ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ «МОСКОВСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ИМЕНИ А. С. ЛОГИНОВА ДЕПАРТАМЕНТА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ»

На правах рукописи

ОГАННИСЯН АРМАН АНДРАНИКОВИЧ

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВИЧ-АССОЦИИРОВАННОЙ ЛИМФОМЫ БЕРКИТТА

Специальность 3.1.28. Гематология и переливание крови

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Дудина Галина Анатольевна
доктор медицинских наук

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 16
1.1. ВИЧ-инфекция и эпидемиология ВИЧ-ассоциированных опухолей 16
1.2. ВИЧ-ассоциированные лимфомы: классификация и патогенез 20
1.3. Лимфома Беркитта: эпидемиология, молекулярная биология, роль вируса Эпштейна–Барр и диагностика 26
1.4. Современные подходы к лечению 35
1.5. Прогностические факторы и модели 44
1.6. Резюме главы 54
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ 57
2.1. Дизайн исследования 57
2.2. Формирование групп исследования 57
2.3. Методы верификации диагноза лимфомы Беркитта 59
2.4. Методы сбора данных и критерии оценки 60
2.5. Общая характеристика клинического материала 61
2.6. Статистические методы 62
2.7. Ограничения исследования 63
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ В СРАВНИВАЕМЫХ ГРУППАХ 64
3.1. Демографическая и общеклиническая характеристика по четырем группам 64
3.2. Сравнительный анализ особенностей лимфомы Беркитта в зависимости от ВИЧ-статуса и временного периода 66
3.3. Иммуно-вирусологический статус ВИЧ-позитивных пациентов в двух временных когортах 67
3.4. Статус вируса Эпштейна–Барр в опухоли 70
3.5. Резюме главы 71

ГЛАВА 4. ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРОГРАММНОЙ ТЕРАПИИ РАЗЛИЧНОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ. ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И ШКАЛА BLPS-2020 73
4.1. Применяемые протоколы химиоиммунотерапии 73
4.2. Непосредственные результаты лечения 76
4.3. Гематологическая токсичность 78
4.4. Инфекционные осложнения и негематологическая токсичность 80
4.5. Многофакторный анализ прогностических факторов 82
4.6. Прогностическая шкала BLPS-2020 83
4.7. Резюме главы 85
ГЛАВА 5. СОВРЕМЕННАЯ КОГОРТА (2020–2025 гг.): КОМПЛЕКСНАЯ СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ И СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ 88
5.1. Тактика антиретровирусной терапии 88
5.2. Эволюция сопроводительной терапии 91
5.3. Организационные факторы: маршрутизация пациентов и профилактика инфекционных осложнений 94
5.4. Анализ общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования 97
5.5. Анализ причин смерти 100
5.6. Резюме главы 102
ГЛАВА 6. РИСК-АДАПТИРОВАННЫЙ АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ ЛИМФОМЫ БЕРКИТТА У ВИЧ-ПОЗИТИВНЫХ ПАЦИЕНТОВ И КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ 104
6.1. Структура и содержание риск-адаптированного алгоритма 104
6.2. Клиническое наблюдение 1. Лимфома Беркитта высокого риска у ВИЧ-негативного пациента 108
6.3. Клиническое наблюдение 2. ВИЧ-ассоциированная лимфома Беркитта высокого риска 111
6.4. Общие черты анамнеза и течения заболевания в представленных наблюдениях 114

6.5. Резюме главы 118
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ 119
Декомпозиция факторов прогресса 119
Сопоставление с данными литературы 120
Смена структуры летальности как маркер успеха 122
Смена клинической парадигмы 122
Ограничения исследования 123
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 124
ВЫВОДЫ 124
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 134
ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ТЕМЫ 138
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ 139
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 142
ПРИЛОЖЕНИЕ А 161

ВВЕДЕНИЕ

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 одну из наиболее агрессивных форм лимфопролиферативных заболеваний, характеризующуюся крайне высокой скоростью пролиферации и требующую проведения интенсивной иммунохимиотерапии [40; 60].

Исторически сложилось мнение, что наличие ВИЧ-инфекции ассоциировано с худшим прогнозом при ЛБ из-за глубокого иммунодефицита, высокого риска инфекционных осложнений и ограниченной переносимости агрессивной химиотерапии [52]. В эпоху до широкого внедрения высокоактивной антиретровирусной терапии (АРТ) лечение ВИЧ-позитивных пациентов с ЛБ часто было паллиативным, а 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 управляемых протоколов иммунохимиотерапии (R-DA-EPOCH, R-CODOX-M/IVAC, R-NHL-BFM-90) позволило значительно улучшить показатели выживаемости у ВИЧ-негативных пациентов [56; 115]. Параллельно 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 [66; 109].

Ключевой вопрос современной клинической медицины: 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 работами школы ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России: оригинальный короткий высокоинтенсивный протокол ЛБ-М-04, разработанный Е. А. Барях, С. К. Кравченко и соавт., в двенадцатилетнем анализе 70 пациентов обеспечил частоту полных ремиссий 89%, 5-летнюю общую выживаемость 85% и 5-летнюю безрецидивную выживаемость 95% [1]. Данные об исходах терапии ВИЧ-ассоциированной ЛБ в Российской Федерации существенно скромнее: наиболее крупное отечественное многоцентровое ретроспективное исследование (Попова М. О., Чекалов А. М. и соавт., НИИ ДОГиТ имени Р. М. Горбачёвой ПСПбГМУ имени И. П. Павлова) включило 37 пациентов из 10 центров за 2010–2021 гг. и показало 1-летнюю общую выживаемость 64% (95%-й ДИ 38–82%) и выживаемость без прогрессирования 59% (95%-й ДИ 34–77%), при этом поражение ЦНС ($p = 0{,}0064$) и проведение химиотерапии без АРТ ($p = 0{,}00016$) значимо ухудшали результаты лечения [29]. 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., где проанализирована стационарная помощь 170 больным лимфомами и вирусными гепатитами в сочетании с ВИЧ-инфекцией за 2011–2015 гг. [24]. Организационно-методической основой определения тактики лечения служат национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфомы Беркитта и агрессивных нефолликулярных лимфом, а также руководство по злокачественным новообразованиям у больных ВИЧ-инфекцией [13; 21].

Таким образом, отечественная доказательная база по ВИЧ-ассоциированной лимфоме Беркитта ограничена немногочисленными сериями наблюдений, а исследований, сопоставляющих ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов в динамике двух терапевтических эпох на одном клиническом материале, в Российской Федерации не проводилось. Настоящая работа является одним из наиболее крупных в Российской Федерации одноцентровых исследований лимфомы Беркитта, охватывающим период с 2001-2025 гг.

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.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы заключается в углублении понимания патофизиологии ВИЧ-ассоциированной лимфомы Беркитта: показано, что эффективный контроль ВИЧ-инфекции нивелирует специфические иммунодефицит-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, ориентированной на ВИЧ-статус как таковой.

2. Разработаны и внедрены алгоритмы сопроводительной терапии (универсальная первичная профилактика Г-КСФ, расширенная антимикробная и антимикотическая профилактика), обеспечивающие переносимость интенсивного лечения.

3. Обоснована оптимальная тактика ведения АРТ: предпочтительны схемы на основе ингибиторов интегразы, раннее начало терапии и замена схемы 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.

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), является биологической характеристикой заболевания, однако на фоне современной интенсивной химиоиммунотерапии не имеет самостоятельного прогностического 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 лимфопролиферативного процесса у ВИЧ-позитивных пациентов: уровень CD4+ <100 кл/мкл является независимым предиктором неблагоприятного исхода, 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: показатели выживаемости ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов становятся сопоставимыми. Редукция доз цитостатиков или выбор менее интенсивных режимов ассоциированы с клинически значимым снижением эффективности лечения.

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 прогностическая шкала BLPS-2020 (суммарный балл 0–5), обеспечивающая стратификацию 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 иммунный модификатор терапевтической тактики вне балльной суммы.

5. Оптимизация сопроводительной терапии (универсальная первичная профилактика Г-КСФ, расширенная антимикробная и антимикотическая профилактика) и переход на схемы АРТ с низким потенциалом лекарственных взаимодействий являются условием, без которого применение интенсивных протоколов в

полных дозах у ВИЧ-позитивных пациентов невозможно. Результатом стала смена структуры летальности: ведущей причиной смерти становятся не инфекционные осложнения, а прогрессирование лимфомы.

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 работы

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 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.

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.

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.

Публикации

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»).

Объем и структура диссертации

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

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. ВИЧ-инфекция и эпидемиология ВИЧ-ассоциированных опухолей

Современное бремя ВИЧ-инфекции в мире и Российской Федерации

ВИЧ-инфекция остается значимой медико-социальной проблемой, хотя внедрение комбинированной антиретровирусной терапии (АРТ) принципиально изменило естественное течение заболевания. По оценке UNAIDS, в 2023 г. в мире зарегистрировано 39,9 млн людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ); в том же году выявлено 1,3 млн новых случаев инфицирования и 630 тыс. смертей от СПИД-ассоциированных причин. АРТ получали 30,7 млн ЛЖВ. Эти цифры отражают одновременно существенный прогресс лечения и сохраняющийся разрыв между потребностью в терапии и ее фактическим охватом [130; 131]. Для онкогематологии принципиально, что увеличение продолжительности жизни ЛЖВ расширяет период, в котором реализуются последствия хронической иммунной дисрегуляции, персистенции онкогенных вирусов и накопления возрастных факторов риска опухолей [88; 114].

Эпидемический процесс характеризуется выраженной региональной неоднородностью. Особенно неблагоприятная динамика наблюдается в Восточной Европе и Центральной Азии: в 2023 г. в регионе зарегистрировано 140 тыс. новых случаев ВИЧ-инфекции, что на 20% превышает уровень 2010 г.; основная доля новых случаев приходится на Казахстан, Российскую Федерацию, Украину и Узбекистан. Недостаточный охват своевременной диагностикой, лечением и вирусологическим подавлением в данном регионе создает условия для поздней диагностики как ВИЧ-инфекции, так и ассоциированных с ней злокачественных новообразований [68; 132]. Вследствие этого, клиническая практика гематолога требует активного тестирования на ВИЧ при агрессивных лимфомах, особенно при нетипичных экстранодальных поражениях, выраженном иммунодефиците или сочетании опухоли с оппортунистическими инфекциями.

В Российской Федерации эпидемия имеет собственные масштаб и территориальную неоднородность. По данным Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом, на 31 декабря 2022 г. кумулятивно было зарегистрировано 1 668 006 ВИЧ-позитивных лиц, а пораженность населения составляла 795,4 на 100 тыс. населения [5]. В 2023 г. сохранялась концентрация бремени инфекции в ряде субъектов Федерации, что обусловливает неодинаковую потребность регионов в специализированной антиретровирусной помощи [17; 25]. В 2024 г. без учета новых регионов зарегистрировано около 48,5 тыс. новых случаев, на 11% меньше, чем в 2023 г.; снижение заболеваемости не отменяет роста накопленной популяции ЛЖВ и потребности в длительном наблюдении за опухолевой патологией [16; 37].

Стратегия UNAIDS 95–95–95 предполагает, что 95% ЛЖВ знают свой статус, 95% из них получают лечение и у 95% получающих АРТ достигнуто подавление вирусной нагрузки. Достижение таких параметров имеет значение не только для предотвращения передачи ВИЧ, но и для уменьшения глубины и длительности иммунодефицита – одного из определяющих факторов риска СПИД-ассоциированных опухолей [14; 131]. Концепция «неопределяемая вирусная нагрузка = непередающий» (U=U) подтверждает отсутствие половой передачи ВИЧ при стойкой вирусологической супрессии и одновременно подчеркивает клиническую цель непрерывного контроля репликации вируса [75; 76]. Однако вирусологический успех не равнозначен полному восстановлению иммунного надзора, особенно у пациентов, начавших лечение на поздней стадии инфекции.

Эволюция АРТ и ее значение для онкогематологической практики

Эволюция АРТ прошла путь от схем, включавших нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы и усиленные ритонавиром ингибиторы протеазы, к преимущественному применению ингибиторов интегразы. Современные рекомендации рассматривают схемы на основе долутегравира либо биктегравира в сочетании с одним или двумя нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы как приоритетные варианты начала лечения. Их преимущества состоят в быстром до-

стижении вирусологического ответа, высоком генетическом барьере к резистентности и сравнительно благоприятном профиле лекарственных взаимодействий [42; 76]. Российские клинические рекомендации также ориентируют на раннее начало АРТ и индивидуальный выбор схемы с учетом сопутствующих заболеваний и лекарственной нагрузки [14; 71].

Расширение терапевтических возможностей подтверждают исследования пролонгированных форм АРТ. В исследовании ATLAS-2M введение комбинации каботегравира и рилпивирина один раз в 8 недель не уступало ежемесячному введению по вирусологической эффективности [105]. Исследование PURPOSE 1 показало очень высокую профилактическую эффективность ленакапавира, вводимого дважды в год, в популяции женщин с высоким риском инфицирования [87]. Эти достижения важны для популяционного контроля ВИЧ, но у больного с лимфомой выбор АРТ должен прежде всего определяться возможностью безопасного сочетания с интенсивной противоопухолевой терапией, состоянием желудочно-кишечного тракта, функцией органов и ожидаемой миелосупрессией.

Для ВИЧ-ассоциированной лимфомы Беркитта (ЛБ) особое значение имеет отказ от стандартного применения усиленных ингибиторов протеазы при наличии альтернативы. Ритонавир и кобицистат выраженно ингибируют CYP3A4, поэтому способны изменять экспозицию винкристина, некоторых глюкокортикостероидов, азольных антимикотиков и других препаратов сопроводительной терапии. Долутегравир не индуцирует и не ингибирует основные изоферменты CYP, за исключением клинически значимого влияния на OCT2, что делает схемы на основе ингибиторов интегразы предпочтительными в условиях полихимиотерапии [107; 123]. Современный обзор лекарственных взаимодействий подтверждает необходимость участия инфекциониста и клинического фармаколога в выборе АРТ у онкогематологического пациента [59; 109].

Онкологический профиль ЛЖВ в эпоху АРТ

ВИЧ-ассоциированные опухоли принято условно подразделять на СПИД-определяющие (AIDS-defining cancers, ADC) и не-СПИД-определяющие (non-

AIDS-defining cancers, NADC). К первой группе традиционно относят саркому Капоши, агрессивные неходжкинские лимфомы и инвазивный рак шейки матки. К NADC принадлежат, в частности, лимфома Ходжкина, рак легкого, анального канала, печени и ряд других новообразований. Такое разграничение клинически полезно, однако оно не означает, что риск NADC не связан с иммунным статусом: длительная иммуносупрессия, хроническая воспалительная активация, курение, коинфекции вирусами гепатита и возраст в совокупности формируют онкологический риск ЛЖВ [84; 119].

В эпоху эффективной АРТ частота многих ADC, прежде всего саркомы Капоши, первичной лимфомы центральной нервной системы и отдельных вариантов агрессивных неходжкинских лимфом, существенно снизилась. Это связано с восстановлением CD4+-Т-клеточного звена и уменьшением репликации ВИЧ. В то же время абсолютное число пациентов с опухолями не обязательно уменьшается пропорционально, поскольку растет продолжительность жизни ЛЖВ и расширяется численность наблюдаемой популяции [81]. Риск злокачественных новообразований у ЛЖВ определяется не только текущим числом CD4+-клеток, но и «иммунологической историей» пациента – длительностью, выраженной иммуносупрессии и периодами отсутствия вирусологического контроля [45; 93].

Для лимфом наиболее характерна смена структуры заболеваемости. После внедрения АРТ резко уменьшилась частота лимфом, тесно связанных с глубокой иммуносупрессией, однако сохраняется повышенное количество случаев ДВККЛ, ЛБ, лимфомы Ходжкина, плазмобластной лимфомы и HHV-8-ассоциированных заболеваний. ЛБ занимает особое положение: она может развиваться при относительно сохранном количестве CD4+-лимфоцитов, поскольку ее патогенез связан не только с утратой иммунного надзора, но и с хронической В-клеточной активацией и событиями в герминативном центре [52; 101]. В отечественных наблюдениях спектр ВИЧ-ассоциированных лимфом также включает как агрессивные В-клеточные опухоли, так и лимфому Ходжкина и плазмобластную лимфому, что требует морфологической верификации каждого случая, а не клинического приписывания лимфаденопатии инфекционному процессу [23; 28; 34].

Фактором неблагоприятного исхода у ЛЖВ с опухолью остается несвоевременная диагностика. Генерализованная лимфаденопатия, лихорадка, потеря массы тела, гепатоспленомегалия и цитопении могут быть обусловлены как лимфомой, так и туберкулезом, микобактериозом, диссеминированной грибковой инфекцией, либо другими опухолями. В этой ситуации решающим является получение достаточного объема биопсированной ткани для гистологического, иммуногистохимического, молекулярно-генетического и вирусологического исследования [10; 21]. Отсрочка биопсии при быстрорастущем опухолевом процессе особенно опасна при ЛБ, для которой характерны чрезвычайно высокая пролиферативная активность и риск ранних метаболических осложнений.

1.2. ВИЧ-ассоциированные лимфомы: классификация и патогенез

Современная классификация и нозологический спектр

ВИЧ-ассоциированные лимфомы не образуют единую морфологическую нозологию; это спектр зрелых B-, T- и, значительно реже, NK-клеточных лимфоидных опухолей, возникающих в контексте приобретенного иммунодефицита. Пятая редакция классификации опухолей гемато-лимфоидной ткани Всемирной организации здравоохранения (WHO-HAEM5) сохраняет принцип морфологической и биологической диагностики конкретной нозологической единицы, одновременно выделяя иммунодефицит-ассоциированные лимфопролиферативные заболевания как клинически важный контекст [39; 40]. Международная консенсусная классификация (ICC 2022) в целом согласуется с этим подходом; различия между системами не должны препятствовать единообразной диагностике ЛБ [50; 51; 96].

Наиболее частыми агрессивными B-клеточными лимфомами у ЛЖВ являются ДВККЛ и ЛБ. ДВККЛ отличается существенной биологической гетерогенностью и может быть EBV-позитивной, тогда как ЛБ характеризуется перестройкой MYC и фенотипом клеток герминативного центра. Первичная лимфома ЦНС почти всегда связана с EBV и обычно развивается при тяжелой иммуносупрессии. Плазмобластная лимфома, первичная выпотная лимфома, HHV-8-позитивная ДВККЛ и

мультицентрическая болезнь Кастлемана формируют отдельные клинико-патогенетические варианты, требующие отличных от ЛБ диагностических и лечебных решений [52; 55].

Лимфома Ходжкина не относится к СПИД-определяющим состояниям, но ее риск при ВИЧ-инфекции повышен и биология часто связана с EBV. В российской клинической практике важны дифференциация лимфомы Ходжкина с ВИЧ-ассоциированными неходжкинскими лимфомами и оценка переносимости стандартной терапии на фоне АРТ [22; 100]. Плазмобластная лимфома, как правило, характеризуется потерей экспрессии типичных В-клеточных маркеров и плазмоклеточной дифференцировкой, что резко контрастирует с CD20-позитивной ЛБ; следовательно, морфологическая диагностика непосредственно определяет возможность применения ритуксимаба [18; 28].

Иммунопатогенез ВИЧ-ассоциированного лимфомогенеза

Патогенез ВИЧ-ассоциированных лимфом многофакторен. ВИЧ непосредственно не интегрируется в геном опухолевой В-клетки как классический трансформирующий вирус, однако поддерживает состояние хронической иммунной активации, изменяет В-клеточный гомеостаз, нарушает противовирусный и противоопухолевый иммунный надзор. Наиболее выражены прогрессирующая потеря и функциональная недостаточность CD4+-Т-лимфоцитов, истощение эффекторных CD8+-клеток, нарушение функций натуральных киллеров и дендритных клеток [86; 114]. Даже при подавленной вирусной нагрузке часть больных сохраняет признаки воспалительной активации, что может поддерживать канцерогенез [88; 120].

Существенный механизм хронического воспаления – повреждение слизистой оболочки кишечника и транслокация микробных продуктов в системный кровоток. Липополисахарид и другие микробные компоненты активируют врожденный иммунитет, усиливают продукцию провоспалительных цитокинов и вторично стимулируют В-клеточный пул [69; 86]. На фоне ВИЧ-инфекции формируются гипергаммаглобулинемия, поликлональная активация В-клеток, нарушения созревания памяти и аномальная экспрессия рецепторов активации. Именно многократное

вовлечение В-клеток в реакции герминативного центра повышает вероятность ошибок соматической гипермутации и рекомбинации генов иммуноглобулинов [46; 98].

Герминативный центр представляет собой анатомо-функциональную нишу, в которой -клетки претерпевают соматическую гипермутацию и переключение классов иммуноглобулинов под действием активационно-индуцируемой цитидин-дезаминазы. При хронической антигенной стимуляции вероятность двунитевых разрывов ДНК и ошибочной репарации возрастает. Если такой разрыв вовлекает локус иммуноглобулина и MYC, может сформироваться транслокация, запускающая развитие ЛБ [73; 91]. ВИЧ-инфекция, следовательно, создает благоприятный фон для события MYC-перестройки, но не заменяет последующие генетические изменения, необходимые для полной трансформации опухолевого клона.

Нарушение иммунного надзора имеет двойное значение. Во-первых, оно ослабляет контроль над EBV-инфицированными В-клетками, что особенно важно для первичной лимфомы ЦНС, лимфомы Ходжкина и части иммунодефицит-ассоциированных ЛБ. Во-вторых, оно снижает вероятность элиминации клеток с потенциально онкогенными генетическими повреждениями. Вирус Эпштейна–Барр способен посредством программ латентной инфекции модулировать сигнальные пути выживания, однако значение вируса для ЛБ различается между ее эпидемиологическими вариантами и не сводится к простому делению на EBV-положительные и EBV-отрицательные опухоли [63; 91].

Таким образом, ВИЧ-ассоциированный лимфомогенез следует рассматривать как результат взаимодействия степени и продолжительности иммуносупрессии, хронической В-клеточной стимуляции, коинфекций EBV и HHV-8, а также молекулярных событий, определяющих конкретную нозологию. Для ЛБ центральным событием остается дерегуляция MYC, тогда как для других опухолей могут преобладать EBV-опосредованная активация NF-κB, HHV-8-ассоциированные сигналы либо иные механизмы [52; 55; 101]. Это объясняет, почему один только уровень CD4+-клеток не позволяет надежно предсказать возникновение ЛБ или выбрать объем ее терапии.

Изменение клинического ландшафта лимфом в эпоху АРТ

До широкого внедрения АРТ агрессивные неходжкинские лимфомы были одним из наиболее тяжелых СПИД-определяющих состояний. Их течение ослож-нялось выраженным иммунодефицитом, высокой частотой EBV-ассоциированных опухолей, распространенными стадиями и значительной ранней инфекционной летальностью. Ранние отечественные наблюдения отражали эту клиническую реальность: среди больных СПИД-ассоциированными лимфомами преобладали агрессивные НХЛ, а диагностические и лечебные возможности были существенно ограничены [23; 29]. С исторической точки зрения обнаружение ВИЧ как этиологического агента СПИДа стало предпосылкой для понимания того, почему глубокий приобретенный иммунодефицит столь резко меняет структуру лимфоидных опухолей [44; 74].

АРТ изменила не только продолжительность жизни, но и фенотип пациентов, с которыми сталкивается гематолог. Более раннее начало АРТ, восстановление CD4+-клеток и вирусологическая супрессия снизили частоту наиболее тесно связанных с тяжелым иммунодефицитом опухолей. В то же время ВИЧ-ассоциированные лимфомы не исчезли; у части пациентов ЛБ либо ДВККЛ становятся первым клиническим проявлением ВИЧ-инфекции, а у других развиваются несмотря на получаемую АРТ [52; 78]. Это требует не противопоставления онкологической и инфекционной служб, а единой диагностической траектории, в которой обследование по поводу лимфомы включает ВИЧ-тестирование, а наблюдение ЛЖВ – онкологическую настороженность.

Динамика частоты лимфом различается по нозологическим вариантам. Первичная лимфома ЦНС наиболее тесно связана с крайне низким числом CD4+-клеток и после распространения АРТ стала редкой. ДВККЛ остается наиболее частой агрессивной В-клеточной лимфомой у ЛЖВ, тогда как относительная доля ЛБ и лимфомы Ходжкина стала более значимой по мере выживания пациентов с контролируемой инфекцией [52; 78; 81]. Такая перестройка спектра означает, что современные модели, основанные на когортах в эпоху до широкого внедрения АРТ, не полностью применимы к сегодняшнему пациенту.

Влияние ВИЧ-специфических и лимфомоспецифических факторов на исход лимфопролиферативного заболевания также эволюционировало. В анализе СПИД-ассоциированных НХЛ было показано изменение относительной значимости прогностических параметров по мере развития АРТ и противолимфомной терапии: факторы, отражающие собственно опухолевую агрессивность и функциональное состояние, приобретают больший вес при снижении инфекционной летальности [45; 133]. Эта тенденция согласуется с современным исследованием ВИЧ-ассоциированной ЛБ, в котором CD4 с порогом 100 кл/мкл не был независимым предиктором, тогда как поражение ЦНС, ЛДГ, ECOG и экстранодальная распространенность сохраняли значение [41].

Однако изменение среднего прогноза не означает исчезновения неравенства исходов. В популяционных исследованиях ВИЧ-инфицированные пациенты с раком демонстрировали повышенную опухоль-специфическую смертность, которая может быть связана с поздней диагностикой, более тяжелой коморбидностью, ограниченным доступом к лечению и различиями в качестве помощи [58; 88]. При ЛБ эти факторы приобретают особую значимость, поскольку время от установления диагноза до начала лечения имеет принципиальное значение. Поэтому сравнение результатов между странами и центрами должно учитывать не только режим химиотерапии, но и скорость морфологической верификации, доступ к реанимационной помощи, ПЭТ/КТ, FISH и лекарствам для профилактики СЛО.

Современные одноцентровые серии подтверждают, что АРТ в сочетании с адекватной химиотерапией способна приблизить результаты терапии ВИЧ-ассоциированных лимфом к результатам у пациентов без ВИЧ. В исследовании исходов ВИЧ-ассоциированных лимфом роль АРТ заключалась не в замене противоопухолевого лечения, а в снижении риска инфекционных осложнений и обеспечении условий для выполнения полной программы [104; 109]. При этом успех не должен приводить к недооценке индивидуального риска: больной с контролируемой виремией, но распространенной ЛБ и поражением ЦНС нуждается в столь же срочной и интенсивной онкогематологической помощи, как ВИЧ-негативный пациент с аналогичной опухолью.

Значимым аспектом современного ландшафта является старение популяции ЛЖВ. С возрастом увеличивается распространенность сердечно-сосудистой патологии, хронической болезни почек, метаболических нарушений, вирусных гепатитов и других состояний, которые способны ограничивать применение антрациклинов, высокодозного метотрексата и цитарабина. Коморбидность также повышает уязвимость к токсичности АРТ и противомикробных средств [76; 114]. В результате календарный возраст сам по себе менее информативен, чем комплексная оценка органного резерва, функционального статуса и лекарственной нагрузки.

ВИЧ-ассоциированные лимфомы следует рассматривать в широкой системе иммунодефицит-ассоциированных опухолей. Общие механизмы – нарушение иммунного надзора, хроническая антигенная стимуляция и реактивация онкогенных вирусов – пересекаются с ятрогенной иммуносупрессией после трансплантации органов, но биологический контекст ВИЧ имеет собственные особенности, включая длительную вирусную репликацию, специфические дефекты В-клеточного звена и необходимость пожизненной АРТ [84; 120]. Это обосновывает выделение ВИЧ-статуса как клинически значимой характеристики в регистрах ЛБ даже тогда, когда морфологический диагноз формально идентичен.

Таким образом, современная АРТ не устранила проблему ВИЧ-ассоциированных лимфом, а изменила ее содержание. На первый план вышли задачи ранней диагностики, точной классификации, полноценной дозоинтенсивной терапии и предотвращения поздней смертности. Для ЛБ важен отказ от двух противоположных ошибок: необоснованной деинтенсификации из-за ВИЧ-статуса и игнорирования вирусологических, инфекционных и фармакологических особенностей больного. Именно интеграция этих направлений является основой современного ведения [13; 21; 109].

1.3. Лимфома Беркитта: эпидемиология, молекулярная биология, роль вируса Эпштейна–Барр и диагностика

Историко-эпидемиологическая характеристика и клинические варианты

Лимфома Беркитта – зрелая высокоагрессивная В-клеточная лимфома, отличающаяся чрезвычайно коротким временем удвоения опухолевой массы и высоким риском раннего поражения костного мозга, центральной нервной системы (ЦНС) и развития синдрома лизиса опухоли. Первое описание опухоли у африканских детей с поражением челюстей принадлежит Д. Беркитту; впоследствии было установлено существование клинически различных, но морфологически и генетически близких вариантов заболевания [48; 73]. ЛБ составляет небольшую долю неходжкинских лимфом у взрослых, однако ее вклад в летальность при неотложных онкогематологических состояниях непропорционально велик вследствие бурного течения и необходимости немедленного начала специализированного лечения [72; 116].

Традиционно выделяют эндемический, спорадический и иммунодефицит-ассоциированный варианты. Эндемическая ЛБ характерна для экваториальной Африки и Новой Гвинеи, преимущественно поражает детей и отличается практически постоянной ассоциацией с EBV; типичны опухоли челюстно-лицевой области. Спорадический вариант встречается во всем мире, чаще проявляется абдоминальными опухолевыми массами, вовлечением илеоцекальной зоны, костного мозга или ЦНС, а EBV выявляется значительно реже [73; 91]. Иммунодефицит-ассоциированная ЛБ развивается главным образом при ВИЧ-инфекции, реже – в условиях ятрогенной иммуносупрессии; ей свойственны взрослая возрастная структура, распространенные стадии и большая частота экстранодального поражения [21; 101].

Такое эпидемиологическое деление сохраняет клиническую ценность, однако современные молекулярные исследования показывают, что оно не полностью отражает биологическую гетерогенность опухоли. В полногеномном анализе ЛБ спорадическая и иммунодефицит-ассоциированная формы имели близкие генетические профили, тогда как эндемическая форма характеризовалась отличиями в ча-

стоте ряда мутаций, включая BCL7A и BCL6 [106]. В этой связи EBV-статус, молекулярный подтип и возраст больного могут быть не менее информативны, чем историческая эпидемиологическая категория [79; 128]. Для ВИЧ-ассоциированной ЛБ это означает необходимость избегать упрощенного представления о ней как об однородной «оппортунистической» опухоли.

Российское многоцентровое исследование, включившее 37 пациентов с ВИЧ-ассоциированной ЛБ из 10 центров за 2010–2021 гг., иллюстрирует клиническую тяжесть этой формы: медиана возраста составила 37 лет, мужчины составляли 75,7%, IV стадия была установлена у 64,7%, исходное поражение ЦНС – у 16,1% больных [29]. Эти данные сопоставимы с международными наблюдениями, в которых для ВИЧ-ассоциированной ЛБ также типичны высокая опухолевая распространенность и необходимость неотложного комплексного стадирования [41; 135]. Редкие экстранодальные локализации, включая поражение сердца, подчеркивают, что клинический поиск не должен ограничиваться лимфатическими узлами и брюшной полостью [30].

Перестройки MYC как определяющее генетическое событие

Молекулярным основанием ЛБ является перестройка гена MYC, локализованного в области 8q24. Цитогенетические исследования выявили характерные хромосомные аберрации при ЛБ еще до молекулярной идентификации вовлеченного онкогена [141]. Последующие работы установили, что транслокация помещает MYC под регуляторное влияние локусов иммуноглобулинов, обеспечивая его конститутивную экспрессию [62; 126]. Наиболее распространена t (8;14) (q24; q32) с участием локуса тяжелой цепи иммуноглобулина IGH; вариантные транслокации t (2;8) (p12; q24) и t (8;22) (q24; q11) вовлекают соответственно IGK и IGL [43; 91].

Белок MYC – транскрипционный фактор, координирующий клеточный цикл, биогенез рибосом, метаболизм, синтез белка и пролиферацию. Его избыточная экспрессия обеспечивает фенотип чрезвычайно быстро растущей опухоли, но одновременно усиливает стресс репликации и склонность клеток к апоптозу. Для формирования устойчивого опухолевого клона необходимы дополнительные

генетические события, которые ослабляют апоптотический ответ, изменяют сигналы В-клеточного рецептора и регулируют клеточный цикл [128]. Поэтому выявление MYC-перестройки является обязательным, но не единственным этапом биологической характеристики ЛБ.

Ключевой группой кооперирующих нарушений являются мутации TCF3 и его отрицательного регулятора ID3. Нарушение оси TCF3/ID3 усиливает тоническую сигнализацию В-клеточного рецептора и активацию PI3K, повышая выживаемость MYC-зависимых клеток. В базовом структурно-функциональном исследовании изменения TCF3 или ID3 были выявлены примерно у 70% спорадических ЛБ, а мутации CCND3 – у 38% случаев [128]. Полногеномные исследования подтвердили роль ID3 во всех основных вариантах ЛБ и позволили расширить спектр драйверных генов [92; 106].

TP53-мутации и нарушения иных путей ответа на повреждение ДНК ассоциируются с потерей контроля апоптоза и потенциально с рефрактерностью. В исследовании генетических подгрупп взрослых и детских ЛБ описаны три молекулярные группы: DGG-BL с изменениями DDX3X, GNA13 и GNAI2; IC-BL, обогащенная нарушениями ID3 и CCND3; а также Q53-BL, характеризующаяся функциональным подавлением пути TP53. Эти подгруппы связаны с различиями в биологии и прогнозе, хотя их применение для повседневного выбора терапии пока требует дальнейшей клинической валидации [47; 128]. Развитие метиломного подтипирования дополняет представления о молекулярной неоднородности ЛБ и соотношении ее с EBV-статусом [77].

EBV в патогенезе ЛБ и особенности иммунодефицит-ассоциированной формы

EBV был впервые обнаружен в клетках лимфомы Беркитта и стал одним из первых онковирусов человека, связь которого с опухолевым процессом была продемонстрирована экспериментально [63; 70]. Однако наличие EBV не является универсальным условием развития ЛБ. При эндемическом варианте вирус обнаруживается почти во всех случаях, при спорадическом – значительно реже, а при иммунодефицит-ассоциированном варианте частота промежуточная и зависит от

состава изучаемой популяции, метода выявления и степени иммунодефицита [36; 91]. Это различие указывает, что EBV может выступать как важный кофактор ранних этапов лимфомогенеза, но не заменяет MYC-перестройку.

В условиях иммунокомпетентности EBV-инфицированные В-клетки находятся под контролем EBV-специфического Т-клеточного ответа. При ВИЧ-инфекции дефицит и функциональное истощение Т-клеток ослабляют этот контроль, создавая условия для персистенции и экспансии инфицированных клонов [90; 140]. Вирусные продукты латентной инфекции способны модулировать клеточное выживание, иммунное распознавание и взаимодействие опухоли с микроокружением. При этом программа латентности EBV при ЛБ отличается от программ, характерных для посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний или первичной лимфомы ЦНС, что необходимо учитывать при интерпретации вирусологических исследований [33; 91].

Геномные данные уточнили биологические различия EBV-позитивной и EBV-негативной ЛБ. В EBV-положительных опухолях обнаружено больше мутаций, связанных с соматической гипермутацией; это поддерживает гипотезу о взаимодействии EBV и AICDA-зависимого мутагенеза [79]. EBV-отрицательные опухоли, напротив, чаще зависят от нарушений оси ID3/TCF3/CCND3. Следовательно, EBV-статус отражает не только эпидемиологическую характеристику, но и различающийся путь к MYC-зависимой трансформации [106; 138]. Для российской популяции актуальны исследования распространенности вариантов EBV и онкогена LMP1, но прямые данные об их прогностическом значении при ВИЧ-ассоциированной ЛБ пока недостаточны [6–8].

При ВИЧ-ассоциированной ЛБ роль EBV должна рассматриваться во взаимосвязи с вирусологическим статусом ВИЧ, глубиной иммунного дефицита и характеристиками опухоли. В отличие от первичной лимфомы ЦНС, ЛБ нередко развивается при количестве CD4+-клеток выше уровней, типичных для глубокого СПИДа. Это согласуется с представлением о ведущей роли хронической В-клеточной активации, а не только абсолютной утраты иммунного надзора [41; 101]. Тем не менее EBV-исследование опухолевой ткани методом EBER in situ гибридизации

имеет патогенетическое и дифференциально-диагностическое значение, особенно при необычном фенотипе или морфологии.

Морфология, иммунный фенотип и дифференциальная диагностика

Классическая морфологическая картина ЛБ представлена мономорфной диффузной пролиферацией лимфоидных клеток среднего размера с округлыми ядрами, грубодисперсным хроматином, несколькими ядрышками и узким ободком резко базофильной цитоплазмы. На фоне высокой скорости апоптоза многочисленные макрофаги, фагоцитирующие клеточный детрит, формируют феномен «звездного неба». Этот признак является характерным, но не патогномоничным: сходная картина возможна при других высокопролиферативных лимфомах [38; 43]. Поэтому морфологическая оценка должна быть интегрирована с иммуногистохимическим и генетическим исследованием.

Типичный иммуногистохимический профиль ЛБ отражает происхождение из клеток герминативного центра: экспрессируются CD20, PAX5, CD10 и BCL6; в большинстве случаев отсутствует или минимальна экспрессия BCL2; индекс Ki-67 обычно приближается к 100%. Экспрессия MYC поддерживает диагноз, однако сама по себе не является суррогатом перестройки MYC. Проточная цитометрия полезна для подтверждения клональной В-клеточной природы опухоли и оценки экспрессии поверхностных иммуноглобулинов, но не заменяет FISH [35; 38; 43].

Согласно WHO-HAEM5, диагноз ЛБ требует сочетания соответствующей морфологии, фенотипа клеток герминативного центра и доказательства перестройки MYC. В диагностически сложных случаях необходимо исследование BCL2 и BCL6 с помощью FISH, поскольку опухоли с перестройками MYC и BCL2 относятся к иной биологической категории и не должны автоматически называться ЛБ [40; 117]. Важное практическое следствие – недопустимость установления окончательного диагноза только по высокой экспрессии MYC или высокому Ki-67 без генетической верификации.

Дифференциальный ряд включает ДВККЛ, В-клеточную лимфому высокой степени злокачественности (HGBL), лимфому высокой степени злокачественности с 11q-аберрацией, бластный вариант мантийноклеточной лимфомы, а при ВИЧ-

инфекции также плазмобластную лимфому. Лимфома с 11q-аберрацией может морфологически напоминать ЛБ, но характеризуется отсутствием MYC-перестройки и особым паттерном изменений 11q, а ее мутационный спектр отличается от классической ЛБ [51; 134]. ДВККЛ/HGBL с MYC и BCL2-перестройками имеет другой биологический профиль и иной прогноз, что обосновывает применение расширенной FISH-панели [96; 117].

Молекулярные методы дополняют, но не отменяют морфологическую экспертизу. Секвенирование позволяет выявить изменения ID3, TCF3, CCND3, TP53 и иных генов, характерных для ЛБ, а транскриптомные исследования выявили молекулярные подписи, помогающие разграничить ЛБ и другие агрессивные В-клеточные лимфомы [92; 128]. В повседневной практике наиболее критична своевременная FISH-верификация MYC; расширенное геномное профилирование рационально в экспертных центрах при нетипичной морфологии, дискордантных результатах и рецидивном заболевании [13; 21].

Стадирование и исходная оценка больного

Ввиду быстрого роста опухоли диагностические мероприятия при подозрении на ЛБ должны организовываться параллельно с профилактикой синдрома лизиса опухоли. Исходная оценка включает анамнез с особым вниманием к темпу роста опухоли и В-симптомам, полный физикальный осмотр, клинический и биохимический анализы крови, определение ЛДГ, мочевой кислоты, креатинина, электролитов, серологическую оценку вирусных инфекций и кардиологическое обследование перед антрациклинсодержащей терапией [13; 60]. У ЛЖВ одновременно определяют количество CD4+-клеток, РНК ВИЧ, предшествующую АРТ, результаты тестирования резистентности при необходимости, HBV/HCV-статус и активные оппортунистические инфекции [21; 107].

Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, используется для определения распространенности FDG-авидной лимфомы и оценки метаболического ответа. Однако при ЛБ решение о начале лечения не должно откладываться ожиданием всех визуализационных процедур, если диагноз уже морфологически вероятен и существует риск быстрого ухудшения [54;

57]. Обязательны исследование костного мозга и оценка поражения ЦНС: анализ ликвора с цитологическим исследованием и проточной цитометрией выполняют до интратекальной профилактики или лечения, если это позволяет состояние больного.

Анатомическое стадирование по St.Jude остается средством унификации описания распространенности, но для ЛБ ограниченно отражает биологическую срочность заболевания. У взрослых более информативны одновременно объем опухолевой массы, уровень ЛДГ, функциональный статус, поражение костного мозга и ЦНС [53; 57]. Именно эти параметры впоследствии составили основу современных прогностических моделей и определяют необходимость интенсивной профилактики нейролейкоза, СЛО и инфекционных осложнений. У пациента с ВИЧ каждый из них должен оцениваться вместе с возможностью продолжения АРТ и риском лекарственных взаимодействий.

Клиническая картина и неотложные состояния при ВИЧ-ассоциированной лимфоме Беркита

Клинические проявления ЛБ определяются локализацией опухоли, скоростью ее роста и распространенностью, а не только эпидемиологическим вариантом. У взрослых чаще встречаются абдоминальные опухолевые массы с поражением кишечника, мезентериальных и забрюшинных лимфатических узлов, печени, селезенки и яичников; возможны симптомы кишечной непроходимости, инвагинации, кровотечения или перфорации. Периферическая лимфаденопатия не исключает обширного экстранодального процесса. При иммунодефицит-ассоциированной форме клиническая картина может быть особенно полиморфной, поскольку опухолевые симптомы накладываются на проявления ВИЧ, хронических инфекций и лекарственной токсичности [49; 72; 73].

Поражение костного мозга может проявляться анемией, тромбоцитопенией, нейтропенией, лейкоцитозом с циркуляцией опухолевых клеток или сочетанием этих изменений. В условиях ВИЧ-инфекции цитопении имеют широкий дифференциальный ряд, включая прямые эффекты инфекции, токсичность АРТ, коинфек-

цию, дефицитные состояния и гиперспленизм. Однако быстрое нарастание цитопении в сочетании с высоким ЛДГ, опухолевыми массами и системными симптомами должно инициировать немедленное исследование костного мозга и морфологическую верификацию [1; 24]. Отсрочка инвазивной диагностики в ожидании ответа на эмпирическое антибактериальное или противотуберкулезное лечение при подозрении на ЛБ может быть опасна.

Поражение ЦНС может быть бессимптомным, поэтому его нельзя исключать только на основании отсутствия неврологической симптоматики. При наличии головной боли, очагового дефицита, менингеальных знаков, нарушения зрения, судорог или изменений психического статуса необходимы срочная нейровизуализация и исследование ликвора при отсутствии противопоказаний. У ЛЖВ аналогичная симптоматика может быть следствием токсоплазмоза, криптококкоза, туберкулезного менингита, прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии, первичной лимфомы ЦНС или лекарственной нейротоксичности. Поэтому клиническое решение должно быть основано на параллельном, а не последовательном поиске инфекционной и опухолевой причины [10; 65; 108].

Высокая пролиферативная активность ЛБ обусловливает риск метаболической декомпенсации еще до начала лечения. Спонтанный СЛО следует подозревать при сочетании высокого ЛДГ, гиперурикемии, гиперфосфатемии, гиперкалиемии, гипокальциемии и ухудшения функции почек. В этой ситуации биопсию и молекулярную диагностику необходимо организовать максимально быстро, но мероприятия по гидратации, мониторингу и уратснижающей терапии не должны ждать окончательного заключения, если клиническая вероятность высока [13; 85; 97]. Назначение высоких доз глюкокортикостероидов до получения диагностического материала допустимо лишь после тщательной оценки статуса пациента, поскольку оно может затруднить морфологическую верификацию лимфомы.

Отдельное неотложное состояние – компрессия органов опухолевой массой. Поражение средостения может осложняться синдромом верхней полой вены, дыхательной недостаточностью и риском анестезиологических вмешательств; забрю-

шинные и тазовые опухоли – обструкцией мочевых путей и почечной недостаточностью. В редких случаях возможны сердечная локализация, выпот в перикарде и гемодинамические нарушения [30; 73]. Решение о хирургическом вмешательстве должно быть взвешенным: при ЛБ операция обычно необходима для диагностики или устранения угрожающего осложнения, но не является методом радикального местного лечения системной опухоли.

ВИЧ-статус не изменяет базовый алгоритм морфологического подтверждения ЛБ, но расширяет объем исходного обследования. Одновременно с биопсией следует оценить РНК ВИЧ, CD4+-клетки, предшествующую АРТ, маркеры HBV/HCV, активные инфекции, функцию почек и печени, лекарственный анамнез, а также вероятность лекарственных взаимодействий. Если ВИЧ выявлен непосредственно при дебюте ЛБ, необходимо обеспечить быстрое консультирование инфекциониста и начало безопасной АРТ без конкуренции с экстренным онкогематологическим лечением [14; 107; 109].

Психосоциальные обстоятельства имеют существенное значение для своевременной диагностики. Стигматизация ВИЧ, страх раскрытия диагноза, ограниченная информированность о симптомах лимфомы и фрагментация помощи способны задерживать направление к гематологу. Концепция U=U и современные возможности АРТ позволяют преодолевать часть этих барьеров, но требуют активной коммуникации с пациентом и согласованности действий нескольких специалистов [75; 131]. Информирование о потенциальной излечимости ЛБ при правильном лечении является важным компонентом поддержания приверженности в период интенсивной терапии.

Таким образом, клиническая настороженность при ВИЧ-ассоциированной ЛБ должна опираться на сочетание быстрорастущей опухолевой массы, симптомов органного поражения, высокого ЛДГ, цитопений и метаболических нарушений. Оптимальная тактика включает немедленную маршрутизацию в специализированный стационар, получение достаточного материала для FISH и иммуногистохимии, профилактику СЛО и инфекций, а также одновременную организацию АРТ. Такой алгоритм сокращает время до начала куративной терапии и минимизирует риск

того, что осложнения ВИЧ-инфекции будут ошибочно противопоставлены лечению лимфомы [13; 21; 116].

1.4. Современные подходы к лечению

Общие принципы и эволюция программной терапии

ЛБ относится к опухолям, при которых раннее и адекватно интенсивное лечение способно обеспечить излечение, а удлинение периода с момента появления симптомов ухудшения состояния до начала специфического лечения или недостаточная интенсивность терапии ведут к быстрому прогрессированию. Исторически чувствительность ЛБ к циклофосфамиду была известна давно, однако монохимиотерапия приводила лишь к кратковременным ремиссиям. Переход к многокомпонентным программам с высокими дозами метотрексата, цитарабина и циклофосфамида, а также с обязательной профилактикой поражения ЦНС стал основой современной куративной стратегии [94; 95]. Режимы ЛБ отличаются от длительной терапии многих индолентных лимфом: они должны быть дозоинтенсивными, ограниченными по времени и проводиться в условиях, позволяющих круглосуточно контролировать метаболические и инфекционные осложнения.

Появление ротационной цитостатической терапии CODOX-M/IVAC стало значимым этапом лечения взрослых пациентов. Режим CODOX-M включает циклофосфамид, винкристин, доксорубицин и высокодозный метотрексат, а IVAC – ифосфамид, этопозид и высокодозный цитарабин; их чередование обеспечивает воздействие на опухоль различными механизмами и системную профилактику поражения ЦНС [64]. Ранние программы показали возможность достижения длительных ремиссий у взрослых, но сопровождались выраженной гематологической и инфекционной токсичностью, что потребовало строгой стратификации риска и совершенствования сопроводительной терапии.

Альтернативной высокоинтенсивной платформой является hyper-CVAD с чередованием блоков циклофосфамида, винкристина, доксорубицина и дексамета-

зона с блоками высокодозных метотрексата и цитарабина. Добавление ритуксимаба к этой программе улучшило результаты в исследованиях взрослых с ЛБ и лимфомой/лейкозом беркиттовского типа, однако режим требует значительных ресурсов и тщательного контроля токсичности [72; 112].

Принципиальное место в истории лечения занимает внедрение анти-CD20 антитела ритуксимаба. В немецкой многоцентровой программе GMALL применение ритуксимаба в составе интенсивной терапии также ассоциировалось с улучшением исходов лечения взрослых больных [112].

Поскольку большинство ЛБ экспрессирует CD20, ритуксимаб потенцирует цитостатическое лечение посредством комплементзависимой и антителозависимой клеточной цитотоксичности, а также прямой индукции гибели опухолевых клеток. Накопленные проспективные и ретроспективные данные подтверждают его включение в интенсивные режимы при отсутствии противопоказаний [60; 113]. Для ЛЖВ ранние опасения, связанные с дополнительной В-клеточной деплецией, сменились более дифференцированным подходом: риск инфекции определяется не только ритуксимабом, но и глубиной исходного иммунодефицита, интенсивностью химиотерапии, профилактикой и качеством контроля ВИЧ.

Отечественная программа ЛБ-М-04 представляет вариант короткой интенсивной терапии, адаптированный для взрослых больных ЛБ. В двенадцатилетнем опыте НМИЦ гематологии у 70 пациентов пятилетняя общая выживаемость составила 85%, безрецидивная – 95%; неблагоприятными факторами были лейкемизация и поражение костного мозга [1]. Разработка и развитие протокола отражают важность программного подхода, объединяющего морфологическую верификацию, стратификацию, блоковую химиотерапию и профилактику осложнений [2]. Российские клинические рекомендации 2024 г. рассматривают ЛБ в спектре агрессивных нефолликулярных лимфом и подчеркивают необходимость специализированного ведения [13; 35].

R-DA-EPOCH и сравнительная оценка режимов первой линии

Режим dose-adjusted EPOCH с ритуксимабом (R-DA-EPOCH) сформировался как альтернатива кратким высокодозным блоковым программам. Этопозид, доксорубицин и винкристин вводятся длительной инфузией, а дозы на последующих циклах корректируются в соответствии с глубиной нейтропении и тромбоцитопении предыдущего цикла. Такая фармакодинамическая концепция направлена на длительное воздействие на быстро пролиферирующие клетки при управляемой миелотоксичности [67; 115]. Режим требует центрального венозного доступа, мониторинга инфузии и обязательной профилактики нейтропении, но может уменьшать потребность в системном высокодозном метотрексате у части пациентов с низким риском.

В многоцентровом исследовании риск-адаптированной терапии R-DA-EPOCH у 113 взрослых пациентов, наблюдавшихся в 22 центрах, четырехлетняя бессобытийная выживаемость составила 84,5%, общая выживаемость – 87,0%. У пациентов низкого риска бессобытийная выживаемость достигала 100%, у пациентов высокого риска – 82,1%; авторы не выявили зависимости эффективности от возраста или ВИЧ-статуса [115]. Эти результаты укрепили позиции R-DA-EPOCH как одного из вариантов первой линии, однако интерпретировать их следует с учетом критериев включения, экспертного наблюдения и потребности в особенно внимательной тактике при исходном поражении ЦНС.

Вопрос о достаточности R-DA-EPOCH при высоком риске ЛБ, прежде всего при цереброспинальном опухолевом вовлечении, остается предметом дискуссии. Экспертный комментарий к исследованию подчеркивал ограниченность данных для наиболее неблагоприятной категории и необходимость не смешивать успешные результаты низкого риска с недостаточной эффективностью при высоком [82]. Первая рандомизированная многоцентровая работа HOVON/SAKK сравнила R-CODOX-M/R-IVAC и R-DA-EPOCH. Двухлетняя выживаемость без прогрессирования составила соответственно 76% и 70%; статистически значимого различия не получено, при этом R-DA-EPOCH сопровождался меньшей токсичностью [56].

Следовательно, выбор режима не может быть основан только на среднем показателе выживаемости и должен учитывать цереброспинальный статус, риск СЛО, возраст, соматический резерв, логистику введения и опыт центра.

Данные реальной клинической практики дополняют результаты проспективных исследований. В когорте 641 взрослого пациента из 30 онкологических центров США трехлетняя выживаемость без прогрессирования составила 64%, общая выживаемость – 70%, а летальность, ассоциированная с лечением, достигла 10%. Получение ритуксимаба и лечение в академическом центре были связаны с лучшими результатами [72]. Различие между результатами исследований и повседневной практики показывает важность организационных факторов: своевременной верификации диагноза, возможности проведения интенсивной терапии без необоснованных редукций, доступа к реанимационной помощи и стандартизированной профилактики осложнений.

Особенности лечения ЛБ при ВИЧ-инфекции

Подход к ВИЧ-ассоциированной ЛБ претерпел принципиальную эволюцию. В эпоху до широкого внедрения АРТ выраженный иммунодефицит и высокая инфекционная летальность приводили к деинтенсификации либо отказу от потенциально куративной терапии. С появлением эффективной АРТ стало очевидно, что ВИЧ-статус сам по себе не должен служить основанием для назначения заведомо недостаточной по интенсивности противоопухолевой программы [41; 52]. Современный принцип состоит в применении полнодозной химиоиммунотерапии по показаниям, сопоставимым с ВИЧ-негативной популяцией, с усиленной профилактикой осложнений и обязательным междисциплинарным сопровождением [21; 109].

Переходный этап отражают исследования EPOCH-платформы. В раннем исследовании dose-adjusted EPOCH при СПИД-ассоциированных лимфомах временная приостановка АРТ рассматривалась как способ уменьшить межлекарст-венную токсичность, однако современная практика отдает предпочтение непрерывной или незамедлительно начатой АРТ с выбором безопасной схемы [75; 115]. В исследовании AMC по одновременному применению ритуксимаба и инфузионного EPOCH при ВИЧ-ассоциированных В-клеточных НХЛ была продемонстрирована высокая

эффективность подхода, хотя нозологический состав включал не только ЛБ [129]. Негативный опыт добавления ритуксимаба к CHOP в раннем исследовании AMC подчеркивает, что результат определяется не антителом изолированно, а адекватностью всей противолимфомной программы и профилактикой инфекций [41; 102].

В исследовании AMC-048 модифицированный CODOX-M/IVAC с ритуксимабом был признан выполнимым и эффективным у пациентов с ВИЧ-ассоциированной ЛБ. Это стало важным аргументом против деинтенсификации лечения исключительно по признаку ВИЧ-инфекции [102]. В исследовании BURKIMAB интенсивная химиотерапия с ритуксимабом применялась вне зависимости от ВИЧ-статуса и также продемонстрировала возможность проводить куративную терапию у ВИЧ-позитивных больных [111]. Проспективное исследование LMB86 у больных СПИД-ассоциированной ЛБ/лейкозом Беркитта дополнительно показало, что успех требует не только интенсивности, но и строгой поддержки лечения [121].

Наиболее убедительные современные данные получены в объединенном американо-британском анализе 249 пациентов с ВИЧ-ассоциированной ЛБ, лечившихся в 2008–2019 гг. Трехлетняя выживаемость без прогрессирования составила 61%, общая выживаемость – 66%. Поражение ЦНС при диагнозе было связано с существенно худшей выживаемостью без прогрессирования; CODOX-M/IVAC ассоциировался с более длительной выживаемостью без прогрессирования и общей выживаемостью по сравнению с другими режимами. При современном лечении ВИЧ-специфические показатели не оказывали независимого влияния на прогноз [41]. Результаты не доказывают превосходство режима в рандомизированном смысле, но подчеркивают критическую роль контроля поражения ЦНС и сохранения интенсивности терапии.

Данные Национальной базы рака США расширяют понимание долгосрочного прогноза. В анализе 4312 пациентов с ЛБ III–IV стадии, среди которых 1514 имели ВИЧ-инфекцию, ВИЧ-статус не влиял на риск смерти в первые 3 месяца после диагностики, но был связан с увеличением риска смерти на 55% в интервале 3–60 месяцев. Комбинированная химиоиммунотерапия уменьшала ранний риск

смерти у ВИЧ-позитивных больных [136]. Эта фазовая неоднородность риска требует не только успешного завершения индукции, но и планирования длительного инфекционного, вирусологического и онкологического наблюдения.

Российские данные имеют особую ценность в силу отличий эпидемиологии ВИЧ, доступности препаратов и маршрутизации больных. В многоцентровом исследовании М. О. Поповой и соавт. описана когорта ВИЧ-ассоциированной ЛБ с преобладанием распространенных стадий и поражения ЦНС, что подтверждает необходимость раннего направления таких пациентов в опытные центры [29]. Более ранний анализ стационарной помощи больным ВИЧ с лимфомами и вирусными гепатитами выявил значимость крайне низкого уровня CD4+-клеток, стадии IVB и сопутствующего гепатита как неблагоприятных факторов в широкой группе лимфом [24]. Эти результаты не следует механически переносить на все случаи ЛБ, но они обосновывают тщательную оценку инфекционной коморбидности и функции печени перед началом интенсивного лечения.

Одновременная АРТ и химиотерапия: принципы лекарственной безопасности

У пациента с впервые выявленной ЛБ и ВИЧ-инфекцией АРТ должна продолжаться либо быть начата как можно раньше после оценки клинической ситуации. Современные рекомендации по ВИЧ-ассоциированным лимфомам подчеркивают, что вирусологический контроль уменьшает риск оппортунистических инфекций и способствует иммунному восстановлению, а возможность лекарственных взаимодействий должна решаться модификацией схемы АРТ, а не отказом от противоопухолевого лечения [107; 109]. При крайне высокой опухолевой нагрузке последовательность вмешательств может определяться необходимостью немедленной профилактики СЛО и проведения предфазы, однако согласование АРТ следует осуществить без промедления.

Наиболее проблемными являются сочетания с фармакокинетическими усилителями и ингибиторами протеазы. Ингибирование CYP3A4 способно увеличивать экспозицию винкристина и потенциально усугублять нейротоксичность, а также изменять концентрации ряда сопроводительных препаратов. Азольные анти-

микотики также являются ингибиторами CYP3A4, поэтому при комбинации с винкристином суммарный риск взаимодействий особенно высок [59; 125]. Предпочтение обычно отдают схеме на основе ингибитора интегразы с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы, при условии оценки функции почек, риска HBV-реактивации и предшествующей резистентности [71; 76].

Клинический мониторинг должен включать динамику РНК ВИЧ, CD4+-клеток, гемограммы, печеночных и почечных показателей, а также контроль приверженности. Снижение количества CD4+-лимфоцитов в период химиотерапии ожидаемо и не должно интерпретироваться как неэффективность АРТ без оценки вирусной нагрузки. В то же время репликация ВИЧ, сохраняющаяся на фоне лечения, требует проверки соблюдения режима, абсорбции и биодоступнсти препаратов, взаимодействий и возможной резистентности [14; 107]. Вирусологические и онкологические решения должны приниматься совместно гематологом, инфекционистом и клиническим фармакологом.

Профилактика синдрома лизиса опухоли и инфекционных осложнений

ЛБ относится к заболеваниям очень высокого риска синдрома лизиса опухоли (СЛО), особенно при большой опухолевой массе, высоком ЛДГ, лейкемизации, нарушении функции почек и чувствительности опухоли к терапии. СЛО может развиваться спонтанно или в первые часы и дни после начала цитостатического воздействия; его клинически значимые проявления включают острое почечное повреждение, аритмии, судороги и внезапную смерть [83; 97]. Поэтому гидратацию, коррекцию электролитных нарушений, частый лабораторный контроль и уратснижающую терапию начинают до полноценного первого курса, а не после появления клинической симптоматики.

Расбуриказа рассматривается как препарат выбора для профилактики и лечения гиперурикемии у больных высокого риска, тогда как аллопуринол применим при более низком риске или недоступности расбуриказы. Ведение должно учитывать противопоказания к расбуриказе, включая дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, и готовность к заместительной почечной терапии при рефрактерных электролитных нарушениях [83; 85]. Российские рекомендации и обзоры также

указывают на необходимость ранней стратификации риска СЛО при высокоагрессивных НХЛ и применения комплекса профилактических мер [13; 20; 85].

Интенсивные режимы ЛБ практически неизбежно вызывают глубокую нейтропению. Первичная профилактика гранулоцитарными колониестимулирующими факторами (Г-КСФ) показана при ожидаемом высоком риске фебрильной нейтропении и позволяет уменьшить длительность нейтропении, снизить вероятность инфекционных осложнений и избежать необоснованных отсрочек следующего курса [80; 118; 122]. Российские рекомендации RUSSCO детализируют алгоритм оценки риска, диагностики и неотложной антибактериальной терапии фебрильной нейтропении; их использование особенно важно у ЛЖВ, где инфекционный риск определяется сочетанием цитостатической миелосупрессии и фонового иммунодефицита [31; 32].

Антимикробная профилактика должна быть индивидуализирована с учетом ожидаемой длительности нейтропении, CD4+-статуса, предшествующих инфекций и локальной эпидемиологии резистентности. Международные рекомендации поддерживают антибактериальную и противогрибковую профилактику при ожидаемой длительной глубокой нейтропении, но выбор азола требует оценки взаимодействий с винкристином и АРТ [9; 125]. Российские руководства по микозам подчеркивают важность стратификации риска и ранней этиотропной терапии у гематологических больных [11; 12]. Профилактика Pneumocystis jirovecii ко-тримоксазолом у больных ВИЧ, получающих интенсивную химиоиммунотерапию, является обоснованной независимо от исходного числа CD4+-клеток, поскольку лечение способно резко углубить Т-клеточную дисфункцию [21; 108].

Профилактика реактивации HBV, герпесвирусных инфекций и контроль HCV должны планироваться до первого введения ритуксимаба и цитостатиков. У пациентов с тяжелой нейтропенией необходимы своевременное взятие культур, визуализация при очаговой симптоматике, раннее начало эмпирической антибактериальной терапии и пересмотр противогрибковой тактики при персистирующей лихорадке. Не менее важны трансфузионная поддержка, нутритивная оценка, профилактика мукозита и контроль венозного доступа. Тем самым сопроводительная

терапия при ЛБ является не вспомогательным дополнением, а обязательной частью куративной программы [13; 31; 125].

Рецидивная и рефрактерная ЛБ

Рецидив или первичная рефрактерность при ЛБ ассоциированы с крайне неблагоприятным прогнозом, особенно при раннем возврате болезни и поражении ЦНС. Стратегия зависит от времени рецидива, предшествующей терапии, функционального состояния, характера поражения и возможности достижения химиочувствительной ремиссии. Повторное применение интенсивных цитостатиков, включение таргетных препаратов и консолидация аутологичной либо аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток рассматриваются в индивидуальном порядке, однако доказательная база ограничена редкостью заболевания [4; 60].

Клеточная терапия с применением CD19-направленных CAR-T представляет перспективное направление, но в ЛБ ее применение пока опирается главным образом на небольшие серии и клинические наблюдения. Описан случай сочетания аутологичной трансплантации и CAR-T у пациента с рецидивной/рефрактерной ЛБ с сохранением полной ремиссии в течение четырех лет [139]. Переносимость и эффективность CAR-T у ЛЖВ требуют самостоятельного изучения, поскольку иммунологический фон, вирусологический контроль и инфекционная безопасность могут существенно отличаться от ВИЧ-негативной популяции [26; 110].

Биспецифические антитела, ингибиторы В-клеточных сигнальных путей и препараты, направленные на эпигенетические механизмы, рассматриваются как потенциальные средства преодоления рефрактерности. Однако экстраполяция успехов при ДВККЛ на ЛБ должна быть осторожной вследствие иной молекулярной архитектуры MYC-зависимой опухоли. Рациональное развитие исследований предполагает сопоставление клинических фенотипов с генетическими подгруппами, EBV-статусом и иммунным микроокружением [77; 116; 128]. Для российской практики первостепенное значение имеет создание маршрута раннего направления больных с рецидивом в центры, располагающие возможностями клеточной терапии и трансплантационных технологий.

1.5. Прогностические факторы и модели

Ограничения традиционных прогностических систем

Прогностическая оценка при ЛБ необходима для сопоставления результатов исследований, определения интенсивности профилактики осложнений и обсуждения ожидаемого исхода с пациентом. Международный прогностический индекс (IPI), созданный для агрессивных неходжкинских лимфом, включает возраст, стадию, уровень ЛДГ, функциональный статус и число экстранодальных зон [127]. При ЛБ он сохраняет описательную ценность, поскольку отражает распространенность и функциональный резерв, однако имеет ограниченную специфичность. Быстрое течение заболевания, молодой возраст многих больных, высокая частота экстранодального поражения и критическое значение вовлечения ЦНС делают механическое применение IPI недостаточным [60; 137].

Ограничения IPI особенно заметны при ВИЧ-ассоциированной ЛБ. Часть его параметров может быть изменена не только опухолью, но и сопутствующей инфекцией, ВИЧ-ассоциированной кахексией, гепатитом, туберкулезом или токсическими эффектами АРТ. Кроме того, IPI не учитывает показатели, непосредственно связанные с риском СЛО, доступностью интенсивной терапии, морфологической верификацией поражения ЦНС и контролем ВИЧ [21; 24]. Поэтому IPI может быть использован как общий клинический ориентир, но не должен служить единственным основанием для отказа от куративного лечения.

В ранних моделях, разработанных на когортах интенсивно леченных пациентов, повторялись такие неблагоприятные признаки, как возраст, высокий ЛДГ, сниженный функциональный статус, поражение костного мозга и ЦНС. Объединённый анализ из США и Франции подтвердил необходимость специальной модели для ЛБ, а не заимствования индексов, рассчитанных преимущественно на ДВККЛ [103; 137]. В российском опыте лечения по ЛБ-М-04 независимыми неблагоприятными факторами были лейкемизация и вовлечение костного мозга, что подчеркивает сохранение клинической значимости опухолевого распространения при применении интенсивных программ [1; 38].

BL-IPI и его возможности

Индекс BL-IPI (Burkitt Lymphoma International Prognostic Index) разработан специально для взрослых пациентов с ЛБ на международных когортах и включает четыре равнозначных фактора: возраст 40 лет и старше, статус ECOG 2 и более, уровень ЛДГ более чем в три раза выше верхней границы нормы и поражение ЦНС. В обучающей когорте 633 больных и независимой валидационной когорте 457 больных индекс разделял пациентов на группы низкого, промежуточного и высокого риска. Трехлетняя выживаемость без прогрессирования в этих группах составила 92%, 72% и 53%, а общая выживаемость – 96%, 76% и 59% соответственно [103].

Ценность BL-IPI состоит в его клинической доступности: все четыре показателя могут быть определены до начала лечения. В отличие от IPI, он специально учитывает поражение ЦНС – один из наиболее неблагоприятных факторов при ЛБ. Дополнительным преимуществом стало сохранение дискриминирующей способности в подгруппах, получавших различные режимы первой линии и ритуксимаб, а также при включении ВИЧ-позитивных пациентов [101; 103]. В то же время модель не отвечает на вопрос, какой конкретно режим оптимален для каждого пациента высокого риска, и не замещает детальную оценку морфологии, молекулярного профиля и возможностей сопроводительной терапии.

Внешняя валидация BL-IPI в регистре Czech Lymphoma Study Group подтвердила хорошую способность модели выделять группу высокого риска. На 101 пациенте распределение по группам риска было близким к исходным когортам; трехлетняя общая выживаемость в группах низкого, промежуточного и высокого риска составила 95%, 85% и 45% [89]. Различия абсолютных результатов между исследованиями закономерны вследствие отличий популяций, эпох лечения, состава режимов и объема сопроводительной терапии. Это обстоятельство подчеркивает, что шкала должна рассматриваться как средство стратификации, а не как детерминистский прогноз для отдельного больного.

Для ВИЧ-ассоциированной ЛБ BL-IPI является наиболее обоснованным общеклиническим инструментом, однако не включает ВИЧ-специфические характеристики. Он не учитывает длительность ВИЧ-инфекции, предшествующую АРТ, вирусную нагрузку, исторический минимум CD4+-клеток, активные оппортунистические инфекции, вирусные гепатиты, взаимодействия лекарств и приверженность лечению. Следовательно, применение BL-IPI к ЛЖВ должно дополняться клинико-вирусологической оценкой, причем отсутствие значимого влияния некоторых ВИЧ-показателей в крупной когорте не означает их полной клинической незначимости [41; 109].

Опухолевые клинические факторы прогноза

Наиболее устойчивым неблагоприятным фактором при ЛБ остается исходное поражение ЦНС. Оно связано как с высоким риском ранней смерти, так и с вероятностью рецидива в анатомически защищенном компартменте. В американо-британской когорте ВИЧ-ассоциированной ЛБ трехлетняя выживаемость без прогрессирования у больных с исходным поражением ЦНС составляла 36% против 69% при его отсутствии [41]. Это требует не только полноценной диагностики ликвора, но и продуманной стратегии интратекального и системного воздействия с учетом выбранной программы лечения.

Высокий уровень ЛДГ отражает темп клеточного распада и опухолевую массу; он включен в BL-IPI и сохраняет значение в ВИЧ-ассоциированной ЛБ. В китайской когорте уровень ЛДГ и завершение не менее четырех циклов химиотерапии были связаны с лучшей выживаемостью [135]. В международном анализе независимыми неблагоприятными факторами выживаемости без прогрессирования были ЛДГ более чем в пять раз выше верхней границы нормы, ECOG 2–4 и более одной экстранодальной локализации [41]. Практически это означает, что высокий ЛДГ должен служить сигналом к немедленной профилактике СЛО и активной поддержке лечения, а не поводом к необоснованному снижению доз.

Функциональный статус отражает интегральное влияние опухолевой нагрузки, инфекции, органной дисфункции и питания. ECOG 2 и более включен в BL-IPI, однако у ЛЖВ он должен интерпретироваться критически. Потенциально

обратимые причины ухудшения состояния – дегидратация, гиперурикемия, сепсис, анемия, болевой синдром и лекарственная токсичность – требуют полноценной и своевременной коррекции до или параллельно с началом химиотерапии. Возможность интенсивного лечения у пациента с исходно низким функциональным статусом должна оцениваться в динамике после стабилизации состояния, а не исключительно по первичной формальной оценке [13; 103].

Вовлечение костного мозга и лейкемизация увеличивают риск цитопений, инфекций, СЛО и неполного контроля заболевания. Национальный опыт терапии ЛБ-М-04 показал их независимое неблагоприятное значение [1]. При ВИЧ-инфекции дополнительную сложность создает необходимость различать цитопению, обусловленную опухолью, и цитопению, связанную с ВИЧ, оппортунистическими инфекциями, гиперспленизмом, вирусными гепатитами или лекарственной токсичностью. Правильная причинная оценка определяет, как интенсивность трансфузионной поддержки, так и безопасность АРТ и противомикробной профилактики [21; 24].

Значение морфологического и молекулярного профиля для прогноза активно изучается. Перестройка MYC определяет диагноз ЛБ, но дополнительные мутации TP53, TCF3/ID3, CCND3 и генетические подгруппы могут обусловливать разную чувствительность к лечению. Пока эти характеристики не вошли в международную шкалу, применяемую в повседневной практике, однако исследования демонстрируют связь отдельных подгрупп с клиническим течением [47; 128]. EBV-статус также биологически информативен, но его независимое прогностическое значение при ВИЧ-ассоциированной ЛБ не установлено; интерпретация осложняется гетерогенностью методов и малым числом однородных серий [79; 138].

ВИЧ-специфические факторы и коморбидность

Количество CD4+-Т-лимфоцитов традиционно рассматривалось как ключевой предиктор исхода при СПИД-ассоциированных лимфомах. В эпоху до широкого внедрения эффективной АРТ крайне низкие значения CD4 были тесно связаны с оппортунистическими инфекциями, невозможностью проведения полнодозной химиотерапии и высокой ранней летальностью [52; 61]. В современную эпоху их

значение стало менее однозначным: в крупном объединенном анализе ВИЧ-ассоциированной ЛБ уровень CD4+ с порогом 100 кл/мкл не имел независимого влияния на исход при современной терапии [41]. Это не опровергает клиническую важность иммунодефицита, а свидетельствует о том, что его неблагоприятное влияние может частично компенсироваться эффективной АРТ, профилактикой и качественной инфекционной поддержкой.

Вирусная нагрузка ВИЧ и длительность вирусологической супрессии отражают не только активность инфекции, но и предшествующую приверженность АРТ, риск воспалительной активации и способность к иммунному восстановлению. В исследовании, посвященном NADC, доля времени с низким CD4 была наиболее зачимым предиктором риска опухолей, тогда как более высокая доля времени с вирусной супрессией ассоциировалась со снижением риска [93]. Несмотря на то что это исследование не было посвящено именно ЛБ, оно поддерживает концепцию кумулятивного воздействия неконтролируемой ВИЧ-инфекции. Для прогноза ЛБ перспективно учитывать не только один предлечебный анализ CD4, но и траекторию иммунологического и вирусологического статуса.

Оппортунистические инфекции, активный туберкулез, вирусные гепатиты, почечная и печеночная дисфункция способны ухудшать переносимость интенсивной терапии и ограничивать выбор препаратов. В российском исследовании стационарной помощи ЛЖВ с лимфомами и гепатитами сочетание стадии IVB, уровня CD4+ менее 50 кл/мкл и сопутствующего гепатита было связано с неблагоприятным исходом [24]. Эти факторы должны быть включены в клиническое решение до первого цикла: требуется оценка взаимодействий АРТ с противоопухолевыми и противоинфекционными препаратами, коррекция органной дисфункции и выбор адекватной профилактики [59; 107].

Важно разграничивать факторы прогноза и факторы, влияющие на доступность оптимального лечения. ВИЧ-позитивный статус нередко ассоциирован с более поздней диагностикой, социальными барьерами, лечением вне референсного центра и сопутствующими инфекциями. В реальной практике эти обстоятельства способны определять исход не в меньшей степени, чем биология опухоли. Анализ

современной когорты ЛБ показал преимущество лечения в академических центрах, что подчеркивает роль опыта учреждения [72]. Для РФ это служит аргументом в пользу централизованной маршрутизации сложных случаев ВИЧ-ассоциированной ЛБ и создания общероссийских регистров.

Перспективы интегрированного прогнозирования

Оптимальная прогностическая модель для ВИЧ-ассоциированной ЛБ должна объединять как минимум три уровня информации. Первый – опухолевый: поражение ЦНС, ЛДГ, распространенность, костномозговое вовлечение, функциональный статус и особенности морфолого-генетической верификации. Второй – инфекционно-иммунологический: вирусная нагрузка, текущий и исторический CD4-статус, АРТ, оппортунистические инфекции, HBV/HCV-коинфекция. Третий – лечебно-организационный: выбранный режим, своевременность его начала, полнота дозовой интенсивности, профилактика СЛО и возможность лечения в специализированном центре [29; 41; 103].

Существующие исследования пока не позволяют считать любую из таких интегрированных моделей окончательно валидированной. Международные когорты нередко включают пациентов, получавших разные режимы и лечившихся в различных временных периодах; российские серии ограничены малым числом наблюдений. Ретроспективный дизайн затрудняет отделение прогностической роли ВИЧ-статуса от роли терапии и доступности помощи. В частности, NCDB-анализ выявил различие долгосрочной выживаемости по ВИЧ-статусу, но административная база не содержит всех детальных иммунологических и вирусологических показателей, необходимых для причинной интерпретации [93; 136].

Дальнейшая разработка модели должна предусматривать проспективный сбор данных, единые определения ответа и токсичности, независимую внешнюю валидацию и оценку клинической полезности. Она не должна приводить к автоматической деинтенсификации лечения у пациентов высокого риска: задача прогноза состоит в персонализации сопроводительной терапии, раннем выявлении нуждающихся в интенсивном мониторинге и обосновании исследований новых подходов, а не в ограничении доступа к куративным программам [13; 99].

Клиническая интерпретация прогноза: ответ на лечение, токсичность и наблюдение

Прогностическая оценка не должна завершаться на момент установления диагноза. Для ЛБ ранняя динамика клинических и лабораторных параметров имеет самостоятельное практическое значение: снижение опухолевой массы, нормализация ЛДГ, разрешение цитопений, отсутствие прогрессирования с поражением ЦНС и возможность провести запланированные циклы в установленный срок свидетельствуют об адекватности выбранной тактики. В то же время ранняя визуализация может быть затруднена воспалительными изменениями, последствиями распада опухоли и сопутствующими инфекциями. Рекомендации Lugano предлагают стандартизированный подход к исходной оценке и определению ответа с применением ПЭТ/КТ при FDG-авидных лимфомах, однако его результаты должны интерпретироваться с учетом клинического контекста ЛБ [54; 57].

При ВИЧ-инфекции особую проблему представляет разграничение прогрессирования опухоли, инфекционного осложнения и явлений иммунного восстановления. Лихорадка, лимфаденопатия, инфильтраты в легких, неврологические симптомы или увеличение активности на ПЭТ/КТ не могут автоматически расцениваться как рефрактерность ЛБ. Необходимы микробиологическая верификация, оценка вирусной нагрузки ВИЧ, EBV при соответствующих показаниях, анализ динамики CD4+-клеток и, при возможности, повторная биопсия подозрительного очага [10; 19]. Такой подход предотвращает как необоснованную смену эффективной противолимфомной программы, так и опасную отсрочку лечения инфекции.

Понятие полноты терапии имеет прогностический смысл, но требует корректной интерпретации. Невозможность завершить запланированные блоки может отражать раннюю смерть от опухоли, осложнения СЛО, сепсис, органную токсичность либо социально-организационные причины. В современной когорте ВИЧ-ассоциированной ЛБ завершение не менее четырех циклов было связано с лучшими результатами, однако такая связь не доказывает, что простое увеличение числа курсов улучшит исход у любого пациента; она также отражает способность преодолеть

ранний критический период [72; 135]. Поэтому задача клинической команды состоит в сохранении терапевтической интенсивности у больных, для которых это безопасно, и в раннем выявлении модифицируемых причин задержек.

Поражение ЦНС требует отдельного рассмотрения не только как исходный прогностический фактор, но и как причина терапевтических неудач. EBV-статус в системных СПИД-ассоциированных НХЛ ранее связывали с риском вовлечения ЦНС, что подтверждает необходимость комплексной оценки биологического и анатомического риска [65; 91]. Для ЛБ стандартом является исследование ликвора при диагностике и профилактическое либо лечебное интратекальное воздействие согласно выбранной программе. При выявленном поражении ЦНС недостаточная системная и интратекальная экспозиция может оказаться важнее различий между отдельными названиями режимов [41; 56].

Токсичность лечения также является компонентом прогноза, а не только нежелательным побочным явлением. Гематологическая токсичность может привести к фебрильной нейтропении, сепсису, задержке курса и снижению дозовой интенсивности; нефротоксичность и гепатотоксичность ограничивают применение метотрексата, цитарабина, антиретровирусных и противомикробных препаратов. Стандартизированная регистрация неблагоприятных событий по CTCAE позволяет сопоставлять токсичность между режимами и центрами, а своевременная поддержка снижает вероятность ее превращения в причину отказа от куративной программы [9; 31; 99].

Для ВИЧ-позитивного пациента инфекционная токсичность имеет многослойную природу. Риск определяется не одним исходным показателем CD4, а совокупностью нейтропении, повреждения слизистых, ритуксимаб-ассоциированной B-клеточной деплеции, активных коинфекций, качества профилактики и лекарственных взаимодействий. Представление о том, что любой низкий CD4 автоматически делает интенсивную химиотерапию невозможной, не соответствует современным данным; столь же неверно игнорировать риск у больного с исходно сохранным CD4, если ожидается глубокая и длительная миелосупрессия [41; 108; 125]. Это обосновывает динамическую, а не разовую оценку инфекционного риска.

Достижение полной ремиссии не отменяет необходимости долгосрочного наблюдения. Данные NCDB указывают, что различие в выживаемости между ВИЧ-позитивными и ВИЧ-негативными больными особенно проявлялось после первых трех месяцев, когда ранний опухолевый и токсический риск уже частично преодолен [136]. В последующем периоде значимы контроль вирусной супрессии, восстановление иммунного статуса, профилактика и лечение хронических инфекций, наблюдение за поздней токсичностью и вторыми опухолями. Описание вторичного острого миелоидного лейкоза после лечения ЛБ напоминает, что интенсивность куративного лечения требует долговременной гематологической настороженности, хотя такие осложнения редки [3; 4].

Учет качества жизни и социальной приверженности особенно важен у молодых пациентов с ВИЧ-ассоциированной ЛБ. Короткие, но очень интенсивные программы требуют регулярных госпитализаций, надежного венозного доступа, контроля приема АРТ и профилактических препаратов, а после ремиссии – возвращения к длительной ВИЧ-медицинской помощи. Современная концепция U=U имеет значение и после лечения лимфомы, поскольку поддержание неопределяемой вирусной нагрузки уменьшает стигму и облегчает устойчивую приверженность [14; 75]. Следовательно, онкогематологическое излечение и успешный контроль ВИЧ являются взаимодополняющими результатами комплексной помощи.

Ограничения имеющейся доказательной базы и направления дальнейших исследований

Доказательства по ВИЧ-ассоциированной ЛБ ограничены редкостью заболевания. Большая часть данных получена из ретроспективных одноцентровых исследований, международных объединенных когорт либо административных баз. Эти источники ценны для описания редкой нозологии, но подвержены селекционному смещению: пациенты, достигшие специализированного центра, получают более раннюю диагностику, экспертную морфологию и более полный объем сопроводительной терапии, чем больные, не направленные в такие учреждения [72; 136]. Различия между режимами в нерандомизированных когортах также могут отражать отбор более сохранных пациентов для наиболее интенсивных программ.

Рандомизированное исследование HOVON/SAKK существенно продвинуло сравнительную оценку R-CODOX-M/R-IVAC и R-DA-EPOCH, но число больных с ЛБ и тем более с ВИЧ-инфекцией объективно ограничено. Его результаты подтверждают сопоставимую эффективность с различиями в токсичности, но не снимают вопрос об оптимальной тактике при поражении ЦНС и в группах крайне высокого риска [56; 82]. Необходимы исследования, в которых ВИЧ-статус, схемы АРТ, EBV-статус и молекулярные характеристики будут проспективно собираться, а не извлекаться из неполных записей.

Национальные особенности требуют самостоятельного изучения. Российский многоцентровый материал является важным первым шагом, но небольшое число пациентов не позволяет устойчиво оценить многочисленные взаимодействующие факторы, в том числе выбор режима, влияние ЦНС-поражения, АРТ и инфекционной коморбидности [29]. Накопленный отечественный опыт программного лечения ЛБ у ВИЧ-негативных взрослых и детей показывает, что в России существуют компетенции для интенсивной терапии; его экстраполяция на ЛЖВ должна быть проверена специально [1; 2; 15; 29].

Перспективным направлением является формирование регистра ВИЧ-ассоциированных лимфом с центральным пересмотром гистологических препаратов и FISH, фиксацией EBER-статуса, данных о MYC/BCL2/BCL6-перестройках, деталях АРТ и противоинфекционной профилактике. Использование терминологии WHO-HAEM5 позволит сопоставлять будущие российские данные с международными сериями и избегать смешения ЛБ с HGBL [40; 124]. Такой дизайн обеспечит основу для калибровки BL-IPI в российской популяции и разработки модели с ВИЧ-компонентом.

Наконец, требуется расширение исследований рецидивной и рефрактерной ЛБ. Платформы клеточной терапии, биспецифических антител и молекулярно направленных препаратов потенциально применимы, но их безопасность при ВИЧ и интенсивной сопутствующей противоинфекционной терапии изучена недостаточно. Опыт генной клеточной терапии ВИЧ и злокачественных заболеваний де-

монстрирует концептуальную возможность сочетания иммунологических и онкогематологических подходов, но не может быть прямо перенесен в повседневную практику [27; 139]. Планирование таких исследований должно предусматривать вирусологические конечные точки, инфекционную безопасность и доступность технологии.

1.6. Резюме главы

ВИЧ-инфекция в эпоху современной АРТ является хроническим контролируемым заболеванием, однако ее онкологические последствия сохраняют высокую актуальность. Глобальные и российские эпидемиологические данные свидетельствуют о продолжающемся значительном бремени ВИЧ-инфекции и росте числа ЛЖВ, нуждающихся в длительном наблюдении [5; 25; 130]. Улучшение вирусологического контроля уменьшило частоту ряда СПИД-определяющих опухолей, включая часть неходжкинских лимфом, но не устранило повышенный риск агрессивных В-клеточных лимфом. ЛБ сохраняет особое место среди них вследствие высокой скорости пролиферации, ранней генерализации и возможности развития при относительно сохранном иммунном статусе [52; 81; 101].

Современные WHO-HAEM5 и ICC закрепляют ЛБ как самостоятельную нозологическую единицу, для которой требуется совокупность морфологических, иммуногистохимических и генетических признаков. Обязательным условием диагноза является выявление MYC-перестройки, а дифференциальная диагностика с ДВККЛ/HGBL и лимфомой с 11q-аберрацией требует расширенного FISH-исследования и экспертной морфологической оценки [40; 51; 117]. Классический фенотип CD20+CD10+BCL6+BCL2− при индексе Ki-67, близком к 100%, поддерживает диагноз, но не заменяет молекулярную верификацию [13; 38].

Молекулярный ландшафт ЛБ включает MYC-зависимую трансформацию и кооперирующие нарушения TCF3/ID3, CCND3, TP53 и других генов. Геномные исследования показали неоднородность ЛБ и различия между EBV-положительными

и EBV-отрицательными опухолями, однако их практическая роль для выбора терапии ВИЧ-ассоциированной ЛБ остается неустановленной [79; 106; 128]. Роль EBV в иммунодефицит-ассоциированном варианте является, вероятно, значимой, но не универсальной; в отечественной популяции необходимы стандартизированные исследования EBER-статуса и характеристик вируса с клиническими корреляциями [7; 36].

Главным достижением лечения стало утверждение принципа полнодозной куративной химиоиммунотерапии у ЛЖВ. Режимы CODOX-M/IVAC, ЛБ-М-04, hyper-CVAD и R-DA-EPOCH предоставляют возможность достижения длительных ремиссий; сравнительные данные HOVON/SAKK не показали статистически значимого преимущества R-CODOX-M/R-IVAC над R-DA-EPOCH при различающемся профиле токсичности [1; 56; 94; 115]. Для ВИЧ-ассоциированной ЛБ особенно важны ранняя диагностика поражения ЦНС, профилактика СЛО, обязательное применение Г-КСФ и антиинфекционной профилактики, а также непрерывная АРТ с предпочтением схем на основе ингибиторов интегразы [31; 41; 59; 109].

Несмотря на прогресс, остаются нерешенные вопросы. Российская популяция пациентов с ВИЧ-ассоциированной ЛБ изучена недостаточно: опубликованное многоцентровое исследование включает ограниченное число наблюдений, а единый национальный регистр с детальными морфологическими, вирусологическими и исходовыми данными отсутствует [29]. Не создана и не валидирована прогностическая шкала, объединяющая BL-IPI с ВИЧ-специфическими параметрами; значение вирусной нагрузки, исторического иммунного дефицита, оппортунистических инфекций и лекарственных взаимодействий нуждается в дальнейшем изучении [93; 103; 136]. Не определена окончательно роль EBV-статуса в прогнозе и его связь с молекулярными подтипами ВИЧ-ассоциированной ЛБ. Наконец, требуются данные об оптимальном выборе и времени начала АРТ при интенсивной химиотерапии, включая безопасные фармакологические комбинации и влияние на инфекционные осложнения [21; 76; 107].

Перечисленные проблемы обосновывают проведение исследования, направленного на характеристику клинических, иммунологических, вирусологических, морфологических и лечебных факторов у больных ВИЧ-ассоциированной ЛБ. Его цель должна состоять в улучшении диагностики, обосновании прогностической стратификации и оптимизации комплексного лечения с учетом специфики российской клинической практики. Соответствующие задачи логично включают анализ клинической картины и распространенности, оценку эффективности и токсичности программ терапии, изучение факторов исхода и формирование предпосылок для интегрированной прогностической модели.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Дизайн исследования

Настоящая работа представляет собой ретроспективно-проспективное сравнительное когортное одноцентровое исследование, выполненное на базе отделения гематологии и химиотерапии гемобластозов ГБУЗ «Московский клинический научный центр имени А. С. Логинова» ДЗМ. Такой дизайн позволил провести сравнительный анализ клинико-лабораторных профилей, тактики лечения и исходов у пациентов с лимфомой Беркитта в зависимости от ВИЧ-статуса и временного периода установления диагноза, что необходимо для оценки эволюции лечебных подходов и выявления особенностей ВИЧ-ассоциированного варианта заболевания.

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

2.2. Формирование групп исследования

Критерии включения: возраст 18 лет и старше; верифицированный в соответствии с действующими классификациями ВОЗ диагноз лимфомы Беркитта (в современной когорте – в соответствии с WHO-HAEM5, 2022 [40]); лечение в отделении гематологии и химиотерапии гемобластозов МКНЦ имени А. С. Логинова в период с 2001 по 2025 год; наличие первичной медицинской документации, достаточной для оценки конечных точек. Критерии невключения: иные морфологические варианты агрессивных В-клеточных лимфом (в том числе high-grade B-cell lymphoma, NOS; лимфома «серой зоны»); отсутствие данных о ключевых конечных точках.

Для проведения сравнительного анализа все пациенты (n = 93), соответствующие критериям включения, были разделены на четыре группы в зависимости от

ВИЧ-статуса и временного периода установления диагноза, что отражает эволюцию подходов к лечению как лимфомы Беркитта, так и ВИЧ-инфекции:

- Группа 1 – ВИЧ-позитивные пациенты, диагноз установлен в 2001–2019 гг. («историческая», n = 28);
- Группа 2 – ВИЧ-негативные пациенты, диагноз установлен в 2001–2019 гг. («историческая», n = 32);
- Группа 3 – ВИЧ-позитивные пациенты, диагноз установлен в 2020–2025 гг. («современная», n = 17);
- Группа 4 – ВИЧ-негативные пациенты, диагноз установлен в 2020–2025 гг. («современная», n = 16).

Схема дизайна исследования представлена на Рисунке 2.1.



Рисунок 2.1 – Схема дизайна исследования

Выбор 2020 года в качестве точки разделения когорт обусловлен внедрением в клиническую практику центра изменений: ускоренного диагностического маршрута, алгоритм профилактики оппортунистических инфекций и их диагностика, интенсификация протоколов в полных дозах, схемы АРТ на основе ингибиторов интегразы и первичной профилактики Г-КСФ.

2.3. Методы верификации диагноза лимфомы Беркитта

Диагноз лимфомы Беркитта у всех пациентов был подтвержден комплексом морфологических, иммунофенотипических и генетических исследований, проведенных в патоморфологическом и молекулярно-генетическом подразделениях центра.

Гистологическое и цитологическое исследование. Проводилось светомикроскопическое исследование биоптатов опухолевой ткани, полученных при хирургической или толстоигольной биопсии, а также цитологических препаратов (пунктаты лимфатических узлов, костного мозга, серозных выпотов). Оценивалась классическая морфологическая картина «звездного неба», создаваемая макрофагами, фагоцитирующими апоптотические опухолевые клетки, на фоне мономорфной популяции средних по размеру лимфоидных клеток с базофильной цитоплазмой и высокой митотической активностью.

Иммунофенотипирование. Выполнялось методом иммуногистохимического исследования на парафиновых срезах и/или проточной цитометрии на клеточных суспензиях. Опухолевые клетки демонстрировали фенотип зрелых герминальных В-клеток: CD20+, CD79a+, CD10+, BCL6+, BCL2–, TdT–. Обязательным критерием являлась крайне высокая пролиферативная активность по маркеру Ki-67, приближающаяся к 100%. Негативность по CD5, CD23 и TdT позволяла исключить другие лимфопролиферативные заболевания.

Цитогенетические и молекулярно-генетические исследования. Для подтверждения диагноза проводилась флуоресцентная гибридизация in situ (FISH) на срезах опухолевой ткани или клеточных суспензиях. Основным диагностическим маркером являлось выявление транслокации t (8;14) (q24; q32), приводящей к активации онкогена *MYC*; в части случаев идентифицировались вариантные транслокации t (2;8) (p12; q24) и t (8;22) (q24; q11). В сложных диагностических случаях применялось ПЦР-исследование клональной перестройки генов иммуноглобулинов.

Определение EBV-статуса опухоли. В пилотной подгруппе из 20 пациентов (10 ВИЧ-позитивных и 10 ВИЧ-негативных) с доступным архивным гистологическим материалом дополнительно проводилось определение ДНК вируса Эпштейна–Барр методом ПЦР в парафиновых блоках опухолевой ткани с выделением EBV-позитивной и EBV-негативной форм лимфомы Беркитта в соответствии с классификацией WHO-HAEM5 (2022) [40].

2.4. Методы сбора данных и критерии оценки

Сбор данных проводился путем сплошного анализа первичной медицинской документации: историй болезни, протоколов патоморфологических исследований, результатов лабораторных и инструментальных обследований. Данные заносились в стандартизированную обезличенную электронную базу.

Анализировались следующие блоки информации.

Демографические показатели**:** возраст на момент установления диагноза, пол.

Данные о ВИЧ-инфекции (для групп 1 и 3): дата установления диагноза ВИЧ-инфекции; абсолютное количество CD4+ лимфоцитов и уровень РНК ВИЧ (вирусная нагрузка) на момент диагностики лимфомы; факт получения, схема и длительность АРТ к моменту установления диагноза лимфомы; тактика ведения АРТ в период иммунохимиотерапии (длительность, временная отмена, замена схемы).

Лабораторные показатели на момент дебюта лимфомы: общий клинический и биохимический анализы крови с оценкой цитопений; уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) как маркер опухолевой массы; маркеры вирусных гепатитов и оппортунистических инфекций (anti-HCV, HBsAg, anti-CMV IgG/IgM, anti-EBV IgG/IgM, anti-Toxoplasma gondii IgG/IgM).

Инструментальная диагностика: компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза (при доступности – ПЭТ/КТ) для стадирования по классификации Ann Arbor; эхокардиография перед началом антрациклин-

содержащей терапии; люмбальная пункция с цитологическим исследованием ликвора; трепанобиопсия подвздошной кости с гистологическим и иммуногистохимическим исследованием.

Характеристики лимфомы: стадия по Ann Arbor; наличие и локализация экстранодальных поражений; наличие массивного опухолевого поражения (bulky – конгломерат более 7,5 см в наибольшем измерении); вовлечение костного мозга и ЦНС.

Данные о лечении: протокол иммунохимиотерапии (R-DA-EPOCH, R-NHL-BFM-90, ЛБ-М-04, R-CHOP, R-CHOEP и др.); редукция доз; профилактика нейролейкемии; сопроводительная терапия (Г-КСФ, антибактериальная и противогрибковая профилактика); профилактика и терапия синдрома лизиса опухоли.

Оценка эффективности и исходов. Ответ на терапию оценивался по критериям Cheson (2014) [57]: полная ремиссия (ПР), частичная ремиссия (ЧР), стабилизация заболевания (СЗ), прогрессирование заболевания (ПЗ). Общая выживаемость (ОВ) определялась как интервал от даты начала терапии до даты смерти от любой причины или даты последнего контакта (цензурирование). Регистрировались непосредственные причины смерти (прогрессирование лимфомы, инфекционные осложнения, другие причины). Токсичность терапии оценивалась по критериям NCI CTCAE v.5.0 [99]: гематологическая (нейтропения, тромбоцитопения, анемия с указанием степени и длительности), инфекционные осложнения (фебрильная нейтропения, пневмония, сепсис, инвазивные микозы, оппортунистические инфекции), синдром лизиса опухоли, органная токсичность.

2.5. Общая характеристика клинического материала

В исследование включено 93 пациента с верифицированным диагнозом лимфомы Беркитта, проходивших лечение в отделении гематологии и химиотерапии гемобластозов МКНЦ имени А. С. Логинова с 2001 по 2025 год. Распределение пациентов по группам представлено в Таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Распределение пациентов по группам исследования

Группа	Количество пациентов (n)	Доля, %	Период
Группа 1: ВИЧ(+), историческая	28	30,1	2001–2019
Группа 2: ВИЧ(–), историческая	32	34,4	2001–2019
Группа 3: ВИЧ(+), современная	17	18,3	2020–2025
Группа 4: ВИЧ(–), современная	16	17,2	2020–2025
Всего	93	100,0	2001–2025

Наибольшую долю составили пациенты исторических когорт (60 из 93; 64,5%), что отражает длительный период накопления клинического материала. Распределение по ВИЧ-статусу было относительно равномерным: 48 (51,6%) ВИЧ-негативных и 45 (48,4%) ВИЧ-позитивных пациентов. Сопоставимая численность и структура групп делают их пригодными для сравнительного анализа; подробная клинико-лабораторная характеристика групп приведена в главе 3.

2.6. Статистические методы

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM Corp., США) и R 4.2.0 (R Foundation for Statistical Computing, Австрия).

Количественные данные с нормальным распределением представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$), с распределением, отличным от нормального, – в виде медианы и межквартильного размаха (Me [Q1; Q3]); категориальные переменные – в виде абсолютных и относительных частот, n (%). Нормальность распределения проверялась критерием Шапиро–Уилка.

Для сравнения количественных показателей двух независимых групп применялись t-критерий Стьюдента (при нормальном распределении) или U-критерий Манна–Уитни; для трех и более групп – однофакторный дисперсионный анализ

(ANOVA) либо критерий Краскела–Уоллиса с последующими попарными сравнениями и поправкой на множественные сравнения. Категориальные переменные сравнивались с помощью критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера (при ожидаемых частотах менее 5).

Анализ выживаемости выполнялся методом Каплана–Мейера; кривые сравнивались лог-ранговым критерием. Для оценки влияния факторов на риск смерти использовалась регрессия пропорциональных рисков Кокса: сначала однофакторный анализ, затем многофакторный с пошаговым отбором переменных (p для включения <0,05, для исключения> 0,10). Результаты представлены в виде отношений рисков (HR) с 95% доверительными интервалами (ДИ). Внутренняя валидация прогностической модели проводилась методом бутстреп (1000 выборок) с расчетом С-индекса конкордантности Харрелла. Пациенты, выбывшие из-под наблюдения или не достигшие конечной точки, цензурировались на дату последнего контакта. Медиана периода наблюдения составила 60 мес для исторической и 25 мес для современной когорты. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

2.7. Ограничения исследования

Работа имеет ограничения, присущие нерандомизированному одноцентровому дизайну с преимущественно ретроспективным сбором данных: выбор протокола определялся лечащим врачом и временным периодом, поэтому значимость временного периода и интенсивности терапии полностью разделить невозможно. Малая численность современных групп ($n = 16$ и $n = 17$) ограничивает статистическую мощность сравнений: отсутствие значимых различий не равнозначно доказательству эквивалентности исходов. Анализ EBV-статуса выполнен в подгруппе из 20 пациентов и носит пилотный характер; внешняя валидация прогностической шкалы BLPS-2020 не проводилась.

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ В СРАВНИВАЕМЫХ ГРУППАХ

3.1. Демографическая и общеклиническая характеристика по четырем группам

Для сравнительного анализа все пациенты были разделены на четыре группы в зависимости от ВИЧ-статуса и периода установления диагноза (2001–2019 гг. и 2020–2025 гг.). Такой подход позволяет раздельно оценить влияние ВИЧ-инфекции и эволюции диагностических и терапевтических подходов на характеристики и исходы заболевания. Демографическая и общеклиническая характеристика групп представлена в Таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Демографическая и общеклиническая характеристика пациентов с лимфомой Беркитта в зависимости от ВИЧ-статуса и временного периода

Параметр	Гр.1 ВИЧ(+) ист. (n=28)	Гр.3 ВИЧ(+) совр. (n=17)	$p_{1–3}$	Гр.2 ВИЧ(–) (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

Примечание: количественные данные представлены как M ± SD и Me [Q1; Q3], категориальные – как n (%). Достоверность различий оценивалась критерием χ^2 Пирсона, точным критерием Фишера, однофакторным дисперсионным анализом (ANOVA) и критерием Краскела–Уоллиса. * – p = 0,013 для сравнения мужского пола между группами 1 и 2 (точный критерий Фишера).

Демография. Во всех группах преобладали мужчины; наиболее выраженным мужское преобладание было в исторической ВИЧ-позитивной когорте (92,9% против 65,6% у ВИЧ-негативных пациентов того же периода; p = 0,013). Статистически значимых различий по возрасту между группами не выявлено (p> 0,05), при этом медианы возраста указывали на тенденцию к более молодому возрасту ВИЧ-позитивных пациентов исторической когорты (39 лет против 46 лет у ВИЧ-негативных). При прямом сравнении ВИЧ-позитивных когорт двух периодов медиана возраста в современной группе была несколько ниже (36 [31; 47] против 39 [34; 48] лет) при более высоком среднем значении (45,2 ± 10,1 против 41,5 ± 10,8 года), что отражает асимметрию распределения и не позволяет говорить о клинически значимом различии в возрасте. Различия по возрасту и полу в исторической когорте, вероятнее всего, обусловлено преимущественно парантеральным путем заражения ВИЧ при применении инъекционных наркотиков ЛЖВ (лицами, живущими с ВИЧ) в период первой половины двадцатых годов.

Распространенность процесса. Заболевание во всех группах диагностировалось преимущественно в распространенных стадиях: доля III–IV стадий по Ann Arbor составила от 68,8% до 82,4% без значимых межгрупповых различий. Частота экстранодальных поражений превышала 80% во всех группах, что отражает известную склонность лимфомы Беркитта к экстранодальной диссеминации.

Лабораторные маркеры. Повышение ЛДГ отмечено более чем у 90% пациентов во всех группах. Медианный уровень ЛДГ был значимо выше в группе 1 (578 [350; 845] Ед/л; p <0,001), что свидетельствует о наибольшей опухолевой массе у ВИЧ-позитивных пациентов исторической когорты на момент диагностики. В современных группах, особенно среди ВИЧ-позитивных пациентов, отмечена тенденция к более низким значениям ЛДГ, что может быть связано с более ранним

выявлением заболевания в условиях налаженной маршрутизации. При прямом сравнении ВИЧ-позитивных когорт снижение медианы ЛДГ с 578 [350; 845] до 250 [180; 440] Ед/л было статистически значимым (p = 0,012).

Исходы. Уже на уровне общей характеристики групп обращает на себя внимание значимое улучшение исходов в современных когортах: частота полной ремиссии возросла с 42,9% и 46,9% в группах 1 и 2 до 88,2% и 87,5% в группах 3 и 4 (p <0,001), а летальность снизилась с 42,9% и 43,7% до 23,5% и 25,0% соответственно (p = 0,025). Детальный анализ эффективности терапии представлен в главах 4 и 5.

3.2. Сравнительный анализ особенностей лимфомы Беркитта в зависимости от ВИЧ-статуса и временного периода

Несмотря на общее сходство агрессивного фенотипа заболевания (преобладание распространенных стадий, высокая частота повышения ЛДГ и экстранодальных поражений), выявлен ряд закономерностей.

Влияние ВИЧ-статуса. Среди ВИЧ-позитивных пациентов (группы 1 и 3) доля распространенных стадий III–IV была стабильно выше (82,1–82,4%), чем среди ВИЧ-негативных (68,8–81,3%), хотя различия не достигали статистической значимости. Частота поражения ЦНС в исторической ВИЧ-позитивной группе (21,4%) существенно превышала показатель ВИЧ-негативной группы того же периода (12,5%); в современных группах поражение ЦНС при диагностике встречалось редко (6,3% и 5,9%). Поражение костного мозга также чаще выявлялось у ВИЧ-позитивных пациентов исторической когорты (35,7% против 21,9%). Указанные тенденции согласуются с представлением о более агрессивном течении ВИЧ-ассоциированной лимфомы Беркитта в условиях неконтролируемого иммунодефицита.

Структура экстранодальных поражений. Анализ локализаций экстранодального поражения в объединенной когорте выявил преимущественное вовлечение желудочно-кишечного тракта (41,2%) и забрюшинных лимфатических узлов

(36,5%); часто поражались печень (27,1%), костная ткань (25,9%), поджелудочная железа (20,0%), костный мозг (18,8%), почки (16,5%) и ЦНС (12,9%). Высокая частота абдоминальных поражений подтверждает характерную для спорадического и иммунодефицит-ассоциированного вариантов лимфомы Беркитта тропность к органам брюшной полости.

Влияние временного периода. Наиболее значимые различия выявлены при сравнении временных периодов: рост частоты полных ремиссий (с 45,0% суммарно в 2001–2019 гг. до 87,9% в 2020–2025 гг.; $p < 0,001$) и снижение летальности (с 43,3% до 24,2%; $p = 0,076$, на уровне тенденции) при сопоставимых исходных характеристиках опухолевого процесса. Это указывает на то, что улучшение исходов обусловлено не «облегчением» контингента больных, а изменением лечебной тактики, что подробно анализируется в главах 4 и 5.

3.3. Иммуно-вирусологический статус ВИЧ-позитивных пациентов в двух временных когортах

Для углубленного анализа течения лимфомы Беркитта на фоне ВИЧ-инфекции проведена сравнительная оценка иммуновирусологического статуса ВИЧ-позитивных пациентов на момент установления диагноза лимфомы в двух временных периодах: 2001–2019 гг. (группа 1, $n = 28$) и 2020–2025 гг. (группа 3, $n = 17$). Результаты представлены в Таблице 3.2 и на Рисунке 3.1.

Таблица 3.2 – Иммуно-вирусологический статус ВИЧ-позитивных пациентов с лимфомой Беркитта в двух временных когортах

Параметр	Группа 1 (2001–2019), n = 28	Группа 3 (2020–2025), n = 17	p
CD4+ лимфоциты, кл/мкл (M ± SD)	198,3 ± 185,1	426,8 ± 481,2	< 0,05
CD4+ лимфоциты, кл/мкл (Me [Q1; Q3])	136 [78; 301]	280 [144; 611]	0,002
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 (< 20 копий/мл), n (%)	6 (21,4)	10 (58,8)	0,023
АРТ на момент диагноза лимфомы, n (%)	15 (53,6)	9 (52,9)	> 0,99
СПИД-индикаторные заболевания**, n (%)	11 (39,3)	2 (11,8)	> 0,05

Примечание: * – расчет по пациентам с доступными числовыми значениями вирусной нагрузки; ** – цитомегаловирусная инфекция, токсоплазмоз.

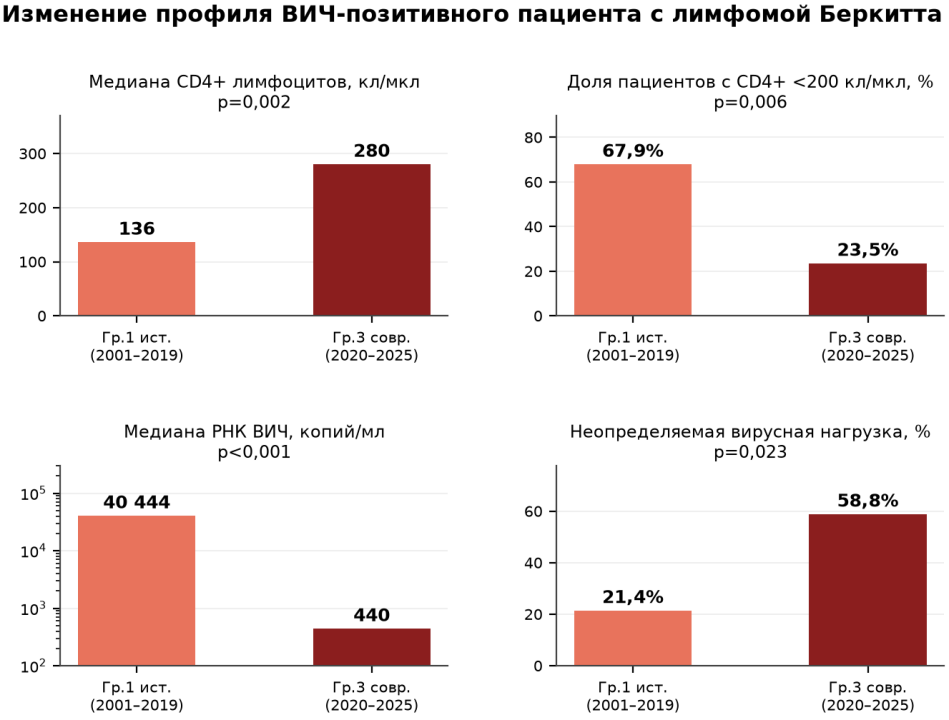


Рисунок 3.1 – Динамика иммуно-вирусологического статуса ВИЧ-позитивных пациентов с лимфомой Беркитта (группа 1 vs. группа 3)

Иммунный статус. Выявлено достоверное улучшение показателей клеточного иммунитета в современной когорте: медиана CD4+ лимфоцитов возросла с 136 [78; 301] до 280 [144; 611] кл/мкл (p = 0,002), то есть более чем в два раза. Принципиально важно, что доля пациентов с глубоким иммунодефицитом (CD4+ <200 кл/мкл) сократилась с 67,9% до 23,5% (p = 0,006): лимфома Беркитта в современный период все реже развивается на фоне выраженной иммуносупрессии.

Вирусологический статус. Медиана вирусной нагрузки РНК ВИЧ снизилась на два порядка – с 40 444 до 440 копий/мл (p <0,001), а доля пациентов с неопределяемой вирусной нагрузкой выросла с 21,4% до 58,8% (p = 0,023), что является ключевым критерием эффективности современной АРТ.

Охват терапией. При формально одинаковой доле пациентов, получавших АРТ на момент установления диагноза лимфомы (53,6% и 52,9%; p> 0,99), качественные показатели контроля ВИЧ-инфекции кардинально улучшились. Это отражает переход на современные схемы АРТ на основе ингибиторов интегразы, обладающие быстрым вирусологическим ответом, высоким барьером резистентности и лучшей переносимостью (подробно – в разделе 5.1).

Клинические проявления иммунодефицита. В исторической когорте отмечалась тенденция к более частому наличию СПИД-индикаторных заболеваний (39,3% против 11,8%; p> 0,05), что косвенно подтверждает более сохранный иммунитет пациентов современной когорты.

Таким образом, за анализируемый период произошло кардинальное изменение профиля ВИЧ-позитивного пациента с лимфомой Беркитта: от пациента с неконтролируемой ВИЧ-инфекцией и глубоким иммунодефицитом – к пациенту с относительно сохранным иммунным статусом и эффективным вирусологическим контролем. Как будет показано в главах 4 и 5, это изменение является одним из ключевых условий безопасного проведения интенсивной химиоиммунотерапии.

3.4. Статус вируса Эпштейна–Барр в опухоли: результаты пилотного анализа

Определение ДНК вируса Эпштейна–Барр в опухолевой ткани методом ПЦР выполнено в пилотной подгруппе из 20 пациентов (10 ВИЧ-позитивных, 10 ВИЧ-негативных) с доступным архивным гистологическим материалом. Результаты представлены на Рисунке 3.2.

EBV-позитивный статус опухоли выявлен у 9 из 20 пациентов (45,0%). Среди ВИЧ-позитивных пациентов частота EBV-позитивности составила 60,0% (6/10), среди ВИЧ-негативных – 30,0% (3/10); различия не достигли статистической значимости (точный критерий Фишера, p = 0,37), что закономерно при малом объеме подгруппы, однако направленность различий согласуется с данными литературы о более частой ассоциации лимфомы Беркитта с EBV в условиях ВИЧ-индуцированной иммуносупрессии [40; 52].

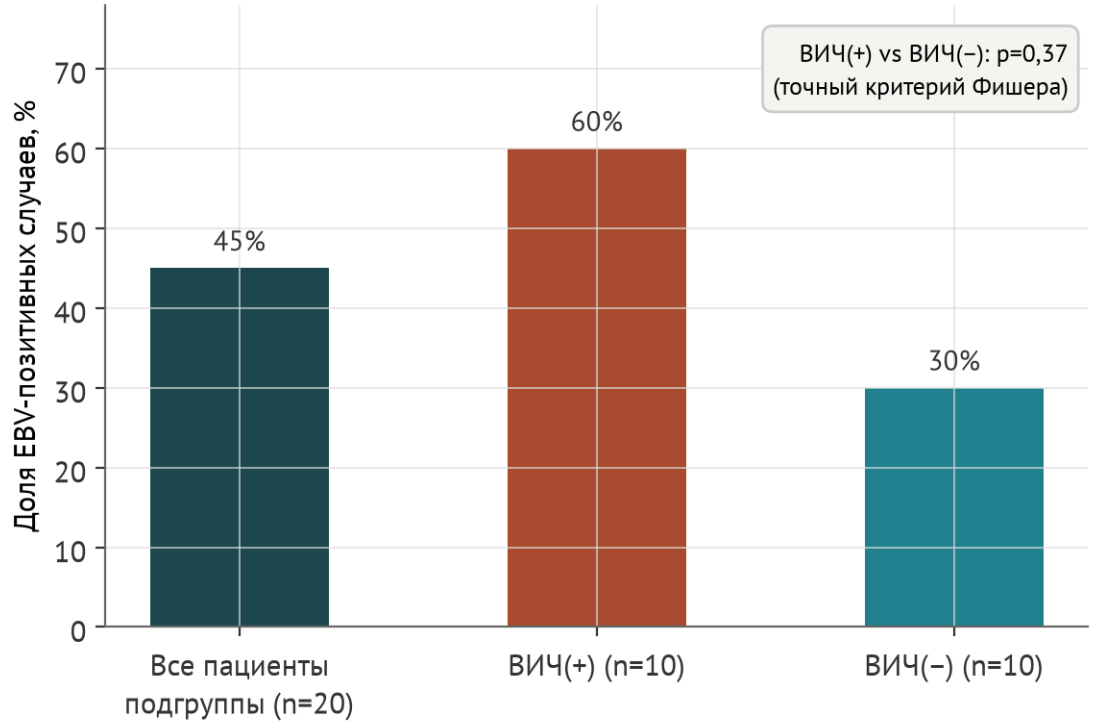


Рисунок 3.2 – EBV-статус опухоли в пилотной подгруппе (n = 20): частота EBV-позитивности

Двухлетняя общая выживаемость составила 55,6% у EBV-позитивных и 63,6% у EBV-негативных пациентов (p> 0,05). Полученные данные не позволяют рассматривать EBV-статус как самостоятельный прогностический фактор в рамках настоящей выборки, но обосновывают целесообразность стандартного определения EBV-статуса опухоли в соответствии с классификацией WHO-HAEM5 (2022), выделяющей EBV-позитивную и EBV-негативную формы лимфомы Беркитта как биологически различные подтипы [40], и определяют направление дальнейших исследований на расширенной выборке.

3.5. Резюме главы

Проведенный анализ 93 случаев лимфомы Беркитта за 2001–2025 гг. позволил установить следующее.

1. Сопоставимость групп. Сравниваемые группы были сопоставимы по основным демографическим и клиническим характеристикам: возрасту, распределению стадий, частоте экстранодальных поражений и повышения ЛДГ (p> 0,05), что обеспечивает корректность последующего сравнительного анализа эффективности лечебных подходов.

2. Особенности ВИЧ-ассоциированной лимфомы Беркитта. У ВИЧ-позитивных пациентов исторической когорты отмечались тенденции к более частому поражению ЦНС (21,4%) и костного мозга (35,7%), более высокому уровню ЛДГ (медиана 578 Ед/л; p <0,001) и преобладанию распространенных стадий, что отражает более агрессивный дебют заболевания на фоне неконтролируемого иммунодефицита.

3. Кардинальное изменение профиля ВИЧ-позитивного пациента. В современной когорте зафиксированы достоверное увеличение медианы CD4+ лимфоцитов (136 → 280 кл/мкл; p = 0,002), сокращение доли пациентов с CD4+ <200 кл/мкл (67,9% → 23,5%; p = 0,006), снижение медианы вирусной нагрузки на два порядка (40 444 → 440 копий/мл; p <0,001) и рост доли неопределяемой вирусной нагрузки (21,4% → 58,8%; p = 0,023).

4. EBV-статус. В пилотной подгруппе EBV-позитивность выявлена в 45,0% случаев с преобладанием у ВИЧ-позитивных пациентов (60,0% против 30,0%; p = 0,37); значимого влияния EBV-статуса на 2-летнюю ОВ не установлено.

5. Роль временного периода. Уже на уровне исходной характеристики групп временной период диагностики выступает более значимым фактором, определяющим исход, чем ВИЧ-статус: рост частоты полных ремиссий и почти двукратное снижение летальности в современных группах при сопоставимой исходной тяжести опухолевого процесса.

ГЛАВА 4. ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРОГРАММНОЙ ТЕРАПИИ РАЗЛИЧНОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ. ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И ШКАЛА BLPS-2020

Глава соответствует второй задаче исследования. В ней последовательно рассматриваются протоколы иммунохимиотерапии, применявшиеся в сравниваемых группах, их непосредственная эффективность и переносимость (гематологическая токсичность, инфекционные осложнения), а затем – результаты многофакторного анализа, на основании которого построена прогностическая шкала BLPS-2020. Такая последовательность отражает реальную хронологию работы: именно уроки ретроспективного этапа (2001–2019 гг.) – недостаточная эффективность режимов интенсивности R-CHOP, высокая инфекционная летальность ВИЧ-позитивных пациентов и выделенные независимые предикторы неблагоприятного исхода – послужили основанием для изменений лечебной тактики, внедренных с 2020 г. и описанных в главе 5.

4.1. Применяемые протоколы иммунохимиотерапии

Для оценки факторов, обусловивших улучшение исходов, проведён анализ терапевтических подходов в сравниваемых когортах. Особое внимание уделялось частоте применения высокоинтенсивных протоколов, являющихся современным стандартом лечения лимфомы Беркитта [1; 13; 115]. Данные представлены в Таблице 4.1 и на Рисунке 4.1.

Таблица 4.1 – Применяемые протоколы иммунохимиотерапии в исследуемых группах

Протокол	Группа 1: ВИЧ(+), 2001–2019 (n = 28)	Группа 2: ВИЧ(–), 2001–2019 (n = 32)	Группа 3: ВИЧ(+), 2020–2025 (n = 17)	Группа 4: ВИЧ(–), 2020–2025 (n = 16)	$p_{1–3}$	$p_{2–4}$
Высокоинтенсивные режимы, n (%)	6 (21,4)	25 (78,1)	15 (88,2)	15 (93,8)	<0,001	0,240
– в т.ч. R-DA-EPOCH	4 (14,3)	5 (15,6)	8 (47,1)	8 (50,0)	0,034	0,018
– в т.ч. R-NHL-BFM-90 / ЛБ-М-04	2 (7,1)	20 (62,5)	7 (41,2)	7 (43,8)	0,017	0,237
Режимы интенсивности R-CHOP/R-CHOEP, n (%)	22 (78,6)	7 (21,9)	2 (11,8)	1 (6,3)	<0,001	0,240

Примечание: $p_{1–3}$ – сравнение ВИЧ-позитивных, $p_{1–3}$ – ВИЧ-негативных пациентов исторической и современной когорт: высокоинтенсивные режимы – $p_{1–3}$ <0,001, $p_{2–4}$ = 0,240; R-DA-EPOCH – $p_{1–3}$ = 0,034, $p_{2–4}$ = 0,018; R-NHL-BFM-90/ЛБ-М-04 – $p_{1–3}$ = 0,017, $p_{2–4}$ = 0,237; R-CHOP/R-CHOEP – $p_{1–3}$ <0,001, $p_{2–4}$ = 0,240. Протоколы ЛБ-М-04 и R-NHL-BFM-90 – соответственно отечественный и международный высокодозные режимы, сопоставимые по интенсивности с CODOX-M/IVAC [1].

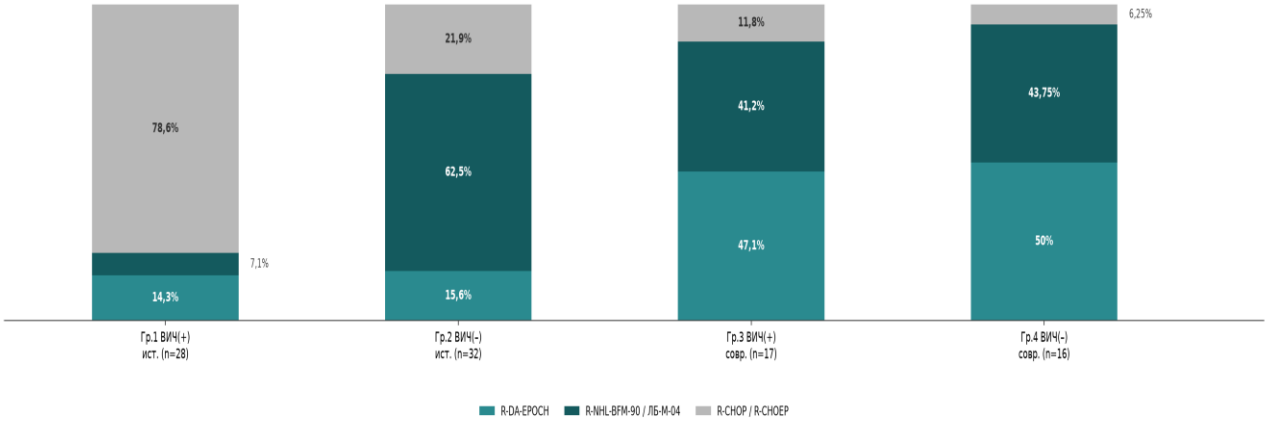


Рисунок 4.1 – Эволюция протоколов иммунохимиотерапии лимфомы Беркитта по группам

Период 2001–2019 гг. (группы 1 и 2). Тактика существенно различалась в зависимости от ВИЧ-статуса: у ВИЧ-негативных пациентов уже преобладали высокоинтенсивные протоколы (78,1%), тогда как большинство ВИЧ-позитивных (78,6%) получали режимы R-CHOP/R-CHOEP, недостаточно интенсивные для лечения лимфомы Беркитта по современным схемам противоопухолевой терапии [13]. Высокоинтенсивные протоколы у ВИЧ-позитивных пациентов применялись лишь в 21,4% случаев, что было связано с рисками тяжелой токсичности на фоне иммунодефицита.

Период 2020–2025 гг. (группы 3 и 4). Произошел кардинальный сдвиг в сторону интенсификации программ противоопухолевой иммунохимиотерапии: частота высокоинтенсивных протоколов у ВИЧ-позитивных пациентов возросла более чем в четыре раза – с 21,4% до 88,2% ($p < 0,001$), у ВИЧ-негативных – с 78,1% до 93,8% ($p = 0,240$). Протокол R-DA-EPOCH стал применяться примерно в половине случаев (50,0% и 47,1%), что соответствует международным данным об эффективности риск-адаптированной терапии R-DA-EPOCH, в том числе у ВИЧ-позитивных пациентов [67; 115]. Более 40% пациентов современных групп (43,8% у ВИЧ-негативных и 41,2% у ВИЧ-позитивных) получали высокодозные режимы R-NHL-BFM-90/ЛБ-М-04, эффективность которых подтверждена отечественным опытом гематологов [1; 24].

Принципиально важно, что интенсификация терапии в равной степени коснулась ВИЧ-позитивных пациентов: доля интенсивных режимов в группе 3 (88,2%) практически не отличалась от группы 4 (93,8%). Это стало возможным благодаря улучшению иммуновирусологического статуса (раздел 3.3), совершенствованию сопроводительной терапии (раздел 5.2) и соответствует современной позиции международных исследовательских групп: ВИЧ-статус сам по себе не является основанием для деинтенсификации терапии лимфомы Беркитта [41; 72; 109].

Выводы по разделу. (1) Основным изменением лечебной стратегии стало повсеместное внедрение высокоинтенсивных протоколов (R-DA-EPOCH, R-NHL-BFM-90/ЛБ-М-04) с 2020 г. (2) У ВИЧ-позитивных пациентов улучшение иммуновирусологических показателей создало условия для безопасного применения интенсивной терапии. (3) Современный подход обеспечивает единый стандарт интенсивности терапии независимо от ВИЧ-статуса.

4.2. Непосредственные результаты лечения

Анализ непосредственных результатов терапии по критериям Cheson (2014) [57] выявил значительную динамику показателей эффективности в зависимости от временного периода при отсутствии значимых различий по ВИЧ-статусу внутри каждого периода (Таблица 4.2).

Таблица 4.2 – Непосредственные результаты лечения лимфомы Беркитта

Параметр	Группа 1: ВИЧ(+), 2001–2019 (n = 28)	Группа 2: ВИЧ(–), 2001–2019 (n = 32)	Группа 3: ВИЧ(+), 2020–2025 (n = 17)	Группа 4: ВИЧ(–), 2020–2025 (n = 16)	$p_{1–2}$	$p_{3–4}$
Полная ремиссия (ПР), n (%)	12 (42,9)	15 (46,9)	15 (88,2)	14 (87,5)	> 0,05	> 0,05
Частичная ремиссия (ЧР), n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	> 0,05	> 0,05
Стабилизация/прогрессирование, n (%)	16 (57,1)	17 (53,1)	2 (11,8)	2 (12,5)	> 0,05	> 0,05

Продолжение таблицы 4.2

Параметр	Группа 1: ВИЧ(+), 2001–2019 (n = 28)	Группа 2: ВИЧ(–), 2001–2019 (n = 32)	Группа 3: ВИЧ(+), 2020–2025 (n = 17)	Группа 4: ВИЧ(–), 2020–2025 (n = 16)	$p_{1–2}$	$p_{3–4}$
Общий ответ (ПР+ЧР), n (%)	12 (42,9)	15 (46,9)	15 (88,2)	14 (87,5)	> 0,05	> 0,05

Примечание: $p_{1–2} > 0,05$; $p_{3–4} > 0,05$ (сравнения внутри временного периода).

Влияние временного фактора. У ВИЧ-негативных пациентов частота ПР увеличилась на 40,6 процентов (с 46,9% до 87,5%; p = 0,011). У ВИЧ-позитивных пациентов прирост оказался еще более выраженным: частота ПР возросла на 45,3 % (увеличилась с 42,9% до 88,2%; p = 0,004). Все достигнутые ответы были полными ремиссиями, поэтому частота общего ответа совпала с частотой ПР. Доля пациентов без ответа на терапию (стабилизация/прогрессирование) сократилась более чем в четыре раза в обеих современных группах (с 53–57% до 12%).

Влияние ВИЧ-статуса. Внутри каждого временного периода различия между ВИЧ-позитивными и ВИЧ-негативными пациентами не достигали статистической значимости (p> 0,05): в современном периоде частота ПР у ВИЧ-позитивных пациентов (88,2%) оказалась практически идентичной показателю ВИЧ-негативных (87,5%).

У ВИЧ-позитивных пациентов выявили дополнительные факторы роста эффективности (помимо интенсификации иммунохимиотерапии): улучшение исходного иммунного статуса (медиана CD4+ 136 → 280 кл/мкл), оптимизация тактики АРТ (переход на ИНИ-схемы) и снижение частоты вынужденных прерываний терапии из-за инфекционных осложнений.

Выводы по разделу. (1) Временной фактор оказал положительное влияние на непосредственные результаты у пациентов обоих ВИЧ-статусов: в объединённой когорте рост частоты ПР был статистически значимым (45,0% → 87,9%; p <0,001), у ВИЧ-позитивных пациентов прирост был наибольшим (+45,3 п.п.; p = 0,004), у ВИЧ-негативных также был статистически значимым (+40,6 п.п.; p = 0,011). (2)

ВИЧ-статус внутри одного временного периода значимого влияния на частоту ответа не оказывал. (3) Современная комплексная стратегия обеспечила ВИЧ-позитивным пациентам эффективность противоопухолевого лечения сопоставимую с ВИЧ-негативными.

4.3. Гематологическая токсичность

Анализ токсичности терапии имеет ключевое значение для понимания факторов, определявших переносимость программ различной интенсивности и возможность их проведения в полных дозах. Токсичность оценивалась по критериям NCI CTCAE v.5.0 [99].

Гематологическая токсичность была наиболее частым нежелательным явлением во всех группах; степень тяжести угнетения кроветворения коррелировала как с интенсивностью терапии, так и с выраженностью фонового иммунодефицита. Данные представлены в Таблице 4.3 и на Рисунке 4.2.

Таблица 4.3 – Гематологическая токсичность в исследуемых группах

Показатель	Группа 1: ВИЧ(+), 2001–2019 (n = 28)	Группа 2: ВИЧ(–), 2001–2019 (n = 32)	Группа 3: ВИЧ(+), 2020–2025 (n = 17)	Группа 4: ВИЧ(–), 2020–2025 (n = 16)	$p_{1–3}$	$p_{2–4}$
Нейтропения IV степени, %	> 80	65	58	55	0,163	0,545
Длительность агранулоцитоза, дни (M ± SD)	9,5 ± 4,2	8,2 ± 3,1	4,8 ± 2,1	4,1 ± 1,8	< 0,001	< 0,001
Тромбоцитопения III–IV степени, %	> 60	45	41	38	0,233	0,763
Анемия III–IV степени, %	55	38	35	31	0,356	0,757

Примечание: $p_{1–3}$ (ВИЧ-позитивные) / $p_{2–4}$ (ВИЧ-негативные): нейтропения IV степени – 0,163 / 0,545; длительность агранулоцитоза – <0,001 / <0,001; тромбоцитопения III–IV степени – 0,233 / 0,763; анемия III–IV степени – 0,356 / 0,757.

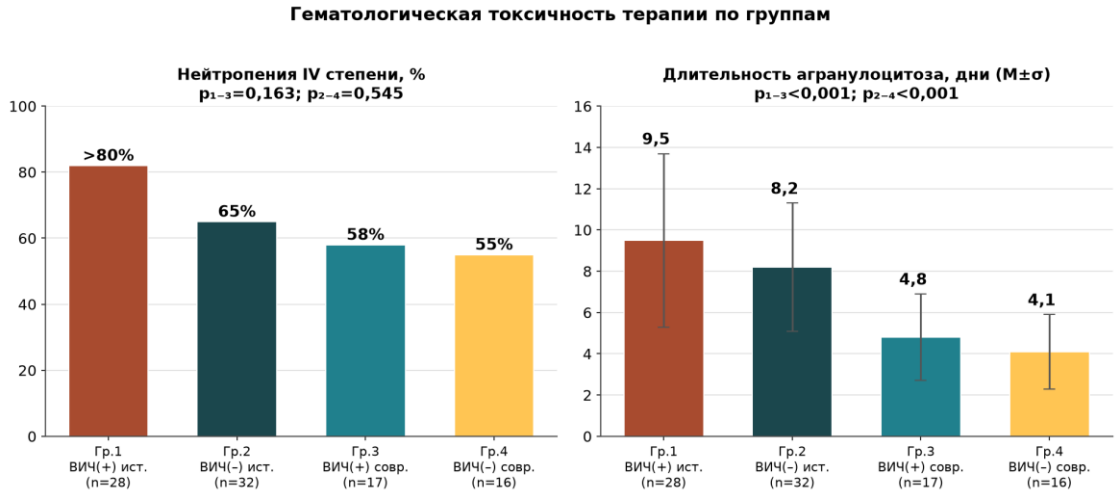


Рисунок 4.2 – Гематологическая токсичность терапии по группам

Исторический период. У ВИЧ-негативных пациентов (группа 2) нейтропения IV степени регистрировалась в 65% случаев при средней длительности агранулоцитоза 8,2 ± 3,1 дня. Наихудшие показатели демонстрировала историческая ВИЧ-позитивная группа: нейтропения IV степени более чем у 80% пациентов, глубокая тромбоцитопения более чем у 60%, анемия III–IV степени у 55%, а агранулоцитоз был наиболее пролонгированным – 9,5 ± 4,2 дня. Глубокая длительная цитопения на фоне исходного иммунодефицита создавала крайне высокий риск жизнеугрожающих инфекций и вынуждала редуцировать дозы и увеличивать межкурсовые интервалы.

Современный период. Несмотря на значительную интенсификацию режимов терапии (93,8% и 88,2% высокоинтенсивных схем лечения), частота нейтропении IV степени не увеличилась (55% и 58%), при этом длительность агранулоцитоза сократилась вдвое – до 4,1 ± 1,8 и 4,8 ± 2,1 дня. Аналогичная положительная динамика отмечена для тромбоцитопении и анемии. Ключевую роль сыграла универ-

сальная первичная профилактика Г-КСФ (раздел 5.2): более динамичное восстановление гранулоцитарного ростка позволило соблюдать запланированную дозоинтенсивность терапии с соблюдением межкурсовых интервалов.

Принципиально важно, что у ВИЧ-позитивных пациентов современной группы показатели гематологической токсичности приблизились к показателям ВИЧ-негативных (58% против 55% нейтропении IV степени; 4,8 против 4,1 дня агранулоцитоза): адекватный контроль ВИЧ-инфекции на фоне ИНИ-содержащей АРТ устранил «иммунологическую надбавку» к токсичности терапии.

4.4. Инфекционные осложнения и негематологическая токсичность

Инфекционные осложнения были ведущей негематологической токсичностью и основной причиной летальности, не связанной с прогрессированием лимфомы (Таблица 4.4, Рисунок 4.3).

Таблица 4.4 – Инфекционные осложнения в исследуемых группах, %

Осложнение	Группа 1: ВИЧ(+), 2001–2019	Группа 2: ВИЧ(–), 2001–2019	Группа 3: ВИЧ(+), 2020–2025	Группа 4: ВИЧ(–), 2020–2025	$p_{1–3}$	$p_{2–4}$
Фебрильная нейтропения	71	38	24	18	0,002	0,322
Пневмония	54	31	18	12	0,028	0,289
Сепсис	46	22	12	6	0,023	0,240
Инвазивные микозы	21	9	6	6	0,021	0,220
Оппортунистические инфекции	32	6	6	0	0,064	0,546
Летальность, связанная с инфекциями	39	17	12	6	0,088	0,648

Примечание: $p_{1–3}$ (ВИЧ-позитивные) / $p_{2–4}$ (ВИЧ-негативные): фебрильная нейтропения – 0,002 / 0,322; пневмония – 0,028 / 0,289; сепсис – 0,023 / 0,240; оппортунистические инфекции – 0,064 / 0,546; летальность, связанная с инфекциями – 0,088 / 0,648.



Рисунок 4.3 – Инфекционные осложнения терапии по группам

Исторический период. Максимальное бремя инфекций несли ВИЧ-позитивные пациенты группы 1: фебрильная нейтропения развивалась у 71%, пневмония – у 54%, сепсис – у 46%, инвазивные микозы – у 21%, оппортунистические инфекции (ЦМВ-инфекция, пневмоцистная пневмония, токсоплазмоз) – у 32% пациентов. Инфекции обусловили смерть 39% пациентов этой группы, являясь главным барьером для проведения полноценной химиотерапии.

Современный период. Комплекс мер – первичная профилактика Г-КСФ, стандартная фторхинолоновая профилактика, расширенная антимикотическая профилактика, непрерывная АРТ – привел к кратному снижению частоты всех категорий инфекционных осложнений: фебрильной нейтропении до 18–24%, сепсиса до 6–12%, инвазивных микозов до 6%. У ВИЧ-позитивных пациентов инфекционная летальность снизилась с 39% до 12% ($p = 0,088$), у ВИЧ-негативных – с 17% до 6% ($p = 0,648$).

Синдром лизиса опухоли. Лабораторный СЛО регистрировался у 35–45% пациентов во всех группах без значимых межгрупповых различий, что закономерно для опухоли с высочайшей пролиферативной активностью. Однако клинически значимый СЛО с острой почечной недостаточностью в современном периоде раз-

вивался существенно реже благодаря стандартизированной профилактике (форсированная гидратация, аллопуринол, расбуриказа при высоком риске) и упреждающему мониторингу.

Нейротоксичность, ассоциированная с высокодозным метотрексатом, отмечалась в единичных случаях в группах, получавших R-NHL-BFM-90/ЛБ-М-04; все эпизоды были обратимыми и не привели к летальным исходам.

4.5. Многофакторный анализ прогностических факторов

Для выделения независимых предикторов смерти выполнен многофакторный анализ в модели пропорциональных рисков Кокса с включением демографических, клинических, лабораторных и ВИЧ-специфических факторов, значимых на однофакторном этапе. Результаты представлены в Таблице 4.5 и на Рисунке 4.4.

Таблица 4.5 – Независимые прогностические факторы общей выживаемости (многофакторная модель Кокса)

Фактор	HR [95%-й ДИ]	p
Стадия IV по Ann Arbor	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 (для ВИЧ+)	2,93 [1,48–5,80]	0,002
ВИЧ-статус (современный период)	1,05 [0,71–1,55]	0,812
Возраст > 40 лет	1,35 [0,89–2,05]	0,158

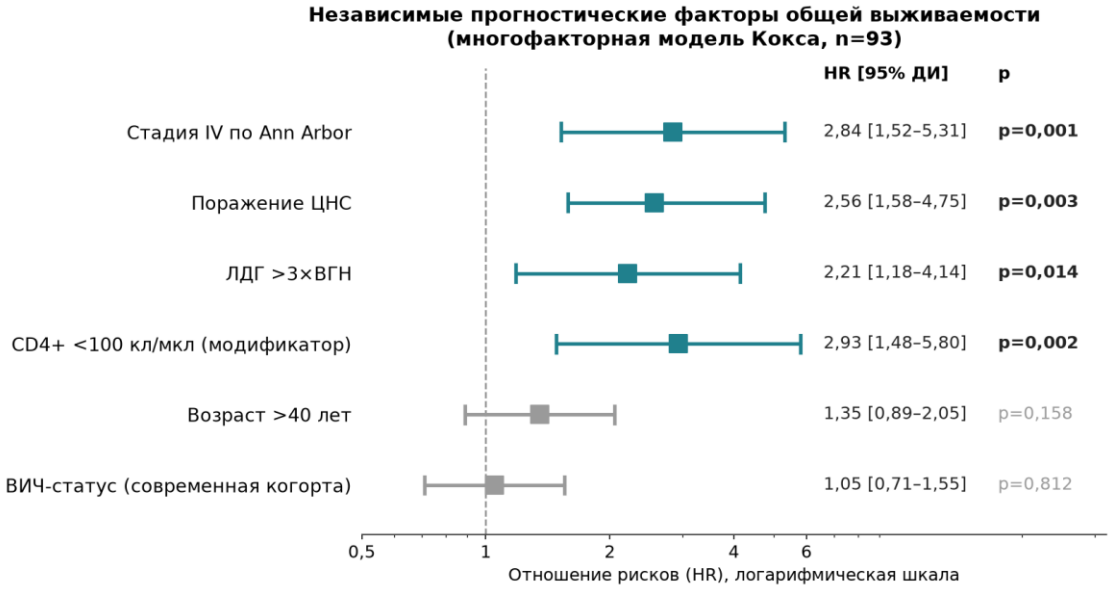


Рисунок 4.4 – Независимые прогностические факторы общей выживаемости (forest plot)

Независимыми неблагоприятными прогностическими факторами явились: IV стадия по Ann Arbor (HR = 2,84; p = 0,001), поражение ЦНС (HR = 2,56; p = 0,003), уровень ЛДГ более трех верхних границ нормы (HR = 2,21; p = 0,014) и глубокий иммунодефицит CD4+ <100 кл/мкл у ВИЧ-позитивных пациентов (HR = 2,93; p = 0,002). Принципиально важно, что сам по себе ВИЧ-статус в современном периоде утратил независимое прогностическое значение (HR = 1,05; p = 0,812): прогноз определяет не факт ВИЧ-инфекции, а степень иммуносупрессии. Возраст старше 40 лет также не достиг уровня значимости (p = 0,158).

Полученная структура факторов согласуется с международными прогностическими системами, в частности с BL-IPI [103], и дополняет их ВИЧ-специфическим компонентом (CD4+ <100 кл/мкл), значение которого продемонстрировано и в других когортах ВИЧ-ассоциированных лимфом [29; 93].

4.6. Прогностическая шкала BLPS-2020

На основе многофакторной модели разработана прогностическая шкала BLPS-2020 (Burkitt Lymphoma Prognostic Score), учитывающая ВИЧ-статус через

глубину иммунодефицита. Баллы присвоены опухолевым факторам пропорционально величине регрессионных коэффициентов (Таблица 4.6), уровень CD4+ <100 кл/мкл используется как иммунный модификатор терапевтической тактики вне балльной суммы; справочная карточка шкалы для практического применения приведена в приложении А.

Таблица 4.6 – Прогностическая шкала BLPS-2020

Фактор	Баллы
Стадия IV по Ann Arbor	2
Поражение ЦНС	2
ЛДГ > 3 × ВГН	1

Примечание: суммарный балл – от 0 до 5. Уровень CD4+ <100 кл/мкл (HR = 2,93) в балльную сумму не входит и используется как иммунный модификатор терапевтической тактики (см. приложение А).

По сумме баллов (от 0 до 5) выделены две группы риска: низкий (0–1 балл) и высокий (≥ 2 баллов); уровень CD4+ <100 кл/мкл используется как иммунный модификатор терапевтической тактики вне балльной суммы. Показатели выживаемости в группах риска представлены в Таблице 4.7 и на Рисунке 4.5.

Таблица 4.7 – Выживаемость в группах риска по шкале BLPS-2020

Группа риска	Баллы	3-летняя ОВ, %	Рекомендуемая терапия
Низкий риск	0–1	89	R-DA-EPOCH
Высокий риск	≥ 2	31	Блоковый протокол (R-NHL-BFM-90 / ЛБ-М-04)

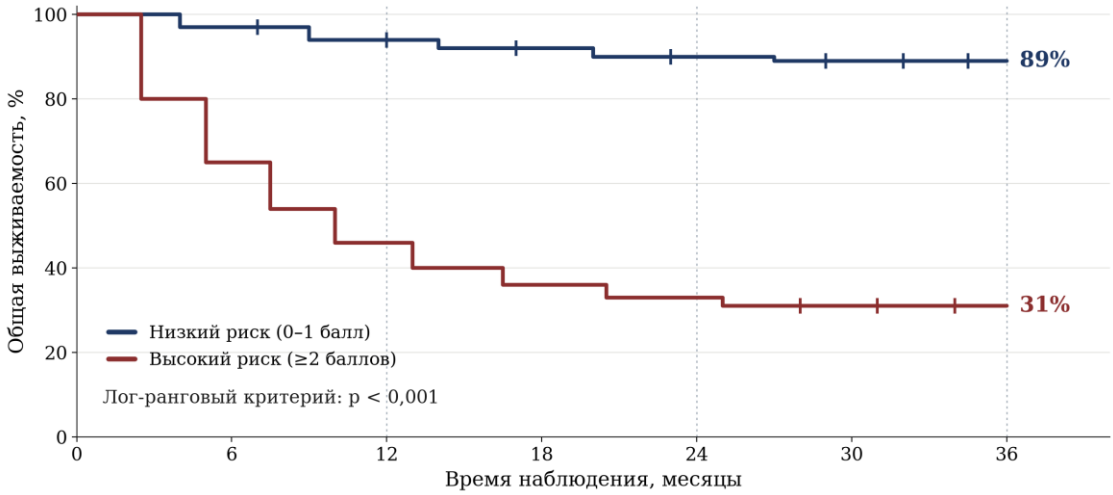


Рисунок 4.5 – Общая выживаемость в группах риска по шкале BLPS-2020

Дискриминационная способность шкалы оказалась высокой: C-индекс конкордантности Харрелла составил 0,81 по балльной сумме (0–5) и 0,71 при стратификации на две группы риска. Внутренняя валидация методом бутстрепа (1000 выборок) подтвердила устойчивость модели. Внешняя валидация на независимой выборке не проводилась и является задачей дальнейших исследований.

Практическое значение шкалы состоит в возможности стратификации пациентов уже на этапе диагностики: пациентам высокого риска (≥ 2 баллов) целесообразны блоковые протоколы (R-NHL-BFM-90/ЛБ-М-04) с усиленной профилактикой нейролейкемии, тогда как у пациентов низкого риска (0–1 балл) достижима длительная выживаемость при терапии R-DA-EPOCH; 3-летняя ОВ в группах низкого и высокого риска составила 89% и 31% (p <0,001). У пациентов с уровнем CD4+ <100 кл/мкл (иммунный модификатор) 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).

4.7. Резюме главы

Анализ эффективности и безопасности программной терапии различной интенсивности позволил установить следующее.

1. Интенсивность терапии как определяющий фактор эффективности. В историческом периоде большинство ВИЧ-позитивных пациентов (78,6%) получали режимы интенсивности R-CHOP/R-CHOEP, недостаточные для эффективного лечения лимфомы Беркитта; с 2020 г. доля высокоинтенсивных протоколов R-DA-EPOCH и R-NHL-BFM-90/ЛБ-М-04 возросла у ВИЧ-позитивных пациентов с 21,4% до 88,2% (p <0,001), у ВИЧ-негативных – с 78,1% до 93,8%, с достижением равной интенсивности терапии независимо от ВИЧ-статуса.

2. Непосредственная эффективность. Частота полных ремиссий в современном периоде возросла до 87,5–88,2% против 42,9–46,9% в историческом (p <0,001 для объединённых когорт), с максимальным получением полного ответа у ВИЧ-позитивных пациентов (+45,3 п.п.; p = 0,004); внутри одного временного периода ВИЧ-статус значимого влияния на частоту ответа не оказывал.

3. Гематологическая токсичность. Несмотря на кратное увеличение интенсивности иммунохимиотерапии, частота нейтропении IV степени в современном периоде не возросла, а длительность агранулоцитоза сократилась вдвое (с 8,2–9,5 до 4,1–4,8 дня) благодаря универсальной первичной профилактике Г-КСФ.

4. Инфекционные осложнения. Частота тяжелых инфекционных осложнений снизилась кратно: фебрильная нейтропения у ВИЧ-позитивных пациентов – с 71% до 24% (p = 0,002), сепсис – с 46% до 12% (p = 0,023), оппортунистические инфекции – с 32% до 6% (p = 0,064); инфекционная летальность – с 39% до 12% (p = 0,088).

5. Сближение профилей токсичности. Показатели токсичности у ВИЧ-позитивных пациентов современной когорты приблизились к показателям ВИЧ-негативных (нейтропения IV степени 58% против 55%; агранулоцитоз 4,8 против 4,1 дня), что подтверждает выполнимость интенсивных протоколов при условии непрерывной ИНИ-содержащей АРТ и упреждающей сопроводительной терапии.

6. Независимые прогностические факторы. По данным многофакторной модели Кокса неблагоприятный прогноз определяют стадия IV (HR = 2,84), поражение ЦНС (HR = 2,56), ЛДГ> 3 × ВГН (HR = 2,21) и CD4+ <100 кл/мкл

(HR = 2,93); сам ВИЧ-статус независимого прогностического значения не имеет (HR = 1,05; p = 0,812).

7. Шкала BLPS-2020. Разработанная шкала (стадия IV – 2 балла, ЦНС – 2, ЛДГ> 3 × ВГН – 1; сумма баллов 0–5) стратифицирует пациентов на две группы риска с 3-летней ОВ 89% и 31% (C-индекс 0,81 по балльной сумме и 0,71 по группам риска); уровень CD4+ <100 кл/мкл используется как иммунный модификатор терапевтической тактики вне балльной суммы.

Выделенные прогностические факторы и шкала BLPS-2020, а также установленная зависимость исходов от интенсивности терапии и качества сопроводительного лечения легли в основу комплексной стратегии, реализованной в современной когорте и рассмотренной в главе 5.

ГЛАВА 5. СОВРЕМЕННАЯ КОГОРТА (2020–2025 гг.): КОМПЛЕКСНАЯ СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ И СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Глава соответствует третьей и четвертой задачам исследования. Вначале охарактеризованы три взаимосвязанных компонента стратегии, внедренной с 2020 г. наряду со стратификацией риска по шкале BLPS-2020 и интенсивными протоколами иммунохимиотерапии (глава 4): тактика антиретровирусной терапии, упреждающая сопроводительная терапия и ускоренная маршрутизация пациентов. Затем представлены отдаленные результаты лечения – общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования в исторической и современной когортах – и структура причин смерти, изменение которой рассматривается как итоговый маркер эффективности комплексного подхода.

5.1. Тактика антиретровирусной терапии

Анализ тактики АРТ проводился в двух временных когортах ВИЧ-позитивных пациентов: группа 1 (2001–2019 гг., n = 28) и группа 3 (2020–2025 гг., n = 17). Результаты представлены в Таблице 5.1 и на Рисунке 5.1.

Таблица 5.1 – Тактика антиретровирусной терапии у ВИЧ-позитивных пациентов с лимфомой Беркитта

Параметр	Группа 1 (2001–2019), n = 28	Группа 3 (2020–2025), n = 17	p
Схемы АРТ на момент начала иммунохимиотерапии, n (%)			
ИП/r-содержащие схемы	22 (78,6)	4 (23,5)	< 0,001
– LPV/r + 2 НИОТ	14 (50,0)	1 (5,9)	0,003
– ATV/r + 2 НИОТ	8 (28,6)	3 (17,6)	> 0,05
ИП/c-содержащие схемы (DRV/c + 2 НИОТ)	0	3 (17,6)	0,048
Схемы на основе ИНИ	6 (21,4)	12 (70,6)	0,002
– DTG + 2 НИОТ	6 (21,4)	11 (64,7)	0,005
– EVG/c + 2 НИОТ	0	1 (5,9)	> 0,05
Время начала АРТ			
АРТ начата до диагноза лимфомы	15 (53,6)	9 (52,9)	> 0,05
АРТ начата после начала ХИТ	13 (46,4)	8 (47,1)	> 0,05
Время до начала АРТ после диагноза, дни (M ± SD)	28,5 ± 12,3	14,2 ± 7,8	< 0,001
Коррекция лекарственных взаимодействий			
Временная отмена АРТ на период ХИТ	20 (71,4)	3 (17,6)	< 0,001
Замена схемы АРТ	5 (17,9)	13 (76,5)	< 0,001
Коррекция доз химиопрепаратов	18 (64,3)	6 (35,3)	0,073

Примечание: ИП/r – ингибитор протеазы, усиленный ритонавиром; ИП/c – усиленный кобицистатом; ИНИ – ингибитор интегразы; НИОТ – нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы; DTG – долутегравир; EVG – элвитегравир; LPV/r – лопинавир/ритонавир; ATV/r – атазанавир/ритонавир; DRV/c – дарунавир/кобицистат.

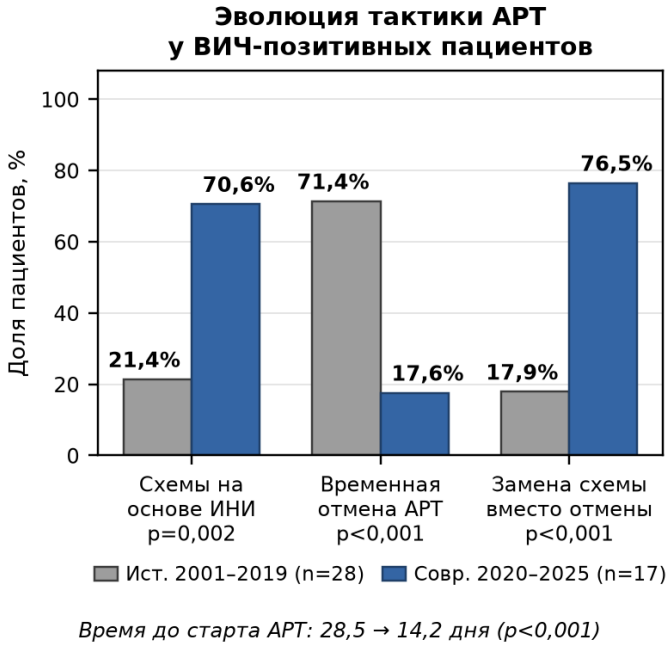


Рисунок 5.1 – Эволюция схем АРТ и тактики управления лекарственными взаимодействиями

Эволюция схем АРТ. В исторической когорте доминировали схемы на основе ингибиторов протеазы, усиленных ритонавиром (78,6%), преимущественно LPV/r (50,0%); схемы на основе ингибиторов интегразы получал лишь каждый пятый пациент (21,4%). В современной когорте на момент начала иммунохимиотерапии схемы на основе ИНИ получали 70,6% пациентов (препарат выбора – долутегравир, 64,7%), а с учетом замен схем, выполненных в процессе лечения, охват ИНИ-содержащими схемами достиг 82,4% (14 из 17). Ритонавир-усиленные схемы сократились до 23,5%, при этом появились схемы с кобицистатом (DRV/c, 17,6%).

Стратегия времени начала АРТ. В обеих когортах около 53% пациентов уже получали АРТ на момент диагностики лимфомы. У пациентов, начинавших АРТ после установления диагноза, время до ее начала достоверно сократилось с $28,5 \pm 12,3$ до $14,2 \pm 7,8$ дня ($p < 0,001$), что отражает современную тенденцию к раннему началу АРТ параллельно с противоопухолевой терапией [21; 109].

Управление лекарственными взаимодействиями. Произошла смена парадигмы: если в исторической когорте преобладала временная отмена АРТ на период

химиотерапии (71,4%), то в современной основной стратегией стала замена схемы на препараты с минимальным потенциалом взаимодействий (76,5%; p <0,001), а временная отмена сократилась до 17,6%. Частота вынужденной коррекции доз химиопрепаратов снизилась с 64,3% до 35,3% (p = 0,073, на уровне тенденции).

Клиническое значение выявленных изменений: (1) переход с ИП/r на ИНИ (прежде всего DTG) минимизировал CYP3A4-опосредованные взаимодействия с цитостатиками, позволив проводить иммунохимиотерапию в полных дозах; (2) схемы на основе ИНИ обладают лучшей переносимостью и обеспечивают быстрое вирусологическое подавление; (3) отказ от прерывания АРТ обеспечил непрерывный контроль ВИЧ-инфекции на всех этапах лечения, снизив риск оппортунистических инфекций и формирования резистентности [66; 109].

Выводы по разделу. (1) Произошла радикальная трансформация тактики АРТ: от доминирования ИП/r-схем к схемам на основе ИНИ (70,6% на момент начала терапии; 82,4% с учетом замен). (2) Изменилась парадигма управления взаимодействиями: от временной отмены АРТ к замене схемы. (3) Современная тактика характеризуется ранним началом АРТ (срок до начала АРТ сократился вдвое) и непрерывностью терапии, что стало самостоятельным фактором улучшения исходов у ВИЧ-позитивных пациентов.

5.2. Эволюция сопроводительной терапии

Анализ подходов к сопроводительной терапии выявил их системную эволюцию, оказавшую существенное влияние на переносимость лечения и частоту инфекционных осложнений. Данные представлены в Таблице 5.2 и на Рисунке 5.2.

Таблица 5.2 – Сопроводительная терапия в исследуемых группах

Вид сопроводительной терапии	Группа 1: ВИЧ(+), 2001–2019 (n = 28)	Группа 2: ВИЧ(–), 2001–2019 (n = 32)	Группа 3: ВИЧ(+), 2020–2025 (n = 17)	Группа 4: ВИЧ(–), 2020–2025 (n = 16)
Профилактика нейтропении				
Препараты Г-КСФ , n (%)	16 (57,1)	18 (56,3)	17 (100)	16 (100)
– первичная профилактика	5 (17,9)	6 (18,8)	14 (82,4)	13 (81,3)
– вторичная профилактика	11 (39,3)	12 (37,5)	3 (17,6)	3 (18,7)
Длительность агранулоцитоза, дни (M ± SD)	9,5 ± 4,2	8,2 ± 3,1	4,8 ± 2,1	4,1 ± 1,8
Антимикробная профилактика				
Фторхинолоны, n (%)	18 (64,3)	17 (53,1)	17 (100)	16 (100)
Ко-тримоксазол, n (%)	22 (78,6)	4 (12,5)	14 (82,4)	4 (25,0)
Антимикотическая профилактика				
Системные антимикотики, n (%)	11 (39,3)	8 (25,0)	14 (82,4)	13 (81,3)
– флуконазол	11 (39,3)	8 (25,0)	8 (47,1)	7 (43,8)
– позаконазол/вориконазол	0	0	6 (35,3)	6 (37,5)
Длительность госпитализации, койко-дни (M ± SD)	20,3 ± 7,8	18,5 ± 6,2	13,8 ± 5,1	12,1 ± 4,5



Рисунок 5.2 – Эволюция сопроводительной терапии: охват Г-КСФ, антимикробной и антимикотической профилактикой

Профилактика нейтропении. В историческом периоде Г-КСФ применялся у 56–57% пациентов, преимущественно как вторичная профилактика после уже развившихся эпизодов фебрильной нейтропении. С 2020 г. Г-КСФ получали 100% пациентов, при этом у 81–82% – в режиме первичной профилактики с первого цикла. Клиническим следствием стало сокращение средней длительности агранулоцитоза вдвое: с 9,5 ± 4,2 и 8,2 ± 3,1 дня в группах 1 и 2 до 4,8 ± 2,1 и 4,1 ± 1,8 дня в группах 3 и 4.

Антимикробная профилактика. Профилактика фторхинолонами из селективной (53,1–64,3%) стала регулярной (100%). Профилактика пневмоцистной пневмонии ко-тримоксазолом сохранила высокий охват у ВИЧ-позитивных пациентов (78,6% → 82,4%) и расширилась у ВИЧ-негативных, получающих интенсивные протоколы (12,5% → 25,0%).

Антимикотическая профилактика. Частота применения системных антимикотиков возросла с 25,0% до 81,3% у ВИЧ-негативных и с 39,3% до 82,4% у ВИЧ-

позитивных пациентов; в современных группах у 35–37% пациентов использовались препараты расширенного спектра (позаконазол, вориконазол) при высоком риске инвазивных микозов [11].

Комплексное влияние. Совокупным эффектом упреждающей стратегии сопроводительной терапии стало сокращение длительности госпитализации на 35–40% (p = 0,004), снижение частоты фебрильной нейтропении (у ВИЧ-негативных с 38% до 18%, у ВИЧ-позитивных с 71% до 24%) и инвазивных микозов (с 9% до 6% и с 21% до 6% соответственно); детальный анализ токсичности и инфекционных осложнений представлен в разделах 4.3 и 4.4.

Таким образом:

(1) Сопроводительная терапия эволюционировала от реактивной к упреждающей стратегии: охват Г-КСФ составил 100% с преобладанием первичной профилактики.

(2) Стандартная антимикробная и расширенная антимикотическая профилактика значимо снизили инфекционную заболеваемость независимо от ВИЧ-статуса.

(3) Именно совершенствование сопроводительной терапии сделало возможным безопасное применение интенсивных протоколов, в том числе у ВИЧ-позитивных пациентов.

5.3. Организационные факторы: маршрутизация пациентов и профилактика инфекционных осложнений

Существенный вклад в улучшение результатов лечения внесли организационные изменения диагностического периода лимфопролиферативного заболевания: суммарный срок от первичного обращения к гематологу до начала специфической терапии сократился с 28–38 до 14–17 дней (Рисунок 5.3, Таблица 5.3) за счет создания маршрутизации пациентов от инфекциониста к гематологу при подозрении на онкогематологическое заболевание, ускоренной морфологической и иммуногистохимической верификации, параллельного стадирования ВИЧ-инфекции с

выявлением сопутствующих оппортунистических инфекций и началом их коррекции до окончательной верификации варианта опухолевого заболевания и назначения схемы противоопухолевой терапии. Это снижает вероятность прогрессирования и ухудшения соматического статуса до начала лечения, что критично при ЛБ с ее скоростью пролиферации.

У ВИЧ-позитивных пациентов медиана срока от обращения до верификации диагноза сократилась с 18 [12; 26] до 6 [4; 9] дней, от верификации до начала терапии – с 22 [16; 31] до 8 [5; 13] дней, суммарного срока – с 38 [29; 52] до 14 [11; 17] дней; доля пациентов, начавших терапию в срок ≤ 14 дней, возросла с 10,7% до 82,4% (все p <0,001). Для опухоли со временем удвоения 24–48 часов подобное сокращение диагностического интервала имеет самостоятельное клиническое значение: терапия начинается при меньшей опухолевой массе, ниже риск осложнений синдрома лизиса опухоли и органной дисфункции на старте лечения. Ключевыми организационными изменениями стали междисциплинарное взаимодействие гематологов с центрами СПИД, ускоренная верификация диагноза (референс-морфология, иммуногистохимическое исследование и FISH в срочном порядке) и госпитализация в профильное отделение без промежуточных этапов.

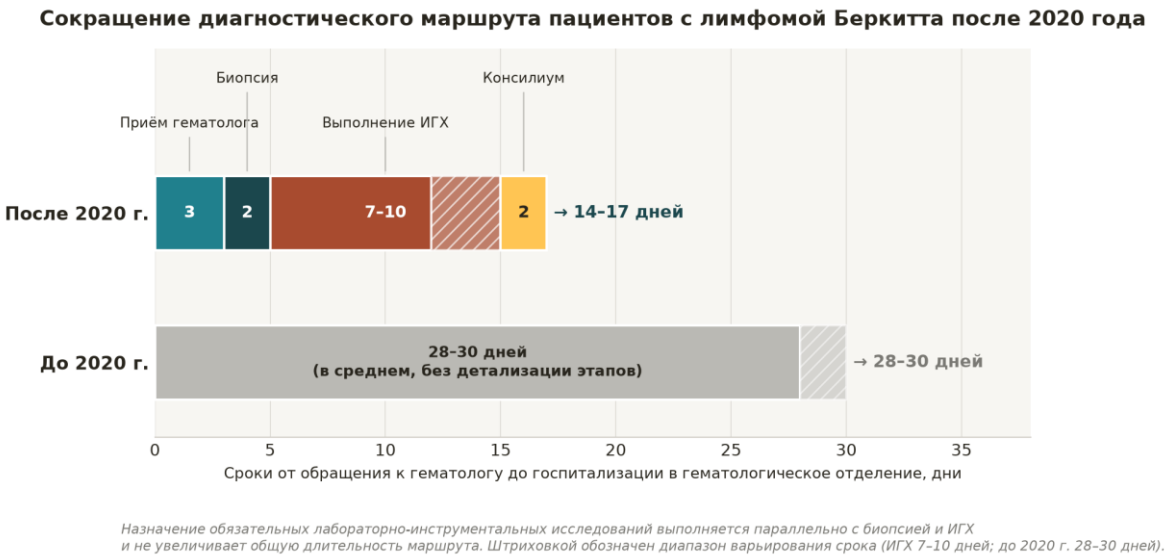


Рисунок 5.3 – Сокращение диагностического маршрута пациентов с лимфомой Беркитта после 2020 года

Таблица 5.3 – Сокращение диагностического маршрута ВИЧ-позитивных пациентов с лимфомой Беркитта после 2020 года

Показатель	Историческая когорта, 2001–2019 гг. (n = 28)	Современная когорта, 2020–2025 гг. (n = 17)	p	Комментарий
Время от обращения до постановки диагноза, дни, Me [Q1; Q3]	18 [12; 26]	6 [4; 9]	< 0,001	Сокращение в 3 раза
Время от постановки диагноза до начала ХТ, дни, Me [Q1; Q3]	22 [16; 31]	8 [5; 13]	< 0,001	Сокращение почти в 3 раза
Общее время от обращения до начала ХТ, дни, Me [Q1; Q3]	38 [29; 52]	14 [11; 17]	< 0,001	Сокращение в 2,7 раза (абсолютное снижение на 24 дня)
Доля пациентов, начавших ХТ в срок ≤ 14 дней, n (%)	3 (10,7%)	14 (82,4%)	< 0,001	Увеличение в 7,7 раза

Скрининг оппортунистических инфекций и профилактика инфекционных осложнений. Ускоренный диагностический маршрут включал обязательный скрининг оппортунистических инфекций до начала химиоиммунотерапии: определение уровня CD4+ лимфоцитов и вирусной нагрузки ВИЧ; ПЦР крови на цитомегаловирус и вирус Эпштейна–Барр; исследование криптококкового антигена при CD4+ < 100 кл/мкл; определение IgG к токсоплазме (при поражении ЦНС – ПЦР ликвора); скрининг туберкулеза (КТ органов грудной клетки, диаскинтест/IGRA); маркеры вирусных гепатитов B и C (HBsAg, анти-HBc, анти-HCV, при позитивности – ДНК HBV/РНК HCV); серологический скрининг сифилиса; при респираторных симптомах – исследование бронхоальвеолярного лаважа на Pneumocystis jirovecii (ПЦР).

Профилактика инфекционных осложнений начиналась до первого цикла химиоиммунотерапии и включала: ко-тримоксазол (профилактика пневмоцистной пневмонии и токсоплазмоза) независимо от уровня CD4+; фторхинолон (левофлоксацин) и флуконазол (при высоком риске инвазивных микозов – позаконазол) на период нейтропении; ацикловир (профилактика герпесвирусных инфекций); энте-

кавир или тенофовир при HBsAg+ или анти-HBc+ статусе; первичную профилактику Г-КСФ с первого цикла; упреждающий мониторинг ЦМВ-виремии с началом терапии при ее выявлении.

Следствием внедрения скрининга и расширенной профилактики стало значительное 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%.

5.4. Анализ общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования

Для оценки влияния временного периода и ВИЧ-статуса на отдаленные результаты проведен анализ общей выживаемости методом Каплана–Мейера с попарным сравнением групп лог-ранговым критерием и оценкой отношений рисков в модели Кокса. Кривые выживаемости представлены на Рисунке 5.4, количественные показатели – в Таблицах 5.4 и 5.5.

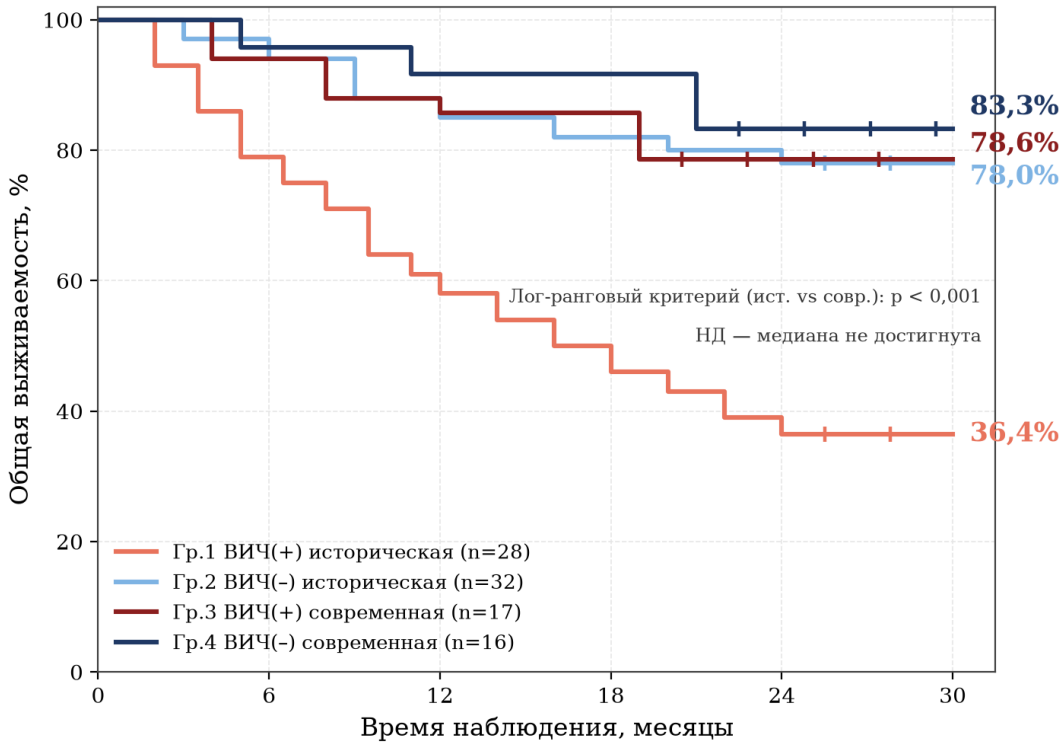


Рисунок 5.4 – Общая выживаемость пациентов с лимфомой Беркитта в зависимости от ВИЧ-статуса и временного периода (метод Каплана–Мейера)

Таблица 5.4 – Показатели общей выживаемости по группам

Группа	Медиана ОВ, мес	1-летняя ОВ, %	2-летняя ОВ, %
Группа 1: ВИЧ(+), 2001–2019	12,8	58,0	36,4
Группа 2: ВИЧ(–), 2001–2019	не достигнута	85,0	78,0*
Группа 3: ВИЧ(+), 2020–2025	не достигнута	85,7	78,6*
Группа 4: ВИЧ(–), 2020–2025	не достигнута	91,7	83,3*

Примечание: * – оценка по методу Каплана–Мейера.

Таблица 5.5 – Попарное сравнение общей выживаемости между группами (регрессия Кокса)

Сравнение	Логика сравнения	HR [95%-й ДИ]	p	Интерпретация
Группа 1 vs 2	Влияние ВИЧ в историческом периоде	1,18 [0,82–1,70]	0,374	Незначимое влияние ВИЧ-статуса
Группа 3 vs 4	Влияние ВИЧ в современном периоде	1,05 [0,71–1,55]	0,812	Отсутствие влияния ВИЧ-статуса
Группа 1 vs 3	Влияние периода у ВИЧ(+)	3,12 [2,14–4,55]	< 0,001	Снижение риска смерти на 68%
Группа 2 vs 4	Влияние периода у ВИЧ(–)	2,85 [1,92–4,23]	< 0,001	Снижение риска смерти на 65%
Группа 2 vs 3	Исторические ВИЧ(–) vs современные ВИЧ(+)	1,32 [0,95–1,83]	0,099	Современные ВИЧ(+) не хуже исторических ВИЧ(–)

Влияние временного периода. Ключевым фактором улучшения выживаемости оказался временной период: в современных когортах и в исторической ВИЧ-негативной когорте медиана ОВ не достигнута, в исторической ВИЧ-позитивной когорте она составила 12,8 мес. Риск смерти снизился на 68% у ВИЧ-позитивных (HR для исторической когорты относительно современной 3,12 [2,14–4,55]; p <0,001) и на 65% у ВИЧ-негативных пациентов (HR = 2,85 [1,92–4,23]; p <0,001).

Двухлетняя ОВ возросла с 36,4% до 78,6% у ВИЧ-позитивных и с 78,0% до 83,3% у ВИЧ-негативных пациентов.

Эволюция влияния ВИЧ-статуса. Внутри исторического периода ВИЧ-статус значимо не влиял на выживаемость (HR = 1,18; p = 0,374), а в современном периоде кривые групп 3 и 4 практически совпали (HR = 1,05; p = 0,812). Более того, современные ВИЧ-позитивные пациенты продемонстрировали выживаемость, не уступающую исторической когорте ВИЧ-негативных (HR = 1,32; p = 0,099) – то есть прогноз ВИЧ-позитивного пациента 2020-х годов не хуже прогноза ВИЧ-негативного пациента 2000–2010-х.

Наблюдаемая динамика объясняется действием универсальных факторов (интенсификация иммунохимиотерапии, соблюдение плотности межкурсовых интервалов, упреждающая сопроводительная терапия) и специфических для ВИЧ-позитивных пациентов (улучшение иммуновирусологического статуса, ИНИ-содержащие схемы АРТ, минимизация лекарственных взаимодействий), что согласуется с данными международных когорт [41; 56; 72].

Выживаемость без прогрессирования:

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. Таким образом, преимущество современной эпохи прослеживается не только по общей выживаемости, но и по ВБП, а показатели современных ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов сопоставимы (Рисунок 5.5).

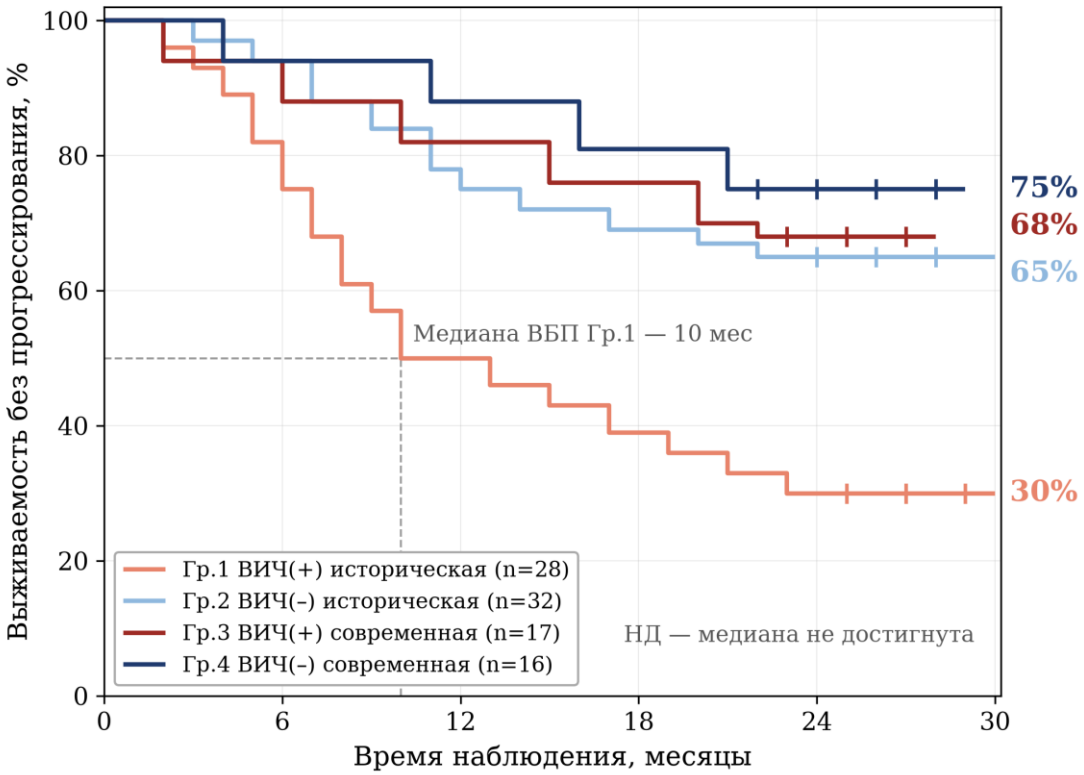


Рисунок 5.5 – Выживаемость без прогрессирования пациентов с лимфомой Беркитта в зависимости от ВИЧ-статуса и временного периода (метод Каплана–Мейера)

5.5. Анализ причин смерти

Структура причин смерти кардинально различалась между временными периодами (Рисунок 5.6).

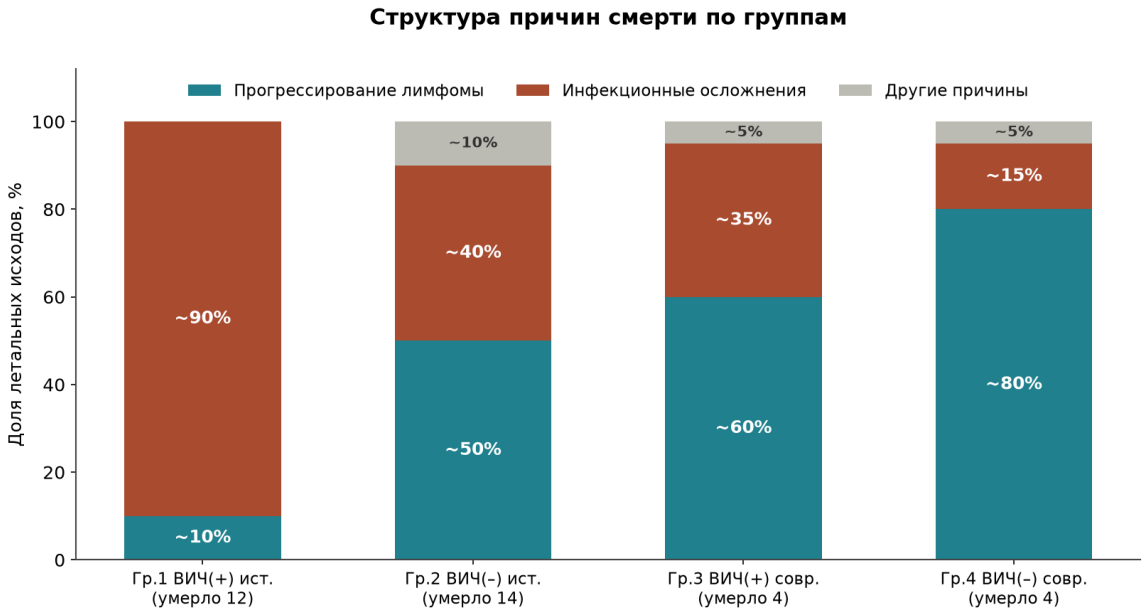


Рисунок 5.6 – Структура причин смерти по группам

Группа 1 (ВИЧ (+), 2001–2019; умерло 12 из 28). Абсолютное большинство летальных исходов (11 из 12) были обусловлены инфекционными осложнениями – сепсисом и оппортунистическими инфекциями на фоне глубокой пролонгированной цитопении и иммунодефицита. Прогрессирование лимфомы как непосредственная причина смерти отходило на второй план (1 из 12): пациенты погибали от токсичности терапии и осложнений глубины иммунодефицитного состояния, не доживая до реализации противоопухолевого эффекта.

Группа 2 (ВИЧ (–), 2001–2019; умерло 14 из 32). Структура причин смерти была смешанной: около половины летальных исходов обусловлено прогрессированием лимфомы, около 40% – инфекционными осложнениями на фоне терапии, около 10% – другими причинами.

Группа 3 (ВИЧ (+), 2020–2025; умерло 4 из 17). Произошел принципиальный сдвиг: с инфекционными осложнениями были связаны 2 из 4 летальных исходов (против 11 из 12 в исторической когорте), остальные 2 обусловлены прогрессированием лимфомы; в объединённой современной когорте ведущей причиной смерти стало прогрессирование лимфомы (5 из 8; 62,5%) – структура летальности приблизилась к ВИЧ-негативной популяции.

Группа 4 (ВИЧ (–), 2020–2025; умерло 4 из 16). Доминирующей причиной смерти (3 из 4 летальных исходов) стало прогрессирование/рефрактерное течение лимфомы; с инфекционными осложнениями был связан 1 из 4 летальных исходов.

Смена доминирующей причины смерти от инфекций к прогрессированию опухоли является ключевым маркером успеха современной стратегии: проблема переносимости терапии у ВИЧ-позитивных пациентов в основном решена, и резервом дальнейшего улучшения выживаемости становится преодоление химиорезистентности самой лимфомы – задача, решаемая уже в плоскости новых противоопухолевых подходов (CAR-T-клеточная терапия, биспецифические антитела) [60; 128].

5.6. Резюме главы

Анализ современной когорты и сопоставление ее результатов с исторической позволили установить следующее.

1. Трансформация тактики АРТ: переход на схемы на основе ингибиторов интегразы (70,6% на момент начала терапии, 82,4% с учетом замен; препарат выбора – долутегравир), сокращение времени до начала АРТ вдвое (28,5 → 14,2 дня), смена стратегии управления взаимодействиями с временной отмены АРТ (71,4%) на замену схемы (76,5%).

2. Упреждающая сопроводительная терапия: универсальная первичная профилактика Г-КСФ, стандартная фторхинолоновая и расширенная антимикотическая профилактика, что сократило длительность агранулоцитоза вдвое и длительность госпитализации – на 35–40%.

3. Ускоренная маршрутизация: сокращение сроков от обращения до начала терапии с 28–38 до 14–17 дней стало самостоятельным организационным фактором улучшения исходов.

4. Отдаленные результаты. Риск смерти в современном периоде снизился на 65% у ВИЧ-негативных (HR = 2,85; p <0,001) и на 68% у ВИЧ-позитивных па-

циентов (HR = 3,12; p <0,001); 2-летняя ОВ достигла 83,3% и 78,6% соответственно; медиана ОВ не достигнута; аналогичная динамика получена для выживаемости без прогрессирования.

5. Утрата ВИЧ-статусом прогностического значения. Кривые выживаемости современных ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов практически совпали (HR = 1,05; p = 0,812), а выживаемость современных ВИЧ-позитивных пациентов не уступает исторической ВИЧ-негативной когорте (HR = 1,32; p = 0,099).

6. Смена структуры летальности: от доминирования инфекционных причин (11 из 12 летальных исходов у ВИЧ-позитивных пациентов исторической когорты) к доминированию прогрессирования лимфомы (5 из 8 летальных исходов в объединённой современной когорте), что определяет вектор дальнейшего улучшения результатов – преодоление первичной химиорезистентности.

Перечисленные изменения являются взаимозависимыми элементами единого комплексного подхода: контроль ВИЧ-инфекции, упреждающая сопроводительная терапия и быстрая маршрутизация создали условия для интенсификации иммунохимиотерапии, которая, в свою очередь, обусловила рост частоты полных ремиссий (глава 4) и снижение летальности. Обобщение этого подхода в виде риск-адаптированного алгоритма и его иллюстрация клиническими наблюдениями представлены в главе 6.

ГЛАВА 6. РИСК-АДАПТИРОВАННЫЙ АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ ЛИМФОМЫ БЕРКИТТА У ВИЧ-ПОЗИТИВНЫХ ПАЦИЕНТОВ И КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Заключительная глава собственных результатов соответствует пятой задаче исследования. Подходы, эффективность которых показана в главах 4 и 5, обобщены в виде единого риск-адаптированного алгоритма, а также приведены два клинических наблюдения – ВИЧ-негативного и ВИЧ-позитивного пациентов с лимфомой Беркитта высокого риска, – иллюстрирующие центральный тезис работы: при современной тактике ВИЧ-статус перестает определять объем противоопухолевой терапии и ее результат.

6.1. Структура и содержание риск-адаптированного алгоритма

Алгоритм (Рисунок 6.1) объединяет организационный, прогностический, противоопухолевый, антиретровирусный и сопроводительный компоненты лечения и построен как последовательность шести этапов, каждый из которых опирается на результаты, полученные в главах 3–5.

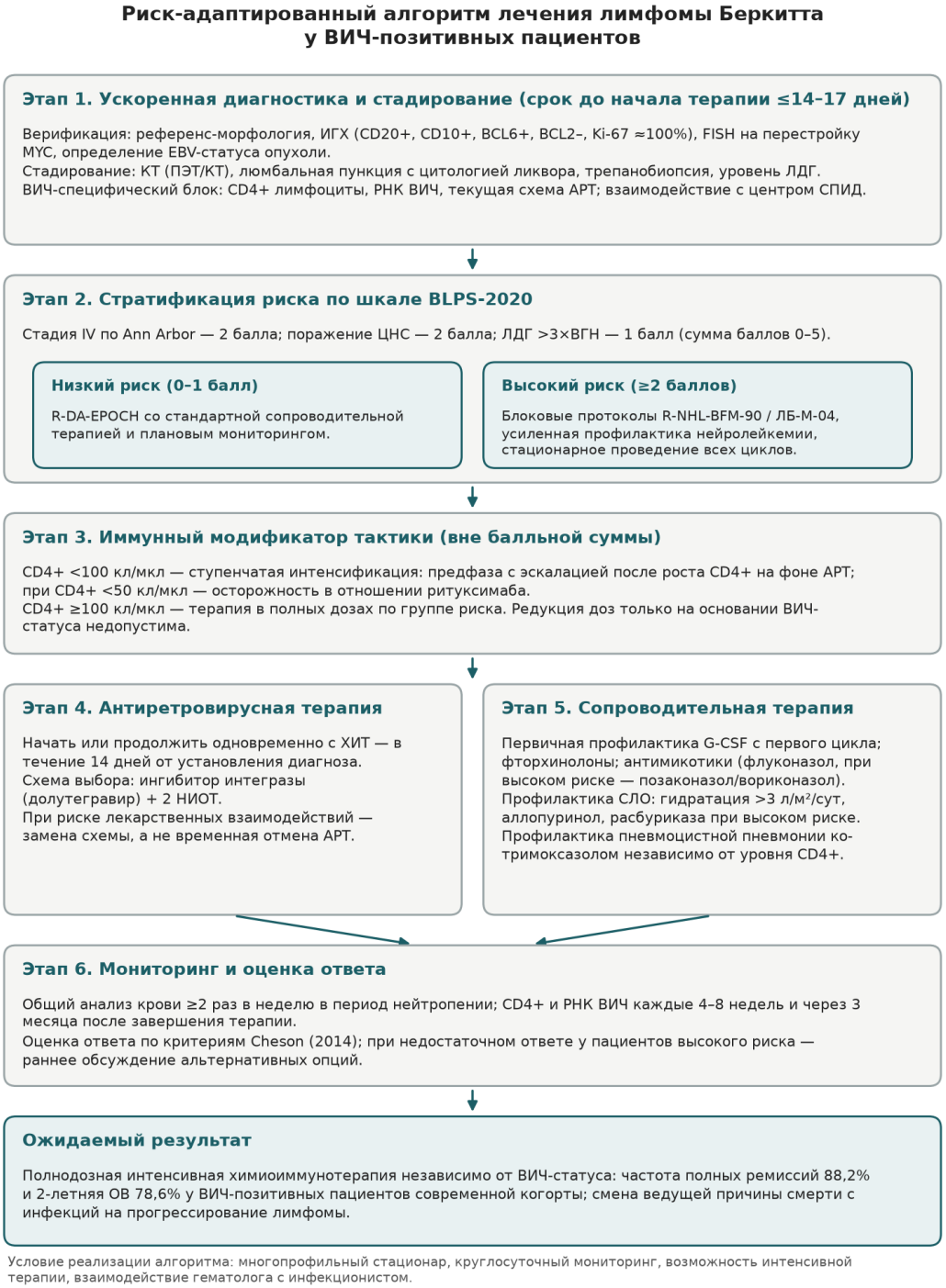


Рисунок 6.1 – Риск-адаптированный алгоритм лечения лимфомы Беркитта у ВИЧ-позитивных пациентов

Этап 1. Ускоренная диагностика и стадирование. При подозрении на лимфому Беркитта верификация диагноза проводится в ускоренном режиме: референс-морфология, иммуногистохимическое исследование (CD20+, CD10+, BCL6+,

BCL2–, Ki-67 ≈ 100%), FISH на перестройку гена MYC; при верификации рекомендуется определение EBV-статуса опухоли. Стадирование включает КТ (при доступности – ПЭТ/КТ), люмбальную пункцию с цитологическим исследованием ликвора и трепанобиопсию; обязательно определение уровня ЛДГ. У ВИЧ-позитивных пациентов дополнительно оцениваются количество CD4+ лимфоцитов, вирусная нагрузка и текущая схема АРТ, устанавливается взаимодействие с центром СПИД. Целевой срок от первичного обращения до начала терапии – не более 14–17 дней (раздел 5.3).

Этап 2. Стратификация риска по шкале BLPS-2020. Сумма баллов рассчитывается на момент установления диагноза (стадия IV – 2 балла, поражение ЦНС – 2 балла, ЛДГ> 3 × ВГН – 1 балл). Пациентам низкого риска (0–1 балл) назначается R-DA-EPOCH со стандартной сопроводительной терапией; пациентам высокого риска (≥ 2 баллов) – блоковые протоколы R-NHL-BFM-90/ЛБ-М-04 с усиленной профилактикой нейролейкемии, стационарным проведением всех циклов и наиболее интенсивным мониторингом (раздел 4.6, приложение А).

Этап 3. Иммунный модификатор тактики. У ВИЧ-позитивных пациентов с уровнем CD4+ <100 кл/мкл независимо от суммы баллов применяется ступенчатая интенсификация: циторедуктивная предфаза с эскалацией терапии после восстановления CD4+ на фоне АРТ; при CD4+ <50 кл/мкл соблюдается осторожность в отношении ритуксимаба. При CD4+ ≥ 100 кл/мкл терапия проводится в полных дозах по группе риска. Редукция доз цитостатиков или выбор менее интенсивного протокола только на основании изменений ВИЧ-статуса недопустимы (разделы 4.1, 4.5). Матрица выбора протокола по сочетанию опухолевого риска (BLPS-2020) и иммунного статуса представлена на Рисунке 6.2.

Этап 4. Антиретровирусная терапия. АРТ начинается в случае впервые выявленной ВИЧ-инфекции, либо продолжается (при сохраняющейся вирусной нагрузке корректируется) одновременно с химиоиммунотерапией. Время от момента диагностической биопсии до начала химиоиммунотерапии оптимально для начала АРТ с целью контроля над вирусной нарузкой. Схема выбора – ингибитор интегразы (долутегравир) в комбинации с двумя НИОТ как режим с минимальным

потенциалом лекарственных взаимодействий. При риске взаимодействий схема заменяется, но не отменяется: временная отмена АРТ на период химиотерапии не рекомендуется (раздел 5.1).

Этап 5. Упреждающая сопроводительная терапия. Всем пациентам с первого цикла проводится первичная профилактика Г-КСФ, антимикробная (фторхинолоны) и антимикотическая (флуконазол, при высоком риске инвазивных микозов – позаконазол/вориконазол) профилактика, профилактика синдрома лизиса опухоли (гидратация> 3 л/м²/сут, аллопуринол, расбуриказа при высоком риске). ВИЧ-позитивным пациентам независимо от уровня CD4+ обязательна профилактика пневмоцистной пневмонии ко-тримоксазолом (раздел 5.2).

Этап 6. Мониторинг и оценка ответа. В период нейтропении общий анализ крови контролируется не реже 2 раз в неделю; уровень CD4+ и вирусная нагрузка – каждые 4–8 недель на протяжении химиотерапии и через 3 месяца после ее завершения. Ответ оценивается по критериям Cheson (2014); у пациентов высокого риска при недостаточном ответе рано обсуждаются альтернативные варианты лечения.

Условием реализации алгоритма является лечение в многопрофильном стационаре с возможностью круглосуточного мониторинга, интенсивной терапии и тесного взаимодействия гематолога с инфекционистом. Ожидаемый результат применения алгоритма – проведение полнодозной интенсивной химиоиммунотерапии независимо от ВИЧ-статуса с частотой полных ремиссий и выживаемостью, сопоставимыми у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов, и смена ведущей причины смерти с инфекционных осложнений на прогрессирование лимфомы.



Рисунок 6.2 – Образец модели лечения: риск-адаптированная тактика ведения пациентов с лимфомой Беркитта на основе шкалы BLPS-2020 и иммунного статуса (CD4+)

6.2. Клиническое наблюдение 1. Лимфома Беркитта высокого риска у ВИЧ-негативного пациента

Пациент М., 27 лет, ВИЧ-негативный. Хронических заболеваний, эпизодов иммуносупрессии и онкологического анамнеза не имеет.

Анамнез заболевания. Считает себя больным с августа 2023 г., когда впервые отметил боли в животе; самостоятельно принимал панкреатин и омепразол, соблюдал диету – с кратковременным эффектом. Спустя несколько недель присоединились жидкий стул с примесью слизи и увеличение живота в объеме, на фоне которых прогрессировало снижение массы тела (Рисунок 6.2). В начале октября 2023 г. госпитализирован в хирургическое отделение городской больницы по месту жительства: при компьютерной томографии 07.10.2023 выявлены асцит, объемное образование левой поддиафрагмальной области 30 × 35 мм, узелковые образования по брюшине и диффузное утолщение стенок тощей и подвздошной кишки до 18 мм; в биохимическом анализе крови – повышение активности трансаминаз

(АЛТ 190 Ед/л, АСТ 305 Ед/л). Несмотря на КТ-заключение о вероятной лимфоме тонкой кишки, 13.10.2023 пациент выписан с диагнозом «болезнь Крона? частичная кишечная непроходимость, асцит» и направлен в МКНЦ имени А. С. Логинова.



Рисунок 6.3 – Пациент М., 27 лет, ВИЧ-негативный: внешний вид до начала терапии – выраженный дефицит массы тела, увеличение живота за счет асцита

Диагностика. При поступлении состояние тяжелое: напряженный асцит, водно-электролитные нарушения и печеночно-почечная недостаточность, потребовавшие коррекции в условиях отделения реанимации. По данным КТ с внутривенным контрастированием 16.10.2023 – субтотальное утолщение стенок тонкой и толстой кишки с сужением просвета, асцит (Рисунок 6.3). Мультидисциплинарный консилиум 16.10.2023 определил круг дифференциальной диагностики (лимфома, карцинома тонкой кишки, воспалительные заболевания кишечника); 17.10.2023 выполнена диагностическая лапароскопия с биопсией париетальной брюшины и большого сальника. Гистологическое исследование (23–24.10.2023): мономорфный лимфоидный пролиферат из клеток среднего размера с округлыми ядрами, многочисленными фигурами апоптоза и картиной «звездного неба»; по данным иммуногистохимического исследования – лимфома Беркитта, экспрессия c-MYC в 51% опухолевых клеток. При цитологическом исследовании костного мозга и ликвора

данных за поражение не получено; трепанобиопсия в дебюте была технически невыполнима (напряженный асцит, дренаж брюшной полости) и проведена после четырех блоков – без признаков поражения. Установлена III стадия по S. B. Murphy (массивное нерезектабельное абдоминальное поражение), что при множественном экстранодальном вовлечении (кишечник, брюшина, большой сальник) соответствует IV стадии по Ann Arbor. По шкале BLPS-2020: стадия IV – 2 балла, поражение ЦНС – 0, сумма ≥ 2 – высокий риск; по критериям протокола пациент также отнесен к группе высокого риска.

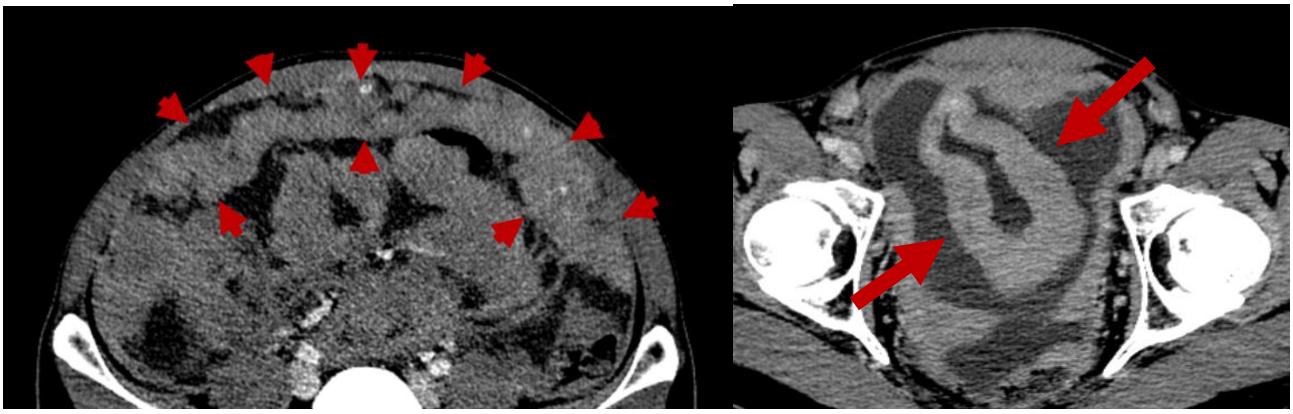


Рисунок 6.4 – Пациент М., 27 лет, ВИЧ-негативный: КТ органов брюшной полости с контрастным усилением до начала терапии – субтотальное опухолевое поражение кишечника с утолщением стенок, вовлечение брюшины, асцит (а – аксиальная проекция; б – фронтальная реконструкция)

Лечение. Терапия начата по протоколу ЛБ-М-04 через 9 дней после биопсии: с 26.10.2023 – циторедуктивная предфаза (дексаметазон, циклофосфамид) на фоне гидратации с форсированным диурезом и аллопуринола; лабораторный синдром лизиса опухоли и печеночно-почечная недостаточность купированы к концу предфазы. Особенностью ведения стало присоединение клостридиальной инфекции, в связи с чем введение метотрексата в блоке А (начат 03.11.2023) отсрочено до 6-го дня после циторедукции; после блока А – купирование асцита и отеков, нормализация ЛДГ, креатинина и мочевины. Далее проведены блоки С (23.11.2023), А (14.12.2023) и С (05.01.2024); длительность постцитостатического агранулоцитоза

составила 6, 4, 4 и 5 дней, во всех блоках проводилась стимуляция Г-КСФ, инфекционных осложнений в период агранулоцитоза не было; потребовалась заместительная трансфузионная терапия. При ПЭТ/КТ 28.01.2024 опухолевых очагов не выявлено, однако отмечена метаболическая активность стенки купола слепой кишки (SUVmax 3,8); при колоноскопии с биопсией (02.02.2024) признаков лимфомы не обнаружено (очаговый поверхностный колит) – констатирован полный ответ. С учетом молодого возраста, генерализованного дебюта с большой опухолевой массой и невозможности оценить костный мозг в дебюте консилиум принял решение о консолидации двумя блоками (A–C); лечение завершено шестью блоками, суммарно выполнено 6 люмбальных пункций с интратекальным введением цитостатиков, данных за поражение ЦНС на всех этапах не получено. Сохраняется полная ремиссия (последний контакт – 20.08.2026).

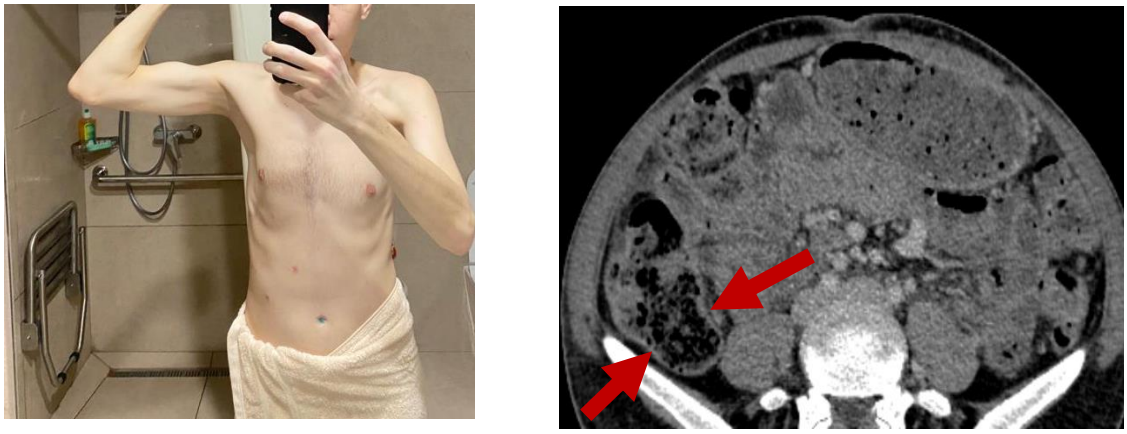


Рисунок 6.5 Пациент М., 27 лет, ВИЧ-негативный: внешний вид после лечения и данные КТ органов брюшной полости с контрастным усилением.

6.3. Клиническое наблюдение 2. ВИЧ-ассоциированная лимфома Беркитта высокого риска

Пациент К., 41 год, ВИЧ-позитивный. ВИЧ-инфекция выявлена в январе 2023 г. (стадия 4А), с момента постановки диагноза получает АРТ. На момент обследования по поводу лимфомы (27.10.2023) иммунный статус сохранен, вирусологический контроль достигнут: CD4+ лимфоциты – 904 кл/мкл, CD8+ – 624 кл/мкл, РНК ВИЧ в плазме не обнаружена.

Анамнез заболевания. Считает себя больным с октября 2023 г., когда появились боли в поясничной области с иррадиацией в ногу; при МРТ 24.10.2023 на уровне L5–S1 выявлено экстрамедуллярное объемное образование 1,4 × 3,0 × 3,3 см с сужением позвоночного канала и распространением в корешковые каналы S1–S2 слева. Практически одновременно пациент отметил быстро увеличивающееся плотное образование правой подмышечной области и грудной стенки; при КТ органов грудной клетки 27.10.2023 подтверждено объемное образование правой аксиллярной области. В течение нескольких недель объем правого плечевого пояса нарастал, кожа над образованием приобрела багрово-синюшный оттенок (Рисунок 6.4). Обследован в Центре СПИД: при исследовании ликвора (30.10.2023) цитоза нет, белок 0,95 г/л, РНК ВИЧ и ДНК ЦМВ в ликворе не обнаружены; при МРТ головного мозга – немногочисленные мелкие очаги сосудистого генеза. Консультирован нейрохирургом (09.11.2023): лимфома позвоночного канала L5–S1.

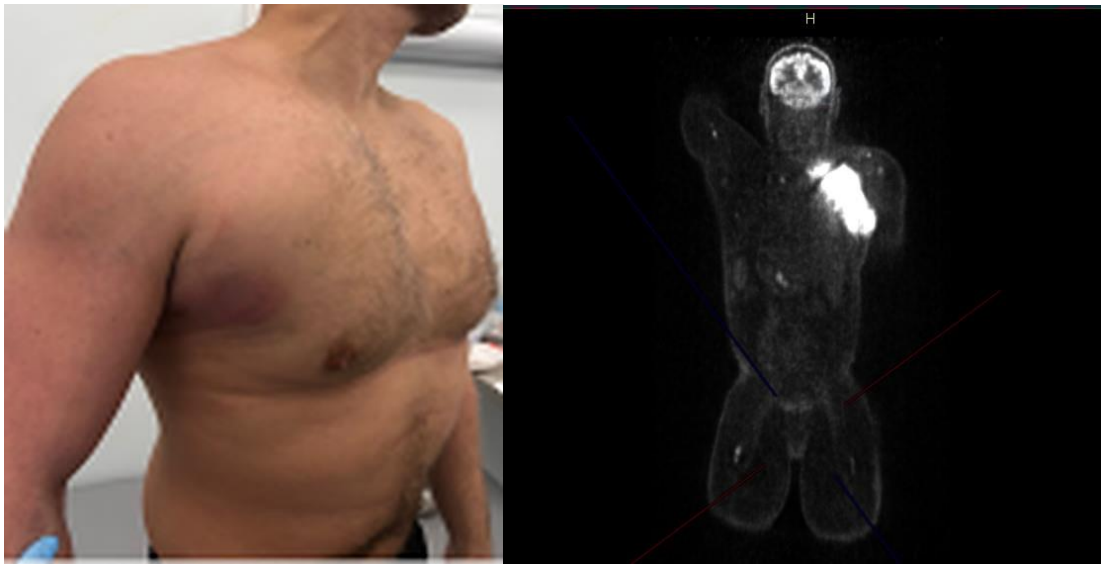


Рисунок 6.6 – Пациент К., 41 год, ВИЧ-позитивный: внешний вид до начала терапии – массивное опухолевое поражение мягких тканей правой половины грудной клетки и правой подмышечной области (bulky), багрово-синюшное окрашивание кожи над образованием и результаты ПЭТ-КТ исследования до начала лечения.

Диагностика. Диагноз верифицирован по биопсии образования правой подмышечной области (21.11.2023): диффузная инфильтрация средними и крупными лимфоидными клетками с картиной «звездного неба»; иммунофенотип CD20+, CD10+, c-MYC+ (75% клеток), Ki-67 около 98%, MUM1–, BCL2–, EBV– – лимфома Беркитта, развившаяся на фоне ВИЧ-инфекции. По данным комплексного обследования установлено генерализованное поражение: мягкие ткани грудной клетки справа, подмышечные и надключичные лимфатические узлы справа (bulky), внутригрудные лимфатические узлы, грудные мышцы справа, стенка желудка, поджелудочная железа, петли тонкой кишки, множественные очаги в костях скелета, позвоночный канал на уровне L5–S1; в костном мозге – бластные клетки менее 25% (поражение костного мозга). Установлена IV стадия по S. B. Murphy и Ann Arbor. По шкале BLPS-2020: стадия IV – 2 балла, поражение ЦНС – 0 баллов, сумма ≥ 2 – высокий риск. Уровень CD4+ 904 кл/мкл – иммунная модификация тактики не требовалась. Мультидисциплинарный консилиум 23.11.2023: терапия по протоколу ЛБ-М-04.

Лечение. Терапия начата через 4 дня после верификации диагноза: 25–29.11.2023 – предфаза (циклофосфамид, дексаметазон) с профилактикой синдрома лизиса опухоли, далее блок А (30.11–05.12.2023). При первой люмбальной пункции цитоз 8 клеток/мкл с преобладанием моноцитов расценен как реактивный; при последующих пункциях данных за поражение ЦНС не получено. Блок А осложнился фебрильной нейтропенией с синдромом системной воспалительной реакции и бактериемией Escherichia coli; длительность агранулоцитоза – 7 дней. Своевременная эскалация антимикробной терапии (карбапенем, линезолид, эхинокандин, затем колистин и фосфомицин по результатам посева) позволила купировать инфекцию без редукции доз последующих блоков; после блока А опухолевая масса уменьшилась примерно на 80%, болевой синдром в ноге купирован. Блоки С (22.12.2023), А (13.01.2024) и С (02.02.2024) проведены без инфекционных осложнений (агранулоцитоз 7–8 дней, стимуляция Г-КСФ, заместительная трансфузионная терапия); центральный венозный катетер удаляли сразу после каждого блока. АРТ продолжена без прерывания на протяжении всего лечения. По завершении четырех блоков при

иммуногистохимическом исследовании костного мозга опухолевого субстрата не выявлено; ПЭТ/КТ 28.02.2024 – полный метаболический ответ (Deauville 2). С учетом исходного поражения костного мозга и сомнительной первой ликворограммы консилиум принял решение о консолидации двумя блоками (A–C); лечение завершено шестью блоками, суммарно выполнено 6 интратекальных введений. На момент последнего наблюдения сохраняется полная ремиссия при сохранном иммунном статусе и неопределяемой вирусной нагрузке.

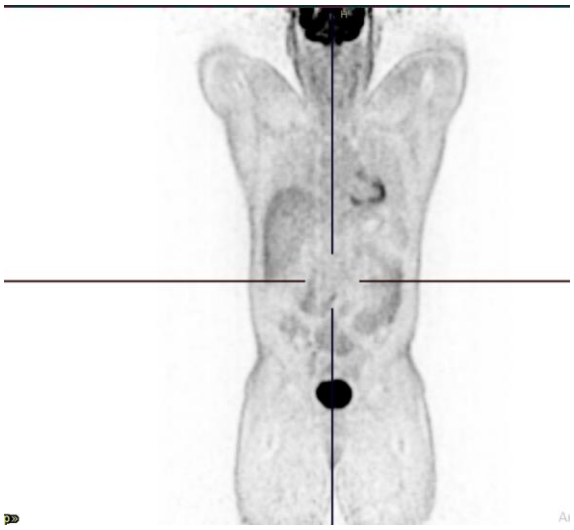


Рисунок 6.7 – Пациент К., 41 год, результаты ПЭТ-КТ исследования после лечения.

6.4. Общие черты анамнеза и течения заболевания в представленных наблюдениях

Несмотря на различный ВИЧ-статус и локализацию опухоли, представленные наблюдения объединяет ряд общих черт, характерных для лимфомы Беркитта у взрослых и подтверждающих закономерности, установленные в главах 3–5 (Таблица 6.1).

Таблица 6.1 – Сопоставление клинических наблюдений

Параметр	Наблюдение 1 (ВИЧ-негативный)	Наблюдение 2 (ВИЧ-позитивный)
Возраст, пол	27 лет, мужской	41 год, мужской
ВИЧ-статус, иммунный статус	ВИЧ-негативный	ВИЧ-инфекция с 01.2023, стадия 4А, на АРТ; CD4+ 904 кл/мкл, РНК ВИЧ не обнаружена
Первые симптомы – верификация диагноза	Август 2023 г. – 24.10.2023 (около 2,5 мес; первичная трактовка – болезнь Крона)	Октябрь 2023 г. – 21.11.2023 (около 1 мес)
Ведущий клинический синдром	Абдоминальный: субтотальное поражение кишечника, брюшины и большого сальника, напряженный асцит, дефицит массы тела	Опухоль мягких тканей грудной клетки справа с bulky-конгломератом лимфатических узлов; корешковый синдром (L5–S1)
Экстранодальные поражения	Тонкая и толстая кишка, брюшина, большой сальник	Мягкие ткани и мышцы грудной клетки, желудок, поджелудочная железа, тонкая кишка, кости скелета, позвоночный канал L5–S1, костный мозг
Верификация	Лапароскопическая биопсия брюшины и сальника; ИГХ – лимфома Беркитта, c-MYC+ (51%)	Биопсия подмышечного образования; ИГХ – CD20+, CD10+, c-MYC+ (75%), Ki-67 98%, EBV–
Стадия (S. B. Murphy / Ann Arbor)	III / IV	IV / IV
BLPS-2020	Стадия IV – 2; ЦНС – 0; ≥ 2 баллов – высокий риск	Стадия IV – 2; ЦНС – 0; ≥ 2 баллов – высокий риск
Иммунный модификатор (CD4+ < 100 кл/мкл)	Не применим	Не требовался (CD4+ 904 кл/мкл)
Время от биопсии до начала терапии	9 дней (2 дня от гистологического заключения)	4 дня
Программа терапии	ЛБ-М-04: предфаза, блоки А–С–А–С → А–С (6 блоков)	ЛБ-М-04: предфаза, блоки А–С–А–С → А–С (6 блоков) на фоне непрерывной АРТ
Профилактика нейролейкемии	6 интратекальных введений; поражения ЦНС нет	6 интратекальных введений; поражения ЦНС нет
Осложнения	Синдром лизиса опухоли и печеночно-почечная недостаточность в предфазе (купированы); клостридиальная инфекция; агранулоцитоз 4–6 дней без инфекций	Фебрильная нейтропения с бактериемией E. coli после блока А (купирована); агранулоцитоз 7–8 дней
Ответ после 4 блоков	Полный ответ (ПЭТ/КТ 28.01.2024; остаточная активность слепой кишки исключена биопсией)	Полный метаболический ответ (ПЭТ/КТ 28.02.2024, Deauville 2)
Итог	Полная ремиссия	Полная ремиссия

Демографический профиль. Оба пациента – мужчины молодого и среднего возраста (27 лет и 41 год), что соответствует демографической структуре исследуемой когорты, в которой мужчины составляли от 65,6% до 92,9% в разных группах, а медиана возраста – 36–46 лет (раздел 3.1).

Короткий анамнез, высокая опухолевая масса и риск диагностической задержки. В обоих случаях от первых симптомов до верификации диагноза прошло от одного до двух с половиной месяцев, и к моменту верификации заболевание достигло распространенной стадии с массивным экстранодальным компонентом. Показательно, что у ВИЧ-негативного пациента изменения кишечника при первой госпитализации были расценены как воспалительное заболевание кишечника, несмотря на КТ-заключение о вероятной лимфоме, и диагноз установлен лишь после перевода в специализированный центр и лапароскопической биопсии. Именно такие ситуации – типичная «визитная карточка» лимфомы Беркитта с ее беспрецедентной пролиферативной активностью – составляют главный аргумент в пользу ускоренного диагностического маршрута, заложенного в первый этап алгоритма: в специализированном центре от биопсии до начала терапии, прошло 9 и 4 дня соответственно.

Экстранодальная доминанта. Заболевание в обоих наблюдениях манифестировало преимущественно экстранодальными поражениями: абдоминальными у ВИЧ-негативного пациента и генерализованными, с вовлечением мягких тканей, органов брюшной полости, костей, позвоночного канала и костного мозга – у ВИЧ-позитивного. Обе картины соответствуют структуре экстранодальных поражений в исследуемой когорте, где ведущими были поражения желудочно-кишечного тракта (41,2%), печени, костной ткани и поджелудочной железы (раздел 3.2). Более распространенное и «многоочаговое» поражение у ВИЧ-позитивного пациента согласуется с тенденцией к большей агрессивности дебюта ВИЧ-ассоциированной формы, однако при сохранном иммунном статусе оно не повлияло ни на выбор программы, ни на результат. Отсутствие экспрессии EBV в опухоли ВИЧ-позитивного

пациента иллюстрирует данные пилотного анализа (раздел 3.4): при контролируемой ВИЧ-инфекции лимфома Беркитта нередко развивается вне связи с вирусом Эпштейна–Барр.

Единая лечебная стратегия и одинаковый результат. Оба пациента получили идентичную по структуре и дозовой интенсивности блоковую программу (предфаза, четыре блока А–С–А–С с последующей консолидацией двумя блоками А–С) и одинаковую интратекальную профилактику; в обоих случаях после четырех блоков констатирован полный ответ, а завершение программы привело к полной ремиссии. У ВИЧ-позитивного пациента не потребовалось ни редукции доз, ни модификации тактики: уровень CD4+ 904 кл/мкл и неопределяемая вирусная нагрузка на фоне непрерывной АРТ исключили необходимость применения иммунного модификатора. Единственное тяжелое инфекционное осложнение – бактериемия E. coli в агранулоцитозе после первого блока – было купировано благодаря упреждающей эскалации антимикробной терапии (пятый этап алгоритма) и не повлияло на дозовую интенсивность последующих блоков. У ВИЧ-негативного пациента, напротив, наибольшие трудности пришлись на этап циторедукции: синдром лизиса опухоли, печеночно-почечная недостаточность и клостридиальная инфекция потребовали модификации сроков введения метотрексата, но не программы в целом.

Таким образом, представленные наблюдения служат индивидуальной иллюстрацией тенденций, продемонстрированных на когортном уровне в предыдущих главах. При контролируемой ВИЧ-инфекции современные терапевтические подходы к лечению лимфомы Беркитта у ВИЧ-положительных пациентов полностью стандартизированы с протоколами для ВИЧ-отрицательной когорты и позволяют достигать сопоставимых показателей эффективности и выживаемости. Определяющее значение для исхода заболвания имеют не факт наличия у пациента ВИЧ-инфекции, а распространенность опухолевого процесса, скорость верификации диагноза и возможность проведения интенсивной терапии в полных дозах.

6.5. Резюме главы

1. Разработанный риск-адаптированный алгоритм объединяет шесть этапов – ускоренную диагностику и стадирование, стратификацию по шкале BLPS-2020, иммунную модификацию тактики при CD4+ <100 кл/мкл, непрерывную АРТ на основе ингибиторов интегразы, упреждающую сопроводительную терапию и структурированный мониторинг – и обеспечивает проведение интенсивной химио-иммунотерапии в полных дозах независимо от ВИЧ-статуса.

2. Клинические наблюдения ВИЧ-негативного и ВИЧ-позитивного пациентов с лимфомой Беркитта высокого риска объединяют короткий анамнез (1–2,5 месяца), массивное экстранодальное поражение и распространенная стадия заболевания к моменту верификации; ошибочная первичная трактовка абдоминального поражения как воспалительного заболевания кишечника у ВИЧ-негативного пациента подчеркивает значение ускоренного диагностического маршрута.

3. Идентичная блоковая программа в полных дозах привела в обоих наблюдениях к полному ответу после четырех блоков и сохранению полной ремиссии в течении 28 месяцев; у ВИЧ-позитивного пациента с сохранным иммунным статусом (CD4+ 904 кл/мкл, неопределяемая вирусная нагрузка) модификации тактики противоопухолевой терапии не потребовалось, что подтверждает положение о том, что прогноз лимфопролиферативного заболевания определяет степень иммуносупрессии, а не факт наличия у пациента ВИЧ-инфекции.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенное исследование демонстрирует сложную динамику изменений исходов лечения пациентов с лимфомой Беркитта за период 2001–2025 гг. Результаты исследования позволяют не только зафиксировать повышение показателей выживаемости, но и дифференцировать клиническую значимость сочетания персонализированных противоопухолевых терапевтических подходов и специфических противовирусных коррекций.

Декомпозиция факторов прогресса

Вклад общих онкологических стратегий. Сравнение исторической и современной когорт ВИЧ-негативных пациентов (группы 2 и 4) указывает на значительный прогресс, достигнутый за счет унификации и интенсификации протоколов: переход от режимов на основе CHOP к интенсивным режимам, специально разработанным для лечения лимфомы Беркитта (R-DA-EPOCH, R-NHL-BFM-90/ЛБ-М-04) сопровождался ростом частоты полных ремиссий с 46,9% до 87,5% и снижением риска смерти на 65% (HR = 2,85; p <0,001). Эти результаты согласуются с международными данными: в многоцентровом исследовании NCI (113 пациентов из 22 центров), получавших риск-адаптированный R-DA-EPOCH, 4-летняя бессобытийная выживаемость составила 84,5% независимо от ВИЧ-статуса [115], а крупные многоцентровые когорты подтверждают преимущество интенсивных режимов у взрослых [56; 72]. Отечественный опыт применения протокола ЛБ-М-04 (ПР 89%, 5-летняя ОВ 85% [1]) также подтверждает достижимость высоких показателей при использовании высокодозной терапии. Не менее важным оказалось развитие сопроводительной терапии: стандартное применение Г-КСФ, антимикробной и антимикотической профилактики, алгоритмов управления синдромом лизиса опухоли позволило снизить летальность, не связанную с прогрессированием лимфомы.

Качественный скачок благодаря целевым вмешательствам у ВИЧ-позитивных пациентов. Наиболее выраженная динамика результатов лечения получена в подгруппе ВИЧ-позитивных пациентов: снижение риска смерти на 68% (HR = 3,12; p <0,001) превысило «фоновый» онкологический прогресс. Исторически главным барьером эффективного лечения была не резистентность лимфомы, а непереносимость терапии: глубокий иммунодефицит (67,9% пациентов с CD4+ <200 кл/мкл) и оппортунистические инфекции делали невозможным проведение адекватной по дозам и срокам химиотерапии – 11 из 12 летальных исходов (91,7%) в группе 1 были обусловлены инфекциями. Переломным моментом стала реализация парадигмы «лечить оба заболевания – и ВИЧ-инфекцию, и лимфому – одновременно и агрессивно»: раннее назначение ИНИ-содержащей АРТ (сокращение времени до начала АРТ с 28,5 до 14,2 дня), отказ от прерывания АРТ в пользу замены схемы, универсальная профилактика Г-КСФ и расширенная противоинфекционная профилактика. Аналогичный подход лежит в основе международных рекомендаций по лечению лимфом у людей, живущих с ВИЧ [21; 66; 109].

Сопоставление с данными литературы

Достигнутые в современной когорте показатели (ПР 88,2%, 2-летняя ОВ 78,6% у ВИЧ-позитивных пациентов) сопоставимы с результатами ведущих зарубежных центров. В объединенном американо-британском анализе Alderuccio и соавт. (249 ВИЧ-позитивных пациентов с лимфомой Беркитта, 2008–2019 гг.) 3-летняя ОВ составила 66%, а ВИЧ-специфические показатели не были независимыми предикторами смерти при использовании интенсивных режимов [41]; в многоцентровой когорте Evens и соавт. (30 центров США, 641 пациент) лучшие результаты были связаны с применением ритуксимаба и лечением в академических центрах [72]. Анализ национальной онкологической базы данных США (NCDB) подтвердил сокращение разрыва в выживаемости между ВИЧ-позитивными и ВИЧ-негативными пациентами в эпоху современной АРТ [136]. В российской многоцентровой когорте ВИЧ-ассоциированных лимфом (n = 37, 10 центров) ключевыми

предикторами неблагоприятного исхода были поражение ЦНС (p = 0,0064) и отсутствие АРТ (p = 0,00016) [29], что полностью согласуется с нашими данными о значении поражения ЦНС (HR = 2,56) и контроля ВИЧ-инфекции.

Выявленное нами прогностическое значение глубины иммунодефицита (CD4+ <100 кл/мкл, HR = 2,93) согласуется с крупными когортными данными о роли CD4+ и вирусной нагрузки в исходах ВИЧ-ассоциированных опухолей [93] и объясняет, почему сам по себе ВИЧ-статус утратил прогностическое значение: при сохранном иммунитете и вирусологическом контроле ВИЧ-позитивный пациент переносит интенсивную терапию так же, как ВИЧ-негативный. Этот вывод подтверждается и нашим наблюдением сближения профилей токсичности (нейтропения IV степени 58% против 55%; агранулоцитоз 4,8 против 4,1 дня).

Прогностическая модель. Разработанная шкала BLPS-2020 концептуально близка к международному индексу BL-IPI [103], включающему возраст ≥ 40 лет, ECOG ≥ 2, ЛДГ > 3 × ВГН и поражение ЦНС, однако имеет два отличия: во-первых, в нашей выборке возраст не достиг независимой значимости, что может объясняться относительно молодым возрастом когорты; во-вторых, шкала дополнена ВИЧ-специфическим компонентом – уровнем CD4+ < 100 кл/мкл как иммунным модификатором терапевтической тактики вне балльной суммы, – что делает ее применимой в популяции ВИЧ-ассоциированных случаев. Дискриминационная способность модели (C-индекс 0,81) выше, чем у BL-IPI в валидационных когортах (0,64–0,73) [103], однако это преимущество требует осторожной интерпретации до проведения внешней валидации: модель построена и валидирована на одной выборке ограниченного объема.

EBV-статус. Частота EBV-позитивности в пилотной подгруппе (45,0% всего; 60,0% у ВИЧ-позитивных против 30,0% у ВИЧ-негативных) соответствует литературным данным о примерно 30% EBV-позитивных спорадических и 50–70% иммунодефицит-ассоциированных случаев лимфомы Беркитта [52; 79]. Молекулярные исследования показывают, что EBV-позитивная лимфома Беркитта характеризуется меньшим числом драйверных мутаций (в частности, TP53 и CCND3) и большей зависимостью от вирусных механизмов онкогенеза [79; 128], что делает EBV-

статус перспективным стратификационным маркером. Отсутствие значимого влияния EBV-статуса на выживаемость в нашей выборке согласуется с противоречивыми данными литературы и требует проверки на большем материале.

Смена структуры летальности как маркер успеха

Сдвиг доминирующей причины смерти от инфекционных осложнений (11 из 12 у ВИЧ-позитивных пациентов исторической когорты) к прогрессированию лимфомы (5 из 8 летальных исходов в объединённой современной когорте) является наиболее объективным маркером решения проблемы токсичности. Пациенты стали реже погибать от осложнений лечения; на первый план вышла проблема контроля над самой опухолью – типичная ситуация для современной онкогематологии. Резерв дальнейшего улучшения исходов лежит в плоскости преодоления первичной химиорезистентности: для рецидивных и рефрактерных форм лимфомы Беркитта изучаются CAR-T-клеточная терапия и биспецифические антитела [60; 128], а также таргетные подходы на основе молекулярного профиля опухоли [92; 106].

Смена клинической парадигмы

Полученные данные поддерживают смену клинической парадигмы в отношении ВИЧ-ассоциированной лимфомы Беркитта: этот диагноз более не должен ассоциироваться с фатальным прогнозом и служить основанием для паллиативной или деинтенсифицированной тактики. Напротив, он требует максимально активного подхода, идентичного таковому у ВИЧ-негативных пациентов: полнодозная интенсивная химиоиммунотерапия при беспрецедентном контроле инфекционных рисков и непрерывной АРТ. Условие успеха – междисциплинарная команда (гематолог, инфекционист, реаниматолог) и быстрая маршрутизация: сокращение срока от обращения до начала терапии с 28–38 до 14–17 дней имеет для опухоли со временем удвоения 24–48 часов самостоятельное прогностическое значение.

Наглядной иллюстрацией этого положения служат представленные в главе 6 клинические наблюдения: ВИЧ-негативный и ВИЧ-позитивный пациенты с лимфомой Беркитта высокого риска получили идентичную по структуре и дозам блоковую программу ЛБ-М-04 с одинаковым результатом – полным ответом после четырех блоков и достижением полной ремиссии. Сохранный иммунный статус ВИЧ-позитивного пациента (CD4+ 904 кл/мкл, неопределяемая вирусная нагрузка на фоне непрерывной АРТ) сделал излишней какую-либо модификацию тактики, а сама последовательность действий – от ускоренной верификации до полнодозной блоковой терапии – воспроизводит этапы разработанного алгоритма.

Ограничения исследования

Интерпретируя результаты, необходимо учитывать ограничения работы: (1) нерандомизированный одноцентровой дизайн с ретроспективным компонентом – вклад временного периода и интенсивности протоколов полностью неразделим; (2) малая численность современных групп (n = 16–17) и малое число летальных исходов в них (по 4) – оценки структуры летальности ориентировочны; (3) пилотный характер EBV-анализа (n = 20); (4) отсутствие внешней валидации шкалы BLPS-2020; (5) оценки выживаемости без прогрессирования в исторических группах основаны на ретроспективных данных о датах прогрессирования и менее надежны, чем оценки общей выживаемости. Перечисленные ограничения определяют направления дальнейших исследований: многоцентровая валидация шкалы, расширение EBV-типирования, изучение молекулярного профиля резистентных случаев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВИЧ-ассоциированная лимфома Беркитта на протяжении двух десятилетий оставалась одной из наиболее драматичных клинических ситуаций в онкогематологии: опухоль с самой высокой пролиферативной активностью развивалась у пациентов с глубоким иммунодефицитом, которым интенсивную химиотерапию либо не проводили из-за тяжести состояния, либо проводили в редуцированных дозах, что закономерно заканчивалось неудовлетворительными результатами. Между тем за этот же период произошли две параллельные революции – в лечении самой лимфомы Беркитта (появление высокоинтенсивных, но управляемых протоколов R-DA-EPOCH, R-NHL-BFM-90, ЛБ-М-04) и в ведении ВИЧ-инфекции (переход на схемы АРТ на основе ингибиторов интегразы с минимальным потенциалом лекарственных взаимодействий). Главный вопрос, сформировавший концепцию исследования, заключается в том, позволяет ли соединение этих двух достижений в рамках единой риск-адаптированной стратегии достичь у ВИЧ-позитивных пациентов результатов, сопоставимых с результатами у ВИЧ-негативных пациентов. Работы, направленные на сравнительный анализ обеих категорий в динамике двух терапевтических эпох в Российской Федерации, отсутствуют.

Для ответа на этот вопрос выполнено одноцентровое ретроспективно-проспективное сравнительное когортное исследование на базе ГБУЗ «МКНЦ имени А. С. Логинова» ДЗМ, проведенное на материале 25-летнего периода (2001–2025 гг.) и включившее 93 пациента с верифицированной лимфомой Беркитта. Данная когорта пациентов представляет собой уникальный по своему объему эмпирический материал, собранный в рамках одного медицинского центра по этой нозологии. Пациенты были разделены на четыре группы по ВИЧ-статусу и периоду установления диагноза: ВИЧ-позитивные (n = 28) и ВИЧ-негативные (n = 32) пациенты исторической когорты 2001–2019 гг., ВИЧ-позитивные (n = 17) и ВИЧ-негативные (n = 16) пациенты современной когорты 2020–2025 гг. Такой дизайн позволил раздельно оценить влияние ВИЧ-инфекции и эволюции лечебных подходов, используя парал-

лельную ВИЧ-негативную когорту как ориентир общего временного сдвига в онкогематологии. Ответ на терапию оценивался по критериям Cheson (2014), токсичность – по CTCAE v.5.0; выживаемость анализировалась методом Каплана–Мейера с одно- и многофакторной регрессией Кокса и бутстреп-валидацией прогностической модели. Медиана наблюдения составила 60 мес для исторической и 25 мес для современной когорты. Все пять задач исследования решены; полученные результаты могут быть обобщены следующим образом.

Клинико-лабораторная характеристика и EBV-статус (задача 1). Сравнительный анализ показал, что лимфома Беркитта у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов имеет единый агрессивный клинико-лабораторный фенотип. Во всех четырех группах преобладали распространенные стадии III–IV по Ann Arbor (от 68,8% до 82,4%), частота экстранодальных поражений превышала 80%, а повышение уровня лактатдегидрогеназы регистрировалось более чем у 90% пациентов; статистически значимых межгрупповых различий по этим параметрам не выявлено, что обеспечило корректность последующего сравнения лечебных подходов. Вместе с тем ВИЧ-ассоциированный вариант заболевания в исторической когорте демонстрировал отчетливые особенности, отражающие более агрессивный дебют на фоне неконтролируемого иммунодефицита: тенденцию к более частому поражению ЦНС (21,4% против 12,5%) и костного мозга (35,7% против 21,9%), значимо более высокий медианный уровень ЛДГ (578 Ед/л; $p < 0{,}001$). Показательно, что в современной ВИЧ-позитивной когорте медиана ЛДГ снизилась до 250 Ед/л ($p = 0{,}012$), а поражение ЦНС при диагностике стало редкостью (5,9%), что отражает более раннее выявление опухоли в условиях налаженной маршрутизации.

Впервые на российском материале выполнено определение EBV-статуса опухоли в соответствии с классификацией WHO-HAEM5 (2022). В пилотной подгруппе из 20 пациентов EBV-позитивный статус выявлен в 45,0% случаев с двукратным преобладанием у ВИЧ-позитивных пациентов (60,0% против 30,0%; $p = 0{,}37$), что соответствует литературным данным о роли иммунодефицита в реактивации вируса Эпштейна–Барр. Двухлетняя общая выживаемость EBV-позитивных и EBV-негативных пациентов оказалась сопоставимой (55,6% и 63,6%; $p > 0{,}05$): на

фоне современной интенсивной химиоиммунотерапии EBV-статус остается биологической характеристикой опухоли, но самостоятельного прогностического значения не имеет.

Эффективность и безопасность протоколов различной интенсивности, прогностические факторы и шкала BLPS-2020 (задача 2). Анализ применявшихся протоколов выявил главную причину неудовлетворительных исторических результатов у ВИЧ-позитивных пациентов: в 2001–2019 гг. 78,6% получали режимы низкой интенсивности R-CHOP/R-CHOEP, заведомо недостаточные для лечения лимфомы Беркитта, тогда как у ВИЧ-негативных пациентов того же периода высокоинтенсивные протоколы применялись уже в 78,1% случаев. Деинтенсификация, продиктованная опасением тяжелой токсичности на фоне иммунодефицита, позволяла достичь полную ремиссию лишь в 42,9% случаев с медианой общей выживаемости 12,8 мес. При этом исторический опыт подтверждал обоснованность опасений клиницистов в отношении токсичности: у ВИЧ-позитивных пациентов нейтропения IV степени развивалась более чем в 80% случаев, агранулоцитоз длился в среднем 9,5 ± 4,2 дня, фебрильная нейтропения регистрировалась у 71%, сепсис – у 46%, оппортунистические инфекции – у 32% пациентов, а инфекционные осложнения обусловили смерть 39% пациентов группы. Таким образом, исторически главным барьером на пути к излечению была не резистентность опухоли, а невозможность реализовать схему лечения с соблюдением терапевтических доз и регламентированных межкурсовых интервалов.

Многофакторный анализ в модели пропорциональных рисков Кокса выделил четыре независимых предиктора неблагоприятного исхода: IV стадию по Ann Arbor (HR = 2,84; p = 0,001), поражение ЦНС (HR = 2,56; p = 0,003), уровень ЛДГ более трех верхних границ нормы (HR = 2,21; p = 0,014) и глубокий иммунодефицит с уровнем CD4+ лимфоцитов менее 100 кл/мкл (HR = 2,93; p = 0,002). Принципиально важно, что сам по себе ВИЧ-статус независимого прогностического значения не имел (HR = 1,05; p = 0,812), как и возраст старше 40 лет (p = 0,158): прогноз определяет не факт ВИЧ-инфекции, а степень иммуносупрессии. На основе опухолевых факторов разработана прогностическая шкала BLPS-2020 (Burkitt Lymphoma

Prognostic Score), в которой баллы присвоены пропорционально величине регрессионных коэффициентов: IV стадия – 2 балла, поражение ЦНС – 2 балла, ЛДГ> 3 × ВГН – 1 балл (суммарный балл 0–5). Шкала стратифицирует пациентов на группы низкого (0–1 балл) и высокого (≥ 2 баллов) риска с 3-летней общей выживаемостью 89% и 31% соответственно (p <0,001); дискриминационная способность модели по С-индексу Харрелла составила 0,81 по балльной сумме и 0,71 при стратификации на две группы риска, а внутренняя бутстреп-валидация подтвердила устойчивость модели. Уровень CD4+ <100 кл/мкл сознательно вынесен за пределы балльной суммы и используется как иммунный модификатор терапевтической тактики, что делает шкалу применимой в смешанной популяции и отличает ее от международного индекса BL-IPI, не учитывающего иммунный статус пациента. Практическое значение шкалы состоит в возможности выбора протокола уже на этапе диагностики: пациентам низкого риска показана терапия R-DA-EPOCH, пациентам высокого риска – блоковые программы R-NHL-BFM-90/ЛБ-М-04 с усиленной профилактикой нейролейкемии.

Результаты лечения современной когорты в сравнении с исторической (задача 3). Внедрение с 2020 г. комплексной стратегии привело к кардинальному изменению лечебной практики: доля высокоинтенсивных протоколов у ВИЧ-позитивных пациентов увеличилась более чем в четыре раза – с 21,4% до 88,2% (p <0,001), у ВИЧ-негативных – с 78,1% до 93,8%, в результате чего был достигнут единый стандарт интенсивности терапии независимо от ВИЧ-статуса. Протокол R-DA-EPOCH применялся примерно у половины пациентов современных групп (47,1% и 50,0%), высокодозные блоковые режимы R-NHL-BFM-90/ЛБ-М-04 – более чем у 40%. Непосредственным результатом стал рост частоты полных ремиссий с 42,9% до 88,2% у ВИЧ-позитивных (p = 0,004) и с 46,9% до 87,5% у ВИЧ-негативных пациентов (p = 0,011); в объединенной когорте увеличение данного показателя отмечено с 45,0% до 87,9% (p <0,001), а доля пациентов без ответа на терапию сократилась более чем в четыре раза. Внутри каждого временного периода

различия по ВИЧ-статусу статистической значимости не достигли, при этом в современной когорте частота полных ремиссий у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов оказалась практически идентичной.

Важным и самостоятельным достижением работы стало то, что кратная интенсификация терапии не сопровождалась ростом токсичности. Частота нейтропении IV степени в современном периоде не увеличилась (58% у ВИЧ-позитивных и 55% у ВИЧ-негативных пациентов), а длительность агранулоцитоза сократилась вдвое – до 4,8 ± 2,1 и 4,1 ± 1,8 дня (p <0,001). У ВИЧ-позитивных пациентов частота фебрильной нейтропении снизилась с 71% до 24% (p = 0,002), сепсиса – с 46% до 12% (p = 0,023), оппортунистических инфекций – с 32% до 6% (p = 0,064), инвазивных микозов – с 21% до 6%, инфекционной летальности – с 39% до 12% (p = 0,088). Профили токсичности ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов современной когорты сблизились до клинически неразличимых значений: адекватный контроль ВИЧ-инфекции устранил «иммунологическую надбавку» к токсичности терапии.

Отдаленные результаты подтвердили и усилили закономерности, выявленные на этапе оценки непосредственной индивидуальной эффективности терапии. Риск смерти в современном периоде снизился на 68% у ВИЧ-позитивных пациентов (HR для исторической когорты относительно современной 3,12 [95% ДИ 2,14–4,55]; p <0,001) и на 65% у ВИЧ-негативных (HR = 2,85 [1,92–4,23]; p <0,001); 2-летняя общая выживаемость возросла с 36,4% до 78,6% и с 78,0% до 83,3% соответственно, медиана общей выживаемости в современных группах не достигнута. Кривые выживаемости современных ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов практически совпали (HR = 1,05; p = 0,812), а выживаемость ВИЧ-позитивных пациентов 2020-х годов оказалась не хуже выживаемости ВИЧ-негативных пациентов 2000–2010-х (HR = 1,32; p = 0,099). Аналогичная динамика получена для выживаемости без прогрессирования. Структура летальности претерпела качественный сдвиг: если в исторической ВИЧ-позитивной когорте 11 из 12 летальных исходов были обусловлены инфекционными осложнениями, то в современной

ВИЧ-позитивной группе инфекции стали причиной лишь 2 из 4 смертей, а в объединенной современной когорте ведущей причиной смерти стало прогрессирование лимфомы (5 из 8 летальных исходов). Данная динамика служит наиболее объективным критерием разрешения проблемы переносимости терапии: пациенты перестали погибать от осложнений лечения, не доживая до реализации противоопухолевого эффекта, и на первый план, как и в ВИЧ-негативной популяции, вышла проблема первичной химиорезистентности опухоли.

Связь иммунного статуса с течением заболевания (задача 4). Сопоставление ВИЧ-позитивных пациентов двух временных периодов зафиксировало кардинальное изменение «портрета» больного ВИЧ-ассоциированной лимфомой Беркитта. Медиана CD4+ лимфоцитов на момент диагностики лимфомы возросла более чем вдвое – со 136 до 280 кл/мкл ($p = 0,002$), доля пациентов с глубоким иммунодефицитом (CD4+ <200 кл/мкл) сократилась с 67,9% до 23,5% ($p = 0,006$), медиана вирусной нагрузки РНК ВИЧ снизилась на два порядка – с 40 444 до 440 копий/мл ($p <0,001$), а доля пациентов с неопределяемой вирусной нагрузкой выросла с 21,4% до 58,8% ($p = 0,023$). Примечательно, что доля пациентов, уже получавших АРТ к моменту диагностики лимфомы, в обеих когортах была одинаковой (53,6% и 52,9%): улучшение достигнуто не за счет расширения количества пациентов, получающих АРТ-терапию при выявлении ВИЧ-инфекции , а за счет качественного изменения самой терапии – перехода от ритонавир-усиленных ингибиторов протеазы (78,6% в исторической когорте, преимущественно лопинавир/ритонавир) к схемам на основе ингибиторов интегразы (70,6% на момент начала химиоиммунотерапии и 82,4% с учетом замен; препарат выбора – долутегравир). Установленная в многофакторной модели роль уровня CD4+ <100 кл/мкл как объективного независимого предиктора смерти ($HR = 2,93$), при одновременной утрате прогностического значения выявления ВИЧ-статуса, объясняет механизм наблюдаемого прогресса: при сохранном иммунитете и вирусологическом контроле ВИЧ-позитивный пациент переносит интенсивную терапию так же, как ВИЧ-негативный и имеет сопоставимые шансы на излечение.

Риск-адаптированный алгоритм лечения (задача 5). Обобщение подходов, эффективность которых доказана в сравнительном анализе, позволило сформулировать риск-адаптированный алгоритм из шести этапов. Первый этап – ускоренная диагностика и стадирование с целевым сроком от первичного обращения до начала терапии не более 14–17 дней; реорганизация маршрутизации в сотрудничестве с центрами по борьбе и профилактике СПИД позволили сократить у ВИЧ-позитивных пациентов медиану суммарного срока диагностики онкогематологического заболевания с 38 до 14 дней. Долю пациентов, начавших лечение в течение 14 дней, увеличить с 10,7% до 82,4% ($p < 0,001$), что для опухоли со временем удвоения 24–48 часов имеет самостоятельное прогностическое значение. Второй этап – стратификация по шкале BLPS-2020 с выбором R-DA-EPOCH для группы низкого риска и блоковых протоколов для группы высокого риска. Третий этап – иммунный модификатор: при CD4+ <100 кл/мкл предусмотрена ступенчатая интенсификация с циторедуктивной предфазой и эскалацией после восстановления CD4+ на фоне АРТ. Доказано то, что при CD4+ <50 кл/мкл необходима осторожность в отношении применения ритуксимаба. Однако, отмена моноклональных антител, либо редукция доз, только на основании ВИЧ-статуса недопустима. Четвертый этап – непрерывная АРТ на основе ингибиторов интегразы с заменой (а не отменой) схемы при риске лекарственных взаимодействий: время до начала АРТ сократилось вдвое (с 28,5 до 14,2 дня; $p < 0,001$), стратегия временной отмены АРТ (71,4%) уступила место замене схемы (76,5%; $p < 0,001$), а частота вынужденной коррекции доз цитостатиков снизилась с 64,3% до 35,3%. Пятый этап – упреждающая инфекционную токсичность сопроводительная терапия: универсальная первичная профилактика Г-КСФ (охват вырос с 56–57% до 100%), регулярная фторхинолоновая и расширенная антимикотическая профилактика (с 25–39% до 81–82%), обязательная профилактика пневмоцистной пневмонии у ВИЧ-позитивных пациентов и скрининг оппортунистических инфекций до первого цикла; совокупным эффектом стало сокращение длительности госпитализации на 35–40% ($p = 0,004$). Шестой этап – структурированный мониторинг иммунного статуса, вирусной нагрузки и гемограммы с оценкой ответа по критериям Cheson (2014).

Валидность алгоритма проиллюстрирована двумя клиническими наблюдениями – ВИЧ-негативного и ВИЧ-позитивного пациентов с лимфомой Беркитта высокого риска и массивным экстранодальным поражением. Оба пациента получили идентичную по структуре и дозовой интенсивности блоковую программу ЛБ-М-04 с одинаковым результатом: полный ответ после четырех блоков и сохранение полной ремиссии в течение 28 месяцев. У ВИЧ-позитивного пациента с сохранным иммунным статусом (CD4+ 904 кл/мкл, неопределяемая вирусная нагрузка на фоне непрерывной АРТ) не потребовалось ни редукции доз, ни модификации тактики противоопухолевой и АРТ-терапии, что свидетельствует о воспроизводимости когортных данных в индивидуальной клинической практике.

Интегральная интерпретация полученных данных позволяет провести декомпозицию факторов прогресса. Снижение риска смерти на 65% в ВИЧ-негативной когорте отражает «фоновый» вклад общих онкологических стратегий – интенсификации протоколов и совершенствования сопроводительной терапии. Снижение риска смерти на 68% у ВИЧ-позитивных пациентов при исходно значительно худшей стартовой позиции (2-летняя ОВ 36,4% против 78,0%) означает, что помимо общего прогресса реализован дополнительный, специфический для ВИЧ-инфекции резерв, связанный с парадигмой «лечить оба заболевания – и ВИЧ-инфекцию, и лимфому – одновременно и агрессивно». Достигнутые показатели (частота полных ремиссий 88,2%, 2-летняя ОВ 78,6% у ВИЧ-позитивных пациентов) сопоставимы с результатами ведущих зарубежных центров и превосходят данные наиболее крупной отечественной многоцентровой когорты ВИЧ-ассоциированной лимфомы Беркитта (1-летняя ОВ 64%).

Теоретическая значимость работы состоит в углублении представлений о патофизиологии ВИЧ-ассоциированной лимфомы Беркитта: эффективный контроль ВИЧ-инфекции нивелирует специфические иммунодефицит-ассоциированные характеристики заболевания – как биологические (частота поражения ЦНС и костного мозга, уровень ЛДГ, доля EBV-ассоциированных форм), так и клинические (переносимость терапии, структура летальности). Практическая значимость реализована во внедрении результатов в работу отделения гематологии и химиотерапии

гемобластозов МКНЦ имени А. С. Логинова, в учебный процесс подготовки ординаторов и аспирантов, а также во включении положений работы в клинические рекомендации по ВИЧ-инфекции у взрослых (2024, раздел 7.9 «ВИЧ-ассоциированные лимфомы») и в Национальное руководство по ВИЧ-инфекции под редакцией академика РАН В. В. Покровского (3-е издание, 2026).

Интерпретируя результаты, необходимо учитывать ограничения исследования. Нерандомизированный одноцентровой дизайн с ретроспективным компонентом не позволяет полностью разделить вклад временного периода, интенсивности протоколов и отдельных элементов комплексной стратегии; именно поэтому параллельная ВИЧ-негативная когорта используется как ориентир общего временного сдвига. Малая численность современных групп (n = 16–17) и малое число летальных исходов в них (по 4) ограничивают статистическую мощность: отсутствие значимых различий между современными ВИЧ-позитивными и ВИЧ-негативными пациентами не равнозначно доказательству эквивалентности исходов. Анализ EBV-статуса выполнен в пилотной подгруппе из 20 пациентов. Шкала BLPS-2020 построена и валидирована на одной выборке ограниченного объема, внешняя валидация не проводилась. Оценки выживаемости без прогрессирования в исторических группах основаны на ретроспективных данных и менее надежны, чем оценки общей выживаемости.

Перечисленные ограничения определяют направления дальнейших исследований: внешнюю многоцентровую валидацию шкалы BLPS-2020 с уточнением весовых коэффициентов и проверкой значимости возраста; расширение EBV-типирования и молекулярного профилирования опухоли для выделения подгрупп с различной чувствительностью к терапии; изучение CAR-T-клеточной терапии, биспецифических антител и таргетных подходов у пациентов с рефрактерным течением, поскольку именно прогрессирование лимфомы стало ведущей причиной смерти в современной когорте; проспективную оценку организационной модели ускоренной маршрутизации с участием центров СПИД в других регионах Российской Федерации.

Совокупность полученных данных обосновывает главный вывод работы: в современную эпоху лимфома Беркитта у ВИЧ-позитивного пациента является потенциально излечимым заболеванием, а сам диагноз ВИЧ-инфекции более не должен ассоциироваться с фатальным прогнозом и служить основанием для паллиативной или деинтенсифицированной тактики. Напротив, он требует максимально активного подхода, идентичного таковому у ВИЧ-негативных пациентов: полнодозной интенсивной химиоиммунотерапии, выбранной с учетом опухолевого риска по шкале BLPS-2020, при непрерывной АРТ на основе ингибиторов интегразы, упреждающей сопроводительной терапии и беспрецедентном контроле инфекционных рисков. Прогноз определяется не фактом ВИЧ-инфекции, а глубиной иммунодефицита, распространенностью опухолевого процесса и, главное, возможностью быстрой верификации диагноза и проведения стандартной интенсивной терапии в условиях специализированного многопрофильного стационара силами междисциплинарной команды гематолога, инфекциониста и реаниматолога. Реализация этого подхода в виде риск-адаптированного алгоритма лечения позволила нивелировать различия в эффективности терапии между ВИЧ-позитивными и ВИЧ-негативными пациентами и перевести проблему ВИЧ-ассоциированной лимфомы Беркитта из категории нерешенных в категорию решаемых стандартными средствами современной онкогематологии.

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 выживаемость.

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 Г-КСФ 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 – расбуриказа.

1.5. При верификации диагноза рекомендуется стандартное определение EBV-статуса опухоли (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 только на основании 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 установления 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 ко-тримоксазолом (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: пациентам низкого риска (0–1 балл) – терапия R-DA-EPOCH, пациентам высокого риска ($\geq$ 2 баллов) – блоковые протоколы (R-NHL-BFM-90/ЛБ-М-04) с наиболее интенсивным мониторингом и агрессивной сопроводительной терапией; у пациентов с CD4+ < 100 кл/мкл – ступенчатая интенсификация терапии, при CD4+ < 50 кл/мкл – осторожность в отношении применения ритуксимаба.

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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АРТ – антиретровирусная терапия

БСВ – бессобытийная выживаемость

ВБП – выживаемость без прогрессирования

ВГН – верхняя граница нормы

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВН – вирусная нагрузка

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ДВККЛ – диффузная В-крупноклеточная лимфома

ДИ – доверительный интервал

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИГХ – иммуногистохимическое исследование

ИНИ (INSTI) – ингибитор интегразы

ИП – ингибитор протеазы

КМ – костный мозг

КТ – компьютерная томография

ЛБ – лимфома Беркитта

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ЛЖВ – люди, живущие с ВИЧ

МРТ – магнитно-резонансная томография

НИОТ (NRTI) – нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

НХЛ – неходжкинская лимфома

ОВ – общая выживаемость

ОО – общий ответ (полная + частичная ремиссия)

ПЗ – прогрессирование заболевания

ПР – полная ремиссия

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией

СЗ – стабилизация заболевания

СЛО – синдром лизиса опухоли

СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита

ФН – фебрильная нейтропения

ХИТ – химиоиммунотерапия

ХТ – химиотерапия

ЦМВ – цитомегаловирус

ЦНС – центральная нервная система

ЧР – частичная ремиссия

ANOVA – analysis of variance (дисперсионный анализ)

ATV/r – атазанавир, усиленный ритонавиром

BL-IPI – Burkitt Lymphoma International Prognostic Index (международный прогностический индекс при лимфоме Беркитта)

BLPS – Burkitt Lymphoma Prognostic Score (прогностическая шкала при лимфоме Беркитта)

CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events (критерии оценки нежелательных явлений)

DRV/c – дарунавир, усиленный кобицистатом

DTG – долутегравир

EBER – EBV-encoded small RNA (малые РНК, кодируемые вирусом Эпштейна–Барр)

EBV – вирус Эпштейна–Барр

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group (шкала функционального статуса)

EVG/c – элвитегравир, усиленный кобицистатом

FISH – fluorescence in situ hybridization (флуоресцентная гибридизация in situ)

Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

HGBL – high-grade B-cell lymphoma (В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности)

HHV-8 – герпесвирус человека 8-го типа

HR – hazard ratio (отношение рисков)

ICC – International Consensus Classification (Международная консенсусная классификация, 2022)

IPI – International Prognostic Index (международный прогностический индекс)

LPV/r – лопинавир, усиленный ритонавиром

WHO-HAEM5 – классификация опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ, 5-я редакция

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Барях, Е. А. Двенадцатилетний опыт терапии лимфомы Беркитта по протоколу ЛБ-М-04 / Е. А. Барях, Н. Г. Тюрина, В. И. Воробьев [и др.] // Терапевтический архив. – 2015. – Т. 87, № 7. – С. 4–14. – DOI: 10.17116/terarkh20158774-14.
2. Валиев, Т. Т. Лимфома Беркитта у детей: 30 лет терапии / Т. Т. Валиев // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99, № 4. – С. 35–42.
3. Валиев, Т. Т. Острый миелоидный лейкоз как вторая опухоль у больного лимфомой Беркитта: обзор литературы и клиническое наблюдение / Т. Т. Валиев, Т. Ю. Павлова, А. М. Ковригина [и др.] // Клиническая онкогематология. – 2021. – Т. 14, № 2. – С. 167–172. – DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-167-172.
4. Валиев, Т. Т. Опыт лечения рецидивов лимфомы Беркитта с применением таргетных препаратов и аутологичной/аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / Т. Т. Валиев, А. А. Хачатрян, С. В. Горячева [и др.] // Онкогематология. – 2024. – Т. 19, № 1. – С. 40–50. – DOI: 10.17650/1818-8346-2024-19-1-40-50.
5. ВИЧ-инфекция: информационный бюллетень № 48 / Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом. – М., 2024. – 82 с. – URL: http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2024/11/hiv-infection-info-bulletin-48.pdf (дата обращения: 13.05.2026).
6. Гончарова, Е. В. Вирус Эпштейна–Барр в России: инфицированность населения и анализ вариантов гена LMP1 у больных ВЭБ-ассоциированными патологиями и здоровых лиц / Е. В. Гончарова, Н. Б. Сенюта, К. В. Смирнова [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2015. – Т. 60, № 2. – С. 11–17.
7. Гурцевич, В. Э. Вирус Эпштейна–Барр (Orthoherpesviridae : Lymphocryptovirus) у этносов России : распространенность типов ВЭБ, вари-

анты гена LMP1 и злокачественные опухоли / В. Э. Гурцевич, А. К. Лубенская, Н. Б. Сенюта [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2024. – Т. 69, № 1. – С. 56–64. – DOI: 10.36233/0507-4088-214.

8. Гурцевич, В. Э. Полиморфизм онкогена LMP1 вируса Эпштейна–Барр в двух этнических группах России, татар и славян, и его влияние на развитие некоторых злокачественных опухолей / В. Э. Гурцевич, К. В. Смирнова, И. В. Ботезату [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2020. – Т. 10, № 2. – С. 347–358. – DOI: 10.15789/2220-7619-EBV-1162.
9. Диагностика и лечение инвазивных микозов в гематологии и трансплантации костного мозга / НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России. – СПб., 2024. – URL: https://fdbmtspb.com/wp-content/uploads/2024/07/Kniga-diagnostika-i-lechenie-im-v-gematologii-i-tgsk-2024.pdf (дата обращения: 13.06.2026).
10. Дудина, Г. А. ВИЧ-ассоциированные лимфомы / Г. А. Дудина, Ч. К. Мабудзаде, А. А. Оганнисян [и др.] // Креативная хирургия и онкология. – 2022. – Т. 12, № 4. – С. 320–327. – DOI: 10.24060/2076-3093-2022-12-4-320-327.
11. Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии: Российские рекомендации / под ред. Н. Н. Климко. – 2-е изд., доп. и перераб. – М.: Фармтек, 2015. – 96 с.
12. Климко, Н. Н. Микозы: диагностика и лечение: руководство для врачей / Н. Н. Климко. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Фармтек, 2017. – 272 с.
13. Клинические рекомендации. Агрессивные нефолликулярные лимфомы – диффузная В-крупноклеточная лимфома, В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности с перестройкой генов c-MYC и BCL2/BCL6, первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, медиастинальная лимфома серой зоны, лимфома Беркитта, плазмобластная лимфома. – М.: Минздрав России, 2024. – URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_494865/ (дата обращения: 23.08.2026).

14. Клинические рекомендации. ВИЧ-инфекция у взрослых. – М.: Минздрав России, 2024. – URL: https://diseases.medelement.com/disease/вич-инфекция-у-взрослых-кп-рф-2024/18103 (дата обращения: 11.04.2026).
15. Коркина, Ю. С. Современные тенденции в лечении агрессивных В-клеточных лимфом у детей / Ю. С. Коркина, Т. Т. Валиев // Онкогематология. – 2021. – Т. 16, № 2. – С. 21–27. – DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-2-21-27.
16. Ладная, Н. Н. Эпидемическая ситуация по инфекции, вызываемой ВИЧ, в России в 2024 г. / Н. Н. Ладная, В. В. Покровский // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2025. – Т. 15, № 3. – С. 13–18. – DOI: 10.18565/epidem.2025.15.3.13-18.
17. Ладная, Н. Н. Распространение инфекции, вызываемой вирусом иммунного дефицита человека, на территориях Российской Федерации в 2021 г. / Н. Н. Ладная, В. В. Покровский, Е. В. Соколова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2022. – Т. 12, № 3. – С. 12–18. – DOI: 10.18565/epidem.2022.12.3.12-8.
18. Лейгтон, Р. А. Плазмоклеточные опухоли у ВИЧ-инфицированных пациентов (обзор литературы и собственные наблюдения) / Р. А. Лейгтон, А. В. Пивник, Е. П. Сергеева [и др.] // Клиническая онкогематология. – 2017. – Т. 10, № 4. – С. 464–470. – DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-464-470.
19. Лимфопролиферативные заболевания: клинические рекомендации / Ассоциация онкологов России. – М., 2014. – URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/limfoproliferaivnye-zabolevaniya.pdf (дата обращения: 10.03.2026).
20. Матинян, Н. В. Синдром острого лизиса опухоли: современное состояние проблемы / Н. В. Матинян, Т. Т. Валиев, Л. А. Мартынов [и др.] // Онкогематология. – 2022. – Т. 17, № 4. – С. 185–195. – DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-185-195.
21. Онкологические заболевания при ВИЧ. Вопросы противоопухолевого лекарственного лечения / под ред. А. Д. Каприна. – Обнинск: ФГБУ «ВНИИГМИ-

МЦД», 2024. – URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2025/03/rukovodstvo-po-vich-zno-31-10-2024.pdf (дата обращения: 13.08.2026).

22. Пивник, А. В. Лимфома Ходжкина у ВИЧ-инфицированных пациентов / А. В. Пивник, А. М. Вукович, Н. В. Кремнева [и др.] // Клиническая онкогематология. – 2021. – Т. 14, № 1. – С. 63–68. – DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-63-68.
23. Пивник, А. В. Лимфомы у ВИЧ-инфицированных больных: обзор литературы / А. В. Пивник, М. В. Туманова, Н. В. Серегин [и др.] // Клиническая онкогематология. – 2014. – Т. 7, № 3. – С. 264–277. – DOI: 10.21320/2500-2139-2014-7-3-264-277.
24. Пивник, А. В. Анализ стационарной помощи инфицированным ВИЧ больным злокачественными лимфомами и гепатитами за 5 лет (2011–2015 гг.) в МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ / А. В. Пивник, М. В. Туманова, А. В. Чистякова [и др.] // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89, № 7. – С. 105–111. – DOI: 10.17116/terarkh2017897105-111.
25. Покровский, В. В. Вирус иммунодефицита человека в Российской Федерации в 2023 г. / В. В. Покровский, Н. Н. Ладная // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2024. – Т. 14, № 3. – С. 21–29. – DOI: 10.18565/epidem.2024.14.3.21-9.
26. Попова, М. О. LY-04. Проспективное исследование: аутологичная трансплантация гемопоэтических клеток у пациентов с лимфомами на фоне ВИЧ-инфекции / М. О. Попова, Ю. А. Рогачева, А. М. Чекалов [и др.] // Клеточная терапия и трансплантация. – 2022. – Т. 11, № 3.
27. Попова, М. О. Генная клеточная терапия ВИЧ и злокачественных заболеваний (обзор) / М. О. Попова, О. Е. Розанова, Л. С. Зубаровская [и др.] // Журнал инфектологии. – 2017. – Т. 9, № 1. – С. 31–39. – DOI: 10.22625/2072-6732-2017-9-1-31-39.
28. Попова, М. О. Плазмобластная лимфома у пациентов с ВИЧ-инфекцией: обзор литературы и результаты Российского многоцентрового ретроспективного исследования / М. О. Попова, И. В. Цыганков, Я. В. Гудожникова [и др.]

// Клиническая онкогематология. – 2022. – Т. 15, № 1. – С. 28–41. – DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-1-28-41.

29. Попова, М. О. Лимфома Беркитта у пациентов с ВИЧ-инфекцией: результаты российского многоцентрового исследования / М. О. Попова, А. М. Чекалов, И. В. Цыганков [и др.] // Вопросы онкологии. – 2022. – Т. 68, № 6. – С. 786–796. – DOI: 10.37469/0507-3758-2022-68-6-786-796.
30. Раджабова, Г. А. Лимфома Беркитта с поражением сердца: особенности диагностики, лечения и катамнестического наблюдения / Г. А. Раджабова, И. В. Осипова, Т. Т. Валиев [и др.] // Онкогематология. – 2025. – Т. 20, № 1. – С. 88–94. – DOI: 10.17650/1818-8346-2025-20-1-88-94.
31. Сакаева, Д. Д. Практические рекомендации по диагностике и лечению фебрильной нейтропении / Д. Д. Сакаева, К. Е. Борисов, И. С. Булавина [и др.] // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. – 2022. – Т. 12, № 3s2. – С. 55–63. – DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-55-63.
32. Сакаева, Д. Д. Практические рекомендации по лечению инфекционных осложнений фебрильной нейтропении и назначению колониестимулирующих факторов у онкологических больных / Д. Д. Сакаева, Р. В. Орлова, М. М. Шабаева // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. – 2018. – Т. 8, № 3s2. – С. 521–530.
33. Хланта, Д. А. Современные представления о вирусе Эпштейна–Барр / Д. А. Хланта, Н. А. Хланта, Т. Г. Федоскова [и др.] // Russian Medical Inquiry. – 2020. – Т. 4, № 3. – С. 148–154. – DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-3-148-154.
34. Чекалов, А. М. Эпидемиология и результаты терапии первой линии ВИЧ-ассоциированной лимфомы Ходжкина / А. М. Чекалов [и др.] // Учёные записки ПСПбГМУ им. И. П. Павлова. – 2022. – Т. 29, № 3. – С. 65–73. – DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-65-73.
35. Шарлай, А. С. Усовершенствованный алгоритм генетической диагностики агрессивных В-клеточных лимфом в детской онкогематологии : опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева / А. С. Шарлай, Е. В. Волчков, Д. С. Абрамов

[и др.] // Архив патологии. – 2026. – Т. 88, № 1. – С. 5–10. – DOI: 10.17116/patol2026880115.

36. Шестакова, И. В. Роль вируса Эпштейна–Барр в онкогенезе / И. В. Шестакова, Н. Д. Ющук // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. – 2014. – Т. 22, № 3. – С. 75–86.

37. Шульц, К. В. Некоторые эпидемиологические особенности ВИЧ-инфекции на современном этапе на территории Российской Федерации / К. В. Шульц, С. В. Широкоступ, Н. В. Лукьяненко // Медицина. – 2023. – Т. 11, № 3. – С. 76–90. – DOI: 10.29234/2308-9113-2023-11-3-76-90.

38. Яшин, С. С. Патогенетические особенности лимфомы Беркитта : обзор литературы / С. С. Яшин, М. В. Меликджанян, Ю. Р. Юнусова [и др.] // Вятский медицинский вестник. – 2024. – № 1 (81). – С. 87–90. – DOI: 10.24412/2220-7880-2024-1-87-90.

39. Alaggio, R. Correction: The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumor's: Lymphoid Neoplasms / R. Alaggio, C. Amador, I. Anagnostopoulos [et al.] // Leukemia. – 2023. – Vol. 37, No. 9. – P. 1944–1951. – DOI: 10.1038/s41375-023-01962-5.

40. Alaggio, R. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours : Lymphoid Neoplasms / R. Alaggio, C. Amador, I. Anagnostopoulos [et al.] // Leukemia. – 2022. – Vol. 36, No. 7. – P. 1720–1748. – DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2.

41. Alderuccio, J. P. HIV-associated Burkitt lymphoma: outcomes from a US-UK collaborative analysis / J. P. Alderuccio, A. J. Olszewski, A. M. Evens [et al.] // Blood Advances. – 2021. – Vol. 5, No. 14. – P. 2852–2862. – DOI: 10.1182/bloodadvances.2021004458.

42. Ambrosioni, J. Major revision version 12.0 of the European AIDS Clinical Society guidelines 2023 / J. Ambrosioni, L. Levi, J. Alagaratnam [et al.] // HIV Medicine. – 2023. – Vol. 24, No. 11. – P. 1126–1136. – DOI: 10.1111/hiv.13542.

43. Anagnostopoulos, I. Burkitt Lymphoma – A Guide to Biological Features, Diagnosis and Differential Diagnosis / I. Anagnostopoulos, A. Zamò, H. Horn [et al.] // Cancers. – 2026. – Vol. 18, No. 4. – Art. 579. – DOI: 10.3390/cancers18040579.
44. Barré-Sinoussi, F. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS) / F. Barré-Sinoussi, J. C. Chermann, F. Rey [et al.] // Science. – 1983. – Vol. 220, No. 4599. – P. 868–871. – DOI: 10.1126/science.6189183.
45. Bohlius, J. Prognosis of HIV-associated non-Hodgkin lymphoma in patients starting combination antiretroviral therapy / J. Bohlius, K. Schmidlin, D. Costagliola [et al.] // AIDS. – 2019. – Vol. 33, No. 3. – P. 477–488. – DOI: 10.1097/QAD.0000000000002088.
46. Bower, M. The biology of HIV-associated lymphomas / M. Bower // British Journal of Cancer. – 1992. – Vol. 65, No. 6. – P. 847–850. – DOI: 10.1038/bjc.1992.289.
47. Burkhardt, B. Clinical relevance of molecular characteristics in Burkitt lymphoma differs according to age / B. Burkhardt, U. Michgehl, J. Rohde [et al.] // Nature Communications. – 2022. – Vol. 13. – Art. 3881. – DOI: 10.1038/s41467-022-31355-8.
48. Burkitt, D. A sarcoma involving the jaws in African children / D. Burkitt // British Journal of Surgery. – 1958. – Vol. 46, No. 197. – P. 218–223. – DOI: 10.1002/bjs.18004619704.
49. Burracchi, S. Burkitt Lymphoma–A Guide to Biological Features, Diagnosis and Clinical Management / S. Burracchi [et al.] // Cancers. – 2026. – URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12938643/ (accessed: 10.03.2026).
50. Campo, E. Correction to: The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee / E. Campo, E. S. Jaffe, J. R. Cook [et al.] // Blood. – 2023. – Vol. 141, No. 4. – P. 437. – DOI: 10.1182/blood.2022019016.
51. Campo, E. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee / E. Campo, E. S. Jaffe,

J. R. Cook [et al.] // Blood. – 2022. – Vol. 140, No. 11. – P. 1229–1253. – DOI: 10.1182/blood.2022015851.

52. Carbone, A. Hematologic cancers in individuals infected by HIV / A. Carbone, E. Vaccher, A. Gloghini // Blood. – 2022. – Vol. 139, No. 7. – P. 995–1012. – DOI: 10.1182/blood.2020005469.
53. Carbone, P. P. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification / P. P. Carbone, H. S. Kaplan, K. Musshoff [et al.] // Cancer Research. – 1971. – Vol. 31, No. 11. – P. 1860–1861.
54. Carr, R. The role of FDG-PET in the staging and management of Burkitt lymphoma / R. Carr, S. Fanti, D. Paez [et al.] // Leukemia & Lymphoma. – 2014. – Vol. 55, No. 10. – P. 2222–2228.
55. Cesarman, E. Kaposi sarcoma herpesvirus-associated diseases / E. Cesarman, B. Damania, S. E. Krown [et al.] // Blood. – 2022. – Vol. 139, No. 7. – P. 1013–1025. – DOI: 10.1182/blood.2020009628.
56. Chamuleau, M. E. D. R-CODOX-M/R-IVAC versus DA-EPOCH-R in patients with newly diagnosed Burkitt lymphoma (HOVON/SAKK): final results of a multicentre, phase 3, open-label, randomised trial / M. E. D. Chamuleau, F. Stenner, D. A. Chitu [et al.] // Lancet Haematology. – 2023. – Vol. 10, No. 12. – P. e966–e975. – DOI: 10.1016/S2352-3026(23)00279-X.
57. Cheson, B. D. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: The Lugano classification / B. D. Cheson, R. I. Fisher, S. F. Barrington [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2014. – Vol. 32, No. 27. – P. 3059–3068. – DOI: 10.1200/JCO.2013.54.8800.
58. Coghill, A. E. Elevated cancer-specific mortality among HIV-infected patients in the United States / A. E. Coghill, M. S. Shiels, G. Suneja [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2015. – Vol. 33, No. 21. – P. 2376–2383. – DOI: 10.1200/JCO.2014.59.5967.
59. Corado, K. C. Drug-drug interactions in HIV-infected patients receiving antiretroviral and anticancer therapies / K. C. Corado [et al.] // Expert Opinion on Drug

Metabolism & Toxicology. – 2025. – Vol. 21, No. 1. – P. 15–27. – DOI: 10.1080/17425255.2024.2408004.

60. Crombie, J. The treatment of Burkitt lymphoma in adults / J. Crombie, A. LaCasce // Blood. – 2021. – Vol. 137, No. 6. – P. 743–750. – DOI: 10.1182/blood.2019004099.

61. Côté, T. R. Non-Hodgkin's lymphoma among people with AIDS: incidence, presentation and public health burden / T. R. Côté, R. J. Biggar, P. S. Rosenberg [et al.] // International Journal of Cancer. – 1997. – Vol. 73, No. 5. – P. 645–650. – DOI: 10.1002/(SICI)1097-0215(19971127)73:5<645: AID-IJC4>3.0.CO;2-X.

62. Dalla-Favera, R. Human c-myc onc gene is located on the region of chromosome 8 that is translocated in Burkitt lymphoma cells / R. Dalla-Favera, M. Bregni, J. Erikson [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA. – 1982. – Vol. 79, No. 24. – P. 7824–7827. – DOI: 10.1073/pnas.79.24.7824.

63. Damania, B. Epstein-Barr virus: Biology and clinical disease / B. Damania, S. C. Kenney, N. Raab-Traub // Cell. – 2022. – Vol. 185, No. 20. – P. 3652–3670. – DOI: 10.1016/j. cell.2022.08.026.

64. Della Rocca, A. M. Chemotherapy Treatments for Burkitt Lymphoma: Systematic Review of Interventional Studies / A. M. Della Rocca, L. P. Leonart, V. L. Ferreira [et al.] // Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia. – 2021. – Vol. 21, No. 8. – P. 514–525. – DOI: 10.1016/j. clml.2021.03.012.

65. Ding, X. Diagnostic value of EBV-DNA in CSF for PCNSL in AIDS patients with focal brain lesions: A meta-analysis of diagnostic test / X. Ding, T. Liang, B. Liang [et al.] // Medicine. – 2022. – Vol. 101, No. 48. – P. e31793. – DOI: 10.1097/MD.0000000000031793.

66. Dittus, C. Bortezomib in combination with dose-adjusted EPOCH (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, and doxorubicin) induces long-term survival in patients with plasmablastic lymphoma: a retrospective analysis / C. Dittus, N. Grover, S. Ellsworth [et al.] // Leukemia & Lymphoma. – 2018. – Vol. 59, No. 9. – P. 2121–2127. – DOI: 10.1080/10428194.2017.1416365.

67. Dunleavy, K. Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma / K. Dunleavy, S. Pittaluga, J. A. Shovlin [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2013. – Vol. 369, No. 20. – P. 1915–1925. – DOI: 10.1056/NEJMoa1308392.

68. Duwal, S. The HIV epidemic in eastern Europe and central Asia in difficult times / S. Duwal [et al.] // Journal of the International AIDS Society. – 2024. – URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11255029/ (accessed: 10.03.2026).

69. Epeldegui, M. The Role of Microbial Translocation and Immune Activation in AIDS-Associated Non-Hodgkin Lymphoma Pathogenesis: What Have We Learned? / M. Epeldegui, S. K. Hussain // Critical Reviews in Immunology. – 2020. – Vol. 40, No. 1. – P. 41–51. – DOI: 10.1615/CritRevImmunol.2020033319.

70. Epstein, M. A. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma / M. A. Epstein, B. G. Achong, Y. M. Barr // Lancet. – 1964. – Vol. 283, No. 7335. – P. 702–703. – DOI: 10.1016/S0140-6736(64)91524-7.

71. European AIDS Clinical Society. EACS Guidelines. Version 12.0. – Brussels: EACS, 2023. – URL: https://www.eacsociety.org/media/guidelines-12.0_ru.pdf (accessed: 18.05.2026).

72. Evens, A. M. Burkitt lymphoma in the modern era: real-world outcomes and prognostication across 30 US cancer centers / A. M. Evens, A. Danilov, D. Jagadeesh [et al.] // Blood. – 2021. – Vol. 137, No. 3. – P. 374–386. – DOI: 10.1182/blood.2020006926.

73. Fang, H. Burkitt lymphoma / H. Fang, W. Wang, L. J. Medeiros // Human Pathology. – 2025. – Vol. 156. – Art. 105703. – DOI: 10.1016/j. humpath.2024.105703.

74. Gallo, R. C. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS / R. C. Gallo, S. Z. Salahuddin, M. Popovic [et al.] // Science. – 1984. – Vol. 224, No. 4648. – P. 500–503. – DOI: 10.1126/science.6200936.

75. Gandhi, R. T. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2022 recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel / R. T. Gandhi, R. Bedimo, J. F. Hoy [et al.] // JAMA. – 2023. – Vol. 329, No. 1. – P. 63–84. – DOI: 10.1001/jama.2022.22246.

76. Gandhi, R. T. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV in adults: 2024 recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel / R. T. Gandhi, R. J. Landovitz, P. E. Sax [et al.] // JAMA. – 2025. – Vol. 333, No. 7. – P. 609–628. – DOI: 10.1001/jama.2024.24543.

77. Glaser, S. Subtyping Burkitt lymphoma by DNA methylation / S. Glaser, R. Wagener, H. Kretzmer [et al.] // Genes, Chromosomes & Cancer. – 2025. – Vol. 64. – Art. e70042. – DOI: 10.1002/gcc.70042.

78. Gopal, S. HIV-associated lymphomas in the era of combination antiretroviral therapy: The North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design / S. Gopal, C. J. Achenbach, E. L. Yanik [et al.] // Cancer. – 2018. – Vol. 124, No. 24. – P. 4730–4740.

79. Grande, B. M. Genome-wide discovery of somatic coding and noncoding mutations in pediatric endemic and sporadic Burkitt lymphoma / B. M. Grande, D. S. Gerhard, A. Jiang [et al.] // Blood. – 2019. – Vol. 133, No. 12. – P. 1313–1324. – DOI: 10.1182/blood-2018-09-871418.

80. Gyawali, B. White blood cell growth factors: ASCO guideline update / B. Gyawali, K. Bohlke, J. K. Dickter [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2026. – DOI: 10.1200/JCO-25-02938.

81. Haas, C. B. Cancer Incidence and Trends in US Adults with HIV / C. B. Haas, J. K. McGee-Avila, Q. Luo [et al.] // JAMA Oncology. – 2025. – Vol. 11, No. 8. – P. 855–863. – DOI: 10.1001/jamaoncol.2025.1589.

82. Hertzberg, M. DA-EPOCH-R in Burkitt lymphoma: is it enough for high-risk disease? / M. Hertzberg, D. J. L. Joske, M. K. Gandhi // Journal of Clinical Oncology. – 2020. – Vol. 38, No. 31. – P. 3722–3723. – DOI: 10.1200/JCO.20.01850.

83. Howard, S. C. Tumour lysis syndrome / S. C. Howard, A. Avagyan, B. Workeneh [et al.] // Nature Reviews Disease Primers. – 2024. – Vol. 10, No. 1. – P. 58. – DOI: 10.1038/s41572-024-00542-w.

84. Jin, F. Cancer risk in people living with HIV and solid organ transplant recipients: a systematic review and meta-analysis / F. Jin, C. M. Vajdic, I. M. Poynten [et al.]

// The Lancet Oncology. – 2024. – Vol. 25, No. 7. – P. 933–944. – DOI: 10.1016/S1470-2045(24)00189-X.

85. Jones, G. L. Guidelines for the management of tumour lysis syndrome in adults and children with haematological malignancies / G. L. Jones, A. Will, G. H. Jackson [et al.] // British Journal of Haematology. – 2015. – Vol. 169, No. 5. – P. 661–671. – DOI: 10.1111/bjh.13403.

86. Kankundiye, P. Persistent immune dysfunction during suppressive antiretroviral therapy: implications for analytical treatment interruption trials for chronic HIV infections in sub-Saharan Africa / P. Kankundiye, P. Kia, E. Kankaka [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2026. – Vol. 17. – Art. 1754996. – DOI: 10.3389/fimmu.2026.1754996.

87. Kelley, C. F. Twice-yearly lenacapavir or daily F/TAF for HIV prevention in cisgender women / C. F. Kelley, M. Acevedo-Quiñones, A. L. Agwu [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2024. – DOI: 10.1056/NEJMoa2407001.

88. Kimani, S. M. Epidemiology of haematological malignancies in people living with HIV / S. M. Kimani, M. S. Painschab, M. J. Horner [et al.] // The Lancet HIV. – 2020. – Vol. 7, No. 9. – P. e641–e651. – DOI: 10.1016/S2352-3018(20)30118-1.

89. Kolarova, I. Burkitt lymphoma–a retrospective analysis of data from the Registry of the Czech Lymphoma Study Group with external validation of the Burkitt lymphoma International Prognostic Index / I. Kolarova [et al.] // Neoplasma. – 2022. – Vol. 69, No. 6. – P. 1466–1473. – DOI: 10.4149/neo_2022_221030N1064.

90. Lurain, K. The role of viruses in HIV-associated lymphomas / K. Lurain, R. Ramaswami, R. Yarchoan // Seminars in Hematology. – 2022. – Vol. 59, No. 4. – P. 183–191. – DOI: 10.1053/j. seminhematol.2022.11.002.

91. López, C. Burkitt lymphoma / C. López, B. Burkhardt, J. K. C. Chan [et al.] // Nature Reviews Disease Primers. – 2022. – Vol. 8, No. 1. – P. 78. – DOI: 10.1038/s41572-022-00404-3.

92. López, C. Genomic and transcriptomic changes complement each other in the pathogenesis of sporadic Burkitt lymphoma / C. López, K. Kleinheinz, S. M. Aukema

[et al.] // Nature Communications. – 2019. – Vol. 10. – Art. 1459. – DOI: 10.1038/s41467-019-08578-3.

93. Ma, Y. Association of CD4 count and HIV viral load with risk of non-AIDS-defining cancers / Y. Ma, J. Zhang, X. Yang [et al.] // AIDS. – 2023. – Vol. 37, No. 13. – P. 1949–1957. – DOI: 10.1097/QAD.0000000000003637.

94. Magrath, I. Adults and children with small non-cleaved-cell lymphoma have a similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen / I. Magrath, M. Adde, A. Shad [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 1996. – Vol. 14, No. 3. – P. 925–934. – DOI: 10.1200/JCO.1996.14.3.925.

95. Magrath, I. A novel regimen for treatment of high-risk Burkitt's lymphoma / I. Magrath, C. Shimizu, R. Roncancio [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 1984. – Vol. 2, No. 8. – P. 860–867.

96. Marečková, A. Mature B, T and NK-cell, plasma cell and histiocytic/dendritic cell neoplasms: classification according to the World Health Organization and International Consensus Classification / A. Marečková [et al.] // Journal of Hematology & Oncology. – 2024. – Vol. 17, No. 1. – Art. 51. – DOI: 10.1186/s13045-024-01570-5.

97. Matuszkiewicz-Rowinska, J. Prevention and Treatment of Tumor Lysis Syndrome in the Era of Onco-Nephrology Progress / J. Matuszkiewicz-Rowinska, J. Malyszko // Kidney and Blood Pressure Research. – 2020. – Vol. 45, No. 5. – P. 645–660. – DOI: 10.1159/000509934.

98. Moir, S. B-cell responses to HIV infection / S. Moir, A. S. Fauci // Immunological Reviews. – 2017. – Vol. 275, No. 1. – P. 33–48. – DOI: 10.1111/imr.12502.

99. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 5.0. – Bethesda: National Cancer Institute, 2017. – URL: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm (accessed: 18.05.2026).

100. Navarro, J. T. Hodgkin Lymphoma in People Living with HIV / J. T. Navarro, J. Moltó, G. Tapia [et al.] // Cancers. – 2021. – Vol. 13, No. 17. – Art. 4366. – DOI: 10.3390/cancers13174366.

101. Noy, A. HIV-associated lymphoma including Burkitt in the general population / A. Noy // Cancer Journal. – 2020. – Vol. 26, No. 3. – P. 260–268. – DOI: 10.1097/PPO.0000000000000448.

102. Noy, A. AMC 048: modified CODOX-M/IVAC-rituximab is safe and effective for HIV-associated Burkitt lymphoma / A. Noy, J. Y. Lee, E. Cesarman [et al.] // Blood. – 2015. – Vol. 126, No. 2. – P. 160–166. – DOI: 10.1182/blood-2015-01-623900.

103. Olszewski, A. J. Burkitt Lymphoma International Prognostic Index / A. J. Olszewski, L. H. Jakobsen, G. P. Collins [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2021. – Vol. 39, No. 10. – P. 1129–1138. – DOI: 10.1200/JCO.20.03288.

104. Oriol, A. Outcome of HIV-associated lymphoma in a single institution: the role of antiretroviral therapy / A. Oriol, J.-M. Ribera, J. Bergua [et al.] // Annals of Hematology. – 2018. – Vol. 97, No. 10. – P. 1825–1834. – DOI: 10.1007/s00277-018-3372-y.

105. Overton, E. T. Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1 infection (ATLAS-2M), 48-week results: a randomised, multicentre, open-label, phase 3b, non-inferiority study / E. T. Overton, G. Richmond, G. Rizzardini [et al.] // Lancet. – 2021. – Vol. 396, No. 10267. – P. 1994–2005. – DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32666-0.

106. Panea, R. I. The whole-genome landscape of Burkitt lymphoma subtypes / R. I. Panea, C. L. Love, J. R. Shingleton [et al.] // Blood. – 2019. – Vol. 134, No. 19. – P. 1598–1607. – DOI: 10.1182/blood.2019001880.

107. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. – Washington, DC: Department of Health and Human Services, 2023. – URL: https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/archive/adult-adolescent-arv-2023-12-06.pdf (accessed: 18.05.2026).

108. Panel on Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. – Bethesda: NIH,

2024. – URL: https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-opportunistic-infection (accessed: 13.08.2026).

109. Pongas, G. N. HIV-associated lymphomas: progress and new challenges / G. N. Pongas, J. C. Ramos // Journal of Clinical Medicine. – 2022. – Vol. 11, No. 5. – Art. 1447. – DOI: 10.3390/jcm11051447.

110. Popova, M. O. Autologous hematopoietic cell transplantation for HIV-related lymphoma: results of a single center (CIC725) matched case-control study / M. O. Popova, Y. A. Rogacheva, A. V. Nekrasova [et al.] // Cell Therapy and Transplantation. – 2017. – Vol. 6, No. 4. – P. 42–51. – DOI: 10.18620/ctt-1866-8836-2017-6-4-42-51.

111. Ribera, J. M. Feasibility and outcomes after dose reduction of immunochemotherapy in young adults with Burkitt lymphoma and leukemia: results of the BURKIMAB14 trial / J. M. Ribera, M. Morgades, O. Garcia-Calduch [et al.] // Haematologica. – 2024. – Vol. 109, No. 2. – P. 543–552. – DOI: 10.3324/haematol.2023.283342.

112. Ribrag, V. Diagnosis and treatment of Burkitt lymphoma in adults: clinical practice guidelines from ERN-EuroBloodNet / V. Ribrag, D. Bron, G. Rymkiewicz [et al.] // The Lancet Haematology. – 2025. – Vol. 12, No. 2. – P. e138–e150. – DOI: 10.1016/S2352-3026(24)00351-X.

113. Rizzieri, D. A. Improved efficacy using rituximab and brief duration, high intensity chemotherapy with filgrastim support for Burkitt or aggressive lymphomas: Cancer and Leukemia Group B study 10002 / D. A. Rizzieri, J. L. Johnson, J. C. Byrd [et al.] // British Journal of Haematology. – 2014. – Vol. 165, No. 1. – P. 102–111. – DOI: 10.1111/bjh.12736.

114. Rodés, B. Ageing with HIV: Challenges and biomarkers / B. Rodés, J. Cadiñanos, A. Esteban-Cantos [et al.] // EBioMedicine. – 2022. – Vol. 77. – Art. 103896. – DOI: 10.1016/j. ebiom.2022.103896.

115. Roschewski, M. Multicenter study of risk-adapted therapy with dose-adjusted EPOCH-R in adults with untreated Burkitt lymphoma / M. Roschewski, K. Dunleavy, J. S. Abramson [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2020. – Vol. 38, No. 22. – P. 2519–2529. – DOI: 10.1200/JCO.20.00303.

116. Roschewski, M. Burkitt's lymphoma / M. Roschewski, L. M. Staudt, W. H. Wilson // New England Journal of Medicine. – 2022. – Vol. 387, No. 12. – P. 1111–1122. – DOI: 10.1056/NEJMra2025748.

117. Rosenwald, A. Large B-cell lymphomas in the 5th edition of the WHO Classification / A. Rosenwald [et al.] // Cancers. – 2023. – Vol. 15, No. 8. – Art. 2419. – DOI: 10.3390/cancers15082419.

118. Sandherr, M. Evidence-based AGIHO guideline update on prophylaxis of infectious complications with granulocyte-stimulating factors (Г-КСФ) for the treatment of adult patients with cancer / M. Sandherr, E. Schalk, W. J. Heinz [et al.] // European Journal of Cancer. – 2026. – Vol. 235. – Art. 116244. – DOI: 10.1016/j. ejca.2026.116244.

119. Shiels, M. S. Cancer epidemiology in HIV-infected populations / M. S. Shiels, E. A. Engels // Seminars in Oncology. – 2015. – Vol. 42, No. 2. – P. 247–261. – DOI: 10.1053/j. seminoncol.2014.12.021.

120. Shindiapina, P. Immunology of EBV-Related Lymphoproliferative Disease in HIV-Positive Individuals / P. Shindiapina, E. H. Ahmed, A. Mozhenkova [et al.] // Frontiers in Oncology. – 2020. – Vol. 10. – Art. 1723. – DOI: 10.3389/ fonc.2020.01723.

121. Silva, W. F. D. Outcomes of HIV-associated Burkitt Lymphoma in Brazil: High treatment toxicity and refractoriness rates – A multicenter cohort study / W. F. D. Silva, P. M. M. Garibaldi, L. I. D. Rosa [et al.] // Leukemia Research. – 2020. – Vol. 89. – P. 106287. – DOI: 10.1016/j. leukres.2019.106287.

122. Smith, T. J. Recommendations for the use of white blood cell growth factors: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update / T. J. Smith, K. Bohlke, G. H. Lyman [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2015. – Vol. 33, No. 28. – P. 3199–3212. – DOI: 10.1200/JCO.2015.62.3488.

123. Strope, J. D. Drug-drug Interactions in Patients with HIV and Cancer in Sub-Saharan Africa / J. D. Strope, S. E. Lochrin, T. M. Sissung [et al.] // AIDS Reviews. – 2020. – Vol. 23, No. 1. – P. 13–27. – DOI: 10.24875/AIDSRev.20000005.

124. Swerdlow, S. H. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues / S. H. Swerdlow, E. Campo, N. L. Harris [et al.]. – Revised 4th ed. – Lyon: IARC, 2017. – 586 p.

125. Taplitz, R. A. Antimicrobial prophylaxis for adult patients with cancer-related immunosuppression: ASCO and IDSA clinical practice guideline update / R. A. Taplitz, E. B. Kennedy, E. J. Bow [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2018. – Vol. 36, No. 30. – P. 3043–3054. – DOI: 10.1200/JCO.18.00374.

126. Taub, R. Translocation of the c-myc gene into the immunoglobulin heavy chain locus in human Burkitt lymphoma and murine plasmacytoma cells / R. Taub, I. Kirsch, C. Morton [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA. – 1982. – Vol. 79, No. 24. – P. 7837–7841. – DOI: 10.1073/pnas.79.24.7837.

127. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma // New England Journal of Medicine. – 1993. – Vol. 329, No. 14. – P. 987–994. – DOI: 10.1056/NEJM199309303291402.

128. Thomas, N. Genetic subgroups inform on pathobiology in adult and pediatric Burkitt lymphoma / N. Thomas, K. Dreval, D. S. Gerhard [et al.] // Blood. – 2023. – Vol. 141, No. 8. – P. 904–916. – DOI: 10.1182/blood.2022016534.

129. Thorat, J. A Retrospective Cohort Study to Evaluate the Outcomes of HIV-Associated High-Grade B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) Treated with Dose Adjusted EPOCH (+/-R) Regimen / J. Thorat, M. Sengar, R. Chanana [et al.] // Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion. – 2024. – Vol. 40, No. 1. – P. 36–42. – DOI: 10.1007/s12288-023-01652-3.

130. UNAIDS. Global HIV Statistics – Fact Sheet 2024. – Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, 2024. – URL: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf (accessed: 11.02.2026).

131. UNAIDS. The Path That Ends AIDS: UNAIDS Global AIDS Update 2023. – Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, 2023. – URL: https://thepath.unaids.org/ (accessed: 13.08.2026).

132. UNAIDS. The Urgency of Now: AIDS at a Crossroads. 2024 Global AIDS Update. Eastern Europe and Central Asia. – Geneva: UNAIDS, 2024. – URL: https://www.unaids.org/en/resources/documents/2024/2024-unaids-global-aids-update-eeca (accessed: 13.08.2026).

133. Vargas, J. C. Factors associated with survival in patients with lymphoma and HIV / J. C. Vargas, M. O. Marques, J. Pereira [et al.] // AIDS. – 2023. – Vol. 37, No. 8. – P. 1217–1226. – DOI: 10.1097/QAD.0000000000003549.

134. Wagener, R. The mutational landscape of Burkitt-like lymphoma with 11q aberration is distinct from that of Burkitt lymphoma / R. Wagener, J. Seufert, F. Raimondi [et al.] // Blood. – 2019. – Vol. 133, No. 9. – P. 962–966. – DOI: 10.1182/blood-2018-07-864025.

135. Wang, C. HIV-associated Burkitt lymphoma in the combination antiretroviral therapy era: real-world outcomes and prognostication / C. Wang, S. Liang, X. Quan [et al.] // EJHaem. – 2022. – Vol. 4, No. 1. – P. 100–107. – DOI: 10.1002/jha2.624.

136. Wieland, C. M. Long-term survival rates and treatment trends of Burkitt lymphoma in patients with HIV–A National Cancer Database study / C. M. Wieland, A. M. Tuin, E. J. Dort [et al.] // Cancers. – 2024. – Vol. 16, No. 7. – Art. 1397. – DOI: 10.3390/cancers16071397.

137. Xue, X. A new prognostic model for Burkitt lymphoma treated with dose-intensive chemotherapy: a pooled analysis from the US and France / X. Xue, S. Gopal, S. K. Barta [et al.] // British Journal of Haematology. – 2019. – Vol. 186, No. 2. – P. 275–284. – DOI: 10.1111/bjh.15893.

138. Yanagi, T. Clinical and molecular variations in Burkitt lymphoma / T. Yanagi [et al.] // 2025. – URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12686623/ (accessed: 13.08.2026).

139. Ye, M. CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy following autologous stem cell transplantation against relapsed or refractory Burkitt lymphoma/leukemia: a

case report and literature review / M. Ye [et al.] // Frontiers in Oncology. – 2022. – Vol. 12. – Art. 9639856. – DOI: 10.3389/fonc.2022.963985.

140. Young, L. S. Epstein-Barr virus: more than 50 years old and still providing surprises / L. S. Young, L. F. Yap, P. G. Murray // Nature Reviews Cancer. – 2016. – Vol. 16, No. 12. – P. 789–802. – DOI: 10.1038/nrc.2016.92.

141. Zech, L. Characteristic chromosomal abnormalities in biopsies and lymphoid-cell lines from patients with Burkitt and non-Burkitt lymphomas / L. Zech, U. Haglund, K. Nilsson [et al.] // International Journal of Cancer. – 1976. – Vol. 17, No. 1. – P. 47–56. – DOI: 10.1002/ijc.2910170108.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

(справочное)

Прогностическая шкала BLPS-2020

BLPS-2020 (Burkitt Lymphoma Prognostic Score, 2020) – прогностическая шкала для стратификации риска у взрослых пациентов с лимфомой Беркитта, в том числе ВИЧ-ассоциированной. Шкала разработана на основе многофакторной модели пропорциональных рисков Кокса (n = 93; внутренняя валидация методом бутстреп, 1000 итераций; C-индекс 0,81 по балльной сумме и 0,71 по группам риска; p <0,001). Оценка проводится на момент установления диагноза, до начала терапии.

А.1. Подсчет баллов

Прогностические факторы, входящие в шкалу, и соответствующие им баллы приведены в Таблице А.1.

Таблица А.1 – Критерии прогностической шкалы BLPS-2020 и их балльная оценка

Прогностический фактор	Критерий	Баллы
Стадия по Ann Arbor	IV стадия	2
Поражение ЦНС	есть	2
ЛДГ	> 3 × ВГН	1
CD4+ лимфоциты (для ВИЧ-позитивных)	< 100 кл/мкл	иммунный модификатор (вне балльной суммы)

Сумма баллов: от 0 до 5 (стадия IV – 2, поражение ЦНС – 2, ЛДГ> 3 × ВГН – 1). Уровень CD4+ <100 кл/мкл в балльную сумму не входит и используется как иммунный модификатор терапевтической тактики у ВИЧ-позитивных пациентов.

А.2. Интерпретация

Интерпретация суммы баллов и соответствующие группам риска лечебные рекомендации представлены в Таблице А.2.

Таблица А.2 – Интерпретация суммы баллов прогностической шкалы BLPS-2020

Группа риска	Сумма баллов	3-летняя ОВ	Рекомендуемая терапия
Низкий риск	0–1	89%	R-DA-EPOCH
Высокий риск	≥ 2	31%	Блоковый протокол (R-NHL-BFM-90 / ЛБ-М-04)

А.3. Тактические ориентиры по группам риска

Низкий риск (0–1 балл). Терапия R-DA-EPOCH со стандартной сопроводительной терапией и плановым мониторингом.

Иммунный модификатор (CD4+ <100 кл/мкл). Независимо от суммы баллов – ступенчатая интенсификация терапии (предфаза с эскалацией после восстановления CD4+ на фоне АРТ); при CD4+ <50 кл/мкл – осторожность в отношении применения ритуксимаба; контроль CD4+ и вирусной нагрузки не реже 1 раза в 4–8 недель.

Высокий риск (≥ 2 баллов). Блоковые протоколы (R-NHL-BFM-90/ЛБ-М-04) с усиленной профилактикой нейролейкемии; наиболее интенсивный мониторинг и агрессивная сопроводительная терапия (стационарное проведение всех циклов, расширенная противоинфекционная профилактика); раннее обсуждение альтернативных вариантов при недостаточном ответе.

А.4. Пример расчета

Пациент: ВИЧ-позитивный, стадия IV (2 балла), поражения ЦНС нет (0 баллов), ЛДГ 2,5 × ВГН (0 баллов), CD4+ 150 кл/мкл. Сумма – 2 балла: высокий риск; ожидаемая 3-летняя ОВ ~31%. Уровень CD4+ 150 кл/мкл (≥ 100 кл/мкл) – иммунная модификация тактики не требуется. Тактика: блоковый протокол (R-NHL-BFM-90/ЛБ-М-04) в полных дозах, ранняя АРТ на основе ингибиторов интегразы (в течение 14 дней), Г-КСФ с первого цикла, расширенная профилактика, усиленный мониторинг.

Примечание. Шкала прошла только внутреннюю валидацию; до внешней многоцентровой валидации ее следует использовать как вспомогательный инструмент в дополнение к клиническому суждению, а не как основание для деинтенсификации терапии.