На правах рукописи

ОГАННИСЯН АРМАН АНДРАНИКОВИЧ

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВИЧ-АССОЦИИРОВАННОЙ ЛИМФОМЫ БЕРКИТТА

3.1.28. Гематология и переливание крови

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва-2026

Работа выполнена в государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»

Научный руководитель:
Дудина Галина Анатольевна – доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Барях Елена Александровна – доктор медицинских наук, заведующая отделением гематологии и химиотерапии государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-исследовательский центр больница 52 Департамента здравоохранения города Москвы».
Митина Татьяна Алексеевна – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения клинической гематологии и иммунотерапии государственного бюджетного учреждения здравоохранения московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», главный внештатный специалист-гематолог Московской области.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «____» _____ 2026 года в ____ часов на заседании диссертационного совета 68.1.007.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства» (191024, г. СанктПетербург, ул. 2-я Советская, 16)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России (www.bloodscience.ru).

Автореферат разослан «____» _____ 2026 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 68.1.007.01
доктор медицинских наук **Глазанова Татьяна Валентиновна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

ВИЧ-инфекция остается одной из наиболее актуальных медицинских и социально-экономических проблем здравоохранения, несмотря на значительный прогресс в лечении ВИЧ-инфекции, люди, живущие с ВИЧ (ЛЖВ), имеют повышенный риск развития злокачественных новообразований, в частности лимфом. ВИЧ-ассоциированные лимфомы по-прежнему являются одной из основных причин летальных исходов у данной категории пациентов. Лимфома Беркитта (ЛБ) представляет собой крайне агрессивную форму лимфопролиферативных заболеваний, характеризующуюся крайне высокой скоростью пролиферации и требующую проведения интенсивной иммунохимиотерапии (Crombie J., LaCasce A., 2021; Alaggio R. et al., 2022).

Исторически сложилось мнение, что наличие ВИЧ-инфекции ассоциировано с худшим прогнозом при ЛБ из-за глубокого иммунодефицита, высокого риска инфекционных осложнений и высокой токсичностью высокдозной химиотерапии (Carbone A. et al., 2022). В период до широкого внедрения современной антиретровирусной терапии (АРТ) лечение ВИЧ-позитивных пациентов с ЛБ часто было либо паллиативным, либо дозы цитостатиков редуцировались, что приводило к неудовлетворительным результатам лечения.

Однако за последние два десятилетия произошла настоящая революция как в лечении самой ЛБ, так и в ведении ВИЧ-инфекции. Появление высокоинтенсивных, но симптоматически управляемых протоколов иммунохимиотерапии (R-DA-EPOCH, R-CODOX-M/IVAC, R-NHL-BFM-90) позволило значительно улучшить показатели выживаемости у ВИЧ-негативных пациентов (Roschewski M. et al., 2020; Chamuleau M.E.D. et al., 2023). Параллельное внедрение современных схем АРТ, в частности на основе ингибиторов интегразы (долутегравир), с их высоким профилем безопасности и низким потенциалом лекарственных взаимодействий, открыло новые возможности для проведения полноценной химиотерапии у ВИЧ-позитивных пациентов (Dittus C. et al., 2021; Ramos J.C. et al., 2022).

Ключевым вопросом современной клинической практики является следующее: позволяет ли комбинация современных протоколов иммунохимиотерапии и оптимизированной АРТ достичь у ВИЧ-позитивных пациентов с ЛБ результатов, сопоставимых с таковыми у ВИЧ-негативных пациентов? Ответ на этот вопрос требует ретроспективного анализа большого клинического материала за продолжительный период, отражающего эволюцию лечебных подходов.

Отечественный опыт лечения лимфомы Беркитта, на который опирается настоящее исследование, представлен прежде всего клиническими исследованиями ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России: оригинальный короткий высокоинтенсивный протокол ЛБ-М-04, разработанный Е.А. Барях и соавт., в двенадцатилетнем анализе 70 пациентов обеспечил частоту полных ремиссий 89%, 5-летнюю общую выживаемость 85% и 5-летнюю безрецидивную выживаемость 95%. Данные об исходах ВИЧ-ассоциированной ЛБ в Российской Федерации существенно скромнее: наиболее крупное отечественное многоцентровое ретроспективное исследование (Попова М.О. и соавт., 2022) включило 37 пациентов из 10 центров за 2010–2021 гг. и показало 1-летнюю общую выживаемость 64% (95% ДИ 38–82%) и выживаемость без прогрессирования 59% (95% ДИ 34–77%), при этом поражение ЦНС ($p=0,0064$) и проведение химиотерапии без АРТ ($p=0,00016$) значимо ухудшали результаты лечения.

Клинический опыт ведения больных лимфомами на фоне ВИЧ-инфекции в ГБУЗ «МКНЦ имени А.С. Логинова» ДЗМ обобщен в работах А.В. Пивника и соавт. (2017). Проанализированы результаты оказания медицинской помощи в условиях одного гематологического стационара 170 больным лимфомами и вирусными гепатитами в сочетании с ВИЧ-инфекцией за период 2011–2015 гг. Эта научная работа уникальна по своему масштабу и охвату реальных клинических данных лечения ВИЧ-инфицированных пациентов с лимфопролиферативными заболеваниям.

Таким образом, отечественная доказательная база по ВИЧ-ассоциированной лимфоме Беркитта ограничена немногочисленными сериями наблюдений, а исследований, изучивших подходы к лечению ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов в динамике двух терапевтических эпох на одном клиническом материале в Российской Федерации до настоящего времени, не проводилось, что и определило актуальность, цель и задачи исследования. Настоящая работа является одним из наиболее крупных в Российской Федерации одноцентровых исследований лимфомы Беркитта, охватывающим период с 2001 по 2025 год. Организационно-методической основой данного исследования служат Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфомы Беркитта и агрессивных нефолликулярных лимфом, а также руководство по злокачественным новообразованиям у больных ВИЧ-инфекцией (Ассоциация онкологов России, 2024).

Степень разработанности темы исследования

Проблеме ВИЧ-ассоциированных лимфом посвящено значительное количество зарубежных и отечественных исследований. Вопросы эпидемиологии, патогенеза и классификации ВИЧ-ассоциированных лимфопролиферативных заболеваний детально разработаны в трудах A. Carbone (2022) M. Bibas (2009), K. Dunleavy и W. H. Wilson (2012), R. Little (2003); интенсивная терапия лимфомы Беркитта – в работах M. Roschewski (2022) L. R. Olszewski (2021), J. Crombie и A. LaCasce (2021), M. E. D. Chamuleau (2023), а в отечественной практике – Е. А. Барях, С. К. Кравченко, Е. Е. Звонкова (2015), Т. Т. Валиева (2020). Особенности ведения лимфом у ЛЖВ отражены в исследованиях J. C. Ramos (2020г.), S. K. Barta (2013), C. Dittus (2018), А. В. Пивника (2017), М. О. Поповой (2022).

Несмотря на значительный прогресс, ряд вопросов остается нерешенным. Не определен относительный вклад собственно противоопухолевой терапии и тактики ведения ВИЧ-инфекции в улучшение исходов. Не уточнено прогностическое значение EBV-статуса опухоли в условиях современной интенсивной иммунохимиотерапии. Отсутствуют прогностические модели, учитывающие как характеристики опухоли, так и иммунный статус пациента. Перечисленные обстоятельства определили цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования

Разработать риск-адаптированный алгоритм лечения лимфомы Беркитта у ВИЧ-позитивных пациентов, учитывающий клинико-лабораторные особенности лимфомы и иммунологический статус пациентов.

Задачи исследования

1. Провести ретроспективный анализ отдельных клинико-лабораторных характеристик у пациентов с лимфомой Беркитта с ВИЧ-положительным и ВИЧ-отрицательным статусом за 2001–2019 гг. Оценить влияние EBV-статуса на общую выживаемость.
2. Оценить эффективность и безопасность протоколов иммунохимиотерапии различной интенсивности, выделить независимые прогностические факторы, влияющие на выживаемость, и разработать прогностическую шкалу для пациентов с лимфомой Беркитта с учетом ВИЧ-статуса.
3. Провести анализ современной когорты пациентов (2020–2025 гг.), пролеченной с применением новой прогностической шкалы, ускоренного диагностического маршрута и оптимизированной сопроводительной терапии с последующим выполнением сравнительного анализа непосредственных и отдаленных результатов лечения исторической и современной когорт.
4. Оценить связь между иммунным статусом (уровень CD4+ лимфоцитов, вирусная нагрузка ВИЧ) и течением лимфомы Беркитта у ВИЧ-позитивных пациентов.
5. Разработать риск-адаптированный алгоритм лечения ВИЧ-позитивных пациентов с лимфомой Беркитта, включающий протокол иммунохимиотерапии, антиретровирусную и сопроводительную терапию.

Научная новизна

Впервые на репрезентативном российском клиническом материале (n = 93) проведен комплексный сравнительный анализ результатов лечения лимфомы Беркитта у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов в двух терапевтических эпохах с оценкой вклада интенсивности иммунохимиотерапии, современных схем АРТ и сопроводительной терапии.

1. Впервые на российской популяции проведен анализ EBV-статуса лимфомы Беркитта методом ПЦР в гистологических блоках с выделением EBV-позитивной и EBV-негативной форм в соответствии с классификацией ВОЗ (WHO-HAEM5, 2022). Частота EBV-позитивных случаев у ВИЧ-позитивных пациентов была в 2 раза выше, чем у ВИЧ-негативных (60,0% против 30,0%); при малом объеме подгруппы (n = 20) различия статистической значимости не достигли (точный критерий Фишера, p = 0,37), однако их направленность соответствует роли иммунодефицита в реактивации вируса Эпштейна–Барр.
2. Установлено, что улучшение выживаемости ВИЧ-позитивных пациентов в современной когорте (2020–2025 гг.) по сравнению с исторической (2001–2019 гг.) обусловлено организацией маршрутизации ВИЧ-позитивных пациентов, совершенствованием диагностики и лечения, улучшением иммуновирусологического статуса (рост CD4+ более чем в 2 раза, снижение вирусной нагрузки на 2 порядка) и качественным изменением тактики АРТ (переход от ингибиторов протеазы к ингибиторам интегразы).
3. Впервые в российской популяции показано, что в современную эпоху ВИЧ-статус перестал быть независимым прогностическим фактором неблагоприятного исхода при лимфоме Беркитта при условии применения интенсивных протоколов иммунохимиотерапии на фоне оптимальной АРТ и сопроводительной терапии: показатели общей выживаемости ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов современной когорты значимо не различались.

4. Разработана и внедрена прогностическая шкала BLPS-2020, построенная на опухолевых факторах риска (стадия IV – 2 балла, поражение ЦНС – 2 балла, уровень ЛДГ> 3 × ВГН – 1 балл; суммарный балл 0–5) с выделением двух групп риска; уровень CD4+ <100 кл/мкл используется как иммунный модификатор терапевтической тактики вне балльной суммы.

5. Впервые продемонстрирован качественный сдвиг структуры летальности: если в исторической когорте ВИЧ-позитивных пациентов доминировали инфекционные осложнения (11 из 12 летальных исходов), то в современной когорте ВИЧ-позитивных пациентов инфекции обусловили лишь 2 из 4 летальных исходов, а в объединенной современной когорте ведущей причиной смерти стало прогрессирование лимфомы (5 из 8 летальных исходов), что свидетельствует о решении проблемы токсичности терапии и выдвигает на первый план преодоление резистентности опухоли.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Клинико-лабораторный профиль лимфомы Беркитта у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов сопоставим. EBV-статус опухоли, определяемый в соответствии с классификацией ВОЗ (WHO-HAEM5, 2022), яв-ляется биологической характеристикой заболевания, однако на фоне современ-ной интенсивной химиоиммунотерапии не имеет самостоятельного прогности-ческого значения; более высокая частота EBV-позитивных случаев у ВИЧ-позитивных пациентов (60,0% против 30,0%) в пилотной подгруппе (n = 20) статистической значимости не достигает (p = 0,37).

2. Иммуно-вирусологический статус определяет течение лимфопроли-феративного процесса у ВИЧ-позитивных пациентов: уровень CD4+ <100 кл/мкл является независимым предиктором неблагоприятного ис-хода, а восстановление иммунного статуса и вирусологический контроль на схемах АРТ на основе ингибиторов интегразы сопровождаются существенным улучшением результатов лечения лимфомы.

3. В современную эпоху (2020–2025 гг.) при применении интенсивных протоколов иммунохимиотерапии (R-DA-EPOCH, R-NHL-BFM-90) в полных дозах на фоне оптимизированной АРТ и сопроводительной терапии ВИЧ-статус утрачивает значение независимого прогностического фактора: показате-ли выживаемости ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов становятся сопоставимыми. Редукция доз цитостатиков или выбор менее интенсивных ре-жимов ассоциированы с клинически значимым снижением эффективности лече-ния.

4. Независимыми предикторами неблагоприятного прогноза являются стадия IV, поражение центральной нервной системы, уровень ЛДГ> 3 × ВГН и уровень CD4+ <100 кл/мкл; на основе опухолевых факторов построена про-гностическая шкала BLPS-2020 (суммарный балл 0–5), обеспечивающая стра-тификацию пациентов на две группы риска (C-индекс = 0,81 по балльной сумме и 0,71 по группам риска); уровень CD4+ <100 кл/мкл применяется как иммун-ный модификатор терапевтической тактики вне балльной суммы.

5. Оптимизация сопроводительной терапии (универсальная первичная профилактика Г-КСФ, расширенная антимикробная и антимикотическая про-филактика) и переход на схемы АРТ с низким потенциалом лекарственных вза-имодействий являются условием, без которого применение интенсивных прото-колов в полных дозах у ВИЧ-позитивных пациентов

невозможно. Результатом стала смена структуры летальности: ведущей причиной смерти становятся не инфекционные осложнения, а прогрессирование лимфомы.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость работы заключается в углублении понимания патофизиологии ВИЧ-ассоциированной лимфомы Беркитта: показано, что эф-фективный контроль ВИЧ-инфекции нивелирует специфические иммунодефи-цит-ассоциированные характеристики заболевания.

Практическая значимость работы определяется следующими положениями:

1. Обоснована необходимость применения интенсивных протоколов иммунохимиотерапии (R-DA-EPOCH, R-NHL-BFM-90) в полных дозах у ВИЧ-позитивных пациентов; показана недопустимость редукции доз, ориентирован-ной на ВИЧ-статус как таковой.
2. Разработаны и внедрены алгоритмы сопроводительной терапии (универсальная первичная профилактика Г-КСФ, расширенная антимикробная и антимикотическая профилактика), обеспечивающие переносимость интенсив-ного лечения.
3. Обоснована оптимальная тактика ведения АРТ: предпочтительны схемы на основе ингибиторов интегразы, раннее начало терапии и замена схе-мы вместо ее временной отмены.
4. Предложена практичная прогностическая шкала BLPS-2020 для стратификации пациентов по группам риска.

Методология и методы исследования

Работа представляет собой ретроспективно-проспективное когортное одноцентровое исследование, выполненное на базе ГБУЗ «Московский клинический научный центр имени А. С. Логинова» ДЗМ. В исследование включены 93 пациента с верифицированным диагнозом лимфомы Беркитта, проходивших лечение с 2001 по 2025 гг.; материал разделен на четыре группы по ВИЧ-статусу и временному периоду установления диагноза (до и после 2020 г.). Выбор 2020 г. в качестве точки разделения когорт обусловлен внедрением в клиническую практику центра глобального перехода от стандартизированного лечения к персонализированному подходу с учетом особенностей лимфомы и иммунологического статуса.

Диагноз верифицировался на основании гистологического, иммуногистохимического и цитогенетического (FISH) исследований; ответ на терапию оценивался по критериям Cheson 2014, токсичность – по CTCAE v.5.0. Статистическая обработка выполнена в пакетах IBM SPSS Statistics 26.0 и R 4.2.0 с применением методов сравнительной статистики, анализа выживаемости по Каплану–Мейеру, одно- и многофакторной регрессии Кокса и бутстреп-валидации (1000 выборок). Подробное описание материалов и методов приведено в главе 2.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 3 от 19.02.2026). Все пациенты современной когорты подписали информированное согласие; для ретроспективной части использованы обезличенные данные медицинской документации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови в части изучения этиологии, патогенеза, клиники, диагностики и лечения заболеваний системы крови.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, разработаны дизайн исследования и карта сбора данных, выполнены сбор и верификация первичных клинических данных 93 пациентов, создана электронная база данных, проведена статистическая обработка материала, выполнен анализ и интерпретация полученных результатов, сформулированы выводы и практические рекомендации, подготовлены публикации по теме диссертации.

Степень достоверности результатов

Достоверность результатов обеспечивается репрезентативным для данной нозологии объемом клинического материала (93 пациента за 25-летний период), использованием общепринятых международных критериев диагностики (WHO-HAEM5, 2022), стадирования, оценки ответа (Cheson, 2014) и токсичности (CTCAE v.5.0), а также применением адекватных методов статистического анализа с валидацией прогностической модели методом бутстреп (1000 выборок). Первичная документация проверена и подтверждает достоверность включенных в работу данных.

Апробация результатов исследования

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на заседании апробационной комиссии ГБУЗ «МКНЦ имени А. С. Логинова» ДЗМ (протокол № 06 от 27.08.2026), а также представлены в виде докладов и постерных сообщений на следующих российских и международных научно-практических конференциях по гематологии и инфекционным болезням:

1. Объединенный VII Конгресс гематологов России и IV Конгресс трансфузиологов России (Москва, 11–13 апреля 2024 г.) – доклад «ВИЧ-ассоциированная лимфома Беркитта. Выбор терапии».
2. II Научно-практическая конференция «Онкология при ВИЧ» (Обнинск, 27 сентября 2024 г.) – устный доклад «Сложности диагностики и лечения лимфомы Беркитта при ВИЧ-инфекции: вымышленные и объективные».
3. V Московская международная гематологическая школа – Московская международная школа молодых ученых по гематологии имени С. П. Боткина (Москва, 28 февраля – 1 марта 2025 г.) – устный доклад «Comparative effectiveness of the NHL-BFM-90 and R-CHOP programs in HIV-infected patients with Burkitt’s lymphoma».
4. IV Ежегодная научно-практическая конференция «Лечение, диагностика и правовые аспекты в ведении пациентов с гематологическими заболеваниями» (Москва, 26 сентября 2025 г., гибридный формат) – устный доклад «Лечение Беркитта. 10-летний опыт одного центра».

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в лечебную работу отделения гематологии и химиотерапии гемобластозов ГБУЗ «МКНЦ имени А. С. Логинова» ДЗМ, а также используются в учебно-методической работе при подготовке ординаторов и аспирантов по специальности «Гематология и переливание крови». Практические рекомендации по ведению пациентов с ВИЧ-ассоциированной лимфомой Беркитта включены в российские клинические рекомендации по ВИЧ-инфекции у взрослых (2024, ID: 79_2, раздел 7.9 «ВИЧ-ассоциированные лимфомы»), Национальное руководство под редакцией академика РАН В.В.Покровского 3-е издание, переработанное и дополненное 2026 г. глава 16, раздел 16.22 Лимфопролиферативные заболевания у больных ВИЧ-инфекцией.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, в том числе 2 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России (одна из которых индексируется в Scopus, Q4), 3 главы в национальных руководствах, 7 тезисов в материалах российских и международных конференций; получен 1 патент на изобретение; материалы исследования вошли в клинические рекомендации по ВИЧ-инфекции у взрослых (2024, ID: 79_2, раздел 7.9 «ВИЧ-ассоциированные лимфомы»).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 163 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», четырех глав собственных результатов (включая главу, содержащую риск-адаптированный алгоритм и клинические наблюдения), обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 141 источник (в том числе 38 отечественных и 103 зарубежных), списка иллюстративного материала и одного приложения. Работа иллюстрирована 21 рисунками и 18 таблицами (включая две таблицы приложения).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ЭТАПА (2001–2019 гг.)

В исследование включено 93 пациента с верифицированным диагнозом лимфомы Беркитта, распределенных на 4 группы в зависимости от ВИЧ-статуса и временного периода: Гр.1 — ВИЧ-позитивные пациенты исторической когорты (2001–2019 гг., n=28), Гр.2 — ВИЧ-негативные пациенты исторической когорты (n=32), Гр.3 — ВИЧ-позитивные пациенты современной когорты (2020–2025 гг., n=17), Гр.4 — ВИЧ-негативные пациенты современной когорты (n=16). Группы были сопоставимы по основным демографическим и клиническим характеристикам (таблица 1): преобладали мужчины молодого возраста с распространенными стадиями заболевания, высокой опухолевой массой и повышенной активностью ЛДГ; значимых межгрупповых различий по возрасту и стадии не выявлено. В исторической когорте доля мужчин среди ВИЧ-позитивных пациентов была значимо выше, чем среди ВИЧ-негативных (92,9% против 65,6%; p=0,013).

Таблица 1 – Демографическая и общеклиническая характеристика пациентов

Параметр	Гр.1 ВИЧ(+) ист. (n=28)	Гр.3 ВИЧ (+) совр. (n=17)	p_{1-3}	Гр.2 ВИЧ(–) ист. (n=32)	p_{1-2}
Средний возраст, лет	41,5 ± 10,8	45,2 ± 10,1	0,254	45,1 ± 16,2	0,342
Возраст, лет, Me [Q1; Q3]	39 [34; 48]	36 [31; 47]	0,021	46 [37; 63]	0,335
Мужской пол, n (%)	26 (92,9)	14 (82,4)	0,350	21 (65,6)	0,013
Стадия III–IV, n (%)	23 (82,1)	14 (82,4)	0,992	22 (68,8)	0,371
Повышение ЛДГ, n (%)	26 (92,9)	16 (94,1)	0,996	30 (93,8)	>0,99
ЛДГ, Ед/л, Me [Q1; Q3]	578 [350; 845]	250 [180; 440]	0,012	325 [242; 418]	<0,001
Поражение костного мозга, n (%)	10 (35,7)	2 (11,8)	0,096	7 (21,9)	0,264
Поражение ЦНС, n (%)	6 (21,4)	1 (5,9)	0,227	4 (12,5)	0,491
Экстранодальные поражения, n (%)	26 (92,9)	14 (82,4)	0,350	28 (87,5)	0,675

EBV-статус. В соответствии с классификацией ВОЗ (WHO-HAEM5, 2022) EBV-статус опухоли определен методом ПЦР в гистологических блоках у 20 пациентов с доступным материалом (пилотная подгруппа). Общая частота EBV-позитивности составила 45,0% (9 из 20). У ВИЧ-позитивных пациентов EBV выявлялся в 2 раза чаще, чем у ВИЧ-негативных (60,0% против 30,0%), однако при данном объеме подгруппы различия не достигли статистической значимости (точный критерий Фишера, p=0,37); направленность различий отражает роль обусловленного ВИЧ-инфекцией иммунодефицита в реактивации латентной EBV-инфекции. Группы EBV+ и EBV– были сопоставимы по возрасту, полу, стадии, уровню ЛДГ и частоте поражения ЦНС (p>0,05); 2-летняя общая выживаемость составила 55,6% и 63,6% соответственно (p>0,05). EBV-статус целесообразно включать в биологическую характеристику опухоли, но не рассматривать как самостоятельный прогностический фактор.

Иммуно-вирусологический статус ВИЧ-позитивных пациентов исторической когорты. У ВИЧ-позитивных пациентов 2001–2019 гг. отмечался выраженный иммунодефицит: медиана уровня CD4+ лимфоцитов составила 136 [78–301] кл/мкл, у 67,9% пациентов уровень CD4+ был ниже 200 кл/мкл. Медиана вирусной нагрузки ВИЧ составила 40 444 [1 206–356 000] копий/мл; неопределяемая вирусная нагрузка регистрировалась лишь у 21,4% пациентов. АРТ на момент диагностики лимфомы получали 53,6% больных, при этом доминировали схемы на основе ингибиторов протеазы (78,6%). Выраженный иммунодефицит в сочетании с низким охватом эффективной АРТ определял высокий риск инфекционных осложнений при проведении химиотерапии и послужил обоснованием для включения уровня CD4+ лимфоцитов в число кандидатных прогностических факторов.

Лечебные подходы и результаты лечения в историческом периоде. Тактика различалась в зависимости от ВИЧ-статуса: у ВИЧ-негативных пациентов преобладали высокоинтенсивные протоколы (78,1%), тогда как 78,6% ВИЧ-позитивных получали режимы интенсивности R-CHOP/R-CHOEP; высокоинтенсивные протоколы применялись у них лишь в 21,4% случаев (p <0,001). Частота полных ремиссий составила 46,9% у ВИЧ-негативных и 42,9% у ВИЧ-позитивных пациентов (p>0,05); медиана общей выживаемости (ОВ) у ВИЧ-негативных пациентов не была достигнута, у ВИЧ-позитивных составила 12,8 мес; 1-летняя ОВ — 85,0% и 58,0%, 2-летняя — 78,0% и 36,4% соответственно (HR=1,18 [95% ДИ 0,82–1,70]; p=0,374).

Профиль осложнений у ВИЧ-позитивных пациентов характеризовался высокой частотой фебрильной нейтропении (71%), сепсиса (46%) и оппортунистических инфекций (32%); летальность от инфекционных осложнений достигала 39%. Таким образом, неудовлетворительные результаты лечения в историческом периоде определялись прежде всего проведением терапии с редукцией доз, недостаточной интенсивностью химиотерапии у ВИЧ-позитивных пациентов и неконтролируемыми инфекционными осложнениями, а не ВИЧ-статусом как таковым.

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И РАЗРАБОТКА ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ШКАЛЫ BLPS-2020

Многофакторный анализ. В многофакторную регрессионную модель Кокса включены переменные: возраст (>40 лет), стадия (III/IV), уровень ЛДГ (>3×ВГН), поражение ЦНС, ВИЧ-статус, уровень CD4+ (<100 кл/мкл), тип протокола (интенсивный vs R-CHOP) (таблица 2). ВИЧ-статус перестал быть независимым фактором прогноза в современной когорте (p=0,812). Уровень CD4+ <100 кл/мкл как интегральный показатель иммунного статуса сохраняет прогностическое значение, равно как и традиционные факторы — стадия IV, поражение ЦНС и высокий уровень ЛДГ. Применение интенсивных протоколов ассоциировано с лучшим прогнозом, однако вследствие мультиколлинеарности с временным периодом этот эффект не может быть надежно отделен от общего влияния современного этапа терапии.

Таблица 2 – Независимые прогностические факторы неблагоприятного исхода (по ОВ)

Фактор	HR [95% ДИ]	p
Стадия IV	2,84 [1,52–5,31]	0,001
Поражение ЦНС	2,56 [1,58–4,75]	0,003
ЛДГ >3×ВГН	2,21 [1,18–4,14]	0,014
CD4+ <100 кл/мкл	2,93 [1,48–5,80]	0,002
ВИЧ-статус (в современной когорте)	1,05 [0,71–1,55]	0,812 (не значимо)
Возраст >40 лет	1,35 [0,89–2,05]	0,158 (не значимо)

Прогностическая шкала BLPS-2020. На основании результатов многофакторного анализа разработана прогностическая шкала BLPS-2020 (Burkitt Lymphoma Prognostic Score) — простой суммарный балльный индекс, построенный на опухолевых факторах, сохранивших значимость в многофакторной модели Кокса: стадии IV (HR 2,84) и поражению ЦНС (HR 2,56) присвоено по 2 балла, уровню ЛДГ >3×ВГН (HR 2,21) — 1 балл; итоговая сумма варьирует от 0 до 5. Уровень CD4+ <100 кл/мкл (HR 2,93) в балльную сумму не входит и используется как иммунный модификатор терапевтической тактики. Все компоненты шкалы определяются в рамках стандартного первичного обследования и стадирования и не требуют дополнительных диагностических процедур, что обеспечивает применимость шкалы в реальной клинической практике.

Основное назначение шкалы — стратификация пациентов на группы риска уже на этапе первичной диагностики с целью индивидуализации терапевтической тактики: сумма баллов 0–1 соответствует низкому риску (рекомендуемая терапия — R-DA-EPOCH), сумма баллов ≥2 — высокому риску (блоковый протокол R-NHL-BFM-90/ЛБ-М-04); группы статистически значимо различаются по отдаленным результатам лечения (3-летняя ОВ — 89% и 31% соответственно; p <0,001). У пациентов с уровнем CD4+ <100 кл/мкл независимо от суммы баллов предусмотрены

осторожность в отношении ритуксимаба при CD4+ <50 кл/мкл и ступенчатая интенсификация терапии (предфаза с эскалацией после роста CD4+ на фоне АРТ). Валидация шкалы: C-индекс составил 0,81 по балльной сумме (0–5) и 0,71 при стратификации на две группы риска (p <0,001); калибровка методом bootstrap (1000 повторных выборок) подтвердила удовлетворительное соответствие предсказанных и наблюдаемых исходов. Внешняя валидация на независимой когорте не проводилась и является предметом дальнейших исследований.

ПРОСПЕКТИВНАЯ ЧАСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ СОВРЕМЕННОЙ КОГОРТЫ (2020–2025 гг.)

Организационные факторы улучшения выживаемости. Суммарный срок от первичного обращения к гематологу до начала специфической терапии сократился с 32–45 до 14–17 дней за счет маршрутизации пациентов, ускоренной морфологической и иммуногистохимической верификации и параллельного стадирования (таблица 3). Это снижает вероятность прогрессирования и ухудшения соматического статуса до начала лечения, что критично при ЛБ с ее скоростью пролиферации.

Таблица 3 – Сокращение диагностического маршрута пациентов с лимфомой Беркитта после 2020 г.

Показатель	Историческая когорта, 2001–2019 гг. (n=28)	Современная когорта, 2020–2025 гг. (n=17)	p
Время от обращения до постановки диагноза, дни, Me [Q1; Q3]	18 [12; 26]	6 [4; 9]	<0,001
Время от постановки диагноза до начала ХТ, дни, Me [Q1; Q3]	22 [16; 31]	8 [5; 13]	<0,001
Общее время от обращения до начала ХТ, дни, Me [Q1; Q3]	38 [29; 52]	14 [11; 17]	<0,001
Доля пациентов, начавших ХТ в срок ≤14 дней, n (%)	3 (10,7)	14 (82,4)	<0,001

Скрининг оппортунистических инфекций и профилактика инфекционных осложнений. До начала иммунохимиотерапии проводился обязательный скрининг оппортунистических инфекций: уровень CD4+ лимфоцитов и вирусная нагрузка ВИЧ; ПЦР крови на ЦМВ и EBV; криптококковый антиген при CD4+ <100 кл/мкл; IgG к токсоплазме (при поражении ЦНС — ПЦР ликвора); скрининг туберкулеза (КТ органов грудной клетки, диаскинтест/IGRA), гепатитов B и C (HBsAg, анти-HBc, анти-HCV) и сифилиса; при респираторных симптомах — ПЦР бронхоальвеолярного лаважа на Pneumocystis jirovecii. Профилактика начиналась до первого цикла и включала ко-тримоксазол (пневмоцистная пневмония, токсоплазмоз) независимо от уровня CD4+; левофлоксацин и флуконазол (при высоком риске инвазивных микозов — позаконазол) на период нейтропении; ацикловир; энтекавир или тенофовир при HBsAg+ или анти-HBc+ статусе; первичную профилактику G-CSF с первого цикла; упреждающий мониторинг ЦМВ-виремии. Следствием стало снижение частоты оппортунистических инфекций у ВИЧ-позитивных пациентов с 32% в исторической когорте до 6% в современной, а летальности от инфекционных осложнений — с 39% до 12%.

Применяемые протоколы иммунохимиотерапии. Между историческим (2001–2019) и современным (2020–2025) периодами произошло кардинальное изменение парадигмы лечения

(таблица 4). В историческом периоде у ВИЧ-позитивных пациентов доминировали режимы интенсивности R-CHOP/R-CHOEP (78,6%), высокоинтенсивные протоколы применялись лишь у 21,4%, тогда как у ВИЧ-негативных высокоинтенсивная терапия использовалась уже в 78,1% случаев. В современном периоде частота высокоинтенсивных протоколов у ВИЧ-позитивных пациентов возросла более чем в 4 раза — до 88,2% (p <0,001), у ВИЧ-негативных — до 93,8% (p=0,24); R-DA-EPOCH применялся примерно в половине случаев, а доля R-CHOP/R-CHOEP сократилась до 11,8% и 6,25% соответственно. Переход от редукции доз к применению интенсивных протоколов в полных дозах, в том числе у ВИЧ-позитивных пациентов, стал одним из ведущих факторов прогресса в лечении лимфомы Беркитта.

Таблица 4 – Применяемые протоколы иммунохимиотерапии в исследуемых группах

Протокол	Гр.1 ВИЧ(+) ист. (n=28)	Гр.2 ВИЧ(–) ист. (n=32)	Гр.3 ВИЧ (+) совр. (n=17)	Гр.4 ВИЧ (–) совр. (n=16)
Высокоинтенсивные режимы, n (%)	6 (21,4)	25 (78,1)	15 (88,2)	15 (93,75)
в т.ч. R-DA-EPOCH	4 (14,3)	5 (15,6)	8 (47,1)	8 (50,0)
в т.ч. R-NHL-BFM-90 / ЛБ-М-04	2 (7,1)	20 (62,5)	7 (41,2)	7 (43,75)
Режимы интенсивности R-CHOP/R-CHOEP, n (%)	22 (78,6)	7 (21,9)	2 (11,8)	1 (6,25)
p (ист. vs совр.)	$p_{1–3} < 0,001$	$p_{2–4} = 0,240$	—	—

Тактика антиретровирусной терапии. В исторической когорте доминировали схемы на основе ингибиторов протеазы (78,6%), тогда как в современной когорте на момент начала химиоиммунотерапии 70,6% пациентов получали схемы на основе ингибиторов интегразы, обладающие минимальным потенциалом лекарственных взаимодействий с цитостатиками (с учетом замен схем в процессе лечения — 82,4%). Доля пациентов, получавших АРТ одновременно с химиотерапией, возросла с 71,4% до 100%, что позволило проводить интенсивную химиоиммунотерапию в полных дозах без потери контроля над ВИЧ-инфекцией.

Эволюция сопроводительной терапии. Сопроводительная терапия перешла от реактивной к проактивной стратегии. Применение G-CSF возросло с 56–57% до 100% пациентов с переходом от вторичной профилактики к первичной — с первого цикла. Фторхинолоны стали назначаться рутинно (против 53–64% ранее). Антимикотическая профилактика выросла в 3 раза у ВИЧ-негативных (с 25,0% до 81,3%) и в 2 раза у ВИЧ-позитивных (с 39,3% до 82,4%), в 35–37% случаев препаратами расширенного спектра. Клиническими следствиями стали сокращение длительности госпитализации на 35–40% (p=0,004), снижение частоты фебрильной нейтропении и инвазивных микозов (табл. 8) и уменьшение числа досрочных прерываний химиотерапии из-за инфекционных осложнений, что обеспечило возможность применения интенсивных протоколов в полных дозах.

Непосредственные результаты лечения современной когорты. Пациенты стратифицированы по группам риска шкалы BLPS-2020, что определяло интенсивность мониторинга и сопроводительной терапии. Частота полных ремиссий составила 87,5% у ВИЧ-негативных и 88,2% у ВИЧ-позитивных пациентов (все достигнутые ответы были полными ремиссиями), 1-летняя ОВ — 91,7% и 85,7%, 2-летняя — 83,3% и 78,6% соответственно; медиана ОВ не достигнута ни в одной из современных групп.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ИСТОРИЧЕСКОЙ (2001–2019 гг.) И СОВРЕМЕННОЙ (2020–2025 гг.) КОГОРТ

Динамика иммуно-вирусологического статуса ВИЧ-позитивных пациентов. Уровень CD4+ лимфоцитов у ВИЧ-позитивных пациентов современной когорты вырос в 2 раза (p=0,002), доля пациентов с глубоким иммунодефицитом (CD4+ <200 кл/мкл) сократилась с 67,9% до 23,5% (p=0,006), вирусная нагрузка снизилась на 2 порядка (p <0,001), а доля пациентов с неопределяемой вирусной нагрузкой возросла с 21,4% до 58,8% (p=0,023) при сопоставимой доле получавших АРТ на момент диагноза (таблица 5).

Таблица 5 – Иммуно-вирусологический статус ВИЧ-позитивных пациентов исторической и современной когорт

Параметр	ВИЧ+ историческая (2001–2019), n=28	ВИЧ+ современная (2020–2025), n=17	p
CD4+ лимфоциты, кл/мкл (Me [Q1;Q3])	136 [78–301]	280 [144–611]	0,002
Пациенты с CD4+ <200 кл/мкл, n (%)	19 (67,9)	4 (23,5)	0,006
РНК ВИЧ, копий/мл (Me [Q1;Q3])	40 444 [1 206 – 356 000]	440 [20 – 47 000]	<0,001
Неопределяемая вирусная нагрузка, n (%)	6 (21,4)	10 (58,8)	0,023
Получали АРТ на момент диагноза, n (%)	15 (53,6)	9 (52,9)	>0,99

Непосредственные результаты лечения. Частичных ремиссий не зарегистрировано ни в одной группе, поэтому частота общего ответа совпадает с частотой полных ремиссий. Временной фактор оказал статистически значимое положительное влияние на частоту достижения полной ремиссии в обеих группах (таблица 6), причем у ВИЧ-позитивных пациентов улучшение было более выраженным (+45,3 п.п. против +40,6 п.п.). В современном периоде различия между ВИЧ-позитивными и ВИЧ-негативными пациентами по частоте полных ремиссий и общего ответа статистически не значимы, что отражает нивелирование прогностического разрыва между группами.

Таблица 6 – Непосредственные результаты лечения лимфомы Беркитта

Параметр	Гр.1 ВИЧ(+) ист. (n=28)	Гр.2 ВИЧ(–) ист. (n=32)	Гр.3 ВИЧ (+) совр. (n=17)	Гр.4 ВИЧ (–) совр. (n=16)
Полная ремиссия (ПР), n (%)	12 (42,9)	15 (46,9)	15 (88,2)	14 (87,5)
Стабилизация/прогрессирование, n (%)	16 (57,1)	17 (53,1)	2 (11,8)	2 (12,5)
p (ист. vs совр., ПР)	$p_{1–3} = 0,004$	$p_{2–4} = 0,011$	—	—
p (ВИЧ– vs ВИЧ+, ПР)	$p_{1–2} > 0,05$	—	$p_{3–4} > 0,05$	—

Анализ выживаемости. Общая выживаемость оценена методом Каплана–Мейера с попарным сравнением групп (рисунок 1, таблица 7). Временной период является статистически значимым прогностическим фактором, определяющим выживаемость в обеих группах: у ВИЧ-позитивных пациентов риск смерти в современной когорте, снизился на 68% (Гр.1 vs Гр.3: HR=3,12 [95% ДИ 2,14–4,55]; p <0,001), у ВИЧ-негативных — на 65% (Гр.2 vs Гр.4: HR=2,85

[1,92–4,23]; p <0,001). ВИЧ-статус утратил значимое влияние на выживаемость: если в историческом периоде HR составил 1,18 [0,82–1,70] (p=0,374), то в современном — 1,05 [0,71–1,55] (p=0,812), и кривые Каплана–Мейера для современных ВИЧ-негативных и ВИЧ-позитивных пациентов практически совпадают.

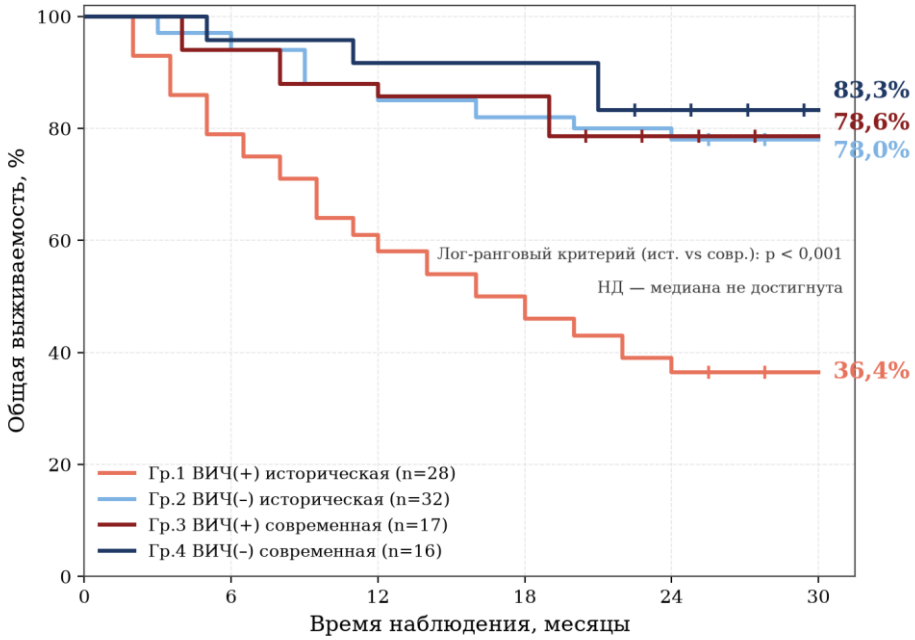


Рисунок 1 – Кривые общей выживаемости пациентов с лимфомой Беркитта в зависимости от ВИЧ-статуса и временного периода

Таблица 7 – Показатели общей выживаемости по группам

Группа	Медиана ОВ, мес	1-летняя ОВ, %	2-летняя ОВ, %	HR [95% ДИ]; p
Гр.1 (ВИЧ+ ист.)	12,8	58,0	36,4	—
Гр.2 (ВИЧ– ист.)	Не достигнута	85,0	78,0	1,18 [0,82–1,70]; 0,374[1]
Гр.3 (ВИЧ+ совр.)	Не достигнута	85,7	78,6	3,12 [2,14–4,55]; <0,001[2]
Гр.4 (ВИЧ– совр.)	Не достигнута	91,7	83,3	2,85 [1,92–4,23]; <0,001[3]

Примечание. Оценки по методу Каплана–Мейера; расхождения с абсолютной долей летальных исходов обусловлены цензурированием наблюдений с неполным периодом прослеживания. Попарные сравнения (модель Кокса): [1] Гр.1 vs Гр.2; [2] Гр.1 vs Гр.3; [3] Гр.2 vs Гр.4.

Динамика выживаемости без прогрессирования (ВБП) повторила закономерности, выявленные для ОВ: медиана ВБП была достигнута только в исторической ВИЧ-позитивной когорте (группа 1) и составила 10 мес; 1-летняя ВБП составила 50% в группе 1, 75% в группе 2, 82% в группе 3 и 88% в группе 4; 2-летняя ВБП – 30%, 65%, 68% и 75% соответственно. Преимущество современной эпохи прослеживается и по ВБП, а показатели современных ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов сопоставимы (рисунок 2).

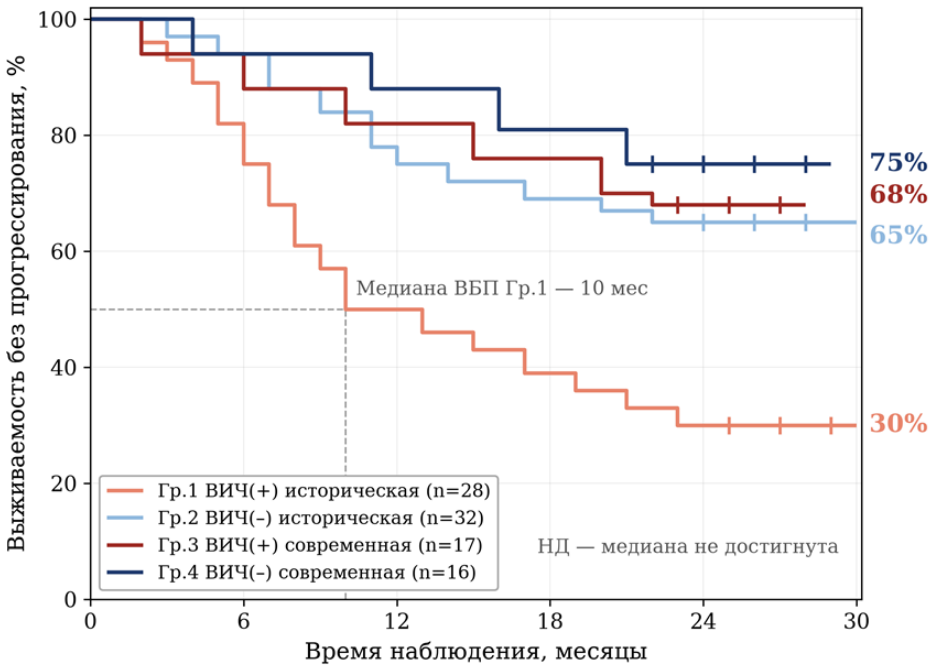


Рисунок 2 – Выживаемость без прогрессирования пациентов с лимфомой Беркитта в зависимости от ВИЧ-статуса и временного периода (метод Каплана–Мейера)

Безопасность терапии и осложнения. Гематологическая токсичность являлась наиболее частым нежелательным явлением во всех группах; ее выраженность коррелировала с интенсивностью протокола и фоновым иммунодефицитом (таблица 8). Длительность агранулоцитоза у ВИЧ-позитивных пациентов современной когорты сократилась примерно в 2 раза (с 9,5 ± 4,2 до 4,8 ± 2,1 дня) благодаря первичной профилактике G-CSF, а частота фебрильной нейтропении снизилась с 71% до 24% (p=0,002). Несмотря на применение более интенсивных протоколов, частота тяжелой нейтропении и тромбоцитопении не возросла, что подтверждает управляемость гематологической токсичности при адекватной сопроводительной терапии.

Инфекционные осложнения являлись ведущей негематологической токсичностью и основной причиной непрямой летальности. Частота сепсиса у ВИЧ-позитивных пациентов современной когорты снизилась в 4 раза (с 46% до 12%, p=0,023), частота бактериальной пневмонии — с 54% до 18% (p=0,028), инвазивные микозы сократились с 21% до 6% (p=0,227), оппортунистические инфекции (ЦМВ, токсоплазмоз) практически исчезли (p=0,064), а летальность от инфекций снизилась с 39% до 12% (p=0,088). Частота лабораторного синдрома лизиса опухоли не различалась между группами (35–45%), однако клинический СЛО в современных когортах регистрировался существенно реже благодаря агрессивной гидратации и применению расбуриказы.

Таблица 8 – Гематологическая токсичность и инфекционные осложнения в исследуемых группах

Показатель	Гр.1 ВИЧ(+) ист. (n=28)	Гр.2 ВИЧ(–) ист. (n=32)	Гр.3 ВИЧ (+) совр. (n=17)	Гр.4 ВИЧ (–) совр. (n=16)	$p_{1–3}$
Нейтропения IV степени, %	>80	65	58	55	0,163
Длительность агранулоцитоза, дни (M ± σ)	9,5 ± 4,2	8,2 ± 3,1	4,8 ± 2,1	4,1 ± 1,8	<0,001
Тромбоцитопения III–IV степени, %	>60	45	41	38	0,233
Анемия III–IV степени, %	55	38	35	31	0,356
Фебрильная нейтропения, %	71	38	24	18	0,002
Бактериальная пневмония, %	54	31	18	12	0,028
Сепсис, %	46	22	12	6	0,023
Инвазивный микоз, %	21	9	6	6	0,227
Оппортунистические инфекции (ЦМВ, токсоплазмоз), %	32	6	6	0	0,064
Летальность от инфекций, %	39	17	12	6	0,088

Примечание. Для показателей, приведенных в процентах, точные абсолютные значения представлены в тексте диссертации. $p_{1–3}$ — сравнение ВИЧ-позитивных пациентов исторической и современной когорт.

Анализ причин смерти. Структура летальности кардинально различалась между историческими и современными когортами. В исторических когортах у ВИЧ-негативных пациентов (n=14 умерших) преобладала прогрессия лимфомы (~50%; инфекционные осложнения — ~40%, другие причины — ~10%), у ВИЧ-позитивных (n=12) — инфекционные осложнения и оппортунистические инфекции (~90%; прогрессирование лимфомы — ~10%). В современных когортах при малом числе летальных исходов (по 4 в каждой группе, доли носят ориентировочный характер) инфекционная составляющая перестала доминировать: у ВИЧ-позитивных пациентов на прогрессирование лимфомы пришлось ~60% летальных исходов, на инфекционные осложнения — ~30–40%; у ВИЧ-негативных – >80% и ~15% соответственно.

ОПТИМИЗИРОВАННЫЙ АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ ВИЧ-ПОЗИТИВНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОМОЙ БЕРКИТТА

На основании результатов исследования разработан оптимизированный алгоритм ведения ВИЧ-позитивных пациентов с лимфомой Беркитта (рисунок 3), включающий пять ключевых компонентов: (1) ускоренный диагностический маршрут — не более 14–17 дней от первичного обращения до начала терапии; (2) скрининг оппортунистических инфекций и расширенную профилактику инфекционных осложнений до первого цикла; (3) стратификацию риска по шкале BLPS-2020; (4) полнодозную интенсивную химиоиммунотерапию (R-DA-EPOCH, R-NHL-BFM-90) без первичной редукции доз; (5) АРТ на основе ингибиторов интегразы с началом не позднее 14 дней от старта химиотерапии и заменой схемы (вместо отмены) при лекарственных взаимодействиях, в сочетании с первичной профилактикой G-CSF. Применение алгоритма сократило длительность агранулоцитоза примерно в 2 раза, частоту фебрильной нейтропении — в 3 раза, сепсиса — в 4 раза, инфекционную летальность — в 3 раза, что сделало возможным

проведение интенсивных протоколов в полных дозах. Смена структуры летальности — от инфекционных осложнений к прогрессированию лимфомы — определяет дальнейший резерв улучшения результатов: терапию рефрактерных и рецидивных форм.



Рисунок 3 – Оптимизированный алгоритм ведения ВИЧ-позитивных пациентов с лимфомой Беркитта



Рисунок 4 – Образец модели лечения: риск-адаптированная тактика ведения пациентов с лимфомой Беркитта на основе шкалы BLPS-2020 и иммунного статуса (CD4+)

ВЫВОДЫ

1. Лимфома Беркитта у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов характеризуется сходным клинико-лабораторным профилем: в обеих группах преобладают продвинутая стадия (III–IV) – у 82,1% и 68,8% (p=0,372), экстранодальные поражения – у 92,9% и 87,5% (p=0,675), высокий уровень ЛДГ – у 92,9% и 93,8% (p>0,99). Отличительной особенностью ВИЧ-ассоциированной лимфомы Беркитта является вдвое более частая EBV-позитивность опухоли, которая, однако, не оказывает значимого влияния на 2-летнюю общую выжи-ваемость.

2. Интенсивные протоколы иммунохимиотерапии (R-DA-EPOCH, R-NHL-BFM-90) в полных дозах при условии оптимизированной сопроводительной терапии эффективны и безопасны независимо от наличия ВИЧ-статуса. Прогноз заболевания определяется опухолевыми факторами (IV стадия, поражение ЦНС, уровень ЛДГ более 3 ВГН) и выраженной иммуносупрессией (CD4+ лимфоциты менее 100 кл/мкл). На основе значений опухолевых факторов разработана прогностическая шкала BLPS-2020, выделяющая группы низкого и высокого риска.

3. Внедрение в 2020–2025 гг. комплекса разработанных подходов: ускоренного диагностического маршрута, стратификации риска по шкале BLPS-2020, применение интенсивной иммунохимиотерапии в сочетании с оптимизацией сопроводительной терапии – обеспечило у ВИЧ-позитивных пациентов рост частоты полных ремиссий с 42,9% до 88,2%, увеличение 2-летней ОВ с 36,4% до 78,6%, что привело к утрате неблагоприятного прогностического значения ВИЧ-позитивного статуса.

4. Ключевым независимым предиктором неблагоприятного исхода лимфомы Беркитта у ВИЧ-позитивных пациентов является уровень CD4+ лимфоцитов ниже 100 кл/мкл, ассоциированный с трёхкратным увеличением риска смерти. Улучшение результатов лечения в современной когорте достигнуто на фоне более сохранного иммунного статуса: медиана CD4+ лимфоцитов увеличилась с 136 до 280 кл/мкл, доля пациентов с выраженной иммуносупрессией уменьшилась с 67,5% до 23,5%, а доля лиц с неопределяемой вирусной нагрузкой возросла с 21,4% до 58,8%, что во многом обусловлено широким внедрением схем антиретровирусной терапии (АРТ) на основе ингибиторов интегразы.

5. Внедрение риск-адаптированного алгоритма (персонализированная иммунохиимотерапия, АРТ с ингибиторами интегразы, профилактика Г-КСФ, расширенная антибактериальная и противогрибковая терапия) оптимизировало лечение пациентов с ВИЧ-ассоциированной лимфомой Беркитта. Длительность агранулоцитоза сократилась вдвое, частота фебрильной нейтропении и инфекционной смертности снизилась в 3 раза, а септических осложнений — в 4 раза. Достигнутый профиль безопасности позволил проводить интенсивную иммунохимиотерапию в полных дозах, сместив основную причину летальности с инфекционных осложнений на прогрессирование лимфомы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для всех пациентов с лимфомой Беркитта (независимо от ВИЧ-статуса)

1.1. В качестве терапии первой линии следует назначать интенсивные протоколы химиоиммунотерапии (R-DA-EPOCH, R-NHL-BFM-90, ЛБ-М-04). Протоколы интенсивности R-CHOP/R-CHOEP не являются адекватной терапией для лимфомы Беркитта.

1.2. Всем пациентам с первого цикла необходимо проведение первичной профилактики G-CSF для сокращения длительности агранулоцитоза и снижения риска инфекционных осложнений.

1.3. Обязательна антимикробная (фторхинолоны) и антимикотическая (флуконазол/позаконазол) профилактика на весь период нейтропении.

1.4. Профилактика синдрома лизиса опухоли**:** агрессивная гидратация (>3 л/м²/сут), контроль диуреза, при уровне мочевой кислоты >8 мг/дл или массивной опухолевой массе — расуриказа.

1.5. При верификации диагноза рекомендуется рутинное определение EBV-статуса (EBER in situ hybridization) для полной молекулярной характеристики опухоли.

2. Для ВИЧ-позитивных пациентов

2.1. Недопустима тактика редукции доз химиопрепаратов или выбора менее интенсивных протоколов на основании только лишь ВИЧ-статуса. Современные возможности сопроводительной терапии и АРТ позволяют безопасно проводить полнодозную химиоиммунотерапию.

2.2. АРТ должна быть начата (или продолжена) одновременно с началом химиотерапии**.** Оптимальное время начала — в течение 14 дней после установки диагноза лимфомы.

2.3. Предпочтительные схемы АРТ — на основе ингибиторов интегразы (долутегравир) в комбинации с двумя нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы. Данные схемы характеризуются минимальным потенциалом лекарственных взаимодействий и хорошим профилем безопасности.

2.4. При необходимости коррекции лекарственных взаимодействий следует заменять схему АРТ на более безопасную, а не отменять АРТ временно. Временная отмена АРТ на период химиотерапии не рекомендуется из-за риска развития вирусологической резистентности и ухудшения иммунного статуса.

2.5. Расширенная антимикробная профилактика: обязательна профилактика пневмоцистной пневмонии (триметоприм/сульфаметоксазол) независимо от уровня CD4+ на момент начала терапии.

2.6. Мониторинг**:** контроль уровня CD4+ лимфоцитов и вирусной нагрузки ВИЧ не реже 1 раза в 4–8 недель на протяжении всего периода химиотерапии и через 3 месяца после ее завершения; общий анализ крови — не реже 2 раз в неделю в период нейтропении.

3. Организационные аспекты

3.1. Лечение пациентов с лимфомой Беркитта, особенно ВИЧ-позитивных, должно проводиться в многопрофильных стационарах с возможностью круглосуточного мониторинга, интенсивной терапии и тесного взаимодействия гематолога/онколога с инфекционистом.

3.2. Минимизация времени от первичного обращения до начала специфической терапии критически важна**.** Целесообразно ориентироваться на организационный алгоритм, обеспечивающий суммарный срок от обращения к гематологу до начала терапии не более 14–17 дней; при верифицированном диагнозе лимфомы Беркитта химиотерапия должна быть начата в максимально короткий срок с учетом риска синдрома лизиса опухоли.

3.3. Рекомендуется использовать разработанную прогностическую шкалу BLPS-2020 для стратификации пациентов по группам риска с целью индивидуализации терапевтической

тактики (пациенты высокого риска требуют наиболее интенсивного мониторинга и агрессивной сопроводительной терапии).

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшей разработки темы определяются полученными результатами и ограничениями одноцентрового дизайна исследования.

1. Закрепление единого стандарта лечения лимфомы Беркитта независимо от ВИЧ-статуса: проведение ВИЧ-позитивным пациентам полнодозной интенсивной химиоиммунотерапии наравне с ВИЧ-негативными, отказ от деинтенсификации по признаку ВИЧ-инфекции, включение этих пациентов в проспективные клинические исследования и единые клинические рекомендации.

2. Внешняя многоцентровая валидация шкалы BLPS-2020 с уточнением весовых коэффициентов, проверкой значимости возраста и оценкой включения уровня CD4+ лимфоцитов в структуру шкалы.

3. Расширение молекулярной характеристики опухоли: стандартное EBV-типирование по WHO-HAEM5 и генетическое профилирование (TP53, ID3/TCF3, CCND3) для построения интегрированной прогностической модели.

4. Изучение CAR-T-клеточной терапии, биспецифических антител и таргетных препаратов при рефрактерном течении и мониторинг минимальной остаточной болезни по циркулирующей опухолевой ДНК, поскольку прогрессирование лимфомы стало ведущей причиной смерти в современной когорте.

5. Проспективная оценка модели ускоренной маршрутизации с участием центров СПИД в других регионах Российской Федерации, создание многоцентрового регистра ВИЧ-ассоциированной лимфомы Беркитта и изучение отдаленных последствий интенсивной терапии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых научных изданиях:

1. Оганнисян, А. А. Анализ летальности у ВИЧ-позитивных пациентов с лимфомой Беркитта / А. А. Оганнисян, Ч. К. Мабудзаде, Г. А. Дудина // Медлайн.Ру. – 2026. – Т. 27. – С. 534–554.

2. Оганнисян, А.А. Сравнительный анализ эффективности лечения лимфомы Беркитта у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов: опыт МКНЦ имени А. С. Логинова / А. А. Оганнисян, Ч. К. Мабудзаде, Г. А. Дудина // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2026. – Т. 12, № 1. – С. 17–27.

3. Патент № 2860210 C1 Российская Федерация. Способ коррекции терапии ВИЧ-ассоциированной лимфомы Беркитта в зависимости от иммунного статуса: № 2025114703: заявл. 30.05.2025: опубл. 14.04.2026 / Оганнисян А. А., Дудина Г. А., Мабудзаде Ч. К., Немыкин В. Н.

Тезисы докладов и материалы конференций:

4. Оганнисян, А. А. ВИЧ-ассоциированная лимфома Беркитта / А. А. Оганнисян, Г. А. Дудина, Ч. К. Мабудзаде // Сборник тезисов по итогам XI Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи 2025» (Санкт-Петербург, 2–5 июля 2025 г.). – Санкт-Петербург, 2025. – С. 53–54.

5. Оганнисян, А. А. Сравнительная эффективность программ NHL-BFM-90 и R-CHOEP у ВИЧ-инфицированных пациентов с лимфомой Беркитта / А. А. Оганнисян, Г. А. Дудина, Ч. К. Мабудзаде // Здоровье мегаполиса. – 2025. – Т. 6, № 2 (Приложение). – С. 100.

6. Дудина, Г. А. ВИЧ-ассоциированные лимфомы / Г. А. Дудина, Ч. К. Мабудзаде, А. А. Оганнисян, В. Н. Немыкин // Креативная хирургия и онкология. – 2022. – Т. 12, № 4. – С. 320–327.

7. Оганнисян, А. А. Новая парадигма ВИЧ-ассоциированной лимфомы Беркитта: результаты 20-летнего ретроспективного анализа / А. А. Оганнисян, Ч. К. Мабудзаде, Г. А. Дудина // Вестник гематологии. – 2026. – Т. XXII, № 2: Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии» (Санкт-Петербург, 18–19 июня 2026 г.). – С. 73.

8. Оганнисян, А. А. Сравнительный анализ токсичности химиоиммунотерапии при лимфоме Беркитта у ВИЧ-инфицированных и ВИЧ-негативных пациентов / А. А. Оганнисян, Ч. К. Мабудзаде, Г. А. Дудина // Вестник гематологии. – 2026. – Т. XXII, № 2. – С. 73–74.

9. Hovhannisyan, A. Evaluation of the therapeutic results of NHL-BFM-90 and R-CHOEP in HIV-associated Burkitt’s lymphoma / A. Hovhannisyan, G. Dudina, M. Litvinenko, E. Matveeva // Blood. – 2025. – Vol. 146, Suppl. 1. – Abstract 7209.

10. Оганнисян, А. А. Сравнительная эффективность программ NHL-BFM-90 и R-CHOEP у ВИЧ-инфицированных пациентов с лимфомой Беркитта / А. А. Оганнисян, Г. А. Дудина, Ч. К. Мабудзаде // Гематология и трансфузиология. 2024. Т. 69. № 2 S1. С. 69.

Главы в национальных руководствах:

11. ВИЧ-инфекция и СПИД: национальное руководство / под ред. В. В. Покровского. – 3-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2026. – 768 с. – ISBN 978-5-9704-9635-0.

12. Гематология: национальное руководство / под ред. О. А. Рукавицына. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2024. – 916 с. – ISBN 978-5-9704-8188-2.

13. Федеральное руководство по гематологии: в 2 т. / под ред. С. С. Бессмельцева, С. В. Сидоркевича. – Москва: СИМК, 2024. – Т. 1. – 572 с. – ISBN 978-5-91894-117-1.

Клинические рекомендации:

14. ВИЧ-инфекция у взрослых: клинические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2024. – ID: 79_2. – Раздел 7.9 «ВИЧ-ассоциированные лимфомы».

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АРТ — антиретровирусная терапия
БСВ — бессобытийная выживаемость
ВГН — верхняя граница нормы
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
ВН — вирусная нагрузка
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ДИ — доверительный интервал
ИГХ — иммуногистохимическое исследование

ИНИ (INSTI) — ингибитор интегразы
ИП — ингибитор протеазы
ЛБ — лимфома Беркитта
ЛДГ — лактатдегидрогеназа
ЛЖВ — люди, живущие с ВИЧ
ОВ — общая выживаемость
ОО — общий ответ (полная + частичная ремиссия)
ПЗ — прогрессирование заболевания
ПР — полная ремиссия
ПЦР — полимеразная цепная реакция
СБ — стабилизация заболевания
СЛО — синдром лизиса опухоли
ХТ — химиотерапия
ЦМВ — цитомегаловирус
ЦНС — центральная нервная система
ЧР — частичная ремиссия
ANOVA — analysis of variance (дисперсионный анализ)
BLPS — Burkitt Lymphoma Prognostic Score (прогностическая шкала при лимфоме Беркитта)
CTCAE — Common Terminology Criteria for Adverse Events (критерии оценки нежелательных явлений)
DTG — долутегравир
EBER — EBV-encoded small RNA (малые РНК, кодируемые вирусом Эпштейна–Барр)
EBV — вирус Эпштейна–Барр
FISH — fluorescence in situ hybridization (флуоресцентная гибридизация in situ)
G-CSF — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
HR — hazard ratio (отношение рисков)
NRTI — нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы
WHO-HAEM5 — классификация опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ, 5-я редакция