

© А.Н. Васильев, А.А. Кисина, Н.Г. Михеев, Н.В. Васильева, Ю.О. Котовой, Е.М. Костерева, 2002
УДК 616.61-008.64-036.92-085.38-06:616-006.304

*А.Н. Васильев, А.А. Кисина, Н.Г. Михеев, Н.В. Васильева,
Ю.О. Котовой, Е.М. Костерева*

САРКОМА КАПОШИ У БОЛЬНОГО ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ МЕТОДОМ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕМОДИАЛИЗА

*A.N. Vasiliev, A.A. Kisina, N.G. Mikheev, N.V. Vasilieva,
Yu.O. Kotovoy, E.M. Kostereva*

KAPOSI'S SARCOMA IN A CHRONIC RENAL PATIENT AGAINST THE BACKGROUND OF CHRONIC HEMODIALYSIS TREATMENT

Кафедра пропедевтики внутренних болезней, кафедра дерматологии и венерологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

Ключевые слова: Саркома Капоши, хроническая почечная недостаточность, гемодиализ.

Key words: Kaposi's sarcoma, chronic renal failure, hemodialysis.

В последние годы в мире вырос интерес исследователей к саркоме Капоши, ранее считавшейся достаточно редкой опухолью, которая развивается преимущественно у пожилых мужчин и характеризуется длительным многолетним течением. Успехи современной иммунологии позволили выявить и изучить новую болезнь – синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), характерным проявлением которого является саркома Капоши с быстрым прогрессированием, генерализацией и летальным исходом.

Впервые заболевание было описано и выделено в самостоятельную нозологическую форму австро-венгерским дерматологом Капоши в 1872 г. В первоначальном названии «идиопатическая множественная пигментная саркома кожи» автор впоследствии заменил определение «пигментная» на «геморрагическая», что было обусловлено характерными сосудистыми изменениями в опухоли, телеангиоэктазиями и кровоизлияниями, определяющими ее цвет. Капоши также пересмотрел сам термин «саркома», заменив его на «саркоид», чем отразил способность узлов опухоли к самостоятельному регрессу, не свойственному истинным саркомам. Представления о природе этого заболевания развиваются и в настоящее время. Это нашло отражение в появлении множества новых названий болезни. Тем не менее, ни одна из существующих гипотез развития болезни не

может считаться исчерпывающей, поэтому заболевание продолжает носить то название, которое дал ему сам автор – «идиопатическая множественная пигментная саркома кожи», или – по имени автора – «саркома Капоши» [2].

Этиология заболевания до настоящего времени остается неясной. Имеются косвенные данные, позволяющие предположить причастность нескольких вирусов к возникновению саркомы Капоши. Это, прежде всего, вирусы группы Herpes: вирусы Эпштейна – Барра, цитомегаловирус и его ассоциации с вирусами Herpes simplex первого и второго типа, а также вирус Т-клеточного лейкоза человека. Так, ДНК и РНК вируса цитомегалии, а также вирус – специфические антигены часто обнаруживаются в клетках саркомы Капоши и некоторых раковых опухолей человека. Наличие высокого титра антител к цитомегаловирусу в сыворотке крови больных саркомой Капоши не позволяет опровергнуть их причинную взаимосвязь. Обсуждается возможность генетической предрасположенности к данному заболеванию. В последние годы появляется все больше данных о роли вторичных иммунных нарушений в возникновении ряда опухолей человека, в том числе – саркомы Капоши. Соматические заболевания и состояния, характеризующиеся глубоким угнетением гуморального и клеточного иммунитета, предполагают возможность развития других им-

мунозависимых заболеваний, в том числе – саркомы Капоши [3, 4].

Большинство исследователей относит саркому Капоши к заболеваниям системы фагоцитирующих мононуклеаров. Оно характеризуется пролиферацией эндотелиоцитов кровеносных и лимфатических капилляров. Системность этого процесса в настоящее время не вызывает сомнений. Саркома Капоши встречается почти повсеместно, преимущественно у мужчин в возрасте от 30 до 80 лет. Наиболее частым проявлением болезни является поражение кожных покровов. Возможно поражение кожи и слизистых оболочек любой локализации, однако типично расположение высыпаний на коже нижних конечностей. Характерным для заболевания является многоочаговость, распространенность и симметричность. Субъективно больных иногда беспокоит боль, ломота, жжение в узлах и инфильтратах, усиливающаяся при физическом напряжении. Боли могут быть постоянными или пароксизмальными, лишающими сна и приводящими к нетрудоспособности. Возможно появление зуда и отека конечности, парестезий. Чаще всего встречаются сосудистые пятна, узелки, бляшки, узлы и опухоли. Высыпные элементы обычно имеют красновато-синюшный или красновато-бурый цвет. Пятна бывают величиной от чечевицы до десятикопеечной монеты. Постепенно увеличиваясь, они могут достигать в диаметре 2-5 см. Поверхность пятен обычно гладкая, при диаскопии они не исчезают. Число их в начале болезни невелико, но постепенно увеличивается, достигая нескольких десятков и более.

Относительно ранним проявлением могут быть узелки сферической или полусферической формы, плотноэластической консистенции, размерами от чечевицы до горошины. Они имеют неровную поверхность, располагаются изолированно, сгруппированно, могут сливаться в большие узлы или бляшки, центральная часть которых принимает склеродермоподобный вид.

Из первичных и ранних элементов (пятен и узелков) формируются инфильтративные бляшки и опухолевидные образования. Они рельефно выступают над окружающей кожей, имеют неровную поверхность («апельсиновая корка») и плотноэластическую консистенцию. Для саркомы Капоши характерны плоские инфильтраты, которые располагаются не только поверхностно, но распространяются и на подлежащие ткани. Узлы при саркоме Капоши не способны к безграничному увеличению, как это

свойственно многим злокачественным опухолям, в частности, лимфомам. Однако у пациентов, получавших массивную иммуносупрессивную терапию, узлы быстро увеличиваются до величины грецкого ореха. Опухоли, как правило, располагаются изолированно, нередко сливаясь в объемистые, бугристые образования, которые могут изъязвляться. В результате распада опухоли образуются глубокие язвы с резко очерченными краями. Дно таких язв имеет бугристость, покрыто кровянисто-некротическим налетом. У отдельных больных в терминальной стадии язвы распространяются глубоко в подкожную клетчатку и осложняются кровотечением из эрозированных кровеносных сосудов [2].

Наряду с типичными элементами у больных саркомой Капоши наблюдаются петехиально-пурпурозные элементы со вторичным отложением гемосидерина. Геморрагии развиваются в области очагов поражения и на здоровой коже.

Еще одним важным проявлением саркомы Капоши является отек кожи. В начале заболевания отек может быть непостоянным. Отечная кожа сначала не меняет своей обычной окраски, но по мере развития болезни приобретает синюшно-багровый, темно-фиолетовый или аспидный цвет. Отек и разрастание соединительной ткани приводят к увеличению плотности пораженной кожи, так что она не захватывается в складку, кажется плотно спаянной с подлежащими тканями. Поверхность кожи первоначально гладкая приобретает бугристость, покрывается папилломатозными и бородавчатыми гиперкератотическими разрастаниями бурого и даже черного цвета, между которыми возникают болезненные эрозии, издающие резкий неприятный запах. Более глубокие язвы обильно выделяют лимфу. Объем конечностей может увеличиться в 1,5-2 раза. Многие авторы объясняют отек лимфостазом, связанным с основным опухолевым процессом. При саркоме Капоши наблюдается как новообразование, так и расширение кровеносных и лимфатических сосудов, что может сопровождаться появлением лимфангиомоподобных образований на тыле кистей и стоп.

В терминальной стадии болезни обнаруживается лимфоаденопатия, что считается неблагоприятным признаком.

Саркома Капоши – системное заболевание, при котором в стадии диссеминации наблюдается не только поражение кожи и подкожной клетчатки, но и практически всех внутренних органов. Чаще всего очаги саркомы Капоши

возникают в пищеварительном тракте, дыхательных путях, поверхностных и глубоких лимфоузлах, особенно ретроперитонеальных и мезентериальных. Значительно реже обнаруживается поражение почек, печени, надпочечников, яичек, головного и спинного мозга; еще реже – сердца и эндокринных желез. Лишь у 10% больных саркомой Капоши наблюдаются объективные и субъективные признаки поражения внутренних органов: боли, перфорация желудочно-кишечного тракта и желудочно-кишечное кровотечение в результате изъязвления узлов. Описаны поражения костей [7].

Продолжительность жизни больных с саркомой Капоши в значительной мере зависит от наличия поражения внутренних органов. При их наличии продолжительность жизни больных составляет 7-12 месяцев, без них – от 5 до 8 лет и более.

Клинические проявления болезни очень многообразны. Выделяют 3 основных формы течения саркомы Капоши: острую, подострую и хроническую. Высокая частота заболеваемости саркомой Капоши среди лиц, длительно получавших иммуносупрессивную терапию по поводу других заболеваний, а также клинические особенности течения саркомы у этой категории больных, позволили выделить еще одну форму болезни – иммуносупрессивную.

Острая форма болезни характеризуется прогрессирующим течением, выраженной общей интоксикацией и высокой лихорадкой, генерализованным поражением кожного покрова с наличием множественных узелково-узловатых и опухолевидных образований на конечностях, лице, туловище. Часто наблюдаются поражения лимфатических узлов и внутренних органов. Встречается либо у очень молодых, либо у очень пожилых людей. Быстрая генерализация процесса, нарастание симптомов интоксикации и кахексии служат причиной смерти больных в ближайшие месяцы от начала заболевания. Срок жизни таких больных колеблется от 2 месяцев до 2 лет. Эта форма течения встречается приблизительно у 10% больных саркомой Капоши.

Подострая форма характеризуется менее быстрым и не столь злокачественным течением. Генерализация кожных высыпаний встречается реже, а длительность заболевания без лечения может достигать 2-3 лет от момента появления первых клинических признаков.

Хроническая форма – относительно доброкачественная, с медленным течением, постепенным прогрессированием кожных поражений в виде

пятнисто-узловых и бляшечных высыпаний. Длительность заболевания достигает 8-10 лет.

Иммуносупрессивная форма – острая, чрезвычайно злокачественная, возникающая на фоне массивной терапии иммунодепрессантами ранее существовавших заболеваний. Она имеет ряд клинических особенностей, отличающих ее от острой формы: характерное внезапное появление множественных узелковых образований, быстро увеличивающихся в размерах и превращающихся в опухоли, редкость пятнистых и бляшечных высыпаний, стремительное прогрессирование процесса, частое поражение внутренних органов, резистентность к проводимой терапии. Клинические проявления могут напоминать капиллярную гемангиому («пиогенную» гранулему) и некоторые другие сосудистые опухоли [5].

Патоморфология саркомы Капоши, как и ее клинические проявления отличаются многообразием, обусловленным не только стадийностью патологического процесса, но и клинко-анатомическими особенностями каждого наблюдения, затрудняющими раннюю диагностику заболевания. Однако, по мнению большинства исследователей, для гистологической картины саркомы Капоши характерны два кардинальных признака, которые являются опорными в постановке диагноза: беспорядочное новообразование сосудов и пролиферация веретенообразных клеток.

О роли иммунологических нарушений в патогенезе болезни Капоши свидетельствуют работы ряда авторов, которые установили снижение как клеточного, так и гуморального иммунитета. Наиболее существенные нарушения у больных саркомой Капоши обнаружены в субпопуляциях Т-лимфоцитов, выявляемых с помощью моноклональных антител, и соотношением между ними – выявлено резкое снижение количества Т-хелперов (CD4); которое приводит к изменению соотношения CD4|CD8, вплоть до полного исчезновения в крови субпопуляции CD4 [3, 6].

В лечении саркомы Капоши существовали различные периоды: рентгенотерапии, применения препаратов мышьяка, антибиотиков, хирургического лечения, химиотерапии. В настоящее время некоторые виды лечения представляют чисто исторический интерес. Лучевая терапия утратила свою ведущую роль в лечении саркомы Капоши. Самостоятельно она применяется лишь при наличии одиночных узелково-опухолевидных очагов поражения.



Рис.1. Поражение лица саркомой Капоши. (Больной Б., 51 г., до лечения)

Рис.2. Поражение носа саркомой Капоши. (Больной Б., 51 г., до лечения)

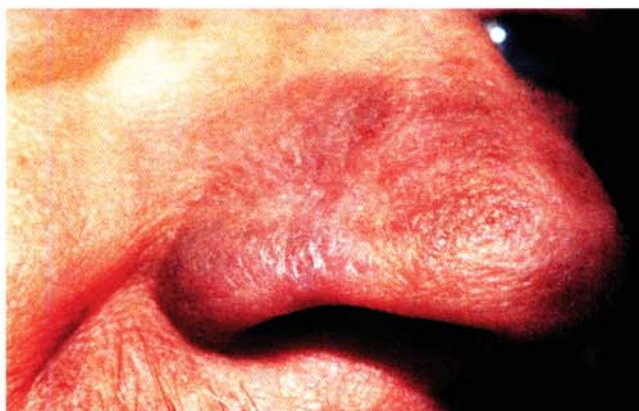
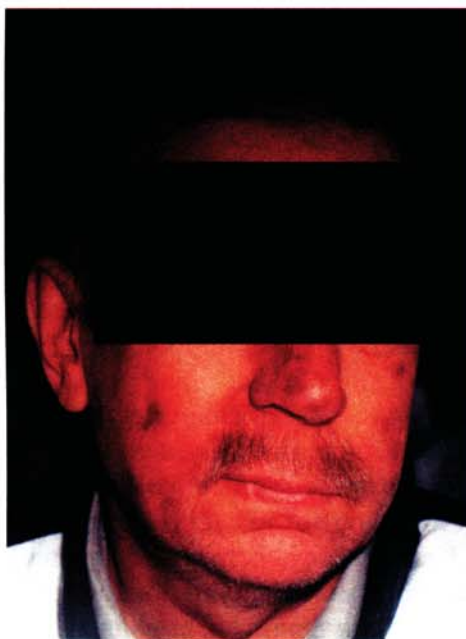


Рис.3. Больной Б. после курса лечения проспидином и местной рентгенотерапии на фоне хронического гемодиализа.

Рис.4. Регресс опухолевых поражений носа у больного Б. после курса лечения проспидином и местной рентгенотерапии на фоне хронического гемодиализа.

Применение цитостатиков – самый молодой из методов лечения болезни. Среди многообразия цитостатических средств, использующихся в настоящее время, одним из наиболее эффективных в лечении саркомы Капоши является отечественный препарат проспидин. Он является производным ди-бетахлорэтиламина. Препарат вводят внутривенно или внутримышечно в дозе 100-200 мг в сутки, доводя общую дозу до 3-4 г. Наряду с хорошей переносимостью, в большинстве случаев он позволяет добиться ремиссии и приостановить прогрессирование болезни на продолжительное время. Тем не менее, полного исчезновения морфологических изменений, характерных для болезни Капоши, не происхо-

дит даже при достижении клинической ремиссии, что лежит в основе рецидивов. Устойчивость к препарату при повторных курсах развивается сравнительно медленно. Для повышения эффективности повторных курсов цитостатической терапии применяется полихимиотерапия, базирующаяся на сочетанном использовании нескольких противоопухолевых препаратов с различными механизмами действия [1, 2].

Прогноз саркомы Капоши при подострой, острой и иммуносупрессивной формах заболевания остается неблагоприятным, однако своевременная диагностика и адекватное лечение могут значительно продлить жизнь больных.

Наблюдаемый нами больной является примером развития ряда дерматозов (лекарственная токсикодермия, распространенный себорейный дерматит и иммунозависимая форма саркомы Капоши) на фоне иммунодефицита.

Больной Б. 51 года о болезни почек у себя знает в течение 30 лет. В 1971 г. он перенёс острый правосторонний паранефрит в результате переохлаждения, по поводу чего лечился оперативным путём. В послеоперационном периоде регулярно регистрировали умеренную протеинурию, мочевого синдром. Впервые отмечена артериальная гипертензия. Находился под наблюдением нефролога с диагнозом: хронический гломерулонефрит (ХГН). Нефробиопсия не проводилась. Сопутствующая патология была представлена ИБС, стенокардией II функционального класса. В 1996 г. у больного был выявлен сахарный диабет II типа. До 2000 г. пациент получал гипотензивную и антиангинальную терапию, сахароснижающие препараты. Ухудшение течения почечной патологии произошло в феврале 2000 г. после лечения антибиотиками инфицированного бурсита правого коленного сустава. Зарегистрировано обострение ХГН и впервые отмечена азотемия (креатинин сыворотки крови – 0,5 ммоль/л). В результате стационарного обследования в марте 2001 г. поставлен диагноз ХГН, диабетический гломерулосклероз, ХПН-II Б ст. Запланировано лечение активными методами. В период подготовки к гемодиализу у больного отмечено появление лихорадки неясной этиологии с болями в суставах, нарастанием анемии, азотемии (креатинин – 1,5 ммоль/л). Отмечались отеки лица и конечностей. Проведенное обследование не внесло ясности в понимание причин лихорадочного состояния. Однако на фоне проводимой антибактериальной и дезинтоксикационной терапии состояние пациента улучшилось, уровень азотемии снизился (креатинин – 0,5 ммоль/л). В июне 2001 г. при постоянном субфебрилитете у больного на коже лица, туловища, конечностей появились пятнисто-узелковые высыпания, которые рассматривались как лекарственная токсикодермия. Было выполнено иммунологическое обследование для определения иммунологического статуса и поиска аллергенов. Выявлен вторичный иммунодефицит. Зарегистрировано резкое снижение уровня Т-лимфоцитов в крови с преимущественным дефицитом CD4 (CD4/CD8=0,8). Выявлена поливалентная сенсibilизация ко многим медикаментозным аллергенам. На основании этих данных проведена коррекция базисной гипотензивной и антиангинальной терапии больного. В целях иммунокоррекции рекомендовано лечение иммунофаном, ронколейкином, Т-активинном.

На фоне приема сердечно-сосудистых, гипотензивных, иммунокорректирующих препаратов явления токсикодермии росли, сопровождались астмоидным бронхитом и ангионевротическим отеком. Ухудшение кожного процесса проявилось в развитии универсального эритемоквамозного поражения кожи лица, верхней части шеи, подмышечных, локтевых, паховых складок (рис. 1). Пациента беспокоил озноб, повышение температуры, кожный зуд, отечность лица. Состоя-

ние было расценено как генерализованный себорейный дерматит, приведший к частичной эритродермии. Больному были отменены иммунокорректирующие препараты, назначено лечение кортикостероидами, пересмотрена терапия артериальной гипертензии. После проведения гемосорбции и плазмозамены улучшения не отмечено. Выявлено воспаление мягких тканей в области подключичного катетера. У больного появилась гектическая лихорадка, гепатоспленомегалия с синдромом цитолиза (АлАТ–16 ммоль/чл), палочкоядерный сдвиг в формуле крови на фоне нарастания анемии (эритроциты– $2,6 \times 10^{12}/л$, гемоглобин –76 г/л, лейкоциты – $4,1 \times 10^9/л$, э-7%, п-10%, с-71%, л-9%, м-8%, СОЭ-65мм/ч). Начато лечение антибиотиками. Бактериологическое исследование крови в ходе антибактериальной терапии роста флоры не выявило, однако клинически состояние было расценено как септицемия. Причиной развития сепсиса явилось инфицирование кожи и мягких тканей в области подключичного катетера. После удаления катетера проводилась массивная антибактериальная терапия (суммарно пациент получил цефалоспорины –7 г в/в, таривид –1600 мг в/в, ванкомицин –3,5г в/в), начато лечение гемодиализом, что обеспечило мощный дезинтоксикационный эффект, позволивший вывести пациента из критического состояния. Проявления токсикодермии и себорейного дерматита регрессировали в течение первых 5 сеансов гемодиализа, однако на этом фоне отчетливо выявились опухолевидные элементы в области лица, имевшие место и ранее (рис. 2). Появление свежих высыпаний на твердом небе – сиреневых пятен, темно-сиреневых бугристых папул на голенях и стопах, отчетливое их сосудистое происхождение, наличие выраженного иммунодефицита, подтвержденного лабораторными данными, позволило предположить наличие у больного саркомы Капоши, текущей по иммуносупрессивному типу. В результате произведенной биопсии высыпных элементов с голени и лица диагноз саркомы Капоши был подтвержден гистологически.

Описание препарата и патогистологическое заключение. Макроскопически: биоптат кожи размерами 24х10,4см. На разрезе в толще ее темно-серый очаг размерами 0,7х0,4 см.

Микроскопически: окраска – гематоксилин и эозин.

В сетчатом слое кожи имеется очаг, состоящий из неоднородных, частично сливающихся узелков, образованных сосудистыми полостями и овальными или веретенообразными клетками и коллагеновыми волокнами. В этих клетках изредка встречаются митозы. Отложение пигмента не обнаружено. Патоморфологический диагноз: саркома Капоши.

На фоне регулярного гемодиализа отмечен частичный регресс саркомы Капоши, улучшение общего состояния пациента. Назначена химиотерапия проспидином в дозе 100 мг в/м через день, в суммарной дозе 3 г препарата. Препарат вводили после проведения сеанса гемодиализа. На фоне химиотерапии больной также получал фокусную рентгенотерапию на опухоль в области носа (25,8 Гр) и левой щеки (20 Гр). Получен отчетливый клинический результат без выраженных побочных эффектов (рис. 3-4). Пациент выписан на амбулаторное лечение.

Состояние больного в настоящее время расценивается как удовлетворительное. Отмечено повышение уровня гемоглобина в крови (Hb-90 г/л). Зарегистрировано повышение иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8=1,0). Пациент продолжает получать лечение бикарбонатным гемодиализом в амбулаторном режиме 13,5 часов в неделю. КТ/V=1,2 (Daugirdas2). Отмечена тенденция к началу восстановления мышечной и жировой массы. Достигнута социальная реабилитация – пациент продолжил работу.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Досычев Е.А., Левин А.О., Тимоховский Ю.А. Регионарная перфузия проспидином в терапии ангиосаркомы Капоши. - Вестник дерматологии и венерологии- М.: Медицина, 1977 – 9- С. 62 – 64.
2. Каламкарян А.А., Акимов В.Г., Казанцева И.А. Саркома Капоши. - Новосибирск: Наука, 1986. – 111 с.

3. Кадагидзе З.Г., Каламкарян А.А., Керимов С.Г. и др. Иммунологические и иммуногенетические исследования при саркоме Капоши. - Вестник дерматологии и венерологии- М.: Медицина, 1987 – 11 – С.15 – 19.

4. Казанцева И.А. Саркома Капоши (патоморфология, эпидемиология, связь с иммунодепрессией, факторы риска). - Архив патологии, 1983 – 8 – С.12 – 19

5. Чубарь О.В. Сравнительная характеристика иммуносупрессивной и классической форм саркомы Капоши; особенности лечения проспидином, тимогеном и эпителином. – Автореферат дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук. – С.- Петербург, 1996 г.

6. Шапошников О.К., Карачунова Т.Н. Иммунологические аспекты болезни Капоши. - Вопросы онкологии – 1985 – т.XXXI – 12 – С. 18 – 23.

7. Шапошников О.К., Родионов А.Н. Висцеральные поражения при ангиоретикулезе Капоши и влияние на них терапии проспидином. – Вестник дерматологии и венерологии – М.: Медицина, 1977- 7 – С. 49-52.

Поступила в редакцию 23.05.2002 г.