

© Коллектив авторов, 2016
УДК 616.5-007.23-085

Д. В. Заславский¹
ДОКТ. МЕД. НАУК

С. В. Скрек^{2,3}

А. В. Соболев⁴
ДОКТ. МЕД. НАУК

А. А. Юновидова^{2,3}

П. Волькенштейн⁵

А. К. Сыдинов¹

Т. Р. Окользина⁶

А. В. Трунтова^{2,3}

Чернова Л. Р.⁷

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

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

³ Французская клиника кожных болезней Пьера Волькенштейна, Санкт-Петербург

⁴ НИИ медицинской микологии им. П. Н. Кашкина Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

⁵ Дерматологическая служба университетского госпиталя Энри Мондор, Кретей, Франция

⁶ Американская медицинская клиника, Санкт-Петербург

⁷ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

Особенности консервативной терапии классической формы саркомы Капоши

В статье описаны нежелательные явления, возникшие во время противоопухолевой терапии у пациентки 76 лет с диагнозом саркомы Капоши (классическая форма), а также оптимизация стандартного терапевтического алгоритма с использованием десенсибилизирующего протокола, позволившая продолжить лечение препаратом выбора и добиться реконвалесценции.

Ключевые слова: саркома Капоши, блеомицин, синдром лекарственной гиперсенсibilизации, десенсибилизирующий протокол

Саркома Капоши (СК) — ангиопролиферативное заболевание вирусной этиологии, имеющее мультифакториальный патогенез и сопровождающееся иммунной дисфункцией. Опухоль может поражать кожу, слизистую оболочку, лимфатические узлы и внутренние органы. Примечательно, что поражение внутренних органов может предшествовать высыпаниям на коже, что создает определенные сложности при диагностике заболевания на ранних стадиях. Известны четыре формы СК: эпидемическая у больных со СПИДом (реже ВИЧ), иммуносупрессивная, классическая (КСК) и эндемическая. В практике врача-дерматолога чаще всего встречается КСК (спорадическая форма), о которой и пойдет речь далее.

Уровень заболеваемости СК, основанный на данных RARECARE, составляет 1 642 случая в год в европейской популяции [1] с гендерным соотношением М3:Ж1 [2–4]. На основании данных, предоставленных L. Dal Maso и соавт., инцидентность КСК составляет 0,4/100 000 у женщин и 1/100 000 — у мужчин [2].

Основой патогенеза всех форм СК является неконтролируемая пролиферация веретенообразных клеток-предшественников эндотелиоцитов, появление которых обусловлено контактом макроорганизма с вирусом *HHV8* семейства *Herpesviridae* (*Gammaherpesvirinae* подсемейство, *Rhadinovirus* род) [5].

Вирус является обязательным, но не единственным участником сложного патогенеза СК, в развитии которого имеют значение также генетические и иммунные кофакторы.

Механизм действия и свойства *HHV8*-вируса аналогичны другим ДНК-вирусам, оказывающим прямое и опосредованное действие на белок *p53*, активирующий вирусный онкогенез. Поражая эндотелиальные клетки, вирус *HHV8* способствует их трансформации в веретенообразные клетки, формирующие клеточный инфильтрат в очагах поражения СК [6].

Диагностика КСК, как правило, представляет сложности лишь на ранних стадиях заболевания, в то время как в поздние стадии клиническая картина достаточно специфична и характеризуется пролиферацией фузиформных клеток и дермальных сосудов в коже.

Клинические проявления КСК представлены высыпаниями на коже нижних конечностей в виде пятен коричневого, розового, красного,

Сергей Владиславович Скрек
e-mail: sergeyskrek@yahoo.fr.

фиолетового цвета, от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров в диаметре, которые в дальнейшем приобретают плотную консистенцию, превращаясь в папулы, а затем в узлы.

Системные проявления КСК, чаще всего, характеризуются поражением желудочно-кишечного тракта, легких и лимфатических узлов. В отличие от остальных форм, течение КСК более медленное, а прогноз заболевания благоприятный.

Основным направлением диагностического поиска, верификации диагноза остается морфологическое исследование с определением клеточных маркеров гистиоцитов (*CD68*, *CD14*) [7], эндотелиальной пролиферации (*CD31*, *CD34*), лимфатического эндотелия (*D2-40*) [8]. В некоторых случаях для исключения экстракутантных очагов целесообразно проведение инструментальных исследований:

- рентгенография органов грудной клетки позволяет выявить ряд неспецифических симптомов заболевания, таких как диффузная лимфаденопатия, плевральный выпот, интерстициальные инфильтраты;
- радиоизотопное сканирование является основой дифференциальной диагностики КСК с инфекционными поражениями легочной ткани; в очагах поражения легочной ткани КСК отмечают интенсивное поглощение радиоизотопов галлия и индифферентность к радиоизотопам галлия;
- метод бронхоскопии позволяет провести визуальную оценку состояния слизистой оболочки трахеобронхиального дерева и выявить наличие очагов поражения КСК.

Необходимо отметить, что 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 определить стадию.

Препаратом выбора для лечения КСК является блеомицин — противоопухолевый антибиотик из группы флеомицинов [9]. Встраиваясь между двумя нитями ДНК, он образует устойчивые комплексы «DNA bleomycin-Fe²⁺», которые генерируют свободные гидроксильные радикалы, вызывающие разрывы цепей, и нарушают матричную функцию ДНК. Действуя на опухолевые клетки в фазах *G2*- и *M*-клеточного цикла, клинический эффект блеомицина хорошо реализуется лишь при воздействии на сосудистые пролиферации или плоскоклеточные

опухоли и малоэффективен при лечении других злокачественных опухолей кожи, таких, например, как лимфопротерии [10]. Кроме этого, высоким клиническим эффектом обладают алитретиноин, доксорубин [11], винкристин, винбластин [12]. Также для лечения СК применяют лучевую терапию, терапию быстрыми электронами, криотерапию [13], лазеротерапию, хирургическое иссечение очагов поражения. Эндемическая форма СК требует применения протокола высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) [14].

Собственный клинический случай. В многопрофильную клинику обратилась пациентка 76 лет для медицинского освидетельствования. При осмотре пациентки выраженной патологии выявлено не было, диагностически и прогностически незначимые изменения со стороны органов и систем находились в пределах возрастной нормы.

При осмотре дерматологом в области правой стопы была обнаружена 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*).

Данные клинические проявления были трактованы как подошвенная бородавка, рекомендована наружная терапия кератолитическими средствами, которая не принесла результата. В течение последующего месяца были выставлены различные диагнозы — экзема, кератомы, дерматофиброма. Для 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*).

После получения результатов гистологического исследования был выставлен диагноз саркомы Капоши, однако несоответствие клинических проявлений с данными морфологического исследования не позволило начать стандартный протокол лечения. Пациентка была направлена на дообследование для выявления экстракутантных очагов.

Рентгенография органов грудной клетки и иммунологическое исследование периферической крови патологии не выявили, уровень креатинина сохранялся в пределах нормы



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

(68 мкмоль/л). Во время прохождения углубленного медицинского обследования на коже туловища, верхних и нижних конечностей стали появляться пятна коричневого цвета, с четкими границами, географических очертаний, размером до 1 см. Одновременно с появлением высыпаний на коже был отмечен регионарный лимфаденит. В этой связи было принято решение о назначении цитостатической терапии: *Sol. Bleomycini 20 mg + Sol. NaCl 0,9 % 20 ml в/в*, 1 раз в 2 дня, инфузии осуществляли в условиях дневного стационара с помощью инфузомата.

После выполнения трех 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 отмечали незначительное шелушение. В области разгибательных поверхностей локтевых суставов имелись ярко-красные папулы размером около 1 мм, группирующиеся в бляшки (рис. 3). Высыпания сопровождалось зудом.

Появление новых высыпаний было расценено как синдром лекарственной гиперсенсibilизации, в связи с чем была рекомендована наружная терапия суперпотентными глюкокортикостероидами. Крем с клобетазолом наносили 1 раз в сутки на очаги поражения в течение 7 дней, однако новые высыпания продолжали появляться. Из-за неэффективности наружной терапии было принято решение о разделении суточной дозы цитостатического препарата на несколько приемов и о режиме введения лекарственного препарата в возрастающих концентрациях с одинаковыми временными интервалами.



Рис. 2. Язва в области рубца от выполненной биопсии

Изменение режима введения препарата позволило добиться клинического эффекта уже на ранних сроках терапии, а при достижении курсовой дозы — полной реконвалесценции пациентки.

В настоящее время лечение КСК характеризуется благоприятным исходом в большинстве случаев. Препятствуют успеху эффективной терапии сопутствующая патология у пациентов, не позволяющая осуществлять лечение в полном объеме, а также развитие побочных эффектов от лекарственных препаратов.

Как правило, синдром лекарственной гиперсенсibilизации характеризуется появлением высыпаний лишь на коже и не требует дополнительного комплекса терапевтических мер. В подавляющем большинстве случаев высыпания возникают на 2–3-й неделе лечения и разрешаются самостоятельно после прекращения введения лекарственного препарата, послужившего причиной гиперсенсibilизации. В случае



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

длительно сохраняющихся признаков гиперсенсibilизации на коже могут быть использованы топические глюкокортикостероиды.

Поражение кожи и ее придатков, спровоцированные введением антрациклиновых антибиотиков, чаще всего характеризуется эритемой и гиперпигментацией, реже — алопецией, разрушением ногтевых пластинок. Другим нежелательным явлением флеомицинов является респираторная токсичность — кашель и одышка, которые возникают у 30 % больных спустя 1,5 мес после начала терапии, а также снижение диффузионной способности легких — хрипы, пневмонит и легочный фиброз. Поражение желудочно-кишечного тракта регистрируют у 15 % больных, оно проявляется тошнотой, рвотой, потерей аппетита и диареей.

В одном из исследований [15] введение терапевтической дозы препарата спровоцировало побочный эффект в виде синдрома лекарственной гиперсенсibilизации. Для продолжения лече-

ния препаратом выбора исследователями была реализована успешная попытка по разработке десенсибилизирующего протокола.

Суть метода заключалась в увеличении частоты введения препарата и постепенном изменении его концентрации и дозировки. Этот альтернативный режим дозирования позволил сформировать хорошую переносимость терапевтической дозы препарата, ранее являвшейся токсической.

Тактика ведения больных КСК является междисциплинарной проблемой и требует дифференцированного подхода в связи с тем, что диагностика заболевания 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 весьма распространенной патологией.

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 Epidem.* 2014. Vol. 38. P. 670.
2. *Dal Maso L., Polesel J., Ascoli V. et al.* Classic Kaposi's sarcoma in Italy, 1985–1998 // *Brit. J. Cancer.* 2005. Vol. 92. P. 188–193.
3. *Kaldor J. M., Coates M., Vettom L., Taylor R.* Epidemiological characteristics of Kaposi's sarcoma prior to the AIDS epidemic // *Brit. J. Cancer.* 1994. Vol. 70. P. 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. Vol. 21. P. 572.
5. *Cathomas G.* Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) / human herpesvirus 8 (HHV-8 as a tumour virus) // *G. Herpes.* 2003. Vol. 10(3). P. 72–77.
6. *Ruocco E., Ruocco V., Tornesello M. L. et al.* Kaposi's sarcoma: Etiology and pathogenesis, inducing factors, causal associations, and treatments: Facts and controversies // *Clin. Dermatol.* 2013. Vol. 31(4). P. 413–422.
7. *Uccini S., Ruco L. P., Monardo F. et al.* Co-expression of endothelial cell and macrophage antigens in Kaposi's sarcoma cells // *J. Pathol.* 1994. Vol. 173(1). P. 23–31.
8. *Albert Y. Chu., Leslie A. Litzky., Theresa L. Pasha et al.* Utility of D2-40, a novel mesothelial marker, in the diagnosis of malignant mesothelioma // *Modern Pathol.* 2005. Vol. 18. P. 105–110.
9. *Chagaluka G., Stanley C., Banda K. et al.* Kaposi's sarcoma in children: an open randomised trial of vincristine, oral etoposide and a combination of vincristine and bleomycin // *Europ. J. Cancer.* 2014. Vol. 50(8). P. 1472–1481.
10. *Jingyang Chen, Manas K. Ghorai, Grace Kenney, JoAnne Stubbe.* Mechanistic studies on bleomycin-mediated DNA damage: multiple binding modes can result in double-stranded DNA cleavage // *Nucleic Acids Res.* 2008. Vol. 36(11). P. 3781–3790.
11. *Stewart S., Jablonowski H., Goebel F. D. et al.* 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. Vol. 16 (2). P. 683–691.
12. *Solan A. J., Greenwald E. S., Silvay O.* Long-term complete remissions of Kaposi's sarcoma with vinblastine therapy // *Cancer.* 1981. Vol. 47(4). P. 637–639.
13. *Escalon M. P., Hagemester F. B.* AIDS-Related Malignancies // In: *Kantarjian H.M., Wolff R., Koller C. A. Manual of Medical Oncology.* McGraw-Hill, 2006. P. 903–910.
14. *DeVita V. Jr., Vincent T. et al.* *Cancer: Principles and Practice of Clinical Oncology.* Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2008. Vol. 8. P. 2404–2407.
15. *Leroy V., Lazaro E., Darrigade A. S. et al.* Successful rapid subcutaneous desensitization to anakinra in a case of delayed-type hypersensitivity reaction // *Brit. J. Dermatol.* 2016. Vol. 174(6). P. 1417–1418.

**D. V. Zaslavsky¹, S. V. Skrek^{2,3}, A. V. Sobolev⁴, A. A. Yunovidova^{2,3}, P. Wolkenstein⁵,
A. K. Sydikov¹, T. R. Okolzina⁶, A. V. Truntova^{2,3}, L. R. Chernova⁷**

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University

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

³ French Clinic of Skin Diseases «Pierre Wolkenstein», St. Petersburg

⁴ Kashkin Research Institute of Medical Mycology of North-West State
Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg

⁵ Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Henri-Mondor, Créteil, France

⁶ American Medical Clinic, St. Petersburg

⁷ Saint-Petersburg University

Features of conservative treatment of the classical form of Kaposi's sarcoma

This article describes the adverse events occurred during anti-tumor therapy in a patient 76 years old with a diagnosis of Kaposi's sarcoma (classic form), as well as optimization of the standard therapeutic algorithm using desensitizing protocol allowed to continue treatment drug of choice and get convalescence.

Key words: Kaposi's sarcoma, bleomycin, drug hypersensitivity syndrome, desensitizing protocol

Информация для авторов, направляющих статьи в журнал «TERRA MEDICA»

«TERRA MEDICA» (ISSN 2219-4096) — Всероссийский рецензируемый междисциплинарный медицинский журнал (издается с 1995 г.).

Научно-практическая статья может быть представлена в форме оригинального исследования, обзора или лекции, должна быть написана простым, доступным языком с использованием необходимого иллюстративного материала. Автор отвечает за достоверность всей информации в сообщении.

Хотя статьи, публикуемые в журнале «TERRA MEDICA», имеют практическую направленность, они, тем не менее, должны содержать элементы оригинальности, то есть включать опыт авторов в оценке клинической эффективности того или иного лекарственного средства или метода лечения с применением современных критериев доказательной медицины. В некоторых случаях статьи могут представлять краткий обзор опыта российских и зарубежных коллег, при этом обязательны ссылки на соответствующие публикации.

Текст статьи должен быть набран через 1,5 компьютерных интервала (включая ссылки, подписи к рисункам и сноски), объемом статьи — 6-8 стр. для оригинального исследования и до 10 стр. для обзора или лекции (кегель 12) с полями 2,5 см со всех сторон.

Статья должна содержать: титульный лист, введение, материалы и методы, результаты и обсуждение, выводы, таблицы (не более 3), рисунки (не более 3), подписи к рисункам.

Титульный лист должен содержать название статьи (как можно короче); фамилии и инициалы всех авторов; их ученые степени; должности и места работы.

Автор, ответственный за переписку с редакцией журнала, указывает фамилию, имя, отчество, контактные телефоны и адрес электронной почты (e-mail).

Название статьи, резюме, ключевые слова, фамилии, инициалы, места работы всех авторов необходимо предоставлять на русском и английском языках.

Резюме (на русском и английском языках) должно содержать не более 175 слов, кратко характеризовать цель, методы, результаты и выводы исследования. Резюме не должно содержать аббревиатур, сносков или ссылок.

Ключевых слов (на русском и английском языке) — не более 5.

Введение краткое, содержит цель и конкретную задачу исследования.

Описание методов должно быть достаточно детальным, чтобы другие исследователи смогли оценить и повторить работу. Дается представление об использованных статистических методах. В случае необходимости приводятся контрольные исследования, а также описываются действия, которые предпринимались, чтобы избежать предвзятости результатов. Необходимо точно указать все использованные препараты и реактивы, включая химический класс, дозу и способ применения.

Результаты излагаются кратко и четко, с минимальным количеством необходимых таблиц и рисунков. Основные результаты должны быть обсуждены в сопоставлении с другими опубликованными работами, следует объяснить различия между результатами данного исследования и этими работами. Гипотезы необходимо четко выделить.

Выводы должны быть четко сформулированы и логически следовать из содержания работы.

Список литературы должен содержать 10-15 источников для оригинальных исследований и до 25 источников — для обзоров (лекций). Ссылки выделяются в тексте арабскими цифрами, заключенными в квадратные скобки. Список литературы должен быть набран на отдельном листе. Источники литературы располагаются в порядке цитирования. Частные сообщения и неопубликованные данные (диссертации [в отличие от авторефератов], отчеты по науке и клинике, доклады на конференциях, конгрессах и съездах) в списке литературы не приводятся. Патенты и авторские свидетельства приводятся с указанием номера Бюллетеня, года издания и страниц публикации в Бюллетене. Библиография должна содержать литературу, преимущественно, за последние 7 лет. Список литературы должен быть оформлен в соответствии с ГОСТ Р 7.05-2008.

Журнал «TERRA MEDICA» предназначен для практических врачей, поэтому редакция не будет рассматривать статьи сугубо научного характера, не имеющие прикладного значения (изучение патогенеза, клинической картины и вопросов диагностики, экспериментальные работы и т. д.).

Редакция оставляет за собой право сокращения объема статьи и стилистической коррекции текста без нарушения содержательной части публикации.

Направление в редакцию работ, которые уже опубликованы или отправлены для публикации в других изданиях, не допускается.

Статьи следует направлять по адресу:

191167, Санкт-Петербург, ул. Ал. Невского, д. 9, офис 403

Тел./факс: (812) 327-7622, тел.: (812) 274-0862

E-mail: expo@terramedica.spb.ru, expo@discoverymed.ru