

30. Takeuchi T., Misaki A., Liang S.B., Tachibana A., Hayashi N., Sonobe H., Ohtsuki Y. Expression of T-cadherin (CDH13, H-cadherin) in human brain and its characteristics as a negative growth regulator of epidermal growth factor in neuroblastoma cells. *J. Neurochem.* 2000; 74(4): 1489—97.
31. Huang Z.Y., Wu Y., Hedrick N., Gutmann D.H. T-cadherin-mediated cell growth regulation involves G<sub>1</sub> phase arrest and requires p21 (CIP1/WAF1) expression. *Mol. Cell. Biol.* 2003; 23(2): 566—78.
32. Folkman J. The role of angiogenesis in tumor growth. *Sem. Cancer Biol.* 1992; 3(2): 65—71.
33. Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other diseases. *Nature Med.* 1995; 1(1): 27—31.
34. Holmgren L., O'Reilly M.S., Folkman J. Dormancy of micrometastases: balanced proliferation and apoptosis in the presence of angiogenesis suppression. *Nature Med.* 1995; 1(2): 149—53.
35. Parangi S.B., O'Reilly M., Christofori G., Holmgren L., Grossfeld J., Folkman J., Hanahan D. Antiangiogenic therapy of transgenic mice impairs de novo tumor growth. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1996; 93(5): 2002—7.
36. Risau W. Mechanisms of angiogenesis. *Nature.* 1997; 386(6626): 671—4.
37. Chaplin D.J., Pettit G.R., Hill S.A. Anti-vascular approaches to solid tumour therapy: evaluation of combretastatin A4 phosphate. *Anticancer Res.* 1999; 19(1A): 189—95.
38. Chaplin D.J., Pettit G.R., Parkins C.S., Hill S.A. Anti-vascular approaches to solid tumour therapy: evaluation of tubulin binding agents. *Br. J. Cancer.* 1996; 27(Suppl): S86—S88.
39. Hasan J., Byers R., Jayson G.C. Intra-tumoural microvessel density in human solid tumours. *Br. J. Cancer.* 2002; 86(10): 1566—77.
40. Sasano H., Ohashi Y., Suzuki T., Nagura H. Vascularity in human adrenal cortex. *Mod. Pathol.* 1998; 11(4): 329—33.
41. Folkman J. Tumor angiogenesis: from bench to bedside. In: Marmé Dieter, Fusenig Norbert, eds. *Tumor angiogenesis. Basic mechanisms and cancer therapy.* Berlin; Heidelberg: Springer; 2008: 3—28.
42. Offerken B.V., Borre M., Sørensen F.B., Overgaard J. Comparison of methods of microvascular staining and quantification in prostate carcinoma: relevance to prognosis. *APMIS.* 2002; 110(2): 177—85.
43. Rubin M.A., Buyyounouski M., Bagiella E., Sharir S., Neugut A., Benson M., et al. Microvessel density in prostate cancer: lack of correlation with tumor grade, pathologic stage, and clinical outcome. *Urology.* 1999; 53(3): 542—7.
44. Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nat. Med.* 2000; 6(4): 389—95.
45. Jain R.K., Carmeliet P.F. Vessels of death or life. *Sci. Am.* 2001; 285(6): 38—45.
46. Ivanov D., Philippova M., Antropova J., Gubaeva F., Iljinskaya O., Tararak E., et al. Expression of cell adhesion molecule T-cadherin in the human vasculature. *Histochem. Cell Biol.* 2001; 115(3): 231—42.
47. Wyder L., Vitaliti A., Schneider H., Hebbard L.W., Moritz D.R., Wittmer M., et al. Increased expression of H/T-cadherin in tumor-penetrating blood vessels. *Cancer Res.* 2000; 60(17): 4682—8.
48. Hebbard L.W., Garlatti M., Young L.J., Cardiff R.D., Oshima R.G., Ranscht B. T-cadherin supports angiogenesis and adiponectin association with the vasculature in a mouse mammary tumor model. *Cancer Res.* 2008; 68(5): 1407—16.
49. Adachi Y., Takeuchi T., Sonobe H., Ohtsuki Y. An adiponectin receptor, T-cadherin, was selectively expressed in intratumoral capillary endothelial cells in hepatocellular carcinoma: possible cross talk between T-cadherin and FGF-2 pathways. *Virchows Arch.* 2006; 448(3): 311—8.
50. Ghosh S., Joshi M.B., Ivanov D., Feder-Mengus C., Spagnoli G.C., Martin I., et al. Use of multicellular tumor spheroids to dissect endothelial cell-tumor cell interactions: a role for T-cadherin in tumor angiogenesis. *FEBS Lett.* 2007; 581(23): 4523—8.
51. Buechner S.A., Philippova M., Erne P., Mathys T., Resink T.J. High T-cadherin expression is a feature of basal cell carcinoma. *Br. J. Dermatol.* 2009; 161(1): 199—202. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09195.x.
52. Ivanov D., Philippova M., Allenspach R., Erne P., Resink T. T-cadherin upregulation correlates with cell-cycle progression and promotes proliferation of vascular cells. *Cardiovasc. Res.* 2004; 64(1): 132—43.

Поступила 29.06.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.5-007.23-036.17-02:615.275.2]-085.37

## Трансляционная клеточная иммунотерапия в лечении саркомы Капоши у реципиента почечного трансплантата

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

<sup>1</sup>Отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (руководитель — проф. В.А. Молочков); <sup>2</sup>отделение экстракорпоральной гемокоррекции и детоксикации ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (руководитель — проф. А.А. Фомин); <sup>3</sup>хирургическое отделение трансплантологии и диализа ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (руководитель — проф. А.В. Вагазин)

Представлен случай успешного применения трансляционной клеточной иммунотерапии у больного саркомой Капоши, развившейся через 7 мес после трансплантации почки.

Ключевые слова: саркома Капоши, трансляционная клеточная иммунотерапия, трансплантация почки

Сведения об авторах:

Карташова Мария Геннадиевна — канд. мед. наук, науч. сотр. (maha.ka@mail.ru); Кильдюшевский Александр Вадимович — д-р мед. наук, проф., ведущий науч. сотр. (kildushev@yandex.ru); Федулкина Вероника Андреевна — мл. науч. сотр.

## TRANSLATION CELLULAR IMMUNOTHERAPY IN THE TREATMENT OF IDIOPATHIC AND IMMUNOSUPPRESSIVE KAPOSI'S SARCOMA

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

*Translation cellular immunotherapy was carried out in 20 patients with Kaposi's sarcoma, The immune status of patients was evaluated before and after therapy. The clinical picture and periods of remission indicated the efficiency of therapy.*

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

Саркома Капоши (СК) — многоочаговая злокачественная опухоль, развивающаяся из эндотелия кровеносных и лимфатических сосудов, главным образом дермы. Выделяют идиопатический, иммуносупрессивный (ятрогенная), эндемичный и СПИД-ассоциированный типы СК.

Ятрогенная СК вызвана иммуносупрессивной терапией при хронических системных заболеваниях, после пересадки органов и тканей. Этиологическим агентом иммуносупрессивного типа СК, как и при других типах этого заболевания, является вирус герпеса человека 8-го типа (HHV-8) [1]. При обследовании 84 реципиентов почечного аллотрансплантата без клинических проявлений СК вирусспецифические антитела выявили у 9 (10,71%) больных. При этом в сроки наблюдения от 1,5 до 6 лет у 2 из 9 серопозитивных пациентов развилась СК (на 3-й и 8-й месяц) [2].

После трансплантации для предотвращения отторжения трансплантата применяют медикаментозную иммуносупрессивную терапию. Это приводит к повышению риска развития СК от 400 до 500 раз больше, чем в общей популяции. В среднем СК после трансплантации развивается в сроки от 6,5 до 21,1 мес. По данным регистра Денверского центра, доля СК в общей структуре опухолей, развившихся у реципиентов почечного трансплантата, составляет 3,2%, а по данным госпиталя Йоханнесбурга, — 6% [3, 4]. В МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского за 15 лет зарегистрировано 15 случаев развития СК. Она оказалась наиболее частой злокачественной опухолью после трансплантации почки.

При устранении иммуносупрессии в 24—80% случаев СК полностью регрессирует, однако это может привести к потере функции трансплантата и его отторжению.

Это послужило основанием для применения нами трансляционной клеточной иммунотерапии (ТКИ) без изменения плановой иммуносупрессии. ТКИ зарекомендовала себя как наиболее успешный иммунотерапевтический метод лечения [5]. В его ос-

нове лежит воздействие активированных УФ-светом молекул псоралена (8-МОП) на лимфоциты крови. Этот метод применяют при пересадке органов и тканей [6], в случае развития реакции «трансплантат против хозяина» [7], при аутоиммунных заболеваниях [8, 9] и СПИД-ассоциированной СК [10].

Приводим наше наблюдение.

Больной К., 54 лет, поступил в отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского 14.06.11 с жалобами на высыпания на коже туловища, конечностях. В сентябре 2010 г. в связи с нарастающей хронической почечной недостаточностью больному произведена трансплантация почки. После пересадки назначена иммуносупрессивная терапия (програф 8 мг, майсепт 500 мг, преднизолон 40 мг). В апреле 2011 г. (через 7 мес после трансплантации) на коже левого плеча появился узелок вишневого цвета, за 2 мес патологический процесс распространился на кожу нижних конечностей, туловище. При поступлении общее состояние удовлетворительное, в легких дыхание везикулярное, тоны сердца ритмичные, пульс 76 ударов в 1 мин, артериальное давление 130/80 мм рт. ст., живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах.

При осмотре в области верхних конечностей (предплечье, нижняя треть плеча), нижних конечностей (бедро) рассеянные единичные полушаровидные папулы размером от 0,8 до 1 см в диаметре, с четкими границами, цветом от темно-бурого до фиолетового, с гладкой поверхностью, местами сливаются в бляшки до 2 см; на боковой поверхности туловища справа два папулезных элемента до 0,8 см в диаметре, буро-розового цвета, полушаровидные, с четкими границами, гладкой поверхностью (рис. 1—3). Слизистые свободны от высыпаний. Периферические лимфатические узлы не увеличены.

Результаты лабораторных исследований. Общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови в пределах нормы; проба Реберга — повышение содержания креатинина сыворотки до 130 мкмоль/л (норма 53—97 мкмоль/л); функция почечного аллотрансплантата при этом была удовлетворительной: диурез до 2000 мл в сутки, креатинин в моче 8 ммоль/л, клубочковая фильтрация 83,6 мл/мин. Обследование на HHV-8: anti-HHV-8 IgG положительный.

Иммунограмма: CD4<sup>+</sup> (Тх) 33,8%, CD8<sup>+</sup> (Тс) 33,2%, CD25<sup>+</sup> (α-цепь рецептора интерлейкина-2) 25,9%, CD16<sup>+</sup> (НК-клетки) 29,4; CD11b<sup>+</sup> (интегриновая молекула адгезии) 47,5%, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> (иммунорегуляторный индекс — ИРИ) 1,0.

Высокий уровень экспрессии CD25 и CD16 у больного указывает на повышенную пролиферацию, дифференцировку, антителиобразование и цитотоксичность, а низкий иммунорегуляторный индекс — на наличие иммунодефицитного состояния. Повышенная экспрессия интегриновой молекулы адгезии CD11b свидетельствует о потенциальной возможности трансэндотелиальной миграции эффекторных лимфоцитов и макрофагов, создавая в этой зоне очаг воспалительного процесса.

Гистологическое исследование с патологического очага: саркома Капоши, пятнисто-инфильтративная стадия.

На ультразвуковом исследовании органов брюшной полости данных за очаговое поражение паренхиматозных органов не выявили.

На основании анамнестических данных, клинической картины и результатов гистологического исследования больному был установлен диагноз саркома Капоши, иммуносупрессивный тип.

Лечение: провели 3 сеанса ТКИ; наружно применяли мазь элоком и компрессы с 30% димексидом 2 раза в день.

Методику ТКИ осуществляли следующим образом: за 1,5—2 ч до процедуры больной принимал



Рис. 1. Больной К. Бляшка на правом предплечье. а — до лечения; б — после лечения.



Рис. 2. Тот же больной. Папулезный элемент саркомы Капоши на задней поверхности левого бедра.

*a* — до лечения; *б* — после лечения

фотосенсибилизатор аммифурин в дозе 0,6 мг на 1 кг массы тела. Затем из 2000 мл крови выделяли моноклеарные клетки в прерывисто-поточном режиме на клеточном сепараторе Neamonetics MCS-2 (США). Выделенные клетки ресуспендировали в 0,9% растворе NaCl, доводя до 100 мл. После этого подвергли облучению УФ-светом А ( $\lambda$  320—400 нм) в проточном режиме. Общее время облучения 90 мин. После облучения в клеточную суспензию добавляли 200 мл питательного буферного раствора для длительного хранения тромбоцитов. При постоянном перемешивании в тромбомиксере инкубировали в течение 18—20 ч при температуре 37°C. По истечении этого срока клеточную взвесь реинфузировали больному.

В результате лечения уменьшилась интенсивность окраски элементов, папулы уменьшились с 1 см до 0,6 см в диаметре, бляшки упустились.

Через 7 дней после проведения ТКИ провели повторную оценку иммунного статуса. Выявили снижение экспрессии CD25 до 18% и повышение ИРИ до 1,8 за счет снижения содержания цитолитических Т-лимфоцитов и повышения концентрации хелперной субпопуляции. Благоприятным фактором считаем снижение экспрессии интегриновой молекулы CD11b до 32,2%, что выражается в уменьшении трансэндотелиальной миграции моноклеарных клеток.

Через 1 мес после лечения отметили дальнейший регресс элементов. На месте некоторых из них остались гиперпигментированные пятна. Новых элементов нет. Через 8 мес после лечения папулы и бляшки регрессировали полностью, оставив после себя пигментацию. В сроки наблюдения до 12 мес рецидива заболевания не наблюдали.

Таким образом, метод ТКИ в лечении больного СК, развившейся после трансплантации почки, свидетельствует о его высокой клинической эффективности. При помощи этой методики удалось снизить активность клеточного и гуморального иммунного ответа, а также восстановить процессы иммунологического контроля за опухолевой пролиферацией со стороны хелперных Т-лимфоцитов. Возможно, что в основе данного метода лечения лежат механизмы индукции тканевой толерантности, которые реализуются через молекулы коактивации на антигенпрезентирующих



Рис. 3. Тот же больной. Папулезный элемент саркомы Капоши в области правой лопатки.

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

дендритных клетках с их лигандами на непраймированных Т-лимфоцитах. Дальнейшие исследования в изучении рецепторно-лигандных взаимоотношений при ТКИ у больных СК и аллогенной почечной трансплантацией помогут раскрыть и объяснить механизмы благоприятного действия этого метода лечения при опухолевой трансформации и синдроме острого отторжения аллогенного трансплантата.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Levy J.A. A new human herpesvirus: KSHV or HHV8? *Lancet*. 1995; 346(8978): 786.
2. Молочков А.В., Казанцева И.А., Гурцевич В.Э. Саркома Капоши. М.: БИНОМ; 2000.
3. Schwartz R.A., Micali G., Nasca M.R., Scuderi L. Kaposi sarcoma: a continuing conundrum. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008; 59(2): 179—96.
4. Vowels B.R., Cassin M., Boufal M.H., Walsh L.J., Rook A.H. Extracorporeal photochemotherapy induces the production of tumor necrosis factor-alpha by monocytes: implications for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma and systemic sclerosis. *J. Invest. Dermatol.* 1992; 98(5): 686—92.
5. Молочков В.А., Молочков А.В., Кильдюшевский А.В., Малиновская В.В., Карташова М.Г. Комплексное лечение идиопатического типа саркомы Капоши фотоферезом и интерфероном. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2008; 1: 6—11.
6. Barr M.L., Meiser B.M., Eisen H.J., Roberts R.F., Livi U., Dall'Amico R., et al. Photopheresis for the prevention of rejection in cardiac transplantation. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339(24): 1744—51.
7. Greinix H.T., Volc-Platzer B., Rabitsch W., Gmeinhardt B., Guevara-Pineda C., Kalhs P., et al. Successful use of extracorporeal photochemotherapy in the treatment of severe acute and chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 1998; 92(9): 3098—104.
8. Knobler R.M., Graninger W., Lindmaier A., Trautinger F., Smolen J.S. Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of systemic lupus erythematosus. A pilot study. *Arthritis Rheum.* 1992; 35(3): 319—24.
9. Rook A.H., Jegasothy B.V., Heald P., Nahass G.T., Ditre C., Witmer W.K., et al. Extracorporeal photochemotherapy for drug-resistant pemphigus vulgaris. *Ann. Intern. Med.* 1990; 112(4): 303—5.
10. Bisaccia E., Berger C., DiSpaltro F.X., Klainer A.S. Extracorporeal photopheresis in the treatment of AIDS-related complex: extended trial. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 1993; 6(4): 386—92.

Поступила 06.07.12