

УДК 616–006+616.98

## ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ. ЛОКАЛИЗАЦИЯ, ПРОФИЛАКТИКА, ЛЕЧЕНИЕ. ЧАСТЬ 2

*<sup>1,2,3</sup>В.В.Рассохин, <sup>1,3</sup>А.В.Некрасова, <sup>1,2,3</sup>Н.А.Беляков*

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» МЗ РФ, Россия

<sup>2</sup>ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Россия

<sup>3</sup>ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

© В.В.Рассохин, А.В.Некрасова, Н.А.Беляков, 2017 г.

Первая часть обзора с освещением эпидемиологии, патогенеза и видов опухолей опубликована в нашем журнале (2017. Т. 9, № 1). Во второй части рассмотрены локализации опухолей, вопросы профилактики и лечения. Отмечается, что по мере развития эпидемии будет увеличиваться число опухолей, требуется продолжать междисциплинарные исследования по всем направлениям, что дает перспективы в более успешной борьбе со злокачественными новообразованиями при инфекции вирусом иммунодефицита человека.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, СПИД, злокачественные новообразования, иммуносупрессия, скрининг, антиретровирусная терапия, профилактика.

## MALIGNANT TUMORS IN HIV PATIENTS. LOCALIZATION, PREVENTION, AND TREATMENT. PART 2

*<sup>1,2,3</sup>V.V.Rassokhin, <sup>1,3</sup>A.V.Nekrasova, <sup>1,2,3</sup>N.A.Belyakov*

<sup>1</sup>FSBEI HE I.P.Pavlov SPbMU MON, Russia

<sup>2</sup>Saint-Petersburg Paster Institute, Russia

<sup>3</sup>FSBSI «IEM», Saint-Petersburg, Russia

The first part of this review has been published in the previous issue of this journal. The second part addresses tumor location, prevention, and treatment. Any further development of HIV epidemic will be associated with that tumor prevalence will increase. Further interdisciplinary research aimed at improving the control of malignancies in HIV patients is thus warranted.

**Key words:** HIV infection, AIDS, malignant neoplasms, immunosuppression, screening, antiretroviral therapy, prevention.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2017-9-2-16-26>

**Опухоли желудочно-кишечного тракта и печени.** Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) — одна из самых распространенных локализаций злокачественных новообразований (ЗНО) при инфекции вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). *Саркома Капоши* часто локализуется в ЖКТ, в том числе и в отсутствие кожных проявлений. Обычно желудочно-кишечная саркома Капоши протекает бессимптомно, однако в литературе отмечены клинические случаи пилорической обструкции, кишечной инвагинации или кровотечения на фоне этого ЗНО. Макроскопически опухоль, как правило, выглядит как макулярное или макулопапулярное полипоидное новообразование [1–7].

Лимфомы — вторая по частоте категория злокачественных опухолей с локализацией в ЖКТ при ВИЧ-инфекции [8]. Из неходжкинских лимфом (НХЛ) чаще всего в ЖКТ встречаются *лимфома Беркитта* и *диффузная крупноклеточная лимфома* [9]. A.Carpell et al. (1994) отмечают, что в отличие от саркомы Капоши НХЛ в ЖКТ почти всегда сопровождаются симптоматикой: болью в животе, потерей веса, желудочно-кишечным кровотечением.

*Анальная карцинома* и *анальная интраэпителиальная неоплазия* (АИН) — новообразования, ассоциированные с инфекцией вирусом папилломы человека (ВПЧ). По данным M.A.Clark

et al. (2004), в популяции ВИЧ-инфицированных пациентов анальный рак встречается намного чаще, особенно среди лиц, практикующих рецетивный анальный секс [10]. D.P.Ryan et al. (2000) отмечают, что доминирующим гистологическим вариантом этого ЗНО является плоскоклеточная карцинома [11]. Некоторые авторы указывают на необходимость разделения этого понятия на две нозологии по локализации опухолевого очага: маргинальный рак и рак анального канала [12]. АИН — это предраковое состояние, которое трансформируется в *плоскоклеточный рак*. A.P.Zbar et al. (2002) указывают следующие гистологические особенности этого состояния: потеря стратификации и ядерной полярности, наличие ядерного плеоморфизма и гиперхромазии, а также койлоцитоз [13]. По аналогии с цервикальной интраэпителиальной неоплазией в литературе отмечено несколько стадий АИН, последняя из которых (АИН 3) представляет собой карциному *in situ*. J.M.Palefsky et al. (1998) сравнили течение АИН среди гомосексуальных мужчин с ВИЧ-инфекцией и без нее [14]. Оказалось, что среди первых был значительно повышен риск прогрессирования и малигнизации в течение двухлетнего периода. F.Martin et al. (2001) отмечают, что АИН обычно протекают бессимптомно, но в ряде случаев могут сопровождаться кровотечением, болезненностью, зудом или тенезмами [15]. В случае карциномы боль и кровотечение отмечаются гораздо чаще; инвазия в волокна сфинктера влечет за собой недержание кала [15].

Одной из важнейших ВИЧ-неассоциированных (ВНАО) заболеваний является *гепатоцеллюлярная карцинома* (ГЦЦ). N.Brau et al. (2007) провели ретроспективное многоцентровое исследование (период наблюдения 1992–2005 годы), чтобы проанализировать особенности клинической картины и прогноза гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с ВИЧ-инфекцией [16]. Оказалось, что ВИЧ-положительные пациенты были в среднем моложе, чем ВИЧ-отрицательные (52 и 64 года соответственно), у них намного чаще выявлялась коинфекция с вирусом гепатита С (ВГС) или ВГВ (97 и 73%) и более высокий уровень альфа-фетопротеина (227 и 51 нг/мл). ГЦЦ у ВИЧ-инфицированных пациентов чаще сопровождалась активной симптоматикой (51 и 38%). При этом авторы отмечают сопоставимые показатели выживаемости. В другом ретроспективном исследовании (M.Beretta et al., 2011), напротив, указывается на значительно меньшую

продолжительность жизни ВИЧ-положительных пациентов с ГЦЦ по сравнению с ВИЧ-отрицательными (35 и 59 месяцев соответственно) и в целом менее благоприятный прогноз заболевания, несмотря на то, что, по их данным, ГЦЦ у ВИЧ-инфицированных пациентов выявляется на ранних стадиях (по шкале BCLC) [17]. Последний факт был также продемонстрирован в исследовании A.C.Yopp et al. (2012) [18].

**Опухоли легких.** ЗНО легкого являются важной причиной morbидности и смертности у лиц с ВИЧ-инфекцией. Как уже упоминалось ранее, курение является основным фактором риска, при этом M.S.Shiels et al. (2010) отмечают меньшее количество пачко-лет в анамнезе у ВИЧ-положительных лиц с раком легкого по сравнению с ВИЧ-отрицательными [19]. K.Sigel et al. (2012) тоже обращают внимание на то, что рак легкого при сопутствующей ВИЧ-инфекции развивается в более раннем возрасте [20]. К таким же выводам пришли авторы других исследований [21]. Особенности клинической картины рака легкого при ВИЧ-инфекции подробно описаны в работе D.Mani et al. (2012) [22]. У большинства пациентов на момент постановки диагноза отмечается активная симптоматика, поскольку болезнь чаще выявляется на продвинутых стадиях (IIIВ или IV). Респираторные симптомы превалируют в клинической картине, наиболее распространенными являются кашель (40–85%), боль в грудной клетке (25–75%), одышка (10–57%), кровохарканье (10–57%). Практически все пациенты предъявляют жалобы на усталость и утомляемость.

Рентгенологические особенности заболевания освещаются в немногочисленных исследованиях на малых выборках. M.Vazot et al. (2000) отмечают, что в 67% случаев на рентгенограммах и компьютерной томографии (КТ) выявляются объемные паренхиматозные образования или узелки [23]. По их данным, образования чаще локализуются на периферии верхних долей. Лимфаденопатия выявляется в 60% случаев, отдаленные метастазы — в 30%. J.Karp et al. (1993) обнаружили, что рак легкого у ВИЧ-положительных лиц чаще сопровождается медиастинальной лимфаденопатией и выпотом в плевральную полость, однако различия между группами были статистически недостоверны [24]. M.V.Brock et al. (2006) в своей работе обращают внимание на важную проблему, связанную с раком легкого при ВИЧ-инфекции: отсроченную диагностику и низкий уровень клини-

ческого подозрения со стороны врачей [25]. Авторы связывают это с очень высокой распространенностью респираторных инфекций, в пользу которых клиницисты могут неправильно интерпретировать рентгенологические данные. Применение позитронно-эмиссионной томографии, напротив, ассоциируется с большой вероятностью ложноположительного диагноза рака легкого, поскольку среди ВИЧ-инфицированных очень распространена реактивная лимфаденопатия, которую можно ошибочно принять за метастатическую [26].

По данным J.Cadranel et al. (2006), в морфологической картине доминирует немелкоклеточный рак легкого (86–94%), при этом аденокарцинома является более распространенным гистологическим вариантом (30–52%), чем плоскоклеточная карцинома (19–36%) [27]. Авторы подчеркивают, что данное распределение в целом мало отличается от общей популяции.

Отмечают значительно более неблагоприятные показатели выживаемости при раке легкого среди ВИЧ-положительных пациентов по сравнению с ВИЧ-отрицательными: медиана выживаемости 4,5 месяца против 10 месяцев соответственно, однолетняя выживаемость — 10% против 40%. (J.Cadranel et al. 2006) [27].

Из свойственных синдрому приобретенного иммунодефицита — (СПИД)-определяющих (ВИЧ-ассоциированных) — в литературе подробно описаны два наиболее часто встречающихся ЗНО, с поражением легкого, — саркома Капоши и злокачественная неходжкинская лимфома (ЗНЛ) [9].

**Прочие опухоли.** P.Sorensen et al. (2011) отмечают, что наиболее распространенными ЗНО головы и шеи ВИЧ-инфицированных пациентов являются саркома Капоши и ЗНЛ [28]. B.Singh et al. (2000) изучали ЗНЛ головы и шеи в исследовании с участием 124 ВИЧ-положительных пациентов [29]. Авторы отметили следующие клиничко-патологические особенности заболевания у пациентов этой популяции: тенденция к экстрадуральной локализации, более частое вовлечение центральной нервной системы в патологический процесс (41% против 12%), высокая степень злокачественности и неблагоприятный прогноз. Наиболее распространенным гистологическим вариантом оказался иммунобластный тип диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы.

Особенности ВНАО головы и шеи описаны в работе В.Purgina et al. (2011) [30]. По их данным, наиболее значимыми опухолями головы и шеи

среди ВИЧ-положительных пациентов являются плоскоклеточная карцинома слизистых оболочек, назофарингеальная карцинома, лимфоэпителиальная карцинома слюнных желез и рак из клеток Меркеля. Авторы отмечают, что при ВИЧ-инфекции эти заболевания характеризуются более агрессивным течением, ранним возрастом дебюта и менее благоприятным прогнозом.

M.Sarhan et al. (2010) отмечают, что клиническая картина, патоморфология и прогноз рака молочных желез при ВИЧ-инфекции в целом не отличается от общей популяции [31]. Аналогичные результаты ранее были получены в работе S.F.Oluwole et al. (2005) [32]. S.Chawki et al. (2014) изучали особенности рака мочевого пузыря среди ВИЧ-инфицированных пациентов в ходе моноцентрового исследования [33]. Они обнаружили, что при ВИЧ-инфекции болезнь дебютирует в более раннем возрасте (56 лет против 71,1 года). Ключевым симптомом на момент постановки диагноза была гематурия. В гистологической картине отмечено доминирование переходно-клеточного рака с плоскоклеточной дифференциацией, что указывает на потенциальную роль коинфекции с ВПЧ. L.Pantanowitz et al. (2008) в ходе многоцентрового исследования изучали клинические и патоморфологические особенности и прогноз рака предстательной железы у пациентов с ВИЧ-инфекцией и не обнаружили существенных отличий от общей популяции [34].

**Стратегии профилактики и лечения ЗНО при ВИЧ-инфекции.** Применение современных более безопасных режимов антиретровирусной терапии (АРВТ), повышение качества поддерживающей терапии и развитие противоопухолевой терапии — все эти факторы в совокупности привели к повышению уровня общей выживаемости и снижению показателя токсичности среди ВИЧ-инфицированных пациентов с ЗНО (P.G.Rubinstein et al., 2014) [35]. Так, M.Hentrich et al. (2012) отмечают, до эпохи высокоактивной антиретровирусной терапии двухлетняя выживаемость при лимфоме Ходжкина (ЛХ) составляла 45%, тогда как сейчас *пятилетняя* выживаемость превышает 76% [36]. Аналогично, по данным J.A.Sparano et al. (2010), общая выживаемость при диффузной В-крупноклеточной лимфоме в тот период составляла 8 месяцев, тогда как сейчас 60–80% пациентов достигают пятилетнего рубежа выживаемости [37]. С.Oehler-Jänne et al. (2008) обращают внимание на то, что развитие стандартов лечения рака

анального канала у пациентов с ВИЧ-инфекцией привело к снижению ассоциированной токсичности и риска колостомии до уровня ВИЧ-отрицательных пациентов [38].

Вместе с тем T. Antoniou et al. (2005) отмечают, что сохраняет актуальность проблема лекарственного взаимодействия между антиретровирусными и противоопухолевыми препаратами [39]. Во-первых, многие противоопухолевые препараты метаболизируются различными изоферментами цитохрома P450, активность которых может меняться под воздействием антиретровирусных препаратов, что может привести либо к снижению эффективности препарата, либо к повышению риска развития побочных реакций (табл. 1).

Эффект отмечается при сочетании этих препаратов с флуконазолом, поскольку последний также ингибирует изофермент CYP3A4.

Другой проблемой, рассматриваемой в литературе, является пересечение профилей токсичности противоопухолевых и антиретровирусных препаратов [41]. Например, диданозин в сочетании с бортезомибом может вызывать выраженную периферическую нейропатию. Тенофовир и индинавир обладают нефротоксичным действием так же, как и некоторые препараты платины. Другие примеры пересечения профилей токсичности представлены в таблице 2.

Таким образом, лекарственные взаимодействия могут стать значительной проблемой в лечении

Таблица 1

**Лекарственные взаимодействия между химиотерапевтическими и антиретровирусными препаратами**

Химиотерапевтические препараты	Изофермент цитохрома P450	Ингибиторы изофермента	Индукторы изофермента
Винбластин Винкристин	CYP 3A4	Делавирдин, ритонавир, ампренавир, атазанавир Индинавир, лопинавир, нелфинавир, саквинавир	Невирапин, эфавиренз
Паклитаксел Доцетаксол	CYP 2C8 CYP 3A4	Те же	Невирапин, эфавиренз
Этопозид	CYP 3A4 CYP 2E1	Те же	
Ифосфамид Циклофосфамид	CYP 3A4 CYP 2C9 CYP 2B6	Эфавиренз, ампренавир	Невирапин, эфавиренз
Дакарбазин	CYP 2E1	Ритонавир	

Таблица 2

**Пересечение профилей токсичности химиотерапевтических и антиретровирусных препаратов**

Химиотерапевтические препараты	Побочный эффект	Антиретровирусные препараты
Антроциклины, таксаны, алкалоиды барвинка, препараты платины, алкилирующие агенты, этопозид, антимерболиты и др.	Миелосупрессия	Зидовудин
Таксаны, алкалоиды барвинка, охалиплатин, бортезомиб	Нейропатия	Диданозин Ставудин
Цисплатин, карбоплатин	Нефротоксичность	Тенофовир Индинавир
Большая часть химиотерапевтических препаратов	Тошнота/рвота	Ингибиторы протеазы Зидовудин
Практически все химиотерапевтические препараты, кроме блеомицина, цисплатина, гемцитабина	Гепатотоксичность	Ингибиторы протеазы Нуклеозидные и нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
Иринотекан, топотекан, 5-фторурацил	Диарея	Нелфинавир, лопинавир

Ингибитор протеазы ритонавир является особенно мощным ингибитором изофермента CYP3A4, что приводит к снижению клиренса и, как следствие, усилению токсичности алкалоидов барвинка розового (винкристина и винбластин), таксанов и алкилирующих агентов [40]. Аналогичный

ЗНО при ВИЧ-инфекции, поэтому P.G. Rubinstein et al. (2015) указывают на необходимость мультидисциплинарного подхода к противоопухолевой терапии у таких пациентов: необходимо тесное взаимодействие врачей-инфекционистов, онкологов и клинических фармакологов [35]. В ряде

исследований были отражены особенности терапии рака у пациентов с ВИЧ, к ним можно отнести:

— пациенты существенно реже получают терапию рака, чем в общей популяции [42];

— наблюдения за пациентами со злокачественными лимфомами (ЛХ и НХЛ), с раком легкого, простаты, колоректальным раком даже на ранних стадиях с благоприятным терапевтическим потенциалом могут повлиять на показатели выживаемости;

— 45% онкологов редко или никогда не обсуждают вопросы лечения с ВИЧ-инфицированными пациентами [43];

— большинство онкологов не в состоянии регулярно проверять больных раком на ВИЧ-инфекцию [44].

Кроме того, ученые обращают внимание на то, что при проведении противоопухолевой терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов может усугубляться иммуносупрессия. Так, T.Powles et al. (2002) отмечают, что химиотерапия НХЛ у пациентов, получающих АРВТ, приводит к уменьшению количества CD4-клеток в крови более чем на 50% [41]. К нормальным значениям эта величина возвращается лишь через 6–12 месяцев после завершения терапии. В работе M.Alfa-Wali et al. (2012) было показано, что сочетание химиотерапии с облучением малого таза у пациентов с раком анального канала приводит к еще более выраженной и резистентной иммуносупрессии [45]. Эти примеры иллюстрируют необходимость тщательной профилактики инфекционных заболеваний (в первую очередь, *P. jiroveci*, *C. albicans* и *Herpes simplex*) у ВИЧ-инфицированных пациентов при начале противоопухолевой терапии.

**Антиретровирусная терапия и канцерогенез при ВИЧ-инфекции.** Несмотря на то, что применение АРВТ в клинической практике благоприятно сказалось на эпидемиологической картине ЗНО при ВИЧ-инфекции в целом, в отдельных случаях антиретровирусные препараты могут повышать риск развития ВНАО. Так, в исследовании, проведенном в рамках Национальной Токсикологической Программы США, было показано, что введение зидовудина, ламивудина и невирапина беременным мышам может повышать риск развития опухолей кожи, щитовидной железы и легких у их потомства [46]. O.A.Olivero et al. (1997) пришли к аналогичным выводам при изучении трансплацентарного действия зидовудина на мышах и обезьянах [47]. Более того, онкогенный эффект

был выявлен и в отношении более современных антиретровирусных препаратов. В ходе крупного обсервационного исследования C.Chao et al. (2012) выявили повышенный риск рака анального канала среди пациентов, получавших ингибиторы протеазы [48]. M.Vguyand et al. (2015) в рамках крупного проспективного исследования D:A:D также пришли к выводу, что применение ингибиторов протеазы ассоциировано с некоторым повышением риска рака анального канала [49].

K.C.Duncan et al. (2014), напротив, получили результаты, свидетельствующие о том, что раннее назначение АРВТ замедляет прогрессирование этого заболевания среди ВИЧ-инфицированных мужчин, практикующих секс с мужчинами (МСМ) [50]. T.Powles et al. (2009) в течение нескольких лет вели наблюдение за крупной когортой ВИЧ-инфицированных пациентов (11 112 человек) и установили, что применение нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ассоциируется с повышенным риском ВНАО (ОР=1,45; 95% ДИ=1,01–2,08), в первую очередь за счет лимфомы Ходжкина (ОР=2,2; 95% ДИ=1,03–4,69) [51]. Наконец, J.Varadarajan et al. (2013) в ходе исследования *in vitro* показали, что применение ралтегравира в субоптимальных дозах может приводить к дезорганизации дезоксирибонуклеиновой кислоты и, как следствие, повышать риск канцерогенеза [52]. Этот факт, однако, пока не нашел подтверждения в эпидемиологических исследованиях.

Таким образом, имеющаяся на сегодняшний день информация не позволяет убедительно свидетельствовать в пользу проонкогенного влияния антиретровирусных препаратов при их длительном применении, необходимо проведение дальнейших исследований с целью оценки долгосрочной безопасности АРВТ.

**Профилактика злокачественных опухолей при ВИЧ-инфекции.** Большое количество научных работ посвящено профилактике ЗНО при ВИЧ-инфекции. Так, в ходе крупного проспективного исследования (National Lung Screening Trial — NLST) было показано, что в популяции пациентов 55–74 лет со стажем курения 30 пачко-лет применение низкодозной мультиспиральной компьютерной томографии (НМСКТ) ассоциируется со значительным снижением показателей смертности от рака легкого [53]. Учитывая высокую заболеваемость и распространенность рака легкого среди ВИЧ-инфицированных пациентов, было бы логично предположить, что для этой конкретной субпо-

пуляции пациентов НМСКТ будет особенно эффективна в качестве скринингового исследования. Тем не менее, результаты исследования, проведенного A.Hulbert et al. (2014), свидетельствуют против этого: им удалось выявить лишь один случай рака легкого за период наблюдения в 678 пациенто-лет [54]. Авторы связывают это с более молодым возрастом испытуемых по сравнению с исследованием NLST. Кроме того, K.Sigel et al. (2014) отмечают, что у пациентов с выраженной иммуносупрессией ( $CD4 < 200$  клеток/мкл) значительно чаще отмечаются ложноположительные результаты при МСКТ грудной клетки из-за высокого распространения сопутствующей легочной патологии [55]. Таким образом, специфических рекомендаций по скринингу рака легкого для ВИЧ-инфицированных не существует, и клиницисту следует придерживаться стандартных вышеописанных критериев.

Значение отказа от курения для пациентов с ВИЧ невозможно переоценить; M.Helleberg et al. (2013) подчеркивают, что ВИЧ-положительные пациенты, получающие эффективную АРВТ, теряют больше лет жизни вследствие курения, чем от осложнений самой ВИЧ-инфекции [56]. Отказ от курения позволяет снизить риск развития большинства СПИД-неопределяющих ЗНО, а также оказывает другие положительные эффекты на здоровье пациента. Пациентам с ВИЧ-инфекцией отказ от курения дается особенно тяжело вследствие таких факторов, как низкий социально-экономический статус, недостаток поддержки в обществе и в семье, высокое распространение психиатрических расстройств, наркомании и алкоголизма [57]. K.Crothers et al. (2007) также обращают внимание на тот факт, что лечащие врачи пациентов с ВИЧ-инфекцией зачастую уделяют недостаточно внимания профилактике в целом и проблеме курения в частности, акцентируясь вместо этого только на прямых проявлениях ВИЧ и СПИДа [58]. L.F.Stead et al. (2008) отмечают, что наиболее важным действием в данном вопросе является простое обсуждение этой проблемы между пациентом и клиницистом [59]. Эффективность мотивационных дискуссионных методик с никотинзаместительной терапией или без нее показана в работе E.E.Lloyd-Richardson et al. (2009) [60]. Q.Cui et al. (2012) изучали эффективность варениклина тартрата среди ВИЧ-инфицированных пациентов и пришли к выводу, что препарат является эффективным средством, облегчающим процесс отказа от курения [61]. Вместе с тем они отметили боль-

шое количество побочных эффектов, ассоциированных с применением препарата, и рекомендовали тщательный параллельный мониторинг печеночных ферментов и артериального давления.

Ключевым методом профилактики гепатоцеллюлярной карциномы является вакцинация от ВГВ, которая рекомендована всем ВИЧ-положительным лицам без антител к HBs. При этом в литературе отмечено, что вероятность сероконверсии у пациентов с ВИЧ зависит от уровня CD4-клеток, ВИЧ-виремии и коинфекции с ВГС. Поэтому D.V.Potsch et al. (2010) и некоторые другие авторы рекомендуют увеличение количества инъекций и/или дозы вакцины с 20 до 40 мкг [62]. Если факт коинфекции с ВГВ подтвержден, необходима оценка вирусной нагрузки и функции печени. Выбирая состав АРВТ, следует отдать предпочтение препаратам, обладающим активностью против ВГВ, таким как ламивудин, эмтрицитабин и/или тенофовир (European AIDS Clinical Society Guidelines, 2014).

Ежегодный скрининг ВГС-инфекции также является обязательным мероприятием для ВИЧ-положительных пациентов с точки зрения профилактики гепатоцеллюлярной карциномы. При выявлении отрицательных результатов серологического исследования у пациентов высокого риска (например, внутривенные наркоманы) рекомендуется проведение контрольного исследования (РНК ВГС).

Исследование эффективности ультразвукового исследования (УЗИ) брюшной полости в качестве скрининга ГЦЦ конкретно у ВИЧ-инфицированных лиц не проводилось, однако метод широко используется с этой целью у других пациентов высокого риска (H.V.El-Serag et al., 2011) [63]. К последним, в первую очередь, относятся пациенты с циррозом печени, хронической ВГВ-инфекцией и неблагоприятным семейным анамнезом. P.N.Goncalves et al. (2016) отмечают, что эти критерии необходимо оценивать у всех ВИЧ-положительных пациентов; в случае соответствия авторы рекомендуют проводить скрининговое УЗИ брюшной полости один раз в 6 месяцев с последующей верификацией положительных результатов с помощью КТ и биопсии [64]. В литературе отмечено, что большое значение имеет скрининг рака шейки матки, учитывая тот факт, что эта опухоль относится к группе ВИЧ-ассоциированных опухолей — ВАО. Общепринятой рекомендацией в отношении женщин из общей популяции являет-

ся проведение мазка по Папаниколау (Pap-теста) каждые 3 года начиная с 21 года (или, если это случается раньше, через год после начала половой жизни) до 65 лет или каждые 5 лет при подтверждении отрицательного ВПЧ-статуса [65]. Женщинам с ВИЧ-инфекцией специалисты рекомендуют начинать скрининг с момента установления диагноза (вне зависимости от возраста) с частотой один раз в 6 месяцев в течение первого года, а затем — ежегодно [66]. При выявлении аномальных результатов показано проведение кольпоскопии с последующим выполнением криотерапии, лазерной коагуляции или петлевой электрокоагуляции шейки матки. Некоторые отечественные авторы (Т.В.Дианова, 2010) рекомендуют назначение рекомбинантного интерлейкина-2, что женщинам с ВИЧ-инфекцией позволяет отсрочить малигнизацию цервикальной интраэпителиальной неоплазии [67].

Распространенность онкогенных субтипов ВПЧ среди ВИЧ-инфицированных женщин в Санкт-Петербурге составляет 72,5%, наиболее распространенные генотипы: 16, 31, 33, 52, 56. Инфекция с несколькими типами обнаружена у 68,8% женщин с ВИЧ/ВПЧ-инфекциями. Частота заражения по субтипам ВПЧ у ВИЧ-инфицированных женщин не зависит от использования продолжительности лечения.

Выявление выраженного интраэпителиального поражения CIN II, CIN III и инвазивного рака шейки матки у ВИЧ-инфицированных женщин с ВПЧ зависит от продолжительности АРВТ — частота этих заболеваний в 3 раза ниже у женщин, получающих АРВТ в течение более одного года, по сравнению с теми, кто не получал лечение или получал менее 1 года (М.М.Мартиросян, 2015) [68].

Значительное внимание в литературе уделяется скринингу другого ВПЧ-ассоциированного ЗНО — карциномы анального канала. S.J.Goldie et al. (1999) продемонстрировали клиническую эффективность и экономическую целесообразность применения цитологического исследования (анального Pap-теста) для скрининга плоскоклеточных новообразований ануса у ВИЧ-инфицированных гомосексуальных и бисексуальных мужчин [69]. Положительные результаты анального Pap-теста в последующем необходимо верифицировать с помощью аноскопии высокого разрешения. Дальнейшие действия в клинических рекомендациях четко не регламентированы. В настоящий

момент проводится набор ВИЧ-положительных пациентов в крупное рандомизированное исследование ANCHOR (Anal Cancer/HSIL Outcomes Research Study), в котором будет проведено сравнение двух тактик при выявлении анальных диспластических образований высокой степени (HSIL): интервенции (местная или аблативная терапия) и наблюдения.

Отдельного упоминания в контексте профилактики ВПЧ-ассоциированных ЗНО заслуживает вакцинация. Вакцина состоит из вирусных капсидных белков L1, которые индуцируют продукцию специфических антител против конкретных типов ВПЧ (C.D.Narro et al., 2001) [70], хотя T.J.Kemp et al. (2012) также указывают на развитие перекрестного иммунитета [71]. В настоящий момент на рынке представлены три типа вакцин: бивалентная (HPV2, Церварикс), квадριвалентная (HPV4, Гардасил) и девятивалентная (HPV9, Гардасил 9). Все они обеспечивают формирование стойкого иммунитета против ВПЧ 16 и 18 типов. Гардасил также защищает от ВПЧ 6 и 11 типов, а Гардасил 9, в дополнение к вышеупомянутым, — от ВПЧ 31, 33, 45, 52 и 58 типов.

В работе J.M.Palefsky et al. (2011) было показано, что применение вакцины от ВПЧ снижает риск развития анальной интраэпителиальной неоплазии на 54,2% у ВИЧ-отрицательных МСМ в возрасте 16–26 лет, что свидетельствует о потенциальной эффективности вакцинации в профилактике рака анального канала [72]. В литературе отмечено, что вакцина от ВПЧ обладает сопоставимой иммуногенностью среди ВИЧ-инфицированных пациентов, включая детей с сохраненной функцией Т-лимфоцитов (M.J.Levin et al., 2010) [73], а также взрослых пациентов, получающих АРВТ, с уровнем CD4-лимфоцитов >200 клеток/мкл (L.Toft et al., 2014) [74].

**Заключение.** В популяции ВИЧ-инфицированных пациентов будет нарастать когорта лиц со стойкими и выраженными нарушениями иммунной системы, связанные с прогрессированием заболевания и возрастом. Соответственно — будет расти количество ЗНО.

Среди ВНАО высок риск развития рака легких, анального канала, печени, болезни Ходжкина. Вероятно, риск развития рака толстой кишки, молочной железы и простаты у пациентов с ВИЧ ниже, но требует дальнейшей оценки. Возраст пациентов с ВИЧ и ЗНО меньше, чем среди ВИЧ-отрицательных, что связано с большим коли-

чеством факторов риска и коморбидностью. Как минимум, мы должны ввести в систему соответствующий возрасту/полу скрининг на ЗНО, консультирование пациентов о путях снижения риска развития ЗНО.

Необходимы перспективные эпидемиологические, клинические исследования, создание эффективных программ и стратегических подходов к профилактике ЗНО при ВИЧ-инфекции

Лечение таких пациентов предполагает в основном комплексный междисциплинарный подход, однако по ряду причин у ВИЧ-инфицированных пациентов по-прежнему сопряжено с определенными клиническими трудностями, такими как: неблагоприятные лекарственные

взаимодействия, пересечение профилей токсичности и риск усугубления иммуносупрессии. Не решена и проблема скрининга ЗНО при ВИЧ-инфекции. Для большинства онкологических заболеваний эффективные скрининговые исследования либо вовсе не описаны, либо не изучались подробно в данной популяции пациентов. В условиях российского здравоохранения все эти проблемы дополнительно усугубляются неблагоприятной эпидемиологической динамикой ВИЧ-инфекции, а также отсутствием необходимого взаимодействия между инфекционной и онкологической службами с целью профилактики и лечения онкологических заболеваний среди ВИЧ-инфицированных пациентов.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ho-Yen C., Chang F., VanDer Walt J., Lucas S. Gastrointestinal malignancies in HIV-infected or immunosuppressed patients: pathologic features and review of the literature. *Adv. Anat. Pathol.*, 2007, Vol. 14, No. 6, pp. 431–443.
2. Renwick N., Halaby T., Weverling G.J., Dukers N.H.T.M., Simpson G.R., Coutinho R.A., Lange J.M.A., Schulz T.F., Goudsmit J. Seroconversion for human herpesvirus 8 during HIV infection is highly predictive of Kaposi's sarcoma. *AIDS*, 1998, Vol. 12, No. 18, pp. 2481–2488.
3. Krown S.E., Metroka C., Wernz J.C. Kaposi's sarcoma in the acquired immune deficiency syndrome: A proposal for uniform evaluation, response, and staging criteria. *J. Clin. Oncol.*, 1989, Vol. 7, No. 9, pp. 1201–1207.
4. Nawar E., Mbulaiteye S., Gallant J.E., Wohl D.A., Ardini M., Hendershot T. et al. Risk factors for Kaposi's sarcoma among HHV-8 seropositive homosexual men with AIDS. *Int. J. Cancer.*, 2005, Vol. 115, No. 2, pp. 296–300.
5. Barrison I.G., Foster S., Harris J.W., Pinching A.J., Walker J.G. Upper gastrointestinal Kaposi's sarcoma in patients positive for HIV antibody without cutaneous disease. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*, 1988, Vol. 296, No. 6615, pp. 92–93.
6. Wang N.C., Chang F.Y., Chou Y.Y., Chiu C.L., Lin C.K., Ni Y.H., Liu Y.C. Intussusception as the initial manifestation of AIDS associated with primary Kaposi's sarcoma: a case report. *J. Formos Med. Assoc.*, 2002, Vol. 101, No. 8, pp. 585–587.
7. Neville C.R., Peddada A.V., Smith D., Kagan A.R., Frost D.B., Sadoff L. Massive gastrointestinal hemorrhage from AIDS-related Kaposi's sarcoma confined to the small bowel managed with radiation. *Medical and Pediatric Oncology*, 1996, Vol. 26, No. 2, pp. 135–138.
8. Krause J. AIDS-related non-Hodgkin's lymphomas. *Microscopy Research and Technique*, 2005, Vol. 68, No. 3–4, pp. 168–175.
9. Carbone A. AIDS-related non-Hodgkin's lymphomas: From pathology and molecular pathogenesis to treatment. *Hum. Pathol.*, 2002, Vol. 33, No. 4, pp. 392–404.
10. Clark M.A., Hartley A., Geh J.I. Cancer of the anal canal. *Lancet Oncology*, 2004, Vol. 5, No. 3, pp. 149–157.
11. Ryan D.P., Mayer R.J. Anal carcinoma: histology, staging, epidemiology, treatment. *Curr. Opin. Oncol.*, 2000, Vol. 12, No. 4, pp. 345–352.
12. Williams G.R., Talbot I.C. Anal carcinoma: a histological review. *Histopathology*, 1994, Vol. 25, No. 0309–0167 (Print), pp. 507–516.
13. Zbar A.P., Fenger C., Efron J., Beer-Gabel M., Wexner S.D. The pathology and molecular biology of anal intraepithelial neoplasia: Comparisons with cervical and vulvar intraepithelial carcinoma. *Int. J. Colorectal Dis.*, 2002, Vol. 17, No. 4, pp. 203–215.
14. Palefsky J.M., Holly E.A., Hogeboom C.J., Ralston M.L., DaCosta M.M., Botts R., Berry J.M., Jay N., Darragh T.M. Virologic, immunologic, and clinical parameters in the incidence and progression of anal squamous intraepithelial lesions in HIV-positive and HIV-negative homosexual men. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol. International Retrovirology Association*, 1998, Vol. 17, No. 4, pp. 314–319.
15. Martin F., Bower M. Anal intraepithelial neoplasia in HIV positive people. *Sex. Transm. Infect.*, 2001, Vol. 77, No. 5, pp. 327–331.
16. Bräu N., Fox R.K., Xiao P., Marks K., Naqvi Z., Taylor L.E., Trikha A., Sherman M., Sulkowski M.S., Dieterich D.T., Rigsby M.O., Wright T.L., Hernandez M.D., Jain M.K., Khatri G.K., Sterling R.K., Bonacini M., Martyn C.A., Aytaman A., Llovet J.M., Brown S.T., Bini E.J. Presentation and outcome of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: A U.S.-Canadian multicenter study. *J. Hepatol.*, 2007, Vol. 47, No. 4, pp. 527–537.
17. Berretta M., Di Benedetto F., Dal Maso L., Cacopardo B., Nasti G., Facchini G. et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: check early, treat hard. *Oncologist*, 2011, Vol. 16, No. 9, pp. 1258–1269.



18. Yopp A.C., Subramanian M., Jain M.K., Mansour J.C., Schwarz R.E., Balch G.C., Singal A.G. Presentation, treatment, and clinical outcomes of patients with hepatocellular carcinoma, with and without human immunodeficiency virus infection. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2012, Vol. 10, No. 11, pp. 1284–1290.
19. Shiels M.S., Cole S.R., Mehta S.H., Kirk G.D. Lung cancer incidence and mortality among HIV-infected and HIV-uninfected injection drug users. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2010, Vol. 55, No. 4, pp. 510–515.
20. Sigel K., Wisnivesky J., Gordon K., Dubrow R., Justice A., Brown S.T., Goulet J., Butt A.A., Crystal S., Rimland D., Rodriguez-Barradas M., Gibert C., Park L.S., Crothers K. HIV as an independent risk factor for incident lung cancer. *AIDS*, 2012, Vol. 26, No. 8, pp. 1017–1025.
21. Sigel K., Pitts R., Crothers K. Lung Malignancies in HIV Infection. *Semin. Respir. Crit. Care Med.*, 2016, Vol. 37, No. 2, pp. 267–276.
22. Mani D., Haigentz M.J., Aboulaia D.M. Lung cancer in HIV Infection. *Clin. Lung Cancer*, 2012, Vol. 13, No. 1, pp. 6–13.
23. Bazot M., Cadranel J., Khalil A., Benayoun S., Milleron B., Bigot J.M., Carette M.F. Computed tomographic diagnosis of bronchogenic carcinoma in HIV-infected patients. *Lung Cancer*, 2000, Vol. 28, No. 3, pp. 203–209.
24. Karp J., Profeta G., Marantz P.R., Karpel J.P. Lung cancer in patients with immunodeficiency syndrome. *Chest*, 1993, Vol. 103, No. 2, pp. 410–413.
25. Brock M.V., Hooker C.M., Engels E.A., Moore R.D., Gillison M.L., Alberg A.J., Keruly J.C., Yang S.C., Heitmiller R.F., Baylin S.B., Herman J.G., Brahmer J.R. Delayed diagnosis and elevated mortality in an urban population with HIV and lung cancer: implications for patient care. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2006, Vol. 43, No. 1, pp. 47–55.
26. Bhargava P., Parker J.A., Dezube B.J. Pitfalls of diagnosis based on abnormal flow cytometry and [(18)F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Clin. Lymphoma Myeloma. Elsevier Inc.*, 2008, Vol. 8, No. 2, pp. 117–120.
27. Cadranel J., Garfield D., Lavole A., Wislez M., Milleron B., Mayaud C. Lung cancer in HIV infected patients: facts, questions and challenges. *Thorax*, 2006, Vol. 61, No. 11, pp. 1000–1008.
28. Sorensen P. Manifestations of HIV in the head and neck. *Curr. Infect. Dis. Rep.*, 2011, Vol. 13, No. 2, pp. 115–122.
29. Singh B. Head and neck manifestations of non-Hodgkin's lymphoma in human immunodeficiency virus-infected patients. *Am. J. Otolaryngol.*, 2000, Vol. 21, No. 1, pp. 10–13.
30. Purgina B., Pantanowitz L., Seethala R.R. A Review of Carcinomas Arising in the Head and Neck Region in HIV-Positive Patients. *Patholog. Res. Int.*, 2011, Vol. 2011, pp. 469–150.
31. Sarhan M., DePaz H.A., Oluwole S.F.D. Breast cancer in women with human immunodeficiency virus infection: pathological, clinical, and prognostic implications. *J. Womens Health (Larchmt)*, 2010, Vol. 19, No. 12, pp. 2261–2266.
32. Oluwole S.F., Ali A.O., Shafae Z., DePaz H.A. Breast cancer in women with HIV/AIDS: Report of five cases with a review of the literature. *J. Surg. Oncol.*, 2005, Vol. 89, No. 1, pp. 23–27.
33. Chawki S., Ploussard G., Montlahuc C., Verine J., Mongiat-Artus P., Desgrandchamps F., Molina J.M. Bladder cancer in HIV-infected adults: an emerging concern? *J. Int. AIDS Soc.*, 2014, Vol. 17, No. 4, Suppl. 3, pp. 19–647.
34. Pantanowitz L., Bohac G., Cooley T.P., Aboulaia D., Dezube B.J. Human immunodeficiency virus-associated prostate cancer: Clinicopathological findings and outcome in a multi-institutional study. *BJU Int.*, 2008, Vol. 101, No. 12, pp. 1519–1523.
35. Rubinstein P.G., Aboulaia D.M., Zloza A. Malignancies in HIV/AIDS: from epidemiology to therapeutic challenges. *AIDS*, 2014, Vol. 28, No. 4, pp. 453–465.
36. Hentrich M., Berger M., Wyen C., Siehl J., Rockstroh J.K., Müller M., Fätkenheuer G., Seidel E., Nickelsen M., Wolf T., Rieke A., Schürmann D. Stage-adapted treatment of HIV-associated Hodgkin lymphoma: results of a prospective multicenter study. *J. Clin. Oncol.*, 2012, Vol. 30, No. 33, pp. 4117–4123.
37. Sparano J.A., Lee J.Y., Kaplan L.D., Levine A.M., Ramos J.C., Ambinder R.F., Wachsman W., Aboulaia D., Noy A., Henry D.H., Von Roenn J., Dezube B.J., Remick S.C., Shah M.H., Leichman L., Ratner L., Cesarman E., Chadburn A., Mitsuyasu R. Rituximab plus concurrent infusional EPOCH chemotherapy is highly effective in HIV-associated B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood*, 2010, Vol. 115, No. 15, pp. 3008–3016.
38. Oehler-Jänne C., Huguet F., Provencher S., Seifert B., Negretti L., Riener M.O., Bonet M., Allal A.S., Ciernik I.F. HIV-specific differences in outcome of squamous cell carcinoma of the anal canal: a multicentric cohort study of HIV-positive patients receiving highly active antiretroviral therapy. *J. Clin. Oncol.*, 2008, Vol. 26, No. 15, pp. 2550–2557.
39. Antoniou T., Tseng A.L. Interactions between antiretrovirals and antineoplastic drug therapy. *Clin. Pharmacokinetics*, 2005, Vol. 44, No. 2, pp. 111–145.
40. Rudek M.A., Flexner C., Ambinder R.F. Use of antineoplastic agents in patients with cancer who have HIV/AIDS. *Lancet Oncol.*, 2011, Vol. 12, No. 9, pp. 905–912.
41. Powles T., Imami N., Nelson M., Gazzard B., Bower M. Effects of combination chemotherapy and highly active antiretroviral therapy on immune parameters in HIV-1 associated lymphoma. *AIDS*, 2002, Vol. 16, No. 4, pp. 531–536.
42. Некрасова А.В., Леонова О.Н., Степанова Е.В., Рассохин В.В. Особенности развития злокачественных опухолей у пациентов с ВИЧ-инфекцией в Санкт-Петербурге // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2016. Т. 8, № 1. С. 31–41. [Nekrasova A.V., Leonova O.N.,

- Stepanova E.V., Rassokhin V.V. Characteristics of tumor development in HIV patients in Saint Petersburg. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2014, Vol. 8, No. 1, pp. 31–41 (In Russ.).
43. Suneja G., Boyer M., Yehia B.R., Shiels M.S., Engels E.A., Bekelman J.E., Long J.A. Cancer Treatment in Patients With HIV Infection and Non-AIDS-Defining Cancers: A Survey of US Oncologists. *J. Oncol. Pract.*, 2015, Vol. 11, No. 3, pp. 380–387.
  44. Chiao E.Y., Dezube B.J., Krown S.E., Wachsmann W., Brock M.V., Giordano T.P., Mitsuyasu R., Pantanowitz L. Time for oncologists to opt in for routine opt-out HIV testing? *JAMA*, 2010, Vol. 304, No. 3, pp. 334–339.
  45. Alfa-Wali M., Allen-Mersh T., Antoniou A., Tait D., Newsom-Davis T.B., Gazzard B., Nelson M., Bower M. Chemoradiotherapy for anal cancer in HIV patients causes prolonged CD4 cell count suppression. *Ann. Oncol.*, 2012, Vol. 23, No. 1, pp. 141–147.
  46. National Program T. Toxicology and Carcinogenesis Studies of Mixtures of 3'-Azido-3'-Deoxythymidine (AZT), Lamivudine (3TC), and Nevirapine (NVP) (CAS Nos. 30516–87–1, 134678–17–4, 129618–40–2) in Genetically Modified C3B6.129F1-Trp53(tm1Brd) N12 Haploinsufficient Mice (in u Natl. Toxicol. Program Genet. Modif. Model Rep., 2013, No. 16, pp. 1.
  47. Olivero O.A., Anderson L.M., Diwan B.A. et al. Transplacental effects of 3'-azido-2',3'-dideoxythymidine (AZT): tumorigenicity in mice and genotoxicity in mice and monkeys. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1997, Vol. 89, No. 21, pp. 1602–1608.
  48. Chao C., Leyden W.A., Xu L., Horberg M.A., Klein D., Towner W.J., Quesenberry C.P. Jr, Abrams D.I., Silverberg M.J. Exposure to antiretroviral therapy and risk of cancer in HIV-infected persons. *AIDS*, 2012, Vol. 26, No. 17, pp. 2223–2231.
  49. Bruyand M., Ryom L., Shepherd L., Fatkenheuer G., Grulich A., Reiss P., de Wit S. Cancer risk and use of protease inhibitor or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based combination antiretroviral therapy: the D:A:D study. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2015, Vol. 68, No. 5, pp. 568–577.
  50. Duncan K.C., Chan K.J., Chiu C.G., Montaner J.S.G., Coldman A.J., Cescon A., Au-Yeung C.G., Wiseman S.M., Hogg R.S., Press N.M. HAART slows progression to anal cancer in HIV-infected MSM. *AIDS*, 2014, Vol. 29, No. April 2014, pp. 305–311.
  51. Powles T., Robinson D., Stebbing J., Shamash J., Nelson M., Gazzard B., Mandelia S., Møller H., Bower M. Highly active antiretroviral therapy and the incidence of non-AIDS-defining cancers in people with HIV infection. *J. Clin. Oncol.*, 2009, Vol. 27, No. 6, pp. 884–890.
  52. Varadarajan J., McWilliams M.J., Hughes S.H. Treatment with suboptimal doses of raltegravir leads to aberrant HIV-1 integrations. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2013, Vol. 2013, pp. 1–6.
  53. Aberle D.R., Adams A.M., Berg C.D., Black W.C., Clapp J.D., Fagerstrom R.M., Gareen I.F., Gatsonis C., Marcus P.M., Sicks J.D. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N. Engl. J. Med.*, 2011, Vol. 365, No. 5, pp. 395–409.
  54. Hulbert A., Hooker C.M., Keruly J.C. Prospective CT screening for lung cancer in a high-risk population: HIV-positive smokers. *J. Thorac. Oncol.*, 2014, Vol. 9, No. 6, pp. 752–759.
  55. Sigel K., Wisnivesky J., Shahrir S., Brown S.T., Justice A., Kim J., Rodriguez-Barradas M.C., Akgün K.M., Rimland D., Hoo G.W., Soo C.K. Findings in asymptomatic HIV-infected patients undergoing chest computed tomography testing: implications for lung cancer screening. *AIDS*, 2014, Vol. 28, No. 7, pp. 1007–1014.
  56. Helleberg M., Afzal S., Kronborg G., Larsen C.S., Pedersen G., Pedersen C., Gerstoft J., Nordestgaard B.G., Obel N. Mortality attributable to smoking among HIV-1-infected individuals: A nationwide, population-based cohort study. *Clin. Infect. Dis.*, 2013, Vol. 56, No. 5, pp. 727–734.
  57. Shirley D.K., Kesari R.K., Glesby M.J. Factors Associated with Smoking in HIV-Infected Patients and Potential Barriers to Cessation. *AIDS Patient Care STDS*, 2013, Vol. 27, No. 11, pp. 604–612.
  58. Crothers K., Goulet J.L., Rodriguez-Barradas M.C. et al. Decreased awareness of current smoking among health care providers of HIV-positive compared to HIV-negative veterans. *J. Gen. Intern. Med.*, 2007, Vol. 22, No. 6, pp. 749–754.
  59. Stead L.F., Bergson G., Lancaster T. Physician advice for smoking cessation Cochrane Database of Systematic. *Reviews*, 2008, No. 2.
  60. Lloyd-Richardson E.E., Stanton C.A., Papandonatos G.D., Shadel W.G., Stein M., Tashima K., Flanigan T., Morrow K., Neighbors C., Niaura R. Motivation and patch treatment for HIV+ smokers: A randomized controlled trial. *Addiction*, 2009, Vol. 104, No. 11, pp. 1891–1900.
  61. Cui Q., Robinson L., Elston D., Smaill F., Cohen J., Quan C. Safety and tolerability of varenicline tartrate (Champix/Chantix) for smoking cessation in HIV-infected subjects: A pilot open-label study. *AIDS Patient Care STDS*, 2012, Vol. 26, No. 1, pp. 12–19.
  62. Potsch D.V., Oliveira M.L.A., Ginuino C., Miguel J.C., Oliveira S.A.N., Silva E.F., Moreira R.B., Cruz G.V.M., Oliveira A.L.V.S.M., Camacho L.A.B., Barroso P.F. High rates of serological response to a modified hepatitis B vaccination schedule in HIV-infected adults subjects. *Vaccine*, 2010, Vol. 28, No. 6, pp. 1447–1450.
  63. El-Serag H.B., Davila J.A. Surveillance for hepatocellular carcinoma: in whom and how? *Therap. Adv. Gastroenterol.*, 2011, Vol. 4, No. 1, pp. 5–10.
  64. Goncalves P.H., Montezuma-Rusca J.M., Yarchoan R., Uldrick T.S. Cancer prevention in HIV-infected populations Seminars in Oncology. *Elsevier*, 2016, Vol. 43, No. 1, pp. 173–188.
  65. Moyer V.A. Screening for Cervical Cancer: U.S. preventive services task force recommendation statement. *Annals Int. Med.*, 2012, Vol. 156, No. 12, pp. 880–891.
  66. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults. *AIDSinfo*, 2015, pp. 1–411.

67. Дианова Т.В. Возможные пути профилактики рака шейки матки у ВИЧ-инфицированных женщин // Сибирский медицинский журнал. 2010. Т. 97, № 6. С. 113–115. [Dianova T.V. Possible ways of cervical cancer prevention in HIV-infected women. *Siberian Medical Journal*, 2010, Vol. 97, No. 6, pp. 113–115 (In Russ.)].
68. Мартиросян М.М. Заболевания шейки матки, ассоциированные с вирусом папилломы человека, у ВИЧ-инфицированных женщин в Санкт-Петербурге: дисс. ... канд. мед. наук. 2015. 140 с. [Martirosyan M.M. Diseases of the cervix associated with human papilloma virus, among HIV-infected women in St. Petersburg: *Candidate's thesis. Saint-Petersburg, 2015, 140 p. (In Russ.)*].
69. Goldie S.J., Kuntz K.M., Weinstein M.C., Freedberg K.A., Welton M.L., Palefsky J.M. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of screening for anal squamous intraepithelial lesions in homosexual and bisexual HIV-positive men. *JAMA*, 1999, Vol. 281, No. 19, pp. 1822–1829.
70. Harro C.D., Pang Y.S., Roden R.B.S., Hildesheim A., Wang Z., Reynolds M.J. et al. Safety and immunogenicity trial in adult volunteers of a human papillomavirus 16 L1 virus-like particle vaccine. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2001, Vol. 93, No. 4, pp. 284–292.
71. Kemp T.J., Safaiean M., Hildesheim A., Pan Y., Penrose K.J., Porras C., Schiller J.T., Lowy D.R., Herrero R., Pinto L.A. Kinetic and HPV infection effects on cross-type neutralizing antibody and avidity responses induced by Cervarix®. *Vaccine*, 2012, Vol. 31, No. 1, pp. 165–170.
72. Palefsky J.M., Giuliano A.R., Goldstone S., Moreira E.D. Jr, Aranda C., Jessen H., Hillman R., Ferris D., Coutlee F., Stoler M.H. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N. Engl. J. Med.*, 2011, Vol. 365, No. 17, pp. 1576–1585.
73. Levin M.J., Moscicki A.B., Song L.Y., Fenton T., Meyer W.A. 3rd, Read J.S., Handelsman E.L., Nowak B., Sattler C.A., Saah A., Radley D.R., Esser M.T., Weinberg A. Safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine in HIV-infected children 7 to 12 years old. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2010, Vol. 55, No. 2, pp. 197–204.
74. Toft L., Storgaard M., Müller M., Sehr P., Bonde J., Tolstrup M., Østergaard L., Søggaard O.S. Comparison of the Immunogenicity and Reactogenicity of Cervarix(R) and Gardasil(R) Human Papillomavirus Vaccines in HIV-infected Adults: A Randomized, Double-Blind, Clinical Trial. *J. Infect. Dis.*, 2014, Vol. 209, No. 8, pp. 1165–1173.

Статья поступила 24.01.2017 г.

Контактная информация: *Рассохин Вадим Владимирович*, e-mail: *Ras-doc@mail.ru*

**Коллектив авторов:**

*Рассохин Вадим Владимирович* — д.м.н., профессор кафедры социально-значимых инфекций ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» МЗ РФ; в.н.с. ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; зав. лабораторией хронических вирусных инфекций ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12, e-mail: *ras-doc@mail.ru*;

*Некрасова Анастасия Викторовна* — врач-онколог отделения онкологии № 2 (ХТ и ТКМ) НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М.Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» МЗ РФ, 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12; н.с. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», e-mail: *9095842005opco@mail.ru*;

*Беляков Николай Алексеевич* — академик РАН, зав. кафедрой социально-значимых инфекций ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» МЗ РФ; главный научный сотрудник ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; руководитель Северо-Западного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14, e-mail: *beliakov.akad.spb@yandex.ru*.