

СЛУЧАЙ САРКОМЫ КАПОШИ У ЖЕНЩИНЫ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Д.В. Заславский¹, С.В. Скрек², А.В. Соболев², А.А. Сыдигов¹, А.А. Юновидова³,
П. Волькенштейн⁴, А.В. Трунтова², Л.Р. Чернова⁵

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

³ Французская клиника кожных болезней Пьера Волькенштейна, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Дерматологическая служба университетского госпиталя Энри Мондор, Кретьей, Франция

⁵ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

The case of Kaposi's sarcoma among elderly women

D.V. Zaslavsky¹, S.V. Skrek², A.V. Sobolev², A.A. Sidikov¹, A.A. Yunovidova³, P. Wolkenstein⁴, A.V. Truntova², L.R. Chernova⁵

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

³ French clinic of skin diseases «Pierre Wolkenstein», Saint-Petersburg, Russia

⁴ Department of Dermatology, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Henri-Mondor, Créteil, France

⁵ Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg Russia

Резюме

В статье представлен анализ клинического случая у пациентки 76 лет, описаны ключевые звенья патогенеза саркомы Капоши и современная концепция участия вируса в патогенезе заболевания. Особенностью данного клинического наблюдения явилось развитие заболевания на фоне функциональной иммуносупрессии, развившейся ввиду преклонного возраста. Кроме того, терапия стандартного протокола ведения пациентов подобного профиля привела к развитию побочных эффектов. В свою очередь, оптимизация терапевтического протокола позволила избежать побочных эффектов от лечения, продолжить терапию и привела к полной реконвалесценции.

Ключевые слова: саркома Капоши, HHV8 вирус, блеомycin, десенсибилизирующий протокол.

Abstract

The article presents an analysis of a clinical case of a patient of 76 years, describes the key links in the pathogenesis of Kaposi's sarcoma virus, and the modern concept of participation in the pathogenesis of the disease. A feature of this clinical observation was the development of the disease on the background of the functional immunosuppression, which developed because of old age. Besides the standard protocol of conducting a similar profile of patients therapy led to the development of side effects. In turn, the optimization of the therapeutic protocol has allowed to avoid side effects from the treatment, continue therapy led to complete convalescence.

Key words: Kaposi's sarcoma, HHV8 virus, bleomycin, desensitizing protocol.

Введение

Саркома Капоши (СК) — ангиопролиферативное заболевание вирусной этиологии, имеющее мультифакториальный патогенез и сопровождающееся иммунной дисфункцией. Опухоль может поражать кожу, слизистые оболочки, лимфатические узлы и внутренние органы. Поражение внутренних органов может предшествовать высыпаниям на коже, что усложняет диагностику заболевания на ранних стадиях. Известны 4 формы СК: эпидемическая у больных ВИЧ-инфекцией, гораздо реже у больных ВИЧ-инфекцией в стадии СПИД; иммуносупрессивная; классическая (КСК) и эндемическая. В практике врача-дерматолога чаще всего встречается КСК (спорадическая форма).

Уровень заболеваемости СК, основанный на данных RARECARE, составляет 1642 случая в год в европейской популяции [1] с гендерным превосходством у пациентов мужского пола в соотношении 3:1 [2–4].

В патогенезе развития всех форм СК имеет место неконтролируемая пролиферация веретенообразных клеток-предшественников эндотелиоцитов, появление которых обусловлено контактом макроорганизма с вирусом HHV8 семейства Herpesviridae (подсемейство Gammaherpesvirinae, род Rhadinovirus) [5].

Человеческий вирус герпеса 8 типа (HHV8), также известный как ассоциированный с сарко-

мой Капоши герпес-вирус (KSHV), открытый в 1994 г., является человеческим *gadinovirus* (гамма-2 герпес-вирус).

HHV8 представляет собой вирус трансформирующий, о чем свидетельствует его присутствие в злокачественных опухолях человека, с помощью *in vitro* были обнаружены свойства нескольких вирусных генов, которые были способны трансформировать определенные первичные клетки в культуре.

Механизм действия и свойства HHV8 вируса аналогичны другим ДНК-вирусам, обладающим прямым и опосредованным действием на белок p53, активирующим вирусный онкогенез. Поражая эндотелиальные клетки, вирус HHV8 способствует их трансформации в веретенообразные клетки, формирующие клеточный инфильтрат в очагах поражения СК [6].

Клинические проявления саркомы Капоши достаточно специфичны, и заболевание, как правило, не вызывает диагностических трудностей. С другой стороны, стандартные протоколы для оценки клинического ответа (RECIST 1.1, Cheson, PERCIST 1.0, mRECIST, Choi) на противоопухолевую терапию к СК неприменимы. Также в случае СК невозможно воспользоваться общепринятой классификацией TNM и выполнить стадирование.

Препаратом выбора для лечения КСК является блеомицин-противоопухолевый антибиотик из группы флеомицинов [7].

Кроме того, высоким клиническим эффектом обладают этопозид, доксорубин [8], винкристин, винбластин [9].

Также для лечения СК применяют лучевую терапию, терапию быстрыми электронами, криотерапию [10], лазеротерапию, хирургическое иссечение очагов поражения. Эндемическая форма СК требует применения протокола высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) [11].

Клинический случай

Представляем случай собственного клинического наблюдения пациентки 76 лет, обратившейся в многопрофильную клинику для проведения медицинского освидетельствования.

Объективно: состояние пациентки удовлетворительное. Пациентка умеренного питания, ИМТ = 24. В ротоглотке без особенностей. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Пульс — 72 в минуту, АД — 140/90 мм рт. ст. Селезенка не определяется. Стул оформленный, диурез в норме (со слов).

При осмотре дерматолога в области правой стопы определялась папула округлой формы, плотной консистенции, розового цвета, куполообразно возвышающаяся над уровнем здоровой кожи, болезненная при пальпации, с гладкой поверхностью, диаметром приблизительно 6 мм (рис. 1).



Рис. 1. Папула розового цвета, экзофитно возвышающаяся над уровнем здоровой кожи

Данные клинические проявления были трактованы как подошвенная бородавка, рекомендована наружная терапия кератолитическими средствами, которая не принесла клинического улучшения. В течение последующего месяца выставлялись различные диагнозы: экзема, кератоакантома, дерматофиброма. С целью верификации диагноза была выполнена эксцизионная биопсия элемента кожной сыпи. Послеоперационная рана была ушита, наложена давящая антисептическая повязка.

Через 5 дней в области послеоперационного рубца сформировалась глубокая эрозия, размеры которой значительно превышали размеры ранее существующего элемента (рис. 2).



Рис. 2. Язва в области рубца от выполненной биопсии

Гистологическое исследование кожи:

В представленном препарате имеется участок кожи с эпидермисом и дермой. В эпидермисе акантоз, очаговый спонгиоз, на всем протяжении среза имеется незначительный экзоцитоз и сглаженное дермо-эпидермальное соединение.

В сосочковой части дермы имеется лимфоцитарно-гистиоцитарный инфильтрат с проникновением клеток в эпидермис. Кроме того, имеется разрастание сосудов с расширенными просветами и «зазубренными очертаниями» и находящимися в этих просветах эритроцитами. Эндотелиоциты крупного размера, фузиформные, с гиперхромными ядрами неправильной формы. Вокруг сосудов имеется очаговый инфильтрат, состоящий из лимфоцитов и гистиоцитов с примесью плазматических клеток. В средней части дермы также определяются скопления фузиформных клеток, переплетающихся хаотично или в виде пучков, а также гистиоциты, содержащие гемосидерин (сидерофаги).

Закключение: данные гистологические изменения характеризуют картину саркомы Капоши.

После получения результатов гистологического исследования был выставлен диагноз: саркома Капоши. Однако несоответствие клинических проявлений данным морфологического исследования не позволило начать стандартный протокол лечения.

Пациентка была направлена на дообследование с целью выявления экстракутантных очагов.

Рентгенография органов грудной клетки и иммунологическое исследование периферической крови патологии не выявили.

В дальнейшем у пациентки на коже туловища, верхних и нижних конечностей стали появляться пятна коричневого цвета, с четкими границами, географический очертаний, размером до 1 см.

При лабораторном исследовании: ОАК от: Нб — 158 г/л, эр — $4,5 - 10^9$ /л, лейкоциты $7,7 \times 10^6$ /л, тромбоциты — 237×10^9 /л, ПЯ — 2%, СЯ — 48%, э — 0%, баз — 0%, лимфоциты — 32%, моноциты — 18%, СОЭ — 9 мм/ч.

Биохимический анализ крови: АЛТ — 29 ед/л, АСТ — 38 ед/л, билирубин общий — 93,1 мкмоль/л, креатинин — 68 мкмоль/л.

При серологическом исследовании от 08.08.2015 г. периферической крови выявлены антитела к вирусу HHV8. Также 08.08.2015 г. выполнялось исследование на наличие антител в периферической крови к вирусу иммунодефицита человека, результат отрицательный.

Одновременно с появлением высыпаний на коже развился регионарный лимфаденит. В этой связи было принято решение о назначении цитостатической терапии. Проводилось лечение:

Sol. Bleomycini 20 mg + Sol. NaCl 0,9% — 20 ml в/в, 1 раз в 2 дня, инфузии осуществлялись в условиях дневного стационара с помощью инфузомата. После выполнения 3 инфузий у пациентки появились новые высыпания, отличавшиеся по характеру от ранее существующих. В области обеих надключичных ямок с переходом на грудную область появились симметричные пятна ярко-красного цвета, с нечеткими границами, сливающиеся между собой и занимающие целые анатомические области. На поверхности пятен отмечалось незначительное шелушение. В области разгибательных поверхностей локтевых суставов имелись ярко-красные папулы размером около 1 мм, группирующиеся в бляшки (рис. 3). Высыпания сопровождалась зудом.



Рис. 3. Ярко-красные папулы в области разгибательных поверхностей

Появление новых высыпаний было расценено как синдром лекарственной гиперсенсibilизации, в связи с чем была рекомендована наружная терапия глюкокортикостероидами 4 класса. Крем с клобетазолом наносили 1 раз в сутки на очаги поражения в течение 7 дней. Несмотря на проводимую терапию, новые высыпания продолжали появляться. Из-за неэффективности наружной терапии суперпотентными кортикостероидами с целью минимизации побочных эффектов от проводимой терапии было принято решение о разделении суточной дозы цитостатического препарата на несколько приемов и режима введения лекарственного препарата в возрастающих концентрациях с одинаковым временными интервалами.

4-ю инфузию осуществляли путем введения 5 мг блеомицина в 20 мл NaCl 0,9% каждые 6 ч.

На 3-й день 5-ю инфузию, а затем последующие 3 инфузии осуществляли также каждые 6 ч по 5 мг блеомицина, однако в 10 мл NaCl 0,9%.

9-, 10-, 11-ю инфузии блеомицина проводили в режиме 2 раза в сутки в 12:00 и 18:00 ч по 10 мг блеомицина в 20 мл NaCl 0,9%.

12-ю и последующие 3 инфузии проводили в режиме штатного протокола по 20 мг блеомицина в 20 мл NaCl 0,9% в/в, 1 раз в 2 дня.

Изменение режима введения препарата позволило добиться клинического эффекта у данной пациентки и избежать повторного развития побочных эффектов, сформировавшихся ранее. При достижении курсовой дозы блеомицина 300 мг была отмечена полная реконвалесценция пациентки.

Обсуждение

Выявление антител KSHV у пациентки 76 лет явилось закономерным событием, учитывая функциональную иммуносупрессию, которая является обязательным условием контаминации вируса тканей макроорганизма.

В настоящее время лечение КСК характеризуется благоприятным исходом в большинстве случаев, однако наличие у пациентов старших возрастных групп сопутствующей патологии и необходимость принимать в этой связи лекарственные средства зачастую формирует так называемый феномен «медикаментозного коктейля», введение дополнительных лекарственных средств, таких как блеомицин или другие противоопухолевые препараты, может сформировать риск развития лекарственной гиперсенситизации. К наиболее тяжелым из них относятся РЕАГ (острый генерализованный экзентематозный пустулез), DRESS синдром (реакция на препарат с эозинофилией и системными симптомами), токсический эпидермальный некролиз.

Тактика ведения больных КСК является междисциплинарной проблемой и требует проведения дифференциального подхода. Учитывая, что первичные изменения на ранних стадиях развития заболевания появляются вначале на коже, пациент обращается в первую очередь к врачам-дерматологам. Однако при прогрессировании заболевания появляются изменения со стороны различных органов и систем, требующие углубленного обследования и участия в диагностике врачей различных специальностей (инфекциониста, терапевта и др.). Диагностика КСК на ранних стадиях является областью компетенции врача-дерматолога, умеющего «читать» кожную сыпь, в то время как терапия требует определенной спецификации и компетенции персонала, участвующего в процессе лечения

и имеющего опыт по ведению больных с данной онкопатологией.

Блеомицин и доксорубицин эффективны для лечения KSHV-ассоциированных злокачественных опухолей в качестве отдельных агентов или в комбинации.

Будущие исследования, сосредоточенные на детальном понимании молекулярных механизмов активации KSHV во время его литической репликации и способности модулировать DDR, будут иметь существенное значение для разработки новых терапевтических протоколов.

Литература

1. Stiller C.A., Trama A., Brewster D.H., et al. Descriptive epidemiology of Kaposi sarcoma in Europe. Report from the RARECARE project. *Cancer Epidemiol* 2014; 38:670.
2. Dal Maso L., Polesel J., Ascoli V., et al. Classic Kaposi's sarcoma in Italy, 1985-1998. *Br J Cancer* 2005; 92:188.
3. Kaldor J.M., Coates M., Vettom L., Taylor R. Epidemiological characteristics of Kaposi's sarcoma prior to the AIDS epidemic. *Br J Cancer* 1994; 70:674.
4. Hiatt K.M., Nelson A.M., Lichy J.H., Fanburg-Smith J.C. Classic Kaposi Sarcoma in the United States over the last two decades: a clinicopathologic and molecular study of 438 non-HIV-related Kaposi Sarcoma patients with comparison to HIV-related Kaposi Sarcoma. *Mod Pathol* 2008; 21:572.
5. Cathomas G. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV)/human herpesvirus 8 (HHV-8 as a tumour virus). *G Herpes* 2003; 10(3):72-7.
6. Eleonora Ruocco, MD, PhDa, Vincenzo Ruocco, MDa, Maria Lina Tornesello, PhDb, Alessio Gambardella, MDa, Ronni Wolf, MDc, Franco M. Buonaguro, MDb. Kaposi's sarcoma: Etiology and pathogenesis, inducing factors, causal associations, and treatments: Facts and controversies. *Clinics in Dermatology* 2013; 31(4):413-422.
7. Chagaluka G., Stanley C., Banda K., Depani S., Nijram'madzi J., Katangwe T., et al. Kaposi's sarcoma in children: an open randomised trial of vincristine, oral etoposide and a combination of vincristine and bleomycin. *Eur J Cancer* 2014; 50(8):1472-81.
8. S. Stewart, H. Jablonowski, F. D. Goebel, K. Arasteh, M. Spittle, A. Rios, D. Aboulafia, J. Galleshaw, B. J. Dezube. Randomized comparative trial of pegylated liposomal doxorubicin versus bleomycin and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *International Pegylated Liposomal Doxorubicin Study Group. JCO* 1998; 16 (2):683-91.
9. Solan A.J., Greenwald E.S., Silvey O. Long-term complete remissions of Kaposi's sarcoma with vinblastine therapy. *Cancer*. 1981; 47(4):637-9.
10. Escalon M.P. and Hagemester F.B. AIDS-Related Malignancies. Kantarjian H.M., Wolff Ra., and Koller C.A. MD Anderson Manual of Medical Oncology. McGraw-Hill; 2006; 903-910.
11. DeVita V. Jr., Vincent T., et al. *Cancer: Principles and Practice of Clinical Oncology*. fifth edition. — Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2008. Vol 8: 2404-2407 p.

Авторский коллектив:

Заславский Денис Владимирович — профессор кафедры дерматовенерологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +7-921-966-46-44, e-mail: tarnowsky@gmail.ru

Скрек Сергей Владиславович — ассистент кафедры дерматовенерологии Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: +7-921-954-24-53; e-mail: sergeyskrek@yahoo.fr.

Соболев Алексей Владимирович — профессор кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова, д.м.н.; тел.: 969-96-62; e-mail: sobolev757@rambler.ru.

Сыдигов Акмаль Абдикахарович — врач-дерматовенеролог кафедры дерматовенерологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-911-708-55-90; e-mail: medik-85@bk.ru.

Юновидова Анастасия Александровна — врач-дерматовенеролог Французской клиники кожных болезней Пьера Волькенштейна; тел.: +7-921-954-24-53; e-mail: anastasia.yunovidova@gmail.ru.

Волькенштейн Пьер — заведующий кафедрой Дерматологической службы университетского госпиталя Энри Мондор, профессор; тел.: +33-1-49-81-21-11; e-mail: pierre.wolkestein@hmn.aphn.ft.

Трунтова Анна Владимировна — врач-дерматовенеролог, аспирант кафедры дерматовенерологии Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова; тел.: 8(812)272-62-03; e-mail: puplwood08@gmail.ru.

Чернова Людмила Руслановна — клинический ординатор кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; тел.: 8(812)272-62-03; e-mail: averinamila1@rambler.ru