

Т.В. Мезенова, В.П. Тюрин, Ю.В. Усачева, Е.В. Бухарина, А.В. Плотницкий

Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова, Москва

САРКОМА КАПОШИ У ПАЦИЕНТА СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ НА ДЛИТЕЛЬНОЙ КОМБИНИРОВАННОЙ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ

Контакты: Татьяна Валентиновна Мезенова tmezenova@mail.ruContact: Tatyana Valentinovna Mezenova tmezenova@mail.ru

В последнее десятилетие достигнут существенный прогресс в лечении ревматоидного артрита (РА). Применение биологических модуляторов иммунного ответа позволяет подавить клиническую и лабораторную активность заболевания у большинства пациентов с РА, предупредить рентгенологическую прогрессию и достигнуть ремиссии заболевания у части больных. Подавление цитокиновых механизмов воспалительной реакции чревато развитием нежелательных явлений, наиболее опасными из которых являются инфекции, злокачественные опухоли.

Среди 125 больных РА, получавших терапию инфликсимабом в ревматологическом отделении НМХЦ им. Н.И. Пирогова с 2003 по 2009 г., мы наблюдали у 1 пациента развитие онкологического заболевания — саркомы Капоши.

Саркома Капоши — злокачественная опухоль сосудистого происхождения, поражающая кожу, лимфатические узлы и практически все внутренние органы.

Заболевание впервые описано в 1872 г. венгерским дерматологом Морицем Капоши, работавшим в Университете Вены. В 1994 г. Юан Чанг и Патрик Мур из Колумбийского университета (Нью-Йорк, США) доказали этиологическую роль вируса герпеса человека (ВГЧ) 8-го типа в развитии саркомы Капоши [1]. Свое негативное действие ВГЧ 8-го типа проявляет только в случае стойкого снижения иммунитета у пациентов с низким уровнем CD4-клеток (<150 кл/мкл) и при высокой вирусной нагрузке (>10 000 копий/мл) [2]. По данным Американской ассоциации онкологов (2008), до эпидемии СПИДа саркома Капоши относилась к очень редким патологиям с частотой 2 наблюдения на 1 млн. человек в год. В начале 90-х годов XX в. отмечено увеличение частоты развития саркомы до 47 наблюдений, а с появлением препаратов для лечения СПИДа вновь произошло снижение заболеваемости до 7 наблюдений на 1 млн. человек в год.

В связи с особенностями патогенеза и различиями в клинической картине и лечении выделяют 4 типа саркомы Капоши: идиопатический (классический), эндемический (африканский), СПИД-ассоциированный (эпидемический) и иммуносупрессивный (ятрогенный).

Диагноз устанавливают на основании клинических данных, гистологического исследования пораженных участков кожи, слизистых оболочек и определения антител к ВГЧ 8-го типа.

Начало заболевания характеризуется появлением пятен или бляшек с четкими, неправильными контурами на коже стоп, голей, слизистых оболочках без субъективных ощущений. В последующем присоединяются зуд, жжение и ломота в области высыпаний, усиливающиеся в ночное время. Вовлечение в патологический процесс лимфатических узлов встречается редко и является неблагоприятным прогностическим признаком. Поражение внут-

ренних органов частое, но протекает бессимптомно и выявляется при аутопсии.

Приводим наше наблюдение.

Пациент К., 82 лет, поступил в августе 2009 г. в ревматологическое отделение НМХЦ им. Н.И. Пирогова с жалобами на высыпания на коже стоп, сопровождающиеся жжением, зудом и нарушением сна, боли в коленных, левом тазобедренном, лучезапястных, мелких суставах кистей.

Болен с 1996 г., когда появились боль и припухлость лучезапястных, затем коленных, мелких суставов кистей, продолжительная утренняя скованность и лихорадка, похудание, повышение СОЭ. Ревматоидный фактор (РФ) был положительным. По месту жительства диагностирован ревматоидный артрит, проводилась терапия НПВП.

В 2004 г. выявлен сахарный диабет 2-го типа, по поводу чего проводилась терапия диابتеном МВ 30 мг 2 раза в день, затем манилиом 3,5 мг 2 раза в день.

С октября 2006 г. в связи с высокой клинико-лабораторной активностью РА (СОЭ 60 мм/ч, полиартрит, продолжительная утренняя скованность, DAS 28 — 8,6) начата базисная терапия метотрексатом 10 мг в неделю и фолиевой кислотой 5 мг в неделю. С ноября 2006 г. к проводимой терапии добавлен инфликсимаб (ингибитор ФНО α) в дозе 5 мг/кг массы тела внутривенно капельно на изотоническом растворе натрия хлорида по схеме. Тогда же осматривался дерматологом в связи с жалобами на зуд кожи голей: рекомендована дерматоловая мазь. На фоне проводимой терапии достигнут регресс суставного синдрома, отсутствие лабораторной активности заболевания. С января 2007 г. доза инфликсимаба снижена до 3 мг/кг массы тела с увеличением интервала между инфузиями до 10—14 нед. В течение последнего года за 1—2 нед до очередного введения инфликсимаба отмечал нарастание болей в коленных, плечевых, лучезапястных, мелких суставах кистей, утреннюю скованность длительностью до 30 мин.

В январе 2009 г. обратил внимание на появление багровых пятен на коже внутренней поверхности стоп. Осмотрен дерматологом по месту жительства. Назначенная терапия различными мазями эффекта не давала. Весной 2009 г. констатировал увеличение в размерах пятен на стопах, которые приобрели темно-багровый цвет с синюшным оттенком, появились зуд и жжение в области высыпаний, в связи с чем ухудшился сон. Пациент самостоятельно принимал нурофен, пенталгин без заметного эффекта.

В мае 2009 г. нарастание лабораторной активности (СОЭ 78 мм/ч), декомпенсация сахарного диабета. Последнее введение инфликсимаба в дозе 200 мг в мае 2009 г. (всего 15 введений). Продолжена терапия метотрексатом 10 мг в неделю, фолиевой кислотой, начата инсулинотерапия (хумулин НПХ 14 ед. в сутки).

При плановой госпитализации в сентябре 2009 г. на внутренней поверхности стоп, больше слева, — сливающиеся темно-багровые пятна с синюшным оттенком неправильной формы (рис. 1). Периферических отеков нет. Лимфатические узлы, доступные пальпации, не увеличены. Припухания суставов нет. Умеренная деформация лучезапястных суставов с ограничением объема движений. Сила в кистях снижена до 20 кг, амиотрофия. Отведение в левом тазобедренном суставе ограничено до угла 30°, сгибание — до 90°, умеренная болезненность при ротации. Движения в других суставах в полном объеме. Пальпация по паравертебральным точкам в поясничном отделе позвоночника болезненна с обеих сторон. Над легкими дыхание везикулярное, хрипов нет. Печень и селезенка не пальпируются, перкуторно не увеличены.

В анализе крови снижение гемоглобина до 111 г/л, увеличение СОЭ до 65 мм/ч (по Вестергрену), лейкоцитарная формула не изменена. В биохимическом анализе крови снижение сывороточного железа до 6,9 мкмоль/л, СРБ 9 мг/л (норма до 6), циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) 144 ед. (норма — до 90), РФ — отрицательный. Маркеры вирусов гепатитов В, С, ВИЧ — отрицательные. Антитела к *Treponema pallidum*: иммуноферментный анализ (ИФА) — положительный, реакция пассивной гемагглютинации (РПГА), реакция микропреципитации (РМП) — отрицательные, что позволило расценить положительную реакцию на сифилис как неспецифическую. При УЗИ: диффузные изменения поджелудочной железы; расширение, уплотнение синусов обеих почек, больше слева; диффузные изменения, кальцинаты в предстательной железе; диффузные изменения щитовидной железы. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки: пневмосклероз, эмфизема легких. При гастроскопии — признаки хронического гастродуоденита.

Консультирован дерматологом, заподозрена саркома Капоши. Проведена биопсия кожи на стопе. При гистологическом исследовании пораженного участка множественные сливающиеся фокусы пролиферирующих фибробластоподобных клеток с крупными гиперхромными, четко очерченными ядрами, среди них множество сосудов капиллярного типа, с пролиферирующим эндотелием; скопление гемосидерина; по периферии описанных скоплений — мононуклеарный инфильтрат (рис. 2). Гистологическое исследование подтвердило ранее высказанное предположение о саркоме Капоши.



Рис. 1. На коже стопы багровые пятна неправильной формы с четкими контурами (сентябрь 2009 г.)

При исследовании крови выявлены антитела класса IgG ВГЧ 8-го типа.

Характер жалоб, картина высыпаний, данные гистологического исследования, наличие антител класса IgG ВГЧ 8-го типа позволили диагностировать саркому Капоши хронического течения, стадия пятна.

Для определения дальнейшей тактики ведения пациента в дифференциальном ряду рассматривались идиопатический и иммуносупрессивный варианты саркомы Капоши. С этой целью было проведено иммунологическое обследование. Установлен высокий уровень цитокинов крови: фактор некроза опухоли α (ФНО α) — 81,2 пг/мл (норма до 8,1) и интерлейкина 6 (ИЛ 6) — 51,3 пг/мл (норма <4,1). При исследовании клеточного иммунитета Т-хелперы CD3+CD4+ — 642 кл/мкл, что в пределах нормы (400–1400), при незначительном снижении индекса регуляции (отношения CD4+/CD8+) до 1,36 (норма 1,5–2,0). Компоненты комплемента C₃ — 1,2 г/л (0,9–1,8) и C₄ — 0,3 г/л (0,1–0,4), т. е. в пределах нормы. Полученные иммунологиче-

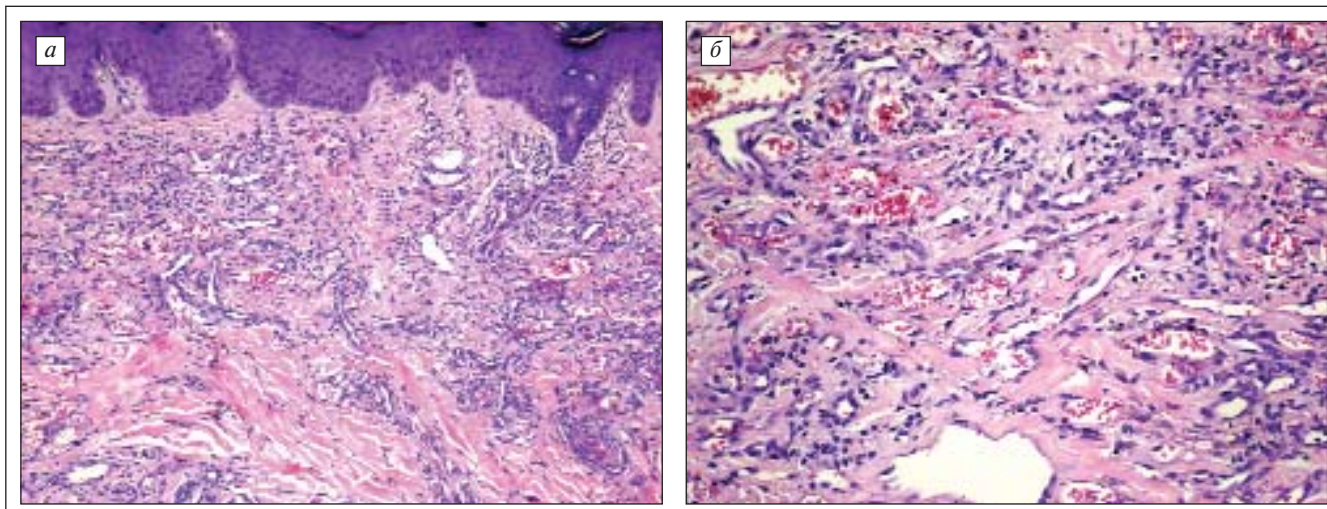


Рис. 2. Гистологическое исследование биоптата кожи.

Окраска гематоксилином и эозином. а — ув. 100, б — ув. 200. Объяснение в тексте



Рис. 3. Уменьшение инфильтрации, интенсивности окраски и размеров саркомы Капоши при терапии тоцилизумабом (март 2010 г.)

ские данные свидетельствовали о нарастании воспалительной активности ревматоидного артрита и об отсутствии тяжелой иммуносупрессии (подавления CD4+), которая могла быть причиной развития саркомы Капоши. Таким образом, был отвергнут иммуносупрессивный тип саркомы Капоши.

Несмотря на более чем 10-летний мировой опыт применения инфликсимаба при РА, в литературе имеются единичные сообщения о развитии саркомы Капоши у пациентов на фоне этой терапии [3, 4]. Причинную связь развития саркомы с терапией инфликсимабом в этих клинических наблюдениях авторы не установили. Мы в представленном наблюдении также не выявили явной взаимосвязи развития саркомы Капоши у пациента старческого возраста на длительной иммуносупрессивной терапии инфликсимабом в сочетании с метотрексатом.

Таким образом, у пациента диагностирован идиопатический тип саркомы Капоши. Учитывая этиологическую роль ВГЧ 8-го типа в развитии саркомы Капоши, проведена терапия вифероном (3 млн МЕ в свечах через день в течение 1 мес).

Нарастание артралгий суставного синдрома за 1–2 нед до очередного введения инфликсимаба, высокий уровень цитокинов крови (ФНО α и ИЛ 6), увеличение СОЭ (62 мм/ч), повышение ЦИК до 144 ед. свидетельствовали о снижении эффективности инфликсимаба, основной механизм действия которого направлен на нейтрализацию свободной и связанной с клеточной мембраной формы ФНО α , а также ингибирование активации рецепторов ФНО α до и после их связывания с этим цитокином.

Доказанная патогенетическая роль ИЛ 6 в развитии как РА, так и саркомы Капоши позволила считать «препаратом выбора» другой биологический препарат — тоцилизумаб (блокатор рецепторов ИЛ 6). Препарат назначен в дозе 8 мг/кг массы тела внутривенно капельно каждые 4 нед. После первого введения препарата отмечались короткий эпизод миалгий, усиление болей в суставах, учащенное мочеиспускание. Данные явления купировались самостоятельно через несколько часов. Последующие введения (четыре) тоцилизумаба в той же дозе — без побочных явлений. Уже после первого введения препарата стойко купированы артралгии, нет утренней скованности. Пациент перестал пользоваться тростью. Лабораторная активность снизилась: СОЭ 16 мм/ч, СРБ 0 мг/мл, ЦИК 4,7 Ед, РФ 5,9 МЕ/мл, ФНО α 24,2 пг/мл, ИЛ 6 37,2 пг/мл. Окраска пятен на внутренней поверхности стоп стала бледнее, уменьшилась их плотность (рис. 3), зуд и жжение, нормализовался сон.

Таким образом, после первоначального хорошего клинического и лабораторного эффекта от применения инфликсимаба в последующем стали нарастать проявления воспалительной активности РА. 10-кратное увеличение уровня ФНО α в сыворотке крови перед очередным введением инфликсимаба подтверждало снижение его эффективности. Перевод пациента на терапию ингибитором рецепторов ИЛ 6 тоцилизумабом позволил не только добиться устранения воспалительной активности РА, но и замедлить прогрессирование кожных проявлений саркомы Капоши.

ЛИТЕРАТУРА

1. Moore P.S., Chang Y. Detection of herpesvirus-like DNA sequences in Kaposi's sarcoma in patients with and without HIV infection. N Engl J Med 1994;332(18):1181–5.
2. Maurer T., Ponte M., Leslie K. HIV-associated

- ated Kaposi's with a high CD4 count and a low viral load. N Engl J Med 2007;357:1352–3.
3. Cohen C.D. Kaposi's sarcoma associated with tumor necrosis factor alpha neutralizing therapy. Ann Reum Dis 2003;62(7):684.

4. Hoffman G.S., Cid M.C., Rendt-Zagar K.E. et al. Infliximab for maintenance of glucocorticosteroid-induced remission of giant cell arteritis. A randomized trial. Ann Internal Med 2007;146(9):621–30.

Поступила 17.05.10

И.Б. Виноградова, Г.А. Хамидуллина, А.В. Хамидов
ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница, Ульяновск

СЛУЧАЙ КОНСТРИКТИВНОГО ПЕРИКАРДИТА У БОЛЬНОГО РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Контакты: Ирина Борисовна Виноградова kazvin@yandex.ru
Contact: Irina Borisovna Vinogradova kazvin@yandex.ru

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся развитием хронического эрозивного артрита и системным воспалительным поражением внутренних ор-

ганов. Клинические признаки поражения сердца при РА, как правило, выражены незначительно, однако по данным аутопсии встречаются в 50 – 60% случаев [1]. Патология сердца при РА включает перикардит, эндокардит, по-