

АССОЦИАЦИЯ ГЕРПЕСВИРУСА ЧЕЛОВЕКА 8 ТИПА С САРКОМОЙ КАПОШИ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ МОСКВЫ И МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

*В.Э. Гурцевич, С.А. Галецкий, Н.Б. Сенюта, Е.Л. Кадырова,
В.А. Молочков, А.В. Ватазин, А. Жессан, А.В. Молочков
ОНЦ РАМН, МОНИКИ, Институт Пастера (Франция)*

Саркома Капоши (СК) – злокачественная опухоль кровеносных сосудов, впервые описанная М. Kaposi в 1872 году. До начала эпидемии СПИДа СК вне стран экваториальной Африки встречалась относительно редко, преимущественно у лиц пожилого возраста [2,10]. Такой идиопатический (классический) тип СК протекает довольно вяло, поражая кожу стоп и голеностопных суставов, и лишь в дальнейшем распространяется в проксимальном направлении, приобретая явно агрессивный характер с вовлечением в патологический процесс внутренних органов (в первую очередь, желудочно-кишечный и респираторный тракты) только у небольшого процента больных. Идиопатическим типом СК чаще болеют евреи, итальянцы, негры банту, имеющие выраженную генетическую предрасположенность; соотношение мужчин и женщин составляет 9:1 [3]. Наиболее же часто в настоящее время СК встречается у больных СПИДом [11,18], причем, как правило, инфицированных ВИЧ половым путем [6]. Именно это обстоятельство, наряду с превалированием СПИД-ассоциированной СК у гомосексуалистов, а не у представителей других групп риска – наркоманов и больных гемофилией, позволило предположить важную роль в ее развитии инфекционного агента, отличного от ВИЧ-I и ВИЧ-II и передающегося половым путём. В этой связи в качестве кофактора развития СК обсуждается роль *Chlamydia trachomatis* и ряда вирусных агентов. В частности, *C.trachomatis* в качестве кофактора в развитии СК рассматривается из-за высокой заболеваемости гомосексуалистов урогенитальным хламидиозом [17], а ВК-вирус (из группы полиома-вирусов) – в связи с его частым обнаружением с помощью ПЦР в биоптатах очагов поражения (75%) [15]. Еще раньше о повышении титра антител к цитомегаловирусу, а также к вирусу Эпштейна-Барра у больных СК гомосексуалистов, по сравнению с аналогичными больными не гомосексуалистами, сообщали А.Е.Friedman-Kien и соавт. [8].

Однако особого внимания при обсуждении роли вирусной инфекции в развитии СК заслуживают результаты исследований, проведенных по идентификации с помощью ПЦР ДНК-последовательностей нового типа герпес вируса человека 8 типа – ВГЧ-8, обозначаемого также как Капоши-ассоциированный герпесвирус (KSHV). Поскольку геном нового герпес вируса имеет высокую гомологию с геномом вируса Эпштейна-Барра и герпес вируса Саймири, обладающими онкогенным потенциалом, было высказано предположение об этиологической роли ВГЧ-8 в возникновении СК, особенно на фоне иммуносупрессии [4,16].

I. ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, СОЦИАЛЬНАЯ ГИГИЕНА И ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

В дальнейшем патогенетическая роль ВГЧ-8 при различных типах СК была подтверждена на основании обнаружения:

- при ПЦР ДНК-последовательностей ВГЧ-8 в биоптатах пораженной кожи при отсутствии подобной ассоциации с другими гистологически сходными опухолями [5,7], а также в мононуклеарных клетках периферической крови 52% больных СК при их отсутствии в образцах крови здоровых доноров [13];

- при иммуноферментном анализе антител класса IgG к капсидным последовательностям ВГЧ-8 у 71-88% больных идиопатическим, эндемическим и СПИД-ассоциированным типами заболевания, причем у 50% последних еще до развития проявлений СК [9].

Получив данные о низкой распространенности этого вируса в человеческой популяции, предположили, что у ВИЧ-инфицированных пациентов он находится под строгим иммунологическим контролем [9]. Напротив, Р. Monini и соавт. обнаружили ВГЧ-8 в ткани предстательной железы у 44% и в эякуляте у 91% обследованных ими здоровых мужчин – жителей Италии и на этом основании пришли к заключению, во-первых, о том, что именно предстательная железа является местом персистенции и сохранения вируса в организме человека, а во-вторых, о половом пути передачи инфекции [14], с чем согласны и некоторые другие исследователи [12].

Таким образом, на сегодняшний день получены довольно убедительные данные о важной роли ВГЧ-8 в патогенезе различных типов СК. Поэтому в качестве одной из наиболее вероятных моделей патогенеза СК, наряду с прямым участием ВИЧ-1 и цитокинов при СПИД-ассоциированной СК, рассматривается латентная инфекция ВПГ-8 при активном участии интегринов и процесса апоптоза, играющих важную роль в пролиферации клеток СК и новообразовании сосудов [1]. Однако следует заметить, что предположение о важной роли ВГЧ-8 в развитии СК основано, главным образом, на обследовании жителей эндемичных по СК регионов: стран средиземноморского бассейна и Центральной Африки, а также негритянского населения США. В то же время в России подобные исследования еще не велись. Целесообразность же их проведения в нашей стране во многом обусловлена ростом заболеваемости СК, в том числе среди лиц молодого возраста.

Целью настоящего исследования явился поиск специфической последовательности ВГЧ-8 в образцах ДНК из биопсийного материала ткани СК, видимо здоровой кожи и в мононуклеарных клетках периферической крови 42 больных различными типами СК (39 – идиопатическим, 3 – иммуносупрессивным) в возрасте от 26 до 87 лет (36 мужчин, 6 женщин) жителей г.Москвы и Московской области. Контролем являлись биоптаты и лимфоциты периферической крови 10 больных Т-клеточной лимфомой кожи, а также биоптаты 11 доброкачественных эпителиальных опухолей кожи (кератоакантомы, папилломы, плоские и вульгарные бородавки, себорейный кератоз). Кроме того, сыворотка больных СК (идиопатическим и иммуносупрессивным типом) и 46 реципиентов почечного трансплантата были исследованы

I. ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, СОЦИАЛЬНАЯ ГИГИЕНА И ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

на присутствие антител к капсидным белкам ВГЧ-8 в реакции непрямой иммунофлюоресценции с клетками BCBL, продуцирующими этот вирус. Изучалась также возможность и особенности передачи ВГЧ-8 при СК.

Среди больных *идиопатическим* типом СК ДНК-последовательности ВГЧ-8 в биоптатах пораженной кожи были обнаружены в 38 (97%), а в мононуклеарных клетках периферической крови – в 17 (43,7%) случаях. У одного из 38 больных вирус-специфические последовательности были выявлены и в здоровой коже. ДНК-последовательности ВГЧ-8 также были обнаружены в каждом из образцов пораженной кожи и в мононуклеарных клетках периферической крови у больных *иммуносупрессивной* и *СПИД-ассоциированной* СК (соответственно 3 и 5 больных), но не определялись ни в одном из образцов кожи и периферической крови у *здоровых доноров*, больных *T-клеточной лимфомой кожи*, а также ни в одном из биоптатов 11 доброкачественных эпителиальных опухолей кожи у реципиентов почечного трансплантата даже в "гнездной" ПЦР.

Эти данные подтверждают связь ВГЧ-8 с СК, но противоречат данным об ассоциации различных кожных поражений (а не только СК) у посттрансплантационных больных с присутствием этого вируса. Расхождение данных, возможно, объясняется различной инфицированностью населения разных географических регионов.

При исследовании сыворотки крови больных *идиопатическим*, *иммуносупрессивным* типами СК, а также реципиентов почечного трансплантата (с наличием кожной патологии и без нее) в реакции непрямой иммунофлюоресценции антитела класса IgG к капсидным белкам ВГЧ-8 в диагностическом титре (1:160 и более, что принято считать диагностическим признаком активной вирусной инфекции) были обнаружены у больных *идиопатическим* типом СК и у 1 больного *иммуносупрессивным* типом этого заболевания – реципиента почечного трансплантата (титр 1:1280), а также у 7(15%) реципиентов почечного трансплантата (все без кожной патологии, включая СК). Таким образом, у каждого из трех больных *иммуносупрессивным* типом СК-реципиентов почечного трансплантата было установлено присутствие либо антител к вирусным белкам, либо последовательностей вируса в ткани опухоли, либо наличие обоих факторов. Эти данные позволяют предполагать развитие СК *иммуносупрессивного* типа в результате активации ВГЧ-8 и придают еще больший вес мнению об исключительной роли вируса в возникновении и течении этой патологии.

Среди больных *идиопатическим* типом СК нами наблюдалась больная 27 лет с атипичным течением этого заболевания, проявляющимся образованием опухолевого узла в области миндаликовой ниши, диагноз был подтвержден гистологически. Опухоль отличалась упорным, непрерывно рецидивирующим течением, несмотря на лечение проспидином, лучевую и фотодинамическую терапию. При обследовании в биоптате опухолевого узла и в мононуклеарных клетках периферической крови больной с помощью ПЦР был обнаружен ВГЧ-8 и антитела класса IgG к ВГЧ-8. Антитела к ВИЧ при иммуноблотинге

обнаружены не были. Однако при беседе с больной и ее супругом было установлено, что они, состоя в браке в течение 7 лет, практикуют оро-генитальные контакты. На этом основании мы предположили возможность полового инфицирования ВГЧ-8. С целью подтверждения такой гипотезы в ПЦР была протестирована ДНК из эякулята мужа больной – результат оказался отрицательным. И только "гнездная" ПЦР с ДНК, выделенной из секрета предстательной железы, позволила обнаружить соответствующие последовательности ВГЧ-8. У больного на основании данных клинического, микробиологического и ультразвукового исследований был установлен хронический хламидийно-уреаплазменный уретрит, осложненный хроническим фолликулярным простатитом. В этой связи следует еще раз обратить внимание на сообщение о частом обнаружении ВГЧ-8 в ткани предстательной железы и семенной жидкости здоровых мужчин (33 из 59 и 57 из 59) [14]. По-видимому, клетки простаты могут быть резервуаром вируса и какая-то их часть как при традиционном, так и оро-генитальном (как в случае наблюдаемой больной) половом контакте может попадать в организм женщины, инфицируя ее. В то же время нельзя безоговорочно утверждать о доказанном оро-генитальном пути инфицирования этой больной ВГЧ-8, так как не исключен и, наоборот, оро-генитальный путь инфицирования мочеполового тракта (в том числе предстательной железы) ее супруга.

Таким образом, ВГЧ-8 является, как сейчас уже с высокой степенью вероятности можно утверждать, обязательным условием развития СК. Вполне вероятно, что этот вирус передается при половом контакте. Полученные результаты также свидетельствуют о необходимости планирования работ по изучению инфицированности и профилактике передачи этого вируса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Казанцева И.А. // Росс. журн. кож. вен. бол. – 1998, №1 – С.6-9.
2. Каламкарян А.А., Акимов В.Г., Казанцева И.А. Саркома Капоши. – Новосибирск, 1986.
3. Хейнес Х.А. // Внутренние болезни в 10 книгах / Книга 8. Онкология и эндокринология / Под ред. Т.Р.Харрисона. Пер. с англ. – М., 1996. – С.93-106.
4. Chang Y., Casarmen E., Possin M.S. et al. // Science. – 1994. – V.266. – P. 1865-1869.
5. Chang Y., Ziegler J., Wabinda H. et al. // Arch. Intern. Med. – 1996. – V.156. – P.202-204.
6. Cockerell C.J., Friedman-Kien A.E. // Cutaneous Oncology, Pathophysiology, Diagnosis and Management / Ed. S.I.Miller, M.E.Maloney. – 1998. – P.873-886.
7. Dupin N., Grandadam M., Calvez V. et al. // Lancet. – 1995. – V. 349. – P.761-762.
8. Friedman-Kien A.E. et al. // J. Am. Acad. Dermatol. – 1981. – V. 5. – P.468-471.
9. Gao S.T., Kindsley L., Hoover DR et al. // N. Engl. J. Med. – 1996. – V.335. – P.233-241.
10. Habif T.P. Clinical Dermatology. 3th ed. – New York, London, Paris. – 1996.
11. Haveruos H.W. // J. Infect. Dis. – 1987. – V.156. – P.251-257.
12. Kedes D.H., Operskalski E., Busch M. et al. // Nat. Med. – 1996. – V. 2. – P.918-924.
13. Lefrere J.J., Meyohas M.C., Maniotti M. et al. // J. Infect. Dis. – 1996. – V. 174. – P.283-287.
14. Monini P., de Lellis L., Fabris M. et al. // N. Engl. J. Med. – 1996. – V. 334. – P.1168-1172.