Клиническая дерматология и венерология
2022, Т. 21, № 5, с. 630-639
https://doi.org/10.17116/klinderma202221051630

Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology =
Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya 2022, Vol. 21, No. 5, pp. 630-639
https://doi.org/10.17116/klinderma202221051630

Идиопатическая саркома Капоши, ассоциированная с герпесвирусной инфекцией

© А.А. ХРЯНИН[1, 2], В.Г. СТУРОВ[3], А.П. НАДЕЕВ[1], В.К. БОЧАРОВА[1]

[1]ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия;
[2]РОО «Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов», Новосибирск, Россия;
[3]Институт медицины и психологии В. Зельмана, ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Россия

РЕЗЮМЕ

Обзор посвящен клинико-эпидемиологическим характеристикам герпесвирусной инфекции, в частности герпесвирусу человека 8-го типа, который ассоциирован с саркомой Капоши идиопатического типа. Обсуждается новая гипотеза возникновения данного заболевания. В настоящее время все большее влияние обретает важная парадигма: оценка и прогнозирование интегрального эффекта различных вирусных инфекций, в частности вируса герпеса человека (ВГЧ), оказывающих кумулирующее действие, — так называемой инфекционной коалиции. Представлен клинический случай саркомы Капоши (идиопатического, спорадического типа), ассоциированной с герпесвирусной инфекцией, у коморбидного пациента. Авторы предполагают, что синергетичность патологического воздействия ВПГ 1-го, 3-го и 8-го типов у данного коморбидного пациента может приводить к мультисистемным поражениям как кожи, слизистых оболочек, так и центральной нервной системы (в рамках проявлений герпетического ганглионеврита в виде атипичной формы вторичной периодической болезни). В связи с этим авторы высказывают гипотезу о наличии вирусной коалиции, включая системность органных и тканевых поражений при герпесвирусных инфекциях, которая требует дальнейших научных исследований. Пока остаются спорными триггерные факторы развития органных поражений при персистенции герпесвирусов различных типов. Возможно, что критическим для развития патологических состояний различной степени тяжести является не просто персистенция ВГЧ, а состояние его латентности или репликации. Конкретные механизмы системного влияния микст-герпесных вирусных ассоциаций на организм человека постепенно раскрываются, но еще далеки от окончательного понимания.

Ключевые слова: *идиопатическая саркома Капоши, герпесвирусная инфекция, герпесвирус человека 8-го типа, коморбидная патология.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Хрянин А.А. — https://orcid.org/0000-0001-9248-8303
Стуров В.Г. — https://orcid.org/0000-0001-8243-247X
Надеев А.П. — https://orcid.org/0000-0003-0400-1011
Бочарова В.К. — https://orcid.org/0000-0003-4671-7288
Автор, ответственный за переписку: Хрянин А.А. — e-mail: khryanin@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Хрянин А.А., Стуров В.Г., Надеев А.П., Бочарова В.К. Идиопатическая саркома Капоши, ассоциированная с герпесвирусной инфекцией. *Клиническая дерматология и венерология*. 2022;21(5):630–639. https://doi.org/10.17116/klinderma202221051630

Idiopathic Kaposi sarcoma associated with herpesvirus infection

© A.A. KHRYANIN[1, 2], V.G. STUROV[3], A.P. NADEEV[1], V.K. BOCHAROVA[1]

[1]Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;
[2]Association of Obstetricians-Gynecologists and Dermatovenerologists, Novosibirsk, Russia;
[3]Zelman Institute of Medicine and Psychology, Novosibirsk National Research State University, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

The review focuses on clinical and epidemiological characteristics of herpesvirus infection, particularly Human herpesvirus type 8, which is associated with idiopathic Kaposi sarcoma. A new hypothesis of the origin of this disease is discussed. An important paradigm is now gaining influence: assessment and prediction of the integral effect of cumulative various viral infections (in particular, HHV), the so-called infection coalition. We present a clinical case of Kaposi sarcoma (idiopathic, sporadic type) associated with herpesvirus infection in a comorbid patient. The authors suggest that synergistic pathological effects of HSV types 1, 3, and 8 in this comorbid patient may lead to multisystem involvement of skin, mucous membranes, and CNS (presented as herpetic ganglioneuritis as an atypical form of the secondary recurrent disease). In this regard, the authors hypothesize the presence of a viral coalition in herpesvirus infections, including systemic organ and tissue involvement, which warrants further scientific research. The trigger factors for organ damage in the persistence of various types of herpesviruses remain controversial. Perhaps the critical factor for the damage is not just the persistence of HHV but the state of its latency or replication. The specific mechanisms of the systemic effects of mixed herpes virus associations on the human body are currently studied but still far from being finally understood.

Keywords: *idiopathic Kaposi sarcoma, herpesvirus infection, Human herpesvirus type 8, comorbidity.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Khryanin A.A. — https://orcid.org/0000-0001-9248-8303
Sturov V.G. — https://orcid.org/0000-0001-8243-247X

Nadeev A.P. — https://orcid.org/0000-0003-0400-1011
Bocharova V.K. — https://orcid.org/0000-0003-4671-7288
Corresponding author: Khryanin A.A. — e-mail: khryanin@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Khryanin AA, Sturov VG, Nadeev AP, Bocharova VK. Idiopathic Kaposi sarcoma associated with herpesvirus infection.
Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2022;21(5):630–639. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/klinderma202221051630

В современном мире в медицине и в структуре инфекционной патологии все большее значение приобретают герпесвирусные инфекции, ассоциированые с персистенцией вируса герпеса человека (ВГЧ) [1—7]. Внимание вирусологов и клиницистов к герпесвирусным заболеваниям человека связано со значительной эпидемиологической ролью и медико-социальной значимостью этой патологии. Среди вирусных инфекций именно герпесвирусы занимают одно из ведущих мест из-за широкой распространенности, разнообразия клинических проявлений, хронического характера течения и многообразия путей передачи [1—7]. В настоящее время все большее влияние обретает важная парадигма: оценка и прогнозирование интегрального эффекта различных вирусных инфекций, в частности ВГЧ, оказывающих кумулирующее действие, — так называемой инфекционной коалиции. Предполагается, что герпесвирусы действуют разновременно и разнонаправленно, постепенно формируя микст-контаминирующее бремя инфекции. В эпоху бремени вирусных инфекций у пациентов выявляются вирусные ассоциации нескольких видов (системные герпесвирусные ассоциации), представляющие собой мину замедленного действия и крайне неоднозначно отражающиеся как на общем соматическом, так и на иммунологическом фоне индивидуумов [8, 9].

Вирусы семейства *Herpesviridae* относят к ДНК-содержащим вирусам, пожизненно персистирующим в организме хозяина. Для них характерна широкая распространенность среди людей, они способны поражать слизистые оболочки, кожу, глаза, центральную (ЦНС) и периферическую нервную систему и внутренние органы. Всего насчитывают около 200 разновидностей герпесвируса, но для человека актуальными являются только 8 из них. У каждого из известных 8 типов герпесвируса свои особенные признаки и причины появления. До конца не изучены ВГЧ 7-го и 8-го типов **(таблица)** [10, 11].

Характерной особенностью герпесвирусных инфекций является длительное нахождение вирусов в организме человека в латентном состоянии [4, 12]. Клиническую манифестацию и обострение ВГЧ связывают с иммунодефицитом, эпизодами стресса, наличием аутоиммунных или эндокринных заболеваний, провоцирующих иммуннокомпрометацию (это сахарный диабет, гипотиреоз, гипокортицизм, ВИЧ-ассоциированные оппортунистические заболевания и др.).

Итак, выделяют три вида подсемейств ВГЧ:

1) альфа-герпесвирусы — ВГЧ 1-го, 2-го, 3-го типов;

2) бета-герпесвирусы — ВГЧ 5-го, 6-го, 7-го типов;

3) гамма-герпесвирусы — ВГЧ 4-го, 8-го типов.

Герпесвирус, ассоциированный с саркомой Капоши (СК), также известный как человеческий герпесвирус 8-го типа (ВГЧ-8), является причиной возникновения СК, первичной лимфомы серозных оболочек, а также болезни Кастлемана (ангиофолликулярной гиперплазии лимфатических узлов). Этот человеческий гамма-герпесвирус обнаружен в 1994 г. врачами-вирусологами Юань Чанг и Патриком Муром. В настоящее время опубликовано более 5000 научных работ, посвященных герпес-ассоциированой СК и связанным с ней злокачественным новообразованиям.

СК — заболевание, ассоциированное с ВГЧ-8 и характеризующееся множественными кожными и внекожными эндотелиальными новообразованиями. Распространенность и половая структура спорадической формы СК различаются в различных регионах: от 0,14 случая на 1 млн жителей (как мужчин, так и женщин) до 10,5 случая на 1 млн мужчин и 2,7 случая на 1 млн женщин **(рис. 1)** [13]. Мужчины страдают примерно в 3 раза чаще, чем женщины. СК дебютирует чаще в возрасте 25–39 лет у женщин и около 35–39 лет у мужчин [14].

СК, впервые описанная Морицем Капоши в 1872 г. (и названная его именем) как «идиопатическая множественная пигментная саркома кожи», встречающаяся преимущественно у пожилых мужчин средиземноморского происхождения [15], долгое время считалась необычным новообразованием. Ее клинические проявления могут варьировать от медленно прогрессирующих и ограниченных кожей ног до агрессивных, вовлекающих несколько внутренних органов. В Африке, особенно в Восточной и Центральной, она впервые была отмечена задолго до появления ВИЧ и, как сообщалось, также встречается даже у детей [16, 17]. Хотя эта опухоль была очень редкой в западных странах до 1980 г., ее частота внезапно резко возросла с появлением ВИЧ/СПИДа; тогда она стала одной из первых злокачественных опухолей-маркеров СПИД-индикаторных заболеваний.

Современная клиническая классификация герпесвирусной инфекции человека [10, 11]
Current clinical classification of human herpesvirus infection [10, 11].

Тип герпесвируса человека	Название вируса	Подсемейство вирусов	Род вирусов	Вызываемая патология
1	Вирус простого герпеса 1-го типа (ВПГ-1, Herpes simplexvirus 1, HSV-1)	Альфа-герпесвирусы	*Simplexvirus*	Простой пузырьковый лишай (лабиальный/назальный/глазной, офтальмогерпес)
2	Вирус простого герпеса 2-го типа (ВПГ-2, Herpes simplexvirus 2, HSV-2)	Альфа-герпесвирусы	*Simplexvirus*	Простой пузырьковый лишай (генитальный герпес, *Herpes genitalis*)
3	Вирус ветряной оспы (Varicella Zoster virus, VZV)	Альфа-герпесвирусы	*Varicellovirus*	Ветряная оспа, опоясывающий лишай (*Varicella Herpes Zoster*)
4	Вирус Эпштейна—Барр (ВЭБ, Epstein—Barr virus, EBV)	Гамма-герпесвирусы	*Lymphocryptovirus*	Инфекционный мононуклеоз, лимфома Беркитта, лимфома ЦНС у больных с иммунодефицитом, посттрансплантационный лимфопролиферативный синдром, назофарингеальная карцинома
5	Цитомегаловирус человека (ЦМВ)	Бета-герпесвирусы	*Cytomegalovirus*	Инфекционный мононуклеоз, ассоциированный с ЦМВ-инфекцией, ретинит, гепатит, висцеромегалия, воспаление слюнных желез
6	Розеоловирусы	Бета-герпесвирусы	*Roseolovirus*	Шестая болезнь — детская розеола (*Roseola infantum*), или внезапная экзантема (*Exanthema subitum*)
7	Розеоловирус (Human herpesvirus 7, HHV-7)	Бета-герпесвирусы	*Roseolovirus*	Вероятная причина синдрома хронической усталости. Часто сосуществует с вирусом герпеса 6-го типа
8	Герпесвирус, ассоциированный с саркомой Капоши	Гамма-герпесвирусы	*Rhadinovirus*	Саркома Капоши, первичная лимфома серозных полостей, некоторые разновидности болезни Кастлемана

Тщательные эпидемиологические исследования вскоре показали, что не все люди с ВИЧ/СПИДом одинаково страдают от СК. Хотя это наиболее распространенное явление среди ВИЧ-инфицированных мужчин с гомосексуальной половой ориентацией, однако данное явление почти никогда не встречалось у ВИЧ-инфицированных мужчин, страдающих гемофилией и заразившихся ВИЧ через трансфузии инфицированных компонентов крови (криопреципитата), а также вирус-контаминированного фактора свертывания крови VIII, в 1980-х годах, до того, как началось регулярное тестирование донорской крови и плазмы на ВИЧ-инфекцию. СК также редко встречалась у тех, кто заразился ВИЧ через донорство крови, и среди ВИЧ-инфицированных женщин [18]. Эти наблюдения вместе с дальнейшим детальным эпидемиологическим анализом поведенческих факторов риска среди людей с ВИЧ/СПИДом привели к выводу, что СК, скорее всего, бывает вызвана новым инфекционным агентом, передаваемым половым путем, который, как представляется, передается независимо от ВИЧ. Эти предсказания привели к попыткам в нескольких лабораториях идентифицировать предполагаемую трансмиссивную причину СК и в конечном счете к открытию учеными Юань Чанг, Патриком Муром и их коллегами в биоптатах ассоциированной со СПИДом СК фрагментов последовательности, принадлежащих новому человеческому герпесвирусу 8-го типа [19]. Названный своими первооткрывателями «ассоциированный с саркомой Капоши герпесвирус» (KSHV) и классифицированный таксономически как гамма-герпесвирус человека 8-го типа — участник γ_2-герпесвирусной линии в подсемействе γ-герпесвирусов, этот новый герпесвирус вскоре был также признан причиной двух В-клеточных злокачественных новообразований — первичной лимфомы серозных оболочек [20] и плазмоклеточного варианта болезни Кастлемана [21]. В последующие годы довольно быстро был накоплен значительный объем эпидемиологических и экспериментальных данных, подтверждающих причинную роль саркома-ассоциированного герпесвируса в развитии СК, первичной лимфомы серозных оболочек и некоторых разновидностей болезни Кастлемана [10, 11].

Итак, герпесвирус, ассоциированный с СК, передается преимущественно половым путем, с кровью или слюной. Более чем у 25% взрослых и примерно у 90% ВИЧ-инфицированных обнаруживают антитела к этому вирусу [22]. Локализация по странам весьма неоднородна: крайне редко вирус обнаруживают у жителей государств Северной Европы и Америки (0—2%), чаще в Средиземноморье (5—25%) и очень часто в странах южнее Сахары (>50%) [23]. У здоровых доноров в РФ антитела к этому вирусу выявляют в 9,6% случаев. После заражения вирус со-

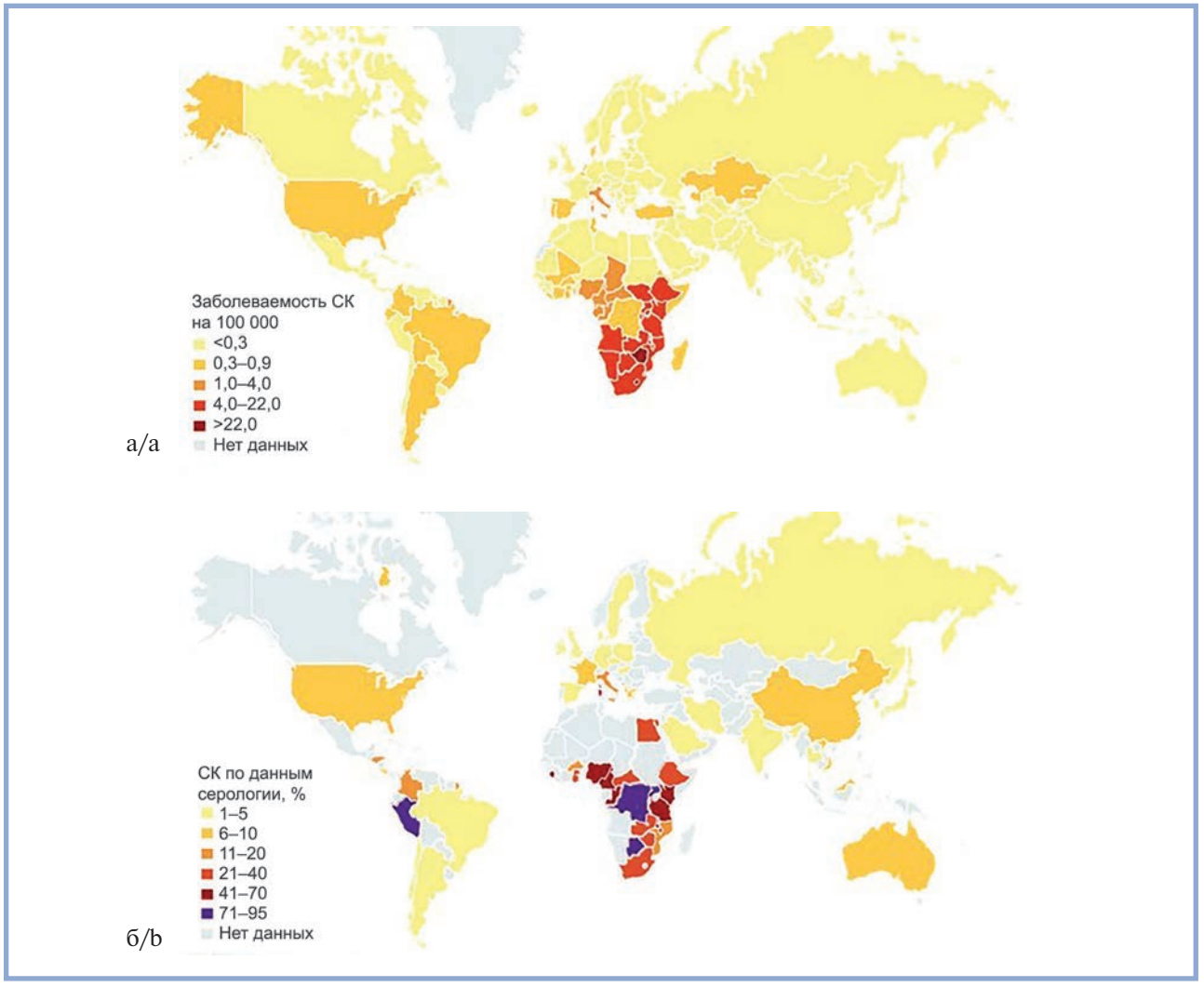


Рис. 1. **Географическая распространенность идиопатической саркомы Капоши [13].**
а — стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости на 100 000 мужчин по данным Международного агентства по изучению рака (МАИР); б — распространенность инфекции герпес-ассоциированной саркомы Капоши по данным серологического исследования в Северной Европе, Азии и США составляет менее 10%, но в большинстве стран Африки к югу от Сахары общая инфицированность превышает 40%. В Средиземноморском регионе (т.е. в Италии, Сицилии и Сардинии) средние показатели инфицированности составляют 10—30%.

Fig. 1. **Geographic prevalence of idiopathic Kaposi sarcoma [13].**
a — the age-standardized incidence rate per 100.000 males according to the International Agency for Research on Cancer (IARC); b — the prevalence of infection with herpes-associated Kaposi sarcoma according to serology studies in Northern Europe, Asia, and the United States is less than 10%, but in most sub-Saharan African countries the overall infection rate exceeds 40%. In the Mediterranean region (i.e., Italy, Sicily, and Sardinia), average infection rates are 10-30%.

храняется в организме человека на всю жизнь. Этот эффект объясняется способностью герпесвируса эффективно проникать в клетки хозяина, устанавливать пожизненную латентную инфекцию и адаптивно реактивироваться (мутировать в условиях *in vivo*) при угнетении иммунитета, что приводит к размножению и распространению вируса внутри хозяина и передаче между особями [24].

Общепринятой классификации СК не существует, однако по клинической картине принято выделять четыре основных типа: спорадический (классический, идиопатический, европейский); эндемический (африканский); эпидемический, связанный с ВИЧ-индикаторными заболеваниями, в том числе со СПИДом; иммуносупрессивный (ятрогенный, связанный с иммуносупрессивной терапией) [14]. Спорадический тип (классический, идиопатический, европейский) заболевания встречается среди пожилых мужчин в Центральной Европе, Италии и России.

Различают три клинические стадии: 1 — пятнистую, 2 — папулезную, 3 — опухолевую. Заболевание начинается с появления красновато-синюшных пятен величиной 0,5—1,0 см, диаметр которых, постепенно увеличиваясь, достигает 2—5 см. Пятна имеют резкие границы, гладкую, плоскую поверхность. Кроме того, первичным элементом может быть узелок плоской или полусферической формы, около 2—5 мм, красновато-синюшного цвета, мягкой консистенции. Узелки часто сгруппированы. Узелки трансформируют-

ся в узлы шаровидной формы диаметром 6—15 мм, возвышаются над нормальной кожей, с блестящей, неровной поверхностью с мелкими углублениями, подобно «апельсиновой корке», реже гладкой, имеют плотноэластическую или мягкую консистенцию, склонны к слиянию и/или изъязвлению [25].

В дебюте заболевания цвет элементов розовато-синюшный, далее окраска меняется до синюшно-буроватой. В 15—20% случаев после распада опухолей и узлов образуются глубокие, резко болезненные (стреляющие боли), неправильных очертаний язвы с вывернутыми краями, окрашенными в насыщенный синюшно-багровый цвет, с бугристым дном, покрытым кровянистым отделяемым. У многих больных отмечаются вегетации, грануляции и веррукозные разрастания. Редко наблюдаются множественные буллезные и везикулезные высыпания, располагающиеся на отечных голенях и стопах и напоминающие лимфангиому. Важной чертой СК признают распространенность, многоочаговость и симметричность высыпаний с частой локализацией на тыльной стороне кистей, стопах, голенях. У 25–40% больных отмечаются отеки конечностей (кистей, стоп, голеней) с развитием лимфостаза с диссеминированными папилломатозными и гиперкератотическими разрастаниями [22].

Диагностика СК базируется на данных объективного обследования и гистологического исследования биоптатов кожи. Как и клинические проявления СК, патоморфология заболевания характеризуется многообразием, связанным как со стадийностью процесса, так и с особенностями отдельного пациента. При морфологии выделяют ангиоматозный, фибробластический и смешанный варианты СК. Гистогенез СК, скорее всего, связан с эндотелиальными клетками сосудов (кровеносных и лимфатических) и плюрипотентными мезенхимальными клетками. Большинство исследователей отмечают, что источником веретенообразных клеток СК является эндотелий лимфатических сосудов [26]. Однако есть мнение, что клетки СК не идентичны сосудистому эндотелию и поэтому их необходимо рассматривать как особый тип гиперплазии [27].

Высыпания при СК можно разделить на две группы: ранние — гранулематозные и поздние — неопластические. В свежих гранулематозных высыпаниях кровеносные сосуды дермы расширены, число их увеличено, их эндотелиальные клетки отечны. Периваскулярный и диффузный инфильтрат состоит из плазматических клеток, лимфоцитов, небольшого количества гистиоцитов и фибробластов. Выявляют скопления эндотелиальных клеток, участвующих в неоангиогенезе. Часто обнаруживают небольшие группы экстравазатов и отложения гемосидерина. Гистологическая картина ранней стадии поражения кожи при СК неспецифична, однако выявление в гранулематозной ткани экстравазатов и гемосидерина подозрительно для ранней стадии заболевания. В поздних стадиях СК гистологическая картина имеет ангиоматозный или фибропластический характер, при этом в одном очаге могут выявляться оба типа поражения. При ангиоматозном типе преобладает пролиферация эндотелиальных клеток, а при фибропластическом — перицитов [25].

Верификацию СК проводят с помощью иммуногистохимического обследования биоптата опухоли. Специфичным антителом для верификации СК является моноклональное антитело к ВГЧ 8-го типа (HH8), положительную реакцию к которому обнаруживают в ядрах веретеновидных клеток. Для иммуноморфологической диагностики СК дополнительно может быть использовано антитело CD34, маркер эндотелиоцитов [28, 29].

Идентификацию ВГЧ-8 проводят методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и непрямым иммуноферментным анализом (ИФА) сыворотки крови, что особенно важно на ранней стадии СК, когда гистологическая картина неспецифична. У этих больных также проводят серологическое исследование на ВИЧ с учетом высокой частоты ассоциации с ВИЧ-инфекцией [14]. У $^{2}/_{3}$ больных в анализе крови выявляют лимфоцитоз и моноцитоз [27, 30].

Наиболее эффективными методами лечения СК являются рентгенотерапия (брахитерапия), химиотерапия и хирургическое лечение [31]. СК характеризуется относительно благоприятным течением, длительными ремиссиями и довольно редким метастазированием.

Следует отметить, что до настоящего времени отсутствует этиотропно-ориентированная терапия ВГЧ 8-го типа, но поиск таргетных препаратов продолжается.

В качества примера приводим клинический случай СК идиопатического (спорадического) типа, ассоциированной с персистенцией ВГЧ 8-го типа.

Пациент *М.*, 73 года, обратился 28.02.2020 на прием к врачу-дерматовенерологу с жалобами на болезненные высыпания на коже левой ноги и большого пальца правой ноги. Считает себя больным с осени 2019 г., когда впервые отметил появление единичных высыпных элементов на коже левой голени.

Ранее пациент находился на лечении в Государственной Новосибирской областной клинической больнице (ГНОКБ) с клиническим диагнозом «криптогенный васкулит, ограниченный кожей, с поражением голени левой ноги и большого пальца правой ноги». У пациента определена фоновая коморбидная патология: умеренная компенсация миастении на фоне стероидной терапии (преднизолон, метилпреднизолон в дозе 1,25 мг/кг/сут), сахарный диабет 2-го типа, субкомпенсированный на гипогликемической терапии, осложненный диабетической ангиокапилляропатией несистемного характера, прогрессирующий микротромбоваскулит идиопатического генеза.



а/a б/b в/c

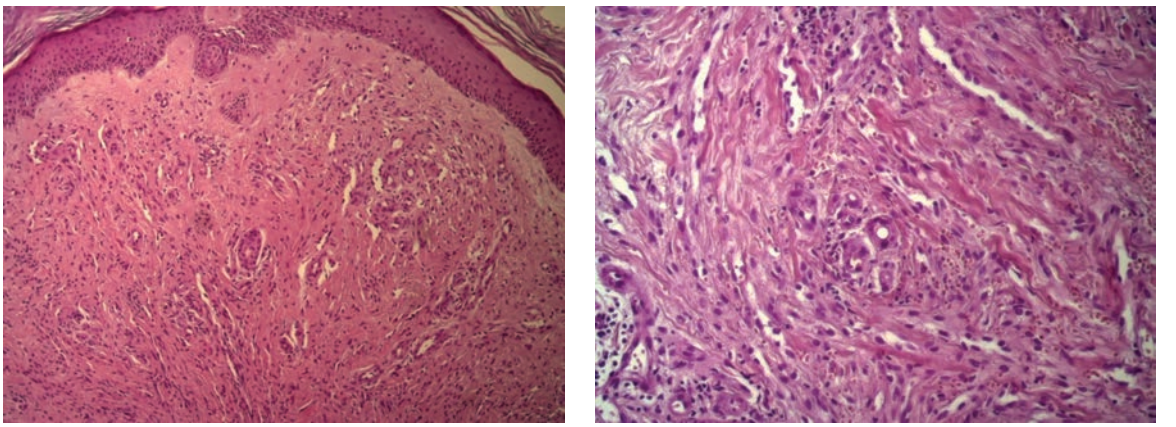
Рис. 2. **Саркома Капоши на голени левой ноги до лечения.**
а, б — общий вид боковой части левой голени и стопы с саркоматозными элементами; в — саркоматозный элемент на фронтальной поверхности с элементами диабетической ангиоапатии большого пальца правой стопы.

Fig. 2. **Kaposi sarcoma of the left lower leg before treatment.**
a, b — general view of the lateral part of the left lower leg and foot with sarcoma lesions; c — sarcoma lesions on the frontal surface with diabetic angiopathy lesions of the right hallux.

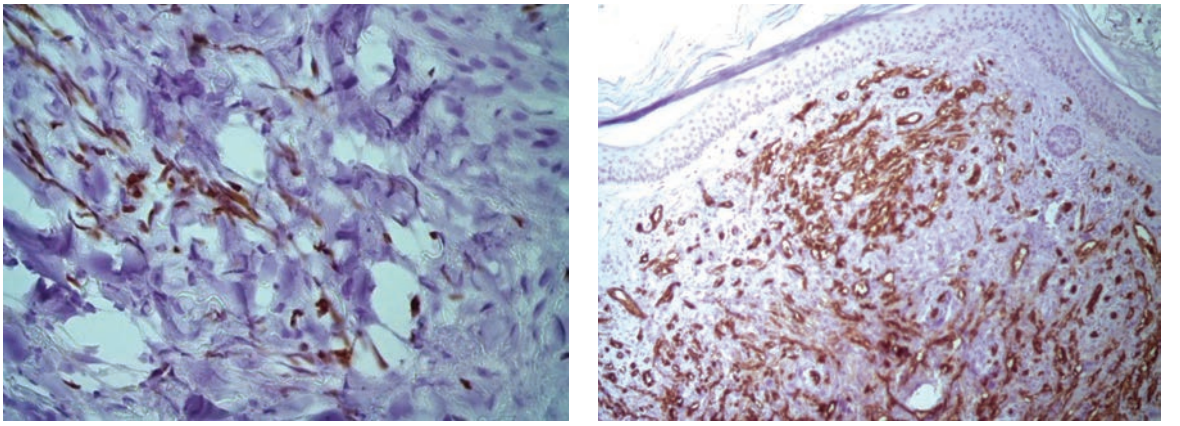
Anamnesis morbi. В 2018 г. тяжело болел гриппом, утром «не мог открыть глаза», в мае 2019 г. после физической нагрузки отмечал слабость в руках и нарушение зрения по типу гемианопсии, явления дизартрии (не мог произнести шипящие и звонкие согласные звуки) — картина бульбарного синдрома; головокружения и потери сознания не было. Обратился в медицинский центр к неврологу и был направлен в Центр рассеянного склероза с нарастанием общеневрологической и миастенической симптоматики. При нарастании этих синдромов госпитализирован в неврологическое отделение ЦРБ с симптоматикой: нарушение глотания (дисфагия), выраженная дизартрия, парез кишечника, приступы кишечной непроходимости. В стационаре установлен назогастральный зонд, проведены ФСК, длительные очистительные клизмы. Важно отметить, что после них у пациента выявлено снижение двигательной активности. На основании указанного синдромокомплекса установлен диагноз *Myasthenia gravis*, в неврологическом отделении ГНОКБ назначен пиридостигмина бромид, преднизолон, проведена коррекция гипергликемии (метформин 1000 мг/сут — принимает с 2008 г.). Ранее были отмечены проявления/обострения герпесвирусной инфекции несколько раз в год (по типу *Herpes labialis*), а у его супруги — обострение *Herpes Zoster* (несколько лет назад, точно не помнит). Консультирован дерматологом, рекомендована консультация гематолога и онколога.

Anamnesis vitae. Родился и рос в Алтайском крае, работал в школе. С 23 лет отмечал немотивированное повышение температуры. После переохлаждения (езда на открытой машине) — подозрение на периодическую болезнь, проведена люмботомия, заживление первичным натяжением. В 45 лет после переезда в теплое время года — обострение парапроктита с формированием ректального свища, проведена радикальная операция. ОРВИ болел редко, длительного приема лекарственных препаратов и интоксикаций не отмечает. Аллергический анамнез спокоен. Наследственность: у отца рак гортани (62 года), у матери онкология матки, радикальная гистерэктомия. У сестры мастопатия, патология сердца (?). Старший брат умер в возрасте 60 лет — ХОБЛ (неуточн.). Контакт с токсическими веществами отрицает. Частые стрессовые нагрузки.

Status localis. При осмотре поражение кожи локализованное. Сгруппированные высыпания расположены на коже голени левой ноги в виде сплошного очага. Патологический процесс представлен сгруппированными красновато-синюшными папулами округлых очертаний диаметром до 1 см и многочисленными бляшками того же цвета размером 1,5×2,5 см, на поверхности которых корки и вегетации **(рис. 2а, 2б)**. При пальпации кожа в области высыпаний плотная. Кроме высыпаний на коже голени левой ноги патологические изменения на фронтальной поверхности с элементами диабетической ангиопатии большого пальца правой стопы **(см. рис. 2в)**. Патологические изменения сопровождались болевым синдромом и отеком обеих нижних конечностей (генез отеков спорен, вероятно, они носят характер застойной лимфедемы либо спровоцированы приемом стероидной терапии).



а/a б/b



в/c г/d

Рис. 3. **В дерме кожи очаги вытянутых (веретеновидных) клеток, формирующих пучки, переплетающихся в различных направлениях, с вытянутыми ядрами, наличием сосудов различного типа (капилляры, артериолы, венулы, лимфатические щели); в сосудах эндотелиоциты набухшие.**

Вокруг сосудов скопления небольшого количества лимфоидных элементов, эритроциты. Окраска гематоксилином и эозином. а — ув. 100; б — ув. 400; в — иммуногистохимическая реакция с моноклональным антителом HH8, ядерное окрашивание веретеновидных клеток. Докраска гематоксилином. Ув. 400; г — иммуногистохимическая реакция с моноклональным антителом CD34, ядерное окрашивание эндотелиальных клеток сосудов. Докраска гематоксилином. Ув. 100.

Fig. 3. **In the dermis, foci of elongated (spindle-shaped) cells forming bundles intertwined in different directions, with elongated nuclei; vessels of various types (capillaries, arterioles, venules, lymphatic sinuses) with swollen endotheliocytes are observed.**

Around the vessels, clusters of small amounts of lymphoid elements and erythrocytes are detected. Hematoxylin and eosin staining. a — ×100; b — ×400; c — immunohistochemical reaction with monoclonal antibody to HH8, nuclear staining of spindle-shaped cells. Additional hematoxylin staining. ×400; d — immunohistochemical reaction with monoclonal antibody to CD34, nuclear staining of vascular endothelial cells. Additional hematoxylin staining. ×100.

Высыпания отсутствовали на коже лица, туловища, верхних конечностей и на слизистых оболочках. Бедренные и паховые лимфатические узлы не увеличены.

Пациент в ходе детального сбора анамнеза отмечал, что усиление васкулитоподобного высыпания с явлениями тромбоваскулита на голени и I пальце стопы справа появилось в последние 3 мес. Местное лечение не проводил, обратился к дерматологу и при подозрении на криптогенный тромбоваскулит был направлен на консультацию к гематологу.

Заключение дерматовенеролога и гематолога. СК, идиопатическая форма. Дифференциальный диагноз: «Криптогенный тромбоваскулит с поражением голени левой ноги и большого пальца правой стопы, диабетическая ангиокапилляропатия в рамках сахарного диабета 2-го типа, субкомпенсированная на фоне гипогликемической терапии. *Myasthenia gravis*, субкомпенсированная на фоне стероидной терапии. Выраженная лимфедема обеих стоп по типу элефантиаза.

По данным обследования гуморальная активность спокойная. Общий анализ крови: показатели в пределах нормы. ИФА ВИЧ 1/2, ВГС, ВГВ отриц., антитела к ВГЧ-8 отриц., ВГЧ-6 — IgG-позитивные, С-реактивный белок 6,2 г/л, спектр антифосфолипидных антител в пределах референтной нормы.

Заочный консилиум с онкологом, ангиохирургом, неврологом и гематологом пришел к заключению



Рис. 4. **Элементы саркомы Капоши левой ноги (на фоне лечения), видно уменьшение интенсивности васкулитных элементов.**

Fig. 4. **Kaposi sarcoma lesions on the left leg (during treatment), a decrease in the intensity of vasculitis elements.**

о возможном наличии ВГЧ 8-го типа. Рекомендовано проведение открытой биопсии кожи с цитологическим и иммуногистохимическим исследованием, ПЦР ДНК на ВГЧ 6-го и 8-го типов из экссудата васкулитоподобных элементов.

Патогистологическое исследование. Выявлено наличие множества хаотичных тонкостенных новообразованных сосудов и скоплений веретенообразных клеток в гиподерме с характерной лимфоцитарно-макрофагальной инфильтрацией и кровоизлияниями **(рис. 3а, 3б)**.

Иммуногистохимическое исследование. CD34 — реакция положительная в ядрах эндотелиоцитов сосудов. ВГЧ-8 — реакция положительная в ядрах веретеновидных клеток **(см. рис. 3в, 3г)**.

Заключение: СК, смешанный вариант строения.

Результат ПЦР: позитивный анализ экссудата раневого очага на ВГЧ 8-го типа и отрицательный — на ВГЧ 5-го, 6-го и 7-го типов.

Таким образом, на основании дообследования уточнен окончательный клинический диагноз.

Диагноз основной (С46.0): «СК, идиопатический (спорадический, классический) тип, папулезная стадия, диссеминированная форма, ассоциированная с персистенцей ВГЧ 8-го типа; умеренная компенсация *Myasthenia gravis* на фоне стероидной терапии, сахарный диабет 2-го типа, диабетическая ангиокапилляропатия несистемного характера, криптогенный системный микротромбоваскулит без признаков системного заболевания соединительной ткани, прогрессирующая форма. Лимфедема обеих нижних конечностей».

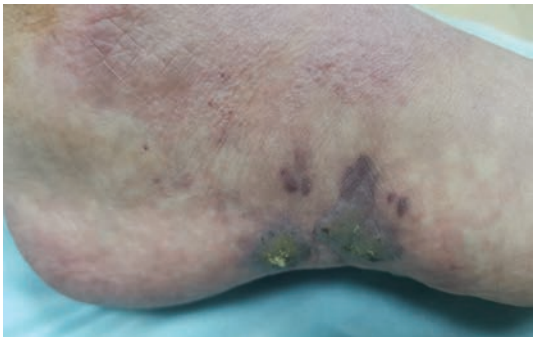


Рис. 5. **Тыльная поверхность левой стопы с участками саркоматозных элементов на фоне терапии.**

Fig. 5. **Back of the left foot with sarcoma lesions during therapy.**

По решению мультидисциплинарного консилиума пациенту назначена комплексная терапия (включая антикоагулянты группы низкомолекулярных гепаринов с переходом на ангиопротекторы группы гепариноидов, флеботоники, местную регенерирующую терапию на область открытой биопсии кожи). На фоне указанной терапии у пациента отмечается положительная динамика по относительной редукции васкулитоподобных образований в виде уменьшения распространенности саркоматозных элементов на голени, улучшение трофики большого пальца правой стопы, купирование болевого синдрома в фалангах пальцев **(рис. 4, 5)**. Данную положительную динамику на фоне ангиопротективной, трофической и реокорригирующей терапии мы связываем с улучшением микроциркуляции в пораженном участке кожи и гиподермы.

Таким образом, наблюдаемая тенденция к возникновению герпесвирус-ассоциированной микст-инфекции приводит к сложным, мультисистемным, нетипичным клиническим случаям. К сожалению, до сих пор отсутствуют данные о таргетной этиотропной терапии при ВГЧ 8-го типа. Ряд авторов предлагают в качестве терапии СК лекарственный препарат проспидия хлорид (носитель галогеналкиламинных группировок, в которых использована трициклическая пиперазиновая система), но его направленная герпесвирусная эрадикационная эффективность не доказана [32].

С учетом того, что ВГЧ-3 обладает схожим тропизмом с ВГЧ-8 [33], а приобретенная периодическая болезнь — это ассоциированное заболевание с ВГЧ 8-го типа [34], замыкается порочный круг, основанный на микст-герпесвирусной системной контаминации с СК. Возможное инфицирование пациента ВПГ-3 обосновано наличием соответствующего эпидемиологического анамнеза — контакт с больной ВПГ-3 женой, у которой отмечена клиническая развернутая картина. В настоящее время у пациен-

та подтвердить персистенцию ВГЧ 3-го типа (методом ПЦР) не представляется возможным, поскольку отсутствует контаминация *Varicella Herpes Zoster* в крови и слизистых оболочках, но предполагается их остаточная персистенция в тканевых структурах (в том числе в нейрональных).

Таким образом, авторы предполагают, что синергетичность патологического воздействия ВПГ 1-го, 3-го и 8-го типов у данного коморбидного пациента может приводить к мультисистемным поражениям как кожи, слизистых оболочек, так и ЦНС. Последнее рассматривается нами как проявление герпетического ганглионеврита в виде атипичной формы вторичной периодической болезни. В связи с этим высказываем гипотезу о наличии вирусной коалиции (бремени вирусных инфекций), включая системность органных и тканевых поражений при герпесвирусных инфекциях, что требует дальнейших научных исследований. Пока остаются спорными триггерные факторы развития органных поражений при персистенции герпесвирусов различных типов. Возможно, что критическим для развития патологических состояний различной степени тяжести является не просто персистенция ВГЧ, а состояние его латентности или репликации. Конкретные механизмы системного влияния микст-герпесных вирусных ассоциаций на организм человека постепенно раскрываются, но еще далеки от окончательного понимания.

Участие авторов:
Концепция и дизайн исследования: А.А. Хрянин, В.Г. Стуров
Сбор и обработка материала: А.А. Хрянин, В.Г. Стуров, А.П. Надеев, В.К. Бочарова
Написание текста: А.А. Хрянин, А.П. Надеев, В.Г. Стуров, В.К. Бочарова
Редактирование: А.А. Хрянин, В.Г. Стуров

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Authors' contributions:
The concept and design of the study: A.A. Khryanin, V.G. Sturov
Collecting and interpreting the data: A.A. Khryanin, V.G. Sturov, A.P. Nadeev, V.K. Bocharova
Drafting the manuscript: A.A. Khryanin, A.P. Nadeev, V.G. Sturov, V.K. Bocharova
Revising the manuscript: A.A. Khryanin, V.G. Sturov

The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Johnston C, Corey L. Current Concepts for Genital Herpes Simplex Virus Infection: Diagnostics and Pathogenesis of Genital Tract Shedding. *Clin Microbiol Rew*. 2016;29(1):149-161.
2. Hofstetter AM, Rosenthal SL, Stanberry LR. Current thinking on genital herpes. *CurrOpin Infect Dis*. 2014;27(1):75-83. https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000029
3. Gnann JWJr, Whitley RJ. Clinical practice. Genital herpes. *N Engl J Med*. 2016;375(7):666-674. https://doi.org/10.1056/NEJMcp1603178
4. Patel R, Kennedy OJ, Clarke E, et al. European guidelines for the management of genital herpes. *Int J STD AIDS*. 2017;28(14):1366-1379. https://doi.org/10.1177/0956462417727194
5. Хрянин А.А., Решетников О.В., Кандрушина М.П. Многолетние тенденции в распространенности вируса простого герпеса в популяции Сибири. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2010;5:96-101.
Khryanin AA, Reshetnikov OV, Kandrushina MP. Long-term trends in the prevalence rate of the herpes simplex virus in the Siberian population. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2010;5:96-101. (In Russ.). https://doi.org/10.25208/vdv971
6. Roett MA, Mayor MT, Uduhiri KA. Diagnosis and management of genital ulcers. *Am Fam Physician*. 2012;85(3):254-262.
7. Groves MJ. Genital Herpes: A Review. *Am Fam Physician*. 2016;93(11): 928-934.
8. Хрянин А.А. Бойцы невидимого фронта. *Status Praesens*. 2019;5:92-96.
Khryanin AA. Fighters of the invisible front. *Status Praesens*. 2019;5:92-96. (In Russ.).
9. Хрянин А.А. В поисках интерферона. *Status Praesens*. 2020;1(65):47-49.
Khryanin AA. In search of interferon. *Status Praesens*. 2020;1(65):47-49. (In Russ.).
10. Wang HW, Pittaluga S, Jaffe ES. Multicentric Castleman Disease: Where are we now? *Semin Diagn Pathol*. 2016;33(5):294-306. https://doi.org/10.1053/j.semdp.2016.05.006
11. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Medical Microbiology*. 5th ed. Elsevier Mosby; 2005.
12. Centers for Disease Control and Prevention. *Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases*. MMWR. 2015.
13. Cesarman E, Damania B Whitby D. Kaposi sarcoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;31;5(1):9-57.
14. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Дубенский Вал.В., Дубенский Влад.В. *Саркома Капоши кожи*. В кн.: Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. М.: Деловой экспресс; 2016.
Kubanova AA, Kubanov AA, Dubensky ValV, Dubensky VladV. *Kaposi's sarcoma of the skin*. In: Federal clinical guidelines. Dermatology 2015: Skin diseases. Sexually transmitted infections. M.: Delovoj ekspress; 2016. (In Russ.).
15. Braun M. Classics in oncology. Idiopathic multiple pigmented sarcoma of the skin by Kaposi. *CA: A cancer journal for clinicians*. 1982;32:340-347. https://doi.org/10.3322/canjclin.32.6.340
16. Slavin G, Cameron HM, Forbes C, Mitchell RM. Kaposi's sarcoma in East African children: A report of 51 cases. *J Pathol*. 1977;100:187-199. https://doi.org/10.1136/jcp.30.8.696
17. Maclean CM. Kaposi's sarcoma in Nigeria. *Br J Cancer*. 1963;17:195-205. https://doi.org/10.1038/bjc.1963.28
18. Beral V, Peterman TA, Berkelman RL, Jaffe HW. Kaposi's sarcoma among persons with AIDS: A sexually transmitted infection? *Lancet*. 1990; 20:123-128. https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)90001-L
19. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, Lee F, Culpepper J, Knowles DM, Moore PS. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science*. 1994;266:1865-1869. https://doi.org/10.1126/science.7997879
20. Cesarman E, Chang Y, Moore PS, Said JW, Knowles DM. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-related body-cavity-based lymphomas. *N Engl J Med*. 1995;332:1186-1191. https://doi.org/10.1056/NEJM199505043321802
21. Soulier J, Grollet L, Oksenhendler E, Cacoub P, Cazals-Hatem D, Babinet P, d'Agay MF, Clauvel JP, Raphael M, Degos L, Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in multicentric Castleman's disease. *Blood*. 1995;86(4):1276-1280.
22. Потекаев Н.С., Плиева Л.Р., Паньшин Г.А. и др. Случай буллезной формы саркомы Капоши у женщины. *Клиническая дерматология и венерология*. 2012;10(5):31-34.

Potekaev NS, Plieva LR, Panshin GA, et al. A case of bullous Kaposi's sarcoma in a woman. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinichaskaya dermatologiya i venerologiya*. 2012;10(5): 31-34. (In Russ.).

23. Lever WF, Schaumburg-Lever G. *Histopathology of the skin*. 6th ed. J.B. Lippincott & Co., Philadelphia; 1983:637-639.
24. Aneja KK, Yuan Y. Reactivation and Lytic Replication of Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus: An Update. *Front Microbiol.* 2017;8:613-636.
25. Молочков А.В., Казанцева И.А., Гурцевич В.Э. *Саркома Капоши*. М.: Бином; 2002.
Molochkov AV, Kazantseva IA, Gurtsevich VE. *Kaposi's sarcoma*. M.: Binom; 2002. (In Russ.).
26. Tally T, Dretler R, Cain T, Brennan K. Kaposi Sarcoma Inflammatory Cytokine Syndrome Presenting as Infection: A Case Report. *J Foot Ankle Surg*. 2020;59(2):403-408.
27. Потекаев Н.С. *Дерматовенерология — синтез науки и практики: Избранные труды*. М. 2004:341-342.
Potekaev NS. *Dermatovenerology — synthesis of science and practice: Selected works*. 2004:341-342. (In Russ.).
28. Reis RM, Reis-Filho JS, LongattoFilho A, Tomarev S, Silva P, Lopes JM. Differential Prox-1 and CD 31 expression in mucousae, cutaneous and soft tissue vascular lesions and tumors. *Pathol Res Pract*. 2005;201(12):771-776.
29. Taddeo A, Presicce P, Brambilla L, Bellinvia M, Villa ML, Della Bella S. Circulating endothelial progenitor cells are increased in patients with classic Kaposi's sarcoma. *J Invest Dermatol*. 2008;128(8):2125-2128.
30. *Кожные и венерические болезни. Руководство для врачей*. Под ред. Скрипкина Ю.К. М. 1999:554-568.
Skin and venereal diseases. Manual for doctors. Skripkin YuK, ed. 1999:554-568. (In Russ.).
31. Angeloni A, Heston L, Uccini S et al. High prevalence of antibodies to human herpesvirus 8 in relatives of patients with classic Kaposi's sarcoma from Sardinia. *J Infect Dis*. 1998;177:1715-1718.
32. Соколовский Е.В., Михеев Г.Н., Ястребов В.В., Литвинов А.П., Щербатых А.В., Середина В.А. Аппликационная брахитерапия в лечении пациента с рецидивом саркомы Капоши спорадического типа. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2018;94(4):43-48.
Sokolovsky EV, Mikheev GN, Yastrebov VV, Litvinov AP, Shcherbatykh AV, Seredina VA. Application of surface brachytherapy in treatment of classic Kaposi's sarcoma relapse. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2018;94(4):43-48. (In Russ.).
https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-4-43-48
33. Aepfelbacher M, Bauerfeind U, Blümel J, Burger R, Gärtner B, Gröner A, Heiden M, Hildebrandt M, Jansen B, Offergeld R, Pauli G, Schlenkrich U, Schottstedt V, Seitz R, Strobel J, Willkommen H. Human Immunodeficiency Virus (HIV). *Transfusion Medicine and Hemotherapy*. 2016;43(3):203-222.
34. Федоров Е.С., Салугина С.О., Кузьмина Н.Н. Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь): современный взгляд на проблему. *Современная ревматология*. 2009;1(13):24-30.
Fedorov ES, Salugina SO, Kuzmina NN. Family Mediterranean fever (periodic disease): modern view of a problem. *Modern Rheumatology*. 2009; 1(13):24-30. (In Russ.).

Поступила в редакцию 27.08.2020
Received 27.08.2020
Принята к печати 18.07.2022
Accepted 18.07.2022