

При повторной консультации проф. Н.С. Потеева рекомендовано лечение пучком ускоренных электронов высокой энергии в условиях отдела лучевой терапии и комбинированных методов лечения РНЦ рентгенодиагностики.

После проведения лечения пучком ускоренных электронов высокой энергии на месте папул и бляшек наблюдались красно-розовые пятна, узловатые элементы уменьшились в 2 раза (рис. 3, б). Амбулаторно больной назначили мазь с циклофосфаном под окклюзионную повязку.

Интерес представленных наблюдений заключается в развитии СК у женщин, что встречается, как отмечалось выше, весьма редко, а также в том, что у одной из больных СК проявлялась не только типичными пятнистыми, узелковыми и узловатыми высыпаниями, но и буллезными эфлоресценциями. Следует отметить, что буллезная форма СК развилась на фоне вторичной иммуносупрессии (длительный прием метипреда и иммуносупрессивного препарата эндоксана).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Молочков В.А., Молочков А.В. Клиническая дерматоонкология. М.: МДВ; 2011.
2. Di Lorenzo G. Update on classic Kaposi sarcoma therapy: new look at an old disease. Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2008; 68(3): 242—9.
3. Dal Maso L., Polesel J., Ascoli V., Zambon P., Burdoni M., Ferreretti S., et al. Classic Kaposi's sarcoma in Italy. Br. J. Cancer. 2005; 92(1): 188—93.
4. Chang Y., Cesarman E., Pessin M., Lee F., Culpepper J., Knowles D.M., et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. Science. 1994; 266 (5192): 1865—9.
5. Rezaee Rahim S.A., Cunningham C., Davison A.J., Blackbourn D.J. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus immune modulation: an overview. J. General Virol. 2006; 87(7): 1781—804.
6. Sullivan R., Dezube B.J., Koon H.B. Signal transduction targets in Kaposi's sarcoma. Curr. Opin. Oncol. 2006; 18(5): 456—62.
7. Sullivan R.J., Pantanowitz L., Casper C., Stebbing J., Dezube B.J. Epidemiology, pathophysiology and treatment of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus disease: Kaposi Sarcoma, primary effusion lymphoma and Multicentric Castlemans disease. Clin. Infect. Dis. 2008; 47(9): 1209—15.
8. Knowles D.M., Cesarman E. The Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus-8) in Kaposi's sarcoma, malignant lymphoma, and other diseases. Ann. Oncol. 1997; 8(2): 123—9.
9. Jin Y.T., Tsai S.T., Yan J.J. Detection of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequence in vascular lesions: a reliable diagnostic marker for Kaposi's sarcoma. J. Clin. Pathol. 1996; 105(3): 360—3.
10. Alkharsah K.R., Dedicoat M., Blasczyk R., Newton R., Schulz T.F. Influence of HLA alleles on shedding of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus in saliva in an African population. J. Infect. Dis. 2007; 195(6): 809—16.
11. Guerini F. R., Agliardi C., Mansuco R., Brambilla L., Biffi R., Ferrucci S., Zanetta L. Association of HLA-DRB1 and HLA-DQB1 with Classic Kaposi's Sarcoma in Mainland Italy. Cancer Genom. Proteomics. 2006; 3: 191—6.
12. Guerini R., Mancuso R., Agostini S., Agliardi C., Zanzottera M., Hernis A., et al. Activating KIR/HLA complexes in classic Kaposi's Sarcoma. Infectious Agents and Cancer. 2012; 7 (1):7—9.
13. Потеев Н.С. Дерматовенерология — синтез науки и практики. Избранные труды. М.: Медицинская книга, 2004: 341—2.
14. Скрипкин Ю.К. Кожные и венерические болезни: Руководство для врачей. Скрипкин Ю.К., ред. М.: Медицина 1999; т.2: 554—68.
15. Каламкарян А.А., Мордовцев В.Н., Трофимова Л.Я. Клиническая дерматология: Редкие и атипичные дерматозы. Ереван; 1989: 465—6.
16. Volkow P., Zinser J.W., Correa-Rotter R. Molecularly targeted therapy for Kaposi's sarcoma in a kidney transplant patient: case report, "what worked and what did not". BMC Nephrol. 2007; 27(8): 6.
17. Stallone G., Schena A., Infante B., Di Paolo S., Loverre A. Sirolimus for Kaposi's Sarcoma in Renal-Transplant Recipients. N. Engl. J. Med. 2005; 352 (13): 1317—23.

Поступила 31.12.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.5-007.23-085.37

## Трансляционная клеточная иммунотерапия идиопатического и иммуносупрессивного типов саркомы Капоши

М.Г. Карташова<sup>1</sup>, А.В. Кильдюшевский<sup>2</sup>, А.В. Молочков<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии (руководитель — проф. В.А. Молочков); <sup>2</sup>отделение экстракорпоральной гемокоррекции и детоксикации (руководитель — проф. А.А. Фомин); <sup>3</sup>кафедра дерматовенерологии и дерматоонкологии (зав. — проф. В.А. Молочков) ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

Приведены данные результатов трансляционной клеточной иммунотерапии с применением фотосенсибилизатора аммифурина УФ-облучения клеточной мононуклеарной суспензии спектром А (λ 320—400 нм) в течение 90 мин с последующей ее реинфузией у 20 больных саркомой Капоши (15 больных идиопатическим типом и 5 — иммуносупрессивным) в возрасте от 32 до 75 лет. Исследование иммунологического статуса пациентов, включая фенотипирование, проведенное до и после

Сведения об авторах:

Карташова Мария Геннадиевна — кандидат мед. наук, научный сотрудник (maha.ka@mail.ru); Кильдюшевский Александр Вадимович — доктор мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник; Молочков Антон Владимирович — доктор мед. наук, профессор.

терапии, показана эффективность использованного метода лечения на основании динамики клинической картины и периодов ремиссии заболевания, что связано с индукцией процессов противоопухолевого иммунологического надзора. Дан анализ данных литературы (8 источников).

Ключевые слова: саркома Капоши, трансляционная клеточная иммунотерапия, дендритные клетки

#### TRANSLATION CELLULAR IMMUNOTHERAPY OF IDIOPATHIC AND IMMUNOSUPPRESSIVE KAPOSÍ'S SARCOMA

M.G.Kartashova, A.V.Kildyushevsky, A.V.Molochkov, V.A.Fedulkina

M.F.Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

*Translation cellular immunotherapy with ammfurine photosensitizer and UV irradiation (spectrum A) of cellular mononuclear suspension ( $\lambda = 320\text{--}340\text{ nm}$ , 90 min), followed by its reinfusion, were carried out in 20 patients with Kaposi's sarcoma (15 with the idiopathic and 5 with immunosuppressive type) aged 32—75 years. Evaluation of the immune status of patients, including phenotyping, was carried out before and after therapy and demonstrated the treatment efficiency, shown by the time course of the clinical picture and periods of disease remission. The treatment efficiency is explained by induction of antitumor immunological surveillance. Relevant publications (8 references) are discussed.*

Key words: Kaposi's sarcoma, translation cellular immunotherapy, dendritic cells

Саркома Капоши (СК) — мультицентричный неопластический процесс, развивающийся из эндотелия кровеносных и лимфатических сосудов, главным образом дермы.

Последние годы характеризуются большими успехами в решении вопроса этиопатогенеза СК: практически доказана роль вируса герпеса человека 8-го типа (HHV-8) как этиологического агента заболевания, описаны некоторые гены этого вируса, обладающие онкогенным потенциалом [1]. По своим морфологическим характеристикам HHV-8 является типичным представителем подсемейства  $\gamma$ -герпесвирусов с размером вирусных частиц примерно 110 нм [2]. Они имеют электронно-плотное ядро и окружены липидной оболочкой. Нуклеокапсиды с оптически плотным ядром обнаруживают в ядрах инфицированных лимфатических клеток, в то время как зрелые, содержащие оболочку вирионы размером 140 нм — в их цитоплазме [3]. Подобные частицы присутствуют и в биоптатах опухолей у больных СК, где они локализируются в единичных веретенообразных клетках, представляющих собой опухолевые клетки эндотелиального происхождения.

В последние годы важную роль в развитии СК отводят системе цитокинов [1]. В частности, показана ведущая роль цитокинов в регуляции межклеточных взаимодействий как в норме, так и при различных патологических процессах, таких как инфекционно-воспалительные, аутоиммунные, аллергические реакции, в том числе и в генезе опухолей. Универсальность действия цитокинов связана с полипептидной природой и участием в формировании регуляторных сигналов для клеток-мишеней при взаимодействии на организм различных факторов, в том числе и на кожу. Процесс обычно начинается с активации цитокинов первой линии реагирования — интерлейкина 1 (ИЛ-1), фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), интерферонов (ИФН), которые в дальнейшем стимулируют каскад других цитокиновых реакций [4]. Важная роль иммунных нарушений в развитии СК позволяет рассматривать состояние иммунного статуса в качестве основного прогностического фактора течения этого заболевания.

С учетом этого сегодня на первый план в терапии СК выдвигаются иммунотропные методы, при этом целью проводимого лечения должно быть не только достижение клинического эффекта, но и восстановление иммунорегуляторных механизмов, ответственных за осуществление противоопухолевого надзора.

#### Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 15 больных идиопатическим типом СК и 5 — иммуносупрессивным. Из 15 больных (12 мужчин и 3 женщины) в возрасте от 32 до 75 лет (средний возраст 59 лет) идиопатическим типом СК, у 14 продолжительность заболевания от 4 до 16 лет (в среднем 10 лет), у 1 — 30 лет. У 5 была подострая форма заболевания, у 10 — хроническая. У 5 (33%) больных процесс носил ограниченный характер, у 10 (67%) — распространенный (у 3 с вовлечением слизистых оболочек). У 3 (20%) патологический процесс представлен пятнами размером 2—10 см в диаметре, с четкими границами, разнообразных очертаний с гладкой поверхностью цветом от красновато-синюшного до темно-бурого; у 7(47%) — пятнами, узелками и бляшками. Папулы имели диаметр 0,5—1 см, четкие границы, округлые очертания, полушаровидную или уплощенную форму, плотноэластическую консистенцию, их цвет варьировал от розового до красновато-синюшного или бурого. Местами папулы сливались в бляшки величиной от 1,5—2 до 5—7 см плотноэластической консистенции красновато-бурого или темно-вишневого цвета. У 5(33%) больных на фоне пятнистых и инфильтративных элементов имелись опухолевые узлы диаметром от 2 до 5 см, плотной или плотноэластической консистенции, буровато-красного или черно-синюшного цвета, которые располагались изолированно или сливались в бугристые образования. Изъязвление узлов наблюдали у 2 больных, у каждого в области нижних конечностей. В результате распада формировались язвы размером 0,5—4 см с резко очерченными краями, кровянисто-гангренозным дном синюшно-багрового цвета. В области язв отмечали болезненность. У 7(47%) больных выявлены признаки лимфостаза стоп и/или голеней.

Из 5 больных (3 мужчин и 2 женщины) в возрасте от 47 до 70 лет (средний возраст 57 лет) с продолжительностью заболевания от 2 мес до 5 лет с иммуносупрессивным типом СК у 4 болезнь развилась на фоне приема системных кортикостероидных гормонов по поводу бронхиальной астмы ( $n = 2$ ), ревматоидного полиартрита ( $n = 2$ ); у 1 — на фоне иммуносупрессивной терапии после трансплантации почки. У 2(40%) больных процесс носил ограниченный характер, у 3(60%) — распространенный (у 2 с вовлечением слизи-

стных оболочек). У 2(40%) пациентов патологический процесс представлен папулами диаметром 0,8—1 см, с четкими границами, округлых очертаний полушаровидной формы, плотнoэластической консистенции, цветом от красновато-синюшного до бурого. У 3(60%) папулезные элементы сочетались с инфильтрированными пятнами размером 2,5—5 см в диаметре, с четкими границами, гладкой поверхностью, цветом от красновато-синюшного до темно-бурого.

Методика трансляционной клеточной иммунотерапии (ТКИ) заключалась в следующем: за 1,5—2 ч до процедуры больной принимал фотосенсибилизатор аммифуриин в дозе 0,6 мг на 1 кг массы тела. Затем больные подвергались процедуре выделения мононуклеарных клеток в прерывисто-поточном режиме на клеточном сепараторе Naemonetics MCS+ по протоколу выделения мононуклеарных клеток. Клетки выделяли из 2000 мл крови (в среднем  $6,2 \pm 0,8 \cdot 10^9$  клеток в 100 мл плазмы). Добавляли 100 мл физиологического раствора NaCl. Гематокрит составлял не более 2%. Клеточную суспензию подвергали облучению УФ-светом А ( $\lambda$  320—400 нм) на облучателе крови "Юлия" согласно прилагаемой инструкции со скоростью 10—15 мл/мин из одного полимерного контейнера в другой. Общее время облучения 90 мин. После облучения в клеточную суспензию добавляли 200 мл питательного буферного раствора Intersol ("Baxter", США), который предназначен для длительного хранения тромбоцитов (до 7 сут). При постоянном перемешивании в тромбоцикере выдерживали в течение 18—20 ч при температуре 37°C. По истечении этого срока клеточную взвесь реинфузировали больному в течение 30 мин. Курс лечения состоял из 4 процедур, проводимых 2 раза в неделю [5].

Иммунологический статус исследовали в день проведения процедуры и через 3—4 дня после завершения курса лечения. В качестве контрольной группы (референсные значения) использовали данные, полученные в результате обследования 20 практически здоровых людей — доноров крови, любезно предоставленные сотрудниками лабораторного отдела Московского городского центра ВИЧ-инфекций (руководитель — А.Я. Ольшанский).

Имунофенотипические исследования проводили методом проточной цитометрии с использованием проточных цитометров Cytomics FC 500 ("Beckman Coulter", США) и XL-MCL ("Epics", США). Предподготовку осуществляли на автоматической станции TQ-prep. Общий анализ крови проводили на гематологическом анализаторе Sysmex ICX-21.

Проводили 5-параметровый проточно-цитофлюориметрический субпопуляционный анализ поверхностных антигенов с помощью коммерческих моноклональных антител ("Beckman Coulter", США) конъюгированных FITC, PE, ECD, PC5 и PC7. В качестве контроля применяли коммерческие сыворотки, содержащие изотипические антимышьиные Ig, конъюгированные соответствующим флуорохромом.

Изучали содержание следующих поверхностных антигенов: CD3 — пан-Т-клетки, CD4 — общую популяцию хелперов; CD8 — цитолитические Т-лимфоциты; CD16 — естественные киллеры; CD20 — общую популяцию В-лимфоцитов; CD14 — моноциты; CD38 — активированные лимфоциты, лимфоплазмциты; HLA-DR молекулу 2-го класса главного комплекса гистосовместимости (ГКГ); CD25 — рецептор к ИЛ-2; CD83 — маркер дендритных клеток (ДК); CD86 — молекулу коактивации на ДК.

Статистическую обработку результатов проводили по общепринятым методикам с помощью программы Statistica v.6.0. Эффективность оценивали на основании изменения клинической картины заболевания в динамике, продолжительности периода ремиссии, изменения линейных иммунологических маркеров, молекул активации и коактивации.

## Результаты и обсуждение

При изучении иммунологического фенотипа у больных СК установили изменения, касающиеся

**Иммунологические показатели у больных саркомой Капоши до и после лечения**

Кластер дифференцировки, %	Референсные значения	Больные до ТКИ	Больные после ТКИ
CD3	72,2 ± 4,4	64,6 ± 12,2	65,8 ± 9,7
CD4	46,6 ± 7,1	37,3 ± 12,2	37,4 ± 7,9
CD8	23,3 ± 5,2	31,5 ± 8,8	32,6 ± 7,9
CD4/CD8	2,12 ± 0,76	1,3 ± 0,7	1,21 ± 0,69
CD16	13,5 ± 3,1	23,6 ± 9,6	23,9 ± 8,3
CD14 <sup>+</sup> CD86 <sup>+</sup>	17,8 ± 4,19	13,6 ± 5,8	49,4 ± 18,8
CD14 <sup>+</sup> CD83 <sup>+</sup>	1,2 ± 0,3	58 ± 22,1	20,2 ± 8,3
CD20	7,2 ± 0,6	6 ± 2,6	5,9 ± 1,8
HLA-DR	9,8 ± 0,5	15,5 ± 4,4	13,9 ± 4,3
CD38	30,6 ± 1,5	48,7 ± 16,9	47,1 ± 14,0
CD25	4,2 ± 0,2	15,6 ± 10,2	10,2 ± 5,3

преимущественно клеточного звена иммунной системы (см. таблицу).

Количество естественных киллерных лимфоцитов (CD16<sup>+</sup>) у больных СК существенно превышало референсные значения ( $23,6 \pm 9,6\%$ ; норма  $13,5 \pm 3,1\%$ ;  $p < 0,05$ ), что свидетельствовало о функциональной активности механизмов системы врожденного иммунного ответа для распознавания патогенассоциированных молекулярных паттернов (структуры), ННВ-8 Toll-подобными рецепторами естественных киллерных клеток.

В свою очередь и в системе адаптивного иммунного ответа также выявили изменения, касающиеся, с одной стороны, увеличения относительного количества цитолитических Т-лимфоцитов ( $31,5 \pm 8,8\%$ ; норма  $23,3 \pm 5,2\%$ ;  $p < 0,05$ ), с другой — уменьшения относительного количества хелперной субпопуляции ( $37,3 \pm 12,2\%$ ; норма  $46,6 \pm 7,1\%$ ;  $p < 0,05$ ). В результате этого происходило существенное снижение иммунорегуляторного индекса — ИРИ (CD4/CD8  $1,3 \pm 0,7$ ; норма  $2,12 \pm 0,76$ ;  $p < 0,05$ ). Снижение ИРИ может свидетельствовать о наличии иммунодефицитного состояния у больных с наличием выраженного иммуновоспалительного процесса, который сопровождается повышением продукции клетками провоспалительных цито- и хемокинов.

Полученные данные служат доказательством несостоятельности механизмов взаимодействия врожденной неспецифической защиты и адаптивного иммунного ответа направленного на локализацию, киллинг и элиминацию чужеродного агента в виде ННВ-8 у больных СК.

При изучении фагоцитарной функции моноцитов установили, что количество моноцитов, экспрессирующих маркер, который ассоциирован сДК (CD83), значительно превышало референсные значения ( $58 \pm 22,1\%$ ; норма  $1,2 \pm 0,3\%$ ;  $p < 0,05$ ), что свидетельствует о присутствии в периферической крови у больных СК достаточно большого количества зрелых ДК. Однако коэкспрессия коактивационного антигена CD86<sup>+</sup> на этих клетках была статистически

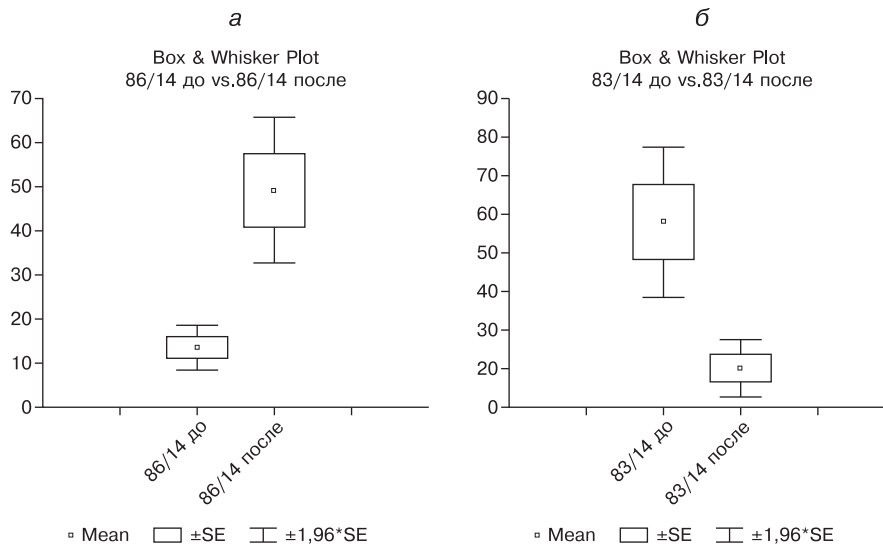


Рис. 1. Сравнительные показатели (в %) экспрессии CD14<sup>+</sup>CD86<sup>+</sup> и CD14<sup>+</sup>CD83<sup>+</sup> у больных СК до (1) и после (2) лечения ( $M \pm m$ ).

а — экспрессия CD14<sup>+</sup>CD86<sup>+</sup>;  
б — экспрессия CD14<sup>+</sup>CD83<sup>+</sup>.

значимо ниже референсных показателей, что в свою очередь служит доказательством их слабой иммуногенности и неспособности индуцировать противовирусный иммунный ответ.

Известно, что ДК — самые эффективные антигенпрезентирующие клетки (АПК), играющие ключевую роль в индукции и детерминировании типа иммунного ответа [6]. Это обусловлено уникальными свойствами ДК. Наиболее значимое из них способность презентации антигенного эпитопа в ассоциации с молекулой ГКГ для специфического распознавания наивными Т-лимфоцитами. Презентация антигенов при отсутствии адекватного количества коактивирующих молекул приводит к формированию анергии — антигенспецифической толерантности [7].

Известно, что HHV-8 при СК поражает и реплицируется в захвативших его ДК. Вирусные пептиды угнетают экспрессию коактивирующих молекул на макрофагах и ингибируют созревание ДК. В результате вместо развития эффективного иммунного ответа имеется негативный исход Т-клеточной активации в виде индукции анергии и апоптоза реактивных Т-клеток. Кроме того, хорошо известно, что активированные ДК продуцируют цитокины, необходимые для активации хелперных Т-лимфоцитов, включая ИЛ-12, который увеличивает иммунологический ответ за счет направления Т-клеток по пути дифференцировки их в Т-хелперы 1-го типа (Th1). При этом стимулированные макрофагами нормальные киллеры секретируют ИФН- $\gamma$ . Два этих цитокина при совместном действии на наивные Т-клетки определяют их развитие в сторону образования CD4 Т-клеток воспаления (Th1).

Увеличение синтеза CD25 ( $15,6 \pm 10,2\%$ ; норма  $4,2 \pm 0,2\%$ ;  $p < 0,05$ ), подтверждает предположение о том, что данная патология сопровождается смещением цитокинового профиля в сторону увеличения выработки провоспалительных цитокинов Th1.

Полученные данные не противоречат и результатам исследования других авторов [8].

В результате проведения курса ТКИ у всех больных отметили выраженное клиническое улучшение. У пациентов с идиопатическим типом СК произошло снижение интенсивности окраски большинства очагов поражения; папулезные элементы размером от 0,5 до 0,7 см в диаметре регрессировали с исходом в гиперпигментацию, размером от 0,8 до 1,0 см в диаметре уменьшились до 0,3—0,5 см, стали плоские; опухолевые узлы уменьшились в 1,5 раза; произошло рубцевание язв; явления лимфостаза разрешились. У пациентов с иммуносупрессивным типом СК уменьшилась инфильтрация пятнистых элементов, на месте большинства из них осталась гиперпигментация; папулы уплостились, большинство из них уменьшилось в диаметре, некоторые регрессировали полностью.

Переносимость такого лечения у каждого больного была удовлетворительной, побочных эффектов не наблюдали.

В сроки наблюдения от 1 года до 5 лет период ремиссии заболевания составил от 5 мес до 4 лет (в среднем 14,8 мес).

При повторном проведении иммунофенотипического обследования больных СК после завершения курса ТКИ отметили изменения (рис. 1), которые касались в основном уменьшения относительного количества нефункциональных (слабоиммуногенных) ДК, имеющих фенотип CD14<sup>+</sup>CD83<sup>+</sup>CD86<sup>-</sup> ( $58 \pm 22,1$  до  $20,2 \pm 8,3\%$ ;  $p < 0,05$ ), и увеличения присутствия на этих клетках коактивационной молекулы CD86, обеспечивающей второй сигнальный путь активации Т-клеточного рецептора ( $13,6 \pm 5,8$  до  $49,4 \pm 18,8\%$ ;  $p < 0,05$ ).

Это наблюдение свидетельствует о том, что в процессе ТКИ нефункциональные ДК, нафаршированные вирусными эпитопами, обладают и наименьшей жизнеспособностью, в первую очередь склонны к индукции механизмов апоптоза под воздействием внешних провоцирующих факторов, особенно таких, как активированные под воздействием УФ-света молекулы 8-метоксипсоралена. В результате апоптоза накапливается большое количество везикул, содержащих антигенные (вирусные) эпитопы в контексте с молекулами ГКГ, т.е. в иммуногенной форме. Последующий захват этих везикул ранними ДК во время инкубационного периода переводит их в полноценные дендритные АПК с высокой экспрессией молекул коактивации (CD86). Введение таких клеток в сосудистое русло больного способно в дальнейшем индуцировать адекватные процессы иммунологической защиты против вирусной репликации. Подтверждением тому служат выраженные положительные изменения клинического состояния больных СК в процессе лечения с применением ТКИ.

Отсутствие при этом нормализации линейных антигенов, ассоциированных с основными клеточ-

ными популяциями, объясняется конститутивным характером, а поэтому определенной инертностью транскрипции матричных РНК для последующей трансляции соответствующего иммунологического рецептора.

Приводим клинические примеры эффективности ТКИ при идиопатическом и иммуносупрессивном типах СК.

#### Наблюдение 1

Больной В., 75 лет, поступил 14.05.07 в отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии МНИКИ им. М.Ф. Владимирского с жалобами на высыпания в области нижних конечностей, сопровождающиеся болью. Болен с мая 2003 г., когда впервые заметил симметрично расположенные пятна темно-фиолетового цвета на коже стоп и задней поверхности правого бедра. В январе 2005 г. госпитализирован в отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии МНИКИ им. М.Ф. Владимирского, где провели гистологическое исследование очага поражения в области бедра. Гистологически — старый пятнистый элемент СК. По этому поводу получал следующее лечение: проспидин внутримышечно по 0,1 г, свечи виферон ректально по 3 000 000 МЕ 2 раза в день (на курс 60 000 000 МЕ); наружно: мазь элоком и компрессы с 30% димексидом. На фоне проводимой терапии отметили положительный эффект в виде уменьшения степени окраски элементов. Однако на суммарной дозе проспидина 1,8 г развилась аллергическая реакция, вследствие чего препарат отменили. С того времени 2 раза в год получал иммунокорректирующую терапию вифероном, реафероном. В начале апреля 2007 г. отметил рост узловых элементов на боковой поверхности правого бедра, появилась боль. 14.05.07 поступил в кожную клинику.

**Локальный статус.** Процесс распространенный; в области стоп представлен пятнами синюшно-фиолетового цвета до 4—5 см; на задней поверхности голени, бедра правой нижней конечности — множественными пятнами округлых очертаний, от светло- до темно-коричневого цвета, до 4 см в диаметре; рассеянными папулами до 1 см в диаметре от темно-фиолетового до бурого цвета, с четкими границами, блестящей поверхностью; на заднебоковой поверхности правого бедра очаг, состоящий из 3 сгруппированных узлов диаметром от 1,2 до 1,7 см, средний узел высотой 2 см с геморрагической коркой на поверхности. Узлы имеют четкие границы, округлые очертания, синюшно-фиолетовый цвет, плотно-

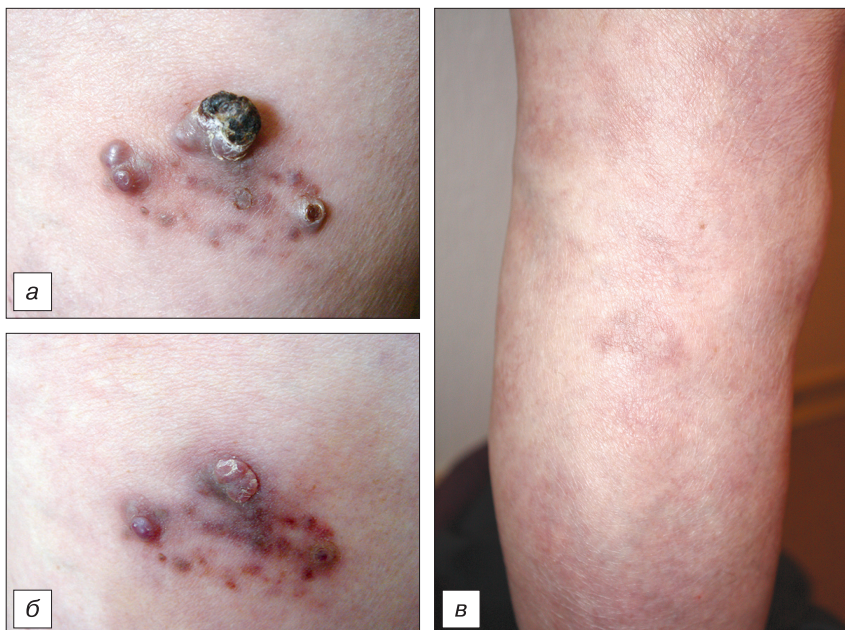


Рис. 2. Больной В. Саркома Капоши, идиопатический тип.

*a* — до лечения; *б* — сразу после лечения; *в* — через 6 мес после лечения.

эластическую консистенцию и располагаются на фоне пятна темно-синюшного цвета размером 5×3 см (рис. 2, *a*).

При обследовании общеклинические анализы крови и мочи в пределах нормы.

Диагноз: саркома Капоши, идиопатический тип.

Провели 4 сеанса ТКИ, наружно — мазь элоком, компрессы с 30% димексидом 2 раза в день.

На фоне лечения наступило значительное улучшение: в области бедра один узел разрешился полностью, два узла уплостились до 0,4 см и 0,3 см в диаметре. Пятнистые и папулезные элементы разрешились с исходом в гиперпигментацию (рис. 2, *б*).

Полностью процесс регрессировал в срок до 6 мес (рис. 2, *в*). Рецидив заболевания отсутствует в течение 4 лет.

#### Наблюдение 2

Больной Ч., 63 года, поступил в отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии МНИКИ им. М.Ф. Владимирского 17.12.09 с жалобами на высыпания на коже живота, верхних и нижних конечностей, половом члене. Болен с августа 2003 г. С 2002 г. по поводу бронхиальной астмы получал внутрь кортикостероидные препараты. В 2003 г. появилось темно-розовое образование на II пальце левой ноги.

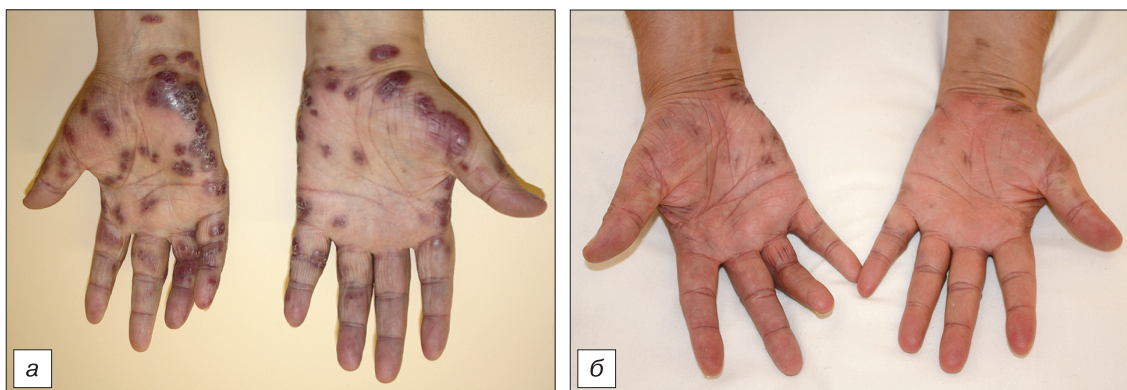


Рис. 3. Больной Ч. Саркома Капоши, иммуносупрессивный тип.

*a* — до лечения; *б* — сразу после лечения.

После травмы в месте очага поражения возникло кровотечение. Обратился к хирургу по месту жительства, который произвел ампутацию фаланги. При гистологическом исследовании установлен диагноз саркома Капоши. С 2006 г. на фоне приема кортикостероидных препаратов высыпания распространились на нижние конечности и туловище, а в январе 2008 г. — на верхние конечности. С 2002 г. по настоящее время пользуется ингаляционными препаратами, содержащими глюкокортикостероидные гормоны.

При поступлении общее состояние удовлетворительное, в легких дыхание ослабленное везикулярное, выслушиваются единичные рассеянные сухие свистящие хрипы на выдохе, тоны сердца ясные, ритмичные, частота сердечных сокращений 70 в минуту, артериальное давление 130/80 мм рт. ст., живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах, симптом "поколачивания" по поясничной области отрицательный с обеих сторон.

При осмотре кожный процесс распространенный, симметричный, локализован на коже туловища, верхних конечностей (кисти, предплечья), нижних конечностей (стопы, голени, бедра), половом члене. Представлен множественными пятнами, бляшками от 0,9×1,2 до 2,1×2,6 см, единичными папулами до 0,7 см в диаметре с четкими границами от темно-бурого до фиолетового цвета, с гладкой поверхностью (рис. 3, а). На боковых поверхностях туловища элементы располагаются по линиям Лангера. На левой нижней конечности в области подколенной ямки узелок диаметром 1 см темно-фиолетового цвета, плотной консистенции. В области полового члена пятна до 0,5 см в диаметре.

**Лабораторные данные.** Анализ на ВИЧ, RW, HBV, HCV отрицательные. Анализ крови клинический и мочи без патологии. В биохимическом анализе крови выявили повышение уровня холестерина до 5,9 ммоль/л (норма 3,3—5,2 ммоль/л); общего белка до 88 г/л (норма 64—83 г/л); альбумина до 47 г/л (норма 38—44 г/л). Общий анализ мочи: кислая; относительная плотность 1015; белка и глюкозы нет. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости обнаружили хронический бескаменный холецистит, диффузные изменения поджелудочной железы, мочекаменную болезнь, камень левой почки. Данных о метастазах нет.

Диагноз: саркома Капоши, иммуносупрессивный тип.

Получил 4 сеанса ТКИ, наружно мазь элоком, компрессы с 30% димексидом.

Пятнистые и некоторые папулезные элементы разрешились с исходом в гиперпигментацию, часть папулезных элементов стала плоской, снизилась интенсивность окраски (рис. 3, б).

В срок наблюдения за 2 года обострения СК не было.

Таким образом, результаты новой иммунологической стратегии лечения больных иммуносупрессивной и идиопатической формами СК свидетельствуют о том, что ТКИ является эффективным методом лечения благодаря индукции процессов противоопухолевого иммунологического надзора.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Молочков А.В., Казанцева И.А., Гурцевич В.Э. Саркома Капоши. М.: БИНОМ; 2000.
2. Moore P.S., Gao S.J., Dominguez G., Cesarman E., Lungu O., Knowles D.M., et al. Primary characterization of a herpesvirus agent associated with Kaposi's sarcoma. *J. Virol.* 1996; 70(1): 549—58.
3. Renne R., Zhong W., Herndier B., McGrath M., Abbey N., Kedes D., Ganem D. Lytic growth of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus 8) in culture. *Nat. Med.* 1996; 2(3): 342—6.
4. Luger T.A., Schwarz T., Krutmann J., Köck A., Urbanski A., Kirnbauer R. Cytokines and the skin. *Curr. Probl. Dermatol.* 1990; 19: 35—49.
5. Кильдюшевский А.В., Молочков В.А., Ольшанский А.Я., Молочков А.В., Фомин А.М., Гордиевская М.С. и др. Способ лечения Т-клеточных лимфом и саркомы Капоши. Патент № 2401671 от 20.10.2010. Изобретения и полезные модели. 2010; 29.
6. Timmerman J.M., Levy R. Dendritic cell vaccines for cancer immunotherapy. *Annu. Rev. Med.* 1999; 50: 507—29.
7. Aichele P., Brduscha-Riem K., Zinkernagel R.M., Hengartner H., Pircher H. T cell priming versus T cell tolerance induced by synthetic peptides. *J. Exp. Med.* 1995; 182(1): 261—6.
8. Marincola F.M., Jaffee E.M., Hicklin D.J., Ferrone S. Escape of human solid tumors from T-cell recognition: molecular mechanisms and functional significance. *Adv. Immunol.* 2000; 74: 181—273.

Поступила 09.01.13

## НОВЫЕ КНИГИ



С. А. Монохов. **Палитра женского здоровья.** М.: Буки Веди; 2013. 164 с.; 605 ил.

В книге-альбоме "Палитра женского здоровья", являющейся логическим продолжением книг автора "XX: итинерарий по изящным искусствам" (2011), "Накожные художества" (2012) и "Этюды к женскому здоровью" (2012), рассмотрено женское здоровье сквозь призму изобразительного искусства. В шести главах проанализированы культ плодородия, беременность в норме и осложненная, родовая деятельность, норма и патология желез внешней (молочная железа) и внутренней секреции (гинекологическая эндокринопатология), проявления кли-

мактерического симптомокомплекса. Продемонстрировано изменение кожи в зависимости от возраста женщины. В заключительной главе "Бревиарий" приведены сведения о небесных заступниках в сфере женского здоровья.

Издание предназначено для специалистов акушеров-гинекологов, дерматовенерологов, косметологов, и может быть использовано в качестве учебного пособия для системы послевузовского профессионального образования врачей.

samskin@yandex.ru