

*Архинов Кирилл Владимирович, врач-терапевт, анестезиолог-реаниматолог, ассистент кафедры госпитальной терапии и скорой медицинской помощи, ФГБОУ ВО «Уральский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России, г. Екатеринбург*

*Фридман Екатерина Александровна, врач-ординатор кафедры госпитальной терапии и скорой медицинской помощи, ФГБОУ ВО «Уральский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России, г. Екатеринбург*

## **КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: ГЕНЕРАЛИЗОВАННАЯ САРКОМА КАПОШИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННОГО ПАЦИЕНТА**

**Аннотация:** Саркома Капоши остается самой распространенной опухолью у людей, инфицированных ВИЧ, и является значительной причиной заболеваемости и смертности. Антиретровирусная терапия направлена на увеличение пула клеток CD4-лимфоцитов, что приводит к подъему иммунитета, снижению частоты оппортунистических заболеваний. Однако, у пациентов с выраженной иммуносупрессией возможно формирование синдрома восстановления иммунитета, сопровождающийся развитием новых или ранее пролеченных оппортунистических инфекций, вторичных и симптоматических заболеваний. В статье представлен анализ клинического случая генерализованной саркомы Капоши у пациента 39 лет с ВИЧ-инфекцией в стадии 4В. Особенностью данного клинического случая является прогрессирование саркомы Капоши после начала антиретровирусной терапии, связанное с синдромом восстановления иммунитета.

**Ключевые слова:** ВИЧ инфекция, оппортунистические заболевания, СПИД, саркома Капоши, поражение легких.

**Annotation:** Kaposi's sarcoma remains the most common tumor in people infected by HIV and is a significant cause of morbidity and mortality. Antiretroviral therapy is aimed at increasing the pool of CD4-lymphocyte cells, which leads to an increase in immunity and a decrease in the frequency of opportunistic diseases. However, patients with severe immunosuppression have a high probability for the formation of the immune reconstitution syndrome, accompanied by the development of new or previously treated opportunistic infections, secondary and symptomatic diseases. The article presents an analysis of the clinical case of generalized Kaposi's sarcoma in a 39-year-old patient with HIV infection in stage 4B. A feature of this clinical case is the progression of Kaposi's sarcoma after the start of antiretroviral therapy, associated with immune reconstitution syndrome.

**Keywords:** HIV infection, opportunistic infection, AIDS, Kaposi's sarcoma, lung damage.

## **Введение**

Саркома Капоши (СК) – многоочаговая злокачественная опухоль сосудистого происхождения с преимущественным поражением кожного покрова и вовлечением внутренних органов и лимфатических узлов, заболевание ассоциировано с вирусом герпеса человека 8 типа (HHV-8) [1].

Впервые данное заболевание Мориц Капоши описал в 1872 г как многоочаговую опухоль кожи, состоящую из гиперпигментированных и узловых поражений. Начало заболевания СК регистрируется чаще всего в возрасте 35-39 лет у мужчин и в возрасте 25-39 лет у женщин. Описаны 4 варианта СК: классическая (идиопатическая); эндемическая; эпидемическая, ассоциированная со СПИДом; иммуносупрессивная. К клиническим особенностям СПИД-ассоциированной СК можно отнести: развитие заболевания в более молодом возрасте, начало заболевания с поражения слизистых оболочек, коже носа, век ушных раковин, лица и последующим распространением на туловище вдоль линий натяжений кожи; выраженный полиморфизм высыпаний; быстрое течение с мультифокальным диссеминированием; при поражении желудка и

двенадцатиперстной кишки заболевание нередко сопровождается кровотечением и непроходимостью кишечника; при легочной форме СК могут наблюдаться респираторные симптомы: бронхоспазм, кашель и прогрессирующая дыхательная недостаточность [1].

Цель терапии саркомы Капоши заключается в уменьшении симптоматики и предотвращения прогрессирования заболевания. На фоне антиретровирусной терапии (АРВТ) происходит регрессия элементов опухоли. По данным проспективного когортного исследования, куда вошли 5832 пациента, которые начали получать АРВТ, из 150 пациентов ранее не получавших АРВТ пациентов с саркомой Капоши у 10 (6,6%) пациентов саркома Капоши начала прогрессировать. Авторы исследования отнесли эти случаи к синдрому восстановления иммунитета [3]. На основании клинического протокола по лечению и наблюдению больных с ВИЧ-инфекцией выявление локализованной саркомы Капоши позволяет установить стадию 4Б, а диссеминированной формы – к 4В стадии [2].

В качестве примера приводим клинический случай.

#### **Описание клинического случая**

Мужчина 39 лет, работал менеджером, доставлен бригадой скорой медицинской помощи, в неотложном порядке в октябре 2019 г. в приемное отделение с жалобами на одышку при физической нагрузке, сухой кашель, повышение температуры до 38 С°, головокружение, общую слабость, снижение массы тела.

**Anamnesis morbi:** ВИЧ инфекция с 2012 года. С весны 2019 года стала беспокоить фебрильная лихорадка, пациент также отметил появление образования на десне, на которое внимание не обращал. В мае 2019 года обратился в СПИД центр, где была назначена АРВТ: эфавиренз 600 мг, ламивудин 300 мг и тенофовир 300 мг. До начала АРВТ стадия 4Б, вирусная нагрузка 445720 копий,

CD4 3% - 48 x10<sup>9</sup>Е/Л. В связи с отсутствием достаточного ответа на терапию за 3 месяца, АРВТ была пересмотрена: тенофовир 300 мг, ламивудин

150 мг и долутеграви́р 50 мг. С июня 2019 года на фоне АРВТ на коже лица, височных областях появилась сыпь в виде папул красного цвета с синеватым оттенком. Постепенно количество и размер элементов увеличивались. За этот период дважды проходил лечение в инфекционном отделении. Последняя госпитализация в сентябре 2019 года с диагнозом: Инфекция В20, 4В стадия CD4 250 клеток, прогрессирование на АРВТ. Не исключается саркома Капоши. ВИЧ-энцефалопатия. ВИЧ полинейропатия. Хронический гепатит С. Хроническая анемия смешанного генеза (HGB-84 г/л при выписке). Лечение без существенной динамики за счет сохранения лихорадки, снижения массы тела. Выписывается для дальнейшего дообследования. Заключение рентгеновской компьютерной томографии легких с внутривенным введением контрастного вещества: дифференциальный диагноз следует проводить между саркомой Капоши, вирусной пневмонией, лимфомой с поражением легких, лимфоузлов; туберкулезный лимфаденит с обсеменением легких менее вероятен (не найдено достоверного некроза в лимфоузлах). Пациент был консультирован фтизиатром в референс центре - туберкулеза легких был исключен. В октябре 2019 г. вызвал бригаду скорой медицинской помощи в связи с выраженной одышкой и кашлем. В приемном покое общий анализ крови: HGB - 49 г/л, RBC - 1,57x10<sup>12</sup>/л, WBC - 10,2x10<sup>9</sup>/л, PCT - 38x10<sup>9</sup>/л, MCV - 96, MCH - 31,4, MCHC - 329. Госпитализирован в терапевтическое отделение в связи с анемией тяжелой степени.

**Status praesens:** общее состояние средней тяжести. Сознание ясное. Телосложение астеническое. Непораженная кожа бледная, умеренной влажности. Поражение кожи распространенное, локализовано в области лица, височных областях, шеи, грудной клетки, спине. Высыпания представлены многочисленными пятнами от 0,2 до 0,8 см, бляшками до 1,0 см и узлами от 1,0 до 1,5 см в диаметре красновато-бурого цвета (Рисунок 1). Слизистые оболочки бледные, в полости рта на деснах опухолевидное образование вишнево-красного цвета без контактной кровоточивости (Рисунок 2).

Подкожно-жировая клетчатка выражена слабо. Отеков нет. Костно-

суставной аппарат без изменений. Периферические лимфоузлы не увеличены, безболезненны при пальпации. Обе половины грудной клетки участвуют в акте дыхания равномерно. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений 22 в мин. SpO<sub>2</sub>-89%. Тоны сердца ясные, ритмичные. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 100 уд/мин. АД 110/70 мм.рт.ст. Язык густо обложен белым налетом, влажный. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень за край реберной дуги не выступает. Селезенка не пальпируется. Стул в норме. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления в норме.

**Результаты обследований:** ОАК: HGB-49 г/л,

RBC-1,68x10<sup>12</sup>/л, WBC-7,9x10<sup>9</sup>/л, PCT-36x10<sup>9</sup>/л, MCV-92,8 фл, MCH-35,3 пг, MCHC-38 г/л. В ОАМ без патологических изменений. Биохимический анализ крови: глюкоза 5,25 ммоль/л, общий билирубин 17,6 мкмоль/л, АЛТ 13,9 ЕД/л, АСТ 16,3 ЕД/л, креатинин 103,4 мкмоль/л, мочевины 13,58 ммоль/л, общий белок 84,8 г/л, СРБ 69,8 мг/л, ГГТП 13,1 ЕД/л, щелочная фосфатаза 167,2 ЕД/л, железо 8,3 мкмоль/л. Коагулограмма: ПТИ 73,9%, МНО 1,22. ЭКГ: синусовая тахикардия. ЧСС 108 в мин. Диффузные изменения в миокарде. Рентгенография органов грудной клетки: двухсторонний диссеминированный процесс в легких. УЗИ органов брюшной полости: спленомегалия, мелкоочаговое поражение селезенки (множественные мелкие эхогенные очаги до 6 мм). Лимфаденопатия. Ультразвуковые признаки энтеропатии.

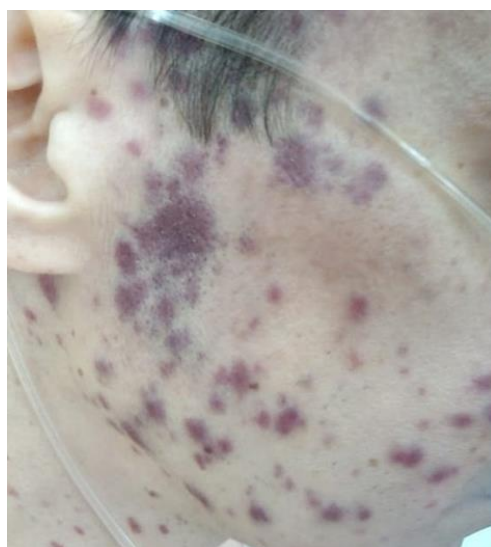


Рисунок 1. Множественные очаги СК на коже лица



Рисунок 2. Поражение СК слизистой полости рта

Цель терапии саркомы Капоши заключается в уменьшении симптоматики и предотвращения прогрессирования заболевания.

Иммуногистохимическое исследование кожи грудной клетки: Эпидермис без явных изменений. В поверхностных слоях дермы отмечается пролиферация мелких сосудов с наличием между ними немногочисленных клеток с нечеткими клеточными границами и овальными относительно мономорфными ядрами без явной митотической активности. Эндотелий сосудов и часть вышеописанных клеток между ними экспрессируют CD34, мышечный слой сосудистой стенки и располагающиеся в дерме мышцы, поднимающие волосы экспрессируют  $\alpha$ -aktin. В ядрах некоторых клеток, располагающихся между сосудами в участках микроваскулярной пролиферации, обнаруживаются мелкие HHV 8-позитивные гранулы. Маркер пролиферативной активности Ki67 в участках микроваскулярной пролиферации имеют до 15-20% клеток. Заключение: иммуноморфологическая картина в исследованном материале с учетом клинико-анамнестических данных соответствует поражению кожи при саркоме Капоши (код ICD-O: 9140/3) на стадии пятна. Достоверных признаков поражения кожи при лимфопролиферативном заболевании в объеме исследованного материала не выявлено.

На основании жалоб, анамнеза, объективных данных, лабораторных

исследований был выставлен диагноз: Генерализованная саркома Капоши с поражением внутренних органов. ВИЧ-инфекция

4В стадия, на АРВТ. ВИЧ-ассоциированная анемия тяжелой степени тяжести. Орфарингеальный кандидоз. Хронический вирусный гепатит С, активность 0.

**Лечение.** Sol.NaCl 0,9% 250,0+Prednisoloni 30мг +Sol.KCl 4%-10,0, гемотрансфузия эритроцитарной массы, ингаляция увлажненным кислородом через носовые канюли, АРВТ.

С целью заместительной терапии (HGB-49 г/л) выполнена трансфузия 2 доз эритроцитарной массы. Однако, пациент отметил усиление одышки и кашля. Дыхание везикулярное, диффузно хрипы сухие на выдохе. SpO<sub>2</sub>= 90% на фоне инсуффляции увлажненного кислорода. Гипертермия +37,7-38,2С.

За период нахождения в терапевтическом отделении лечение без положительного эффекта. Так как уровень гемоглобина снизился до 68 г/л повторно была выполнена гемотрансфузия 2 доз эритроцитарной массы. Состояние больного остается средней степени тяжести. Дыхание везикулярное, аускультативно отмечаются диффузно сухие хрипы на выдохе. SpO<sub>2</sub>=91-95% на фоне инсуффляции увлажненного кислорода. Гипертермия от 37,0 С° до 38,5 С°. ЧСС 100 уд/мин.

После получения результатов иммуногистохимического исследования пациент был консультирован онкологом, где рекомендовалось обращение за консультацией к гематологу. Также пациент повторно осмотрен врачом СПИД центра. Заключение: ВИЧ-инфекция 4В, прогрессирование на АРВТ. Саркома Капоши распространенная форма. Синдром восстановления иммунитета? Коррекция в схеме АРВТ не требуется. Химиотерапия по поводу саркомы Капоши обычно не требуется, так как процесс разрешается на фоне АРВТ. Рекомендуются продолжение АРВТ.

За время госпитализации состояние пациента с отрицательной динамикой, тяжелое обусловлено прогрессированием дыхательной недостаточности. Сознание ясное. ЧДД 26-30 в минуту. SpO<sub>2</sub>=91-92% на фоне инсуффляции

увлажненного кислорода. Аускультативно отмечаются сухие хрипы над всей поверхностью легких. Тоны ясные, ритмичные. ЧСС 130 уд/мин. Проводимая терапия без эффекта. На дальнейшее лечение пациент переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии, проводилась симптоматическая терапия. На фоне лечения ухудшение состояния пациента: уровень сознания – оглушение; частота дыхательных движений 40 в минуту. SpO<sub>2</sub>=45%. Дыхание диффузно ослаблено. В связи с нарастанием дыхательной недостаточности перевод больного на ИВЛ, седатирован. В течение вторых суток в ОРИТ прогрессирующее ухудшение состояния в виде дестабилизации гемодинамики. Проводилась вазопрессорная и респираторная поддержка. По шкале SOFA 10 баллов. Несмотря на проводимое лечение пациент скончался от прогрессирующей сердечно-легочной недостаточности. Труп был направлен на патологоанатомическое исследование.

**Патологоанатомический диагноз.** Основное заболевание: ВИЧ-инфекция в стадии 4В с АРВТ (CD4 69 кл от 31.07.19; атрофия лимфоидной ткани лимфатических узлов и селезенки). Вторичные заболевания: саркома Капоши с поражением кожи метастазами в легких, печени, почках, селезенке и левом надпочечнике. Орофарингеальный кандидоз. Осложнения: Кахексия. Отек легких. Отек головного мозга. Фоновые заболевания: Хронический вирусный гепатит С, умеренной степени активности. Анемия (HGB - 59 г/л, RBC – 1,68x10<sup>12</sup> г/л. Гемотрансфузии – 15.10.2019, 22.10.2019 – эр.масса).

### **Обсуждение**

В данном клиническом случае генерализация саркомы Капоши и прогрессирование заболевания за короткие сроки у больного с ВИЧ инфекцией в стадии СПИД 4В произошло на фоне начала АРВТ, как проявление синдрома восстановления иммунитета (СВИ).

К факторам, предрасполагающих к синдрому восстановления иммунитета относится: стадия ВИЧ-инфекции 4Б, 4В; выраженная иммуносупрессия, снижение CD4-лимфоцитов ниже 200 кл/мкл; большое количество РНК ВИЧ в крови (выше Ig 105); наличие оппортунистических и СПИД-ассоциированных



инфекций; недостаточный интервал времени между лечением оппортунистических инфекций, вторичных заболеваний и началом АРВТ; алкоголизм, потребление наркотиков; асоциальный образ жизни [5]. В данном клиническом случае у пациента выраженная иммуносупрессия, поздняя стадия ВИЧ инфекции, а также наличие элементов саркомы Капоши.

Существуют критерии диагностики синдрома восстановления иммунитета по Френчу (2004).

Диагноз является определенным при наличии у пациента 2 больших критериев (А+Б) или 1 большого и 2 малых критериев.

Большие критерии: А. Парадоксальное (атипичное) развитие оппортунистических инфекций и опухолей у пациентов с эффективной (иммунологически и вирусологически) АРВТ, проявляющееся в виде: локализованного заболевания; избыточной воспалительной реакцией; атипичной воспалительной реакцией в пораженных тканях; прогрессирования органной дисфункции и ухудшения течения ранее существующих заболеваний после достоверного клинического улучшения на фоне этиологического лечения перед началом АРВТ, исключая токсическое действие препаратов. Б. Значительное снижение уровня вирусной нагрузки ВИЧ (РНК ВИЧ) более чем в 10 раз от первоначального количества.

Малые критерии:– повышение количества CD4-лимфоцитов в крови после начала АРВТ; – усиление иммунного ответа;– спонтанное излечение заболевания в условиях продолжения АРВТ.

Основными препаратами для лечения генерализованной саркомы Капоши на фоне ВИЧ-инфекции помимо назначения АРВТ являются липосомальный доксорубицин, винбластин, доксорубицин/блеомицин//винкристин или интерферон-а. [2] Согласно клиническому протоколу по наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией системное лечение показано:

- при поражении саркомой Капоши внутренних органов (легкие, желудочно-кишечный тракт и др.);
- обширное и быстро прогрессирующее распространение опухоли на коже

(>25 элементов);

- наличие выраженных отеков;
- отсутствие реакции на местное лечение [2].

А также стоит обратить внимание на позднее начало АРВТ: пациент узнал свой ВИЧ-статус в 2012 году, АРВТ начал в 2019 году, что привело к ухудшению прогноза заболевания. Парадигма ведения ВИЧ-инфицированных пациентов заключается в раннем начале АРВТ, что в свою очередь приводит к уменьшению рисков развития синдрома восстановления иммунитета. У данного пациента выраженная иммуносупрессия и начало АРВТ выразились в усугублении саркомы Капоши, что привело к неблагоприятному исходу.

Имея выраженные клинические проявления (наличие множественных кожных элементов), пациент не был направлен на биопсию кожи вовремя для установления диагноза на начальной стадии, что заставляет задуматься о необходимости тщательного осмотра и обследования пациента при назначении АРВТ, особенно при поздних стадиях ВИЧ инфекции (СПИД 4Б и 4В), диспансерного наблюдения пациентов в группе риска по развитию синдрома восстановления иммунитета. В данном клиническом случае имелись показания для начала химиотерапии, однако онкологом она не была назначена. Существуют исследования, доказывающие эффективность назначения ранней системной химиотерапии у пациентов с синдромом восстановления иммунитет даже у больных с диссеминированным поражением при саркоме Капоши [4].

### **Библиографический список:**

1. Клинические рекомендации Российского общества дерматологов и косметологов саркома Капоши кожи 2016. С. 6-9,11, Приложение Б.
2. Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы 2015 г. С. 11-12, 48-49.
3. Bower M, Nelson M, Young AM, Thirlwell C, Newsom-Davis T, Mandalia S, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with

Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol.* 2005;23:5224–8.

4. Leidner RS, Aboulafia DM. Recrudescence Kaposi's sarcoma after initiation of HAART: a manifestation of immune reconstitution syndrome. *AIDS Patient Care and STDs.* 2005.

5. Sharma S.K., Soneja M. HIV & immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS). *Indian J. Med. Res.*, 2011, vol. 134, no. 6, pp. 866–877.doi: 10.4103/0971-5916.92632.