируют Th1-ответы и убивают опухолевые клетки [62]. Есть ряд доказательств, указывающих на то, что такой тип инфильтрации макрофагов также преобладает при ЛХ в условиях ВИЧ [63].

Дифференциальной характеристикой микроокружения опухоли у ВИЧ-инфицированных больных является недостаточное количество CD4+ клеток в инфильтрате, окружающем клетки БРШ [64]. Вероятно, это связано со снижением количества CD4+ лимфоцитов при установлении диагноза ЛХ на фоне ВИЧ. Кроме того, наблюдается значительное снижение количества CD56+ клеток (функциональные NK-клетки), CD57+ клеток (терминально дифференцированные Т-лимфоциты и зрелые NK-клетки), CD123+ плазмцитоидных дендритных клеток и В-клеток.

Все вышеперечисленные характеристики демонстрируют различия между микроокружением ЛХ у пациентов с ВИЧ и в общей популяции.

Таким образом, лимфомагенез ВИЧ-ЛХ, по-видимому, является результатом взаимодействия между преапоптотическими В-клетками и микроокружением, а также взаимодействия обоих вирусов, EBV и ВИЧ, наряду с наличием врожденных генетических аномалий. Эти механизмы могут запускать лимфомагенез, активируя клеточные сигнальные пути. Взаимодействие между клетками БРШ и микроокружением приводит, в конечном итоге, к развитию и поддержанию роста злокачественных клеток.

Морфоиммунологические характеристики и клинические особенности ЛХ на фоне ВИЧ. Морфологические характеристики ЛХ схожи у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов. Опухолевые клетки

демонстрируют обычный фенотип клеток БРШ (РАХ5+, CD30+, CD15+), редко экспрессируют CD20 и обычно являются CD45-негативными. Частота смешанно-клеточного варианта увеличивается вместе со снижением количества CD4+ лимфоцитов. Коинфекция EBV встречается в 90–100 % случаев по сравнению с 30–40 % у ВИЧ-негативных пациентов. Клетки БРШ экспрессируют EBNA1, LMP1 и являются EBER-позитивными [65].

Характерной особенностью ЛХ при ВИЧ является большее количество клеток БРШ по сравнению с ВИЧ-негативными случаями [66]. Также было описано наличие больших сливающихся зон некроза с «саркома-тоидным рисунком», обусловленным повышенным количеством CD163+ веретенообразных макрофагов [67]. Наиболее типичной особенностью ЛХ, связанной с ВИЧ, как было отмечено выше, является недостаточное количество CD4+ Т-клеток, присутствующих в микроокружении, и инвертированное соотношение CD4/CD8 Т-клеток, при котором преобладают CD8+ Т-лимфоциты.

Клинические особенности ЛХ у ВИЧ-инфицированных больных. Чаще болеют мужчины (вероятно, потому что их в группе пациентов с ВИЧ больше), возраст во время установления диагноза несколько превышает возраст пациентов без ВИЧ – 32 года, возрастных всплесков заболеваемости, наблюдаемых в популяции ЛХ без ВИЧ, не отмечено.

Течение заболевания характеризуется наличием многих неблагоприятных факторов, таких как поздние стадии ко времени установления диагноза, частое вовлечение экстранодальных органов, в том числе костного мозга с развитием цитопений. Наличие В-симптомов также встречается чаще, чем в общей популяции [53]. Наличие симптомов интоксикации предполагает проведение дифференциальной диагностики с проявлениями оппортунистической инфекции.

Лечение и прогноз ЛХ на фоне ВИЧ. Перед началом лечения следует провести обследование, объем которого соответствует исследованиям, проводимым при стадировании ВИЧ-негативных пациентов. Инициальная ПЭТ-КТ является обязательной во всех случаях, однако трактовка ее результатов должна учитывать вероятность обнаружения метаболически активных очагов неопухоловой природы. Это, как правило, небольшие разрозненные лимфатические узлы, размер которых не превышает 2 см в наибольшем измерении.

Парадигма лечения больных ЛХ при ВИЧ претерпевает в настоящее время изменения. Со времени начала эры эффективной АРТ, появления возможностей мониторинга и лечения оппортунистических инфекций и по мере накопления клинического опыта стало понятным, что лечение этих пациентов должно проводиться по тем же программ, что и для пациентов, не инфицированных ВИЧ. Только в этом случае можно рассчитывать на такие же результаты лечения, как и в общей популяции [68]. При этом отмечено, что при правильном сопроводительном лечении прогноз не ухудшается даже у пациентов с низким уровнем CD4+ лимфоцитов [69].

Так, было продемонстрировано, что стандартные схемы лечения, такие, как ABVD (доксорубин, блеомицин, винбластин и дакарбазин), BEACOPP (блеомицин, этопозид, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизолон), Stanford V, являются высокоэффективными у ВИЧ-инфицированных пациентов. В ретроспективном исследовании эффективности схемы ABVD показатели полного ответа (ПР) составили 74 % и 79 % соответственно, а 5-летняя общая выживаемость (ОВ) – 81 % и 88 % для ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов соответственно [70].

Результаты аналогичного исследования французской когорты таких пациентов также не показали различий результатов лечения между ВИЧ-отрицательными и ВИЧ-положительными пациентами [71].

Как и у ВИЧ-негативных больных ЛХ, лечение должно быть адаптировано с учетом объема опухоли и факторов риска для достижения меньшей токсичности при сохранении максимальной эффективности. В этом отношении Hentrich M., et al. сообщили о результатах исследования, в котором пациентам с ранними стадиями ЛХ на фоне ВИЧ и благоприятным прогнозом назначали 2 цикла терапии ABVD с последующей лучевой терапией 20 Гр, а при ранних стадиях и неблагоприятном риске – 4 цикла базового BEACOPP с последующей лучевой терапией 30 Гр [72]. В этом же исследовании пациенты с поздними стадиями получали 6–8 циклов базового курса BEACOPP. Эффективность лечения во всех группах этих пациентов не отличалась от результатов терапии ЛХ в общей популяции.

Промежуточная ПЭТ-КТ после 2–4 циклов может быть использована для принятия решения об объеме дальнейшей терапии в зависимости

от достигнутого метаболического ответа. В ретроспективном исследовании, проведенном Lawal I.O., et al., показана ценность ПЭТ с 18-фтордезоксиглюкозой (ФДГ-ПЭТ), выполняемой при стадировании ЛХ, при этом различий в метаболических параметрах между ВИЧ-положительными и ВИЧ-отрицательными пациентами обнаружено не было [73]. В свою очередь, исследование, проведенное Okosun J., et al., продемонстрировало целесообразность промежуточной ФДГ-ПЭТ: прогнозируемая на основании данных промежуточной ПЭТ-КТ 2-летняя ВБП составила 100% у больных ЛХ с поздними стадиями при отрицательных результатах ПЭТ-КТ, проведенной после первых 2–3 циклов [74].

Брентуксимаб ведотин (BV) представляет собой конъюгат анти-CD30 антитело – лекарственное средство, активно действующее при ЛХ. Для первичного лечения ЛХ препарат применяется в комбинации с доксорубицином, винбластином и дакарбазином (AVD-BV). Брентуксимаб ведотин был изучен у пациентов с ЛХ на фоне ВИЧ. Исследование I фазы продемонстрировало, что комбинация AVD-BV хорошо переносится, ПР достигаются у 100% пациентов при отсутствии активных ингибиторов СYP3A4 в составе АРТ [75].

В 2018 году были доложены результаты II фазы исследования, в которое был включен 41 пациент. У всех больных была документирована полная ПЭТ-негативная ремиссия после завершения лечения. Показатели 2-летней ОВ составили 92 %, ВБП – 82 %. Большинство пациентов имело распространенные стадии заболевания и неблагоприятные прогностические характеристики. Следует помнить, что при назначении BV необходим учет межлекарственных взаимодействий, так как этот иммуноконъюгат имеет в своем составе цитостатик. Препарат не оказывает негативного влияния на течение ВИЧ-инфекции: не приводит к реактивации вируса и снижению количества Т4+ клеток.

Одним из направлений последующих исследований является оценка применимости существующих прогностических моделей, традиционно используемых при ЛХ, к больным ЛХ на фоне ВИЧ. По данным отечественного исследования Некрасовой А.В. международная прогностическая модель позволяет прогнозировать продолжительность жизни и ответ на терапию больных ЛХ на фоне ВИЧ не в полной мере, что требует проведения дополнительных исследований [76].

В случаях рецидива и/или рефрактерного течения ЛХ показано применение тех же режимов противоопухолевого лечения, что и у ВИЧ-негативных больных ЛХ. Проводятся режимы второй-третьей линий с последующим планированием ВДХТ и аутоТГСК в тех случаях, когда это показано в соответствии с клиническими рекомендациями. Такая тактика подтверждена результатами исследований, в которых сообщалось о сходных результатах терапии спасения с последующей аутоТГСК больным ЛХ на фоне ВИЧ и не инфицированных ВИЧ [77].

Кроме брентуксимаба ведотина (рассмотрен выше) возможно использование также иммуноонкологических препаратов – ниволумаба, пембролизумаба. Следует отметить, что безопасность препаратов этой группы доказана результатами довольно многочисленных исследований, посвященных изучению их применения у онкологических ВИЧ-позитивных пациентов, в том числе с ЛХ [78]. Кроме того, применение этих препаратов не требует учета межлекарственных взаимодействий, так как ингибиторы контрольных точек иммунного ответа не только не влияют на течение ВИЧ, но имеются основания полагать, что они могут служить потенциальными средствами для эрадикации латентного вирусного резервуара.

В настоящее время иммунотерапия ингибиторами контрольных точек ниволумабом и ипилимумабом больных ЛХ с ВИЧ находится в процессе исследования (NCT02408861) [79].

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) у больных ВИЧ-ассоциированными лимфомами

ТКМ у ВИЧ-инфицированных проводится по тем же показаниям и в том же объеме, которые предусмотрены для пациентов из общей популяции. Обязательным условием ее выполнения является достаточное успешно контролируемая ВИЧ-инфекция. Все остальные показания/противопоказания экстраполируются из общей когорты пациентов.

По данным немногочисленных исследований в небольших группах пациентов миелоаблативные режимы у больных с ВИЧ вполне выполнимы. Большинство авторов рекомендует снижение дозы этопозида в режиме ВЕАМ перед аутоТГСК. Итог одного из первых проспективных

исследований, в котором приняли участие всего 8 больных ЛХ и НХЛ, был ограничен описанием результатов лечения каждого пациента [80]. Из-за малого количества больных (n=16) результаты другого пилотного исследования [81] также не позволили дать объективную оценку безопасности и эффективности лечения.

Европейская совместная исследовательская группа по СПИД и опухолям (GICAT) сообщила о результатах единственного исследования, в которое были включены до начала терапии второй линии 27 из 50 больных лимфомами на фоне ВИЧ, у которых имелись показания к консолидирующей ВДХТ с поддержкой аутоТГСК. Медиана общей выживаемости для всей группы составила 33 месяца [82].

Кроме того, сразу в трех ретроспективных исследованиях «случай-контроль» было показано, что результаты аутотрансплантации у больных лимфомами были эквивалентными независимо от ВИЧ-статуса [83, 84, 85].

Полученные данные заложили основу для многоцентрового исследования АМС и Сети клинических исследований трансплантации крови и костного мозга (BMT CTN). В исследование были включены 43 ВИЧ-инфицированных пациента с различными лимфопролиферативными заболеваниями, 40 из которых получили аутоТГСК. ВН перед трансплантацией была минимальной (<50 копий/мл) у 32 пациентов (80 %); медиана количества CD4+ клеток составила 249 кл/мкл. При медиане наблюдения 24,8 месяца показатели 1- и 2-летней общей выживаемости составили 87,3 % и 79,8 % соответственно, а одногодичная смертность, связанная с трансплантацией, составила 5,2 % [86]. Достоверного различия результатов лечения этих 43 пациентов и 153 ВИЧ-негативных больных группы контроля, взятых из базы данных Центра международных исследований по трансплантации, не было, что позволяет сделать вывод не только о возможности, но и целесообразности проведения аутоТГСК, когда это необходимо.

Результаты наиболее крупных исследований по аутоТГСК у ВИЧ-инфицированных пациентов с НХЛ и ЛХ представлены в таблице 9 [87].

Суммируя имеющиеся относительно аутоТГСК у ВИЧ-инфицированных пациентов данные, можно отметить низкую посттрансплантационную летальность, соизмеримое по частоте и выраженности количество осложнений. В различные периоды наблюдения выживаемость

без прогрессирования варьировала от 29 % до 85 %, а общая выживаемость – от 36 % до 87 %, причем результаты в основном зависели от статуса заболевания ко времени трансплантации и общесоматического статуса пациента.

Таблица 9

**Результаты исследований эффективности аутоТГСК
у ВИЧ-инфицированных пациентов с НХЛ и ЛХ**

Reference	n. of pts	Median age (range)	Histology (n.of pts)	Conditioning regimen (n.of pts)	PFS*	OS*	Follow-up (range)
Gabarre (137)	14	37 ys (27-53)	HL (6) DLBCL (5) BL (2) PEL (1)	BEAM (5) Bu/Ara-C/Mel (1) TBI-based (8)	4 pts alive in CR	5 pts alive	32 ms (14-49)
Krishnan (136)	20	44 ys (11-68)	HL (2) DLBCL (10) BL (6) ALCL (2)	CBV (28) TBI/Cy/Eto (4)	85%	85%	32 ms (6-70)
Re (138)	27	39 ys (31-59)	HL (8) DLBCL (13) BL (1) PBL (2) ALCL (2) PEL (1)	BEAM	76%	75%	44 ms (4-70)
Serrano (141)	33	42 ys (28-61)	HL (10) DLBCL (10) BL/BLL (6) PBL (3) ALCL (3) PTCL (1)	BEAM (27) BEAC (3) TBI-based (3)	53% at 61 ms	61% at 61 ms	58 ms (2-114)
Balsalobre (135)	68	41 ys (29-62)	HL (18) DLBCL (31) BL/BLL (8) PBL (4) ALCL (3) PTCL (3)	BEAM and variants (65) TBI-based (3)	56%	61%	32 ms (2-81)
Spitzer (139)	20	42 ys (33-60)	HL (5) DLBCL (12) BL/BLL (3)	Dose reduced Bu/Cy	49%	74%	6 ms (1-30)
Alvarnas (140)	40	47 ys (22-62)	HL (15) DLBCL (16) BL/BLL (7) PBL (2)	BEAM	80%	82%	25 ms (3-28)

Одним из наиболее крупных было испанское многоцентровое исследование (20 клиник), в которое были включены 68 ВИЧ-инфицированных больных ЛХ и НХЛ. АутоТГСК была реализована у всех пациентов. Кумулятивная смертность от бактериальных инфекций к 12 мес. после трансплантации составила 7,5 %, кумулятивная частота рецидивов опухоли к 24 мес. – 30,4 %. На медиану наблюдения 32 мес. выживаемость без прогрессии достигла 56 % [88].

Таким образом, в настоящее время хорошо контролируемая ВИЧ-инфекция не является препятствием для проведения больным лимфомами этапа ВДХТ с аутоТГСК. Используются те же критерии отбора, которые установлены для ВИЧ-негативных пациентов.

Аллогенная трансплантация обладает по сравнению с аутоТГСК более высоким уровнем токсичности, поэтому применение аллоТГСК ограничено, как правило, больными рефрактерными опухолями.

Немиелоаблативные режимы аллогенной трансплантации использовались лишь у отдельных пациентов с рефрактерным заболеванием и индуцировали кратковременные ремиссии (до 12 месяцев) с управляемой токсичностью, включая несколько эпизодов оппортунистических инфекций [89]. Ретроспективные данные еще по 23 пациентам показали, что результаты значительно улучшаются в эпоху АРТ [90]. Недавно АМС и ВМТ/СТН сообщили о результатах пилотного исследования применения аллогенной ТГСК у ВИЧ-инфицированных пациентов с различными заболеваниями кроветворной и лимфатической системами. Режим кондиционирования был миелоаблативным (n=8) или с пониженной интенсивностью (n=9). Исследователям было рекомендовано продолжать АРТ на протяжении всего процесса трансплантации. Через 100 дней после трансплантации не было зарегистрировано ни одного случая смерти. Полный химеризм был достигнут у 8 пациентов к 100 дню и у 1 пациента – к 6 мес. Низкий уровень ВН определялся у 2 пациентов со смешанным химеризмом, и не был обнаружен ни у одного из 2 пациентов, достигших 100% донорского химеризма. При медиане наблюдения 24 мес. совокупная частота острой реакции «трансплантат против хозяина» II–IV степени составила 41%, 1-летняя ОВ – 59 % [91].

Другие опухоли кроветворной системы на фоне ВИЧ

Хотя описанные выше варианты НХЛ и ЛХ встречаются у ВИЧ-инфицированных наиболее часто, у пациентов этой категории можно наблюдать и все другие опухоли лимфоидной и кроветворной систем.

Не ассоциированные с СПИД лимфопролиферативные заболевания. Так, например, пациенты с ВИЧ, приведшим к СПИД, имеют

более высокий, чем в общей популяции, риск заболеть анапластической крупноклеточной лимфомой, периферической Т-клеточной неспецифицированной лимфомой. У ВИЧ-инфицированных пациентов без СПИД повышен риск заболеть НК/Т-клеточной лимфомой/лейкозом, макроглобулинемией Вальденстрема, лимфомой маргинальной зоны, острыми лейкозами. Этот риск обусловлен наличием, в том числе, предрасполагающих факторов патогенеза: хронической антигенной стимуляции и воспаления, связанных как с ВИЧ, так и с ХГС, ВЭБ [92]. Лечение этих более редко встречаемых у ВИЧ-инфицированных гемобластозов проводится по тем же программам, что и у пациентов без ВИЧ, но с обязательным соблюдением принципов профилактики и мониторинга ИО, в том числе оппортунистических инфекций.

Плазмоклеточная миелома. Имеются сообщения о повышенном риске развития этого заболевания у пациентов с ВИЧ, превышающем популяционный в 4,5 раза. В патогенезе развития плазмоклеточных дискразий при ВИЧ также вероятно участие хронической антигенной стимуляции, коинфицирования другими вирусами (ВЭБ), повышения уровня ИЛ-6 в сыворотке крови [93]. В клинической картине отмечаются довольно частые внекостные (мякотканые) плазмцитомы самых разнообразных локализаций. Всегда следует проводить дифференциальную диагностику с ПБЛ, для чего не следует пренебрегать возможностью проведения консультации гистологических и ИГХ-препаратов в референсном центре. Лечение множественной миеломы (ММ) проводят по тем же программам, что и у пациентов без ВИЧ, с обязательным соблюдением принципов профилактики и мониторинга ИО, включая оппортунистические инфекции [94]. Следует помнить о возможной компрометации функции почек как вследствие самой ВИЧ-инфекции, так и использования ряда препаратов АРТ (тенофовир) и самой множественной миеломы. Повышенный риск развития у этих пациентов почечной дисфункции требует доступности консультативной и лечебной помощи со стороны специалистов нефрологических центров.

Наблюдение за пациентами

После окончания противоопухолевой терапии необходимо обязательное регулярное обследование для своевременного выявления рецидива заболевания. План наблюдения зависит от индивидуальных обстоятельств: варианта лимфомы, программы проведенного лечения, общего состояния пациентов и стандартной практики в учреждении. Для многих вариантов лимфом характерно снижение риска рецидива с течением времени, и уже через два года после лечения допускается снятие с учета. При необходимости возможна повторная постановка на учет.

На начальном этапе контрольные визиты обычно проводятся каждые 3–4 мес., в зависимости от конкретной клинической ситуации. Режим обследований может быть адаптирован к соответствующим условиям.

Основой визитов является детальный сбор анамнеза с уточнением наличия конституциональных симптомов и предупреждением пациента о необходимости информирования врача об их появлении.

Физикальное обследование должно быть сосредоточено на оценке размеров лимфатических узлов, печени и селезенки. Лабораторное обследование повторяет исходные тесты, включая как минимум полный общий анализ крови и развернутую биохимическую панель. При подозрении на рецидив следует применять методы аппаратной визуализации.

Следует помнить, что у пациентов с опухолями системы крови и ВИЧ сохранение подавленной ВН и восстановление/поддержание уровня CD4+ клеток является в значительной мере профилактикой развития рецидива/прогрессирования опухоли.

Заключение

Ожидаемая продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных лиц, получающих АРТ, приближается к таковой среди населения в целом. Следует избегать перерывов в лечении ВИЧ, поскольку они приводят к увеличению риска развития новообразований любой этиологии. Хотя с внедрением АРТ заболеваемость лимфомами снизилась, а распределение по подтипам лимфом изменилось, НХЛ и ЛХ остаются

непропорционально распространенными заболеваниями среди ВИЧ-инфицированных пациентов. Примечательно, что у пациентов, получающих АРТ, лимфома ЦНС встречается крайне редко. Основой лечения лимфом на фоне ВИЧ является принятая в настоящее время стандартная программная противоопухолевая терапия как первой, так и последующих линий, в том числе выполнение ВДХТ с аутоТКСК.

Будущие направления включают использование в терапевтических целях биологических особенностей, например, нацеливание на коинфекцию EBV и/или HHV-8, создание гемопоэтических стволовых клеток с помощью векторов, трансплантацию естественных устойчивых к ВИЧ гемопоэтических стволовых клеток, а также включение ВИЧ-инфицированных пациентов в клинические исследования.

Приложение

Режимы химиотерапии ВИЧ-ассоциированных лимфом

Лимфома Беркитта (ЛБ)

CODOX-M/IVAC модифицированный+Rituximab

(циклофосфамид + винкристин + доксорубицин + высокодозный метотрексат, чередующийся с ифосфамид + этопозид + высокодозный цитарабин + ритуксимаб)

День 1: циклофосфамид 800 мг/м² в/в

День 2–5: циклофосфамид 200 мг/м² в/в

День 1: доксорубицин 40 мг/м² в/в

День 1 и 8: Цикл 1 – винкристин 1.5 мг/м² в/в; Цикл 2 – День 1, 8, и 15.

День 1: метотрексат 1,200 мг/м² в/в более 1 часа, с последующим 240 мг/м²/час, более 23 часов.

День 1 и 3: цитарабин 70 мг интратекально.

День 1: ритуксимаб 375 мг/м² в/в.

День 15: метотрексат 12 мг интратекально.

чередуются с:

День 1–5: ифосфамид 1,500 мг/м² в/в + этопозид 60 мг/м² в/в

День 1 и 2: цитарабин 2,000 мг/м² в/в каждые 12 часов по 4 дозы

День 1: Ритуксимаб 375 мг/м² в/в

День 15: метотрексат 12 мг интратекально

R-ЕРОСН (этопозид + преднизолон + винкристин + циклофосфамид + доксорубицин + ритуксимаб)

День 1–4: этопозид 50 мг/м² в/в + преднизолон 60 мг/м² внутрь + винкристин 0.4 мг/м² в/в + доксорубицин 10 мг/м² в/в

День 1: Ритуксимаб 375 мг/м² в/в

День 5: преднизолон 60 мг/м² внутрь

День 5: Цикл 1: циклофосфамид 375 мг/м² в/в при CD4 клетках ≥ 100/мкл или 187 мг/м² в/в при CD4 клетках < 100/мкл.

Циклофосфамид дозоадаптированный (после Цикла 1):

при надире ANC > 500 /мкл увеличить на 187 мг по сравнению

с предыдущим циклом. При надире ANC<500/мкл или тромбоциты < 25000/мкл уменьшить на 187 мг от дозы предыдущего цикла. Повторение цикла через 3 недели.

***Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ),
HIV-8-позитивная ДВКЛ, неспецифицированная (NOS),
первичная эффузионная лимфома (ПЭЛ)***

Dose-adjusted R-EPOCH (этопозид + преднизолон + винкристин + циклофосфамид + доксорубицин + ритуксимаб)

День 1–4: этопозид 50 мг/м² в/в + преднизолон 60 мг/м² внутрь + винкристин 0.4 мг/м² в/в + доксорубицин 10 мг/м² в/в

День 1: Ритуксимаб 375 мг/м² в/в

День 5: преднизолон 60 мг/м² внутрь

День 5: Цикл 1: циклофосфамид 375 мг/м² в/в

при CD4 клетках ≥ 100/мкл или 187 мг/м² в/в

при CD4 клетках < 100/мкл

Циклофосфамид дозоадаптированный (после Цикла 1):

при надире ANC>500 /мкл увеличить на 187 мг по сравнению

с предыдущим циклом. При надире ANC<500/мкл

или тромбоциты <25000/мкл уменьшить на 187 мг

от дозы предыдущего цикла.

Повторение цикла через 3 недели.

R-CHOP (ритуксимаб + циклофосфан + доксорубицин + винкристин+ преднизолон)

Вариант 1 – модифицированный R-CHOP

День 1: циклофосфамид 375 мг/м² в/в + доксорубицин 25 мг/м² в/в + винкристин 1.4 мг/м² в/в (2 мг максимум)

День 1–5: преднизолон 100 мг внутрь

День 1: ритуксимаб 375 мг/м² в/в

повторение цикла каждые 3 недели, по меньшей мере 4 цикла, или плюс 2 цикла после полного ответа.

Вариант 2 – стандартный R-CHOP

День 1: циклофосфамид 750 мг/м² в/в + доксорубицин 50 мг/м² в/в + винкристин 1.4 мг/м² в/в (2 мг максимум)

День 1–5: преднизолон 100 мг внутрь

День 1: ритуксимаб 375 мг/м² в/в

повтор цикла каждые 3 недели, по меньшей мере 4 цикла, или плюс 2 цикла после полного ответа.

Плазмобластная лимфома (ПБЛ)

CODOX-M/IVAC модифицированный (циклофосфамид + винкристин + доксорубицин + высокодозный метотрексат, чередующиеся с ифосфамид + этопозид + высокодозный цитарабин)

День 1: циклофосфамид 800 мг/м² в/в

День 2–5: циклофосфамид 200 мг/м² в/в

Ден 1: доксорубицин 40 мг/м² в/в

День 1 и 8: Цикл 1: винкристин 1,5 мг/м² в/в; Цикл 2: День 1, 8, и 15.

День 1: метотрексат 1200 мг/м² в/в более 1 часа, с последующим 240 мг/м²/час, не менее 23 часов.

День 1 и 3: цитарабин 70 мг интратекально.

День 1: ритуксимаб 375 мг/м² в/в.

День 15: метотрексат 12 мг интратекально.

чередуются с:

День 1–5: ифосфамид 1500 мг/м² в/в + этопозид 60 мг/м² в/в

День 1 и 2: цитарабин 2000 мг/м² в/в каждые 12 часов по 4 дозы

День 1: Ритуксимаб 375 мг/м² в/в

День 15: метотрексат 12 мг интратекально

R-EPHON (этопозид + преднизолон + винкристин + циклофосфамид + доксорубицин + ритуксимаб)

День 1–4: этопозид 50 мг/м² в/в + преднизолон 60 мг/м² внутрь + винкристин 0.4 мг/м² в/в + доксорубицин 10 мг/м² в/в

День 1: Ритуксимаб 375 мг/м² в/в

День 5: преднизолон 60 мг/м² внутрь

День 5: Цикл 1: циклофосфамид 375 мг/м² в/в

при CD4 клетках ≥ 100 /мкл или 187 мг/м² в/в

при CD4 клетках < 100 /мкл.

Циклофосфамид дозоадаптированный (после Цикла 1):

при надире ANC > 500 /мкл увеличить на 187 мг по сравнению

с предыдущим циклом. При надире ANC <500/мкл или тромбоциты <25000/мкл уменьшить на 187 мг по сравнению с предыдущим циклом. Повторение цикла через 3 недели.

HyperCVAD (циклофосфамид + винкристин + доксорубицин + дексаметазон + чередование высоких доз метотрексата и цитарабина)

Циклы 1, 3, 5, и 7 – HyperCVAD

День 1–3: циклофосфамид 300 мг/м² в/в каждые 12 часов, 6 инфузий, + месна 600 мг/м² в/в

День 4 и 11: винкристин 2 мг в/в

День 4: доксорубицин 50 мг/м² в/в

День 1–4 и День 11–14: дексаметазон 40 мг в день

Циклы 2, 4, 6, 8 – высокодозный метотрексат и цитарабин

День 1: метотрексат 1 г/м² в/в более 24 часов

День 2 и 3: цитарабин 3 г/м² в/в каждые 12 часов, 4 дозы

Повторение каждые 3 недели до 8 циклов

Первичная лимфома ЦНС

- Начать АРТ, если пациент еще ее не получает.
- Даже при неконтролируемом статусе ВИЧ и/или низком статусе ECOG рассмотреть возможность назначения высоких доз метотрексата.

Список литературы

1. Morlat P, Roussillon C, Henard S, et al. Causes of death among HIV-infected patients in France in 2010 (national survey): trends since 2000. *AIDS*. 2014; 28: 1181–1191. doi: 10.1097/QAD.000000000000222. PMID: 24901259.
2. Noy A. Optimizing treatment of HIV-associated lymphoma. *Blood*. 2019; 134 (17): 1385–1394. doi.org/10.1182/blood-2018-01-791400.
3. Berhan A, Bayleyegn B, Getaneh Z. HIV/AIDS Associated Lymphoma: Review. *Blood Lymphat Cancer*. 2022; 12: 31–45. doi: 10.2147/BLCTT.S361320. PMID: 35517869; PMCID: PMC9063794.
4. Piriou E, van Dort K, Nanlohy NM, et al. Loss of EBNA1-specific memory CD4+ and CD8+ T cells in HIV-infected patients progressing to AIDS-related non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2005; 106 (9): 3166–3174. doi: 10.1182/blood-2005-01-0432.
5. Hegde U, Filie A, Little RF, et al. High incidence of occult leptomeningeal disease detected by flow cytometry in newly diagnosed aggressive B-cell lymphomas at risk for central nervous system involvement: the role of flow cytometry versus cytology. *Blood*. 2005; 105 (2): 496–502. doi: 10.1182/blood-2004-05-1982.
6. Dunleavy K, Little RF, Pittaluga S, et al. The role of tumor histogenesis, FDG-PET, and short-course EPOCH with dose-dense rituximab (SC-EPOCH-RR) in HIV-associated diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2010; 115 (15): 3017–3024. doi: 10.1182/blood-2009-11-253039.
7. Gaidano G, Carbone A, Pastore C, et al. Frequent mutation of the 5' noncoding region of the BCL-6 gene in acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin's lymphomas. *Blood*. 1997; 89 (10): 3755–762. PMID: 9160681.
8. Vaghefi P, Martin A, Prévot S, et al. Genomic imbalances in AIDS-related lymphomas: relation with tumoral Epstein-Barr virus status. *AIDS*. 2006; 20 (18): 2285–2291. doi: 10.1097/QAD.0b013e328010ac5b. PMID: 17117014.
9. Barta SK, Xue X, Wang D, et al. Treatment factors affecting outcomes in HIV-associated non-Hodgkin lymphomas: a pooled analysis of 1546 patients. *Blood*. 2013; 122 (19): 3251–3262. doi: 10.1182/blood-2013-04-498964. PMID: 24014242; PMCID: PMC3821722.

10. Gupta NK, Nolan A, Omuro A, et al. Long-term survival in AIDS-related primary central nervous system lymphoma. *Neuro Oncol.* 2017; 19 (1): 99–108. doi: 10.1093/neuonc/now155. PMID: 27576871; PMCID: PMC5193026.
11. O'Neill A, Mikesch K, Fritsch K. et al. Outcomes for HIV-positive patients with primary central nervous system lymphoma after high-dose chemotherapy and auto-SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2015; 50 (7): 999–1000. doi: 10.1038/bmt.2015.18. PMID: 25867650.
12. Wang ES, Straus DJ, Teruya-Feldstein J, et al. Intensive chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, high-dose methotrexate/ifosfamide, etoposide, and high-dose cytarabine (CODOX-M/IVAC) for human immunodeficiency virus-associated Burkitt lymphoma. *Cancer.* 2003; 98 (6): 1196–1205. doi: 10.1002/cncr.11628. PMID: 12973843.
13. Cortes J, Thomas D, Rios A, et al. Hyper fractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone and highly active antiretroviral therapy for patients with acquired immunodeficiency syndrome-related Burkitt lymphoma/leukemia. *Cancer.* 2002; 94 (5): 1492–1499. doi: 10.1002/cncr.10365. PMID: 11920506.
14. Noy A, Lee JY, Cesarman E, et al. AIDS Malignancy Consortium. AMC 048: modified CODOX-M/IVAC-rituximab is safe and effective for HIV-associated Burkitt lymphoma. *Blood.* 2015; 126 (2): 160–166. doi: 10.1182/blood-2015-01-623900. PMID: 25957391; PMCID: PMC4497960.
15. Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M, et al. Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med.* 2013; 369 (20): 1915–1925. doi: 10.1056/NEJMoa1308392. PMID: 24224624; PMCID: PMC3901044.
16. Dunleavy K, Roschewski M, Abramson JS, et al. Risk-adapted therapy in adults with Burkitt lymphoma: updated results of a multicenter prospective phase II study of DAEPOCH-R. *Hematol Oncol.* 2017; 35 (suppl 2): 133–134.
17. Alderuccio JP, Olszewski AJ, Evens AM, et al. HIV-associated Burkitt lymphoma: outcomes from a US-UK collaborative analysis. *Blood Adv.* 2021;5 (14) :2852–2862. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004458. PMID: 34283175.

18. Klein U, Gloghini A, Gaidano G, et al. Gene expression profile analysis of AIDS-related primary effusion lymphoma (PEL) suggests a plasmablastic derivation and identifies PEL-specific transcripts. *Blood*. 2003; 101(10): 4115–21. doi: 10.1182/blood-2002-10-3090. PMID: 12531789.
19. Hentrich M, Müller M, Wyen C, et al. Characteristics and outcome of human immunodeficiency virus (HIV)-associated primary effusion lymphoma as observed in the German HIV-related lymphoma cohort study. *Br J Haematol*. 2021; 194 (3): 642–646. doi: 10.1111/bjh.17515. PMID: 33959944.
20. 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 (21): 3948–3954. doi: 10.1200/JCO.2003.06.013. PMID: 14581418.
21. Bhatt S, Ashlock BM, Natkunam Y, et al. CD30 targeting with brentuximab vedotin: a novel therapeutic approach to primary effusion lymphoma. *Blood*. 2013; 122 (7): 1233–1242. doi: 10.1182/blood-2013-01-481713. PMID: 23838350; PMCID: PMC3744990.
22. Shah NN, Singavi AK, Harrington A. Daratumumab in Primary Effusion Lymphoma. *N Engl J Med*. 2018; 379 (7): 689–690. doi: 10.1056/NEJMc1806295. PMID: 30110586.
23. Castillo JJ, Bibas M, Miranda RN. The biology and treatment of plasmablastic lymphoma. *Blood*. 2015; 125 (15): 2323–2330. doi: 10.1182/blood-2014-10-567479. PMID: 25636338.
24. Taddesse-Heath L, Meloni-Ehrig A, Scheerle J, Kelly JC, Jaffe ES. Plasmablastic lymphoma with MYC translocation: evidence for a common pathway in the generation of plasmablastic features. *Mod Pathol*. 2010; 23: 991–999. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2010.72>.
25. Castillo JJ, Winer ES, Stachurski D, et al. Prognostic factors in chemotherapy-treated patients with HIV-associated Plasmablastic lymphoma. *Oncologist*. 2010; 15 (3): 293–299. doi: 10.1634/theoncologist.2009-0304. PMID: 20167839; PMCID: PMC3227958.
26. Noy A, Lensing SY, Moore PC, et al. Plasmablastic lymphoma is treatable in the HAART era. A 10 year retrospective by the AIDS Malignancy Consortium. *Leuk Lymphoma*. 2016; 57 (7): 1731–1734. doi: 10.3109/10428194.2015.1113281. PMID: 26674561; PMCID: PMC4899288.

27. Mai B, Wang W , Lin M, et al. HIV-associated plasmablastic lymphoma in the era of HAART: a single-center experience of 21 patients. *AIDS*. 2020; 34 (12): 1735–1743. doi: 10.1097/QAD.0000000000002590.
28. Morscio J, Dierickx D, Nijs J, et al. Clinicopathologic comparison of plasmablastic lymphoma in HIV-positive, immunocompetent, and posttransplant patients: single-center series of 25 cases and meta-analysis of 277 reported cases. *Am J Surg Pathol*. 2014; 38 (7): 875–886. doi: 10.1097/PAS.0000000000000234. PMID: 24832164.
29. Bibas M, Grisetti S, Alba L, et al. Patient with HIV-associated plasmablastic lymphoma responding to bortezomib alone and in combination with dexamethasone, gemcitabine, oxaliplatin, cytarabine, and pegfilgrastim chemotherapy and lenalidomide alone. *J Clin Oncol*. 2010; 28 (34): e704-8. doi: 10.1200/JCO.2010.30.0038. PMID: 20823416.
30. Castillo JJ, Guerrero-Garcia T, Baldini F, et al. Bortezomib plus EPOCH is effective as frontline treatment in patients with plasmablastic lymphoma. *Br J Haematol*. 2019; 184 (4): 679–682. doi: 10.1111/bjh.15156. PMID: 29527667.
31. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: B-cell Lymphomas. NCCN. Available at https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf. Version 4.2020 – August 13, 2020; Accessed: September 8, 2020.
32. Al-Malki MM, Castillo JJ, Sloan JM, et al. Hematopoietic cell transplantation for plasmablastic lymphoma: a review. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014; 20 (12): 1877–1884. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.06.009. PMID: 24946718.
33. Castleman B, Towne VW. Case records of the Massachusetts General Hospital: Case No. 40231. *N Engl J Med*. 1954; 250 (23): 1001–1005. doi: 10.1056/NEJM195406102502308. PMID: 13165944.
34. Hsi ED, Lorschach RB, Fend F, Dogan A. Plasmablastic lymphoma and related disorders. *Am J Clin Pathol*. 2011; 136 (2): 183–194. doi: 10.1309/AJCPV1I2QWKZKNJH. PMID: 21757592.
35. Haq IU, Dalla Pria A, Papanastasopoulos P, et al. The clinical application of plasma Kaposi sarcoma herpesvirus viral load as a tumour biomarker: results from 704 patients. *HIV Med*. 2016; 17 (1): 56–61. doi: 10.1111/hiv.12273. PMID: 26111246.

36. Mylona EE, Baraboutis IG, Lekakis LJ, et al. Castleman's disease in HIV infection: a systematic review of the literature. *AIDS Rev.* 2008; 10 (1): 25–35. PMID: 18385778.
37. Sayer R, Paul J, Tuke PW, et al. Can plasma HHV-8 viral load be used to differentiate multicentric Castleman disease from Kaposi sarcoma? *Int J STD AIDS.* 2011; 22 (10): 585–289. doi: 10.1258/ijsa.2011.010464. PMID: 21998180.
38. Bower M, Powles T, Williams S, et al. Brief communication: rituximab in HIV-associated multicentric Castleman disease. *Ann Intern Med.* 2007. 18; 147 (12): 836–839. doi: 10.7326/0003-4819-147-12-200712180-00003.
39. Bower M, Newsom-Davis T, Naresh K, et al. Clinical Features and Outcome in HIV-Associated Multicentric Castleman's Disease. *J Clin Oncol.* 2011; 29 (18): 2481–2486. doi: 10.1200/JCO.2010.34.1909.
40. Volkov-Fernandez P, Lome-Maldonado C, Quintero-Buenrostro H, et al. HIV-associated multicentric Castleman disease: a report of 19 cases at an oncology institution. *Int J STD AIDS.* 2020; 31 (4): 318–325. doi: 10.1177/0956462420905277.
41. Uldrick TS, Polizzotto MN, Aleman K, et al. Rituximab plus liposomal doxorubicin in HIV-infected patients with KSHV-associated multicentric Castleman disease. *Blood.* 2014; 124 (24): 3544–3552. doi: 10.1182/blood-2014-07-586800. PMID: 25331113; PMCID: PMC4256906.
42. González-Molleda L, Wang Y, Yuan Y. Potent antiviral activity of topoisomerase I and II inhibitors against Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56 (2): 893–902. doi: 10.1128/AAC.05274-11. PMID: 22106228; PMCID: PMC3264263.
43. Oksenhendler E, Carcelain G, Aoki Y, et al. High levels of human herpesvirus 8 viral load, human interleukin-6, interleukin-10, and C reactive protein correlate with exacerbation of multicentric Castleman disease in HIV-infected patients. *Blood.* 2000; 96 (6): 2069–2073. PMID: 10979949.
44. Buchler T, Dubash S, Lee V, et al. Rituximab failure in fulminant multicentric HIV/human herpesvirus 8-associated Castleman's disease with multiorgan failure: report of two cases. *AIDS.* 2008; 22 (13): 1685–1687. doi: 10.1097/QAD.0b013e3282f7371f. PMID: 18670234.

45. Oksenhendler E, Duarte M, Soulier J, et al. Multicentric Castleman's disease in HIV infection: a clinical and pathological study of 20 patients. *AIDS*. 1996; 10 (1): 61–67. PMID: 8924253.
46. Bower M. How I treat HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood*. 2010; 116 (22): 4415–4421. doi: 10.1182/blood-2010-07-290213. PMID: 20688959.
47. Pria AD, Pinato D, Roe J, et al. Relapse of HHV-8-positive multicentric Castleman disease following rituximab-based therapy in HIV-positive patients. *Blood*. 2017; 129 (15): 2143–2147. doi: 10.1182/blood-2016-10-747477. PMID: 28143881.
48. Gérard L, Michot JM, Burcheri S, et al. Rituximab decreases the risk of lymphoma in patients with HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood*. 2012; 119 (10): 2228–2233. doi: 10.1182/blood-2011-08-376012. PMID: 22223822.
49. Waterston A, Bower M. Fifty years of multicentric Castleman's disease. *Acta Oncol*. 2004; 43 (8): 698–704. doi: 10.1080/02841860410002752. PMID: 15764213.
50. Re A, Cattaneo C, Rossi G. Hiv and Lymphoma: from Epidemiology to Clinical Management. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2019; 11 (1): e2019004. doi: 10.4084/MJHID.2019.004. PMID: 30671210; PMCID: PMC6328036.
51. Bräuninger A, Schmitz R, Bechtel D, et al. Molecular Biology of Hodgkin's and Reed/Sternberg Cells in Hodgkin's Lymphoma. *Int. J. Cancer*. 2006; 118, 1853–1861.
52. Skinnider BF, Mak TW. The role of cytokines in classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2002; 99 (12): 4283–4297. doi: 10.1182/blood-2002-01-0099. PMID: 12036854.
53. Gotti D, Danesi M, Calabresi A, et al. Brescia HIV Cancer Study Group. 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): 259–265. doi: 10.1089/apc.2012.0424. PMID: 23600703.
54. Küppers R, Rajewsky K, Zhao M, et al. Hodgkin disease: Hodgkin and Reed-Sternberg cells picked from histological sections show clonal immunoglobulin gene rearrangements and appear to be derived from B cells at various stages of development. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994; 91 (23): 10962–10966. doi: 10.1073/pnas.91.23.10962. PMID: 7971992; PMCID: PMC45146.

55. Weniger MA, Küppers R. Molecular biology of Hodgkin lymphoma. *Leukemia*. 2021; 35 (4): 968–981. doi: 10.1038/s41375-021-01204-6. PMID: 33686198; PMCID: PMC8024192.
56. Braeuninger A, Küppers R, Strickler JG, et al. Hodgkin and Reed-Sternberg cells in lymphocyte predominant Hodgkin disease represent clonal populations of germinal center-derived tumor B cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997; 94 (17): 9337–9342. doi: 10.1073/pnas.94.17.9337. Erratum in: *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94 (25): 14211. PMID: 9256483; PMCID: PMC23186.
57. Linke-Serinsöz E, Fend F, Quintanilla-Martinez L. Human immunodeficiency virus (HIV) and Epstein-Barr virus (EBV) related lymphomas, pathology view point. *Semin Diagn Pathol*. 2017; 34 (4): 352–363. doi: 10.1053/j.semmp.2017.04.003. PMID: 28506687.
58. Kapatai G, Murray P. Contribution of the Epstein Barr virus to the molecular pathogenesis of Hodgkin lymphoma. *J Clin Pathol*. 2007; 60 (12): 1342–1349. doi: 10.1136/jcp.2007.050146. PMID: 18042690; PMCID: PMC2095570.
59. Kieser A, Sterz KR. The Latent Membrane Protein 1 (LMP1). *Curr Top Microbiol Immunol*. 2015; 391: 119–149. doi: 10.1007/978-3-319-22834-1_4. PMID: 26428373.
60. Aldinucci D, Gloghini A, Pinto A, et al. The role of CD40/CD40L and interferon regulatory factor 4 in Hodgkin lymphoma microenvironment. *Leuk Lymphoma*. 2012; 53 (2): 195–201. doi: 10.3109/10428194.2011.605190. PMID: 21756027.
61. Caldwell RG, Wilson JB, Anderson SJ, Longnecker R. Epstein-Barr virus LMP2A drives B cell development and survival in the absence of normal B cell receptor signals. *Immunity*. 1998; 9 (3): 405–411. doi: 10.1016/s1074-7613(00)80623-8. PMID: 9768760.
62. Mills CD. Anatomy of a discovery: m1 and m2 macrophages. *Front Immunol*. 2015; 6: 212. doi: 10.3389/fimmu.2015.00212. PMID: 25999950; PMCID: PMC4419847.
63. Hartmann S, Jakobus C, Rengstl B, et al. Spindle-shaped CD163+ rosetting macrophages replace CD4+ T-cells in HIV-related classical Hodgkin lymphoma. *Mod Pathol*. 2013; 26 (5): 648–657. doi: 10.1038/modpathol.2012.217. PMID: 23307058.

64. Koulis A, Trivedi P, Ibrahim H, et al. The Role of the Microenvironment in Human Immunodeficiency Virus-Associated Classical Hodgkin Lymphoma. *Histopathology*. 2014; 65: 749–756. doi: 10.1111/his.12458.
65. Navarro J-T, Moltó J, Tapia G, Ribera J-M. Hodgkin Lymphoma in People Living with HIV. *Cancers (Basel)*. 2021; 13 (17): 4366. doi: 10.3390/cancers13174366. PMID: 34503176.
66. Carbone A, Gloghini A, Caruso A, et al. The impact of EBV and HIV infection on the microenvironmental niche underlying Hodgkin lymphoma pathogenesis. *Int J Cancer*. 2017; 140 (6): 1233–1245. doi: 10.1002/ijc.30473. PMID: 27750386.
67. Hartmann S, Jakobus C, Rengstl B, et al. Spindle-shaped CD163+ rosetting macrophages replace CD4+ T-cells in HIV-related classical Hodgkin lymphoma. *Mod Pathol*. 2013; 26 (5): 648–657. doi: 10.1038/modpathol.2012.217. PMID: 23307058.
68. Yotsumoto M, Ito Y, Hagiwara S, et al. HIV positivity may not have a negative impact on survival in Epstein-Barr virus-positive Hodgkin lymphoma: A Japanese nationwide retrospective survey. *Oncol Lett*. 2018; 16 (3): 3923–3928. doi: 10.3892/ol.2018.9132. PMID: 30128009; PMCID: PMC6096184.
69. Xicoy B, Ribera JM, Miralles P, et al. GESIDA Group; GELCAB Group. Results of treatment with doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine and highly active antiretroviral therapy in advanced stage, human immunodeficiency virus-related Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2007; 92 (2): 191–198. doi: 10.3324/haematol.10479. PMID: 17296568.
70. Montoto S, Shaw K, Okosun J, et al. HIV status does not influence outcome in patients with classical Hodgkin lymphoma treated with chemotherapy using doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine in the highly active antiretroviral therapy era. *J Clin Oncol*. 2012; 30 (33): 4111–4116. doi: 10.1200/JCO.2011.41.4193. PMID: 23045581; PMCID: PMC5320889.
71. Bohlius J, Schmidlin K, Boué 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): 6100–6108. doi: 10.1182/blood-2010-08-301531. PMID: 21368291.

72. Hentrich M, Berger M, Wyen C, et al. Stage-adapted treatment of HIV-associated Hodgkin lymphoma: results of a prospective multicenter study. *J Clin Oncol.* 2012; 30 (33): 4117–4123. doi: 10.1200/JCO.2012.41.8137. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2012; 30 (36): 4590. PMID: 23045592.
73. Lawal IO, Ankrah AO, Popoola GO, et al. 18F-FDG-PET metabolic metrics and International Prognostic Score for risk assessment in HIV-infected patients with Hodgkin lymphoma. *Nucl Med Commun.* 2018; 39 (11): 1005–1012. doi: 10.1097/MNM.0000000000000905. PMID: 30198974.
74. Okosun J, Warbey V, Shaw K, et al. Interim Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose-PET Predicts Response and Progression-Free Survival in Patients with Hodgkin Lymphoma and HIV Infection. *AIDS.* 2012; 26 (7): 861–865. doi: 10.1097/QAD.0b013e32835213b1.
75. Rubinstein PG, Moore PC, Rudek MA, et al. AIDS Malignancy Consortium (AMC). Brentuximab vedotin with AVD shows safety, in the absence of strong CYP3A4 inhibitors, in newly diagnosed HIV-associated Hodgkin lymphoma. *AIDS.* 2018; 32 (5): 605–611. doi: 10.1097/QAD.0000000000001729. PMID: 29280762; PMCID: PMC5832596.
76. Некрасова А.В., Клинико-морфологическая характеристика, результаты лечения и прогноз злокачественных новообразований при ВИЧ-инфекции. Автореф. дисс. канд. мед. наук. 2022 г.
77. Krishnan A, Molina A, Zaia J, et al. Durable Remissions with Autologous Stem Cell Transplantation for High-Risk HIV-Associated Lymphomas. *Blood.* 2005; 105, 874–878. doi: 10.1182/blood-2004-04-1532.
78. Castelli V, Lombardi A, Palomba E, et al. Immune Checkpoint Inhibitors in People Living with HIV/AIDS: Facts and Controversies. *Cells.* 2021; 10 (9): 2227. doi: 10.3390/cells10092227. PMID: 34571876; PMCID: PMC8467545.
79. Nivolumab and Ipilimumab in Treating Patients With HIV Associated Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma or Solid Tumors That Are Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery. Clinical Trial NCT02408861 (USA).
80. Gabarre J, Azar N, Autran B, Katlama C, Leblond V. High-dose therapy and autologous haematopoietic stem-cell transplantation for HIV-1-associated lymphoma. *Lancet.* 2000; 355(9209): 1071–1072. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02041-9. PMID: 10744095.

81. Re A, Cattaneo C, Michieli M, et al. High dose therapy and autologous peripheral blood stem-cell transplantation as salvage treatment for HIV-associated lymphoma in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol.* 2003; 21 (23): 4423–4427. doi: 10.1200/JCO.2003.06.039. PMID: 14581441.
82. Re A, Michieli M, Casari S, et al. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation as salvage treatment for AIDS-related lymphoma: long-term results of the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors (GICAT) study with analysis of prognostic factors. *Blood.* 2009;114(7): 1306–1313. doi: 10.1182/blood-2009-02-202762. PMID: 19451551.
83. José L. Díez-Martín, Pascual Balsalobre, et al. On behalf of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Lymphoma Working Party, Comparable survival between HIV+ and HIV- non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 2009; 113 (23): 6011–6014. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2008-12-195388>.
84. Díez-Martín JL, Balsalobre P, Re A, et al; European Group for Blood and Marrow Transplantation Lymphoma Working Party. Comparable survival between HIV1 and HIVnon-Hodgkin and Hodgkin lymphoma patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Blood.* 2009; 113(23):6011–6014. doi: 10.1182/blood-2008-12-195388. PMID: 19307667.
85. Krishnan A, Palmer JM, Zaia JA, et al. HIV status does not affect the outcome of autologous stem cell transplantation (ASCT) for non-Hodgkin lymphoma (NHL). *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16(9):1302-1308. doi: 10.1016/j.bbmt.2010.03.019.
86. Alvarnas JC, Le Rademacher J, Wang Y, et al. Autologous hematopoietic cell transplantation for HIV-related lymphoma: results of the BMT CTN 0803/AMC 071 trial. *Blood.* 2016;128(8):1050–1058. doi: 10.1182/blood-2015-08-664706.
87. Re A, Cattaneo C, Rossi G. Hiv and Lymphoma: from Epidemiology to Clinical Management. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2019; 11 (1): e2019004. doi: 10.4084/MJHID.2019.004. PMID: 30671210; PMCID: PMC6328036.

88. Balsalobre P, D'íez-Martín JL, Re A, et al. Autologous stem-cell transplantation in patients with HIV-related lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009; 27 (13): 2192–2198. doi: 10.1200/JCO.2008.18.2683. PMID: 19332732.
89. Kang EM, de Witte M, Malech H, et al. Nonmyeloablative conditioning followed by transplantation of genetically modified HLA-matched peripheral blood progenitor cells for hematologic malignancies in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Blood*. 2002; 99 (2): 698–701. doi: 10.1182/blood.v99.2.698. PMID: 11781257.
90. Gupta V, Tomblyn M, Pedersen TL, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in human immunodeficiency viruspositive patients with hematologic disorders: a report from the center for international blood and marrow transplant research. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009; 15 (7): 864–871. doi: 10.1016/j.bbmt.2009.03.023.
91. Ambinder RF, Wu J, Logan B, et al. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant for HIV Patients with Hematologic Malignancies: The BMT CTN-0903/AMC-080 Trial. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019; 25 (11): 2160–2166. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.06.033.
92. Castillo J, Pantanowitz L. HIV-Associated NK/T-Cell Lymphomas: A Review of 93 Cases. *Blood* 2007; 110 (11): 3457. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.V110.11.3457.3457>.
93. Coker WJ, Jeter A, Schade H, Kang Y. Plasma cell disorders in HIV-infected patients: epidemiology and molecular mechanisms. *Biomark Res*. 2013; 1 (1): 8. doi: 10.1186/2050-7771-1-8. PMID: 24252328; PMCID: PMC4177611.
94. Bibas M, Castillo JJ. Current knowledge on HIV-associated Plasmablastic Lymphoma *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2014;6 (1): e2014064. doi: 10.4084/MJHID.2014.064. eCollection 2014.

Глава 3. СОЛИДНЫЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ ПРИ ВИЧ

ВИЧ-инфицированные пациенты со СПИД имеют значительно более высокий риск заболеть ЗНО по сравнению с общей популяцией не инфицированных ВИЧ. Вирус-ассоциированные солидные опухоли включают саркому Капоши и инвазивный рак шейки матки. Существенное улучшение эффективности терапии ВИЧ, наблюдаемое в последние два десятилетия, привело к значительному снижению риска развития СПИД, уменьшению заболеваемости ВАО. Вместе с тем, увеличение продолжительности жизни на фоне приема АРТ, высокая частота инфицирования другими онкогенными вирусами, а также вредные привычки пациентов привели к повышению заболеваемости ВАО.

У ВИЧ-инфицированных больных могут развиваться абсолютно любые злокачественные опухоли, однако в данной главе мы остановимся на наиболее часто встречающихся солидных ЗНО.

Следует помнить, что онкологические заболевания развиваются у ВИЧ-инфицированных пациентов в значительно более молодом возрасте (средний возраст – 40 лет). Четко отработанных программ скрининга для данной когорты ВИЧ-инфицированных все еще не существует. Это диктует необходимость крайне внимательно относиться к пациенту в плане онкологической настороженности со стороны врача-инфекциониста, рекомендовать обязательное выполнение биопсии появившихся образований даже в случаях однозначной их клинической и инструментальной трактовки.

Напомним принципиально важные принципы при проведении лечения ЗНО на фоне ВИЧ:

- Междисциплинарный подход: совместное ведение пациента онкологом и специалистом по ВИЧ.
- Противоопухолевое лечение должно в полной мере соответствовать клиническим рекомендациям, разработанным для конкретных типов ЗНО в общей популяции пациентов.
- Недопустима отмена АРТ на период лечения ЗНО, что в значительной мере ухудшает непосредственные и отдаленные результаты противоопухолевого лечения.
- Необходимо соблюдать все меры профилактики и мониторинга развития инфекционных осложнений, прежде всего оппортунистических.

Саркома Капоши (СК)

Ангиосаркома Капоши, или множественная идиопатическая геморагическая саркома – системное опухолевое многоочаговое заболевание сосудистого генеза с преимущественным поражением кожи, лимфатических узлов и внутренних органов.

СК описана впервые в 1872 году венгерским дерматологом Морицем Капоши [1]. До развития эпидемии ВИЧ-инфекции СК была довольно редким онкологическим заболеванием.

Среди ВИЧ-инфицированных СК выявляется примерно в 20 тысяч раз чаще, чем в общей популяции, и в 300 раз чаще, чем среди пациентов с иммунодефицитами, вызванными другими причинами [2].

СК принято считать клиническим критерием СПИД. В ходе пандемии ВИЧ-инфекции прослеживается изменение частоты ее развития у больных [3]. В первые годы пандемии она встречалась у каждого третьего больного СПИД и входила в число самых распространенных ВАО. С началом эры эффективной АРТ заболеваемость СК снизилась более чем в 10 раз [4]. Частота СК среди ЗНО при ВИЧ составляет в настоящее время 12 %.

Этиология. Среди причин развития СК при ВИЧ, помимо иммуносупрессии, выделяют онкогенное воздействие вируса HHV-8. Этот вирус широко распространен в популяции: примерно от 1–3 % у доноров крови в Северной Америке и до 70 % в регионах Африки, где HHV-8 является эндемичным [5].

Патогенез. Единого мнения относительно патогенетических процессов, приводящих к развитию саркомы Капоши, и происхождения

веретенообразных клеток, составляющих основу опухоли, не существует. Установлено, что это иммунозависимый процесс, обусловленный пролиферативными изменениями клеток эндотелия сосудов, в развитии которого принимают участие как эндотелиоциты, так и околососудистые клетки. Одним из провоцирующих факторов, приводящих к развитию СК, является вирус герпеса человека 8 типа (HHV-8), относящийся к семейству *g-herpesviridae*, роду *Rhadinovirus*. Как и при других герпес-вирусах, экспрессия гена HHV-8 связана с вирусной латентностью или лизирующей вирусной репликацией. [6]. Многочисленными работами было доказано, что HHV-8 связан со всеми типами саркомы Капоши.

Вторым необходимым условием возникновения СК является иммунодефицит. Так, для большинства больных со СПИД-ассоциированной саркомой Капоши характерно снижение количества Т- (преимущественно за счет CD4+ клеток) и В-лимфоцитов. Можно предположить, что существует перекрестная связь между ВИЧ-1 и HHV-8. Вероятно, это обусловлено активирующей способностью ВИЧ-Tat, который, взаимодействуя с ВИЧ-1 Tat, может стимулировать репликацию ВИЧ. Это приводит к повышенной восприимчивости клеток к ВИЧ-инфекции и временной устойчивости к репликации ВИЧ. Также было показано, что повышенная частота СК у пациентов с ВИЧ связана с эффектами белка ВИЧ-1 Tat, стимулирующего пролиферацию и антиапоптоз инфицированных веретенообразных клеток, а также активацию HHV-8 [7]. Таким образом, Tat способствует онкогенезу эндотелиальных клеток как посредством стимуляции факторов роста эндотелия сосудов, так и антиапоптотической активности и репликации HHV-8. Было установлено, что определенную роль в развитии саркомы Капоши имеет генетическая предрасположенность. Таким образом, патогенетический цикл развития СПИД-ассоциированной СК состоит из ряда последовательных превращений на фоне генетической предрасположенности и иммунной недостаточности. Иммунодефицит активирует HHV-8, который вызывает ряд изменений, приводящих к трансформации нормальных клеток эндотелия сосудов в злокачественные и росту опухоли. [8, 9].

Следует помнить, что треть случаев СПИД-ассоциированной СК развивается в настоящее время на фоне успешной АРТ, то есть у пациентов с неопределяемой ВН ВИЧ и почти нормальным (не низким) количеством CD4+ клеток, в результате неполного восстановления рецептора CD4+ Т-клеток после специфического лечения ВИЧ-заболевания [10].

Клиническая картина

В настоящее время выделяют 4 основные разновидности СК:

1. Классическая (спорадическая)
2. Ятрогенная (иммуносупрессивная)
3. Эндемическая (африканская)
4. Эпидемическая (связанная со СПИД)

Мы остановимся на СК, ассоциированной со СПИД.

Эпидемический (СПИД-ассоциированный) вариант СК является одним из часто встречающихся онкологических заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов. При отсутствии АРТ СК может возникнуть в среднем через 3–4 года после инфицирования.

В большинстве (82 %) случаев СК проявляется патологическим процессом на коже. Опухолевый процесс СК у больных ВИЧ-инфекцией в начальной фазе локализован, однако по мере прогрессирования СПИД стремительно приобретает генерализованный характер.

Клинически у 2/3 ВИЧ-инфицированных больных СК поражение кожи носит распространенный характер, у 61% пациентов имеет место генерализованное вовлечение в патологический процесс лимфатических узлов, а в 45 % случаев – поражение желудочно-кишечного тракта [11].

При ВИЧ-ассоциированной СК первичные опухолевые элементы могут локализоваться в любом месте и имеют вид небольших пятен, узелков, которые, постепенно сливаясь, образуют доступные пальпации опухолевые образования и узлы. До 10–15 % больных беспокоит появление высыпаний в области твердого и мягкого неба и корня языка, при изъязвлении которых появляется боль. Количество таких патологических элементов простирается от единиц до сотен. Средний размер – 3–4 см. При генерализованной форме СК развивается поражение лимфатических узлов, которое сопровождается лимфогенным отеком ног, наружных половых органов, лица. При прогрессировании СК наблюдается вовлечение в процесс внутренних органов, при этом пищеварительный тракт поражается примерно в 40 % случаев, органы дыхания – у 20–50 % пациентов. При вовлечении желудочно-кишечного тракта возможны желудочно-кишечные кровотечения, обтурационная кишечная непроходимость, экссудативная энтеропатия. При поражении глотки аналогичные изменения приводят к затруднению приема пищи, речевой функции и дыхания. При легочной форме СК пациентов

беспокоят бронхоспазм, кашель и прогрессирующая дыхательная недостаточность. Поражение мочеиспускательного и анального каналов может приводить к нарушению дефекации и мочеиспускания [11–13]. В литературе имеются описания случаев поражения предстательной железы, семенных пузырьков, яичек, мочевого пузыря, полового члена, мошонки. В опухолевый процесс могут вовлекаться также сердце, головной мозг, почки, надпочечники.

Основными клиническими признаками ВИЧ-ассоциированной СК, отличающими ее от классической СК, являются:

- а) развитие заболевания в молодом возрасте (в среднем в 35 лет);
- б) значительно более тяжелое, быстро прогрессирующее течение;
- в) распространенный характер кожных очагов поражения;
- г) склонность СК к быстрой генерализации с поражением слизистых оболочек полости рта и верхних дыхательных путей, лимфатических узлов и внутренних органов, особенно желудочно-кишечного тракта и легких;
- д) частое возникновение изолированных поражений слизистых оболочек и периферических лимфатических узлов;
- е) высокая летальность уже в ранние сроки после возникновения начальных проявлений заболевания (80% больных умирает в течение первых двух лет).

Стадирование ВИЧ-ассоциированной СК (система ACTG).

ВИЧ-ассоциированная СК имеет собственную систему стадирования.

Опухоль (T)	T0: Опухоль, ограниченная кожей и/или узлами, и/или минимальное поражение полости рта.
	T1: Связанный с опухолью отек или изъязвления, обширная СК полости рта, желудочно-кишечная СК или висцеральная СК (кроме узловых образований во внутренних органах).
Иммунная система (I)	I0: Количество CD4+ Т-клеток ≥ 150 /мкл
	I1: Количество CD4+ Т-клеток < 150 /мкл
Системные заболевания	S0: Отсутствие предшествующих симптомов ОИ, молочницы или В-симптомов*
	S1: Предшествующие ОИ, молочница, В-симптомы, индекс Карновского < 70 % или наличие других заболеваний, связанных с ВИЧ.

Для каждого фактора риска индексы «0» и «1» представляют высокий риск и низкий риск соответственно. В эпоху эффективной антиретровирусной терапии T1s1 представляет пациентов с низким риском, а T0s0, T0s1 или t1s0 представляют пациентов с высоким риском.

*Симптомы группы В характеризуются лихорадкой, ночным потоотделением и потерей массы тела более чем на 10%.

ACTG: группа клинических исследований СПИДа; KS: саркома Капоши; ОИ: оппортунистическая инфекция.

Одним из прогностических критериев тяжести клинического течения болезни при ВИЧ является уровень Т-лимфоцитов (CD4+ клеток, соотношение CD4/CD8). У ВИЧ-инфицированных с относительно высоким количеством CD4+ лимфоцитов СК развивается на протяжении длительного времени или может не прогрессировать вовсе. Быстрый рост опухоли начинается, когда количество лимфоцитов CD4+ клеток снижается до 200 /мкл и менее. Так, при уровне лимфоцитов CD4+ менее чем 200/мкл первые высыпания могут появиться на слизистой полости рта, что диктует, независимо от причины, необходимость тщательного осмотра ВИЧ-инфицированного пациента как врачом онкологом, так и врачом-инфекционистом (онконастороженность!) [14,15].

Морфологически выделяют ангиоматозный, фибробластический и смешанный варианты СК. В пятнистых элементах определяется увеличение числа дермальных сосудов, окруженных эндотелиальными клетками; в прилегающих участках – отложения гемосидерина и экстравазальные эритроциты с умеренным периваскулярным инфильтратом. В бляшках СК во всех структурах дермы выявляется выраженная сосудистая пролиферация. Характерным является наличие плотных тяжей и веретенообразных клеток между зазубренными сосудистыми клетками. В узлах больных СК определяются преимущественно веретеновидные клетки, участки ангиоматоза и плотные саркоматозные волокна. Инфильтрат состоит из лимфоцитов, гистиоцитов и плазмоцитов. Иммуногистохимически выявляется экспрессия сосудистых маркеров CD31, CD34 и лимфоидных клеток D2-40 (подопланин).

Инструментальные диагностические исследования

1. Осмотр под увеличением (дерматоскопия) элементов кожи, подозрительных относительно СК.

При дерматоскопии выявляются следующие дерматоскопические особенности: синевато-красноватая окраска (в 84 % поражений), «структура радуги» (36 %), чешуйчатая поверхность и маленькие коричневые глобулы (15 %). Разноцветная структура радуги – наиболее значимый дерматоскопический признак, обнаруживаемый поляризованным дерматоскопом. Структура радуги не наблюдается в других сосудистых опухолях.

2. Для исключения висцеральных проявлений СК выполняются эндоскопические исследования желудочно-кишечного тракта, бронхоскопия, рентгенография, МРТ, СКТ, ПЭТ/КТ.

Лечение

Методы терапии СК зависят от клинической формы заболевания, размера поражений и вовлечения в патологический процесс органов и систем.

1. Пациенты с ограниченными кожными проявлениями СК и отсутствием симптомов интоксикации могут наблюдаться при начале/продолжении/возобновлении АРТ. Ремиссия может наступить при эффективной АРТ, подавлении ВН и стабилизации иммунной системы.
2. Пациенты с симптоматическим локальным заболеванием (не диссеминированным) или с наличием грубых косметических изменений кожи должны получать для контроля заболевания минимальную по объему и наименее токсичную терапию. Небольшое количество циклов системной противоопухолевой лекарственной терапии, ограниченной, как правило, одним препаратом, может быть достаточным для больных, начинающих или возобновляющих АРТ.
3. Пациентам с выраженными симптомами кожных, висцеральных, узловых проявлений СК (высокая опухолевая нагрузка) следует назначать системную терапию с целью уменьшения или устранения симптомов интоксикации, лимфостаза или нарушений функций органов. Лечение обычно продолжается до неприемлемой токсичности или до достижения плато ответа; поддерживающая терапия после дополнительных 2-х циклов системной терапии после

достижения плато не рекомендуется. Если ответ является клинически приемлемым, пациентов можно наблюдать на фоне АРТ. В противном случае следует начать альтернативную терапию.

Несмотря на огромное количество работ, свидетельствующих в пользу центральной роли в патогенезе СК герпесвирусной инфекции, применение специфических антигерпетических препаратов неэффективно.

Существует несколько исследований, свидетельствующих о том, что ингибиторы протеазы ВИЧ, в частности, нелфинавир, обладают прямой анти-СК активностью в дополнение к антиретровирусной терапии [16]. Несколько исследований эффективности нелфинавира относительно СК и других солидных видов рака продолжаются, но результаты пока не обнародованы.

Если СК диагностируется у ВИЧ-инфицированных больных, которые ранее не получали антиретровирусную терапию (пациенты с ранней стадией заболевания, T0), то АРТ становится основным видом терапии СК. При этом специфические опухолевые изменения обычно уменьшаются на $\geq 50\%$ по размеру и/или количеству очагов в течение первых 6–12 мес. Таким образом, до 80 % больных СК в стадии T0, которые ранее не принимали/прекратили прием АРТ, не нуждаются в другом лечении, кроме продолжения АРТ в течение 10 лет. При раннем назначении АРТ, ее эффективности и хорошей приверженности возможно достижение не только стабилизации опухолевого процесса, но даже полной ремиссии СК. У пациентов с ВИЧ-ассоциированной СК, течение которой характеризуется как неуклонно прогрессирующее, а также при вовлечении внутренних органов, назначение АРТ необходимо комбинировать с цитотоксической химиотерапией [12].

В ряде случаев при назначении АРТ наблюдается прогрессирование СК. Это явление получило название синдрома восстановления иммунитета при СК (СК-IRIS – весьма лирическое название «радужная оболочка»). Он наблюдается у 10 % пациентов, впервые получающих АРТ. В подобных ситуациях АРТ не отменяется ни в коем случае, а для сдерживания прогрессирования назначается цитостатическая химиотерапия или иммуномодулирующие препараты на короткий период времени.

Характеристики воспалительного синдрома восстановления иммунитета (IRIS) при СК [17]:

1. IRIS характеризуется развитием после начала АРТ или парадоксальным обострением ранее существовавшей оппортунистической инфекции.
2. Обычно возникает в течение первых 3 месяцев после начала АРТ, но может возникнуть в любое другое время в процессе АРТ.
3. Клинические проявления включают в себя признаки прогрессирования СК: развитие новых очагов СК или увеличение уже существующих, увеличение размеров пораженных лимфатических узлов или усиление связанного с этим отека.
4. Клиническая картина «радужной оболочки» может быть трудно отличимой от истинного прогрессирования СК.
5. При подозрении на развитие IRIS консультация инфекциониста обязательна!

Критерии диагностики СК-IRIS

Наличие по меньшей мере одного основного и одного второстепенного критерия:

1. Основные критерии:
 - появление новых или расширение очагов СК и их последующая регрессия;
 - болезненность очагов поражения.
2. Второстепенные критерии:
 - снижение уровня РНК ВИЧ в плазме крови более чем на 1 логарифм (в 10 раз);
 - увеличение количества CD4+ клеток в крови в процессе АРТ.

Лечение СК-IRIS

1. Системная химиотерапия и симптоматическое лечение;
2. Продолжение АРТ (прекращение недопустимо);
3. Если пациент находится только на АРТ – симптоматическое лечение; рассмотреть возможность добавления системной химиотерапии;
4. Оценить целесообразность использования иммуномодулирующего препарата как варианта лечения СК, а также при развитии

- резистентности на фоне глюкокортикостероидов;
5. Если пациент находится на АРТ и химиотерапии – оптимизировать симптоматическое лечение;
 6. При развитии клинически значимого прогрессирования СК следует рассмотреть возможность изменения (эскалации) противоопухолевой лекарственной терапии;
 7. Избегать приема глюкокортикоидов, способных усугубить течение СК.

В лечении СК могут использоваться также средства местного воздействия – мази, содержащие цитостатики, близкофокусная рентгенотерапия. Более подробно остановимся на системном противоопухолевом лекарственном лечении [18].

Варианты системной терапии первой линии:

- предпочтительный режим: липосомальный доксорубин [19];
- другой рекомендуемый режим: паклитаксел [20].

Варианты системной химиотерапии второй линии (при рецидивирующей/ рефрактерной форме СК):

- если у пациента отмечается длительный ответ (≥ 3 месяцев) на системную терапию первой линии, необходимо провести реиндукцию с применением того же препарата или альтернативного (их всего два);
- при прогрессировании в более короткие сроки, включая прогрессирование на лечении (внимание – не спутать с IRIS!), предпочтительно назначение: Помалидомиада, Бортезомида, Гемцитабина, Леналидомида, Наб-паклитаксела, Винорелбина, Этопозида, Иматиниба.

Схемы ХТ первой линии

- Липосомальный доксорубин 20 мг/м² в/в каждые 2-3 недели;
- Паклитаксел 100 мг/м² в/в каждые 2 недели или 135 мг/м² в/в каждые 3 недели или 60 мг/м² в/в еженедельно.

Премедикация дексаметазоном может не потребоваться; при использовании его доза должна быть сведена к минимуму и адаптирована к потребностям пациента.

Предпочтительные режимы системной терапии для рецидивирующей/рефрактерной системной терапии

- Гемцитабин 1000 мг в/в каждые 2 недели;
- Винорельбин 30 мг/м² в/в каждые 2 недели;
- Этопозид 50 мг/сут перорально, 7 дней 14-дневного цикла. После 2-х циклов увеличить дозу до 100 мг/сут перорально в течение 7 дней 14-дневного цикла (при отсутствии токсичности выше 2 степени). Далее дозу можно увеличить до 150 мг/сут, а затем и до максимальной дозы 200 мг/сут в зависимости от переносимости;
- Иматиниб 400 мг/сут перорально.

Также могут назначаться:

- Валганцикловир – возможный вариант лечения, подавляет репликацию HHV-8. Препарат переносится лучше, чем фоскарнет, использование которого обсуждалось в 90-х годах, однако опубликованных данных относительно клинической эффективности при ВИЧ-ассоциированной СК до сих пор нет [21–23].
- Интерлейкин-12 – получен хороший ответ на терапию во II фазе клинических испытаний, в которых этот цитокин использовался в сочетании с липосомальным доксорубицином. Рандомизированные исследования не проводились. [24].
- Сиролимус (и эверолимус) – иммуносупрессивные препараты. Хорошие результаты достигнуты у больных с СК после трансплантации почек. Предполагается, что препарат угнетает ангиогенез посредством влияния на продукцию сосудистого эндотелиального фактора роста. При ВИЧ-ассоциированной СК достоверные данные отсутствуют [25, 26].
- Ретиноидные соединения (tretinoin, isotretinoin, acitretin) – ингибируют пролиферацию клеток СК. Проведены многочисленные исследования, показавшие, однако, весьма умеренную эффективность этих препаратов. [27].
- Сорафениб, матриксные металлопротеиназы (MMPs) [28, 29].

**Критерии ответа на лечение [NCCN Guidelines Version 1.2023
Kaposi Sarcoma]**

Критерии	Клинические признаки
Полная ремиссия	Отсутствие клинических признаков заболевания в течение 4-х недель после окончания лечения. При гистологическом исследовании биоптата пятен пигментации на коже опухолевые клетки не обнаруживаются. Отсутствие признаков опухолевого процесса при эндоскопическом исследовании внутренних органов, исходно пораженных СК.
Клиническая полная ремиссия	Отсутствие клинических признаков заболевания в течение последних 4-х недель после окончания лечения пациентов, которым не проводились биопсия и эндоскопическое исследование после достижения полной ремиссии.
Частичная ремиссия	Наличие одного или более определяемых элементов опухоли при отсутствии новых поражений кожи, внутренних органов, полости рта, уменьшение лимфогенного отека, уменьшение на 25 % и более в диаметре опухолевого элемента по двум размерам, измеряемого в процессе терапии: <ol style="list-style-type: none"> 1. Уменьшение на 50 % и более количества определяемых элементов опухолевого поражения кожи или внутренних органов в течение 1 мес. после лечения 2. Уменьшение на 50 % и более размеров определяемого опухолевого поражения согласно одному из трех критериев: <ol style="list-style-type: none"> a. уменьшение на 50 % и более 2-х размеров наибольшего определяемого опухолевого элемента; b. стабилизация роста не менее чем у 50 % и более определяемых элементов опухоли; c. преобразование 75 % и более узловых образований кожи в уплотнения.
Стабилизация заболевания	Получение ответа на терапию, который не соответствует представленным выше критериям.
Прогрессирование заболевания	<ol style="list-style-type: none"> 1. Увеличение на 25 % и более 2-х размеров определяемых элементов опухоли. 2. Появление новых элементов опухоли. 3. Признаки роста 25 % и более ранее стабильных элементов опухоли. 4. Появление нового или увеличение имеющегося СК-ассоциированного лимфогенного отека.

Подробное изложение ВИЧ-ассоциированной СК приведено для более полного понимания ее патогенеза, особенностей стадирования, клинического течения и лечения. В связи с отсутствием в нашей стране четких клинических рекомендаций данное руководство содержит наиболее полную информацию относительно этого заболевания.

Рак шейки матки

ВИЧ-инфицированные женщины имеют 3–6-кратный риск заболеть раком шейки матки (РШМ) по сравнению с не инфицированными [30]. Такое повышение уровня риска связано, прежде всего, с крайне высокой частотой коинфицирования папилломавирусом человека (ВПЧ) [31, 32].

На долю РШМ приходится 1 % среди всех ЗНО при ВИЧ по данным американских коллег и 5,5 % – согласно результатам единственного российского исследования [33–35].

Относительно невысокий уровень заболеваемости РШМ обусловлен преобладанием в популяции ВИЧ-инфицированных мужчин. К сожалению, специальных программ скрининга РШМ для популяции ВИЧ-инфицированных к настоящему времени не разработано.

Заболевание относится к ВАО и представляет значительную социальную и медицинскую проблему для развивающихся стран с высокой частотой распространения ВИЧ и отсутствием доступности АРТ. Известно, что назначение эффективной АРТ предотвращает прогрессирование интраэпителиальной неоплазии в инвазивный РШМ.

По данным одного южноафриканского исследования, медиана уровня CD4+ клеток ко времени установления диагноза РШМ составила 397 кл/мкл. В этом же исследовании сообщалось о худшем онкологическом прогнозе у больных ВИЧ-ассоциированным РШМ в отличие от неинфицированных женщин, что связано, прежде всего, с отсутствием адекватной сопроводительной терапии. Прогноз зависел также от глубины иммуносупрессии. В развитых странах показатели выживаемости в этих категориях пациентов не различались [36].

Больные ВИЧ-ассоциированным РШМ должны получать лечение в соответствии с клиническими рекомендациями для не инфицированных ВИЧ пациенток. ВИЧ-статус не должен быть лимитирующим фактором для проведения всего комплекса противоопухолевого лечения,

рекомендованного в соответствии со стадией заболевания, в том числе для проведения химиолучевого лечения [37]. Безопасность последнего доказана результатами нескольких африканских исследований.

Следует помнить:

- перед началом противоопухолевого лечения пациентка должна быть консультирована специалистом по ВИЧ-инфекции. Прерывание АРТ недопустимо! Учет межлекарственных взаимодействий необходим не только при назначении противоопухолевого лекарственного лечения, но и при назначении сопроводительной терапии;
- пациентки с ВИЧ-ассоциированным РШМ должны быть консультированы колопроктологом и дополнительно обследованы относительно другого ЗНО – рака анального канала;
- низкий соматический статус пациентки ко времени установления диагноза может быть связан с причинами, не относящимися к онкологическому процессу;
- обязательны профилактика и мониторинг инфекционных осложнений, прежде всего оппортунистических инфекций;
- при обнаружении тазовой лимфаденопатии, в том числе метаболически активной (по данным ПЭТ/КТ), необходимо проведение биопсии, поскольку высока вероятность неопухолевого (связанного с ВИЧ-инфекцией) процесса в лимфатических узлах.

Немелкоклеточный рак легкого

Доля немелкоклеточного рака легких (НМРЛ) среди всех ЗНО при ВИЧ составляет, по данным зарубежных коллег, 11 % [38]. Российское исследование сообщает о 7,2 % частоте. Однако среди причин смерти ВИЧ-инфицированных, обусловленной ЗНО, НМРЛ в Российской Федерации достигает 19 %. Риск развития НМРЛ среди ВИЧ-инфицированных превышает общепопуляционный в 2–5 раз. Обусловленный ВИЧ-инфекцией НМРЛ развивается в значительно более раннем, чем в популяции в целом, возрасте, что диктует необходимость более раннего начала скрининга. В настоящее время этот вопрос обсуждается.

Среди причин развития НМРЛ при ВИЧ-инфекции гораздо большее влияние на развитие опухолевого процесса, по сравнению с обычной

популяцией, оказывают уровень иммуносупрессии и курение. У ВИЧ-инфицированных чаще встречается и аденокардиома легкого [39, 40].

Прогноз у больных НМРЛ на фоне ВИЧ существенно хуже, чем в общей популяции, что связано как с сопутствующей коморбидностью пациентов, так и с тем, что у 80 % пациентов имеется ко времени установления диагноза запущенный опухолевый процесс.

Больные НМРЛ на фоне ВИЧ должны получать лечение в соответствии с клиническими рекомендациями для неинфицированных больных НМРЛ. ВИЧ-статус не является лимитирующим фактором для проведения всего комплекса противоопухолевого лечения, рекомендованного в соответствии со стадией, иммуноморфологическим вариантом опухоли и ее молекулярно-биологическими характеристиками. Особенности использования ингибиторов контрольных точек иммунитета, ингибиторов тирозинкиназ изложена в отдельной главе настоящего издания.

Следует помнить:

- перед началом противоопухолевого лечения пациент должен быть консультирован специалистом по ВИЧ-инфекции. Прерывание АРТ недопустимо! Учет межлекарственных взаимодействий необходим не только при назначении противоопухолевого лекарственного лечения, но и сопроводительной терапии;
- низкий функциональный статус пациента ко времени установления диагноза может быть связан с причинами, не относящимися к опухолевому процессу;
- профилактика и мониторинг инфекционных осложнений, в первую очередь, оппортунистических инфекций, обязательны;
- при обнаружении лимфаденопатии, в том числе метаболически активной (по данным ПЭТ/КТ), необходимо проведение биопсии, так как существует вероятность неопухолевого (связанного с ВИЧ-инфекцией) процесса в лимфатических узлах, в том числе в характерных зонах метастазирования НМРЛ;
- на всех этапах лечения и наблюдения пациентов с НМРЛ на фоне ВИЧ следует помнить, что у ВИЧ-инфицированных могут наблюдаться очаговые изменения в легких, не связанные со злокачественным процессом (гранулемы, туберкулез, оппортунистические инфекции). Проведение дифференциальной диагностики на основании рентгенологических данных возможно далеко

- не всегда. Необходимо обсуждение обнаруженных изменений со специалистом по ВИЧ-инфекции – дополнительные методы диагностики и возможное лечение должны быть обсуждены до проведения биопсии. Особое внимание должно уделяться пациентам, в анамнезе которых была СК, так как выполнение биопсии очага в легком сопряжено со значительным риском развития легочного кровотечения в случае, если он соответствует СК;
- при подозрении на метастатическое поражение головного мозга у больного НМРЛ на фоне ВИЧ нужно помнить о возможности развития неопухолевого процесса (токсоплазмоз) или первичной лимфомы ЦНС, особенно на фоне глубокой иммуносупрессии.

Рак анального канала

Риск развития этой опухоли у ВИЧ-инфицированных превышает общепопуляционный в 25–35 раз. Это заболевание является одним из наиболее распространенных ВНАО: на долю рака анального канала приходится около 10 % случаев. В группах однополых сексуальных отношений частота развития этой патологии еще выше – 1 на 1 000 человек. Недаром авторами одной австралийской работы рак анального канала образно сравнивается с «слоном в комнате, требующим немедленного внимания».

Патогенез заболевания связан с ВПЧ. К предрасполагающим факторам относят иммуносупрессию, пассивный однополый или разнополый анальный половой акт, курение [41]. В качестве скрининговой программы для ВИЧ-инфицированных пациентов рекомендовано ежегодное обследование у колопроктолога. Раннее начало АРТ и ее эффективность позволяют значительно снизить переход анальной внутриэпителиальной неоплазии высокой степени злокачественности в рак анального канала.

По данным различных исследователей, прогноз рака анального канала при ВИЧ-инфекции хуже, по другим данным – не отличается от общепопуляционного риска. Больные раком анального канала на фоне ВИЧ должны получать лечение в соответствии с разработанными клиническими рекомендациями для неинфицированных пациентов. ВИЧ-статус не должен быть лимитирующим фактором для проведения всего комплекса противоопухолевого лечения [41, 42].

Следует помнить:

- перед началом противоопухолевого лечения пациент должен быть консультирован специалистом по ВИЧ-инфекции. Прерывание АРТ недопустимо! Учет межлекарственных взаимодействий необходим при назначении не только противоопухолевого лекарственного лечения, но и сопроводительной терапии;
- женщины, больные раком анального канала на фоне ВИЧ, должны быть консультированы онкогинекологом и дополнительно обследованы относительно возможных других ЗНО – РШМ, рака вульвы и рака влагалища;
- низкий соматический статус пациента ко времени установления диагноза может быть связан с причинами, не относящимися к опухолевому процессу;
- профилактика и мониторинг инфекционных осложнений, прежде всего оппортунистических инфекций, обязательна;
- при обнаружении тазовой/пахово-подвздошной лимфаденопатии, в том числе метаболически активной по данным ПЭТ/КТ, необходимо проведение биопсии вследствие высокой вероятности наличия в лимфатических узлах неопухолевого (связанного с ВИЧ-инфекцией) процесса.

Опухоли головы и шеи

По данным как зарубежных, так и отечественных исследователей на долю этих опухолей приходится 4 % всей известной онкологической патологии среди ВИЧ-инфицированных. Для пациентов этой категории характерна более высокая частота опухолей головы и шеи (ОГШ) по сравнению с общепопуляционной, в том числе для отдельных вариантов опухолей слюнных желез (низкодифференцированная аденокарцинома, ассоциированная с ВЭБ, плоскоклеточный рак слюнной железы). Среди причин смерти больных ЗНО на фоне ВИЧ ОГШ составляют 5 %.

В патогенезе развития ОГШ на фоне ВИЧ, помимо коинфицирования онкогенными вирусами (ВЭБ, ВПЧ, вирус карциномы Меркеля), отмечают длительную иммуносупрессию любой выраженности, курение и злоупотребление алкоголем. Другими потенциальными канцерогенными факторами, связанными с плоскоклеточным раком полости рта на фоне ВИЧ, являются употребление марихуаны, сифилис, дефицит

железа и кандидоз полости рта; для плоскоклеточного рака конъюнктивы (заболевание, редко встречающееся в обычной популяции), рака губы и для карциномы Меркеля – воздействие ультрафиолетового излучения.

У ВИЧ-инфицированных ОГШ развиваются в более раннем возрасте, характеризуются более агрессивным течением и худшим онкологическим прогнозом [43, 44].

Больные ОГШ на фоне ВИЧ должны получать лечение в соответствии с клиническими рекомендациями, разработанными для больных ОГШ без ВИЧ. Наличие ВИЧ не должно быть лимитирующим фактором для проведения всего комплекса противоопухолевого лечения, рекомендованного в соответствии со стадией, иммуноморфологическим вариантом опухоли и ее молекулярно-биологическими характеристиками. При проведении лучевого или химиолучевого лечения больных ОГШ на фоне ВИЧ отмечается более высокая частота и степень выраженности лучевых реакций. Особенности использования ингибиторов иммунных контрольных точек, противоопухолевых МКА изложены в отдельной главе настоящего издания.

Важно помнить:

- перед началом противоопухолевого лечения пациент должен быть консультирован специалистом по ВИЧ-инфекции. Прерывание АРТ недопустимо! Учет межлекарственных взаимодействий необходим при назначении не только противоопухолевого лекарственного лечения, но и сопроводительной терапии;
- низкий соматический статус пациента ко времени установления диагноза может быть обусловлен причинами, не относящимися к опухолевому процессу;
- профилактика и мониторинг инфекционных осложнений, в первую очередь, оппортунистических инфекций, обязательна;
- при обнаружении лимфаденопатии, в том числе метаболически активной (по данным ПЭТ/КТ), необходимо проведение биопсии в связи с высокой вероятностью наличия в лимфатических узлах не опухолевого (связанного с ВИЧ-инфекцией) процесса;
- у больных ОГШ часто имеются нарушения питания через рот. В подобной ситуации оптимально использование жидких форм АРТ или таблеток, для которых допустимо измельчение, а также капсул, если в инструкции к препарату оговорена возможность раскрытия капсулы и приема внутрь только порошка.

Гепатоцеллюлярный рак

Доля гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) среди всех ЗНО в группе ВИЧ-инфицированных пациентов составляет 5 %. ГЦР является причиной смерти в 4 % случаев смертей вследствие онкологических заболеваний, относящихся к ВНАО. Основной причиной возникновения ГЦР является коинфицирование вирусами гепатитов В и С (одним или обоими одновременно), приводящих к развитию цирроза печени, а также злоупотребление алкоголем. Некоторыми авторами отмечена связь с выраженной иммуносупрессией. Обсуждается и роль в патогенезе опухоли как самого ВИЧ, так и препаратов АРТ. В целом, больные ГЦР на фоне ВИЧ на 10 лет моложе не инфицированных ВИЧ (средний возраст – 36 лет), течение опухолевого процесса более агрессивное, прогноз значительно хуже [45, 46].

Больные ГЦР и ВИЧ должны получать лечение в соответствии с разработанными клиническими рекомендациями для пациентов без ВИЧ. Инфицирование ВИЧ не должно быть лимитирующим фактором для проведения всего комплекса противоопухолевого лечения. Особенности применения противоопухолевых МКА и ингибиторов тирозинкиназ изложены в следующей главе.

Важно помнить:

- перед началом противоопухолевого лечения пациент должен быть консультирован специалистом по ВИЧ-инфекции. Прерывание АРТ недопустимо! Учет межлекарственных взаимодействий необходим при назначении не только противоопухолевого лекарственного лечения, но и сопроводительной терапии;
- низкий соматический статус пациента ко времени установления диагноза опухолевого заболевания может быть связан и с причинами, не относящимися к онкологическому процессу;
- профилактика и мониторинг инфекционных осложнений, в первую очередь, оппортунистических инфекций, обязательны;
- при обнаружении лимфаденопатии, в том числе метаболически активной (по данным ПЭТ/КТ), необходимо проведение биопсии в связи с высокой вероятностью наличия в лимфатических узлах не опухолевого (связанного с ВИЧ-инфекцией) процесса.

Наблюдение за пациентами, завершившими противоопухолевое лечение, осуществляется в соответствии с графиком и планом, разработанным для больных злокачественными новообразованиями соответствующих локализаций. Следует отметить, что данная группа пациентов нуждается в одновременном наблюдении врача-онколога и специалиста по ВИЧ на протяжении всей жизни, поскольку потеря контроля за ВИЧ может способствовать развитию рецидива/прогрессирования ранее установленного ЗНО. Кроме того, риск развития вторых опухолей у таких пациентов остается высоким.

Список литературы

1. Kaposi M. Idiopathisches multiples Pigmentsarkom der Haut. Arch. Dermatol. Syph. 1872; 4: 265–272.
2. Beral V, Peterman TA, Berkelman RL, Jaffe HW. Kaposi's sarcoma among persons with AIDS: a sexually transmitted infection? Lancet. 1990; 335 (8682): 123–128. doi: 10.1016/0140-6736(90)90001-I.
3. 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): 1645–1654. doi: 10.1097/01.aids.0000238411.75324.59. PMID: 16868446.
4. Engels EA, Biggar RJ, Hall HI, et al. Cancer risk in people infected with human immunodeficiency Virus in the United States. Int J Cancer. 2008; 123 (1): 187–194. doi: 10.1002/ijc.23487.
5. Ablashi DV, Chatlynne LG, Whitman JE Jr, Cesarman E. Spectrum of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus, or human herpesvirus 8, diseases. Clin Microbiol Rev. 2002; 15 (3): 439–464. doi: 10.1128/CMR.15.3.439-464.2002. PMID: 12097251; PMCID: PMC118087.
6. Douglas JL, Gustin JK, Moses AV. et al. Kaposi Sarcoma Pathogenesis: A Triad of Viral Infection, Oncogenesis and Chronic Inflammation. Transl Biomed. 2010;1(2):172. PMID: 23082307; PMCID: PMC3472629.

7. Pyakurel P, Pak F, Mwakigonja AR, et al. KSHV/HHV-8 and HIV infection in Kaposi's sarcoma development. *Infect Agent Cancer*. 2007; 2:4. doi: 10.1186/1750-9378-2-4. PMID: 17270056; PMCID: PMC1800836.
8. Dittmer DP, Damania B. Kaposi sarcoma-associated herpesvirus: immunobiology, oncogenesis, and therapy. *J Clin Invest*. 2016; 126 (9): 3165–3175. doi: 10.1172/JCI84418. PMID: 27584730.
9. Feller L, Wood NH, Lemmer J. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007; 104 (4): 521–529. doi: 10.1016/j.tripleo.2006.08.015. PMID: 17142074.
10. Krown SE, Lee JY, Dittmer DP. More on HIV-associated Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med*. 2008; 358 (5): 535–536; author reply 536. doi: 10.1056/NEJMc072994. PMID: 18234764
11. Attia S, Dezube BJ, Torrealba JR, et al. AIDS-Related Kaposi's Sarcoma of the Gastrointestinal Tract. *J Clin Oncol*. 2010; 28 (16): e250–e251. doi: 10.1200/jco.2009.26.5868.
12. Lebbe C, Garbe C, Stratigos AJ, et al. Diagnosis and treatment of Kaposi's sarcoma: European consensus-based interdisciplinary guideline (EDF/EADO/EORTC). *Eur J Cancer*. 2019; 114: 117–127. doi: 10.1016/j.ejca.2018.12.036. PMID: 31096150.
13. Epelbaum O, Go R, Patel G, Braman S. Pulmonary Kaposi's Sarcoma and Its Complications in the HAART Era: A Contemporary Case-Based Review. *Lung*. 2016; 194 (1): 163–169. doi:10.1007/s00408-015-9830-7.
14. Lodi S, Guiguet M, Costagliola D, et al. Kaposi sarcoma incidence and survival among HIV-infected homosexual men after HIV seroconversion. *J Natl Cancer Inst*. 2010; 102 (11): 784–792. doi: 10.1093/jnci/djq134. PMID: 20442214.
15. Osmond DH, Buchbinder S, Cheng A, et al. Prevalence of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection in homosexual men at beginning of and during the HIV epidemic. *JAMA*. 2002; 287 (2): 221–225. doi: 10.1001/jama.287.2.221.
16. Li M, Smith BJ, Lee J, et al. Nelfinavir inhibition of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus protein expression and capsid assembly. *Infect Agent Cancer*. 2024; 19 (1): 7. doi: 10.1186/s13027-024-00566-7. PMID: 38439055.

17. Abdeljaleel F, Azar J, Ayasa LA, Rabaia D. Kaposi sarcoma-induced immune reconstitution syndrome: a case report. *Ann Med Surg (Lond)*. 2024; 86 (4): 2242–2247. doi: 10.1097/MS9.0000000000001842. eCollection 2024 Apr. PMID: 38576974
18. Ramaswami R, Lurain K, Yarchoan R. Oncologic Treatment of HIV-Associated Kaposi Sarcoma 40 Years on. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2022; 40 (3): 294–306. doi: 10.1200/jco.21.02040. PMID: 34890242; PMCID: PMC87.
19. Stewart S, Jablonowski H, Goebel FD, et al. Randomized comparative trial of pegylated liposomal doxorubicin versus bleomycin and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. International Pegylated Liposomal Doxorubicin Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16 (2): 683–691. doi: 10.1200/JCO.1998.16.2.683.
20. Ismail U, Killeen RB. Taxane Toxicity. 2023 Mar 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. PMID: 36943973.
21. Mocroft A, Youle M, Gazzard B, et al. Anti-herpesvirus treatment and risk of Kaposi's sarcoma in HIV infection. Royal Free/Chelsea and Westminster Hospitals Collaborative Group. *AIDS*. 1996; 10 (10): 1101–1105.
22. Glesby MJ, Hoover DR, Weng S, et al. Use of antiherpes drugs and the risk of Kaposi's sarcoma: data from the Multicenter AIDS Cohort Study. *J Infect Dis* 1996; 173 (6): 1477–1480. doi: 10.1093/infdis/173.6.1477.
23. Martin DF, Kuppermann BD, Wolitz RA, et al. Oral ganciclovir for patients with cytomegalovirus retinitis treated with a ganciclovir implant. Roche Ganciclovir Study Group. *N Engl J Med*. 1999; 340 (14): 1063–1070. doi: 10.1056/NEJM199904083401402. PMID: 10194235
24. Little RF, Aleman K, Kumar P et al. Phase 2 study of pegylated liposomal doxorubicin in combination with interleukin-12 for AIDS-related Kaposi sarcoma. *Blood*. 2007; 110 (13): 4165–4171. doi: 10.1182/blood-2007-06-097568. PMID: 17846226; PMCID: PMC2234790.
25. Stallone G, Schena A, Infante B, et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med*. 2005;352 (13): 1317–1323. doi: 10.1056/NEJMoa042831. PMID: 15800227.

26. Krown SE, Roy D, Lee JY, et al. Rapamycin with antiretroviral therapy in AIDS-associated Kaposi sarcoma: an AIDS Malignancy Consortium study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012; 59 (5): 447-454. doi: 10.1097/QAI.0b013e31823e7884.
27. Ramchatesingh B, Martinez Villarreal A, et al. The Use of Retinoids for the Prevention and Treatment of Skin Cancers: An Updated Review. *Int J Mol Sci*. 2022; 23 (20): 12622. doi: 10.3390/ijms232012622. PMID: 36293471.
28. Uldrick TS, Gonçalves PH, Wyvill KM et al. A Phase Ib Study of Sorafenib (BAY 43-9006) in Patients with Kaposi Sarcoma. *Oncologist*. 2017; 22 (5): 505–549. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0486. PMID: 28341759; PMCID: PMC5423501.
29. Pantanowitz L, Dezube BJ, Hernandez-Barrantes S, et al. Matrix metalloproteinases in the progression and regression of Kaposi's sarcoma. *J Cutan Pathol*. 2006; 33 (12): 793–798. doi: 10.1111/j.1600-0560.2006.00567.x. PMID: 17177939.
30. Yirsaw AN, Nigusie A, Andualem F, et al. Cervical cancer screening utilization and associated factors among women living with HIV in Ethiopia, 2024: systematic review and meta-analysis. *BMC Womens Health*. 2024; 24 (1): 521. doi: 10.1186/s12905-024-03362-y. PMID: 39300442.
31. Houlihan CF, Larke NL, Watson-Jones D. et al. Human papillomavirus infection and increased risk of HIV acquisition. A systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2012; 26 (17): 2211–2222. doi: 10.1097/QAD.0b013e328358d908.
32. Chen YC, Li CY, Liu HY, et al. Effect of antiretroviral therapy on the incidence of cervical neoplasia among HIV-infected women: a population-based cohort study in Taiwan. *AIDS*. 2014; 28 (5): 709–715. doi: 10.1097/QAD.000000000000132. PMID: 24326354.
33. Shiels MS, Cole SR, Kirk GD. et al. A meta-analysis of the incidence of non-AIDS cancers in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009; 52 (5): 611–622. doi: 10.1097/QAI.0b013e3181b327ca. PMID: 19770804; PMCID: PMC2790038.
34. Robbins HA, Pfeiffer RM, Shiels MS. et al. Excess cancers among HIV-infected people in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 2015; 107 (4): dju503. doi: 10.1093/jnci/dju503. PMID: 25663691; PMCID: PMC4334816.

35. Бердичевский ВБ, Быкова ИН, Соколова ЕВ, и др. Ситуация по ВИЧ-инфекции в Российской Федерации. *Терапевтический архив*. 2013; 85 (11): 10–15.
36. Menon S, Rossi R, Zdraveska N, et al. Associations between highly active antiretroviral therapy and the presence of HPV, premalignant and malignant cervical lesions in sub-Saharan Africa, a systematic review: current evidence and directions for future research. *BMJ Open*. 2017; 7 (8): e015123. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015123. PMID: 28780541; PMCID: PMC5724112.
37. Ntekim A, Campbell O, Rothenbacher D. Optimal management of cervical cancer in HIV-positive patients: a systematic review. *Cancer Med*. 2015; 4 (9): 1381–1393. doi: 10.1002/cam4.485. PMID: 26136407; PMCID: PMC4567023.
38. Sigel K, Wisnivesky J, Crothers K, et al. Immunological and infectious risk factors for lung cancer in US veterans with HIV: a longitudinal cohort study. *Lancet HIV*. 2017; 4 (2): e67-e73. doi: 10.1016/S2352-3018(16)30215-6. Epub 2016 Dec 2. PMID: 27916584; PMCID: PMC5444465.
39. Cali Daylan AE, Maia CM, Attarian S, et al. HIV Associated Lung Cancer: Unique Clinicopathologic Features and Immune Biomarkers Impacting Lung Cancer Screening and Management. *Clin Lung Cancer*. 2024; 25 (2): 159-167. doi: 10.1016/j.clc.2023.12.002. PMID: 38158315.
40. Berman R, van Blydenstein A, Graham A. A comparison of lung cancer in HIV-positive and HIV-negative populations. *Afr J Thorac Crit Care Med*. 2022; 28 (2): 10.7196/AJTCCM.2022.v28i2.162. doi: 10.7196/AJTCCM.2022.v28i2.162. eCollection 2022. PMID: 3599134.
41. Llibre JM, Revollo B, Aceiton J, et al. Identifying risk factors for anal cancer in people with HIV in Spain: a multicentre retrospective cohort study nested in the PISCIS cohort. *Lancet HIV*. 2024; 11 (9): e598-e606. doi: 10.1016/S2352-3018(24)00174-7. PMID: 39102835.
42. Bryant AK, Huynh-Le MP, Simpson DR, et al. Association of HIV Status With Outcomes of Anal Squamous Cell Carcinoma in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *JAMA Oncol*. 2018; 4 (1): 120–122. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.2844. PMID: 28975226; PMCID: PMC5833643.

43. Purgina B, Pantanowitz L, Seethala RR. A Review of Carcinomas Arising in the Head and Neck Region in HIV-Positive Patients. *Patholog Res Int*. 2011; 2011:469150. doi: 10.4061/2011/469150. PMID: 21660273; PMCID: PMC3108450.
44. Vangipuram R, Tying SK. AIDS-Associated Malignancies. *Cancer Treat Res*. 2019; 177: 1–21. doi: 10.1007/978-3-030-03502-0_1. PMID: 30523619.
45. Mehershanhi S, Haider A, Kandhi S. et al. Prevalence of Hepatocellular Carcinoma in HIV Patients Co-infected or Triple Infected With Hepatitis B and Hepatitis C in a Community Hospital in South Bronx. *Cureus*. 2022; 14 (6): e26089. doi: 10.7759/cureus.26089. PMID: 35875299; PMCID: PMC9295826.
46. Marcon PDS, Tovo CV, Kliemann DA. et al. Incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease due to hepatitis B or C and coinfecting with the human immunodeficiency virus: A retrospective cohort study. *World J Gastroenterol*. 2018; 24 (5): 613-622. doi: 10.3748/wjg.v24.i5.613. PMID: 29434450; PMCID: PMC5799862.

Глава 4. МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА, ИММУНОКОНЪЮГАТЫ И ИНГИБИТОРЫ ТИРОЗИНКИНАЗ ПРИ ВИЧ

Проведение противоопухолевого лечения у пациентов с ЗНО на фоне ВИЧ представляет определенные сложности, однако многочисленные работы подтверждают тот факт, что полноценное противоопухолевое лечение – это единственный путь, позволяющий приблизить результаты лечения ВИЧ-инфицированных онкологических больных к результатам лечения пациентов без ВИЧ.

Заслуживает внимания то обстоятельство, что, независимо от страны проживания, многие пациенты либо получают неадекватное противоопухолевое лечение, либо не получают его вообще [1]. Проблема осложняется отсутствием единых клинических рекомендаций и алгоритмов действия в ситуациях, когда у больного имеется сочетание двух смертельно опасных заболеваний, а отсутствие необходимых знаний у онкологов и четко организованной системы взаимодействия между онкологом и инфекционистом порождают неуверенность и страх перед развитием непредсказуемых осложнений противоопухолевого лечения. Еще более сложной проблемой для онкологов становится использование современных таргетных препаратов. Пациенты с ВИЧ традиционно исключаются из клинических исследований новых препаратов, и мировой опыт основан, как правило, на небольших описательных работах, касающихся оценки безопасности и эффективности их назначения больным с ВИЧ [2].

Ритуксимаб

Победное шествие противоопухолевых антител – новых лекарственных препаратов, специфичных для определенного антигена на опухолевой клетке или клетке микроокружения опухоли, началось в 1997 г., когда был одобрен к применению первый препарат – анти-CD20 моноклональное антитело (МКА), ритуксимаб [3]. Клинический эффект от применения этого МКА при В-клеточных НХЛ и хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ) был настолько впечатляющим, что лекарственное лечение лимфом после начала его применения называют «эрой Ритуксимаба» [4]. Однако, как и у всякой медали, у ритуксимаба есть и обратная сторона – анти-CD20 терапия ухудшает состояние как гуморального, так и клеточного иммунитета [5].

С начала 2000-х годов стали появляться публикации о применении ритуксимаба и у ВИЧ-инфицированных больных НХЛ. Первые публикации носили негативный характер – исследователи отмечали отрицательное влияние добавления МКА к стандартной терапии. За счёт большей частоты инфекционных осложнений показатели выживаемости оказались одинаковыми, нивелируя преимущество ритуксимаба [6]. Однако к середине 2000-х годов было опубликовано исследование, в котором сообщалось, что для улучшения результатов лечения ВИЧ-инфицированных больных НХЛ, в частности, с целью снижения частоты развития инфекционных осложнений, связанных с использованием ритуксимаба, необходимо профилактическое назначение противомикробных препаратов. Чуть позже французские авторы также опубликовали оптимистичные результаты применения у ВИЧ-инфицированных пациентов с НХЛ иммунохимиотерапии [7]. Каковы же причины существенных различий в результатах лечения ритуксимабом в разные периоды?

Ответ на этот вопрос был получен, когда исследователи ретроспективно свели воедино результаты лечения более чем 1,5 тыс. ВИЧ-инфицированных больных НХЛ. Оказалось, что причинами ранних неудач явились отсутствие назначения АРТ и профилактики инфекционных осложнений. Кроме того, анализ такой массивной информационной базы данных достоверно показал, что результаты лечения больных В-клеточными НХЛ на фоне ВИЧ с добавлением ритуксимаба оказались более успешными [8].

Еще одно заболевание, наблюдаемое при обусловленной ВИЧ иммуносупрессии, – мультицентрическая БК [9]. Патогенез этой болезни, как было сообщено выше, связан с вирусом герпеса человека 8-го типа (HHV-8); этот же вирус ассоциирован с развитием СК [10]. В лечении мБК у ВИЧ-инфицированных пациентов успешно используется ритуксимаб [11]. При этом в ряде работ отмечено, что назначение ритуксимаба достоверно снижает риск развития НХЛ, ассоциированных с ВИЧ [12]. Доказательством некоего противовирусного действия ритуксимаба в отношении HHV-8 является и тот факт, что при его назначении неинфицированным ВИЧ-пациентам с БК или СК в анамнезе, рецидивов/прогрессирования последних не наблюдалось [13].

В последнее время появляются публикации о возможном противовирусном действии МКА на сам ВИЧ. В основе этих исследований лежат результаты изучения иммунологических характеристик Т-лимфоцитов, являющихся резервуаром для ВИЧ. По мнению исследователей, противовирусный эффект ритуксимаба обусловлен незначительной экспрессией на мембране инфицированных CD4+ лимфоцитов антигена CD20 [14].

До сих пор отсутствуют данные по использованию других анти-CD20 МКА, однако можно экстраполировать опыт использования ритуксимаба, применение которого должно сопровождаться профилактикой и тщательным мониторингом инфекционных осложнений (особенно при экстремально низком уровне CD4+ клеток) [15]. Непрерывный прием АРТ и обусловленный этим контроль активности ВИЧ позволят сделать применение анти-CD20 МКА безопасным [16].

Другие антитела, иммуноконъюгаты

Еще одним МКА, имеющим многочисленные показания к применению в онкологии, является бевацизумаб – анти-VEGF МКА. Препарат обладает антиангиогенным действием на сосуды опухоли, имеющие структурные и функциональные отличия от нормальных сосудов [17]. Помимо этого, препарат оказывает прямое и опосредованное противоопухолевое действие – подавление роста опухоли, усиление апоптоза клеток, противоопухолевой защиты организма, повышение чувствительности к химиотерапии, лучевой терапии [18].

Имеется опыт применения бевацизумаба у ВИЧ-инфицированных пациентов с СК. В исследование включались больные, ранее многократно получавшие различные варианты противоопухолевого лечения. У 19 % этих пациентов была отмечена полная ремиссия, еще у 12 % установлен частичный ответ, у 56% достигнута стабилизация опухоли. У одного пациента было отмечено полное разрешение двустороннего опухолевого плеврита, требовавшего постоянной эвакуации экссудата [19]. На основании полученных результатов в настоящее время иницированы исследования как монотерапии, так и совместного применения бевацизумаба с химиотерапией у больных ВИЧ-ассоциированной СК на ранних этапах ее лечения.

Анти-EGFR МКА также обладают антиангиогенным и прямым противоопухолевым действием и довольно широко применяются у онкологических пациентов, страдающих различными ЗНО. В доступной литературе обнаружено лишь одно исследование, посвященное использованию препарата цетуксимаб в составе химиолучевой терапии рака анального канала у ВИЧ-инфицированных пациентов. Получены обнадеживающие результаты, хотя токсичность проведенного лечения оказалась довольно высокой [20].

В целом следует отметить довольно малое количество исследований, посвященных применению МКА при ЗНО у ВИЧ-инфицированных пациентов. По многим противоопухолевым МКА (например, трастузумаб, пертузумаб) исследования в когорте ВИЧ-инфицированных онкологических больных вообще отсутствуют.

Противоопухолевые моноклональные антитела не вступают в межлекарственные взаимодействия с АРТ [21]. По данным опыта МРНЦ им. А.Ф. Цыба применение их у пациентов с ВИЧ безопасно и также эффективно. Однако следует учитывать особенности самих ВИЧ-инфицированных больных, лечение которых с применением анти-CD20 МКА должно сопровождаться профилактикой и мониторингом инфекционных осложнений, более тщательным мониторингом состояния ССС при назначении анти-Нер2 терапии и т.д.

Революционные препараты из группы ингибиторов контрольных точек иммунного ответа стремительно вошли в повседневную жизнь онколога. Высокая эффективность и приемлемый профиль токсичности позволяют использовать их даже у соматически

ослабленных и отягощенных сопутствующей патологией онкологических пациентов.

Начиная с 2015 г., стали появляться исследования, посвященные применению иммуноонкологических препаратов и у ВИЧ-положительных пациентов. В настоящее время получены доказательства эффективности и безопасности их применения при ВИЧ [22,23]. Так, препарат ниволумаб был исследован у ВИЧ-инфицированных больных раком анального канала, показав удовлетворительный профиль токсичности [24]. В результате многоцентрового американского исследования применения ниволумаба и пембролизумаба у 23 больных ЛХ на фоне ВИЧ авторы констатировали удовлетворительную безопасность и хорошую эффективность лечения [25].

Опубликовано еще одно ретроспективное исследование, в котором авторы обратили внимание на довольно большое количество зафиксированных нежелательных «иммуноопосредованных» явлений – около 40%. Исследователи предположили, что причиной этого являются аутоиммунные процессы, связанные с ВИЧ, скрыто протекающие до начала применения ингибиторов контрольных точек иммунитета, клиническую манифестацию которых связали с действием именно этих препаратов [26]. Однако в дальнейшем этот феномен получил название KIRS (HIV-8-ассоциированный воспалительный синдром). Вероятность его развития также должна быть учтена при назначении иммуноонкологических МКА. Эти препараты назначаются с осторожностью при наличии в анамнезе туберкулеза из-за опасности реактивации инфекции

К настоящему времени имеется множество других зарегистрированных исследований, посвященных ингибиторам контрольных точек иммунитета у ВИЧ-инфицированных онкологических пациентов. Следует отметить, что данная группа МКА, в отличие от остальных, является наиболее изучаемой у этой когорты больных в настоящее время. В частности, отдельные исследования посвящены перспективам применения иммуноонкологических препаратов в качестве средств воздействия на сам ВИЧ.

В основе этого феномена лежит научно обоснованное положение о том, что ВИЧ угнетает выработку CD8+ Т-клеток, при этом клетка CD8+ теряет способность передавать сигнал НК-клеткам, следствием чего является блокирование апоптоза инфицированной клетки. Так формируется резервуар латентного ВИЧ – Т-лимфоциты, в которых

репликация ВИЧ не происходит, т. е. вирус находится в неактивной форме, ускользая таким образом от действия АРТ. Для ВИЧ характерна индукция экспрессии молекулы PD1 на мембране CD8+и CD4+ Т-клеток. Действие ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (а именно, анти-PD1 МКА) приводит к пролиферации и восстановлению активности CD8+ лимфоцитов и одновременной активации латентного вируса в инфицированной CD4+ клетке [27].

В настоящее время ЗНО являются одной из основных причин смерти ВИЧ-инфицированных больных. Успех лечения полностью зависит от возможности проведения полноценных программ противоопухолевого лечения, в том числе с включением в них инновационных препаратов – МКА, для оценки эффективности и безопасности которых необходима инициация полноценных клинических исследований.

При использовании иммуноконъюгатов (брентуксимаб ведотин, трастузумаб эмтанзин, трастузумаб деруксетан) требуется учет межлекарственных взаимодействий с цитостатической частью препарата. Единственным хорошо изученным препаратом этой группы является брентуксимаб ведотин (см. раздел ЛХ), Исследований других иммуноконъюгатов не проводилось.

Ингибиторы тирозинкиназ

Метаболические реакции, опосредованные ферментами, могут либо активировать пролекарства, либо инактивировать активные лекарства. Ферменты катализируют окисление, восстановление или гидролиз соединений в метаболических реакциях фазы I. Семейство ферментов цитохрома P450 является крупнейшим из участвующих в метаболических процессах фазы I, особенно CYP3A4. Фаза II, или реакции конъюгации, состоит в присоединении к фармакологическому препарату субстрата для облегчения его выведения с желчью или мочой посредством ацетилирования, глюкуронирования, сульфатирования или метилирования.

Почти половина всех фармацевтических препаратов полностью или частично подвергается метаболизму с участием CYP3A4. Основным моментом в учете межлекарственных взаимодействий является контроль за одновременным назначением препаратов, которые могут

влиять на этот или другие ферменты, что, в свою очередь, воздействует на фармакодинамику других принимаемых препаратов.

АРТ обычно включает в себя комбинацию нескольких (от двух до четырех) препаратов, относящихся к разным группам – ингибиторам протеазы (ИП), нуклеотидным ингибиторам обратной транскриптазы (НИОТ), нунуклеозидным/нуклеотидными ингибиторам обратной транскриптазы (ННИОТ/ НТИОТ), ингибиторам интегразы (ИИ), и дополнительных агентов. Эти препараты индуцируют и ингибируют различные ферменты, участвующие в метаболизме лекарств. Например, все ИП в той или иной степени ингибируют СYP3A4, фермент, который опосредует метаболизм в печени более половины всех лекарств, включая противоопухолевые химиотерапевтические и таргетные препараты. Этот факт учитывается для коррекции дозы самих препаратов АРТ. Например, саквинавир комбинировали с небольшой дозой ритонавира (100 мг), так как ингибирование ритонавиром СYP3A4 увеличивает системное воздействие саквинавира.

Известно, что другие препараты АРТ также вызывают индукцию ферментов СYP450. Индукция ферментов может ускорить выведение других препаратов, которые подвергаются аналогичному метаболизму. Например, невирапин, эфавиренц, ритонавир и типранавир вызывают экспрессию СYP3A4. Невирапин, в свою очередь, стимулирует экспрессию СYP2B6. Ритонавир и нелфинавир могут индуцировать экспрессию глюкуронилтрансфераз. Аналогичным образом при совместном назначении препараты АРТ могут влиять на метаболизм таргетных противоопухолевых препаратов – ингибиторов тирозинкиназ – высокоэффективных противоопухолевых препаратов, без применения которых лечение многих вариантов ЗНО в настоящее время обречено на провал.

Следует отметить, что, назначая ИТК пациенту с ВИЧ, для понимания ожидаемых эффектов совместного применения всегда следует внимательно изучать не только инструкции к АРТ и ИТК, но и использовать доступные, постоянно обновляющиеся базы данных лекарственных взаимодействий: Liverpool HIV interactions, Drugs.com, Medscape, Lexicomp (первые три доступны для бесплатного пользования) с целью оказания наиболее эффективной и безопасной помощи пациенту. Полезно, однако, обращаться и к собственному опыту, на практике связывая воедино

известные факты о механизмах действия определенных лекарственных препаратов и потенциале их взаимодействия.

Ниже рассмотрим уже известные факты.

Иматиниб представляет собой пероральный ингибитор тирозинкиназы, одобренный для лечения хронического миелоидного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза с филадельфийской хромосомой, стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта. Иматиниб ингибирует тирозинкиназу bcr-abl при хроническом миелоидном лейкозе и при остром лимфобластном лейкозе у пациентов с аномалиями филадельфийской хромосомы. Препарат является также ингибитором рецепторных тирозинкиназ фактора роста из тромбоцитов (PDGF), фактора стволовых клеток (SCF) и c-kit.

Основным ферментом, участвующим в метаболизме иматиниба, является CYP3A4. Другими ферментами, также участвующими в метаболизме этого препарата и играющими второстепенную роль, являются CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9 и CYP2C19 [28]. Однако основной активный метаболит иматиниба образуется при помощи CYP3A4. Также было установлено, что иматиниб является умеренным ингибитором CYP3A4/5 и в том числе ингибирует экспрессию CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6 [29].

Наибольший объем взаимодействий иматиниба прочно ассоциирован с группой ингибиторов протеаз. У здоровых добровольцев, получавших иматиниб и препарат кетоконазол, ингибирующий CYP3A4, уровень иматиниба в крови увеличился на 40 % [30]. Однако в исследовании 11 пациентов, проведенном van Eyn N.P. et al. [31], авторы не обнаружили значительного увеличения фармакокинетики иматиниба у онкологических больных, получавших препарат, после трехдневного приема ритонавира. Авторы предположили, что это связано с альтернативными метаболическими путями, по которым может подвергаться метаболизму иматиниб в условиях ингибирования CYP3A4. Неизвестно, имеет ли значение это условие для пациентов, постоянно получающих АРТ, включающую ритонавир. В то же время дарунавир, являясь сильным ингибитором CYP3A4, способен, в свою очередь, вызывать повышение концентрации иматиниба. В фармакокинетическом исследовании Dutreix C. et al. [32] с участием 14 здоровых добровольцев прием сильно-го ингибитора CYP3A4 кетоконазола (400 мг однократно) повышал максимальную концентрацию (C_{max}) и AUC иматиниба (200 мг однократно)

на 26 % и 40 % соответственно. Описан также случай пациента 42 лет с хроническим миелоидным лейкозом, который получал терапию иматинибом (800 мг в день) в течение одного года с развитием тяжелых пустулезных высыпаний на фоне увеличения концентрации иматиниба в плазме в течение 12 недель, происшедшего после введения сильного ингибитора CYP3A4 вориконазола [33]. Выводы из результатов исследований, а также инструкции к применению препаратов не поддерживают идею превентивного снижения доз ИП при одновременной терапии с иматинибом, рекомендовано ограничиться мониторингом. Необходимо, тем не менее, тщательно обследовать пациента относительно возможных актуальных проявлений токсичности, связанных с терапией ИП в настоящее время, а также собрать подробный анамнез симптомов, изменений показателей лабораторных или инструментальных данных, потенциально ассоциированных с токсичностью терапии в прошлом. Применение сильных ингибиторов CYP3A4 с маравироком (ингибитор CCR5-корцепторов) противопоказано пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина по Кокрофту-Голту <30 мл/мин). Рекомендации по применению с умеренными ингибиторами отсутствуют. Целесообразен тщательный мониторинг токсичности.

Дазатиниб является ИТК, который ингибирует bcr-abl, c-kit, PDGFR и семейство тирозинкиназ SRC. Дазатиниб метаболизируется в активный метаболит преимущественно ферментом CYP3A4. Другие ферменты, участвующие в метаболизме дазатиниба, включают флавинсодержащую монооксигеназу (FMO-3) и уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазу (UGT). Кроме того, было обнаружено, что дазатиниб ингибирует активность CYP3A4, не затрагивая другие ферменты семейства CYP, а также не индуцирует этот класс ферментов [34]. Совместное применение индуктора CYP3A4 (например, эфавиренз, этравирир) с дазатинибом может привести к снижению концентрации дазатиниба на 82 % (!) [35]. В инструкции по применению дазатиниба рекомендовано избегать совместного приема этого ИТК с индукторами CYP3A4, а при отсутствии такой возможности осуществлять мониторинг эффективности терапии дазатинибом и рассмотреть возможность увеличения дозы последнего, оценивая токсичность. Инструкция к препарату рекомендует также избегать совместного использования ингибиторов CYP3A4 (атазанавир, дарунавир являются сильными ингибиторами данного фермента).

Если это невыполнимо, следует рассмотреть возможность снижения дозы до 20 мг в день или снижения на 80 % от стандартной дозы. Для пациентов, принимающих препараты, индуцирующие CYP3A4, следует предусмотреть целесообразность увеличения дозы дазатиниба, хотя в инструкции к препарату конкретные дозы не указаны [36].

Нилотиниб представляет собой ингибитор киназы bcr-abl и одобрен для лечения резистентного к иматинибу хронического миелоидного лейкоза. Нилотиниб, по-видимому, метаболизируется ферментом CYP3A4. Совместное введение с ингибитором кетоконазолом приводило к 3-кратному увеличению уровня препарата [37]. Инструкцией по применению рекомендовано отказаться от терапии иматинибом совместно с сильными ингибиторами CYP3A4 (например, ритонавиром). Если пациенты должны принимать препарат, ингибирующий CYP3A4, необходимо снижение дозы нилотиниба до 400 мг один раз в день (вместо двух раз в день) на основании ожидаемого воздействия на фармакокинетику препарата и AUC. Согласно инструкции FDA, рекомендовано рассмотреть снижение дозы нилотиниба до 300 мг 1 р/сутки при терапии резистентного Ph+ хронического миелоидного лейкоза, или до 200 мг 1 р/сутки при лечении пациентов с впервые диагностированным Ph+ ХМЛ в хронической фазе [38]. Данная рекомендация основана на фармакокинетических моделях; результаты клинических исследований отсутствуют. Показан также тщательный контроль интервала QT в связи со способностью нилотиниба к его удлинению. При одновременном применении с индуктором CYP3A4 рифампицином наблюдалось снижение уровня нилотиниба в крови на 80 %. Следует избегать одновременного назначения сильного индуктора CYP3A4 и нилотиниба. В случае с умеренными индукторами целесообразна оценка эффективности терапии ИТК, однако необходимый объем увеличения дозы препарата не установлен. Следует также учитывать, что нилотиниб ингибирует *in vitro* CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 и UGT1A1 [37].

Эрлотиниб является пероральной формой ИТК рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), применяется при лечении немелкоклеточного рака легкого, а также рака поджелудочной железы. Исследования *in vitro* показали, что эрлотиниб метаболизируется в основном CYP3A4; CYP1A2 играет в его метаболизме меньшую

роль, как и внепеченочная изоформа CYP1 и внепеченочная форма CYP1A1 [39]. В одном из исследований применение кетоконазола, ингибитора CYP3A4, привело к повышению уровня эрлотиниба в крови на 67 %. В инструкции к препарату рекомендовано рассмотреть возможность снижения дозы эрлотиниба при совместном назначении препаратов, ингибирующих CYP3A4, однако рекомендаций относительно величины этой более низкой дозы не приведено [40]. Наоборот, у пациентов, принимающих препараты, стимулирующие CYP3A4, можно ожидать значительно более низкого терапевтического уровня эрлотиниба. Фактически AUC эрлотиниба может уменьшиться на 67–80 % при одновременном приеме большими такими препаратами, как рифампицин и др. и индуктора CYP3A4 [41]. В инструкции к препарату рекомендовано поискать альтернативные индуктору CYP3A4 препараты, не использующие в своем метаболизме этот путь, если назначение эрлотиниба безальтернативно. При отсутствии такой возможности доза эрлотиниба может быть увеличена со 150 мг 1 раз в сутки до 450 мг 1 раз в сутки.

Сунитиниб – пероральный многоцелевой ИТК, одобренный для лечения почечно-клеточного рака и резистентных к иматинибу стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта. В доклинических исследованиях сунитиниб и его столь же активный метаболит SU012662 ингибировали активность Fik1/KDR и PDGFR. Сунитиниб метаболизируется ферментом CYP3A4 с образованием активного метаболита SU012662 [42]. Других активных метаболитов сунитиниба не обнаружено. Сунитиниб подавляет метаболическую активность или индуцирует экспрессию CYP3A4 или любого другого члена семейства ферментов CYP *in vitro*. Одновременное применение сунитиниба с кетоконазолом приводило к повышению уровня сунитиниба в крови на 74 % и снижению SU12662 на 12 %, при суммарном увеличении общего количества препарата на 51 % [43]. При приеме с рифампином, индуцирующим CYP3A4, наблюдалось снижение общего уровня препарата в крови на 46 % [44]. Инструкция FDA рекомендует рассмотреть снижение дозы сунитиниба до 37,5 мг при лечении гастроинтестинальных стромальных опухолей, почечно-клеточного рака и до 25 мг в день – при лечении нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. Использование комбинации сунитиниба с умеренным ингибитором требует проводить мониторинг токсичности сунитиниба. Наоборот, дозу сунитиниба необходимо

увеличить при одновременном назначении индуктора СYP3A4, однако конкретных рекомендаций по дозировке не представлено.

Лапатиниб – пероральный мульти-ИТК, одобренный для лечения пациентов с распространенным или метастатическим раком молочной железы, экспрессирующим HER2, при совместном приеме с капецитабином. Рекомендуемая доза лапатиниба составляет 1250 мг 1 раз в сутки постоянно, без перерывов лечения. Лапатиниб активно метаболизируется VCRP/ABCG2, выводится из клеток Р-гликопротеином (слабо), СYP3A4 и СYP3A5, при этом СYP2C19 и СYP2C8 также играют, хотя и незначительную, роль в метаболизме исходного лекарственного средства [45, 46]. В инструкции к препарату указано, что при приеме лапатиниба следует избегать применения ингибиторов и индукторов СYP3A4. В одном из исследований кетоконазол вызывал 3,6-кратное повышение уровня лапатиниба в крови здоровых добровольцев, в то время как карбамазепин, индуцирующий СYP3A4, приводил к повышению его уровня на 72 %. Совместный прием лапатиниба (250 мг однократно) и сильного индуктора СYP3A4 карбамазепина (доза в 200 мг, титрованная за 20 дней) снижал C_{max} и AUC лапатиниба на 59 % и 72 % соответственно [47]. В инструкции к препарату рекомендовано рассмотреть возможность снижения дозы лапатиниба до 500 мг в день (или снижение дозы на 60 %) у пациентов, принимающих сильные ингибиторы СYP3A4. Полную дозу лапатиниба можно возобновить не ранее чем через 1 неделю после отмены сильного ингибитора СYP3A4. Изменения концентрации при одновременном приеме с умеренным ингибитором (например, с ленакапавиром) не изучалось, и превентивное снижение дозы не рекомендовано, однако мониторинг побочных эффектов необходим. При приеме препарата, индуцирующего СYP3A4, рекомендуется постепенное увеличение дозы до 4500 мг/день (или увеличение на 360 %) в зависимости от его переносимости пациентом. Концентрация лапатиниба при использовании с умеренными индукторами СYP3A4 (например, с этравирином) не оценивалась. Необходим мониторинг эффективности терапии. К сожалению, эти рекомендации основаны только на фармакологическом моделировании, так как данные клинических исследований отсутствуют.

Бортезомиб является ингибитором протеасом, одобренным для лечения множественной миеломы и некоторых видов НХЛ. Препарат

вводят подкожно в дозе 1,3 мг/м² два раза в неделю в течение двух недель трехнедельного цикла. Бортезомиб метаболизируется CYP3A4, CYP2C19 и CYP1A2, с незначительным вкладом CYP2D6 и CYP2C9 в образование неактивных метаболитов. По данным рандомизированного контролируемого исследования Venkatakrisnan K., et al., применение сильного ингибитора CYP3A4 кетоконазола совместно с бортезомибом приводило к повышению уровня бортезомиба на 35 % [48]. В другом ретроспективном исследовании Iwamoto T., et al., назначение бортезомиба с сильным ингибитором CYP3A4, итраконазолом, привело к развитию или усилению периферической нейропатии и тромбоцитопении, потребовавшей трансфузии тромбоцитов [49]. Напротив, совместное применение бортезомиба с сильными ингибиторами CYP3A4, нелфинавиrom или кларитромицином, не сопровождалось характерными для бортезомиба проявлениями токсичности. Совмещение бортезомиба с ингибитором CYP2C19 омепразолом не выявило влияния на фармакокинетику бортезомиба. Одновременное назначение бортезомиба с сильным индуктором CYP3A4 рифампицином приводило к снижению экспозиции бортезомиба на 45 % (следует отметить малую выборку (n=6) пациентов в этом исследовании) [50]. В инструкции к препарату не содержится каких-либо рекомендаций по изменению дозировки в случаях одновременного приема препаратов, влияющие на CYP3A4. Наконец, бортезомиб является слабым ингибитором ферментов CYP1A2, 2C9, 2D6 и 3A4, но ингибирование бортезомибом CYP2C19 может влиять на уровни в крови лекарств, метаболизируемых этим ферментом в печени.

Сорафениб — пероральный мульти-ИТК, одобренный для лечения нерезектабельной гепатоцеллюлярной карциномы и почечно-клеточного рака, в настоящее время активно изучается при широком спектре злокачественных новообразований. Препарат ингибирует внутриклеточные CRAF, BRAF, нативный и мутантный, а также мембранные киназы, включая KIT, FLT-3, RET, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 и PDGFR-бета. Стандартная доза сорафениба составляет 400 мг два раза в день. Сорафениб метаболизируется CYP3A4 и UGT1A9. Интересно, что при назначении здоровым добровольцам вместе с ингибитором CYP3A4 кетоконазолом изменений в уровнях сорафениба в плазме не наблюдалось, вероятно, из-за альтернативных метаболических путей, в том числе через UGT1A9 [51]. Таким образом, необходимость

коррекции дозы сорафениба при совместном приеме с препаратами, ингибирующими CYP3A4, маловероятна. При одновременном применении с рифампицином, индуцирующим CYP3A4, наблюдалось снижение концентрации сорафениба на 37 % [52]. Вследствие этого следует рассмотреть вопрос об увеличении стандартной дозы препарата, если пациенты принимают стимулирующее CYP3A4 лекарство, хотя клинические данные о том, какую дозу следует использовать, отсутствуют.

Сорафениб ингибирует глюкуронирование ферментами UGT1A1 и UGT1A9, вследствие чего рекомендуется соблюдать осторожность при необходимости принимать препараты, метаболизирующиеся этими ферментами фазы II метаболизма ксенобиотиков. В клиническом исследовании с использованием сорафениба и иринотекана, метаболизирующегося UGT1A1, было отмечено повышение уровня активного метаболита иринотекана, SN-38, на 67–120 % [53]. Сорафениб также ингибирует CYP2B6 и CYP2C8, что, в свою очередь, может привести к более высоким уровням в сыворотке крови препаратов, метаболизируемых этими двумя ферментами. В экспериментах *in vitro* было показано, что сорафениб ингибирует CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4, однако в клинических исследованиях влияния на фармакокинетику субстратов этих ферментов (омепразола, декстрометорфана и мидазолама соответственно) обнаружено не было.

Темсиролимус является ингибитором mTOR и одобрен для лечения рефрактерного почечно-клеточного рака. Мишень mTOR имеет широкий спектр точек лечебного приложения при солидных и гематологических злокачественных опухолях.

Темсиролимус метаболизируется CYP3A4 с образованием пяти метаболитов, преобладающим из которых является активный метаболит сиролимус. Одновременное введение кетоконазола не оказало влияния на уровень темсиролимуса в крови, однако уровень сиролимуса повышался в 3,1 раза. Инструкция к препарату рекомендует снижение дозы на 50 % до 12,5 мг/нед у пациентов, получающих какой-либо из ингибиторов CYP3A4, хотя клинические данные, подтверждающие эту рекомендацию, отсутствуют. Наоборот, одновременное применение с индуктором CYP3A4 рифампином не влияло на уровень темсиролимуса в крови, но снижало уровень сиролимуса на 43–56 %. Если пациенты принимают препарат – индуктор CYP3A4, то, в соответствии с инструкцией,

рекомендуется рассмотреть возможность увеличения дозы на 100 % (до 50 мг в неделю), хотя эта рекомендация также основана только на фармакокинетическом моделировании, а не на конкретных клинических исследованиях. В клиническом исследовании фазы I сочетание сунитиниба и темсиролимуса привело к токсичности, требовавшей дополнительного снижения дозы у 2 из 3 пациентов, изначально получавших самые низкие дозы (сунитиниб – 25 мг и темсиролимус – 15 мг), вследствие чего протокол был закрыт [54]. Исследования *in vitro* показали, что темсиролимус ингибирует CYP3A4 и CYP2D6, однако результаты клинических протоколов не показали влияния на фармакокинетику субстрата CYP2D6 дезипрамина [55].

Таким образом, появление новых таргетных препаратов для лечения различных злокачественных опухолей значительно улучшило прогноз для больных. К большому сожалению, участие в большинстве проведенных исследований пациентов с ВИЧ, как уже упоминалось выше, было исключено. Однако прогресс в лечении ВИЧ привел к увеличению числа живущих и ведущих активный образ жизни ВИЧ-инфицированных людей, для которых риск заболеть ЗНО значительно превышает популяционный. Взаимодействие АРТ и ИТК – наиболее сложная, плохо предсказуемая и неизученная ситуация, связанная со сложным метаболизмом обеих групп препаратов в организме человека. Поскольку отработанных рекомендаций и изученных алгоритмов не существует, по всей вероятности, в каждом конкретном случае врачу-онкологу-гематологу совместно с врачом-инфекционистом и клиническим фармакологом придется самостоятельно принимать важные решения. Полученный бесценный опыт ляжет в основу новых, аргументированных рекомендательных систем и существенно облегчит решение аналогичных задач следующему поколению онкологов, гематологов, инфекционистов, взявших на себя труд лечить пациентов с двумя потенциально смертельными заболеваниями.

Список литературы

1. Suneja G, Lin CC, Simard E. et al. Disparities in cancer treatment among patients infected with the human immunodeficiency virus. *Cancer*. 2016; 122 (15): 2399–23407. doi: 10.1002/cncr.30052. PMID: 27187086.
2. Little RF. Cancer clinical trials in persons with HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS*. 2017; 12 (1): 84–88. doi: 10.1097/COH.0000000000000321. PMID: 27559711; PMCID: PMC5257291.
3. Grillo-López AJ, White CA, Dallaire BK. et al. Rituximab: the first monoclonal antibody approved for the treatment of lymphoma. *Curr Pharm Biotechnol*. 2000; 1 (1): 1–9. doi: 10.2174/1389201003379059. PMID: 11467356.
4. Vose JM, Link BK, Grossbard ML. et al. Phase II study of rituximab in combination with chop chemotherapy in patients with previously untreated, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* (2001) 19: 389–97. doi:10.1200/JCO.2001.19.2.389
5. Lizet E. van der Kolk, Joke W. et al. Rituximab treatment results in impaired secondary humoral immune responsiveness. *Blood* 2002; 100 (6): 2257–2259. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.V100.6.2257>
6. Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF. 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 lymphoma: AIDS-Malignancies Consortium Trial 010. *Blood*. 2005; 106 (5): 1538–1543. doi: 10.1182/blood-2005-04-1437. PMID: 15914552; PMCID: PMC1895225.
7. Boué F, Gabarre J, Gisselbrecht C. et al. Phase II trial of CHOP plus rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2006 Sep 1;24(25): 4123-8. doi: 10.1200/JCO.2005.05.4684. Epub 2006 Aug 8. PMID: 16896005.
8. Barta SK, Xue X, Wang D. et al. Treatment factors affecting outcomes in HIV-associated non-Hodgkin lymphomas: a pooled analysis of 1546 patients. *Blood*. 2013; 122 (19): 3251–3262. doi: 10.1182/blood-2013-04-498964. PMID: 24014242; PMCID: PMC3821722.

9. Powles T, Stebbing J, Bazeos A. et al. The role of immune suppression and HHV-8 in the increasing incidence of HIV-associated multicentric Castleman's disease. *Ann Oncol.* 2009; 20 (4): 775–779. doi: 10.1093/annonc/mdn697. PMID: 19179554.
10. Mesri EA, Cesarman E, Boshoff C. Kaposi's sarcoma and its associated herpesvirus. *Nat Rev Cancer.* 2010; 10 (10): 707-719. doi: 10.1038/nrc2888. PMID: 20865011; PMCID: PMC4721662.
11. Gérard L, Bérezné A, Galicier L. Prospective study of rituximab in chemotherapy-dependent human immunodeficiency virus associated multicentric Castleman's disease: ANRS 117 CastlemaB Trial. *J Clin Oncol.* 2007; 25 (22): 3350–3356. doi: 10.1200/JCO.2007.10.6732. PMID: 17664482.
12. Gérard L, Michot JM, Burcheri S. et al. Rituximab decreases the risk of lymphoma in patients with HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood.* 2012; 119 (10): 2228–33. doi: 10.1182/blood-2011-08-376012. PMID: 22223822.
13. Dossier A, Meignin V, Fieschi C, et al. Human Herpesvirus 8–Related Castleman Disease in the Absence of HIV Infection, *Clinical Infectious Diseases.* 2013; 56 (6): 833–842. doi: 10.1093/cid/cis1009. PMID: 23223599.
14. Serra-Peinado C, Grau-Expósito J, Luque-Ballesteros L. et al. Expression of CD20 after viral reactivation renders HIV-reservoir cells susceptible to Rituximab. *Nat Commun.* 2019; 10 (1): 3705.
15. Spina M, Tirelli U. Rituximab for HIV-associated lymphoma: weighing the benefits and risks. *Curr Opin Oncol.* 2005 17 (5): 462–465. doi: 10.1097/01.cco.0000172824.78318.b9.
16. Hessel NA, Pipkin S, Schwarcz S. et al. The impact of highly active antiretroviral therapy on non-AIDS-defining cancers among adults with AIDS. *Am J Epidemiol.* 2007; 165 (10): 1143–1153. doi: 10.1093/aje/kwm017. PMID: 17344204.
17. Kazazi-Hyseni F, Beijnen JH, Schellens JH. Bevacizumab. *Oncologist.* 2010; 15 (8): 819–825. doi: 10.1634/theoncologist.2009-0317. PMID: 20688807; PMCID: PMC3228024.

18. Hein, M., Graver, S. Tumor cell response to bevacizumab single agent therapy in vitro. *Cancer Cell Int.* 2013; 13 (1): 94. doi: 10.1186/1475-2867-13-94.
19. Uldrick TS, Wyvill KM, Kumar P, et al. Phase II study of bevacizumab in patients with HIV-associated Kaposi's sarcoma receiving antiretroviral therapy. *J Clin Oncol.* 2012; 30 (13): 1476–1483. doi: 10.1200/JCO.2011.39.6853. PMID: 22430271; PMCID: PMC3383119.
20. Sparano JA, Lee JY, Palefsky J, et al. Cetuximab Plus Chemoradiotherapy for HIV-Associated Anal Carcinoma: A Phase II AIDS Malignancy Consortium Trial. *J Clin Oncol.* 2017; 35 (7): 727–733. doi: 10.1200/JCO.2016.69.1642. PMID: 27937092; PMCID: PMC5455422.
21. Datta-Mannan A. Mechanisms Influencing the Pharmacokinetics and Disposition of Monoclonal Antibodies and Peptides. *Drug Metab Dispos.* 2019; 47 (10): 1100–1110. doi: 10.1124/dmd.119.086488. PMID: 31043438.
22. Sahin IH, Kane SR, Brutcher E. et al. Safety and Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients With Cancer Living With HIV: A Perspective on Recent Progress and Future Needs. *JCO Oncol Pract.* 2020; 16 (6): 319–325. doi: 10.1200/JOP.19.00754. PMID: 32160138.
23. Shah NJ, Al-Shbool G, Blackburn M. et al. Safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors (ICIs) in cancer patients with HIV, hepatitis B, or hepatitis C viral infection. *J Immunother Cancer.* 2019; 7 (1): 353. doi: 10.1186/s40425-019-0771-1. PMID: 31847881; PMCID: PMC6918622.
24. Morris VK, Salem ME, Nimeiri H. et al. Nivolumab for previously treated unresectable metastatic anal cancer (NCI9673): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017; 18 (4): 446–453. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30104-3. PMID: 28223062; PMCID: PMC5809128.
25. Lurain K, Zarif TE, Ramaswami R, et al. Real-World Multicenter Study of PD-1 Blockade in HIV-Associated Classical Hodgkin Lymphoma Across the United States. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2024; 24 (8):523–530. doi: 10.1016/j.clml.2024.03.011. PMID: 3871447.
26. Chang E, Sabichi AL, Kramer JR. et al. Nivolumab Treatment for Cancers in the HIV-infected Population. *J Immunother.* 2018 Oct;41(8):379–383. doi: 10.1097/CJI.0000000000000240. PMID: 30020193; PMCID: PMC6128753.

27. Anastasopoulou, A, Ziogas DC, Samarkos M, et al. Reactivation of tuberculosis in cancer patients following administration of immune checkpoint inhibitors: current evidence and clinical practice recommendations. *J Immunother Cancer*. 2019; 7 (1): 239. doi: 10.1186/s40425-019-0717-7. PMID: 31484550.
28. Gubser C, Chiu C, Lewin SR, Rasmussen TA. Immune checkpoint blockade in HIV. *EBioMedicine*. 2022; 76: 103840. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.103840. Epub 2022 Feb 2. PMID: 35123267; PMCID: PMC8882999.
29. Larson RA, Druker BJ, Guilhot F. et al. IRIS (International Randomized Interferon vs STI571) Study Group. Imatinib pharmacokinetics and its correlation with response and safety in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a subanalysis of the IRIS study. *Blood*. 2008; 111 (8): 4022–4028. doi: 10.1182/blood-2007-10-116475. PMID: 18256322.
30. Whirl-Carrillo M, Huddart R, Gong L, et al. An Evidence-Based Framework for Evaluating Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine. *Clin Pharmacol Ther*. 2021; 110 (3): 563–572. doi: 10.1002/cpt.2350. PMID: 34216021; PMCID: PMC8457105.
31. van Erp NP, Gelderblom H, Karlsson MO, et al. Influence of CYP3A4 inhibition on the steady-state pharmacokinetics of imatinib. *Clin Cancer Res*. 2007; 13 (24): 7394–7400. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-0346. PMID: 18094422.
32. Dutreix C, Peng B, Mehring G. et al. Pharmacokinetic interaction between ketoconazole and imatinib mesylate (Glivec) in healthy subjects. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2004; 54 (4): 290–294. doi: 10.1007/s00280-004-0832-z. PMID: 15138710.
33. Gambillara E, Laffitte E, Widmer N, et al. Severe pustular eruption associated with imatinib and voriconazole in a patient with chronic myeloid leukemia. *Dermatology*. 2005; 211 (4): 363–365. doi: 10.1159/000088510.
34. Mikus G, Foerster KI. Role of CYP3A4 in kinase inhibitor metabolism and assessment of CYP3A4 activity. *Transl Cancer Res*. 2017; 6 (Suppl 10): 1592–1599. doi: 10.21037/tcr.2017.09.10.
35. Sprycel Prescribing Information. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company; December 2018.

36. Интернет-ресурс: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=aba92ba7-6dc8-4b14-88e8-a219f455a629
37. Tanaka C, Yin OQ, Smith T. et al. Effects of rifampin and ketoconazole on the pharmacokinetics of nilotinib in healthy participants. *J Clin Pharmacol.* 2011; 51 (1):75–83. doi: 10.1177/0091270010367428. PMID: 20702754.
38. Интернет-ресурс: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022068s004s005lbl.pdf
39. Rudin CM, Liu W, Desai A, et al. Pharmacogenomic and pharmacokinetic determinants of erlotinib toxicity. *J Clin Oncol.* 2008; 26 (7): 1119–1127. doi: 10.1200/JCO.2007.13.1128.
40. Rakhit A, Pantze MP, Fettner S. et al. The effects of CYP3A4 inhibition on erlotinib pharmacokinetics: computer-based simulation (SimCYP) predicts in vivo metabolic inhibition. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008; 64 (1): 31–41. doi: 10.1007/s00228-007-0396-z. PMID: 18000659.
41. Hamilton M, Wolf JL, Drolet DW. et al. The effect of rifampicin, a prototypical CYP3A4 inducer, on erlotinib pharmacokinetics in healthy subjects. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014; 73 (3): 613–621. doi: 10.1007/s00280-014-2390-3.
42. Adams VR, Leggas M. Sunitinib malate for the treatment of metastatic renal cell carcinoma and gastrointestinal stromal tumors. *Clin Ther.* 2007; 29 (7): 1338–1353. doi: 10.1016/j.clinthera.2007.07.022.
43. Wang J, Cui X, Cheng C, et al. Effects of CYP3A inhibitors ketoconazole, voriconazole, and itraconazole on the pharmacokinetics of sunitinib and its main metabolite in rats. *Chem Biol Interact.* 2021; 338:109426. doi: 10.1016/j.cbi.2021.109426. Epub 2021 Feb 19. PMID: 33617800.
44. Paech F, Bouitbir J, Krähenbühl S. Hepatocellular Toxicity Associated with Tyrosine Kinase Inhibitors: Mitochondrial Damage and Inhibition of Glycolysis. *Front Pharmacol.* 2017; 8:367. doi: 10.3389/fphar.2017.00367. eCollection 2017. PMID: 28659801.
45. Towles JK, Clark RN, Wahlin MD, et al. Cytochrome P450 3A4 and CYP3A5-Catalyzed Bioactivation of Lapatinib. *Drug Metab Dispos.* 2016; 44 (10): 1584–1597. doi: 10.1124/dmd.116.070839.

46. Dunne G, Breen L, Collins DM, Roche S, Clynes M, O'Connor R. Modulation of P-gp expression by lapatinib. *Invest New Drugs*. 2011; 29 (6): 1284–1293. doi: 10.1007/s10637-010-9482-7.
47. Smith DA, Koch KM, Arya N. et al. Effects of ketoconazole and carbamazepine on lapatinib pharmacokinetics in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2009 Apr;67(4): 421–6. doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03370.x. PMID: 19371315; PMCID: PMC2679105.
48. Venkatakrishnan K, Rader M, Ramanathan RK. et al. Effect of the CYP3A inhibitor ketoconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of bortezomib in patients with advanced solid tumors: a prospective, multicenter, open-label, randomized, two-way crossover drug-drug interaction study. *Clin Ther*. 2009; 31 Pt 2:2444-2458. doi: 10.1016/j.clinthera.2009.11.012. PMID: 20110052.
49. Iwamoto T, Ishibashi M, Fujieda A. et al. Drug interaction between itraconazole and bortezomib: exacerbation of peripheral neuropathy and thrombocytopenia induced by bortezomib. *Pharmacotherapy*. 2010 Jul;30(7):661–5. doi: 10.1592/phco.30.7.661. PMID: 20575631.
50. Hellmann A, Rule S, Walewski J. et al. Effect of cytochrome P450 3A4 inducers on the pharmacokinetic, pharmacodynamic and safety profiles of bortezomib in patients with multiple myeloma or non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Pharmacokinet*. 2011 Dec 1;50(12): 781–91. doi: 10.2165/11594410-000000000-00000. PMID: 22087865.
51. Lathia C, Lettieri J, Cihon F. et al. Lack of effect of ketoconazole-mediated CYP3A inhibition on sorafenib clinical pharmacokinetics. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2006; 57 (5): 685–692. doi: 10.1007/s00280-005-0068-6. PMID: 16133532.
52. Keating GM, Santoro A. Sorafenib: a review of its use in advanced hepatocellular carcinoma. *Drugs*. 2009; 69 (2): 223–40. doi: 10.2165/00003495-200969020-00006. PMID: 19228077.
53. Meany HJ, Widemann BC, Hinds PS, et al. Phase 1 study of sorafenib and irinotecan in pediatric patients with relapsed or refractory solid tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2021; 68 (11): e29282. doi: 10.1002/pbc.29282. Epub 2021 Aug 12. PMID: 34383370.

54. Campbell MT, Millikan RE, Altinmakas E. et al. Phase I trial of sunitinib and temsirolimus in metastatic renal cell carcinoma. Clin Genitourin Cancer. 2015; 13 (3): 218–224. doi: 10.1016/j.clgc.2014.10.004. PMID: 25465491; PMCID: PMC4991027.
55. Boni J, Abbas R, Leister C, Burns J. et al. Disposition of desipramine, a sensitive cytochrome P450 2D6 substrate, when coadministered with intravenous temsirolimus. Cancer Chemother Pharmacol. 2009; 64 (2): 263–270. doi: 10.1007/s00280-008-0865-9. PMID: 19015855.