

Саркома Капоши: клиническая картина и методы лечения (лекция)

А. Б. Яковлев, к.м.н., доцент

О. А. Голанова, ординатор

Кафедра дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, г. Москва

Kaposi's sarcoma: clinical picture and treatment methods (lecture)

A. B. Yakovlev, O. A. Golanova

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

Резюме

Статья представлена в формате лекционного материала. Материал содержит данные об этиологии и патогенезе саркомы Капоши, клинической картине дерматоза и современных методах терапии.

Ключевые слова: саркома Капоши, патогенез, клиническая картина, фактор роста эндотелия сосудов, сунитиниб, матриксные металлопротеиназы, талидомид.

Summary

The article is presented in the format of a lecture. The material presents data on the etiology and pathogenesis of Kaposi's sarcoma, the clinical picture of dermatosis, and modern methods of therapy.

Key words: Kaposi's sarcoma, pathogenesis, clinical picture, vascular endothelial growth factor, sunitinib, matrix metalloproteinases, thalidomide.

Саркома Капоши (СК) — системная многоочаговая опухоль эндотелиального происхождения, развивающаяся из кровеносных и лимфатических сосудов дермы.

Впервые саркома Капоши была описана австро-венгерским дерматологом Морицем Капоши (Kaposi Moritz Kohn, 1837–1902) под названием «идиопатическая множественная пигментная саркома»: в 1872 году он опубликовал результаты наблюдения пятерых больных с множественными кожными и внекожными проявлениями. Позднее заболевание получило название в честь своего первооткрывателя и долгое время было известно под термином «ангиоретикулез Капоши» [1].

До настоящего времени СК была широко распространена на территории Центральной Африки, а также встречалась у пожилых мужчин в Восточной Европе и Средиземноморье. Однако позднее, с увеличением числа больных ВИЧ-инфекции, заболевание стало выявляться на всех континентах земного шара. Заболеваемость среди мужчин значительно выше, чем у женщин. Этот факт подтверждается и исследованием А. А. Каламкаряна (1971), который обобщил данные литературы

о 3469 больных, из них 90% (3123) пришлось на долю мужчин, и всего 10% (346) — женщин [1, 2].

В основе патогенеза СК лежит связь с ВПГ восьмого типа. Этот аргумент был подтвержден в 1994 году профессором Юань Чангом (Yuan Chang) благодаря многочисленным исследованиям, которые позволили обнаружить ДНК вируса во всех элементах СК. Установлено, что ВПГ-8 обладает наибольшей тропностью к сосудистым, лимфатическим эндотелиальным клеткам, а также к В-лимфоцитам [2, 3].

Существует четыре варианта клинического течения данного заболевания [1]:

- классическая форма СК, возникающая у пожилых людей;
- эндемическая (африканская), чаще наблюдается в детском и молодом возрасте;
- иммуносупрессивная, ассоциированная с трансплантацией внутренних органов или лимфопролиферативными заболеваниями;
- эпидемическая, встречающаяся у лиц с ВИЧ-инфекцией (рис. 1, 3).

В своем течении заболевание имеет три клинические стадии: пятнистую, папулезную и опухолевую [1].



Рисунок 1. Пятнисто-бляшечные высыпания СК с изъязвлениями в области голеней у ВИЧ-инфицированного пациента 34 лет. Фото О. А. Голановой.



Рисунок 2. Пятнистая стадия у пациента 48 лет с классической формой СК: характерны выраженные микоз стоп и онихомикоз. Фото А. Б. Яковлева.



Рисунок 3. Папулезные высыпания на коже спины (а) и сливные папулезно-бляшечные высыпания на коже голени (б) у ВИЧ-инфицированного пациента 32 лет с СК. Фото А. Б. Яковлева.

Пятнистая стадия — самая ранняя. Она характеризуется появлением красновато-синюшных пятен размером 1–5 мм неправильной формы с гладкой поверхностью (рис. 2). Количество пятен постепенно увеличивается, занимая значительную поверхность поражения.

В папулезной стадии формируются узелки полушаровидной формы от 2 до 10 мм в диаметре буро-красного цвета плотноэластической консистенции (рис. 3 а, б). При слиянии папул образуются бляшки с гладкой или шероховатой поверхностью (по типу апельсиновой корки). Бляшки имеют оттенки от буро-красного до темно-коричневого и достигают в размере 10–15 см [1, 3].

Самая поздняя стадия, опухолевая, сопровождается единичными или множественными узлами красновато-синюшного цвета (рис. 4). Узлы имеют тенденцию к слиянию и изъязвлению. Язвы могут захватывать подкожно-жировую клетчатку, сопровождаться кровотечением, вегетациями и болезненностью [1, 4].

Чаще очаги располагаются в области дистальных отделов нижних конечностей, вокруг элементов характерно образование отека, который в последующем может трансформироваться в фиброз. Больные могут предъявлять жалобы на парестезии и боль, обычно усиливающиеся в ночное время. Помимо конечностей, заболевание также затрагивает внутренние органы, слизистые оболочки и лимфатические узлы. Поражение внутрен-



Рисунок 4. Саркома Капоши, классическая форма, опухолевая стадия у пациента 78 лет. Болен 3 года. Заболевание поначалу симулировало хромомикоз. Опухоли локализируются на тыле левой кисти и коже обеих голени. Фото А. Б. Яковлева.

них органов наблюдается чаще при иммуносупрессивном и ВИЧ-ассоциированном вариантах СК, с преимущественным вовлечением в патологический процесс легких, а также органов ЖКТ [1, 3].

Поражение слизистых оболочек проявляется в виде пятен или узлов синюшно-красного цвета от 1 до 3 см в диаметре. Очаги могут изъязвляться с формированием умеренно болезненных эрозий. Появление желтого ореола вокруг очагов говорит о поступлении из новообразования продуктов распада гема и может свидетельствовать об активном росте опухоли [5]. В целом динамика высыпаний на слизистых несколько отстает в развитии от кожных проявлений, в то время как на коже уже формируются па-

пулы и сливные бляшки, на видимых слизистых процесс остается представленным преимущественно пятнистым компонентом.

По остроте течения СК подразделяется на острую, подострую и хроническую формы [1]. Острая имеет прогрессирующее течение и характеризуется выраженной интоксикацией, генерализацией кожного процесса с вовлечением внутренних органов; продолжительность жизни больных при острой форме составляет в среднем от 2 месяцев до 2 лет; более благоприятное течение имеет подострая форма (продолжительность жизни от начала заболевания составляет 3–5 лет); и самой доброкачественной является хроническая, характеризующаяся медленным прогрессированием с отсутствием генерализации патологического процесса (продолжительность жизни 8–12 лет).

При подозрении на СК необходимо провести ряд исследований, а именно: собрать полный анамнез жизни и заболевания, тщательно осмотреть не только кожные покровы, но и слизистые, провести рентгенографию органов грудной клетки и ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Патогистологическое исследование очагов СК является неотъемлемой частью в постановке диагноза. При гистологическом исследовании материала обращает на себя внимание сочетание трех признаков: незавершенный ангиогенез, пролиферация веретенообразных клеток, а также наличие иммуноклеточной мононуклеарной инфильтрации [6].

Определение ВИЧ-статуса больного является обязательным при постановке диагноза СК у лиц молодого возраста. При необходимости (неясной патоморфологической картине) следует определить наличие маркеров к ВПГ-8 [7].

Лечение СК в зависимости от локализации процесса и формы заболевания подразделяется на местное и системное. При ограниченной форме заболевания применяются местные методы лечения, направленные на деструкцию патологического очага. К этим методам лечения

относятся хирургическое иссечение новообразования, криотерапия, лучевая терапия, применение топической 9-цисретиновой кислоты.

В последние годы с успехом применяют лазер-индуцированный метод термотерапии (ЛИТТ) у больных с идиопатическим, иммуносупрессивным, а также СПИД-ассоциированным типом СК. Этот метод основан на избирательном перегреве опухолевых тканей, приводящем к нарушению кровотока в патологических очагах с явлениями сосудистого отека и формированием микротромбов [8].

При диссеминированном типе СК лечение подбирается с учетом ВИЧ статуса больного и формы заболевания. До применения высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) СК поражала около 35% гомо- и бисексуальных мужчин с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД) [3, 9]. В эру ВААРТ частота СПИД-ассоциированной СК, по данным за 2001 год в Италии, снизилась до 0,03 случая на тысячу больных СПИДом [8]. ВААРТ следует считать первой линией терапии при СПИД-ассоциированной СК, так как применение данного метода приводит к значительному снижению вирусной нагрузки, а также к повышению CD4⁺Т-лимфоцитов.

При распространенной идиопатической форме СК в нашей стране применяют такие препараты, как винбластин, доксирубицин, интерферон-альфа и липосомальные антрациклины.

В настоящее время разрабатываются новые эффективные методы лечения СК, некоторые из которых уже с успехом применяются в различных странах. К этим методам относятся препарат талидомид, васкулярный эндотелиальный фактор роста-антисенс, а также ингибитор матриксной металлопротеиназы COL3.

Как известно, в физиологический условиях ангиогенез детерминирован динамическим балансом между его ингибиторами (эндостатин, тромбоспондин, ингибиторы MMPs, ангиостатин, растворимые рецепторы VEGF, рестин, вазостатин и др.) и его стимуляторами (VEGF, PDGF, MMPs, ангиогенин, фактор роста фиброб-

ластов FGF, эпидермальный фактор роста EGRF, инсулиноподобный фактор роста-1, трансформирующие факторы роста α и β , NO, интерлейкин-8) [10]. Отклонение чаши весов в ту или иную сторону приводит к изменению в формировании сосудистого русла.

Фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) представляет собой сигнальный белок, вырабатываемый клетками для стимуляции васкуло- и ангиогенеза. Именно VEGF играет существенную роль в ремоделировании уже существующих и формировании новых сосудов. Кроме того, что VEGF является индуктором ангиогенеза, он представляет собой лиганд для связывания с соответствующими рецепторами (VEGF-1, VEGF-2, VEGF-3), экспрессирующимися на стенках кровеносных и лимфатических сосудов. Связывание лиганда VEGF с VEGFR приводит к его активации и пролиферации эндотелия с формированием сосудов в направлении опухоли [11]. Именно второй тип рецептора при связывании с VEGF обладает наибольшей ангиогенной активностью, поэтому VEGFR-2 играет большое значение в формировании СК. Помимо выраженного ангиогенеза, причиной формирования СК являются мутации генов, кодирующие различные тирозинкиназы. Эти мутации проявляются гиперэкспрессией белка c-Kit и (или) гиперстимуляцией PDGFR.

Основываясь на вышеизложенных данных, стоит отметить такой препарат, как сунитиниб, хорошо зарекомендовавший себя в борьбе с почечно-клеточным раком. Препарат представляет собой небольшой липофильный белок, оказывающий подавляющее действие на VEGFR-2 путем аутофосфорилирования. Сунитиниб также обладает сродством к рецепторам PDGF, FLT-3 и c-Kit, содержание которых повышено при СК [12]. Таким образом, следует предположить, что препарат может с успехом применяться при лечении СК.

Эффективность препарата подтверждает и экспериментальное исследование *in vitro* на моделях

мышей путем сравнения препаратов иматиниб и сунитиниб в отношении опухоли, ассоциированной с СК [13]. Иматиниб — препарат, одобренный Управлением по санитарному контролю за продуктами и лекарствами США (US Food and Drug Administration, FDA) для лечения как идиопатической, так и СПИД-ассоциированной СК. Обладает противоопухолевыми и антиангиогенными свойствами в контексте онкогенеза ВПГ-8. Однако было обнаружено, что даже самые высокие дозы препарата лишь частично ингибируют фосфорилирование PDGFRA и не полностью предотвращают рост опухоли. В сравнении с ним сунитиниб показал более сильный противоопухолевый эффект, привел к полному ингибированию роста опухоли, а также полной блокаде фосфорилирования PDGFRA.

Как было отмечено ранее, очаги СК могут поражать не только кожные покровы и слизистые, но и внутренние органы. Большая роль в метастазировании опухоли принадлежит матриксным металлопротеиназам (MMPs), экспрессия которых в большом количестве определяется в клетках при данном заболевании.

Было установлено, что ВПГ-8 усиливает экспрессию таких матриксных металлопротеиназ, как MMP-1, MMP-2 и MMP-9 [13, 14]. При этом повышенная экспрессия MMP-1 наблюдается на 6-м часу после инфицирования ВПГ-8 и сохраняется до 24 часов. Экспрессия MMP-9 наблюдается через 6 часов после инфицирования и поддерживается до 48 часов, а экспрессия MMP-2 снижается к 12 часам.

Ингибитором MMPs является химически модифицированный тетрациклин COL-3, который отличается способностью снижать активность и продукцию MMPs [15].

В одном рандомизированном исследовании зарубежных коллег было проведено исследование препарата COL-3 у больных со СПИД-ассоциированной СК. Испытуемые были поделены на две группы, первая из которых получала препарат перорально в дозировке 50 мг, вторая — в дозировке 100 мг в сутки.

У всех испытуемых до исследования были получены данные о содержании MMPs в плазме крови и опухолевых узлах. Конечными точками исследования были прогрессирование заболевания и токсичность препарата, ограничивающая дозу. В ходе применения COL-3 наблюдались значительное снижение уровня MMP-2 и MMP-9 в плазме крови от исходного значения, а также регрессия очагов СК. Исследование показало, что прием препарата в дозировке 50 мг (группа А) дал наиболее выраженный эффект в ответ на таргетную терапию СК (41 %) в сравнении со 100 мг в группе В (29 %).

В результате данного исследования можно прийти к выводу, что эффективность препарата COL-3 является дозозависимой.

Еще одним препаратом, который с успехом может применяться в лечении СК, является талидомид. Трагическая история этой молекулы, известной с 1954 года, взволновала весь мир, когда привела к массовому рождению детей с физическими пороками развития. Изначально препарат зарекомендовал себя как снотворное средство, был разрешен женщинам в период беременности, указывая на свою абсолютную безопасность. Талидомид также показал эффективность при лечении симптомов токсикоза [16]. Однако позднее, ввиду беспрецедентной частоты рождения детей с тяжелыми редукционными аномалиями конечностей, талидомид был снят с производства.

Исследования препарата не прекращались, и уже через несколько лет после талидомидной трагедии были открыты новые свойства этого лекарства [17]. Выяснилось, что талидомид является ингибитором фактора некроза опухоли (tumor necrosis factor, TNF). Благодаря этому факту в 1965 году израильский дерматолог Sheskin сообщил об эффективности препарата в лечении лепронозной узловой эритемы (*erythema nodosum leprosum*, ENL) [18].

На сегодняшний день установлено, что препарат ингибирует миграцию лейкоцитов, изменяет ко-

личество Т-киллеров и Т-хелперов, вызывает рост уровня интерлейкинов и интерферона-Г, оказывая противовоспалительное, антиангиогенное и иммуномодулирующее свойства. В настоящее время талидомид применяется для лечения не только лепронозной узловой эритемы, но и множественной миеломы, наследственной геморрагической телеангиэктазии, показан при неэффективности стандартной терапии таких заболеваний, как псориаз, системная красная волчанка, синдром Шегрена, саркаидоз, ревматоидный артрит, а также СК. Однако следует помнить о тератогенном свойстве данного препарата, тем самым с осторожностью назначать его женщинам репродуктивного возраста, предварительно обсудив эффективные методы контрацепции во время терапии.

В заключение хотелось бы отметить, что на сегодняшний день перед нами открываются новые возможности в лечении СК, которые позволят облегчить течение данного заболевания и существенно продлить жизнь пациентов.

Список литературы

1. Каламкьян А. А., Мордовцев В. Н., Тросфинова Л. Я. Клиническая дерматология. Редкие и атипичные дерматозы. Ереван: «Айастан», 1989. С. 461–471.
2. Прокофьев А. А., Карташова М. Г. Саркома Капоши. *Consilium Medicum. Дерматология. (Прил.)* 2010. № 2. С. 3–6.
3. Schwartze R. A. Kaposi sarcoma advances and perspectives. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1996. Vol. 34. P. 804–814.
4. Молочков А. В. Саркома Капоши // *Лечебное дело*. 2006. № 3. С. 3–12.
5. Казанцева К. В., Молочков А. В., Молочков В. А., Сухова Т. Е., Прокофьев А. А., Каприн А. Д., Галкин В. Н., Иванов С. А., Каплан М. А., Романко Ю. С., Попучиев В. В. Саркома Капоши: патогенез, клиника, диагностика и современные принципы лечения // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2015. Т. 18. № 1. С. 7–15.
6. Молочков А. В. Саркома Капоши // *Врач*. 2006. № 2. С. 23–26.
7. Молочков А. В., Казанцева И. А., Гурцевич В. Э. Саркома Капоши. М.: Бинном-Пресс. 2003.
8. М. Г. Карташова, В. А. Молочков, К. В. Казанцева. Лазероиндуцированная термотерапия СПИД-Ассоциированной Саркомы Капоши // *Фарматека*, 2018. С. 84.
9. Portsmouth S., Stebbing J., Gill J., et al. A comparison of regimens based on non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors or protease inhibitors in preventing Kaposi sarcoma. *AIDS*. 2003. Vol. 17. P. 17–22. DOI: 10.1097/01.aids.0000076309.76477.f1.

10. Шатохина Е. А., Круглова Л. С. Иммунопатологические механизмы кожных токсических реакций противоопухолевой терапии мультиткиназами ингибиторами ангиогенеза // *Саратовский научный журнал*. 2017.
11. Феденко А. А. Таргетная терапия в лечении сарком мягких тканей. // *Практическая онкология*. Т. 14, № 2–2013.
12. Лучшев М. Д. Ингибиторы тирозинкиназы при лечении онкологических заболеваний // *Научное сообщество студентов XXI столетия. Естественные науки: сб. ст. по мат. ХLI междунар. студ. науч.-практ. конф.* № 5 (40).
13. Lucas E. Cavallin, Qi Ma, Julian Naipauer, Sachin Gupta, Mani Kurian, et al. KSHV-induced ligand mediated activation of PDGF receptor-alpha drives Kaposi sarcoma pathogenesis // *PLoS Pathogens*. 2018 Jul. Vol. 14. No 7: e1007175.
14. Li-Wu Qian, Jianping Xie, Fengchun Ye, Shou-Jiang Gao. Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus Infection Promotes Invasion of Primary Human Umbilical Vein Endothelial Cells by Inducing Matrix Metalloproteinases // *Journal of Virology*. 2007 Jul. Vol. 81. No 13. P. 7001–7010.
15. Dezube BJ, Krown SE, Loe JY, Bauer KS, Aboulafia DM. Randomized phase II trial of matrix metalloproteinase inhibitor COL-3 in AIDS-related Kaposi sarcoma: an AIDS Malignancy Consortium Study. // *Journal of Clinical Oncology*. 2006 Mar 20. Vol. 24 No 9. P. 1389–1394.
16. Dally A. Thalidomide: was the tragedy preventable? *Lancet*. 1998. Vol. 351. P. 1197–1199.
17. Иванова А. А., Михайлов А. В., Колбин А. С. Тератогенные свойства лекарств. История вопроса // *Педиатрическая фармакология*. 2013.
18. Vianna F. S., Lopez-Camelo J. S., Leite J. C. et al. Epidemiological surveillance of birth defects compatible with thalidomide embryopathy in Brazil. *PLoS One*. 2011. Vol. 6. No 7: e21735.

Для цитирования. Яковлев А. Б., Голанова О. А. Саркома Капоши: клиническая картина и методы лечения (лекция) // *Медицинский алфавит. Серия «Дерматология»*.— 2019.— Т. 2.— 26 (401).— С. 119–122.

