

## ПЕРВАЯ УСПЕШНАЯ ВЫСОКОДОЗНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ С АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ КРОВЕТВОРНЫХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ЛИМФОМЕ ХОДЖКИНА У БОЛЬНОГО С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

**Мочкин Н.Е.\***, Мельниченко В.Я.,  
Демина Е.А., Протопопова Ю.В.  
ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова»,  
Москва

DOI: 10.25881/20728255\_2024\_19\_4\_159

**Резюме.** Риск развития лимфомы Ходжкина (ЛХ) у ВИЧ-инфицированных пациентов в 5–26 раз выше по сравнению с общей популяцией. У пациентов с ВИЧ ЛХ может развиваться даже при умеренном снижении иммунитета, несмотря на прием антиретровирусной терапии. В статье рассматривается современная тактика лечения ЛХ у ВИЧ-инфицированных пациентов, а также описывается первый успешный опыт проведения высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВДХТ+аутоТГСК) у ВИЧ-инфицированного пациента в клинике гематологии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова». Наше клиническое наблюдение подтверждает эффективность и безопасность ВДХТ+аутоТГСК при лечении рецидивов и рефрактерных форм ЛХ у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, лимфома Ходжкина, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

ВИЧ-инфекция – медленно прогрессирующее антропонозное заболевание с контактным механизмом передачи, характеризующееся специфическим поражением иммунной системы с развитием синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД).

Онкологические заболевания развиваются у 9–30% пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [1]. ВОЗ классифицирует злокачественные новообразования у ВИЧ-инфицированных на две группы: связанные со СПИД (СПИД-ассоциированные опухоли) и не связанные с развитием СПИД (СПИД-неассоциированные опухоли) [2]. Согласно классификации CDC (1993) (Centers for Disease Control and Prevention – Центры по контролю и профилактике заболеваний) к СПИД-ассоциированным опухолям относится саркома Капоши, неходжкинские лимфомы (лимфома Беркитта, плазмобластная лимфома, первичная лимфома центральной нервной системы) и рак шейки матки [3].

Лимфома Ходжкина (ЛХ) – злокачественное лимфопролиферативное заболевание как результат моноклональной пролиферации зрелых В-лимфоцитов в зародышевом центре фолликула лимфа-

### THE FIRST SUCCESSFUL EXPERIENCE OF HIGH-DOSE CHEMOTHERAPY FOLLOWING AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION FOR HODGKIN LYMPHOMA IN A PATIENT WITH HIV INFECTION AT THE PIROGOV NATIONAL MEDICAL AND SURGICAL CENTER

**Mochkin N.E.\*, Melnichenko V.Ya., Demina E.A., Protopopova Yu.V.**  
Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow

**Abstract.** The risk of developing Hodgkin Lymphoma (HL) is 5 to 26 times higher in HIV-infected patients compared to the general population. HL can develop even with moderate immune suppression and treatment with antiretroviral medicines. This article reviews the current treatment strategy for HL in HIV-infected patients and describes the first successful experience of high-dose chemotherapy following autologous hematopoietic stem cell transplantation (autoHSCT) in an HIV-infected patient at the Hematology Department of the Pirogov National Medical and Surgical Center. This clinical case demonstrates the efficacy and safety of autoHSCT for treatment of relapsed and refractory HL in patients with HIV infection.

**Keywords:** HIV infection, Hodgkin lymphoma, autologous hematopoietic stem cell transplantation.

тического узла. ЛХ не считается СПИД-ассоциированной опухолью [4]. Однако у ВИЧ-инфицированных пациентов вероятность развития ЛХ повышается в 5–26 раз по сравнению с общей популяцией, и по данным международных исследований заболеваемость возрастает до 50 случаев на 100000 человек в год [5; 6].

У ВИЧ-инфицированных пациентов ЛХ обычно не связана с тяжелым иммунодефицитом и может возникать даже при умеренном нарушении иммунного статуса на фоне приема антиретровирусной терапии (АРТ) [4].

Развитие ЛХ у ВИЧ-инфицированных пациентов тесно связано с инфекцией вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ). Исследования показывают, что у 80–100% ВИЧ-положительных пациентов с ЛХ выявляется инфекция ВЭБ, в то время как у ВИЧ-отрицательных пациентов ВЭБ диагностируется всего в 30–40% случаев [7]. При ВЭБ инфекции в клетке и на ее поверхности экспрессируются вирусные белки, которые через активацию сигнальных путей увеличивают пролиферацию В-лимфоцитов и препятствуют их апоптозу, тем самым повышая вероятность онкогенного события [8; 9]. Кроме того, ВЭБ индуцирует сверхэкспрессию PD-L1

на поверхности клеток Рид – Штернберга, являющихся опухолевым субстратом ЛХ. Это приводит к ускользанию опухолевых клеток от иммунного надзора [10]. При этом ВИЧ и кодируемые им белки также способствуют пролиферации и активации В-клеток путем хронической антигенной стимуляции [4]. Таким образом, совместное онкогенное действие ВЭБ и ВИЧ приводит к более высокому риску развития ЛХ у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Согласно классификации опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей ВОЗ (2022), выделяют два основных типа ЛХ: классическую ЛХ и нодулярную с лимфоидным преобладанием ЛХ [11]. Нодулярная с лимфоидным преобладанием ЛХ является самостоятельной редкой лимфомой с иным, чем у классической ЛХ, патогенезом и иммунофенотипом и не встречается у пациентов с ВИЧ [11].

У ВИЧ-инфицированных пациентов наиболее часто диагностируется смешанно-клеточный вариант классической ЛХ. В общей популяции же преобладает вариант с нодулярным склерозом, составляющий до 70% всех случаев [12–15]. Несмотря на различия в частоте встречаемости гистологических вариантов, морфологическая картина ЛХ у ВИЧ-положительных и

\* e-mail: nickmed@yandex.ru

Мочкин Н.Е., Мельниченко В.Я., Демина Е.А., Протопопова Ю.В.  
 ПЕРВАЯ УСПЕШНАЯ ВЫСОКОДОЗНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ С АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ  
 КРОВЕТВОРНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ЛИМФОМЕ ХОДЖКИНА У БОЛЬНОГО С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

ВИЧ-отрицательных пациентов схожа [4].

У ВИЧ-инфицированных пациентов с ЛХ чаще наблюдаются симптомы опухолевой интоксикации: лихорадка выше 38 °С не менее трех суток подряд без признаков воспаления, ночные профузные поты, потеря веса на 10% от массы тела за последние 6 месяцев [16; 17]. Также у этой группы пациентов чаще диагностируется распространенная стадия заболевания и экстранодальные поражения [4; 15].

**Первая линия терапии ЛХ у ВИЧ-инфицированных пациентов**

Лечение ЛХ у ВИЧ-инфицированных пациентов должно проводиться на

фоне постоянного приема АРТ. Исследование группой GESIDA, продемонстрировало, что применение АРТ у пациентов с первичной ЛХ приводит к значительному улучшению результатов лечения. В группе пациентов, получавших АРТ, наблюдался более высокий показатель полных ремиссий (91% против 70% в группе без АРТ) и более длительная медиана общей выживаемости (ОВ) (медиана не достигнута против 39 месяцев) [18].

В эпоху широкого применения АРТ результаты лечения ЛХ у ВИЧ-инфицированных пациентов стали сопоставимы с результатами лечения ВИЧ-отрицательных пациентов [19–21]. Преобладание смешанно-клеточного варианта заболевания, а также наблюдающиеся у

ВИЧ-инфицированных характеристики агрессивного течения ЛХ (В-симптомы, распространенная стадия, наличие экстранодальных поражений) статистически значимо не влияют на исходы лечения, поэтому рекомендации по лечению ЛХ у пациентов с ВИЧ-инфекцией не отличаются от рекомендаций для общей популяции. Стандартные схемы полихимиотерапии (ПХТ) первой линии АВВД (доксорубин, блеомицин, винбластин и дакарбазин) и ВЕАСОРР-подобные режимы (блеомицин, этопозид, доксорубин, циклофосфамид, винкрестин, прокарбазин, преднизон) демонстрируют аналогичную высокую эффективность у ВИЧ-инфицированных пациентов (табл. 1).

**Табл. 1.** Эффективность режимов химиотерапии первой линии лечения ЛХ у ВИЧ-инфицированных пациентов в эпоху АРТ

Автор	Тип исследования	Режим химиотерапии	Кол-во пациентов	Медиана возраста больных, лет (интервал)	Стадия	Медиана количества CD4+ клеток/мкл (интервал)	Частота полных ремиссий (%)	Выживаемость (%)	Общая выживаемость (%)
Hartmann и соавт., 2003 [25]	Проспективное	ВЕАСОРР	12	33 (22–49)	III–IV	205 (110–1020)	100	70 (5-летняя DFS)	70 (5-летняя)
Xicoу и соавт., 2007 [24]	Проспективное	ABVD	51	37 (24–61)	II–IV	129 (5–1209)	87	95 (5-летняя EFS)	76 (5-летняя)
Montoto и соавт., 2012 [19]	Ретроспективное	ABVD	93	41 (26–73)	I–IV	Нет данных	74	59 (5-летняя EFS)	81 (5-летняя)
Hentrich и соавт., 2012 [26]	Проспективное	Стадия-адаптированное лечение: ВЕАСОРР-21 или АВВД	108	44 (27–70) 3	III–IV	240 (7–967) 3	86 1	87,5 (2-летняя PFS)	87 (2-летняя)
Castillo и соавт., 2015 [6]	Ретроспективное	ABVD	229	Нет данных	III–IV	Нет данных	83	69 (5-летняя PFS)	78 (5-летняя)
Besson и соавт., 2015 [20]	Проспективное	ABVD (96%)	68	44 (38–48)	I–IV	387 (151–540)	Нет данных	89 (2-летняя PFS)	94 (2-летняя)
Sorigué и соавт., 2017 [21]	Ретроспективное	ABVD	21	40 (18–56)	III–IV	Нет данных	89	70 (10-летняя DFS)	73 (10-летняя)
Rubinstein и соавт., 2023 [27]	Проспективное	BV+AVD	41	Нет данных	II–IV	Нет данных	90	87 (2-летняя PFS)	92 (2-летняя)
Mronda и соавт., 2024 [28]	Проспективное	ABVD	11	39 (32–42)	I–IV	179 (102–298)	100	79 (2-летняя PFS)	80 (2-летняя)
Hentrich и соавт., 2024 [15]	Проспективное	Ранние стадии благоприятный прогноз: 2–4 цикла АВВД +30 ГР СОД	23	43,9 (27–70)	I–IV	240 (7–967)	Нет данных	87 (10-летняя PFS)	95,7 (10-летняя)
		Ранние стадии неблагоприятный прогноз: 4 цикла ВЕАСОРР-21 или 4 цикла АВВД +30 ГР СОД	14				Нет данных	85,1 (10-летняя PFS)	84,6 (10-летняя)
		Распространенные стадии: 6–8 циклов ВЕАСОРР-21	71				Нет данных	66,9 (10-летняя PFS)	76,1 (10-летняя)
Souza и соавт., 2024 [16]	Мета-анализ		38882	Нет данных	I–IV	Нет данных	Нет данных	79 (5-летняя)	92 (2-летняя) 79 (5-летняя)

*Примечание:* DFS: disease-free survival – безрецидивная выживаемость (рассчитывается для пациентов с полной ремиссией (ПР) от даты установления полной ремиссии до даты регистрации рецидива заболевания), EFS: event-free survival – бессобытийная выживаемость (промежуток времени от начала/окончания лечения до наступления неудачи лечения: отсутствие достижения ПР, рецидив после ПР или смерть от любой причины), PFS: progression-free survival – выживаемость без прогрессирования (промежуток времени от начала лечения до прогрессирования заболевания).

**Табл. 2.** Зарегистрированные показания к применению PD-1-ингибиторов (ниволумаб и пембролизумаб) и таргетной терапии брентуксимаб ведотином при р/р кЛХ в РФ

Иммунотерапия: PD-1-ингибиторы	
Пембролизумаб	монотерапия после выполнения аутоТГСК или после одной и более предшествующей линий терапии при наличии противопоказаний к выполнению аутоТГСК
Ниволумаб	монотерапия после предшествующей аутоТГСК и терапии с использованием брентуксимаба ведотина или после 3-х и более линий системной терапии, включающей аутоТГСК
Таргетная терапия	
Брентуксимаб ведотин	1) после аутоТГСК или после минимум двух линий предшествующей терапии, когда аутоТГСК или комбинированная химиотерапия не рассматриваются как вариант лечения 2) поддерживающая терапия после аутоТГСК

Также у ВИЧ-инфицированных пациентов эффективна ПЭТ-адаптированная стратегия лечения, при которой результаты промежуточной позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ (ПЭТ-КТ), могут быть использованы для возможной коррекции объема терапии [22; 23].

### Вторая и последующие линии терапии ЛХ у ВИЧ-инфицированных пациентов

При лечении рефрактерности (отсутствие полной ремиссии после завершения химиотерапии первой линии или прогрессирование заболевания во время ее проведения) или рецидива ЛХ должны использоваться те же терапевтические стратегии, что и у ВИЧ-негативных пациентов [4].

Традиционным подходом к терапии второй линии является проведение 2 циклов ПХТ по схемам ICE, DHAP, IGEV, GDP, ESHAP, GemOx и др.

При рецидивах и рефрактерном течении ЛХ (р/р ЛХ) в качестве альтернативы классической ПХТ второй линии или при недостаточном ответе на нее могут применяться ингибиторы иммунных контрольных точек (PD-1-ингибиторы), такие как ниволумаб и пембролизумаб, а также таргетная терапия брентуксимаб ведотином [29–32]. Брентуксимаб ведотин представляет собой конъюгат моноклонального антитела CD30 и цито-статика монометил ауристина Е.

Зарегистрированные в Российской Федерации показания к применению PD-1-ингибиторов и брентуксимаб ведотина при р/р классической ЛХ представлены в таблице 2. У ВИЧ-инфицированных пациентов с р/р классической ЛХ продемонстрирована аналогичная высокая эффективность этих опций [33].

При достижении как минимум частичного ответа на противорецидивное лечение проводится консолидация с помощью высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ВДХТ + аутоТГСК) [34].

Сроки приживления транспланта, профиль токсичности и частота побочных эффектов ВДХТ+аутоТГСК у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих непрерывную АРТ, схожи с теми, которые наблюдаются у ВИЧ-негативных пациентов [33; 35; 36]. В исследованиях также было показано, что факторы, связанные с ВИЧ (стадия ВИЧ, вирусная нагрузка или количество CD4+ клеток перед трансплантацией), не оказывали значимого влияния на показатели ОВ и выживаемости без прогрессирования (ВВП) [33].

Таким образом, в эпоху АРТ лечение как впервые выявленной ЛХ, так и ее рецидивов у пациентов с ВИЧ не отличается от стандартов лечения ЛХ у пациентов без ВИЧ-инфекции.

Пациент Н., 25 лет, с ноября 2020 г. наблюдался в инфекционной больнице по месту жительства по поводу ВИЧ-инфекции, непрерывно получал комбинированную АРТ эмтрицитабином, тенофовиром, рилпивирин в адекватных дозах с соблюдением режима приема. С марта 2021 г. на фоне приема АРТ вирусная нагрузка не определяется.

В мае 2021 г. впервые отметил увеличение аксиллярных лимфатических узлов слева. Была выполнена эксцизионная биопсия аксиллярного лимфоузла слева, при гистологическом исследовании – ВИЧ-ассоциированный лимфаденит.

В ноябре 2021 г. вновь отметил увеличение аксиллярных лимфоузлов слева, появление профузной ночной потливости и похудение на 15 кг (более 10% от исходной массы тела за 3 месяца). Выполнена повторная эксцизионная биопсия аксиллярного лимфоузла слева. На основании гистологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследований диагностирована классическая ЛХ EBV-позитивная, смешанно-клеточный вариант. В феврале 2022 г. по результатам ПЭТ-КТ выявлены метаболически активные увеличенные лимфатические узлы в аксиллярных, субпекторальных областях слева, а также во множествен-

ных мезентериальных лимфатических узлах. Установлен диагноз: классическая лимфома Ходжкина EBV-позитивная, смешанно-клеточный вариант, ШВ стадия с поражением аксиллярных и субпекторальных лимфоузлов слева, множественных мезентериальных лимфатических узлов.

С февраля 2022 г. по месту жительства на фоне непрерывной АРТ (эмтрицитабин, тенофовир, рилпивирин) проведено 2 цикла ПХТ по схеме ABVD без нарушения сроков введения химиопрепаратов, но с редукцией дозы винбластина в связи с развитием нейропатии.

На промежуточной ПЭТ-КТ, после 2 циклов ABVD, констатирован частичный метаболический ответ.

Проведены 3 и 4 цикла ABVD в том же режиме. На контрольной ПЭТ-КТ после 4 цикла констатировано прогрессирование заболевания: увеличение размеров ранее исходно пораженного лимфатического узла в аксиллярной области слева с 15×10 мм до 23×21 мм, с повышением уровня накопления радиофармпрепарата (РФП) до SUVmax 11,56 (ранее SUVmax 7,56).

В июле 2022 г. на основании данных ПЭТ-КТ принято решение об эскалации терапии: проведен первый цикл ПХТ по схеме BEACOPP-эскалированный (BEACOPPesc). По данным промежуточной ПЭТ-КТ констатирован полный метаболический ответ (3 балла по шкале Deauville). Проведено 2 консолидирующих цикла по схеме BEACOPPesc. После завершения всей программы лечения (4 цикла ABVD + 3 цикла BEACOPPesc) в октябре 2022 г. при контрольной ПЭТ-КТ подтверждена полная ремиссия. Продолжена АРТ.

На плановой ПЭТ-КТ через 3 месяца (в январе 2023 г.) выявлен рецидив кЛХ: увеличение размеров аксиллярных лимфатических узлов слева до 17×19 мм с инфильтрацией окружающей клетчатки и гиперметаболической активностью РФП до SUVmax = 10,56 (ранее до

8×14 мм, SUVmax = 1,9) – 5 баллов по шкале Deauville. Выполнена эксцизионная биопсия пораженного аксиллярного лимфоузла, подтвержден первый ранний рецидив.

В апреле 2023 г. больной госпитализирован в клинику гематологии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» для лечения первого раннего рецидива кЛХ.

При дополнительном обследовании получены КТ-данные о наличии увеличенных подмышечных и подключичных лимфатических узлов слева. Проведено 2 цикла противорецидивной ПХТ по схеме GDP (гемцитабин, дексаметазон, карбоплатин), профилактика фебрильной нейтропении выполнялась эмпагфилграстимом 7,5 мг п/к однократно через 24 часа после окончания введения химиопрепаратов. В связи с тем, что высокие дозы дексаметазона приводят к снижению концентрации рилпивирин в плазме крови, доза дексаметазона была редуцирована до 16 мг/сут. Лечение проводилось на фоне продолжающейся АРТ.

По данным контрольной ПЭТ-КТ сохранялась метаболическая активность на уровне 5 баллов по шкале Deauville только в увеличенном до 29×19 мм аксиллярном лимфатическом узле слева с инфильтрацией окружающей клетчатки; метаболическая активность ниже, чем до начала лечения – констатирована стабилизация кЛХ.

Ввиду недостаточного ответа на терапию 2 линии (не достигнут полный или частичный ответ) на данном этапе, пациент не рассматривался в качестве кандидата для проведения ВДХТ+аутоТГСК. Однако высокая вероятность достижения

полного ответа при проведении иммуно-терапии ингибиторами PD-1, две линии предшествующей интенсивной химиотерапии (3 цикла ВЕАСОРPesc и 2 цикла GDP) и отсутствие специфического поражения костного мозга послужили основанием для сбора периферических кроветворных стволовых клеток (ПКСК). Мобилизация ПКСК проведена цитарабином с последующей стимуляцией гемопоэза филграстимом, получено 6,8 млн. CD34+ клеток на кг массы тела.

С июля 2023 по февраль 2024 г. выполнено 11 введений пембролизумаба 200 мг в/в каждые 3 недели. По данным ПЭТ-КТ отмечено уменьшение размеров единственного метаболически активного лимфатического узла в аксиллярной области слева до 15×10 мм, со снижением уровня накопления РФП (4 балла по шкале Deauville) – констатирован частичный ответ (Рис. 1).

С целью консолидации достигнутой ремиссии принято решение о проведении ВДХТ с поддержкой ПСКК на фоне продолжения АРТ. Проведено кондиционирование по протоколу ВЕАМ (ломустин 200 мг/м<sup>2</sup> перорально в Д-7, цитарабин 200 мг/м<sup>2</sup> каждые 12 часов Д-6 – Д-3, этопозид 200 мг/м<sup>2</sup> Д-6 – Д-3, мелфалан 140 мг/м<sup>2</sup> Д-2) с последующей реинфузией аутологичных периферических стволовых клеток (введено 6,8×10<sup>6</sup> CD 34+/кг).

Ранний посттрансплантационный период осложнился лейкопенией IV ст. с Д+3 по Д+8 (с максимальным снижением лейкоцитов до 0,044×10<sup>9</sup>/л (Д+4)), тромбоцитопенией IV ст. с Д+5 по Д+10 (с максимальным снижением тромбоци-

тов до 5×10<sup>9</sup>/л (Д+6)), мукозитом ротовой полости II степени и фебрильной нейтропенией (купирована антибактериальной терапией: пиперицином 4000 мг + та-зобактамом 500 мг 4 раза в сутки с Д+3 по Д+10, даптомицином 500 мг 1 раз в сутки с Д+7 по Д+10). Отмечалось развитие синдрома приживления трансплантата, купированный НПВС. На Д+12 больной выписан в удовлетворительном состоянии. Прием АРТ продолжен амбулаторно.

При плановом ПЭТ-КТ через 3 месяца (07.2024) констатировано дальнейшее уменьшение аксиллярного слева лимфатического узла с полным метаболическим ответом (2 балла по шкале Deauville), констатирована ремиссия заболевания.

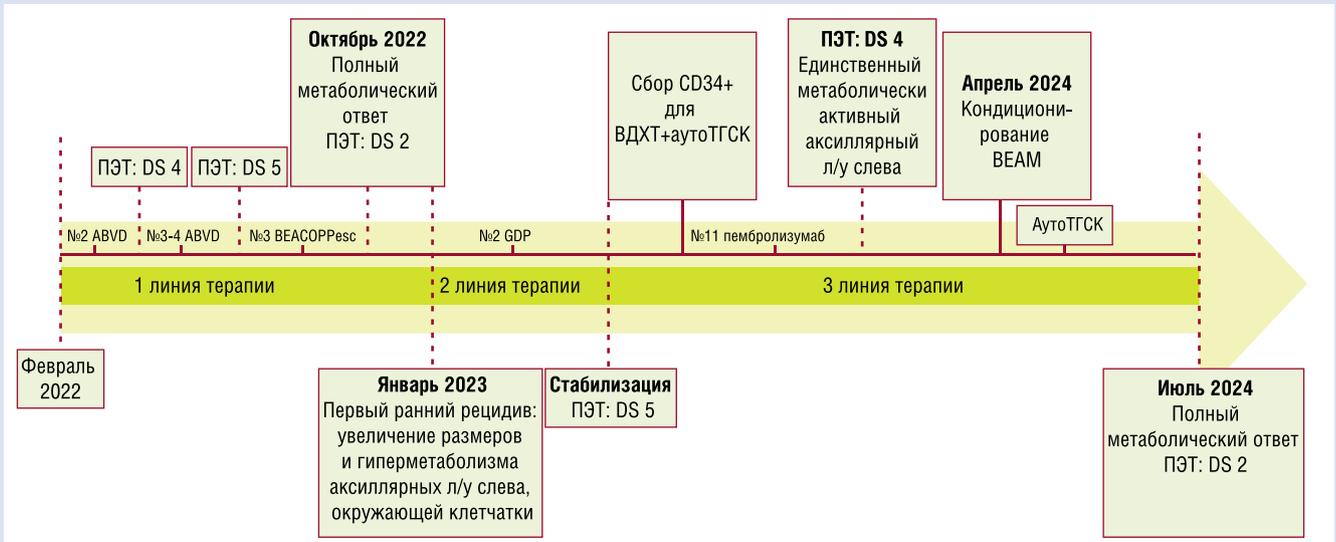
Графическое отображение последовательности лечебных этапов представлено на рисунке 2.

**Обсуждение**

В эпоху АРТ результаты лечения ЛХ у ВИЧ-инфицированных пациентов сопоставимы с результатами лечения ВИЧ-отрицательных пациентов, что подтверждается результатами многочисленных исследований [19–21; 33; 35; 36]. При лечении рецидивов аутоТГСК является эффективным и безопасным методом консолидации достигнутого ответа у ВИЧ-инфицированных пациентов. Ключевым фактором эффективности лечения, помимо соблюдения химиотерапевтического протокола и интервала введения противоопухолевых препаратов, является непрерывный прием АРТ. Именно АРТ способна улучшить исходный соматический статус пациента



Рис. 1. Динамика метаболической активности опухоли на ПЭТ-КТ на фоне терапии пембролизумабом и после аутоТГСК. Л/у – лимфатический узел. АутоТГСК – трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.



**Рис. 2.** Последовательности лечебных этапов. ПЭТ – позитронно-эмиссионной томографии. DS – количество баллов по шкале визуальной оценки ПЭТ-данных Deauville point scale. Л/у – лимфатический узел. АутоТГСК – трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.

**Табл. 3.** Рекомендации NCCN по профилактике инфекций у ВИЧ-инфицированных пациентов, проходящих противоопухолевое лечение [37]

	Показания	Лекарства и режим дозирования
Профилактика грамотрицательных инфекций	В период нейтропении	Ципрофлоксацин по 500–750 мг внутрь каждые 12 часов ИЛИ левофлоксацин по 500–750 мг внутрь ежедневно
Профилактика вируса простого герпеса / вируса ветряной оспы	До завершения противоопухолевого лечения	Ацикловир по 400–800 мг 2 раза в день ИЛИ валацикловир по 500 мг 2 раза в день
Профилактика пневмоцистной пневмонии и токсоплазмоза	До тех пор, пока количество CD4+ Т-лимфоцитов не станет $\geq 200$ клеток/мкл и не будет сохраняться таковым в течение $\geq 3$ месяцев после завершения противоопухолевого лечения	Ко-тримоксазол 480 мг 2 раза в день
Профилактика Mycobacterium avium complex (MAC)	Для пациентов, не получающих АРТ, с количеством CD4+ Т-лимфоцитов $< 50$ клеток/мкл	Азитромицин по 1200 мг 1 раз в неделю
Противогрибковая профилактика	В период эпизода длительной нейтропении ( $\geq 7$ дней)	Флуконазол по 400 мг внутрь 1 раз в день ИЛИ позаконазол (таблетки с замедленным высвобождением) по 300 мг внутрь 2 раза в день в 1-й день, затем по 300 мг внутрь 1 раз в день ИЛИ вориконазол по 200 мг внутрь 2 раза в день

с ВИЧ, повысить переносимость противоопухолевого лечения, что, в свою очередь, приводит к более высоким показателям ответа на терапию и улучшению выживаемости.

Лечение ЛХ у ВИЧ-инфицированных пациентов часто сопровождается полипрагмазией (регулярный прием 5 или более лекарственных препаратов одновременно), что обуславливает необходимость тщательной оценки лекарственных взаимодействий между противоопухолевыми препаратами и АРТ. Для получения исчерпывающей информации о взаимодействиях между лекарственными препаратами рекомендуется использовать специализированные ресурсы, например, сайт «HIV Drug Interactions» Ливерпульского университета (<https://www.hiv-druginteractions.org>), где представлен удобный онлайн-сервис для про-

верки лекарственных взаимодействий, сокращенно называемый «драг-чекером» (drug checker). Наш пациент получал АРТ в виде комбинации эмтрицитабина, тенофовира и рилпивирина. Перед назначением противоопухолевой терапии мы воспользовались «драг-чекером», чтобы оценить потенциальные риски токсического взаимодействия между противоопухолевыми препаратами и АРТ и убедиться в безопасности терапии.

Безусловно, при лечении ЛХ у ВИЧ-инфицированных пациентов необходимо учитывать высокий риск развития инфекционных осложнений. Рутинная антимикробная профилактика не рекомендуется из-за отсутствия доказанной эффективности и риска возникновения бактериальной устойчивости. При низком количестве CD4+ Т-лимфоцитов ( $< 200$  клеток/мкл) и/или нейтропении в анамнезе, на фоне лечения режи-

мами химиотерапии со средним и высоким риском развития фебрильной нейтропении (ФН) рекомендуется использовать гранулоцитарные колониестимулирующие факторы в качестве первичной профилактики ФН. Рекомендации Национальной комплексной онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network (NCCN)) по профилактике инфекций у ВИЧ-инфицированных пациентов, проходящих противоопухолевое лечение, изложены в таблице 3 [37].

Использование иммуноterapiи PD-1-ингибиторами может быть связано с реактивацией туберкулеза (ТБ) [38]. Поэтому перед началом иммуноterapiи рекомендуется проведение скрининга на латентную ТБ-инфекцию.

**Заключение**

Представленное клиническое наблюдение подтверждает возможность

успешного и безопасного применения ВДХТ + аутоТГСК в лечении р/р ЛХ у ВИЧ-инфицированных пациентов при условии непрерывного приема АРТ, осуществления тщательной оценки лекарственных взаимодействий и комплексной оптимизации терапии.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).**

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Gopal S, Achenbach CJ, Yanik EL, Dittmer DP, Eron JJ, Engels EA. Moving Forward in HIV-Associated Cancer. *JCO*. 2014; 32(9): 876-880. doi: 10.1200/JCO.2013.53.1376.
- Berhan A, Bayleyegn B, Getaneh Z. HIV/AIDS Associated Lymphoma: Review. *BLCTT*. 2022; 12: 31-45. doi: 10.2147/BLCTT.S361320.
- Castro KG, Ward JW, Slutsker L, et al. 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. Published online 1993.
- Navarro JT, Moltó J, Tapia G, Ribera JM. Hodgkin Lymphoma in People Living with HIV. *Cancers*. 2021; 13(17): 4366. doi: 10.3390/cancers13174366.
- Bachanova V, Connors JM. Hodgkin lymphoma in the elderly, pregnant, and HIV-infected. *Seminars in Hematology*. 2016; 53(3): 203-208. doi: 10.1053/j.seminhematol.2016.05.002.
- Castillo JJ, Bower M, Brühlmann J, et al. Prognostic factors for advanced-stage human immunodeficiency virus-associated classical Hodgkin lymphoma treated with doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus combined antiretroviral therapy: A multi-institutional retrospective study. *Cancer*. 2015; 121(3): 423-431. doi: 10.1002/cncr.29066.
- Carbone A, Gloghini A, Caruso A, De Paoli P, Dolcetti R. The impact of EBV and HIV infection on the microenvironmental niche underlying Hodgkin lymphoma pathogenesis. *International Journal of Cancer*. 2017; 140(6): 1233-1245. doi: 10.1002/ijc.30473.
- Miller CL, Burkhardt AL, Lee JH, et al. Integral membrane protein 2 of Epstein—barr virus regulates reactivation from latency through dominant negative effects on protein-tyrosine kinases. *Immunity*. 1995; 2(2): 155-166. doi: 10.1016/S1074-7613(95)80040-9.
- Caldwell RG, Wilson JB, Anderson SJ, Longnecker R. Epstein-Barr Virus LMP2A Drives B Cell Development and Survival in the Absence of Normal B Cell Receptor Signals. *Immunity*. 1998; 9(3): 405-411. doi: 10.1016/S1074-7613(00)80623-8.
- Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and Its Ligands in Tolerance and Immunity. *Annu Rev Immunol*. 2008; 26(1): 677-704. doi: 10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331.
- Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022; 36(7): 1720-1748. doi: 10.1038/s41375-022-01620-2.
- Jacobson CA, Abramson JS. HIV-Associated Hodgkin's Lymphoma: Prognosis and Therapy in the Era of cART. *Advances in Hematology*. 2012; 2012: 1-8. doi: 10.1155/2012/507257.
- Ruiz M, Parsons C, Cole J. Characterization of HIV-Associated Hodgkin's Lymphoma in HIV-Infected Patients: A Single-Center Experience. *Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care*. 2012; 11(4): 234-238. doi: 10.1177/1545109711431492.
- Olszewski AJ, Castillo JJ. Outcomes of HIV-associated Hodgkin lymphoma in the era of antiretroviral therapy. *AIDS*. 2016; 30(5): 787-796. doi: 10.1097/QAD.0000000000000986.
- Hentrich M, Müller M, Wyen C, et al. Stage-adapted treatment of HIV-associated Hodgkin lymphoma: Long-term results of a prospective, multicenter study. *HemaSphere*. 2024; 8(7): e68. doi: 10.1002/hem3.68.
- Souza AT de, Andrade FR de, Sarmiento AC, Villarim CC, Araújo-Filho I, Medeiros KS de. Clinical features in Hodgkin lymphoma patients living with human immunodeficiency virus: A meta-analysis in the antiretroviral therapy era. *Int J STD AIDS*. Published online June 21, 2024: 0956462-4241259512. doi: 10.1177/09564624241259512.
- Chekalov A, Popova M, Tsygankov I, et al. P10-77: HODGKIN LYMPHOMA IN PATIENTS WITH HIV: NATIONAL RETROSPECTIVE MULTICENTER STUDY. *HemaSphere*. 2022; 6: 67-968. doi: 10.1097/01.HS9.0000847176.96022.91.
- Berenguer J, Miralles P, Ribera JM, et al. Characteristics and Outcome of AIDS-Related Hodgkin Lymphoma Before and After the Introduction of Highly Active Antiretroviral Therapy. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2008; 47(4). [https://journals.lww.com/jaids/fulltext/2008/04010/characteristics\\_and\\_outcome\\_of\\_aids\\_related.3.aspx](https://journals.lww.com/jaids/fulltext/2008/04010/characteristics_and_outcome_of_aids_related.3.aspx).
- Montoto S, Shaw K, Okosun J, et al. HIV Status Does Not Influence Outcome in Patients With Classical Hodgkin Lymphoma Treated With Chemotherapy Using Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastine, and Dacarbazine in the Highly Active Antiretroviral Therapy Era. *JCO*. 2012; 30(33): 4111-4116. doi: 10.1200/JCO.2011.41.4193.
- Besson C, Lancar R, Prevot S, et al. High Risk Features Contrast With Favorable Outcomes in HIV-associated Hodgkin Lymphoma in the Modern cART Era, ANRS C016 LYMPHOVIR Cohort. *Clinical Infectious Diseases*. 2015; 61(9): 1469-1475. doi: 10.1093/cid/civ627.
- Sorigué M, García O, Tapia G, et al. HIV-infection has no prognostic impact on advanced-stage Hodgkin lymphoma. *AIDS*. 2017; 31(10): 1445-1449. doi: 10.1097/QAD.0000000000001487.
- Lawal IO, Ankrah AO, Popoola GO, et al. 18F-FDG-PET metabolic metrics and International Prognostic Score for risk assessment in HIV-infected patients with Hodgkin lymphoma. *Nuclear Medicine Communications*. 2018; 39(11): 1005-1012. doi: 10.1097/MNM.0000000000000905.
- Danilov AV, Li H, Press OW, et al. Feasibility of interim positron emission tomography (PET)-adapted therapy in HIV-positive patients with advanced Hodgkin lymphoma (HL): a sub-analysis of SWOG S0816 Phase 2 trial. *Leukemia & Lymphoma*. 2017; 58(2): 461-465. doi: 10.1080/10428194.2016.1201573.
- Blanca X, Josep-Maria R, Pilar M, et al. Results of treatment with doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine and highly active antiretroviral therapy in advanced stage, human immunodeficiency virus-related Hodgkin's lymphoma. *haematol*. 2007; 92(2): 191-198. doi: 10.3324/haematol.10479.
- Hartmann P, Rehwald U, Salzberger B, et al. BEACOPP therapeutic regimen for patients with Hodgkin's disease and HIV infection. *Annals of Oncology*. 2003; 14(10): 1562-1569. doi: 10.1093/annonc/mdg408.
- Hentrich M, Berger M, Wyen C, et al. Stage-Adapted Treatment of HIV-Associated Hodgkin Lymphoma: Results of a Prospective Multicenter Study. *JCO*. 2012; 30(33): 4117-4123. doi: 10.1200/JCO.2012.41.8137.
- Rubinstein PG, Moore PC, Bimali M, et al. Brentuximab vedotin with AVD for stage II-IV HIV-related Hodgkin lymphoma (AMC 085): phase 2 results from an open-label, single arm, multicentre phase 1/2 trial. *The Lancet Haematology*. 2023; 10(8): e624-e632. doi: 10.1016/S2352-3026(23)00157-6.
- Mponda M, Kudowa E, Craven DM, et al. Safety, efficacy, and affordability of ABVD for Hodgkin lymphoma in Malawi: a prospective cohort study. *eClinicalMedicine*. 2024; 69: 10-2480. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102480.
- Ansell SM, Bröckelmann PJ, von Keudell G, et al. Nivolumab for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma: 5-year survival from pivotal phase 2 CheckMate 205 study. *Blood Advances*. Published online August 2, 2023: bloodadvances.2023010334. doi: 10.1182/bloodadvances.2023010334.
- Armand P, Zinzani PL, Lee HJ, et al. Five-year follow-up of KEYNOTE-087: pembrolizumab monotherapy for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2023; 142(10): 878-886. doi: 10.1182/blood.2022019386.
- Mei MG, Lee HJ, Palmer JM, et al. Response-adapted anti-PD-1-based salvage therapy for Hodgkin lymphoma with nivolumab alone or in combination with ICE. *Blood*. 2022; 139(25): 3605-3616. doi: 10.1182/blood.2022015423.
- Pier LZ, Simonetta V, Antonella A, et al. Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma: the Italian experience and results of its use in daily clinical practice outside clinical trials. *haematol*. 2013; 98(8): 1232-1236. doi: 10.3324/haematol.2012.083048.
- Lurain K, Zarif TE, Ramaswami R, et al. Real-World Multicenter Study of PD-1 Blockade in HIV-Associated Classical Hodgkin Lymphoma Across the United States. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2024; 24(8): 523-530. doi: 10.1016/j.clml.2024.03.011.
- Moskowitz AJ, Yahalom J, Kewalramani T, et al. Pretransplantation functional imaging predicts outcome following autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2010; 116(23): 4934-4937. doi: 10.1182/blood-2010-05-282756.
- Krishnan A, Molina A, Zaia J, et al. Durable remissions with autologous stem cell transplantation for high-risk HIV-associated lymphomas. *Blood*. 2005; 105(2): 874-878. doi: 10.1182/blood-2004-04-1532.
- Re A, Michieli M, Casari S, et al. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation as salvage treatment for AIDS-related lymphoma: long-term results of the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors (GICAT) study with analysis of prognostic factors. *Blood*. 2009; 114(7): 1306-1313. doi: 10.1182/blood-2009-02-202762.
- National Comprehensive Cancer Network. *Cancer in People with HIV (Version: 2.2024)*. April 4, 2024. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/hiv.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hiv.pdf).
- Bae S, Kim YJ, Kim M ju, et al. Risk of tuberculosis in patients with cancer treated with immunotherapy: a nationwide observational study. *J Immunother Cancer*. 2021; 9(9): e002960. doi: 10.1136/jitc-2021-002960.