

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ САРКОМОЙ КАПОШИ

В.Д. Ренев¹, Д.А. Лioзнов^{1,2}, О.Н. Леонова^{1,3}, А.В. Некрасова¹, Т.В. Антонова¹

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

²Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия

³Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия

Clinical and laboratory characteristics

HIV-infected patients with newly diagnosed Kaposi's sarcoma

V.D. Renev¹, D.A. Lioznov^{1,2}, O.N. Leonova^{1,3}, A.V. Nekrasova¹, T.V. Antonova¹

¹First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

²Research Institute of Influenza named after A.A. Smorodintsev, Saint-Petersburg, Russia

³Center for Control of AIDS and Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: охарактеризовать клинические и лабораторные показатели больных ВИЧ-инфекцией с впервые выявленной саркомой Капоши.

Материалы и методы. Проведен анализ клиничко-лабораторных данных 25 больных ВИЧ-инфекцией с впервые выявленной саркомой Капоши, проходивших лечение в стационаре Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями в 2009–2017 гг.

Результаты. Мужчины составили 92 % (23 чел.) наблюдаемых больных. Медиана возраста выявления ВИЧ-инфекции — 36 лет. Возраст манифестации саркомы Капоши — медиана 37 лет. Элементы саркомы Капоши располагались преимущественно на коже нижних и верхних конечностей, туловища, лице и слизистой оболочке ротовой полости. Манифестная ЦМВ-инфекция зарегистрирована у 1 больного, кандидоз различных локализаций установлен у 19 пациентов (76 %), у 2 из них также установлено по одному случаю туберкулеза и токсоплазмоза. Вирусная нагрузка ВИЧ в сыворотке крови больных при поступлении в стационар составила от 26 159 до 2 755 549 коп/мл. Число CD4-лимфоцитов в сыворотке крови больных — от 4 до 674 кл/мкл. Анtireтровирусные препараты первой линии были назначены 20 (80 %) больным, при этом положительная динамика саркомы отмечена у 8 пациентов. Противоопухолевое лечение получали 4 (16 %) пациента. Продолжительность госпитализации больных составила от 8 до 85 койко-дней (медиана 29). Из 25 больных из стационара выписан 21 пациент, у 4 человек (16 %) зарегистрирован летальный исход.

Выводы. Характеристиками больных ВИЧ-инфекцией с впервые выявленной саркомой Капоши являются: преобладание лиц мужского пола в возрасте 30–39 лет; поражение кожи конечностей и туловища в дебюте клинической картины саркомы; лабораторные признаки выраженного иммунодефицита (у 75 %

Abstract

Objective: to characterize the clinical and laboratory parameters of patients with HIV infection with newly diagnosed Kaposi's sarcoma.

Materials and methods. The analysis of clinical and laboratory data of 25 HIV-infected patients with newly diagnosed Kaposi's sarcoma who were treated in the in-patient department of St. Petersburg Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases in 2009-2017

Results. Ninety-two (n=23) patients were men. The median age at detecting HIV infection is 36 years. The manifestation age of Kaposi's sarcoma is a median of 37 years. Elements of Kaposi's sarcoma were located mainly on the skin of the lower and upper extremities, trunk, face and oral mucosa. Manifest CMV infection was registered in one patient, candidiasis of various localizations was found in 19 patients (76 %), 2 of them also had one case of tuberculosis and toxoplasmosis. The viral load of HIV in the serum of patients upon admission to the hospital ranged from 26 159 to 2 755,549 copies/ml. The number of CD4 lymphocytes in the serum of patients is from 4 to 674 cells/ μ l. First-line antiretroviral drugs were prescribed to 20 (80 %) patients, while the positive dynamics of sarcoma was observed in 8 patients. Four (16 %) patients received antitumor treatment. The duration of hospitalization of patients ranged from 8 to 85 days (median 29). Twenty-one patients were discharged from the hospital, death was registered in 4 patients (16 %).

Conclusion. Characteristics of patients with HIV infection with newly diagnosed Kaposi's sarcoma are: the predominance of males aged 30-39 years; skin lesions of the limbs and trunk in the debut of the clinical picture of sarcoma; laboratory signs of pronounced immunodeficiency (in 75 % of patients, CD4 lymphocytes in the serum are less than 200 cells/ μ l); high viral load of HIV in serum (in 88 % of patients more than 100 000 copies/ml); frequent combination with other opportunistic diseases.

пациентов CD4-лимфоциты в сыворотке крови меньше 200 кл/мкл); высокая вирусная нагрузка ВИЧ в сыворотке крови (у 88 % больных более 100 000 коп/мл); частое сочетание с другими оппортунистическими заболеваниями.

Ключевые слова: саркома Капоши, ВИЧ-инфекция.

Key words: Kaposi's sarcoma, HIV infection.

Введение

Риск развития злокачественных новообразований у больных ВИЧ-инфекцией выше, чем в общей популяции. Прежде всего это относится к онкологическим заболеваниям, в патогенезе которых ведущая роль принадлежит инфекционным агентам — вирусу герпеса человека 8 типа — ВГЧ-8 (саркома Капоши), вирусу Эпштейна — Барр (неходжкинские лимфомы) и вирусам папилломы человека (инвазивный рак шейки матки) [1, 2].

Саркома Капоши — многоочаговое ангиопролиферативное новообразование. Этиология саркомы связана с инфекцией ВГЧ-8. Выделяют 4 формы заболевания, одна из которых (эпидемическая) ассоциирована с ВИЧ-инфекцией. Клиническими проявлениями саркомы Капоши являются патологические элементы по типу пятен, папул или узлов, прежде всего на коже и слизистых оболочках, также поражаются лимфатические узлы и внутренние органы.

Следует отметить, что история изучения ВИЧ-инфекции как нозологической единицы (еще в период до обнаружения самого возбудителя) началась в 1981 г., когда в США были зарегистрированы 26 случаев саркомы у молодых мужчин гомосексуальной ориентации [3]. С тех пор распространенность заболевания и его исходы у больных ВИЧ-инфекцией значительно изменились. Тем не менее, саркома Капоши остается частым оппортунистическим заболеванием у инфицированных ВИЧ.

Согласно данным одного из последних и наиболее полных метаанализов 76 исследований, посвященных саркоме Капоши и выполненным в 1967–2013 гг., наибольшие показатели заболеваемости установлены у ВИЧ-инфицированных и, в частности, гомосексуалистов [4]. Так, для больных ВИЧ-инфекцией заболеваемость саркомой Капоши составила 481,54 на 100 000 человеко-лет (95% доверительный интервал (ДИ) 342,36–677,32 на 100 000 человеко-лет). У мужчин показатель был выше, чем у женщин, при этом наиболее уязвимой группой были мужчины, имеющие секс с мужчинами, — 1397,11 на 100 000 человеко-лет (95% ДИ 870,55–2242,18 на 100 000 человеко-лет). Для сравнения — в общей популяции не ВИЧ-инфицированных лиц заболеваемость составила 1,53 на 100 000 человеко-лет (95% ДИ 0,33–7,08 на 100 000 человеко-лет).

Широкое применение в клинической практике антиретровирусных препаратов снизило риск развития саркомы Капоши. Однако даже у пациентов, получающих терапию, заболеваемость саркомой остается высокой и зависит от иммунного статуса пациентов — чем выше число CD4-лимфоцитов, тем ниже показатель заболеваемости [4–6].

В отечественной научной литературе число исследований, посвященных саркоме Капоши у больных ВИЧ-инфекцией, ограничено [7–9]. Так, А.С. Подымовой и др. показано, что частота выявления заболевания в Свердловской области за период 1998–2015 гг. составила 0,61 на 1000 зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции (48 пациентов) [9]. Большинство же представленных работ касаются отдельных клинических наблюдений за пациентами.

Цель исследования — охарактеризовать клинические и лабораторные показатели больных ВИЧ-инфекцией с впервые выявленной саркомой Капоши в стационаре Санкт-Петербургского Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями.

Материалы и методы

Проведен анализ клинико-лабораторных данных 25 больных ВИЧ-инфекцией с впервые выявленной саркомой Капоши, проходивших лечение в стационаре Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями в 2009–2017 гг.

Сбор данных включал информацию о половозрастных характеристиках больных, клинических и лабораторных показателях, характеризующих течение заболевания (ВИЧ-инфекции и саркомы Капоши), сведения об антиретровирусной и противоопухолевой терапии.

Дизайн исследования был одобрен этическим комитетом Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова.

Для статистической обработки полученных данных использовали методы описательной статистики.

Результаты и обсуждение

Мужчины составили 92% (23 чел.) наблюдаемых больных, при этом из них 9 человек (39%) сообщили о гомосексуальной ориентации.

Медиана возраста выявления ВИЧ-инфекции — 36 лет (от 18 до 61 года, квартили 26 — 45 лет). Возраст манифестации саркомы Капоши находился в диапазоне от 29 до 62 лет (медиана 37 лет, квартили 34 — 44 года). Более половины пациентов (52%) были в возрасте 30 — 39 лет.

Следует отметить, что у 5 больных (20%) обнаружение саркомы Капоши послужило причиной обследования на ВИЧ-инфекцию. У остальных пациентов время, прошедшее с момента выявления ВИЧ-инфекции до развития клинических проявлений саркомы Капоши, составило от нескольких месяцев до 17 лет (медиана 7 лет, квартили 3 — 10 лет). У 1 пациента диагноз саркомы Капоши установлен на фоне АРВТ спустя 13 дней после назначения антиретровирусных препаратов, остальные больные не получали АРВТ до госпитализации.

Согласно заключению нарколога, у 8 больных (32%) зарегистрировано злоупотребление алкоголем и у 7 человек (28%) в анамнезе — употребление инъекционных наркотических препаратов.

У 8 больных (32%) в анамнезе сифилис и у 3 (12%) — гонорея.

Вирусная нагрузка ВИЧ в сыворотке крови больных при поступлении в стационар составила от 26 159 до 2 755 549 коп/мл (медиана 272 528, квартили 122 243 — 1 058 852 коп/мл.). Число CD4-лимфоцитов в сыворотке крови больных составило от 4 до 674 кл/мкл (медиана 92 кл/мкл, квартили 40 — 192 кл/мкл). Распределение больных по числу CD4-лимфоцитов в сыворотке крови представлено в таблице 1.

Таблица 1

Количество CD4-лимфоцитов в сыворотке крови больных при поступлении в стационар

CD4-лимфоциты	Число больных	
	абс.	отн.
Больше 500 кл/мкл	1	4%
350 — 500 кл/мкл	1	4%
200 — 350 кл/мкл	4	17%
Меньше 200 кл/мкл	18	75%

Подтверждением выраженного иммунодефицита у больных являются выявление других оппортунистических заболеваний. Так, манифестная ЦМВ-инфекция зарегистрирована у одного больного, кандидоз различных локализаций установлен у 19 пациентов (76%), у 2 из этих больных также установлено по одному случаю туберкулеза и токсоплазмоза.

Анамнестически установлено, что в дебюте элементы саркомы Капоши располагались преимущественно на коже нижних и верхних конечностей и туловища, реже на лице и слизистой оболочке ротовой полости (табл. 2). По мере прогрессирования заболевания в патологический процесс вовле-

кались другие локализации. Как видно из данных таблицы 3, на момент госпитализации в стационар регистрировали множественные поражения, включая внутренние органы. Дополнительно прежде всего вовлекались слизистая оболочка ротовой полости и кожа лица.

Таблица 2

Локализация элементов саркомы Капоши в дебюте заболевания

Локализация	Число больных	
	абс.	отн.
Кожа нижних конечностей	10	40%
Кожа туловища	7	28%
Кожа верхних конечностей	7	28%
Кожа лица	4	16%
Слизистая оболочка ротовой полости	3	12%

Таблица 3

Локализация саркомы Капоши у больных ВИЧ-инфекцией при поступлении в стационар

Локализация	Число больных	
	абс.	отн.
Кожа туловища	18	72%
Кожа нижних конечностей	18	72%
Кожа верхних конечностей	17	68%
Слизистая оболочка ротовой полости	12	48%
Кожа лица	10	40%
Слизистая оболочка желудка	4	16%
Лимфатические узлы	4	16%
Легкие	3	12%
Печень	1	4%
Слизистая оболочка тонкой кишки	1	4%
Слизистая оболочка пищевода	1	4%

Гистологически диагноз СК подтвержден у всех больных, из них у 23 (92%) прижизненно по результатам исследования биоптата кожного лоскута и/или лимфоузла, у 2 пациентов (8%) — посмертно.

Осложнения саркомы Капоши зарегистрированы у 4 пациентов (16%): отеки нижних конечностей (4 чел.) и желудочно-кишечное кровотечение (1 чел.).

Антиретровирусные препараты первой линии были назначены 20 (80%) больным, при этом положительная динамика саркомы отмечена у 8 пациентов, из них у 2 после временного ухудшения. На фоне терапии отмечали уменьшение количества и/или размеров элементов саркомы, уменьшение в размерах пораженных лимфатических узлов. Отсутствие

клинического улучшения или даже отрицательную динамику (появление новых элементов) отмечали у 6 и 5 больных соответственно. Не получали АРВТ с стационаре 5 больных: 1 пациент был переведен в противотуберкулезный стационар, другому АРВТ была отложена до решения вопроса о социальном сопровождении ввиду выраженных когнитивных расстройств, 3 человека умерли до ее назначения.

Противоопухолевое лечение получали 4 (16%) пациента: 3 человека — проспидин, 1 пациент — рифампин и проспидин

Продолжительность госпитализации больных составила от 8 до 85 койко-дней (медиана 29, квартили 22 — 39). Из 25 больных из стационара выписан 21 пациент, у 4 человек (16%) зарегистрирован летальный исход.

Заключение

Таким образом, основываясь на полученных результатах, характеристиками больных ВИЧ-инфекцией с впервые выявленной саркомой Капоши являются:

- преобладание лиц мужского пола в возрасте 30 — 39 лет;
- не менее 39% больных имели гомосексуальные связи;
- поражение кожи конечностей и туловища в дебюте клинической картины саркомы Капоши;
- лабораторные признаки выраженного иммунодефицита (у 75% пациентов CD4-лимфоциты в сыворотке крови меньше 200 кл/мкл);
- высокая вирусная нагрузка ВИЧ в сыворотке крови (у 88% больных более 100 000 коп/мл);
- частое сочетание (76%) с кандидозом различных локализаций.

Несмотря на то, что саркома Капоши является наиболее частым неопластическим процессом у больных с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией, данные о распространенности этого заболевания и клинических вариантах течения у ВИЧ-инфицированных в России ограничены. Нами представлены оригинальные и новые для российской популяции пациентов данные о клинико-лабораторных характеристиках больных ВИЧ-инфекцией с впервые выявленной саркомой Капоши.

Литература

1. Angeletti PC, Zhang L, Wood C. The viral etiology of AIDS-associated malignancies. *Adv Pharmacol.* 2008; 56:509-57.
2. Rubinstein PG, Aboulafia DM, Zloza A. Malignancies in HIV/AIDS: from epidemiology to therapeutic challenges. *AIDS.* 2014;28(4):453-65.

3. Friedman-Kien AE, et al. Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men — New York City and California. *Morb Mortal Wkly Rep.* 1981;30(25):305 — 308.

4. Liu Z, Fang Q, Zuo J, Minhas V, Wood C, Zhang T. The world-wide incidence of Kaposi's sarcoma in the HIV/AIDS era. *HIV Med.* 2018;19(5):355-364.

5. Rohner E, Valeri F, Maskew M, et al. Incidence rate of Kaposi sarcoma in HIV-infected patients on antiretroviral therapy in Southern Africa: a prospective multicohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014;67(5):547-54.

6. Curtiss P, Strazzulla LC, Friedman-Kien AE. An Update on Kaposi's Sarcoma: Epidemiology, Pathogenesis and Treatment. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2016;6(4):465-470.

7. Груздев, Б.М. Особенности клинического течения и терапии саркомы Капоши у больных ВИЧ-инфекцией : автореф. дис ... канд. мед. наук: 14.00.11 / Б.М. Груздев. — М., 2006.

8. Некрасова, А.В. Особенности развития злокачественных опухолей у пациентов с ВИЧ-инфекцией в Санкт-Петербурге / А.В. Некрасова [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2016. — Т. 8, № 1. — С. 31 — 41.

9. Подымова, А.С. СПИД-ассоциированная саркома Капоши в регионе с высоким уровнем распространенности ВИЧ-инфекции / А.С. Подымова, С.В. Прожерин, Е.П. Рязанова // Клиническая дерматология и венерология. — 2016. — № 4. — С. 9 — 14.

References

1. Angeletti PC, Zhang L, Wood C. The viral etiology of AIDS-associated malignancies. *Adv Pharmacol.* 2008; 56:509-57.
2. Rubinstein PG, Aboulafia DM, Zloza A. Malignancies in HIV/AIDS: from epidemiology to therapeutic challenges. *AIDS.* 2014;28(4):453-65.
3. Friedman-Kien AE, et al. Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men — New York City and California. *Morb Mortal Wkly Rep.* 1981;30(25):305 — 308.
4. Liu Z, Fang Q, Zuo J, Minhas V, Wood C, Zhang T. The world-wide incidence of Kaposi's sarcoma in the HIV/AIDS era. *HIV Med.* 2018;19(5):355-364.
5. Rohner E, Valeri F, Maskew M, et al. Incidence rate of Kaposi sarcoma in HIV-infected patients on antiretroviral therapy in Southern Africa: a prospective multicohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014;67(5):547-54.
6. Curtiss P, Strazzulla LC, Friedman-Kien AE. An Update on Kaposi's Sarcoma: Epidemiology, Pathogenesis and Treatment. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2016;6(4):465-470.
7. Gruzdev B.M. Features of the clinical course and treatment of Kaposi's sarcoma in patients with HIV infection: Author's abstract. dis ... cand.med. sciences: 14.00.11. Moscow, 2006.
8. Nekrasova A.V., Leonova O.N., Stepanova Y.V., Rassokhin V.V. Characteristics of tumor development in HIV patients in Saint Petersburg. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders.* 2016;8(1):31-41. (In Russ.)
9. A.S. Podymova, S.V. Prozherin, E.P. Ryazanova. AIDS-related Kaposi's sarcoma in a region with high prevalence of HIV infection. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya.* 2016;15(4): 9-15.

Авторский коллектив:

Ренёв Виктор Дмитриевич — ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова; тел.: 8(812)338-70-58, e-mail: imperiatu@mail.ru

Лиознов Дмитрий Анатольевич — заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова; заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева, д.м.н.; тел.: 8(812)338-70-58; e-mail: dlioznov@yandex.ru

Леонова Ольга Николаевна — доцент кафедры социально значимых инфекций Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова; заведующая паллиативным отделением Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, к.м.н.; тел.: 8(812)495-92-65; e-mail: hiv-hospis@mail.ru

Некрасова Анастасия Викторовна — врач-онколог отделения онкологии № 2 (химиотерапии и ТКМ) Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им Р.М. Горбачевой, ассистент кафедры социально значимых инфекций Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова; тел.: +7-909-584-20-05; e-mail: 9095842005onco@mail.ru

Антонова Тамара Васильевна — профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова; тел.: 8(812)338-70-58; e-mail: antonovtv28@yandex.ru