

СПб ГБУЗ «Центр  
по профилактике и борьбе  
со СПИДом и  
инфекционными  
заболеваниями,  
Санкт-Петербург, Россия

*... К сожалению, врачи  
общей лечебной сети и  
онкологи недостаточно  
информированы о  
проблемах своевременной  
диагностики и лечения  
саркомы Капоши —  
системного опухолевого  
заболевания, актуальность  
которого в наши дни  
неуклонно возрастает*

## САРКОМА КАПОШИ. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

В.В.Рассохин, А.Р.Крестьянинова

Саркома Капоши (ангиосаркома Капоши, множественная идиопатическая геморрагическая саркома) – системное опухолевое многоочаговое заболевание сосудистого генеза с преимущественным поражением кожи, лимфатических узлов и внутренних органов, впервые описанная в 1872 году венгерским дерматологом Морицем Капоши [4]. Саркома Капоши (СК) является новообразованием эндотелиальной природы.

До развития эпидемии ВИЧ-инфекции саркома Капоши (СК) была редким онкологическим заболеванием. Она встречается на всех континентах с преобладанием в Центральной Африке у мужчин и женщин всех возрастов. В странах Восточной Европы, Ближнего Востока и в Средиземноморском регионе, как правило, заболевают пожилые мужчины. У пациентов любого возраста после трансплантации органов и получающих иммуносупрессивную терапию риск развития СК увеличивается в 400-500 раз.

СК чаще развивается у мужчин, чем у женщин. В отсутствие иммунодефицита показатели заболеваемости СК среди мужчин превышают показатели заболеваемости среди женщин примерно в 3-4 раза [24, 20], а при классической и эндемической формах СК отношение показателей заболеваемости среди мужчин и женщин еще выше. У лиц с иммунодефицитом, обусловленным приемом иммуносупрессивных препаратов, и ВИЧ-инфицированных людей (за исключением мужчин, практикующих секс с мужчинами) показатели заболеваемости СК среди мужчин лишь ненамного превышают показатели заболеваемости СК среди женщин [15]. Среди ВИЧ-инфицированных больных СК выявляется примерно в 20 тысяч раз чаще, чем среди общей популяции, и в 300 раз чаще, чем среди пациентов с иммунодефицитами, вызванными другими причинами.

Саркома Капоши является одним из первых заболеваний, которое было отнесено к оппортунистическим заболеваниям при ВИЧ-инфекции. Показатели распространенности СК во всех группах ВИЧ-инфицированных людей выше, чем среди населения в целом, однако наиболее часто СК болеют ВИЧ-инфицированные мужчины, вступающие в сексуальные контакты с мужчинами (МСМ).

*Патогенез.* Не существует единых взглядов на патогенетические процессы, происходящие при развитии СК, и на происхождение веретенообразных клеток, из которых состоит опухоль. Вероятнее всего их происхождение идет из эндотелия лимфатических сосудов [22]. В качестве одного из патогенетических факторов, провоцирующих развитие СК, с 1994 года рассматривается вирус герпеса человека 8 типа (ВГЧ-8), также известный как герпесвирус, вызывающий саркому Капоши. Механизм, посредством которого ВГ-8 типа индуцирует развитие СК, является предметом всестороннего изучения. ВГЧ-8 обнаруживается у больных с любой формой СК; наличие вируса в организме человека, по-видимому, служит необходимым, но все-таки недостаточным условием для возникновения СК [26]. Видимо, у ВИЧ-инфицированных пациентов происходит нарушение выработки факторов роста и цитокинов и ответа на них, а также имеет место влияние вирусного белка Tat на рост элементов саркомы Капоши. ВГ-8 типа встречается среди доноров крови в 1-2% случаев и у 2-3% больных гемофилией. Данный вирус определяется у 21-30% ВИЧ-инфицированных мужчин, практикующих секс с мужчинами. У женщин, детей, а также больных гемофилией с ВИЧ-инфекцией СК встречается редко. После обнаружения ВГ-8 типа СК развивается через 3-4 года при отсут-

ствии ВААРТ. Вирус чаще всего можно обнаружить в слюне, в титре, намного превышающем его содержание в других биологических жидкостях организма человека. ВГ-8 типа всегда выявляется в ткани опухоли, а по данным некоторых исследований уровень вирусемии в плазме возрастает на фоне прогрессирования СК.

Снижение показателей заболеваемости СК и случаи спонтанной регрессии элементов саркомы Капоши на фоне эффективных схем высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) обусловлены несколькими факторами: снижением внеклеточной концентрации вирусного белка Tat, изменением концентраций цитокинов и их соотношения, а также повышением эффективности иммунного ответа на ВГЧ-8 у пациентов с хорошим вирусологическим ответом на ВААРТ. Отмечается возрастание как иммунного ответа CD8-лимфоцитов (цитотоксических Т-лимфоцитов), направленного на специфические эпитопы ВГЧ-8, так и иммунного ответа со стороны естественных киллеров, направленного против клеток, латентно инфицированных ВГЧ-8, что служит, по крайней мере, одним из факторов, влияющих на вероятность развития СК. Учитывая дискордантные процессы, происходящие при ВААРТ, – значимое повышение клеточного иммунного ответа, опосредованного CD8-лимфоцитами, против ВГЧ-8 у лиц с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГЧ-8 через 12 месяцев от начала ВААРТ, регрессия элементов саркомы Капоши уже в первые месяцы приема препаратов, – можно говорить о существовании иных механизмов регрессии саркомы Капоши на фоне ВААРТ.

Существуют разные показатели заболеваемости СК в отдельных группах риска по ВИЧ-инфекции, которые могут изменяться со временем. По данным Реестра случаев онкологических заболеваний у больных СПИДом, общего для нескольких штатов США (Multistate AIDS-Cancer Match Registry), до 1990 года показатели заболеваемости СК среди МСМ превышали показатели заболеваемости СК среди населения в целом в 106 000 раз, а в группах риска по ВИЧ-инфекции, связанного с инъекционным введением наркотиков или гетеросексуальными контактами, – в 13 000 раз. С момента начала эпидемии ВИЧ-инфекции СК развивалась у 40–50% МСМ, больных СПИДом, однако к концу 1980-х годов доля больных СК среди МСМ, больных СПИДом, сократилась до <15%. Для сравнения: только у 10% ВИЧ-инфицированных ПИН, у 4% ВИЧ-инфицированных больных гемофилией и у 3% ВИЧ-инфицированных детей саркома Капоши была основным заболеванием, на основании которого им был поставлен диагноз СПИДа. У МСМ риск развития саркомы Капоши зависит от количества половых партнеров, характера половых сношений (у пассивного партнера при анальном сексе или активного партнера при оральной стимуляции ануса риск выше), а также от наличия заболеваний, передающихся половым путем.

Известно, что к факторам, повышающим риск развития саркомы Капоши, относятся расовая и половая принадлежность, генетическая предрасположенность. Так, у больных СПИДом частота развития СК у чернокожих

МСМ в 2 раза меньше, чем у МСМ с белой кожей, а риск СК у ВИЧ-инфицированных мужчин увеличивается при наличии определенного генотипа Fc-гамма-рецептора IIIA, а также определенных полиморфизмов промотора гена интерлейкина-6, что свидетельствует о том, что на силу иммунного ответа против ВГЧ-8 влияют генетические факторы [15].

В Санкт-Петербурге, начиная с 2006 г., при анализе частоты развития вторичных заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов отмечается неуклонный рост диагностирования СК: 2006 г. – 1 случай, 2007 г. – 2, 2008 г. – 10, 2009 г. – 27, 2011 г. – 41 случаев заболеваемости СК. Подобная тенденция прослеживается и по РФ в целом, что, безусловно, связано с увеличением количества ВИЧ-инфицированных пациентов с прогрессирующим заболеванием, при поздней диагностике и при отсутствии ВААРТ [2].

### Первичная профилактика заболевания и скрининг СК не проводятся

*Клиническая картина.* Наиболее частой является кожная форма СК. Очаги на коже могут представлять собой пятна, узелки или опухолевидные элементы: инфильтративные бляшки различных размеров и формы с папилломатозными разрастаниями. Заболевание диагностируется в большинстве случаев на продвинутых стадиях, что связано, как правило, с поздним обращением к врачу. Беспокоят боль, жжение в узлах, инфильтратах; боль усиливается при изъязвлении опухолевых поражений кожи. Характер боли пароксизмальный или постоянный, усиливающийся в ночное время. Нарушения функции в суставах связаны с отеком и инфильтрацией периартикулярных тканей.

Характерна локализация очагов поражения, что лежит в основе диагностики и определения прогноза заболевания. Могут поражаться участки кожи либо слизистых оболочек любой анатомической зоны тела человека: веки, головка полового члена, рот, ушные раковины. Тем не менее, наиболее часто поражаются нижние конечности, также обращает на себя внимание множественность и распространенность очагов поражения и их симметричность. Первичная локализация очагов опухолевого поражения СК может свидетельствовать о доброкачественном и медленном характере развития заболевания [9].

Опухолевые элементы полушаровидной формы в размере 0,5–2 см и более возвышаются над окружающей кожей, имеют цвет от красновато-синюшного до темного, с четкими границами, обычно безболезненные при пальпации. Цвет пятнам, бляшкам и узлам придает свернувшаяся кровь, что является следствием травматизации стенки множества ломких тонкостенных сосудов, которыми пронизана опухоль, при малейших повреждениях, к примеру, трение одеждой.

Часто встречающимися проявлениями СК являются отеки плотнотканной консистенции с локализацией на нижних конечностях, реже – туловище, голове и

верхних конечностях, которые появляются либо после появления пятен и узелков, либо являются их предшественниками.

Важно описать проявления СК до начала проведения терапии: цвет, приподнятость или наличие изъязвлений, отечности опухолевых элементов. Например, появление желтого ореола говорит о поступлении из новообразования продуктов распада гема, что может быть характерным признаком активного роста опухоли. Обычно в качестве индикаторов опухолевого процесса выбирают 3-5 образований.

Для определения распространенности поражения при СК, оценки результатов лечения рекомендуется подсчитывать количество образований СК следующим образом: 1-10 образований, больше 10, но меньше 50, более 50 образований. Следует тщательно осматривать не только кожу, но и слизистую рта и десен. Наличие поражений десен и нёба может свидетельствовать о более высоком риске поражения желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей [3].

**Классификация.** По характеру течения различают острую, подострую и хроническую формы, выделение которых в какой-то мере позволяет судить о характере патологического процесса, прогнозе для жизни, помогать в выборе тактики терапии. В зависимости от остроты течения СК может длиться от нескольких месяцев до десятков лет.

Острое течение характеризуется бурным началом, ранней генерализацией процесса, быстрым прогрессированием и летальным исходом в течение 1 года.

При подостром характере течения патологического процесса клиническая картина менее выражена, прогрессирование заболевания растянуто по времени и интенсивности, заболевание заканчивается летальным исходом без адекватной терапии в среднем через 3 года. Возможен переход в хроническую форму при своевременной диагностике и оптимальном лечении.

Для острой и подострой форм характерны раннее формирование опухолевых образований в большом количестве, их распад и изъязвление. Появляются глубокие язвы неправильных форм с вывороченными краями синюшно-го цвета и бугристым кровависто-гангренозным дном, развивается интоксикация, сопровождающаяся лихорадкой, резкими и интенсивными болями в области язв. При генерализации отмечается вовлечение слизистых оболочек, лимфатических узлов, внутренних органов (чаще желудочно-кишечного тракта и органов дыхания).

Хроническое течение СК сопровождается медленным прогрессированием и длительным течением. Заболевание носит более локализованный характер, клиническая симптоматика более благоприятная, чувствительная к терапии. Продолжительность может составлять в среднем 10 лет, наблюдаются случаи и 15-20-летних периодов наблюдения за больными СК.

Выделяют 4 основных клинических типа саркомы Капоши:

классический (идиопатический, спорадический, европейский);

эндемический (африканский);

эпидемический, связанный со СПИДом;

иммуносупрессивный (ятрогенный, возникающий при проведении иммуносупрессивной терапии цитостатиками и иммунодепрессантами по поводу различных заболеваний, после пересадки внутренних органов, чаще почек).

**Классический тип.** Этот тип СК распространён среди пожилых мужчин в Центральной Европе, России и Италии. Излюбленные локализации — стопы, боковые поверхности голени, поверхности кистей. Очень редко заболевание локализуется на слизистых оболочках и веках. Очаги поражения обычно располагаются симметрично, чаще протекают бессимптомно, иногда могут быть зуд и жжение. Границы очагов, как правило, чёткие.

Различают 3 клинические стадии: 1 – пятнистая, 2 – папулезная, 3 – опухолевая.

**Пятнистая.** Самая ранняя стадия. Пятна на этой стадии красновато-синюшного или красновато-бурого цвета диаметром от 1 мм до 5 мм, неправильной формы, поверхность пятен гладкая.

**Папулезная.** В этой стадии появляются чаще изолированные элементы сферической или полусферической формы плотноэластической консистенции, от 2 мм до 1 см в диаметре. При слиянии папул образуются бляшки уплощенной или полушаровидной формы. Поверхность бляшек гладкая или шероховатая (по типу апельсиновых корок).

**Опухолевая.** На этой стадии происходит образование единичных или множественных опухолевых узлов диаметром от 1 до 5 см, красно-синюшного или синюшно-бурого цвета. Данные узлы имеют мягкую или плотноэластическую консистенцию, тенденцию к слиянию и изъязвлению.

В настоящее время клинические проявления классического типа СК становятся менее типичными. Так, первые признаки заболевания у 1/3 больных появляются уже в возрасте моложе 50 лет, чаще встречаются варианты с атипичным асимметричным расположением первичных очагов, более чем у 10% больных бывают отек, одновременное поражение кожи и слизистых оболочек. Медленное хроническое течение заболевания сменяется более агрессивным, характерным для подострого течения СК [5].

**Иммуносупрессивный (ятрогенный) тип.** Возникает при проведении агрессивной иммуноподавляющей терапии, например, после трансплантации органов, при длительном иммуносупрессивном лечении хронических системных заболеваний. После прекращения иммуносупрессии СК может спонтанно пройти. Отличается от классического типа (хронической формы) более агрессивным течением: внезапным началом заболевания, появлением ограниченных или множественных пятнисто-узловых элементов, быстро трансформирующихся в опухолевые узлы, частым поражением внутренних органов. Также характерно стремительное быстро прогрессирующее течение опухолевого процесса, что напоминает

острую и подострую формы классического типа СК. Такое активное течение более характерно для случаев иммуносупрессивной терапии после трансплантации различных органов. При длительной иммуносупрессии по поводу системных патологических процессов развиваются более доброкачественные по клиническому течению формы СК через 3-4 года после начала указанного лечения. Пятнисто-опухолевые элементы могут не трансформироваться в опухолевые узлы в течение ряда лет, не всегда поражаются слизистые оболочки и внутренние органы. Летальный исход чаще связан с осложнениями основного заболевания, по поводу которого было начато иммуносупрессивное лечение.

*Эндемический (африканский) тип.* Данный тип распространён, в основном, у жителей Центральной Африки. Различают 2 вида течения заболевания: хронический, не отличающийся от классической формы, и стремительный (молниеносный), который начинается преимущественно в детском возрасте, пик заболеваемости приходится на первый год жизни ребёнка. Как правило, поражаются внутренние органы и лимфатические узлы, кожные поражения редки и минимальны. Летальный исход развивается в течение 2-3 месяцев после развития заболевания [4].



Рис. 1. Поражение саркомой Капоши слизистой оболочки полости рта

*Эпидемический (СПИД-ассоциированный) тип.* Саркома Капоши – наиболее часто встречающееся онкологическое заболевание у ВИЧ-инфицированных пациентов. Среди ВИЧ-инфицированных людей СК выявляется примерно в 20 тысяч раз чаще, чем среди общей популяции, и в 300 раз чаще, чем среди пациентов с иммунодефицитами, вызванными другими причинами. СК развивается при инфицировании вирусом простого герпеса 8 типа (ВГ-8 типа) и наличии иммунодефицита. После обнаружения ВГ-8 типа при отсутствии ВААРТ СК развивается через 3-4 года. В основе механизма развития СК лежит повышение чувствительности к цитокинам, регулирующим процессы ангиогенеза и лимфангиогенеза, обусловленные действием ВИЧ и ВГ-8 типа [1].

При СПИД-ассоциированной СК не существует предпочтительной локализации первичных опухолевых элементов – маленьких пятен, узелков, похожих на укусы насекомых, которые постепенно увеличиваются до пальпируемых уплотнений и узлов. Они могут появляться на лице (кончик носа, вокруг глазницы), за ухом или в наружном слуховом проходе, на слизистых оболочках глаз, половых органах, ногах. В 30% случаев типичные опухолевые образования обнаруживаются в полости рта (мягкое и твердое нёбо, глотка) (рис.1). Количество элементов саркомы может составлять от единиц до сотен, их размеры в среднем составляют 3-4 см. Они обычно вишнево-красного или фиолетового цвета. При осмотре это твердые на ощупь, безболезненные, не сопровождающиеся зудом пятна, бляшки, узелки, папулы. При генерализованной форме СК и поражении лимфатических узлов развивается лимфедема в области нижних конечностей, лица и наружных половых органов.

При СПИД-ассоциированной СК возможно поражение внутренних органов (табл.1) [8]. Желудочно-кишечный тракт затрагивается примерно в 40% случаев, органы дыхания (трахея, бронхиальное дерево, плевра, легочная паренхима) – в 20-50% случаев, что может привести к развитию легочной недостаточности в результате лимфангита, эндобронхиальной обструкции и ателектаза. Однако причиной смерти больных, как правило, являются не сама СК, а другие вторичные заболевания. СК, возникшая на фоне ВААРТ, характеризуется менее агрессивным течением [1].

*Диагноз и дифференциальный диагноз.* Своевременный диагноз СК во время визита к врачу можно поставить при тщательном осмотре кожных покровов, слизистых оболочек полости рта и области промежности пациента. Однако, в сомнительных случаях, а также при необходимости проведения дифференциальной диагностики СК подтверждают только при гистологическом исследовании биоптата кожного лоскута или участка слизистых оболочек.

Для гистологической картины СК характерны два признака: беспорядочное новообразование сосудов и пролиферация веретенообразных клеток. В зрелых элементах кожи (узелки, опухолевые образования) гистологическая картина зависит от преобладания тех или иных

Таблица 1.

Заболеемость, клинические проявления и диагностика саркомы Капоши у ВИЧ-инфицированных больных (Дж. Бартлетт, 2010)

Локализация	Частота *	Клинические проявления	Диагностика
Кожные покровы	>95%	Багровые или черно-коричневые узелки на коже или на слизистых оболочках ± отек	Типичные по внешнему виду элементы + результаты биопсии
Полость рта	30%	Обычно на нёбе или на деснах	Типичные по внешнему виду элементы + результаты биопсии (предпочтительно проводить биопсию кожных элементов)
ЖКТ	40%	Боль, кровотечение или обструкция В большинстве случаев протекает бессимптомно В большинстве случаев у пациентов есть элементы СК на коже Может развиваться на любой стадии	Диагноз устанавливается при обнаружении геморрагических узелков во время эндоскопического исследования; биопсия часто дает отрицательный результат. При положительном результате биопсии кожных элементов следует предположить возможность поражения ЖКТ
Легкие	20–50%	Одышка, кашель, свистящее дыхание, кровохарканье; возможно поражение паренхимы легких, поражение слизистой бронхов, плевральный выпот Плевральный выпот: серозно-кровоянистый, цитологическое исследование дает отрицательный результат Рентгенография грудной клетки: диффузные или узелковые инфильтраты	Диагноз устанавливается при помощи КТ и бронхоскопии. Эндобронхиальное поражение — красные выпуклые элементы на стенках бронхов — биопсия часто дает отрицательный результат

\*Частота у ВИЧ-инфицированных пациентов с саркомой Капоши любой анатомической локализации.

компонентов: пролиферирующих сосудов или веретенообразных клеток. Очаги СК располагаются преимущественно в средней и верхней трети дермы с распространением на подкожную жировую клетчатку. Они могут быть как хорошо отграниченными псевдокапсулой, что соответствует клинической картине узелков и узлов, так и диффузными, которым соответствуют пятнисто-инфильтративные элементы. Обычно между очагами СК и эпидермисом остается прослойка интактной дермы, в которой видны резко расширенные лимфатические сосуды, что придает гистологическому препарату из пораженного участка вид швейцарского сыра. При прогрессировании процесса опухолевые узлы могут прорастать непосредственно под эпидермис и изъязвляться.

Пролиферация веретенообразных клеток в узелковых и опухолевых элементах выражена значительно лучше, чем в пятнисто-инфильтративных. Переплетающиеся пучки клеток расположены между новообразованными сосудистыми каналами и щелями. Новообразование сосудов в веретеноклеточных очагах СК представлено в основном каналами и щелями, которые выявляются между веретенообразными клетками, как на продольных, так и на поперечных срезах. В последнем случае они придают структурам опухоли ситообразный вид. Патоморфологическая картина висцеральных поражений при СК практически не отличается от таковой кожных очагов: хаотичные разрастания веретенообраз-

ных клеток вокруг новообразованных сосудистых каналов и щелей [4].

Во всех случаях СК необходимо проводить тщательное обследование больных с целью определения распространенности опухолевого процесса:

полный врачебный осмотр, включая слизистые оболочки полости рта и половых органов;

обязательное ультразвуковое исследование органов брюшной полости при необходимости дополняется проведением компьютерной и магнитно-резонансной томографии;

гастродуоденоскопия и колоноскопия обязательно проводятся при обнаружении очагов на слизистых оболочках, соответствующей симптоматики, крови в кале и других признаках поражения органов желудочно-кишечного тракта. Выполняемая при этих исследованиях биопсия нередко дает отрицательный результат из-за локализации опухоли в подслизистом слое;

рентгенография (компьютерная томография) грудной клетки выявляет легочные поражения: очаги, инфильтраты, наличие плевральных выпотов и/или увеличение медиастинальных лимфоузлов. Диагноз СК подтверждается при помощи бронхоскопии (вишнево-красные узелки на стенках бронхов) [7].

В табл.2 представлена классификация, основанная на характеристике опухолевого процесса, его распространенности, оценке иммунного статуса, позволяющая оце-

нить прогноз течения СК, предложенная AIDS Clinical Trial Group (ACTG) [14].

Дифференциальный диагноз необходимо проводить с заболеваниями с характерными пятнисто-узловыми и инфильтративными элементами на коже. Так, псевдосаркома Капоши (тип Мали) не является опухолью, а представляет собой сосудистую пролиферацию на фоне венозной недостаточности нижних конечностей. Псевдосаркома Стюарта-Блюфарба в подростковом возрасте проявляется асимметрично расположенными на одной из нижних конечностей узловыми и пятнистыми элементами, в основе которых лежат артериовенозные анастомозы, определяемые при ангиографии [10]. Для бациллярного ангиоматоза характерны глобулярная пролиферация толстых эндотелиальных клеток сосудов и отсутствие веретенообразных клеток (необходима микроскопия биоптата, окрашенного серебром, для обнаружения микроорганизмов). Также дифференциальный диагноз проводят между СК и гематомой, невусом, гемангиомой, В-клеточной лимфомой, пиогенной гранулемой, саркоидозом Бенье-Бека-Шауманна и др.

**Лечение.** Целью лечения является уменьшение симптомов и предотвращение прогрессирования заболевания. В случае эффективной терапии возможно перевести острую или подострую формы заболевания в хроническую, достичь ремиссии, продлить жизнь и работоспособность больного, улучшить качество жизни. В случаях, когда СК впервые выявляется у ВИЧ-инфицированных больных, не получающих антиретровирусную терапию, это является показанием для начала ВААРТ, которая является основным видом терапии СК [6, 33]. При ее раннем назначении и длительном применении опухолевый процесс стабилизируется, возможно достижение ремиссии саркомы [18, 13, 14] (табл.3). У пациентов с ВИЧ-ассоциированной саркомой Капоши, имеющей неуклонно прогрессирующее течение опухолевого процесса, а также с поражением внутренних органов, назначение ВААРТ необходимо комбинировать с цитотоксической химиотерапией [7, 11].

Лечебный эффект от применения противовирусных препаратов, обладающих активностью против ВГ-8 типа (фоскарнет, цидофовир, ганцикловир), не установлен.

Выделяют местное и системное лечение СК.

**Местная терапия.** Цель лечения – уменьшение размеров опухоли. Существует множество методов местного лечения СК в зависимости от размера и локализации опухоли: косметический камуфляж, криохирургия жидким азотом, инъекции алкалоидов *vinca*, блеомицина, интерферонов, малоинтенсивная рентгенотерапия, электроволновая ударная терапия, фракционированное облучение кобальтом и т.д. Компрессионная терапия путем эластичного бинтования или использования компрессионного трикотажа является лучшим методом лечения СК в сочетании с лимфедемой [7].

Инъекции винбластин осуществляются в ткань опухоли. Вводится по 0,1 мл/0,5 см<sup>2</sup> винбластин (концентрация раствора 0,2-0,3 мг/мл), повторять через 3-4 недели по необходимости.

СК является радиочувствительной опухолью [12]. Поверхностная пятнистая или бляшечная форма СК хорошо поддается лечению облучением мягкими рентгеновскими лучами в режиме 4-5 Гр/день, 3 раза в неделю, суммарная дозировка 20-30 Гр.

Поскольку СК является системным заболеванием с множественным опухолевым поражением, хирургическое вмешательство ограничивается диагностической эксцизионной биопсией небольших по объему опухолей с косметическими целями. Однако часто наблюдается дальнейший рост опухоли за пределы хирургического вмешательства, поскольку опухоль распространяется далее видимых изменений и локальная травма может вызвать рост новой опухоли (феномен Кебнера) и появление отдаленных рецидивов. В таких случаях для предотвращения распространения опухолевых клеток в пределах хорошо васкуляризированных тканей проводится лучевая терапия на области поражения. Зона облучения увеличивается на 0,5-1,0 см за пределами роста саркомы.

Лучевая терапия используется при обширном распространении опухоли. При проведении лучевой терапии назначаются малые дозы – 400 рад в неделю в течение 6 недель.

Системная терапия СК применяется в следующих случаях:

- >25 элементов на коже;
- поражения внутренних органов;
- выраженные отеки;

Таблица 2.  
Классификация СК

ОИС стадирование СК	Хороший прогноз	Плохой прогноз
О (опухоль)	Поражение кожи, лимфатических узлов, минимальные поражения слизистых оболочек	СК-ассоциированные лимфедема, язвенные поражения Распространенные поражения слизистых оболочек Поражение ЖКТ Поражение других органов и систем
И (иммунный статус)	Количество CD4>150 кл/мкл	Количество CD4<150 кл/мкл
С (системные проявления)	Индекс Карновского >70	Индекс Карновского <70 Другие СК-ассоциированные системные проявления

Таблица 3.

## Клинические критерии ответа на терапию СК

Критерий	Клинические признаки
Полная ремиссия	Отсутствие клинических признаков заболевания в течение последних 4 недель. При гистологическом исследовании биоптата пятен пигментации на коже отсутствие опухолевых клеток. Отсутствие признаков опухолевого процесса при эндоскопическом исследовании внутренних органов, пораженных СК
Клиническая полная ремиссия	Отсутствие клинических признаков заболевания в течение последних 4 недель у пациентов, которым не проводились биопсия и эндоскопическое исследование после достижения полной ремиссии
Частичная ремиссия	Наличие одного или более определяемых элементов опухоли в отсутствие новых поражений кожи (i), внутренних органов, полости рта (ii), уменьшение лимфедемы (iii), уменьшение на 25% и более в диаметре опухолевого элемента по двум размерам, измеряемого в процессе терапии (iv): <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Уменьшение на 50% и более количества определяемых элементов опухолевого поражения кожи или внутренних органов в течение 1 месяца</li> <li>2. Уменьшение на 50% и более размеров определяемого опухолевого поражения согласно одному из трех критериев: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Уменьшение на 50% и более 2 размеров наибольшего определяемого опухолевого элемента</li> <li>b. Стабилизация роста 50% и более определяемых элементов опухоли;</li> <li>c. Преобразование 75% и более узловых образований кожи в уплотнения</li> </ol> </li> </ol>
Стабилизация заболевания	Получение ответа на терапию, который не соответствует представленным выше критериям
Прогрессирование заболевания	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Увеличение на 25% и более 2 размеров определяемых элементов опухоли</li> <li>2. Появление новых элементов опухоли</li> <li>3. Признаки роста 25% и более ранее стабильных элементов опухоли</li> <li>4. Появление новой или увеличение имеющейся СК-ассоциированной лимфедемы</li> </ol>

Таблица 4.

## Специфическая терапия СК (когда недостаточно ВААПТ)

Препараты	Доза	Комментарии
Пегилированный липосомальный доксорубицин (Caelyx™)	20 мг/м <sup>2</sup> каждые 2 недели	Лечение выбора. Обладает миелотоксичностью, кардиотоксичностью, вызывает появление болезненных красных пятен на кистях и стопах (эффект Келикса)
Интерферон-α 2a (Roferon™)	3-6x10 <sup>6</sup> МЕ п/к или в/м 3 раза в неделю	
Паклитаксел (Taxol™)	100 мг/м <sup>2</sup> в/в каждые 2 недели или 135 мг/м <sup>2</sup> в/в каждые 3 недели	Вызывает нейтропению, периферическую полинейропатию, аллергические реакции, алопецию

В-симптомы (лихорадка неясной этиологии, ночные поты, немотивированная потеря веса >10% от исходного); отсутствие реакции на местное лечение.

**Химиотерапия.** Показаниями для системной химиотерапии (ХТ) являются быстро прогрессирующее течение СК, поражение внутренних органов, лимфедема, отсутствие эффекта/прогрессирование на фоне ВААПТ.

В России наиболее часто используется проспидия гидрохлорид (проспидин), для которого характерен высокий тропизм к коже, не свойственен амбивалентный эф-

фект после отмены, он не обладает токсическим действием на гемопоэз. Применяется в дозе 100 мг в/м ежедневно, на курс 3,0-6,0 г [4].

В табл.2 представлены основные препараты, которые используются в лечении СК [7].

Наиболее эффективными и наименее токсичными являются липосомальные антрациклины: пегилированный липосомальный доксорубицина гидрохлорид (келикс) и липосомальный даунорубицин (дауноксом). Келикс используется в дозе 20 мг/м<sup>2</sup> в виде 30-60 минут-

ных инфузий каждые 2-3 недели амбулаторно. Как правило, бывает достаточно 6-8 введений препарата. При применении данного препарата возможно достижение ремиссии в 80% случаев [28]. Дауноксом в дозе 40 мг/м<sup>2</sup> вводится каждые 2 недели. Необходимо помнить о кардиотоксическом эффекте препаратов из группы антрациклинов, для этого выполняется эхо-КГ перед началом терапии и после 6 курсов ХТ.

Препаратом второго ряда является паклитаксел (таксол). Данный препарат столь же эффективен, как и липосомальные антрациклины, но более токсичен (вызывает нейтропению и тромбоцитопению). Однако тяжесть побочных реакций зависит от дозы препарата. Низкие дозы (100 мг/м<sup>2</sup> каждые 2 недели) обладают меньшей токсичностью, сохраняя при этом эффективность [36, 21, 35]. Необходимо учитывать возможные лекарственные взаимодействия при назначении таксанов с антиретровирусными препаратами при СПИД-ассоциированных СК. Для лечения рефрактерной к доксорубину СК могут применяться этопозид внутрь, иринотекан, схемы ХТ, в частности АВВ [7]. Возможна комбинация цитостатических препаратов с глюкокортикоидами (преднизолон, триамцинолон, дексаметазон) [4].

**Иммунотерапия.** При использовании интерферонотерапии велика вероятность достижения ремиссии СК. Однако, частота достижения полной ремиссии ниже, чем при использовании пегилированного липосомального доксорубина [25]. Механизм действия интерферонов при СК до конца не изучен. Предполагается, что интерфероны вызывают апоптоз клеток СК. Важно знать, что эффективность использования интерферонов зависит от иммунного статуса пациента. При уровне CD4-лимфоцитов выше 400 кл/мкл частота ремиссии при использовании интерферонов достигает 45% и, наоборот – при уровне CD4-лимфоцитов ниже 200 кл/мкл – 7%.

Не существует стандартных режимов лечения СК интерферонами. Обычно используются дозировки 3-6 млн МЕ п/к в день. После достижения ремиссии (прекращение роста опухоли, изменение ее цвета, появление коричневого цвета) частота введения интерферона снижается до 3 раз в неделю. Полная ремиссия может быть достигнута через 6-8 недель лечения (часто позже). Пегилированные интерфероны с большим успехом применяются в лечении классической формы СК в дозе 50 мг/нед п/к.

### Новые терапевтические подходы

Валганцикловир – возможный вид лечения, подавляет репликацию ВГЧ-8 типа [17]. Препарат переносится лучше, чем фоскарнет, использование которого обсуждалось в 90-х годах. Однако нет опубликованных данных по клинической эффективности при ВИЧ-ассоциированной СК.

Интерлейкин-12 – получен хороший ответ на терапию во II фазе клинических испытаний, в которых цитокин использовался в сочетании с липосомальным доксорубином [28]. Нет рандомизированных исследований.

Сиролимус (и эверолимус) – иммуносупрессивные препараты, которые используются в трансплантологии. Хорошие результаты достигнуты у больных с СК во время трансплантации почек [16, 34]. Предполагается, что препарат угнетает ангиогенез посредством влияния на продукцию сосудистого эндотелиального фактора роста.

Ретиноидные соединения (tretinoin, isotretinoin, acitretin) ингибируют пролиферацию клеток СК. Проведены многочисленные исследования, однако была выявлена весьма умеренная эффективность препаратов.

Также в лечении некоторых форм СК используются иматиниб (glivec®), сорафениб (nexavar®), матричная металлопротеиназа (MMPs).

Прогноз при СК, как правило, неблагоприятный. При СПИД-ассоциированной СК прогноз зависит от количества CD4-лимфоцитов в крови и распространенности поражения. Согласно существующего прогностического критерия продолжительности жизни пациента TIS (T – распространенность поражения, I – иммунный статус, S – тяжесть системного заболевания) прогноз считается благоприятным, если очаги СК есть только на коже, количество CD4-лимфоцитов >150 кл/мкл, отсутствуют общие симптомы (B-симптомы).

**Клинический случай.** Пациент Г., 45 лет, обратился в КВД в связи с появлением общей слабости, высыпаний на туловище и конечностях (рис.2). Там же была впервые выявлена ВИЧ-инфекция. Пациент сообщил, что внутривенно вводил героин с середины 90-х годов по начало 2000 г., в 1995 г. диагностированы вирусные гепатиты В и С. После консультации инфекционистом поликлиники пациент был госпитализирован в стационар. При поступлении состояние пациента расценивалось как средней степени тяжести. На коже верхних и нижних конечностей, туловища было выявлено множество узелковых новообразований синюшного цвета. На слизистых полости рта, языка обнаружен обильный творожистый налет. Периферические лимфоузлы были эластичными, безболезненными, увеличенными до 1,0 см в диаметре. Печень увеличена на 3 см по правой среднеключичной линии. По остальным органам – без особенностей.

#### Данные обследования

Клинический анализ крови: гемоглобин 125 г/л, эритроциты  $3,83 \cdot 10^{12}/л$ , лейкоциты  $2,18 \cdot 10^9/л$ , тромбоциты  $120 \cdot 10^9/л$ , СОЭ 35 мм/ч.

CD4-лимфоциты: 1% - 1 кл/мкл. Вирусная нагрузка: ВИЧ 529000 копий/мл. Альфа-фетопротейн: 542,66 (норма 0 - 13,4 нг/мл).

Рентгенограмма органов грудной клетки: без отклонений от нормы.

УЗИ брюшной полости: множественное мелкоочаговое поражение печени (от 0,3 до 1,0 см, очаги диффузно-неоднородной структуры без капсулы).

МРТ головного мозга: умеренно выраженная заместительная неокклюзионная гидроцефалия.

Проведена диагностическая биопсия периферического лимфатического узла. Заключение: Саркома Капоши.





Рис.2. Поражение кожи саркомой Капоши у больного Г., 45 лет. Элементы опухоли

Пациенту был выставлен окончательный диагноз и назначена ВААРТ: комбивир, стокрин. Несмотря на проводимое лечение, отсутствовала положительная клинико-лабораторная динамика. У пациента появились жалобы на нарастающую общую слабость, лихорадку до 38°, одышку при физической нагрузке. Через 1 месяц ВААРТ при иммунологическом исследовании CD4-лимфоциты составили 1% – 4 кл/мкл, гемоглобин снизился до 56 г/л, эритроциты – до  $1,6 \cdot 10^{12}/л$ .

По жизненным показаниям: анемия тяжелой степени медикаментозного генеза (комбивир), было проведено переливание одной дозы эритроцитарной массы, изменена схема ВААРТ – был отменен комбивир и назначены эпивир, видекс. На рентгенограмме в динамике через 1 мес. диагностирована интерстициальная пневмония, в связи с чем пациент получал бисептол по схеме лечения пневмоцистной пневмонии. Пациент был осмотрен фтизиатром в динамике, туберкулез легких был исключен.

Несмотря на проводимое лечение, пациент скончался от прогрессирующей легочно-сердечной недостаточности. При патолого-анатомическом исследовании были подтверждены диагнозы пневмоцистной пневмонии и локализованной СК.

Таким образом, причиной смерти пациента с СК явилось другое вторичное заболевание. Проведение первичной профилактики вторичных заболеваний, в том числе и пневмоцистной пневмонии, у пациентов с уровнем CD4-лимфоцитов  $< 200$  кл/мкл играет важнейшую роль в лечении пациентов с ВИЧ-инфекцией, несмотря на все возможности современной ВААРТ.



## Литература

1. *Бартлетт Д., Галлант Д., Фам П.* Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. – 2009-2010. – М.: Р.Валент, 2010. – С.449-451.
2. Вирус иммунодефицита человека – медицина / Руководство для врачей. Под ред Н.А.Белякова и А.Г.Рахмановой. – 2-е издание. – СПб: Балтийский медицинский образовательный центр, 2011. – С.287-292.
3. *Вуд М., Банн П.* Секреты онкологии и гематологии / Пер. с англ. – изд. 2-е, исправ. – М. Бином, СПб. Невский Диалект, 2001. – С.509-514.
4. Дерматовенерология. Клинические рекомендации. 2006-2007. Под ред А.А.Кубанова. - ГЭОТАР-Медиа. 2006. – С.142-153.
5. *Молочков А.В., Казанцева И.А., Гурцевич В.Э.* Саркома Капоши. – М.: Бином, 2002. – 144 с.
6. Руководство по применению антиретровирусных препаратов у взрослых и подростков, инфицированных ВИЧ-1. – М.: Р.Валент, 2011. – 228 с.
7. *Хоффман К., Рокитро Ю.К.* Лечение ВИЧ-инфекции 2009 / HIV 2009. – М.: Р.Валент, 2010. – С.396-403.
8. AANIVM fundamentals of HIV medicine: Edition for the HIV specialists / by ed. Charles F.Farthing. – 2007. – P.1163.
9. *Aboulafia D.M.* Kaposi's sarcoma // Clin Dermatol. –2001. – Vol.19. – P.269-283.
10. *Agrawal S., Rizal A., Agrawal C.S., Anshu A.* Pseudo-Kaposi's sarcoma (Bluefarb-Stewart type) // Int. J. Dermatol. – 2005. – Vol.44, №2. – P.136-138.
11. *Aversa S.M., Cattelan A.M., Salvagno L. et al.* Treatments of AIDS-related Kaposi's sarcoma// Crit Rev Oncol Hematol. – 2005. – Vol.53. – P.253-265.
12. *Becker G., Bottke D.* Radiotherapy in the management of Kaposi's sarcoma // Oncologie. – 2006. – Vol.29. – P.329-333.
13. *Bower M., Weir J., Francis N. et al.* The effect of HAART in 254 consecutive patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma/ / AIDS. – 2009. – Vol.23. – P.1701-1706.
14. *Bower M., Collins C., Cottrill, Cwinarski K. et al.* British HIV Association guidelines for HIV-associated malignancies // HIV Medicine. – 2008. – Vol.9. – P.336-388.
15. *Biggar RJ, Rabkin CS.* The epidemiology of AIDS-related neoplasms // Hematol Oncol Clin North Am. – 1996. – Vol.10. – P.997-1010.
16. *Campistol J.M., Schena F.P.* Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients – the impact of proliferation signal inhibitors // Nephrol Dial Transplant. – 2007, 22 Suppl. 1: i17-22.
17. *Casper C., Krantz E.M., Corey L. et al.* Valganciclovir for suppression of human herpesvirus-8 replication: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial // J. Infect Dis. – 2008. –Vol.198. –P.23-30.
18. *Cattelan A.M., Calabro M.L., De Rossi A. et al.* Long-term clinical outcome of AIDS-related Kaposi's sarcoma during highly active antiretroviral therapy // Int J Oncol. – 2005. –Vol.27. – P.779-785.
19. *Collart F., Kerbaul F., Damaj G.* Visceral Kaposi's sarcoma associated with human herpesvirus 8 seroconversion in a heart transplant recipient // Transplant. Proc. – 2004. – Vol.36, №10. – P.173-174.
20. *Dictor M, Attewell R.* Epidemiology of Kaposi's sarcoma in Sweden prior to the acquired immunodeficiency syndrome // Int J Cancer. – 1988. – Vol.42. – P.346-351.
21. *Dhillon T., Stebbing J., Bower M.* Paclitaxel for AIDS-associated Kaposi's sarcoma // Expert Rev Anticancer Ther. – 2005. – Vol.5. –P.215-219.
22. *Dupin N., Grange P.A.* Looking for the target cell of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus // J.Invest. Dermatol. – 2006. –Vol.126. –P.545-547.
23. *Duprez R., Kassa-Kelembho E., Plancoulaine S. et al.* Human herpesvirus 8 serological markers and viral load in patients with AIDS-associated Kaposi's sarcoma in Central African Republic // J. Clin. Microbiol. – 2005. – Vol.43, №9. – P.4840-4843.
24. *Grulich A.E., Li Y, McDonald A.M., Correll P.K., Law M.G., Kaldor J.M.* Decreasing rates of Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma in the era of potent combination anti-retroviral therapy // AIDS. – 2001, Mar. 3. – Vol. 15(5). – P.629-633.
25. *Kreuter A., Rasokat H., Klouche M. et al.* Liposomal pegylated doxorubicin versus low-dose recombinant interferon Alfa-2a in the treatment of advanced classic Kaposi's sarcoma; retrospective analysis of three German centers // Cancer Invest. – 2005. –Vol.23. – P.653-659.
26. *Laney A.S., Cannon M.J., Jaffe H.W. et al.* Human herpesvirus 8 presence and viral load are associated with the progression of AIDS-associated Kaposi's sarcoma // AIDS. – 2007. –Vol.21. –P.1541-1545.
27. *Levine A.M., Tulpule A.* Clinical aspects and management of AIDS-related Kaposi's sarcoma// Eur J Cancer. – 2001. – Vol.37. – P.1288-1295.
28. *Lichterfeld M., Qurishi N., Hoffmann C. et al.* Treatment of HIV-1-associated Kaposi's sarcoma with pegylated liposomal doxorubicin and HAART simultaneously induces effective tumor remission and CD4+ T cell recovery // Infection. – 2005. –Vol.33. –P.140-147.
29. *Little R.F., Aleman K., Kumar P. et al.* Phase 2 study of pegylated liposomal doxorubicin in combination with interleukin-12 for AIDS-related Kaposi's sarcoma // Blood. – 2007. – Vol.110. – P.4165-4171.
30. *Mitsuyasu R.T.* AIDS-related Kaposi's sarcoma: current treatment options, future trends// Oncology (Williston Park). – 2000. – Vol.14. – P.867-878.

31. *Moosa M.R.* Racial and ethnic variations in incidence and pattern of malignancies after kidney transplantation // *Medicine (Baltimore)*. – 2005. – Vol.84, №1. – P.12-22.
32. *Seraino D., Pisselli P., Angeletti G. et al.* Risk of Kaposi's sarcoma and other cancers in Italian renal transplant patients / *Br. J. Cancer*. – 2005. – Vol.92, №3. – P.572-575.
33. *Silverberg M.J., Neubaum J., Bower M. et al.* Risk of cancers during interrupted antiretroviral therapy in the SMART study // *AIDS*. – 2007. – Vol.21. – P.1957-1963.
34. *Stallone G., Schena A., Infante B. et al.* Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients // *N.Engl. J. Med.* – 2005. – Vol.352. – P.1317-1323.
35. *Stebbing J., Wildfire A., Portsmouth S. et al.* Paclitaxel for anthracycline-resistant AIDS- associated Kaposi's sarcoma: clinical and angiogenic correlations // *Ann Oncol.* – 2003. – Vol.14. – P.1660-1666.
36. *Tulpule A., Groopman J., Saville M.W. et al.* Multicenter trial of low-dose paclitaxel in patients with advanced AIDS-associated Kaposi's sarcoma // *Cancer*. – 2002. – Vol.95. – P.147-154.