



Клинико-лабораторные различия у больных с локализованной и генерализованной формами саркомы Капоши*

В. Д. РЕНЕВ, Э. В. КАРАМОВ, Е. И. ВЕСЕЛОВА, О. В. ЛОВАЧЕВА, Т. Е. ТЮЛЬКОВА, Г. Д. КАМИНСКИЙ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных болезней» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель: оценить клинико-лабораторные параметры при локализованной и генерализованной формах саркомы Капоши (СК) у пациентов с ВИЧ-инфекцией для определения предикторов генерализованных форм заболевания.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы истории болезни 58 пациентов с ВИЧ-инфекцией и СК в возрасте от 28 до 80 лет, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России в 2018-2020 гг. Сформированы две группы в зависимости от проявлений СК. В группу ЛФ (локализованная форма СК, $n = 28$) включены пациенты с поражением кожи, в группу ГФ (генерализованная форма СК, $n = 30$) – с сочетанием поражений кожи с одним или несколькими поражениями других локализаций: слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта, слизистая оболочка трахеобронхиального дерева, паренхима легких.

Результаты. У пациентов с генерализованной формой СК отмечалось увеличение частоты поражения кожи на туловище ($p_{\chi^2} = 0,036$), лице ($p_{\chi^2} = 0,033$), а также множественность локализаций ($p_{\chi^2} = 0,018$). Для пациентов обеих групп было характерно снижение уровня CD4⁺-лимфоцитов, но более выраженное в группе ГФ ($p_{\chi^2} = 0,027$) при существенном увеличении вирусной нагрузки ($p_{\chi^2} = 0,047$). Предикторами генерализованной формы СК являются: наличие специфических образований на коже туловища, лица и множественных локализаций, снижение уровня CD4 Т-лимфоцитов ниже 125 кл/мкл, повышение вирусной нагрузки выше 5,3 log₁₀ копий/мл, снижение уровня эритроцитов ниже $3,1 \times 10^{12}$ кл/л. Среди 24 пациентов с СК, имевших 4-6 предикторов, 19 (79,2%) были с генерализованной формой. Среди пациентов с СК, не имевших ни одного предиктора, случаев генерализованной формы не было, также как не было случаев локализованной формы среди пациентов, имевших 5 и 6 предикторов.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, вирус герпеса 8-го типа, саркома Капоши, предикторы прогрессирования, CD4-лимфоциты

Для цитирования: Ренев В. Д., Карамов Э. В., Веселова Е. И., Ловачева О. В., Тюлькова Т. Е., Каминский Г. Д. Клинико-лабораторные различия у больных с локализованной и генерализованной формами саркомы Капоши // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 8. – С. 39-45. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-39-45>

Clinical and laboratory differences in patients with local and generalized forms of Kaposi sarcoma

V. D. RENEV, E. V. KARAMOV, E. I. VESELOVA, O. V. LOVACHEVA, T. E. TYULKOVA, G. D. KAMINSKIY

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to evaluate clinical and laboratory parameters in local and generalized forms of Kaposi sarcoma (KS) in HIV infected patients to detect predictors of generalized forms of the disease.

Subjects and methods. Case histories of 58 HIV infected patients with KS at the age from 28 to 80 years old were respectively analyzed; they all received treatment in National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases of the Russian Ministry of Health in 2018-2020. Cases were divided into 2 groups depending on KS manifestations. LF group (local form of KS, $n = 28$) included the patients with skin lesions; GF group (generalized form of KS, $n = 30$) included patients with skin lesions and one or several lesions in the other sites: the mucous membrane of gastrointestinal tract, the mucous membrane of tracheobronchial tree, and lung parenchyma.

Results. Patients with the generalized form of KS had a higher frequency of skin lesions on the body ($p_{\chi^2} = 0.036$), face ($p_{\chi^2} = 0.033$), and multiple sites ($p_{\chi^2} = 0.018$). Patients from both groups had low CD4⁺ count, but it was more severe in GF group ($p_{\chi^2} = 0.027$) with a significant increase of the viral load ($p_{\chi^2} = 0.047$). The predictors of the generalized form of KS are the following: the presence of specific lesions on the skin of body, face and multiple localizations, CD4 level below 125 cells/mcL, increase in the viral load above 5.3log₁₀ copies/ml, reduction of erythrocytes level below 3.1×10^{12} cells/L. Among 24 patients with KS who had 4-6 predictors, 19 (79.2%) had the generalized form. Among KS patients with not a single predictor, there were no cases of generalized form, as well as there were no cases of local forms among patients who had 5 and 6 predictors.

Key words: HIV infection, herpes virus type 8, Kaposi sarcoma, progression predictors, CD4 lymphocytes

For citations: Renev V.D., Karamov E.V., Veselova E.I., Lovacheva O.V., Tyulkova T.E., Kaminskiy G.D. Clinical and laboratory differences in patients with local and generalized forms of Kaposi sarcoma. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 8, P. 39-45. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-39-45>

Для корреспонденции:

Тюлькова Татьяна Евгеньевна
E-mail: tulkova@urniif.ru

Correspondence:

Tatyana E. Tyulkova
Email: tulkova@urniif.ru

Цели устойчивого развития ООН включают противодействие распространению ВИЧ-инфекции, снижение бремени СПИДа, изучение ВИЧ-инфек-

ции на популяционном, организменном и молекулярном уровнях [4]. Распространение ВИЧ-инфекции в мире спровоцировало увеличение частоты

* Исследование выполнено при поддержке РФФИ и в рамках научного проекта №19-315-50049/19.

встречаемости саркомы Капоши (СК), вызываемой вирусом семейства *Herpesviridae*, герпес-вирусом 8-го типа (HHV-8). Среди пациентов с ВИЧ-инфекцией в стадии СПИДа СК встречается в 20 000 раз чаще, чем в общей популяции, и в 300 раз чаще, чем среди пациентов с иммуносупрессией, вызванной другими факторами [5]. Определен уникальный эволюционный феномен, заключающийся в кооперации вирусов ВИЧ и HHV-8, один из которых РНК-ретровирус, вызывающий цитопатическое поражение главного звена клеточного иммунитета, а другой онкогенный ДНК-вирус, вмешивающийся в клеточную пролиферацию [18]. Взаимовлияние этих вирусов изменяет иммунный ответ человека и клиническое течение заболеваний [1]. Известно, что люди с нормальным иммунным статусом в 95% случаев при инфицировании HHV-8 не имеют в течение жизни никаких клинических проявлений, а иммунокомпрометированные лица часто демонстрируют симптоматику СК разной выраженности, вплоть до летального исхода [18].

В 2010 г. Международное агентство по изучению рака объявило HHV-8 карциногенным агентом группы 1, тем самым закрепив роль HHV-8 в качестве онкогенного вируса, значимого для системы здравоохранения [19]. Описаны разные клинические формы проявления заболеваний, вызванных HHV-8: СК, первичная выпотная лимфома, мультифокальная форма болезни Кастанеллана, крупно-В-клеточная лимфома, HHV-8-зависимый воспалительный цитокиновый синдром [7].

Характерным элементом при СК является бляшка, гистологически представляющая собой скопление эндотелиальных клеток с усиленной пролиферацией. Механизм формирования бляшек при СК представляется, по данным литературы, следующим. HHV-8, поражая клетки кровеносных сосудов, способствует пролиферации эндотелиоцитов, которые дифференцируясь, обеспечивают неоваскуляризацию [9]. Вновь образованные кровеносные сосуды вовлекают в процесс лимфатическую систему (лимфатические сосуды и лимфатические узлы) [22]. Среди пораженных эндотелиоцитов, составлявших основную массу новообразования, присутствуют другие виды клеток: Т- и В-лимфоциты, плазматические клетки и моноциты, которые формируют воспалительный очаг поражения. На следующей стадии за счет постоянной чрезмерной пролиферации пораженных клеток, а также за счет трансформации эндотелиальных клеток в мезенхимальные с формированием веретенообразных клеток образуется бляшка. Веретенообразные клетки фенотипически трансформируются неполностью – утрачивая способность к контактному подавлению роста, они активно пролиферируют. Начинается процесс воспаления, бляшка становится отечной и прогрессирует до следующей, узловой стадии [6]. Принципиальным отличием от рака изменений, встречающихся при

СК, является отсутствие полноценного опухолевого роста клеток: положительную окраску на маркер клеточной пролиферации PCNA имеют только 20% эндотелиальных клеток [9].

При этом HHV-8 способен обеспечить и злокачественное перерождение инфицированных им клеток. Ранее доказано, что одним из механизмов этого является взаимодействие вирусного белка LANA с клеточными белками человека p53 и Rb, являющимися важными супрессорами онкогенеза. Такое взаимодействие приводит к подавлению механизмов клеточной гибели [17]. В это же время другой вирусный белок (v-циклин) ускоряет клеточную пролиферацию через взаимодействие с фосфорилированной циклин-зависимой киназой 6 человека (CDK6) [21]. Также угнетение клеточного апоптоза было возможно за счет воздействия вирусного белка v-FLIP на сигнальный путь NF-κB клеток человека [8]. HHV-8 способен активировать ангиогенез за счет влияния на выработку ангиогенных факторов: интерлейкина-6, интерлейкина-8 и других, синтезируемых при острых воспалительных заболеваниях, цитокинов [15, 20]. Таким образом, для СК характерны одновременно два механизма: онкогенез и воспаление [22].

СК остается наиболее часто встречающейся патологией у больных в стадии СПИДа. Тяжесть течения заболевания и прогноз зависят от распространенности процесса. Выделяют две формы СК: локализованную и генерализованную. При локализованной форме в процесс вовлекается только кожа, при генерализованной – еще поражаются и внутренние органы. Определение клинических и лабораторных особенностей СК важно для своевременной дифференциальной диагностики локализованной и генерализованной форм заболевания, так как тактика ведения больного определяется формой заболевания.

Цель исследования – оценить клинико-лабораторные параметры при локализованной и генерализованной формах СК у пациентов с ВИЧ-инфекцией для определения предикторов генерализованной формы заболевания.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование. Критериями включения в исследование являлись: возраст 18 лет и более, подтвержденный диагноз сочетания ВИЧ-инфекции и саркомы Капоши, отсутствие антиретровирусной терапии (АРТ) в анамнезе и на момент стартового проведения лабораторного обследования. Стратификация по АРТ проведена из-за ее значимого влияния как на течение СК, так и на иммунологические, вирусологические и общеклинические показатели ВИЧ-инфекции. Критерии исключения – наличие иной (кроме СК) ВИЧ-ассоциированной патологии на момент обследования.

Руководствуясь перечисленными критериями, в исследование включено 58 пациентов в возрасте от 28 до 80 лет, которые находились на лечении, консультированы или амбулаторно обследованы в ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России в 2018-2020 гг. Сформированы две группы пациентов в зависимости от формы СК. В группу ЛФ (локализованная форма СК) включены 28 пациентов только с поражением кожи, в группу ГФ (генерализованная форма СК) – 30 пациентов, у которых поражение кожи сочеталось с одним или несколькими поражениями других локализаций: слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), слизистая оболочка трахеобронхиального дерева, паренхима легких. Уровень CD4 Т-лимфоцитов определяли с помощью моноклональных антител на цитометре Becton Dickinson, а вирусную нагрузку – методом полимеразной цепной реакции в реальном времени по логарифмической шкале.

Группы были охарактеризованы по 54 признакам. Использована статистическая обработка с помощью программы SPSS двух типов данных: дискретных (да/нет) и интервальных. Дискретные данные анализировали с помощью таблиц сопряженности и расчета χ^2 (коэффициента Пирсона). Разница считалась статистически значимой при $p \leq 0,05$. Интервальные показатели исследовали с использованием t-критерия для независимых выборок, с поправкой Ливиня, при этом рассчитывали разность средних величин в группах с определением 95%-ного доверительного интервала (ДИ) для генеральной совокупности. Кроме среднего значения (М), рассчитывали стандартное отклонение (σ), которое характеризовало разброс величин показателя внутри группы.

Результаты исследования

Группы ЛФ и ГФ оказались сопоставимы по возрасту пациентов, средний возраст составил соответственно $39,7 \pm 14,5$ и $33,7 \pm 12,0$ года ($p_{\chi^2} > 0,05$).

По данным литературы, при отсутствии иммунодефицита СК в 3-4 раза чаще встречается у мужчин, чем у женщин, при наличии иммунодефицита разница становится более выраженной [3, 5]. Данная закономерность подтверждена в нашем исследовании

в группе ЛФ – соотношение мужчин/женщин было 4,6 (23/5), но не соответствовала таковому в группе ГФ – 1,7 (19/11). При этом значимой разницы по гендерному составу между группами не было – доля мужчин в ЛФ и ГФ группах составила 23/28 (82,1%) и 19/30 (63,3%) соответственно ($p_{\chi^2} = 0,110$).

По данным литературы, существовало несколько версий о распространении вируса HHV-8 в популяции. По одной из них, вирус способен поражать слизистую полости рта, где в слюне имеется концентрация вируса, достаточная для передачи возбудителя, что предопределяет основной способ распространения инфекции – аэрозольный (через поцелуи) и алиментарный [14]. Низкая вирусная нагрузка в сперме снижает значимость распространения вируса при сексуальных контактах [12]. Отмечено, что при заражении ВИЧ и развитии иммунодефицита происходила активация уже имевшегося в организме вируса HHV-8 или повышалась восприимчивость к заражению им [10]. Зафиксированы случаи одновременного заражения обоими вирусами при однополых сексуальных контактах [18].

В нашем исследовании в обеих группах преобладал половой путь заражения ВИЧ: в группе ЛФ – 21/28 (75,0%) пациент, в группе ГФ – 19/30 (63,0%), $p_{\chi^2} = 0,50$.

Однополые контакты имели место у 9/18 (50,0%) мужчин в группе ЛФ и у 7/16 (43,8%) в группе ГФ ($p_{\chi^2} = 0,984$), что свидетельствует об отсутствии ассоциированности формы СК с однополым путем заражения ВИЧ у мужчин.

У остальных пациентов в группах ЛФ и ГФ был инъекционный путь заражения ВИЧ (у 7/28 (25,0%) и 11/30 (36,6%), $p_{\chi^2} = 0,500$).

Между группами отсутствовали статистически значимые отличия в частоте клинических симптомов (субфебрилитет, лихорадка, слабость), что совпадало с данными литературы [16].

Далее проанализирована топика кожных поражений в группах ЛФ и ГФ (табл. 1).

Высокая частота локализации кожных поражений на конечностях объяснялась фактом возникновения бляшек в местах с предшествующими повреждениями кожи [2]. Поражения на нижних и верхних конечностях выявлялись у пациентов обеих групп одинаково часто.

Таблица 1. Топика кожных поражений у пациентов групп ЛФ и ГФ

Table 1. Sites of skin lesions in patients from LF and GF groups

Локализация кожных поражений	Группа ЛФ, n = 28		Группа ГФ, n = 30		χ^2	P_{χ^2}
	n	%	n	%		
Нижние конечности	20	71,4	23	76,7	0,024	0,877
Верхние конечности	21	75	22	73,3	0,024	0,877
Туловище	13	46,4	23	76,7	4,414	0,036
Лицо	8	28,6	18	60,0	4,583	0,033
Множественная локализация	13	46,4	24	80,0	5,688	0,018

Примечание: здесь и в табл. 2 жирный шрифт – наличие статистически значимой разницы между группами

Локализация элементов на туловище, лице и в особенности множественная локализация элементов значимо чаще встречались у пациентов группы ГФ (табл. 1). Таким образом, эти клинические проявления могут быть предикторами генерализованной формы СК.

Если проявления на коже легко диагностируются при осмотре, то проявления СК в других органах требуют выполнения дополнительных неинвазивных (лучевых) и инвазивных (эндоскопических) исследований. Бронхи и/или легочная ткань были поражены у 7/30 (23,3%) пациентов группы ГФ. По данным литературы, поражение легких ассоциируется с высоким риском прогрессирования СК [11]. Во всех случаях диагностика СК с поражением крупных бронхов и легких требовала выполнения не только бронхоскопии, но и чрезбронхиальной биопсии слизистой бронхов и легких.

Поражение ЖКТ отмечено у 25 (83,3%) пациентов группы ГФ, диагностировалось при гастро- и колоноскопии с биопсией пораженной слизистой.

В нашем исследовании во всех случаях поражение легких и/или ЖКТ сочеталось с поражением кожи. Можно предположить, что процесс начинается в тканях кожи и у некоторых пациентов имеет тенденцию к генерализации.

Поскольку в патогенезе СК предполагается и воспалительный процесс [22], были исследованы лабораторные показатели периферической крови, характерные для наличия воспалительного процесса (табл. 2).

Различий в воспалительных показателях (лейкоциты, формула крови, СОЭ) между группами не

выявлено. Однако обнаружено различие в количестве эритроцитов. Как видно из табл. 2, у пациентов количество эритроцитов находится с вероятностью 95% в интервале ($M \pm 2\sigma$), то есть в группе ЛФ это $4,5 \pm 1,4 \times 10^{12}$, а в группе ГФ это $3,9 \pm 1,4 \times 10^{12}$. Таким образом, количество эритроцитов менее $3,1 \times 10^{12}$ было характерно только для ГФ СК и может считаться предиктором этой формы.

До настоящего времени значимость иммунологических и вирусологических факторов в развитии СК окончательно не установлена. Согласно данным [11], уровень CD4 Т-лимфоцитов менее 200 кл/мкл влияет на прогноз СК. Согласно другим данным [13], иммунный статус исключается из оценки прогноза СК.

В нашем исследовании анализ иммунологических и вирусологических показателей продемонстрировал, что у пациентов группы ГФ, по сравнению с группой ЛФ, был значимо выше средний уровень нагрузки ВИЧ ($p_{t\text{-test}} = 0,047$) и ниже среднее количество CD4 Т-лимфоцитов ($p_{t\text{-test}} = 0,027$) (табл. 3).

Если в качестве предикторной величины выбрать уровень ВН 5,3 копии/мл и выше, то в группе ГФ таких было 22/30 (73,3%) пациента, а в группе ЛФ – только 6/28 (21,4%), ОШ = 3,42 (ДИ 1,2-9,7).

Если в качестве предикторной величины выбрать уровень CD4 Т-лимфоцитов в 125 кл/мкл и менее, то в группе ГФ эти показатели были у 21/30 (70,0%) пациента, а в группе ЛФ – у 6/28 (21,4%) (ОШ = 3,26; ДИ 1,15-9,28). При этом в группе ЛФ встречались как очень низкие показатели ($\min = 6$ кл/мкл), так и достаточно высокие

Таблица 2. Средние показатели периферической крови в обеих группах

Table 2. Average peripheral blood rates in both groups

Показатели	Группа ЛФ, n = 28		Группа ГФ, n = 30		Т-тест	p
	M	σ	M	σ		
Гемоглобин (Hb), г/л	130,0	25,0	118,7	20,5	1,578	0,123
Эритроциты, 10^{12} мкл	4,5	0,7	3,90	0,7	2,459	0,019
Лейкоциты, 10^9 мкл	4,9	1,1	5,0	1,5	0,063	0,950
Тромбоциты, тыс.	198,0	105,3	204,7	75,9	-1,816	0,077
СОЭ, мм/ч	37	19	34,2	29,8	-0,278	0,784
Нейтрофилы, %	51,6	14,7	51,0	11,1	-0,350	0,729
Лимфоциты, %	28,9	11,7	27,8	11,3	0,449	0,656
Моноциты, %	9,4	2,6	10,1	3,3	-1,135	0,265

Таблица 3. Средние показатели лимфоцитов и вирусной нагрузки в периферической крови в обеих группах пациентов

Table 3. Average lymphocyte rates and viral load in peripheral blood of both groups of patients

Показатели	Группа ЛФ, n = 21		Группа ГФ, n = 24		Т-тест	p
	M	σ	M	σ		
CD4 ⁺ лимфоциты, кл/мкл	208	187,3	106	103,9	2,289	0,027
CD8 ⁺ лимфоциты, кл/мкл	1192,6	434,6	1240,1	633,9	-0,178	0,861
CD4/ CD8, ед.	0,21	0,19	0,12	0,11	1,211	0,244
Вирусная нагрузка ВИЧ, log10	5,2	0,6	5,6	0,6	-2,049	0,047

(max = 674 кл/мкл), а в группе ГФ самым высоким показателем был max = 347 кл/мкл.

Существенное снижение уровня CD4 Т-лимфоцитов характерно для поздних стадий ВИЧ-инфекции [3]. По данным литературы, СК в среднем развивается без антиретровирусной терапии через 7-8 лет после инфицирования ВИЧ [1]. В нашем исследовании в группах ЛФ и ГФ период от момента диагностики ВИЧ-инфекции до манифестации СК был $4,1 \pm 3,0$ и $4,7 \pm 5,2$ года ($p_{\chi^2} > 0,05$) соответственно, то есть значительно меньше, что

скорее всего свидетельствует о поздней диагностике ВИЧ-инфекции.

По результатам нашего исследования выявлено 6 предикторов ГФ СК: локализация элементов на лице, туловище, множественная локализация, количество эритроцитов ниже $3,1 \times 10^{12}/л$, уровень ВН, равный или выше $5,3 \log_{10}$, количество CD4 Т-лимфоцитов 125 кл/мкл и менее. Далее проанализирована частота определения количества предикторов среди пациентов групп ЛФ и ГФ (табл. 4).

Таблица 4. Частота встречаемости разного количества предикторов у пациентов групп ЛФ и ГФ, % (абс.)

Table 4. Frequency of occurrence of the different number of predictors in patients from LF and GF groups, % (abs.)

Группы	Количество предикторов						
	0	1	2	3	4	5	6
ЛФ (n = 28)	28,5% (8)	10,7% (3)	14,4% (4)	28,5% (8)	17,9% (5)	0,0%	0,0%
ГФ (n = 30)	0,0%	3,3% (2)	10,0% (3)	23,3% (7)	26,7% (8)	26,7% (8)	10,0% (3)

Как видно из табл. 4, в группе ГФ у 63,4% (19) пациентов наблюдалось от 4-6 предикторов, в группе ЛФ аналогичный показатель составил 17,9% (5) (ОШ = 3,55; ДИ 1,16-10,79). При ЛФ у 28,6% пациентов не было ни одного предиктора, у остальных было от 1 до 4 предикторов, а 5 и 6 не встретилось.

Заключение

В ходе исследования подтверждено, что среди пациентов с СК и ВИЧ-инфекцией чаще встречались мужчины – 42 (72,4%) из 58 пациентов, в группе локализованной формы они составили 82,1%, а в группе генерализованной формы – 63,3%. У пациентов обеих групп типичные для СК кожные проявления на верхних и нижних конечностях отме-

чались с одинаковой частотой. Наличие элементов на туловище и лице (особенно при множественной локализации кожных проявлений), уровень ВН более $5,3 \log_{10}$ копий/мл, количество CD4 Т-лимфоцитов 125 кл/мкл и менее и количество эритроцитов менее $3,1 \times 10^{12}/л$ являлись предикторами ГФ СК. Среди 24 пациентов с СК, имевших 4-6 предикторов, 19 (79,2%) были с генерализованной формой. Среди 8 пациентов с СК, не имевших ни одного предиктора, не было ни одного случая генерализованной формы, также как не было случаев локализованной формы среди 11 пациентов, имевших 5 и 6 предикторов.

Среди пациентов с ГФ СК в 83,3% случаев регистрировалось поражение слизистых ЖКТ и в 23,3% – бронхов и легочной ткани.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иоанниди Е. А., Макарова И. В., Осипов А. В. Клиническая характеристика саркомы Капоши у больных ВИЧ/СПИД на фоне антиретровирусной терапии с учетом особенностей иммунного статуса // Вестник ВолГМУ. – 2018. – № 1 (65). – С. 91-93.
2. Молочков А. В. Саркома Капоши // Лечебное дело. – 2006. – № 3. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sarkoma-kaposhi> (дата обращения: 19.08.2020 г.).
3. Об утверждении Инструкции по заполнению годовой формы федерального государственного статистического наблюдения № 61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией»: [Электронный ресурс] приказ Минздрава России от 17.03.2006 г. № 166. - Режим доступа: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=LAW&n=59648&fld=134&dst=1000000001,0&rnd=0.3950014478740991#09219788075961246>
4. Саммит ООН по устойчивому развитию. 25-27 сентября 2015 г. Штаб-квартира ООН, Нью-Йорк, Соединенные Штаты Америки [Электронный ресурс] <https://www.who.int/mediacentre/events/meetings/2015/un-sustainable-development-summit/ru/>

REFERENCES

1. Ioannidi E.A., Makarova I.V., Osipov A.V. Clinical characteristics of Kaposi sarcoma in HIV/AIDS patients treated with antiretroviral therapy with consideration of the immune status. *Vestn. VolgGMU*, 2018, no. 1 (65), pp. 91-93. (In Russ.)
2. Molochkov A.V. Kaposi sarcoma. *Lechebnoye Delo*, 2006, no. 3, Available: <https://cyberleninka.ru/article/n/sarkoma-kaposhi> (Accessed: 19.08.2020).
3. On Approval of Instructions for Filling the Annual Form no. 61 of the Federal State Statistical Surveillance on Data on the Contingents of HIV Infected Patients. (Epub.) Edict no. 166 by the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation as of 17.03.2006. (In Russ.) Available: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=LAW&n=59648&fld=134&dst=1000000001,0&rnd=0.3950014478740991#09219788075961246>
4. UN Summit on Sustainable Development. September 25-27, 2015, UN Headquarters, New-York, the United States of America (Epub.) (In Russ.) <https://www.who.int/mediacentre/events/meetings/2015/un-sustainable-development-summit/ru/>

5. Beral V., Peterman T.A., Berkelman R.L. & Jaffe H.W. Kaposi's sarcoma among persons with AIDS: a sexually transmitted infection? // *Lancet* 335. – 1990. – P. 123-128.
6. Cheng F., Pekkonen P., Laurinavicius S., Sugiyama N., Henderson S., Günther T., Rantanen V., Kaivanto E., Aavikko M., Sarek G., Hautaniemi S., Biberfeld P., Aaltonen L., Grundhoff A., Boshoff C., Alitalo K., Lehti K., Ojala P.M. KSHV-initiated noyoh activation leads to membrane-type-1 matrix metalloproteinase-dependent lymphatic endothelial-to-mesenchymal transition. // *Cell. Host. Microbe.* – 2011. – Vol. 10, № 6. – P. e577-e590.
7. Dalpa E., Gourvas V., Baritaki S., Miyakis S., Samaras V., Barbatis C., Sourvinos G., Spandidos D. A. High prevalence of Human Herpes Virus 8 (HHV-8) in patients with Warthin's tumors of the salivary gland // *J. Clin. Virology.* – 2008. – Vol. 42, Iss.2. – P. 182-185. ISSN 1386-6532, <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2008.01.015>.
8. Guasparri I., Keller S. A., Cesarman E. KSHV vFLIP is essential for the survival of infected lymphoma cells // *J. Exp. Med.* – 2004. – № 199. – P. 993-1003.
9. Kaaya E. E., Parravicini C., Sundelin B., Mgaya E., Kitinya J., Lema L., Luande J., Biberfeld P. Spindle cell ploidy and proliferation in endemic and epidemic African Kaposi's sarcoma // *Eur. J. Cancer.* – 1992. – № 28A. – P. 1890-1894. (doi:10.1016/0959-8049(92) 90030-6).
10. Koyuncu I., Gönel A., Ozcan E., Temiz E., Toprak S., Akkafa F., Binici I. Single nucleotide polymorphism analysis in HIV and Kaposi's Sarcoma disease by microarray technique // *Curr. HIV. Res.* – 2020. – Vol. 18, № 3. – P. 154-164. doi: 10.2174/1570162X18666200130100654.
11. Krown S. E., Testa M. A., Huang J. AIDS-related Kaposi's sarcoma: prospective validation of the AIDS Clinical Trials Group staging classification. // *J. Clin. Oncol.* – 1997. – № 15. – P. 3085-3092.
12. Monini P., de Lellis L., Fabris M., Rigolin F., Cassai E. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus DNA sequences in prostate tissue and human semen // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – № 334. – P. 1168-1172.
13. Mosam A., Shaik F., Uldrick T. S., Esterhuizen T., Friedland G. H., Scadden D. T. et al. A randomized controlled trial of highly active antiretroviral therapy versus highly active antiretroviral therapy and chemotherapy in therapy-naive patients with HIV-associated Kaposi sarcoma in South Africa // *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* – 2012. – № 60. – P. 150-157.
14. Pauk J., Huang M. L., Brodie S. J., Wald A., Koelle D. M., Schacker T. et al. Mucosal shedding of human herpesvirus 8 in men // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – № 343. – P. 1369-1377.
15. Paul A. G., Chandran B., Sharma-Walia N. Cyclooxygenase-2-prostaglandin E2-eicosanoid receptor inflammatory axis: a key player in Kaposi's sarcoma-associated herpes virus associated malignancies // *Transl. Res.* – 2013. – № 162. – P. 77-92.
16. Poizat-Martin I., Obry-Roguet V., Duvivier C., Lions C., Huleux T., Jacomet C., Ferry T., Cheret A., Allavena C., Bani-Sadr F., Palich R., Cabié A., Fresard A., Pugliese P., Delobel P., Lamaury I., Hustache-Mathieu L., Bréigigeon S., Makinson A., Rey D. Dat'AIDS study group. Kaposi sarcoma among people living with HIV in the French DAT'AIDS cohort between 2010 and 2015 // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2020. Jan 17. doi: 10.1111/jdv.16204. [Epub ahead of print].
17. Rivas C., Thlick A. E., Parravicini C., Moore P. S., Chang Y. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus LANA2 is a B-cell-specific latent viral protein that inhibits p53 // *J. Virol.* – 2001. – № 75. – P. 429-438.
18. Rohner E., Wyss N., Heg Z., Faralli Z., Mbulaiteye S.M., Novak U., Zwahlen M., Egger M., Bohlus J. HIV and human herpesvirus 8 co-infection across the globe: Systematic review and meta-analysis. // *Int. J. Cancer.* – 2016. – Vol. 138, № 1. – P. 45-54.
19. Rohner E., Wyss N., Trelle S., Mbulaiteye S. M., Egger M., Novak U., Zwahlen M., Bohlus J. HHV-8 seroprevalence: a global view // *Syst. Rev.* – 2014. – Feb. 12, № 3. – P. 11.
20. Sadagopan S., Sharma-Walia N., Veettil M. V., Bottero V., Levine R., Vart R. J., Chandran B. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus upregulates angiogenin during infection of human dermal microvascular endothelial cells, which induces 45S rRNA synthesis, antiapoptosis, cell proliferation, migration, and angiogenesis. // *J. Virol.* – 2009. – № 83. – P. 3342-3364.
21. Sarek G., Jarviluoma A., Ojala P. M. KSHV viral cyclin inactivates p27KIP1 through Ser10 and Thr187 phosphorylation in proliferating primary effusion lymphomas // *Blood.* – 2006. – № 107. – P. 725-732.
22. Schubert U., Antón L. C., Bacík I., Cox J. H., Bour S., Bennink J. R., Orlowski M., Strebel K., Yewdell J. W. CD4 glycoprotein degradation induced by human immunodeficiency virus type 1 Vpu protein requires the function of proteasomes and the ubiquitin-conjugating pathway // *J. Virol.* – 1998. – Vol. 72, № 3. – P. 2280-2288.
5. Beral V., Peterman T.A., Berkelman R.L. & Jaffe H.W. Kaposi's sarcoma among persons with AIDS: a sexually transmitted infection? *Lancet*, 335, 1990, pp. 123-128.
6. Cheng F., Pekkonen P., Laurinavicius S., Sugiyama N., Henderson S., Günther T., Rantanen V., Kaivanto E., Aavikko M., Sarek G., Hautaniemi S., Biberfeld P., Aaltonen L., Grundhoff A., Boshoff C., Alitalo K., Lehti K., Ojala P.M. KSHV-initiated noyoh activation leads to membrane-type-1 matrix metalloproteinase-dependent lymphatic endothelial-to-mesenchymal transition. *Cell.Host.Microbe*, 2011, vol. 10, no. 6, pp. e577-e590.
7. Dalpa E., Gourvas V., Baritaki S., Miyakis S., Samaras V., Barbatis C., Sourvinos G., Spandidos D. A. High prevalence of Human Herpes Virus 8 (HHV-8) in patients with Warthin's tumors of the salivary gland. *J.Clin.Virology*, 2008, vol. 42, iss. 2, pp. 182-185. ISSN 1386-6532, <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2008.01.015>.
8. Guasparri I., Keller S.A., Cesarman E. KSHV vFLIP is essential for the survival of infected lymphoma cells. *J.Exp.Med.*, 2004, no. 199, pp. 993-1003.
9. Kaaya E.E., Parravicini C., Sundelin B., Mgaya E., Kitinya J., Lema L., Luande J., Biberfeld P. Spindle cell ploidy and proliferation in endemic and epidemic African Kaposi's sarcoma. *Eur.J.Cancer*, 1992, no 28A, pp. 1890-1894. (doi:10.1016/0959-8049(92) 90030-6).
10. Koyuncu I., Gönel A., Ozcan E., Temiz E., Toprak S., Akkafa F., Binici I. Single nucleotide polymorphism analysis in HIV and Kaposi's Sarcoma disease by microarray technique. *Curr.HIV.Res.*, 2020, vol. 18, no. 3, pp. 154-164. doi: 10.2174/1570162X18666200130100654.
11. Krown S.E., Testa M.A., Huang J. AIDS-related Kaposi's sarcoma: prospective validation of the AIDS Clinical Trials Group staging classification. *J.Clin.Oncol.*, 1997, no. 15, pp. 3085-3092.
12. Monini P., de Lellis L., Fabris M., Rigolin F., Cassai E. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus DNA sequences in prostate tissue and human semen. *N.Engl.J.Med.*, 1996, no. 334, pp. 1168-1172.
13. Mosam A., Shaik F., Uldrick T. S., Esterhuizen T., Friedland G. H., Scadden D.T. et al. A randomized controlled trial of highly active antiretroviral therapy versus highly active antiretroviral therapy and chemotherapy in therapy-naive patients with HIV-associated Kaposi sarcoma in South Africa. *J.Acquir.Immune. Defic.Syndr.*, 2012, no. 60, pp. 150-157.
14. Pauk J., Huang M.L., Brodie S.J., Wald A., Koelle D.M., Schacker T. et al. Mucosal shedding of human herpesvirus 8 in men. *N.Engl.J.Med.*, 2000, no. 343, pp. 1369-1377.
15. Paul A.G., Chandran B., Sharma-Walia N. Cyclooxygenase-2-prostaglandin E2-eicosanoid receptor inflammatory axis: a key player in Kaposi's sarcoma-associated herpes virus associated malignancies. *Transl.Res.*, 2013, no. 162, pp. 77-92.
16. Poizat-Martin I., Obry-Roguet V., Duvivier C., Lions C., Huleux T., Jacomet C., Ferry T., Cheret A., Allavena C., Bani-Sadr F., Palich R., Cabié A., Fresard A., Pugliese P., Delobel P., Lamaury I., Hustache-Mathieu L., Bréigigeon S., Makinson A., Rey D. Dat'AIDS study group. Kaposi sarcoma among people living with HIV in the French DAT'AIDS cohort between 2010 and 2015. *J.Eur. Acad.Dermatol.Venereol.*, 2020, Jan 17. doi: 10.1111/jdv.16204. (Epub ahead of print).
17. Rivas C., Thlick A.E., Parravicini C., Moore P.S., Chang Y. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus LANA2 is a B-cell-specific latent viral protein that inhibits p53. *J.Virol.*, 2001, no. 75, pp. 429-438.
18. Rohner E., Wyss N., Heg Z., Faralli Z., Mbulaiteye S.M., Novak U., Zwahlen M., Egger M., Bohlus J. HIV and human herpesvirus 8 co-infection across the globe: Systematic review and meta-analysis. *Int.J.Cancer*, 2016, vol. 138, no. 1, pp. 45-54.
19. Rohner E., Wyss N., Trelle S., Mbulaiteye S. M., Egger M., Novak U., Zwahlen M., Bohlus J. HHV-8 seroprevalence: a global view. *Syst.Rev.*, 2014, Feb. 12, no. 3, pp. 11.
20. Sadagopan S., Sharma-Walia N., Veettil M.V., Bottero V., Levine R., Vart R.J., Chandran B. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus upregulates angiogenin during infection of human dermal microvascular endothelial cells, which induces 45S rRNA synthesis, antiapoptosis, cell proliferation, migration, and angiogenesis. *J.Virol.*, 2009, no. 83, pp. 3342-3364.
21. Sarek G., Jarviluoma A., Ojala P.M. KSHV viral cyclin inactivates p27KIP1 through Ser10 and Thr187 phosphorylation in proliferating primary effusion lymphomas. *Blood*, 2006, no. 107, pp. 725-732.
22. Schubert U., Antón L.C., Bacík I., Cox J.H., Bour S., Bennink J.R., Orlowski M., Strebel K., Yewdell J.W. CD4 glycoprotein degradation induced by human immunodeficiency virus type 1 Vpu protein requires the function of proteasomes and the ubiquitin-conjugating pathway. *J.Virol.*, 1998, vol. 72, no. 3, pp. 2280-2288.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных болезней» МЗ РФ,
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4.

Ренев Виктор Дмитриевич
младший научный сотрудник.
E-mail: imperiatou@mail.ru

Карамов Эдуард Владимирович
доктор медицинских наук, профессор,
главный научный сотрудник отдела инфекционной патологии.
E-mail: karamov2004@yandex.ru

Веселова Елена Игоревна
научный сотрудник.
E-mail: drveselovae@mail.ru
ORCID 0000-0003-4339-126X

Ловачева Ольга Викторовна
доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза и сочетанных инфекций.
E-mail: olga.lovacheva@yandex.ru
ORCID 0000-0002-3091-4677

Тюлькова Татьяна Евгеньевна
доктор медицинских наук, заведующая отделом планирования и координации научных исследований.
Тел.: 8 (495) 631-15-15 (доб. 5000).
E-mail: tulkova@urniif.ru

Каминский Григорий Дмитриевич
доктор медицинских наук, профессор,
руководитель отдела инфекционной патологии.
Тел.: 8 (495) 631-15-15.
E-mail: gregkaminski.gk@gmail.com

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases,
4, Dostoevsky St.,
Moscow, 127473

Viktor D. Renev
Junior Researcher.
Email: imperiatou@mail.ru

Eduard V. Karamov
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Chief Researcher
of Infectious Pathology Department.
Email: karamov2004@yandex.ru

Elena I. Veselova
Researcher.
Email: drveselovae@mail.ru
ORCID 0000-0003-4339-126X

Olga V. Lovacheva
Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher of Department for Differential Diagnostics and Treatment of Tuberculosis and Concurrent Infections.
Email: olga.lovacheva@yandex.ru
ORCID 0000-0002-3091-4677

Tatyana E. Tyulkova
Doctor of Medical Sciences,
Head of Department for Research Planning and Coordination.
Phone: +7 (495) 631-15-15, (ext. 5000).
Email: tulkova@urniif.ru

Grigoriy D. Kaminskiy
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Infectious Pathology Department.
Phone: +7 (495) 631-15-15.
Email: gregkaminski.gk@gmail.com

Поступила 11.04.2020

Submitted as of 11.04.2020