

Заболевания и синдромы, ассоциированные с вирусом герпеса человека 8-го типа (ВГЧ-8)

Г.И. Кричевская

ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России

ВГЧ-8 (герпесвирус, ассоциированный с саркомой Капоши) рассматривают как этиологический фактор саркомы Капоши (СК), первичной выпотной лимфомы, многоцентрической болезни Кастлемана (МБК), РОЕМС-синдрома, ВГЧ-8-воспалительного цитокинового синдрома (ВГЧ-8-ВЦС). Заболевания глаз могут быть начальными или единственными проявлениями СК и МБК или сочетаться с системной патологией. Изучается роль ВГЧ-8 при лимфомах орбиты, глаза и конъюнктивы. В патогенезе СК и МБК большую роль играет ВЦС, связанный с уникальной способностью ВГЧ-8 продуцировать вирусный цитокин vIL-6, гомологичный человеческому провоспалительному IL-6.

Ключевые слова: ВГЧ-8, саркома Капоши, многоцентрическая болезнь Кастлемана, vIL-6, ВГЧ-8-воспалительный цитокиновый синдром, лимфомы орбиты.

Российский офтальмологический журнал, 2016; 4: 91-96

Семейство герпесвирусов человека (ВГЧ, HHV) состоит из 8 вирусов, объединенных в 3 подсемейства: альфа (α), бета (β), гамма (γ). Альфа-, бета- и гамма-герпесвирусы различаются по видоспецифичности, тропизму к разным тканям человека, скорости размножения, клиническим проявлениям. Общим для них является строение вириона и способность устанавливать пожизненную инфекцию.

В 1994 г. Ян Чанг (Yuan Chang) изолировал из кожных очагов саркомы Капоши (СК) новый возбудитель, получивший название «саркома Капоши — ассоциированный герпесвирус» (Kaposi's sarcoma — associated herpesvirus, KSHV). Позднее его классифицировали как вирус герпеса человека 8-го типа (ВГЧ-8, HHV-8) и отнесли к подсемейству герпесвирусов, роду радиновирусов (Radinovirus). В настоящее время выделяют 5 вариантов ВГЧ-8 [1–3].

В отличие от других убиквитарных ВГЧ, распространенность ВГЧ-8 в разных регионах мира варьирует от наиболее высокого в Центральной и Южной Африке (до 87–100 %), среднего в Средиземноморье (Южная Италия, Израиль) и на Ближнем Востоке (до 20 %) до низкого в Северной Америке, Северной Европе, большинстве стран Азии. Число ВГЧ-8-серопозитивных лиц возрастает среди ВИЧ-инфицированных [3, 4].

В России ВГЧ-8 инфицировано 1,19 % доноров, 1,76 % здоровых детей в возрасте до 15 лет, 2,21 % пациентов с урогенитальным хламидиозом или сифилисом, 3,68 % ВИЧ-серопозитивных людей [5]. Частота выявления антител к ВГЧ-8 в группах риска (пациенты с хламидиозом, сифилисом, ВИЧ-инфицированные) и группах сравнения (доноры, здоровые дети) достоверно не отличалась [5]. При скрининговом обследовании взрослых пациентов в МНИИ ГБ им. Гельмгольца в 2013–2014 гг. получены сходные данные: IgG-антитела к ВГЧ-8 обнаружены у 8 (1,6 %) из 493 больных. В группе с офтальмоонкологическими заболеваниями число инфицированных ВГЧ-8 повысилось до 5 % ($p > 0,05$).

Пути передачи ВГЧ-8 разнообразны (контактный, половой, трансплацентарный, гематогенный) [1]. Редко возможно инфицирование плода во время родов [6]. Большинство исследователей полагает, что вирус передается в основном контактно со слюной: ВГЧ-8 выделяют из слюны как при первичной инфекции, так и у хронически инфицированных практически здоровых людей, а у родственников пациентов с ВГЧ-8-ассоциированными заболеваниями геном вируса детектируется в слюне почти в 2 раза чаще, чем в крови (45,4 %, 27,3 %) [2, 4, 7, 8]. Скученность проживающих вместе родственников

способствует раннему инфицированию в детстве [8, 9]. ВГЧ-8-ассоциируемые заболевания возникают в 20 раз чаще у гомосексуалистов с ВИЧ, чем у ВИЧ-серонегативных больных гемофилией, что позволяет рассматривать половой путь заражения ВГЧ-8 как ведущий в ряде социальных групп [10].

После первичного заражения развивается пожизненная ВГЧ-8-инфекция с периодической сменной литической и латентной стадий. Хотя основным резервуар ВГЧ-8 в хронически инфицированном организме — CD 19+ В-лимфоциты [11], вирус обнаружен в разных клетках человека (моноциты, эндотелиальные и эпителиальные клетки, сперматозоиды, мононуклеары спермы и др.) [12]. В эксперименте вирус успешно размножался в фибробластах, кератоцитах, дендритных клетках [7].

ДНК ВГЧ-8, связанная в латентной фазе с хромосомами клетки, при митозе передается дочерним клеткам [7, 13]. Геном ВГЧ-8 кодирует гомологи некоторых белков человека, участвующих в формировании иммунного ответа, регуляции клеточного цикла, апоптоза, что обеспечивает ему оптимальные условия для собственного выживания и позволяет уклониться от иммунного ответа, избежать апоптоза, а также стимулировать трансформацию и пролиферацию клеток, способствовать их иммортизации [7, 11, 13–15]. Важную роль в подавлении функции белков — супрессоров опухолей (p 53 и Rb) играет латентный антиген ВГЧ-8 (latency-associated nuclear antigen — LANA) [10].

Часть клинических проявлений болезней, ассоциируемых с ВГЧ-8, во многом опосредованы его уникальной особенностью продуцировать вирусный IL-6 (vIL-6) — гомолог человеческого IL-6. IL-6 — провоспалительный цитокин, участвующий в системном острофазной воспалительной реакции организма на разные воздействия. С гиперпродукцией IL-6 (вирусного или в сочетании с человеческим) связывают симптомы острого воспаления при ВГЧ-8-заболеваниях [7, 16–20]. Показано, что vIL-6 продуцируется в основном в литическую стадию инфекции, но может экспрессироваться и в латентной фазе. Недавно для обозначения тяжелой системной реакции, вызванной реактивацией ВГЧ-8, предложили термин «саркома Капоши — ассоциированный герпесвирус — воспалительный цитокиновый синдром (KSHV inflammatory cytokine syndrome — KICS)» [7, 17, 19–21]. Именно этот синдром определяет многие тяжелые клинические проявления ВГЧ-8-инфекции.

В настоящее время ВГЧ-8 рассматривается как этиологический агент СК, первичной выпотной лимфомы (ПВЛ), многоочаговой болезни Кастлемана (БК), некоторых других лимфопролиферативных заболеваний [14, 16, 18, 20].

Саркома Капоши (Kaposi's sarcoma) — многофокусная поликлональная злокачественная опухоль сосудистого генеза с поражением кожи, слизистых

оболочек, внутренних органов и лимфатических узлов. При СК множественные очаги опухоли возникают не метастатически, а независимо друг от друга.

ДНК ВГЧ-8 или вирусные антигены (чаще латентный антиген — LANA) обнаруживают в подавляющем большинстве биоптатов опухоли кожи [7, 13], периодически наблюдается репликация вируса, играющая важную роль в поддержании болезни [20].

Различают 4 клинические формы СК: классическую, эндемическую (африканскую), ятрогенную и СПИД-ассоциированную (эпидемическую).

Классическую форму с локализацией очагов преимущественно на коже верхних и нижних конечностей (пятна, узелки, бляшки) описал в 1872 г. Moritz Kaposi. Она распространена в странах Средиземноморья и Восточной Европы в основном среди мужчин пожилого возраста, протекает относительно доброкачественно.

Эндемическая (африканская) форма СК преобладает в Восточной и Центральной Африке.

Ятрогенная форма обусловлена иммуносупрессивной терапией и наблюдается в основном у пациентов с трансплантацией органов [7].

СК, ассоциированная со СПИДом (*эпидемическая* форма), за последние 30 лет в связи с ростом числа ВИЧ-инфицированных стала наиболее частым и агрессивным вариантом СК, встречается у 25–30 % больных СПИДом [7, 22, 23] и занимает первое место среди всех злокачественных опухолей у ВИЧ-инфицированных пациентов. До начала эпидемии СПИДа СК относилась к очень редкой патологии.

Выявлены различия в половом составе, возрасте начала заболевания и генотипе ВГЧ-8 между пациентами с эпидемической и другими клиническими формами СК. Средний возраст больных со СПИД-ассоциированной СК в 1,5–2 раза ниже, чем при классической форме. Соотношение мужчин и женщин варьирует в разных регионах, хотя везде преобладают мужчины [3, 24, 25]. В ряде стран СК чаще болеют лица определенной этнической группы, что позволяет предположить влияние генетических особенностей на уровень инфицированности ВГЧ-8 [3, 24].

Заболевания глаз при СК по сравнению с другими органами наблюдаются реже: до распространения СПИДа в литературе упоминалось меньше 30 случаев, после 80-х годов XX века, по разным данным, конъюнктивы и/или придатки глаза поражались у 0,25–20 % больных с эпидемической формой СК [23, 26–29].

L. Pantanowitz, B. Dezube [27] обобщили опубликованные в литературе сообщения о глазных проявлениях СК. При разных клинических формах СК возможно как изолированное, так и сочетанное поражение конъюнктивы глазного яблока, век, придатков глаза, периорбитальная гиперемия лица.

Очаги опухоли разного размера располагаются в основном на веках, чаще на нижнем, могут быть плоскими или приподнятыми, ярко-красного цвета, безболезненными, окруженными извитыми расширенными сосудами. Локализованную в конъюнктиве СК вначале можно принять ошибочно за субконъюнктивальное кровоизлияние, но локальная приподнятость и отсутствие спонтанной резорбции в сочетании с данными биопсии позволяют провести дифференциальную диагностику [10].

Важно, что поражение конъюнктивы может быть первым проявлением СПИД-ассоциированной СК, а иногда и первой манифестацией СПИДа. Поэтому особого внимания требуют к себе молодые пациенты с атипичными ячменями или субконъюнктивальными геморрагиями [28–30]. U. Kurumety, J. Lustbader [26] впервые сообщили о наличии очагов СК только на бульбарной конъюнктиве у ВИЧ-инфицированного пациента без клиники СПИДа.

Позднее аналогичный случай описали K. Schmid и соавт. [23]: мужчина-европеец, 34 лет, обратился к окулисту с жалобами на растущее в течение 2 месяцев в глазу уплотнение яркого цвета. Объективно в височной области бульбарной конъюнктивы левого глаза определялось синевато-красное безболезненное сильно васкуляризированное образование диаметром 10 мм с характерной для СК гистологической картиной (пролиферирующие веретенообразные клетки, отграничивающие большое количество сосудистых полостей, геморрагии и отложения гемосидерина вокруг мелких сосудов). В веретенообразных клетках обнаружили геном ВГЧ-8, в сыворотке крови — антитела к ВИЧ. До обращения к окулисту пациент считал себя здоровым и не знал о наличии ВИЧ-инфекции.

В редких случаях очаги опухоли в тарзальной и бульбарной конъюнктиве возникают у очень пожилых, не инфицированных ВИЧ пациентов с классической СК, что обусловлено, вероятно, возрастными изменениями в иммунной системе [31, 32].

ДНК ВГЧ-8 обнаружена в биоптатах 90 % внеглазных кожных очагов СК [10]. При глазной локализации ткань опухоли исследовалась значительно реже, однако имеются сообщения о выявлении генома и LAT-антигена ВГЧ-8 в эпителиоподобных клетках из очага СК в конъюнктиве, а также антител к ВГЧ-8 в сыворотке этих больных [22, 32, 33].

Внедрение в медицинскую практику высокоактивной антиретровирусной терапии привело к снижению числа больных СПИДом с системными проявлениями СК, но по неясным причинам количество пациентов с поражением конъюнктивы оставалось стабильным и составляло 5–10 % [10]. В настоящее время, хотя СК по-прежнему имеет первостепенное значение при ВИЧ-инфекции, ее частота, включая глазную форму, снижается [34].

Дифференциальный диагноз проводится в первую очередь с гранулемой инородного тела, кавернозной гемангиомой, субконъюнктивальными

геморрагиями, плоскоклеточным раком конъюнктивы [23, 26, 34].

Первичная выпотная лимфома (primary effusion lymphoma-PEL) — неходжкинская лимфома, характеризуется скоплением в полостях тела (перикардальной, плевральной, перитонеальной) жидкости, содержащей малигнизированные В-лимфоциты. ПВЛ — это моноклональная популяция латентно инфицированных В-клеток с высоким количеством копий ВГЧ-8 в каждой опухолевой клетке. Часто встречается коинфекция ВГЧ-8 и вируса Эпштейна — Барр (ВЭБ). В доступной литературе мы не встретили сообщений о заболевании глаз при ПВЛ [20].

Болезнь Кастлемана (Castleman's disease) — редкое лимфопролиферативное заболевание с ангиофолликулярной гиперплазией одного или множества лимфоузлов, относится к неопухоловым лимфоаденопатиям [16, 18].

Выделяют 2 типа клинического течения БК: локализованный (солитарный, уницентрический) или многоцентриковой (multicentric, мультицентрический, генерализованный) — и 4 морфологических варианта: гиалиново-васкулярный, плазмоклеточный, смешанный, плазмобластный (переходный субвариант). Локализованная форма (доброкачественная) с увеличением лимфоузлов в одной анатомической области протекает часто бессимптомно и выявляется случайно. Многоцентриковая БК (МБК) характеризуется увеличением лимфоузлов по крайней мере в двух анатомических областях, лихорадкой, потерей массы тела и относительно неблагоприятным прогнозом [16, 18].

Клинические формы БК во многом обусловлены ее морфологическими особенностями. Так, при гиалиново-васкулярном типе в 80 % случаев встречается локализованная форма, а при плазмоклеточном доминирует многоцентриковой тип поражения (90 % случаев) с выраженными симптомами интоксикации. Большинство случаев МБК при СПИДе ассоциированы с ВГЧ-8, а у ВИЧ-негативных пациентов LANA-антиген ВГЧ-8 был выявлен в биоптатах лимфоузлов только у 24 % обследованных [16, 18].

МБК у ВИЧ-инфицированных людей — тяжелое лимфопролиферативное заболевание с увеличением лимфоузлов в разных частях тела, возникает на фоне иммунодефицита, часто в сочетании с СК, обусловлено ВГЧ-8. У этих пациентов преобладает плазмобластный вариант МБК, протекающий тяжело, с выраженными конституциональными симптомами (похудание, потливость, лихорадка), изменениями в лабораторных тестах [16].

Получены подтверждения активной репликации ВГЧ-8 в плазмобластах и роли этих клеток в гематогенной диссеминации вируса у ВИЧ-инфицированных больных, что может обусловить развитие МБК [35]. Обострения МБК ассоциируются с литической активностью ВГЧ-8 и высокой вирусной нагрузкой, причем интенсивность

клинической симптоматики коррелирует с количеством вируса в мононуклеарах периферической крови [16, 19]. Однако недавно плазмобластный вариант МБК выявили у ВИЧ-негативных пациентов [16].

Оценка влияния высокоактивной антиретровирусной терапии на частоту развития МБК у ВИЧ-инфицированных противоречива [17]. А.Л. Меликян и соавт. [16] отметили рост числа больных с БК в России, но статистических данных по данной нозологии недостаточно.

При СК и ПВЛ опухолевые клетки экспрессируют в основном латентные антигены, а в клетках МБК выявляют как латентные, так и литические вирусные белки, что позволяет предположить разную роль ВГЧ-8 в патогенезе этих заболеваний [36].

ВГЧ-8 рассматривают как пусковой механизм развития ROEMS-синдрома (P-polynuropathy; O-organomegaly; E-endocrinopathy; M-monoclonal protein; S-skin changes) у пациентов с плазмоклеточными опухолями, в том числе при плазмоклеточном варианте МБК [18]. Доказана роль vIL-6, продуцируемого ВГЧ-8, в патогенезе МБК и в стимуляции образования VEGF — ведущего звена в патогенезе ROEMS-синдрома [16, 18].

Заболевания глаз, хотя и редко, описаны при разных клинических формах БК. Жалобы разнообразны: отек век, диплопия, хроматопсия, снижение остроты зрения, экзофтальм. При томографии в орбите обычно выявляют хорошо отграниченные мягкотканые образования, иногда расположенные вокруг или с одной стороны зрительного нерва, реже — выполняющие канал зрительного нерва. Опухолевый очаг может локализоваться не только в орбите, но и в веке [37–40, 41]. Вовлечение заднего отрезка глаза наблюдается исключительно редко [42]. При МБК и ROEMS-синдроме описан отек диска зрительного нерва [18].

Как правило, поражается один глаз, хотя встречаются двусторонние формы [40]. В начале изучения глазных проявлений БК диагноз ставился по результатам эксцизионной биопсии, в настоящее время дополнительно проводят иммунофенотипирование клеток, детекцию генома ВГЧ-8 (полимеразная цепная реакция, ПЦР), вирусных антигенов, чаще LANA-антигена (иммуногистохимические методы) в опухолевых клетках [38, 43, 44].

Появление глазных симптомов может манифестировать начало БК, что необходимо учитывать при проведении дифференциального диагноза у пациентов с интраорбитальными образованиями [45, 46]. В то же время глаз может вовлекаться в патологический процесс спустя длительное время после начала БК.

G. Alyahya и соавт. [39] описали результаты 20-летнего наблюдения за пациенткой с БК смешанного клеточного типа, у которой начало заболевания в возрасте 12 лет сопровождалось общей симптоматикой: болями в суставах, кожной сыпью, подъемами температуры, увеличением печени и селезенки, вы-

сокой СОЭ, гипергаммаглобулинемией. Многократные рецидивы БК, первый из которых возник через 7 лет после нормализации общей симптоматики и показателей крови, протекали в виде одностороннего заболевания глаза с отеком века, ограниченной подвижностью глазного яблока, диплопией при взгляде в сторону и экзофтальмом. На МРТ и КТ в височной области орбиты и позади глазного яблока определялись очаги инфильтрации с вовлечением наружной и верхней прямых мышц. Гистологическая картина биоптата очага была характерна для БК смешанного типа (гиалиново-васкулярной и плазмоклеточной). Первый эпизод заболевания глаза отличался от последующих наличием кератоконъюнктивита.

При многоцентричном варианте БК изменения в орбите сочетаются с увеличением лимфоузлов, опухолевыми образованиями в слюнных и слезных железах, потерей веса [41].

У таких пациентов прогноз неблагоприятный. При наличии патологического очага БК только в орбите весьма эффективно его хирургическое удаление. У пациентов с заболеванием глаза и наличием симптомов МБК основное лечение осуществляют гематологи.

Лимфомы глаза, придатков глаза и орбиты.

По данным МНИИ ГБ им. Гельмгольца, неходжкинские лимфомы (НХЛ) орбиты составляют 8–12 % всех первичных экстранодальных НХЛ [47]. В России на их долю приходится более 59 % первичных опухолей орбиты [48]. Как факторы риска развития НХЛ рассматривают разные инфекции (*helicobacter pylori*, *chlamydia psittaci* и др.) [34]. Исследования роли ВГЧ-8 в генезе этих опухолей немногочисленны, результаты их противоречивы.

C. Chan выявил геном ВГЧ-8 в 6 из 32 (18,8 %) биоптатов первичной внутриглазной лимфомы, причем только в неопластических клетках [15]. Мы получили сопоставимые данные при исследовании в ПЦР реального времени 7 биоптатов лимфомы конъюнктивы: ДНК ВГЧ-8 была обнаружена только у одного (14,3 %) пациента с первичным клиническим диагнозом «фолликулярный конъюнктивит» [49]. Напротив, M. Daibata и соавт. [50] не выявили ДНК ВГЧ-8 в 14 биоптатах MALT-лимфомы орбиты. Расхождения в результатах разных авторов могут быть частично обусловлены особенностями использованных методов исследования.

Лечение СК, МБК и лимфом, локализованных в области глаза, осуществляется совместно офтальмологами, онкологами, гематологами, а у ВИЧ-инфицированных пациентов — и инфекционистами. Своевременная клиническая, морфологическая и лабораторная диагностика прежде всего зависит от офтальмолога.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВГЧ-8 в целом распространен в популяции значительно меньше, чем другие герпесвирусы, но отличается от них наличием эндемичных очагов.

Число серопозитивных к ВГЧ-8 возрастает среди ВИЧ-инфицированных, вероятно, из-за вызванной ВИЧ иммуносупрессии. Доказана этиологическая роль ВГЧ-8 при СК, многоцентровом варианте БК и ПВЛ, особенно у ВИЧ-инфицированных. Ряд тяжелых системных проявлений этих заболеваний обусловлен уникальной способностью ВГЧ-8 продуцировать гомологи человеческих белков и цитокинов, прежде всего провоспалительного цитокина IL-6. Интенсивное образование vIL-6 увеличивает синтез VEGF и ряда других белков, что приводит к развитию ВГЧ-8-ассоциированного воспалительного цитокинового синдрома, играющего важнейшую роль в клинических проявлениях СК, МБК. Полагают, что в основе патогенеза тяжелых СК и МБК лежит цитокиновая дисрегуляция, опосредованная ВГЧ-8. Локализация СК и МБК в области глаза наблюдается реже по сравнению с экстраокулярной, но заболевание глаза может стать первым проявлением не только СК и МБК, но и СПИДа. Роль ВГЧ-8 при лимфомах орбиты, глаза и придатков глаза изучается, однако, по имеющимся ограниченным данным, уступает ВЭБ и ВГЧ-6.

Литература/References

1. Львов Н.Д., Мельниченко А.В., Никитина А.А., Ахмедова Е.М. Современный взгляд на лимфопролиферативную герпесвирусную иммунопатологию человека. Научно-практическая ревматология. 2008; 1: 49–54.
L'vov N.D., Mel'nichenko A.V., Nikitina A.A., Akhmedova E.M. The modern view on human lymphoproliferative immunopathology of herpesvirus. Nauchno-prakticheskaja revmatologija. 2008; 1: 49–54 (in Russian).
2. Gazuli M., Papaconstantinou I., Zavos G., et al. Human herpesvirus type 8 in Iatrogenic, classic and AIDS-associated Kaposi's sarcoma from Greece. Anticancer Research. 2004; 24: 1597–602.
3. Mohanna S., Maco V., Bravo F., Gotuzzo E. Epidemiology and clinical characteristics of classic Kaposi's sarcoma, seroprevalence, and variants of human herpesvirus 8 in South America: a critical review of an old disease. Int. J. Infect. Dis. 2005; 9 (5): 239–50.
4. Rimar D., Rimar Y., Keynan Y. Human herpesvirus-8 Beyond Kaposi'. IMAJ. 2006; 8: 489–93.
5. Корниенко Н.В., Гладышева М.В., Уланова Т.И. и др. Новая иммуноферментная тест-система для выявления антител класса G к вирусу герпеса человека 8-го типа (ВГЧ-8). В кн.: Труды V Всероссийской научно-практической конференции «Генодиагностика инфекционных болезней». Москва; 2004: 324–5.
Kornienko N.V., Gladysheva M.V., Ulanova T.I., et al. A new enzyme immunoassay system for detection of class G antibodies to the virus human herpesvirus type 8 (HHV-8). In: Trudy V Vserossijskoj nauchno-prakticheskoi konferencii "Genodiagnostika infekcionnyh boleznej". Moscow; 2004: 324–5 (in Russian).
6. Capan-Melser M., Mombo-Ngoma G., Akerey-Diop D., et al. Epidemiology of human herpes virus 8 in pregnant women and their newborns — A cross-sectional delivery survey in Central Gabon. Int J Infect Dis. 2015; 10 (39): 16–9.
7. Giffin L., Damania B. KHSV: Pathways to tumorigenesis and persistent infection. Adv. Virus Res. 2014; 88: 111–5.
8. Mancuso R., Brambilla L., Agostini S., et al. Intrafamilial transmission of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus and seronegative infection in family members of classic Kaposi's sarcoma patients. J. Gen. Virol. 2011; 92 (Pt 4): 744–51.
9. Brown E.E., Whithy D., Vitale F., et al. Correlates of Human Herpesvirus-8 DNA detection among adults in Italy without Kaposi sarcoma. Int. J. Epidemiol. 2005; 34 (5): 1110–7.
10. Verna V., Shen D., Sieving C., Chan C. The role of infectious agents in the etiology of ocular adnexal neoplasia. Surv Ophthalmol. 2008; 53 (4): 312–31.
11. Львов Н.Д. Герпесвирусы человека. Системная, интегративная, лимфопролиферативная иммунопатология. РМЖ. 2012; 22: 1113–38.
L'vov N.D. Human herpesvirus. Systemic, integrative, lymphoproliferative immunopathology. RMJ. 2012; 22: 1113–38 (in Russian).
12. Bagasra O., Patel D., Bobroski L., et al. Localization of human herpesvirus type 8 in human sperms by in situ PCR. J. Mol. Histol. 2005; 36 (6–7): 401–12.
13. Pyakurei P., Pak F., Mwakigonja A.R., Kaaya E., Biberfeld P. KHSV/HHV-8 and HIV infection in Kaposi's sarcoma development. Infect Agent Cancer. 2007; 2: 4–10.
14. Bhutani M., Polizzotto M.N., Uldrick T.S., Yarchoan R. Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-associated malignancies: epidemiology, pathogenesis, and advances in treatment. Semin Oncol. 2015; 42 (2): 223–46.
15. Chan C. C. Molecular pathology of primary intraocular lymphoma. Trans. Am. Ophthalmol. Soc. 2003; 101: 275–92.
16. Меликян А.Л., Егорова Е.К., Ковригина А.М. и др. Клинико-морфологические особенности различных вариантов болезни Кастлемана. Терапевтический архив. 2015; 87 (7): 64–71.
Melikjan A.L., Egorova E.K., Kovrigina A.M., et al. Clinical and morphological features of various form of Castleman's disease. Ter. Arkhiv. 2015; 87 (7): 64–71 (in Russian).
17. Reddy D., Mitsuyasu R. HIV-associated Multicentric Castelman Disease. Curr. Opin. Oncol. 2011; 23 (5): 475–81.
18. Михайлов А.М., Бессмельцев С.С., Пожарисский К.М. и др. Болезнь Кастлемана и POEMS-синдром. Клиническая онкогематология. 2010; 3 (3): 259–69.
Mikhajlov A.M., Bessmel'cev S.S., Pozharisskij K.M., et al. Castleman's disease and POEMS-syndrome. Klinicheskaja onkogematologija. 2010; 3 (3): 259–69 (in Russian).
19. Polizzotto M.N., Uldrick T.S., Hu D., Yarchoan R. Clinical manifestation of Kaposi sarcoma herpesvirus lytic activation: multicentric Castleman Disease (KSHV-MCD) and the KSHV inflammatory cytokine syndrome. Front. Microbiol. 2012; 3: 73–7.
20. Sakakibara S., Tosato G. Viral Interleukin-6: Role in Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus-Associated Malignancies. J. Interferon Cytokine Res. 2011; 31 (11): 791–801.
21. Carbone A., De Paoli P., Gloghini A., Vaccher E. KSHV-associated multicentric Castleman disease: a tangle of different entities requiring multi target treatment strategies. Int. J. Cancer. 2015; 137 (2): 251–61.
22. Hasche H., Eck M., Lieb W. Immunochemical demonstration of human herpes virus 8 in conjunctiva Kaposi's sarcoma. Ophthalmologe. 2003; 100 (2): 142–4.
23. Schmid K., Wild T., Bolz M., et al. Kaposi's sarcoma of the conjunctiva leads to a diagnosis of acquired immunodeficiency syndrome. Acta Ophthalmol. Scand. 2003; 81: 411–3.
24. Wu X.J., Pu X.M., Kang XJ, et al. One hundred and five Kaposi sarcoma patients: a clinical study in Xinjiang, Northwest of China. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014; 28 (11): 1545–52.
25. Kanno T., Sato Y., Nakamura T., et al. Genotypic and clinicopathological characterization of Kaposi' sarcoma-associated herpesvirus infection in Japan. J. Med. Virol. 2010; 82 (3): 400–6.
26. Kurumety U.R., Lustbader J.M. Kaposi's sarcoma of the bulbar conjunctiva as an initial clinical manifestation of Aquired Immunodeficiency syndrome. Arch. Ophthalmol. 1995; 115: 978.
27. Pantanowitz L., Dezube B.J. Kaposi sarcoma in unusual locations. BMC Cancer. 2008; 8: 190–92.
28. Brun S.C., Jakobiec F.A. Kaposi's sarcoma of the ocular adnexa. Int. Ophthalmol. Clin. 1997; 36 (4): 25–38.
29. Corti M., Solari R., de Carolis L., Corrado R. Eye involvement in AIDS-related Kaposi sarcoma. Enferm Infec Microbiol Clin. 2001; 19 (1): 3–6.
30. Bavishi A., Ashraf A., Lee L. AIDS-associated Kaposi's sarcoma of the conjunctiva in a woman. Int J STD AIDS. 2012; 23 (3): 221–2.
31. Ron I.G., Kremer I., Lowenstein A., Chaitchik S. Conjunctival involvement in classic (indolent) HIV negative Kaposi's sarcoma. British Journal of Ophthalmology. 1994; 78: 488–9.

32. Dammacco R., Lapenna L., Giampolli G., Piscitelli D., Sborgia C. Solitary eyelid Kaposi sarcoma in an HIV- negative patient. *Cornea*. 2006; 25 (4): 490–2.
33. Minoda H., Usui N., Sata T., et al. Human herpesvirus 8 in Kaposi's sarcoma of the conjunctiva in patients with AIDS. *Jpn J Ophthalmol*. 2006; 50 (1): 7–11.
34. Weinstein J.E., Karp C.L. Ocular surface neoplasias and human immunodeficiency virus infection. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2013; 26 (1): 58–65.
35. Wyplosz B., Carlotti A., Escaut L., et al. Initial human herpesvirus-8 rash and multicentric Castleman disease. *Clin Infect Dis*. 2008; 47 (5): 684–8.
36. Katano H., Sato Y., Kurata T., Mori S., Sata T. Expression and localization of human herpesvirus 8-encoded proteins in primary effusion lymphoma, Kaposi's sarcoma, and multicentric Castleman's disease. *Virology*. 2000; 269 (2): 335–44.
37. Kurokawa T., Suzuki S., Kawaguchi K., Fujisawa N., Yoshimura N. Castleman disease presenting with ophthalmic signs and symptoms. *Am. J. Ophthalmol*. 1999; 128 (1): 114–6.
38. Jáñez L., Taban M., Wong C.A., et al. Localized Intraorbital Castleman's disease: a case report. *Orbit*. 2010; 29 (3): 158–60.
39. Alyahya G.A., Prause J.U., Heegaard S. Castleman's disease in the orbit. A 20-year follow-up. *Acta Ophthalmol. Scand*. 2002; 80: 540–2.
40. Park K.S., Choi Y.J., Song K.S. Hyaline-vascular type Castleman's disease involving both orbits. *Acta Ophthalmol Scand*. 2002; 80 (5): 537–9.
41. Hirt R., Krause U., Knipping S. Castleman's disease: a rare differential diagnosis for Heerfordt's syndrome. *HNO*. 2012; 60 (12): 1123–6.
42. Katz M.S., Park S., Gritz D.C. Posterior segment involvement in Castleman disease. *Retin Cases Brief Rep*. 2014; 8 (3): 209–11.
43. Brubaker J.W., Harrie R.P., Patel B.C., Davis D.K., Mamalis N. CT and orbital ultrasound findings in a case of Castleman disease. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2011; 27 (2): 37–9.
44. Mukherjee B., Alam M.S., Krishnakumar S. A rare case of bilateral orbital Castleman disease. *Orbit*. 2014; 33 (4): 314–7.
45. Venizelos I., Papathomas T.G., Papathanasiou M., et al. Orbital involvement in Castleman disease. *Surv Ophthalmol*. 2010; 55 (3): 247–55.
46. Jones N.W., Fountain T.R., Thakral B., Eldibany M. Castleman' disease in the orbit of a 17-year-old girl: a case report. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2014; 30 (1): 17–20.
47. Саакян С.В., Мякошина Е.Б. Результаты лечения больных с не-ходжскиными лимфомами орбиты. Голова и шея. 2013; 2: 24–6.
48. Бровкина А.Ф. Офтальмоонкология. Москва: Медицина; 2002.
49. Кричевская Г.И., Слепова О.С., Саакян С.В. и др. К вопросу о роли вирусов герпеса человека в патогенезе опухолей орбиты и глаза: детекция вирусной ДНК в биоптатах опухолей. Российский офтальмологический журнал. 2016; 9 (2): 42–6.
50. Daibata M., Komatsu T., Taguchi H. Human herpesvirus in primary ocular lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2000; 37 (3–4): 361–5.

Diseases and syndromes associated with human herpesvirus 8 (HHV-8)

G.I. Krichevskaya

Moscow Helmholtz Research Institute of eye Diseases, Moscow, Russia
gkri@yandex.ru

HHV-8 (Kaposi's sarcoma associated herpesvirus) is considered as the etiological agent of Kaposi's sarcoma (KS), primary effusion lymphoma, multicentric Castleman's disease (MCD), POEMS-syndrome, and HHV-8 inflammatory cytokine syndrome (HHV-8-KICS). Eye diseases may be the initial or the only manifestations of KS and MCD or be combined with systemic pathology. We discuss the role of HHV-8 in the pathogenesis of lymphomas of the orbit, the eye, and the conjunctiva. In the pathogenesis of KS and MCD, HHV-8 inflammatory cytokine syndrome plays an important role due to the unique ability of HHV-8 to produce viral cytokine IL-6, homologous to human proinflammatory IL-6.

Keywords: HHV-8, Kaposi's sarcoma, multicentric Castleman's disease, vIL-6, HHV-8-inflammatory cytokine syndrome, lymphomas of the orbit.

doi: 10.21516/2072-0076-2016-9-4-91-96

Russian Ophthalmological Journal, 2016; 4: 91–6

Адрес для корреспонденции: 105062 Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России
gkri@yandex.ru