

ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616-006.441-02:616.36-002.2-022+616.98:578.828.6]-092:612.017.1.064

Е.Л. Мельникова¹, Е.В. Волчкова², Е.В. Иванников¹, А.Я. Ольшанский¹, В.Н. Вдовина¹, Ю.Г. Пархоменко³**ФАКТОРЫ РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ НЕХОДЖКИНСКОЙ ЛИМФОМЫ У БОЛЬНЫХ С КОИНФЕКЦИЕЙ ВИЧ И ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С**

¹«Московский городской центр профилактики и борьбы со СПИДом» Департамента здравоохранения города Москвы, 105275, Москва, 8-я ул. Соколиной горы, 15; ²ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ³ГКУЗ Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения города Москвы, 105275, Москва, 8-я ул. Соколиной горы, 15

Целью исследования явилось изучение факторов риска развития неходжкинской лимфомы (НХЛ) у ВИЧ-инфицированных больных с коинфекцией вирусом гепатита С (ВГС). В исследование включено 37 ВИЧ-инфицированных пациентов, проходивших стационарное лечение в специализированных отделениях Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИДом в период с 2009 по 2013 г. с диагнозом НХЛ. Больные были разделены на 2 группы: 23 больных НХЛ с коинфекцией ВГС (1-я группа) и 14 больных НХЛ без вирусных гепатитов (2-я группа). У 90% пациентов на момент диагностирования НХЛ уровень CD4 был ниже 350 кл/мкл. В 1-й группе средний уровень CD4 был достоверно ниже, чем во 2-й группе (120 ± 123 и 267 ± 253 кл/мкл соответственно; $p = 0,035$). У 70% больных на момент постановки диагноза НХЛ значение концентрации РНК ВИЧ в плазме крови было $\geq 5,00 \log_{10}$ коп/мл. Средний уровень РНК ВИЧ в 1-й группе составил $5,47 \pm 1,09 \log_{10}$ коп/мл, во 2-й группе – $4,06 \pm 2,03 \log_{10}$ коп/мл ($p = 0,033$). На момент постановки диагноза НХЛ 78% больных не получали АРВТ. У пациентов, получавших АРВТ, вирусологическая эффективность терапии была недостаточна, а уровень CD4 оставался низким. В результате исследования пациентов с коинфекцией ВИЧ и ВГС выявлены факторы риска развития НХЛ: низкий уровень CD4 Т-лимфоцитов, высокая вирусная нагрузка ВИЧ и отсутствие адекватной АРВТ. Своевременное начало АРВТ и полноценный контроль эффективности терапии с целью полной супрессии вируса и повышения уровня CD4 являются ключевыми факторами снижения риска НХЛ у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Ключевые слова: неходжкинская лимфома; ВИЧ-инфекция; вирус гепатита С; уровень CD4; вирусная нагрузка ВИЧ; антиретровирусная терапия

E. L. Melnikova¹, E. V. Volchkova², E. V. Ivannikov¹, A. Ya. Olshansky¹, V. N. Vdovina¹, Yu. G. Parkhomenko³**RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF NON-HODGKIN'S LYMPHOMA IN PATIENTS WITH HIV AND HEPATITIS C COINFECTION**¹Moscow Center for Prevention and Control of AIDS, 15, building 5, 8-th Sokolinoy Gory Street, Moscow, Russian Federation, 105275;²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8, building 2, Trubetskaya Str., Moscow, Russian Federation, 119991; ³Clinical Infectious Diseases Hospital №2, 15, 8-th Sokolinoy Gory Str., Moscow,

The objective of the study was to investigate risk factors for the development of non-Hodgkin's lymphoma (NHL) in HIV-infected patients with hepatitis C virus (HCV) coinfection. A total of 37 HIV-positive subjects with NHL treated in the Moscow Center for Prevention and Control of AIDS between 2009 and 2013 were included in the study. HIV patients were divided into 2 groups: 23 cases with HCV coinfection and 14 patients without HCV coinfection. At the time of making the diagnosis of NHL 90% of patients had CD4 cell count < 350 cell/mm³. The mean CD4 cell count in the first group (120 ± 123 cell/mm³) was significantly lower ($p=0,035$), than in patients without HCV coinfection (267 ± 253 cell/mm³). At the time of making the diagnosis of NHL 70% of patients had HIV viral load $\geq 5,00 \log_{10}$. The mean viral load was $5,47 \pm 1,09 \log_{10}$ copies/ml in the first group and $4,06 \pm 2,03 \log_{10}$ copies/ml in the second group ($p=0,033$). At the time of making the diagnosis of NHL 78% of patients did not receive combination antiretroviral therapy (cART). In most patients who received cART virologic suppression insufficient and CD4 cell count remained to be low. Risk factors associated with an increased risk of NHL in HIV-infected patients with HCV coinfection are low CD4 cell count, high HIV viral load and lack of effective cART. Timely initiation of cART followed by complete virologic suppression and CD4 recovery are key factors to prevent NHL in HIV-infected patients.

Key words: non-Hodgkin's lymphoma; HIV; hepatitis C virus; CD4 count; HIV viral load; antiretroviral therapy

Лимфопролиферативные заболевания у ВИЧ-инфицированных, как правило, развиваются на фоне выраженной иммуносупрессии. Является общепризнанным факт повышенного риска развития неходжкинской лимфомы (НХЛ) у ВИЧ-

инфицированных лиц в сопоставлении с распространенностью этого заболевания в общей популяции, по данным регистров злокачественных заболеваний и СПИДа в США, Италии и Австралии [1].

На сегодняшний день существует большое количество исследований, подтверждающих связь между наличием ВИЧ-инфекции и развитием НХЛ. В качестве факторов риска рассматривается боль-

Для корреспонденции: Мельникова Е.Л., врач-инфекционист стационарного отделения ВИЧ-инфекции для взрослых, e-mail: emel1612@gmail.com

шое число различных показателей (пол, возраст, путь заражения, длительность заболевания, уровень CD4-лимфоцитов, вирусная нагрузка, длительность иммуносупрессии и др.).

Установлено, что коинфекция ВИЧ и вирусом гепатита С (ВГС) встречается у 25–30% ВИЧ-инфицированных в развитых странах, причем среди потребителей инъекционных наркотиков частота коинфекции составляет около 75% [2]. Таким образом, доля ВИЧ-инфицированных с хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) наиболее высока в тех регионах, где распространенным путем передачи ВИЧ является употребление внутривенных наркотиков, в частности в Российской Федерации. В то же время информация о заболеваемости НХЛ при сочетании ВИЧ-инфекции с инфекцией ВГС в настоящее время практически отсутствует. В имеющихся на сегодняшний день исследованиях нет данных комплексного исследования роли вирусной нагрузки ВИЧ, уровня CD4-лимфоцитов, приема антиретровирусной терапии (АРВТ), вирусной нагрузки ВГС в развитии НХЛ у ВИЧ-инфицированных больных с ХВГС. Не существует четких рекомендаций по оптимальной тактике обследования и лечения данной группы пациентов. Недостаточность и противоречивость полученных результатов говорят о необходимости проведения дополнительных исследований в этой области.

Целью настоящего исследования является изучение факторов риска развития НХЛ у ВИЧ-инфицированных больных с ХВГС для разработки рекомендаций по рациональному обследованию и дальнейшему ведению данной группы пациентов.

Материалы и методы

В исследование включено 37 ВИЧ-инфицированных больных, проходивших стационарное лечение в специализированных отделениях Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИДом Департамента здравоохранения города Москвы (МГЦ СПИД) в период с 2009 по 2013 г. с диагнозом НХЛ.

Критериями включения в исследование были: возраст от 18 до 65 лет; наличие верифицированного диагноза ВИЧ-инфекции и НХЛ. Из исследования исключались следующие пациенты: в возрасте на момент постановки диагноза НХЛ менее 18 лет и более 65 лет; при наличии острого вирусного гепатита и/или коинфекции ВГВ; при отсутствии данных серологического исследования на маркеры вирусных гепатитов на момент постановки диагноза НХЛ; при отсутствии данных об уровне CD4 и РНК ВИЧ в плазме крови на момент постановки диагноза НХЛ.

На основании наличия или отсутствия маркеров ВГС больные были разделены на 2 группы. В 1-ю группу были включены 23 больных НХЛ с положительными данными иммуноферментного анализа (ИФА) на наличие антител к ВГС. Во 2-ю группу

вошли 14 больных НХЛ с отрицательными маркерами вирусных гепатитов.

Больные сравнивались по следующим показателям: уровень CD4 Т-лимфоцитов в плазме крови, соотношение CD4/CD8, концентрация РНК ВИЧ в плазме крови, длительность приема АРВТ.

Все данные регистрировались в период не более 1 мес от момента постановки диагноза НХЛ. При условии наличия нескольких измерений в исследовании включались данные, наиболее приближенные к дате постановки диагноза.

Верификация диагноза НХЛ включала результаты цитологического, гистологического (в патолого-анатомическом отделении ИКБ № 2) и иммуногистохимического (в Городской клинической больнице № 60 Москвы) методов исследования опухолевой ткани.

На базе лабораторного отделения МГЦ СПИД проводилось определение количественного содержания РНК ВИЧ в плазме крови, иммунологических показателей, антител к ВГС методом ИФА.

Вирусную нагрузку РНК ВИЧ-1 исследовали на тест-системах Cobas Ampliprep/Cobas TagMan HIV-1. Набор для количественного определения вирусной нагрузки РНК ВИЧ-1 в режиме реального времени производства фирмы Roche Diagnostics, Швейцария, США. Линейный диапазон тест-системы 20 – 1,00E+07 копий/мл, набор для количественного определения РНК ВИЧ-1 в режиме реального времени Abbott Real Time HIV-1 производства Abbott Molecular Diagnostics, США. Линейный диапазон тест-системы 40 – 1,00E+0,7 копий/мл. Количество CD4 определяли методом проточной цитофлюорометрии на цитофлюориметре Epics-XL MCL с использованием моноклональных антител фирмы Beckman Coulter, США. Наличия антител к ВГС выполнены на наборах для определения антител ВГС в сыворотке или плазме человека производства ЗАО «Вектор-Бест», Россия.

Установление вероятной даты и пути первичного заражения ВИЧ-инфекцией, а также длительности антиретровирусной терапии осуществляли на основании изучения имеющейся медицинской документации и подробного сбора анамнеза.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 10. Сравнение двух независимых выборок осуществлялось с помощью U-критерия Манна–Уитни. За уровень достоверности статистических показателей принято $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Среди всех больных большинство (73%) составили мужчины. Средний возраст больных на момент постановки диагноза НХЛ составил 34 ± 6 года (26–48 лет). Большинство (65%) пациентов находились в возрастной группе 30–39 лет (табл. 1).

Путем заражения ВИЧ-инфекцией у 95% пациентов с ХВГС было внутривенное употребление наркотических препаратов (в настоящее время или в

Таблица 1

Распределение пациентов по полу и возрасту

Показатель	Все пациенты	1-я группа	2-я группа
Пол:			
мужчины	27 (73)	18 (78)	9 (64)
женщины	10 (27)	5 (22)	5 (36)
Возрастная группа:			
< 30 лет	7 (19)	3 (13)	4 (29)
30–39 лет	24 (65)	16 (70)	8 (57)
≥ 40 лет	6 (16)	4 (17)	2 (14)
Средний возраст, годы	34 ± 6	35 ± 6	32 ± 6

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: в скобках – процент.

анамнезе). В группе без вирусных гепатитов основным путем заражения был половой контакт (86%).

Гистологические типы НХЛ включали диффузную В-крупноклеточную лимфому, лимфому Беркитта, первичную лимфому ЦНС, лимфобластную лимфому.

Средний уровень CD4 Т-лимфоцитов на момент постановки диагноза НХЛ был $175 \pm 19,4$ кл/мкл (табл. 2). В целом у 90% пациентов на момент диагностирования НХЛ уровень CD4 был ниже 350 кл/мкл. В то же время у 2 (5%) больных НХЛ диагностирована при уровне CD4 ≥ 500 кл/мкл. В группе больных с ХВГС средний уровень CD4 был значительно ниже, чем во 2-й группе ($120 \pm 12,3$ и $267 \pm 25,3$ кл/мкл соответственно; $p = 0,035$). Среднее значение концентрации РНК ВИЧ в плазме крови составило $4,94 \pm 1,64 \log_{10}$ коп/мл (см. табл. 2). У 70% больных это значение было $\geq 5,00 \log_{10}$ коп/мл. Однако в группе без ВГС НХЛ чаще развивалась и при относительно низких показателях вирусной нагрузки, а у 2 больных этой группы вирусная нагрузка была неопределяемой. Средний уровень РНК

ВИЧ в 1-й группе составил $5,47 \pm 1,09 \log_{10}$ коп/мл, во 2-й группе – $4,06 \pm 2,03 \log_{10}$ коп/мл ($p = 0,033$).

В нашем исследовании на момент постановки диагноза НХЛ 78% больных не получали АРВТ (табл. 3). В 1-й группе только 2 (9%) больных получали АРВТ, причем длительность приема не превышала 12 мес. Во 2-й группе АРВТ получали 6 (43%) больных, из них только 2 – более года. Следует отметить, что у большинства пациентов, получавших АРВТ, вирусологическая эффективность терапии была недостаточна, о чем свидетельствовало наличие вирусной нагрузки > 1000 коп/мл у 5 из 8 пациентов, и только у 2 пациентов вирусная нагрузка была неопределяемой. Кроме того, у 4 больных, принимавших АРВТ, уровень CD4 был ниже 250 кл/мкл и еще у 2 – ниже 350 кл/мкл.

В результате приведенного исследования больных с коинфекцией ВИЧ и ВГС был выявлен ряд факторов риска развития НХЛ, а также определены значимые различия в факторах риска при наличии и отсутствии коинфекции ВГС.

Большинство пациентов в нашем исследовании на момент диагностирования у них НХЛ находились в возрастной группе 30–39 лет, средний возраст больных составил 34 ± 6 года. В исследовании А.В. Пивника и соавт. [3] средний возраст ВИЧ-инфицированных больных с НХЛ был $32,5 \pm 1,2$ года. В зарубежных исследованиях средний возраст больных с НХЛ и ВИЧ-инфекцией находился преимущественно в диапазоне от 30 до 40 лет [4, 5], что совпадает с нашими данными.

В последние годы опубликовано несколько исследований, в которых отмечается повышенный риск развития НХЛ при низком уровне CD4 Т-лимфоцитов [6–10]. Повышенный риск НХЛ при $CD4 < 200–250$ кл/мкл не вызывает сомнений, однако ряд авторов отмечают, что даже при показа-

Таблица 2

Уровень CD4 и РНК ВИЧ у пациентов с НХЛ

Показатель	Все пациенты	1-я группа	2-я группа	Значение <i>p</i> (между 1-й и 2-й группами)
Уровень CD4, кл/мкл:				
< 100	18 (49)	13 (57)	5 (36)	
100–249	8 (22)	6 (26)	2 (14)	
250–349	7 (19)	3 (13)	4 (29)	
350–499	2 (5)	1 (4)	1 (7)	
≥ 500	2 (5)	0	2 (14)	
Средний уровень CD4, кл/мкл	$175 \pm 19,4$	$120 \pm 12,3$	$267 \pm 25,3$	0,035
РНК ВИЧ, \log_{10} коп/мл:				
< 3,00	3 (8)	1 (4)	2 (14)	
3,00–3,99	6 (16)	1 (4)	5 (36)	
4,00–4,99	2 (5)	2 (9)	0	
5,00–5,99	16 (43)	11 (48)	5 (36)	
≥ 6,00	10 (27)	8 (35)	2 (14)	
Средний уровень РНК ВИЧ, \log_{10} коп/мл	$4,94 \pm 1,64$	$5,47 \pm 1,09$	$4,06 \pm 2,03$	0,033

Прием АРВТ на момент постановки диагноза НХЛ

Прием АРВТ	Все пациенты	1-я группа	2-я группа
Не принимал	29 (78)	21 (91)	8 (57)
< 6 мес	5 (14)	1 (4)	4 (29)
6–12 мес	1 (3)	1 (4)	0
> 12 мес	2 (5)	0	2 (14)

телях 250–500 кл/мкл риск выше, чем при уровне CD4 > 500 кл/мкл [9]. В некоторых исследованиях указывается, что при наличии в анамнезе указаний на количественное снижение CD4 до уровня менее 350 кл/мкл риск формирования НХЛ резко возрастает [10]. Данные исследований последнего десятилетия свидетельствуют в пользу как можно более раннего начала АРВТ (при уровне CD4 350–500 кл/мкл), что существенно снижает риск формирования НХЛ [11, 12].

Полученные нами данные подтверждают вышеописанные закономерности. У 71% наблюдавшихся пациентов на момент диагностирования НХЛ уровень CD4 был ниже 250 кл/мкл. Но наличие более высоких показателей не исключало риска развития лимфомы. Так, у 24% больных НХЛ развилась при уровне CD4 250–499 кл/мкл, а у 5% даже при уровне CD4 > 500 кл/мкл. Это наблюдение свидетельствует в пользу как можно более раннего начала АРВТ с целью предупреждения снижения иммунного статуса до критических значений.

Результаты исследований о роли вирусной нагрузки ВИЧ как фактора риска развития НХЛ на сегодняшний день представлены в ограниченном числе исследований. Это связано с тем, что определение данного показателя стало широко доступно относительно недавно и требует больших экономических затрат. В небольшом числе имеющихся исследований показана возможная связь между высокой вирусной нагрузкой ВИЧ и риском развития НХЛ [7, 8, 13], однако изучаемые авторами диапазоны значений вирусной нагрузки существенно различаются, что не позволяет в настоящий момент сделать общие выводы о данном факторе риска.

В нашем исследовании у 70% пациентов с ВИЧ-инфекцией НХЛ была диагностирована при уровне вирусной нагрузки $\geq 5,00 \log_{10}$ коп/мл. В то же время у 22% больных преимущественно на фоне приема АРВТ вирусная нагрузка была 3,00–4,99 \log_{10} коп/мл. Лишь у 8% больных НХЛ развилась при уровне РНК ВИЧ < 3,0 \log_{10} коп/мл. По нашему мнению, эти данные свидетельствуют о необходимости раннего начала АРВТ с целью супрессии вируса, что может способствовать снижению риска формирования НХЛ.

При сравнении двух групп больных (с ХВГС и без вирусных гепатитов) были выявлены следующие статистически значимые различия: в группе больных с ХВГС средний уровень CD4 был значительно ниже, чем во 2-й группе ($p = 0,035$), кроме того, в 1-й группе средний уровень РНК ВИЧ был достоверно выше, чем во 2-й группе ($p = 0,033$). Причины такого различия можно объяснить поздней обращаемостью за медицинской помощью в группе больных с ХВГС, а также большей частотой приема АРВТ во 2-й группе. Значение поведенческих особенностей в развитии СПИД-ассоциированных заболеваний у ВИЧ-инфицированных больных с ХВГС (в частности, низкая приверженность к АРВТ у лиц, злоупо-

требляющих наркотиками) отмечается в когортных международных исследованиях [14].

Особо следует отметить изучение роли АРВТ в развитии НХЛ. Подобные исследования связаны с определенными трудностями, так как широкое применение АРВТ стало возможным относительно недавно и зачастую отсутствует подробная информация о таких важных особенностях, как длительность приема, схемы АРВТ, приверженность к терапии, наличие резистентности у наблюдаемых пациентов. Важно оценивать не только наличие АРВТ, но и ее эффективность. Все это ограничивает возможность проведения полной оценки влияния АРВТ на развитие и исход НХЛ. В нашем исследовании у большинства пациентов, получавших АРВТ, на момент постановки диагноза НХЛ, вирусологическая эффективность терапии была недостаточна, о чем свидетельствовал низкий уровень CD4, что может быть связано не только с поздним началом терапии, но и с низкой приверженностью к лечению, характерной для этих пациентов. Все это свидетельствует о необходимости не только раннего начала АРВТ, но и контроля эффективности назначенной схемы лечения и формирования приверженности пациента к лечению.

Обращает на себя внимание тот факт, что из 8 больных, принимавших АРВТ, у 5 больных НХЛ развилась в течение первых 6 мес после начала терапии. В литературе подобные описания случаев развития НХЛ в первые месяцы после начала АРВТ встречаются нередко, что в настоящее время не имеет общепризнанного объяснения, хотя ряд авторов предполагают развитие синдрома восстановления иммунной системы и подчеркивают необходимость дальнейших исследований в этом направлении [15].

В целом результаты нашего исследования подтверждают целесообразность раннего начала АРВТ и полноценный контроль эффективности терапии с целью полной супрессии вируса и повышения уровня CD4, что является ключевым фактором снижения риска НХЛ у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Заключение

В результате исследования пациентов с коинфекцией ВИЧ и ВГС выявлены факторы риска развития НХЛ: низкий уровень CD4 Т-лимфоцитов и высокая вирусная нагрузка ВИЧ. В группе больных с ХВГС средний уровень CD4 был достоверно ниже, а средний уровень РНК ВИЧ достоверно выше, чем

в группе пациентов с моноинфекцией ВИЧ. Фактором, существенно влияющим на риск формирования НХЛ, является отсутствие адекватной АРВТ.

Вопрос о влиянии наличия ХВГС на развитие НХЛ у ВИЧ-инфицированных больных требует дальнейшего изучения с учетом дополнительных данных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dal Maso L., Franceschi S. Epidemiology of non-Hodgkin lymphomas and other haemolymphopoietic neoplasms in people with AIDS. *Lancet Oncol.* 2003; 4 (2): 110–9.
2. Soriano V., Vispo E., Labarga P., Medrano J., Barreiro P. Viral hepatitis and HIV co-infection. *Antiviral Res.* 2010; 85 (1): 303–15.
3. Пивник А.В., Пархоменко Ю.Г., Криволапов Ю.А., Тишкевич О.А., Коровушкин В.Г., Ковригина А.М. и др. Соматические проблемы ВИЧ-медицины: СПИД-ассоциированные лимфомы. *Онкогематология.* 2007; 3: 27–37.
4. Castillo J., Pantanowitz L., Dezube B.J. HIV-associated plasmablastic lymphoma: lessons learned from 112 published cases. *Am. J. Hematol.* 2008; 83 (10): 804–9.
5. Rojas H.C., Merino M.C., Ghiringhelli M.J.P., Rodriguez A.J.R., Martinez L.E., Jensen R.W. Lymphomas associated with human immunodeficiency virus infection: retrospective review of medical records. *Rev. Med. Chil.* 2011; 139 (1): 27–35.
6. Bower M., Fisher M., Hill T., Reeves I., Walsh J., Orkin C. et al. CD4 counts and the risk of systemic non-Hodgkin's lymphoma in individuals with HIV in the UK. *Haematologica.* 2009; 94 (6): 875–80.
7. Engels E.A., Pfeiffer R.M., Landgren O., Moore R.D. Immunologic and virologic predictors of AIDS-related non-Hodgkin lymphoma in the HAART era. *J. Acquir Immune Defic. Syndr.* 2010; 54 (1): 78–84.
8. Silverberg M.J., Chao Ch., Leyden W.A., Xu L., Horberg M.A., Klein D. et al. HIV infection, Immunodeficiency, Viral Replication and the Risk of Cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2011; 20 (12): 2551–9.
9. Guiguet M., Boué F., Cadranet J., Lang J.M., Rosenthal E., Costagliola D. et al. Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS CO4): a prospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2009; 10 (12): 1152–9.
10. Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) Study Group, Bohlius J., Schmidlin K., Costagliola D., Fätkenheuer G., May M. et al. Incidence and risk factors of HIV-related non-Hodgkin's lymphoma in the era of combination antiretroviral therapy: a European multicohort study. *Antivir. Ther.* 2009; 14 (8): 1065–74.
11. When To Start Consortium. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet.* 2009; 373 (9672): 1352–63.
12. Writing Committee for the CASCADE Collaboration. Timing of HAART initiation and clinical outcomes in human immunodeficiency virus type 1 seroconverters. *Arch. Intern. Med.* 2011; 171 (17): 1560–9.
13. Zoufaly A., Stellbrink H.J., Heiden M.A., Kollan C., Hoffmann C., van Lunzen J. et al. Cumulative HIV viremia during highly active antiretroviral therapy is a strong predictor of AIDS-related lymphoma. *J. Infect. Dis.* 2009; 200 (1): 79–87.
14. Raboud J., Anema A., Su D., Klein M.B., Zakaryan A., Swan T. et al. Relationship of chronic hepatitis C infection to rates of AIDS-defining illnesses in a Canadian cohort of HIV seropositive individuals receiving highly active antiretroviral therapy. *HIV Clin. Trials.* 2012; 13 (2): 90–102.
15. Jaffe H.W., De Stavola B.L., Carpenter L.M., Porter K., Cox D.R. CASCADE Collaboration. Immune reconstitution and risk of Kaposi sarcoma and non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected adults. *AIDS.* 2011; 25 (11): 1395–403.

REFERENCES

1. Dal Maso L., Franceschi S. Epidemiology of non-Hodgkin lymphomas and other haemolymphopoietic neoplasms in people with AIDS. *Lancet Oncol.* 2003; 4 (2): 110–9.
2. Soriano V., Vispo E., Labarga P., Medrano J., Barreiro P. Viral hepatitis and HIV co-infection. *Antiviral Res.* 2010; 85 (1): 303–15.
3. Pivnik A.V., Parkhomenko Yu.G., Rrivolapov Yu.A., Tishkevich O.A., Korovushkin V.G., Kovrigina A.M. et al. Somatic problems of HIV-medicine: AIDS-related lymphomas. *Onkogematologiya.* 2007; 3: 27–37 (in Russian).
4. Castillo J., Pantanowitz L., Dezube B.J. HIV-associated plasmablastic lymphoma: lessons learned from 112 published cases. *Am. J. Hematol.* 2008; 83 (10): 804–9.
5. Rojas H.C., Merino M.C., Ghiringhelli M.J.P., Rodriguez A.J.R., Martinez L.E., Jensen R.W. Lymphomas associated with human immunodeficiency virus infection: retrospective review of medical records. *Rev. Med. Chil.* 2011; 139 (1): 27–35.
6. Bower M., Fisher M., Hill T., Reeves I., Walsh J., Orkin C. et al. CD4 counts and the risk of systemic non-Hodgkin's lymphoma in individuals with HIV in the UK. *Haematologica.* 2009; 94 (6): 875–80.
7. Engels E.A., Pfeiffer R.M., Landgren O., Moore R.D. Immunologic and virologic predictors of AIDS-related non-Hodgkin lymphoma in the HAART era. *J. Acquir Immune Defic. Syndr.* 2010; 54 (1): 78–84.
8. Silverberg M.J., Chao Ch., Leyden W.A., Xu L., Horberg M.A., Klein D. et al. HIV infection, Immunodeficiency, Viral Replication and the Risk of Cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2011; 20 (12): 2551–9.
9. Guiguet M., Boué F., Cadranet J., Lang J.M., Rosenthal E., Costagliola D. et al. Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS CO4): a prospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2009; 10 (12): 1152–9.
10. Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) Study Group, Bohlius J., Schmidlin K., Costagliola D., Fätkenheuer G., May M. et al. Incidence and risk factors of HIV-related non-Hodgkin's lymphoma in the era of combination antiretroviral therapy: a European multicohort study. *Antivir. Ther.* 2009; 14 (8): 1065–74.
11. When To Start Consortium. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet.* 2009; 373 (9672): 1352–63.
12. Writing Committee for the CASCADE Collaboration. Timing of HAART initiation and clinical outcomes in human immunodeficiency virus type 1 seroconverters. *Arch. Intern. Med.* 2011; 171 (17): 1560–9.
13. Zoufaly A., Stellbrink H.J., Heiden M.A., Kollan C., Hoffmann C., van Lunzen J. et al. Cumulative HIV viremia during highly active antiretroviral therapy is a strong predictor of AIDS-related lymphoma. *J. Infect. Dis.* 2009; 200 (1): 79–87.
14. Raboud J., Anema A., Su D., Klein M.B., Zakaryan A., Swan T. et al. Relationship of chronic hepatitis C infection to rates of AIDS-defining illnesses in a Canadian cohort of HIV seropositive individuals receiving highly active antiretroviral therapy. *HIV Clin. Trials.* 2012; 13 (2): 90–102.
15. Jaffe H.W., De Stavola B.L., Carpenter L.M., Porter K., Cox D.R. CASCADE Collaboration. Immune reconstitution and risk of Kaposi sarcoma and non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected adults. *AIDS.* 2011; 25 (11): 1395–403.

Поступила 20.06.13

Сведения об авторах:

Волчкова Е.В., доктор мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней; **Иванников Е.В.**, зав. стационарным отделением ВИЧ-инфекции для взрослых; **Ольшанский А.Я.**, кандидат мед. наук, зав. лаб. отд-нием; **Вдовина В.Н.**, врач-лаборант лабораторного отд-ния; **Пархоменко Ю.Г.**, доктор мед. наук, проф., зав. патолого-анатомическим отд-нием.