**УДК: 616.5-006.31.04:616.98:578.828ВИЧ**

**КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ САРКОМЫ КАПОШИ У БОЛЬНЫХ ВИЧ/СПИД-ИНФЕКЦИЕЙ**

*Дащук А.М., Куцевляк Л.О.*

*Харьковский национальный медицинский университет*

***Ключевые слова:*** *саркома Капоши, ВИЧ-инфекция, СПИД*

Саркома Капоши (СК) - это многоочаговая злокачественная опухоль сосу­дистого происхождения, поражающая кожу, лимфоузлы и практически все внутренние органы.

В последние годы интерес к этой проблеме значительно возрос в связи с развитием этого заболевания на фоне иммунодефицита у ВИЧ-инфицированных, на фоне иммуносупрессивной терапии при хронических системных заболеваниях (пузырчатка, системная красная волчанка, дерматомиозит) или после пересадки органов.

В настоящее время выделяют 4 основные разновидности саркомы Капоши:

1. Классическая (спорадическая)
2. Эндемическая (африканская)
3. Ятрогенная (иммуносупрессивная)
4. Эпидемическая (связанная со СПИДом)

Классическая СК - редко встречающийся дерматоз.

Ятрогенная форма встречается у больных, получающих иммунодепрессанты после трансплантации почки и у онкологических больных, получающих цитостатики.

Риск саркомы Капоши у ВИЧ-инфицированных в 300 раз выше, чем у получающих иммуносупрессивную терапию, и в 20000 раз выше, чем среди населения в целом. СК можно считать клиническим критерием при распознавании СПИДа. В ходе пандемии ВИЧ-инфекции прослеживается изменение частоты ее развития у больных. В первые годы пандемии она встречалась у каждого третьего больного СПИДом и входила в число самых распространенных СПИД-индикаторных заболеваний. По сравнению с первыми годами эпидемии ВИЧ-инфекции и СПИДа заболеваемость СК снизилась более чем в 10 раз.

Снижение заболеваемости СК у больных ВИЧ-инфекцией объясняется применением массивной антиретровируснсй терапии.

Течение ВИЧ-ассоциированной СК может быть очень разным – от стабильного, когда выявляются мелкие элементы, не изменяющиеся годами, до чрезвычайно агрессивного, который может привести к смерти пациента через несколько месяцев. С появлением АРВ-терапии изменилось и клиническое течение СК. Наблюдавшееся до эпохи ВААРТ устойчивые к лечению формы СК с агрессивным злокачественным течением, часто проводящие к смерти больного, сейчас встречаются редко.

*Этиология и патогенез.*

В 1995 г. Сhang и Moore выделили и опи­сали новый человеческий герпес-вирус, ассоциированный с СК, позднее получивший название человеческий герпесвирус 8-го типа (HHV-8), представляющий собой мутантный штамм цитомегаловируса. В последние годы было установлено, что HHV-8 связан со всеми типами саркомы Капоши, включая эндемическую у африканцев, классическую у пожилых людей Средиземноморья и трансплантант-связанную. Было показано, что развитию саркомы Капоши предшествует инфекция, вызванная HHV-8. Причем инфицирование может произойти за 3-10 лет до манифестации СК. Механизм передачи вируса неизвестен. Однако, хотя герпес-вирус 8-го типа и необходим для развития СК, но для ее развития у конкретного человека этого недостаточно. Кроме того, было показано наличие вируса в организме да­же без каких-либо признаков СК. Причем распространение HHV-8 среди здоровой популяции возрастает в географических зонах, где историчес­ки была высока заболеваемость СК: Средиземноморье Европы, эндеми­ческие очаги Африки.

HHV-8 передается в основном со слюной, но также может передаваться половым путем, вертикальным (от матери к плоду) и при переливании крови.

В манифестации СК кроме вируса HHV-8 играет множество других факторов, например противовоспалительные цитокины и другие субстан­ции, продуцируемые ВИЧ-инфицированными мононуклеарами, как ответ на инфекцию. Они служат мощным фактором роста клеток СК. Эти факторы включают ИЛ-6, ИЛ-1β, основной фибрапластический фактор роста, сосудистый эндотелиальный фактор роста, трансформирующий фактор роста и др. Все они могут играть роль регуляторов роста для клеток саркомы Капоши. Аналогичную роль играет tat-протеин ВИЧ.

Иммунодефицит является предпосылкой развития саркомы Капоши. Для абсолютного большинства больных со СПИД-ассоциированной саркомой Капоши было характерно снижение количества Т- (преимущественно за счет CD4+ - клеток) и В-лимфоцитов, при существенном повышении концентрации IgG, IgA и содержания ЦИК. Однако, позже было доказано, что у ряда лиц СК развивается при нормальной функции иммунной системы.

Определенную роль в развитии СК имеет и генетическая предрасположенность. Так, было установлено, что у молодых итальянцев со СПИД-ассоциированной саркомой Капоши и в определенных регионах Африки при эндемической ее форме имеет место кластерное распределение болезни, что свидетельствует о генетической предрасположенности. Также было показано, что частота саркомы коррелирует с HLА DR-5 у итальянцев и НLА DR-2 у других европейцев. Но число случаев саркомы Капоши среди членов одной семьи невелико и нет менделевского принципа ее наследования на популяционном уровне. Нет на популяционном уровне и зависимости распространения СК с принадлежностью НLА.

Таким образом, пато­генетический цикл развития СПИД-ассоциированной СК состоит из ряда последовательных превращений. Необходима генетическая предрасположенность и иммунная недостаточность (больные ВИЧ-инфекцией, старость при классической саркоме Капоши, малярия или другие хронические инфекции и инвазии у жителей Африки, лекарственная иммуносупрессия после пересадки органов). Иммунодефицит активирует HHV-8, который вызывает ряд изменений, приводящих в конечном итоге к трансформации нормальных клеток эндотелия сосудов в злокачественные и к опухолево­му росту.

*Клиника.*

Классическая саркома Капоши - редко встречающийся дерматоз. По течению различают острую, подострую и хроническую форму саркомы Капоши.

Для острого течения характерны бурное начало, ранняя генерали­зация процесса, постоянное прогрессирование и летальный исход в течение первого года заболевания. При подострой форме клинические проявления менее выражены, процесс прогрессирует не так быстро и приводит к смерти в среднем в течении 3 лет. Хронической форме сар­комы Капоши присуще медленное прогрессирование, ограниченный харак­тер поражения и длительное течение - в среднем 6-10 лет, иногда и до 15-20 лет.

По данным литературы классическая СК встречается чаще у мужчин, чем у женщин (это соотношение состав­ляет 7:1) и преимущественно у лиц старше 60 лет. По данным Вульф К. (2001), классическая форма саркомы Капоши среди мужчин составляет 0,4 на 1000000, а среди женщин - 0,22 на 1000000. До возникновения пандемии СПИДа заболеваемость саркомой Капоши в Ита­лии была в 2-3 раза выше, чем в США и Швеции, и более чем в 10 раз выше, чем в Великобритании и Австралии. Высокая заболеваемость отмечается также в Израиле. Характерным для нее признаком является медленное течение заболевания. Преимущественно высыпания локализуются на дистальных отделах конечностей, особенно нижних. Начинается за­болевание с отека конечностей. Высыпания характеризуются симметрич­ностью, полиморфизмом. Чаще всего заболевание начинается с пятнистых элементов, локализующихся в области голеней и стоп, или узелков. Позже образуются бляшки и типичные для этого заболевания узлы багрово-красного или темно-фиолетового с коричневым оттенком. Узлы возвышаются над уровнем кожи и склонны к слиянию, безболезненные и редко изъязвляются. При этом имеют тенденцию к спонтанному регрессу. Исходом их является пигментация и (или) рубцовая атрофия. Кроме того в процесс вовлекаются лимфоузлы и органы брюшной полости. Общее состояние больных саркомой Капоши не нарушено, вплоть до терминальной стадии заболевания. Средняя продолжительность жизни больных после постанов­ки диагноза составляет 10-15 лет. Смерть обычно наступает вследствие других причин. Более чем у 35% больных выявляют еще одно злокачест­венное новообразование, чаще всего это гемобластоз.

В странах Центральной Африки СК считают эндемичным заболеванием. В Заире на долю эндемической формы СК приходится около 9-12,8% всех злокачественных новообразований у муж­чин. Самая высокая заболеваемость отмечается в двух возрастных группах: среди молодых людей (средний возраст - 35 лет) и среди детей (средний возраст - 3 года). Она не обусловлена иммунодефицитом. Африканская форма встречается у больных с нормальным иммунитетом. Выделяют четыре типа течения:

1. Узелковый тип. Сходен с классической формой саркомы Капоши, характеризуется медленным, относительно доброкачественным течением. Продолжительность жизни больных 5-8 лет.

2. Вегетирующий тип. Отличается более злокачественным течением. Опухолевидные узлы прорастают глубоко в дерму, подкожную клетчатку, мышцы и кости.

3. Инфильтративный тип. Отличается более злокачественным течением. Характеризуется обширным поражением кожи, слизистых и внутренних органов.

4. Лимфатический тип. Встречается в основном у детей и молодых людей. Обычно страдают лимфоузлы и внутренние органы, но иногда процесс переходит на кожу и слизистые.

Средняя продолжительность жизни больных эндемической формой СК после постановки диагноза составляет: у взрослых - 5—8 лет, у детей - 2-3 года.

Ятрогенная форма встречается у больных, получающих иммунодепрессанты после трансплантации почки, и у онкологических больных, получающих цитостатики. Эта форма СК развивается в среднем через 16,5 мес.

Течение ятрогенной формы СК может быть бурным или вялым. После отмены иммунодепрессантов саркома Капоши обычно рассасывается.

Эпидемическая форма СК.

В Европе и США на заре пандемии СПИДа саркому Капоши выявляли у половины гомосексуалистов на момент постановки диагноза СПИДа. В настоящее время распространенность саркомы Капоши в этой группе больных составляет 18%. Среди женщин СК болеют те, кто заразился ВИЧ от полового партнера с бисексуальной ориентацией.

Основными клиническими признаками ВИЧ-ассоциированной СК, отличающей ее от классической СК, являются:

а) развитие заболевания в молодом возрасте (в среднем 35 лет);

б) значительно более тяжелое, быстро прогрессирующее течение;

в) распространенный характер кожных очагов поражения;

г) склонность СК к быстрой генерализации с поражением слизистых оболочек полости рта и верхних дыхательных путей, лимфатических узлов и внутренних органов, особенно желудочно-кишечного тракта и легких;

д) частое возникновение изолированных поражений слизистых оболочек периферических лимфатических узлов;

е) отсутствие терапевтического эффекта от проводимого лечения;

ж) высокая летальность уже в ранние сроки после возникновения началь­ных проявлений заболевания (80% больных умирает в течение первых двух лет).

Течение СК подразделяется на несколько стадий (табл. 1)

Табл. 1

Клинические проявления при саркоме Капоши

|  |  |
| --- | --- |
| Стадия  | Характер поражения |
| Стадия 1  | Кожные проявления, локализованное торпидное течение (классическое) |
| Стадия 2 | Кожные проявления, локализованное агрессивное течение с увеличением или без увеличения лимфати­ческих узлов (африканский локализованный агрес­сивный вариант) |
| Стадия 3 | Генерализованные кожные проявления и/или пораже­ние лимфатических узлов (африканская лимфадено-патия и эндемический вариант) |
| Стадия 4 Подтипы :А. Нет общих проявлений В. Общие проявления: уменьшение массы тела на 10% и выше и повышение температуры или высокая стойкая лихорадка | Поражение внутренних органов (эпидемический вариант) |

В перимущественном большинстве случаев (в 82%) саркома Капоши проявляется локализацией патологического процесса на коже. Патологический процесс при СК у больных ВИЧ-инфекцией в начальной фазе локализован, но по мере прогрессирования СПИДа приобретает генерализованный характер. Клинически у 2/3 ВИЧ-инфицированных с саркомой Капоши поражение кожи носит распространенный характер, у 61% больных имеет место генерализованное вовлечение в патологический процесс лимфатических узлов, а в 45% случаев поражен желудочно-кишечный тракт. На стадии СПИДа поражаются висцеральные органы. Саркома Капоши, связанная с ВИЧ-инфекцией, обычно начинается с пятен, похожих на экхимозы. При поражении кожи и слизистых боли и зуда, как правило нет, и сначала больные обеспокоены лишь косметическим дефектом. Однако со временем высыпания начинают изъязвляться и кровоточить. Обширное поражение ладоней и подошв приводит к нарушению функции конечностей. Крупные опухоли и язвы на голенях, а также отеки ног сопровождаются болью. Таким образом, характерными для СК элементами являются пятна, папулы, бляшки и узлы, локализующиеся в дерме и подкожной клетчатке. Свежие элементы - багрового, фиолетового, красного, розового, желто-коричневого цвета овальной формы. Старые высыпания имеют бурый оттенок и окружены зеленоватым венчиком. Сыпь локализуется на туловище, голове, особенно на кончике носа, в периорбитальной области, на ушных раковинах, волосистой части головы, на половом члене, голенях, ладонях и подошвах. На туловище встречаются продолговатые элементы, расположенные вдоль линий Лангера. Новые элементы иногда возникают в месте травм (фе­номен Кебнера). Со временем отдельные элементы увеличиваются в размерах и сливаются в опухолевидные образования. Иногда на туловище или в паху наблюдаются скопления множества мелких папул и узлов, совпадаю­щих по локализации с волосяными фолликулами. При слиянии таких элементов также возникают огромные опухолевидные образования. Крупные узлы и опухолевидные образования нередко покрываются эрозиями, язвами, корками, роговыми наслоениями. При саркоме Капоши практически все элементы сыпи на ощупь отличимы от окружающей кожи. Как правило, они плотные или твердые. Похожие по цвету, но не пальпируемые элементы сыпи скорее всего являются экхимозами. Узлы,расположенные на границе дермы и подкож­ной клетчатки, проще обнаружить при пальпации, чем при осмотре.

В 22% случаев первые высыпания появляются на слизистой рта. Обычно это происходит, когда количество лимфоцитов CD4+ падает ни­же 200 мкл-1. Очень часто (у половины больных) поражается твердое небо: фиолетовое пятно, которое со временем покрывается папулами и узлами приобретает вид "булыжной мостовой". Возможны высыпания на мягком небе, язычке, глотке, деснах, языке. Коньюктива страдает редко.

Поражение внутренних органов встречается часто,но обычно проте­кает бессимптомно. Согласно патологоанатомическим отчетам, у 75% ВИЧ-инфицированных, страдавших саркомой Капоши, помимо кожи и слизистых были поражены внутренние органы (кишечник, печень, селезенка, легкие). Лимфоузлы поражены у половины больных эпидемической фор­мой саркомы Капоши. Поражение ЖКТ обычно протекает бессимптомно. Возможны желудочно-кишечные кровотечения, обтурационная непроходи­мость прямой кишки, экссудативная энтеропатия, сопровождающаяся поте­рей альбумина. Нередко кровотечение приводит к летальному исходу.

У больных саркомой Капоши описаны поражение предстательной железы, семенных пузырьков, яичек, мочевого пузыря, полового чле­на, мошонки.

При поражении заднепроходного отверстия и мочеиспускательного канала из-за обструкции возможны нарушения дефекации и мочеиспуска­ния.

В легких образуются инфильтраты. Поражение легких приводит к бронхоспазму, упорному кашлю, одышке и нарастающей дыхательной недостаточности.

Из других органов поражается сердце, головной мозг, почки, надпочечники.

На момент постановки диагноза саркомы Капоши поражение ЖКТ выявляют у 40% больных, при аутопсии - у 80%. При поражении ЖКТ продолжительность жизни укорачивается. При пора­жении легких прогноз крайне неблагоприятный: после постановки диаг­ноза половина больных живет менее 6 месяцев. У пациентов появляются прогрессирующая анемия, лихорадка, кахексия, одышка, кашель, крово­харканье, как результат метастазов в легкие.

У ВИЧ-инфицированных с относительно высоким количеством CD4+ лим­фоцитов СК развивается медленно, на протяжении многих лет, или вообще не прогрессирует. Быстрый рост опухоли начинается тогда, когда количество лимфоцитов CD4+  падает ниже 200 мкл-1. Кроме того, он может быть спровоцирован оппортунистической инфекцией, например, пневмоцистной пневмонией, или длительным приемом кортикостероидов.

Прогностическими критериями клинического течения болезни могут быть гематокрит, уровень Т-лимфоцитов и в первую очередь CD4+ -клеток, соотношение CD4/ CD8, уровень альфа-интерферона

Кроме клиники в оценке прогноза течения СК помогает характеристи­ка Т-хелперной субпопуляции лимфоцитов (табл. 2).

Табл. 2

Показатели Т-клеток у больных саркомой Капоши

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Прогноз | Хороший | Удовлетворительный  | Плохой |
| Т-хелперы (в 1 мкл, у выживших более 12 мес) | >300 (85%) | 300-100 | <100 |
| Тх/Тс (у выживших более 12 мес) | >0,5(95%) | 0,5-0,2 | <0,2(25%) |

Дифференциальная диагностика одиночных окрашенных элементов на коже при СК проводится с дерматофибромой, телеангиэктатической гранулемой, гемангиомой, бактериальным ангиоматозом, пигментным невусом, экхимозом, кольцевидной гранулемой, укусами насекомых, варрикозной экземой [3].

Клинический диагноз СК должен быть подтвержден гистологически. При исследовании биопсии пораженной кожи определяется внутридермальный узел, состоящий из щелевидных сосудов, выстланных атипичными эндотелиальными клетками и расположенных между волокнами ретикулина. Диапедез эритроцитов, отложения гемосидерина. Выделяют три гистоло­гические стадии опухоли [1]:

1. Стадия пятна. В сетчатом слое дермы вокруг нормальных сосудов и придатков кожи видны вновь образованные маленькие сосудистые полости неправильной формы, выстланные эндотелием. Возможна воспалительная лимфоцитарная инфильтрация, иногда выявляют плазматические клетки. Нормальные сосуды и придатки кожи вдаются в опухоль подобно мысу.

2. Стадия бляшки. Пролиферация веретенообразных клеток, лежащих в дерме между пучками коллагена. Разрастание угловатых, щелевид­ных сосудов неправильной формы, заполненные эритроцитами. Отло­жение гемосидерина, эозинофильные глыбки гиалина. На периферии - периваскулярные воспалительные инфильтраты.

3. Стадия узла. Веретенообразные клетки образуют пласты и пучки, проявляют легкие или умеренные признаки атипизма. Некроз отдель­ных клеток. Вновь образованные щелевидные сосуды образуют густую сеть и заполнены эритроцитами.

Согласно диагностическим критериям СПИДа Центра по контролю заболеваемости США саркома Капоши входит в официальный перечень оппортунистических инфекций при СПИДе.

Диагноз ставят после исключения других причин иммунодефицита независимо от того, присутствуют ли в сыворотке антитела к ВИЧ.

• Посев позволяет исключить вторичную инфекцию.

• Рентгенография грудной клетки выявляет поражение легких при СК. Рентгенологически они очень похожи на пневмоцистную пневмонию и проявляются в виде билатеральных инфильтратов нижних долей и нечетких краев средостения и диафрагмы. Для СК более характерны плевральный выпот и очаговые тени.

• Поражения желудочно-кишечного тракта выявляются рентгенологически и эндоскопически.

Лечение.

Все виды лечения СК являются паллиативными. Лечение позволяет облегчить состояние больного, но не излечить больного полностью. Показаниями для лечения могут быть болевые ощущения во рту или в глотке во время еды, местные отеки, изъязвления, наличие элементов на подошвах (вызывают неудобство при ходьбе), на коже лица (косме­тический дефект), симптомы поражения легких и желудочно-кишечного тракта.

Выбор терапии зависит от: формы болезни, локализации процесса, стадии ВИЧ-инфекции

Лечение СК включает системную и местную терапию. В качестве системной терапии проводится химиотерапия. Ее назначение обусловлено агрессивным характером СПИД-ассоциируемой саркомы, особенно с вовлечением в процесс лимфатических узлов и висцеральных органов. Ограничивает масштабы и завершенность применения системной химиотерапии у всех нуждающихся больных наличие анемии, оппортунисти­ческих инфекций и иммунодефицита. При сравнительно умеренно выраженных вариантах клиники СК системная химиотерапия применяется в виде моно­терапии, а при выраженных - в виде комбинированной химиотерапии.

Однако эффект от терапии не всегда удовлетворителен, поскольку на фоне иммунодефицита даже положительный терапевтический эффект при лечении СК не определяет исход болезни.

Системная терапия включает цитостатики (блеомицин, винкристин, винбластин, адриамицин, этопозид, проспидин) и интерфероны в больших дозах. Применяется монохимиотерапия или полихимиотерапия.

Местное лечение.

При лечении СК широко используют радиотерапию, облучение быстрыми электронами, лазерными установками, криодеструкцию, электрокоагуляцию, инъекции цитостатиков в очаг поражения.

На фоне высокоактивной антиретровирусной терапии саркома Капоши либо не развивается у ряда больных, либо лучше поддается лечению противоопухолевыми препаратами.

Литература

1. Дерматология по Т.Фицпатрику. Атлас-справочник./Вульф К., Джонсон Р. Сюрмонд Д.// Второе русское издание. Пер. с англ. - М.: Практика, 2007 - С. 1248.

2.Дащук А.М. ВИЧ/СПИД-инфекция / А.М.Дащук, Л.И.Черникова. - Х.: «С.А.М.». –2015.- 246с.

3. Кожные болезни. Диагностика и лечение./ П.Хэбиф.- М., 2007. – 672 с.

**КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ САРКОМИ КАПОШІ У ХВОРИХ НА ВІЛ/СНІД-ІНФЕКЦІЄЮ**

*Дащук А.М., Куцевляк Л.О.*

У статті розглядаються питання, присвячені саркомі Капоші у хворих з ВІЛ / СНІД-інфекцією. Детально розглянуто клініка, діагностика та лікування даної патології

**CLINICAL FEATURES OF KAPOSI'S SARCOMA IN PATIENTS WITH HIV/AIDS**

*Dashchuk AM Kutsevlyak LO*

The article deals with the dedicated Kaposi's sarcoma in patients with HIV/AIDS infection. Considered in detail clinical manifestations, diagnosis and treatment of this disease