

# Случай одномоментного возникновения саркомы Капоши у близких родственников с синдромом Альпорта в раннем посттрансплантационном периоде

Наблюдение из практики

**М.И. Крылова<sup>1</sup>, Е.Н. Унарова<sup>2</sup>, А.В. Николаев<sup>2</sup>, С.П. Шестакова<sup>2</sup>,  
Ж.Г. Николаева<sup>2</sup>, У.С. Портнягина<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Кафедра госпитальной терапии, профессиональных болезней и клинической фармакологии ФГАОУ ВПО Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова, 677000, ул. Белинского 58, Якутск, Россия

<sup>2</sup> Отделение хронического гемодиализа и нефрологии ГБУ РС(Я) «РБН<sup>№1</sup>-НЦМ», 677000, Сергеляхское шоссе 4, Якутск, Россия

## The case of Kaposi`s sarcoma in family members with Alport syndrome after renal transplantation

Case report

**M.I. Krylova<sup>1</sup>, E.N. Unarova<sup>2</sup>, A.V. Nikolaev<sup>2</sup>, S.P. Shestakova<sup>2</sup>, J.G. Nikolaeva<sup>2</sup>, U.S. Portnyagina<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Ammosov North-Eastern Federal University, 58 Belinsky str. Yakutsk, Russian Federation

<sup>2</sup> National center of medicine, Hemodialysis and nephrology department, 4 Sergelyachskoe sh., Yakutsk, Russian Federation

*Ключевые слова:* синдром Альпорта, саркома Капоши, трансплантация почки, иммуносупрессивная терапия, эверолимус

### Резюме

Синдром Альпорта клинически характеризуется развитием почечной недостаточности в сочетании с патологией слуха и зрения. Саркома Капоши является одним из самых частых новообразований у пациентов после трансплантации почки. К факторам, ассоциирующимся с высоким риском злокачественных новообразований у реципиентов почечного трансплантата, относят влияние иммуносупрессивной терапии, генетическую предрасположенность и наличие вирусных инфекций, в частности, большую роль в настоящее время отводят вирусу герпеса человека 8 типа. Приводится клиническое наблюдение одномоментного выявления и лечения саркомы Капоши у матери и сына с синдромом Альпорта в раннем посттрансплантационном периоде. Проведена противоопухолевая химиотерапия доксорубицином и выполнена конверсия с микофенолата мофетила на ингибитор пролиферативного сигнала (ИПС) эверолимус. В настоящее время данные пациенты находятся под наблюдением более двух лет без возврата проявлений опухоли и со стабильной функцией трансплантата. Эверолимус – ингибитор мишени рапамицина млекопитающих (mTOR) – сигнального пути клеточной пролиферации, обладающий антипролиферативной и противоопухолевой активностью. Данные эффекты препарата используются в лечении пациентов с иммунной формой саркомы Капоши после трансплантации почки.

### Abstract

Alport syndrome is a rare genetic disease characterized by progressive CKD and abnormalities of the hearing and vision. It is also known, that Kaposi`s sarcoma is one of the most common neoplasia in patients after kidney transplantation. The use of immunosuppressant drugs, genetic predisposition and

*Адрес для переписки:* Крылова Мария Ивановна  
E-mail: maria\_krylova@mail.ru

viral infection (human herpesvirus-8) is also associated with post-transplant malignancy. We report a case of simultaneous occurrence and treatment of Kaposi's sarcoma in mother and son with Alport syndrome in the early post-transplant period. Chemotherapy with doxorubicin and conversion to everolimus was used. Our patients have been followed up for two years without any recurrence and with well functioning graft. Everolimus is an immunosuppressive agents, it is an inhibitor of the mammalian target of rapamycin (mTOR) that have specific antiproliferative effects. This observation reflects current interest in the role of mTOR inhibitors in the management of post-transplant tumors – Kaposi's sarcoma.

**Key words:** *Alport syndrome, Kaposi's sarcoma, renal transplantation, immunosuppressive therapy, everolimus*

Поражение почек при синдроме Альпорта (СА) носит наследственный характер и представляет собой генетически детерминированную гломерулопатию, в основе которой лежит мутация генов, кодирующих коллаген IV типа базальных мембран. Клинически СА проявляется гематурией и/или протеинурией, прогрессирующим снижением почечных функций, что всегда сочетается с патологией слуха и зрения. L. Menlove и соавт. [4] сообщили об идентификации гена на длинном плече X-хромосомы в зоне 21-22q, ответственного за развитие данного синдрома. В дальнейшем выяснилось, что заболевание генетически гетерогенно. Это проявляется, прежде всего, в том, что мутация может произойти в нескольких генах. Так, при мутации в гене COL4A5, локализованном в X-хромосоме, развивается классический СА с нарушением зрения и тугоухостью. Этой формой заболевания страдают около 80% всех больных наследственным нефритом [4, 17].

Актуальность вопроса о генетически опосредованных заболеваниях почек обусловлена особенностями «запрограммированного» развития почечной недостаточности и отсутствия методов лечения, способных предотвратить прогрессирующее нарушение функции почек.

Послеоперационные осложнения у реципиентов при трансплантации почки являются распространенной проблемой и включают не только опосредованные иммунным ответом реакции отторжения, но и такие грозные осложнения, как злокачественные новообразования. К факторам, ассоциирующимся высоким риском злокачественных новообразований у реципиентов почечного трансплантата относят влияние иммуносупрессивной терапии, генетическую предрасположенность и вирусные инфекции.

Саркома Капоши (СК) представляет собой злокачественное опухолевое многоочаговое заболевание сосудистого генеза с преимущественным поражением кожи, лимфатических узлов и внутренних органов. СК является новообразованием эндотелиальной природы, ассоциированным с вирусом герпеса 8 типа. Клинические проявления СК представляют собой пятна, узелки или опухолевидные элементы: инфильтративные бляшки различных размеров и формы с папилломатозными разрастаниями. Гистологически СК характеризуется беспорядочным новообразованием сосудов и пролиферацией веретенообразных клеток. Заболевание диагностируется в большинстве

случаев на поздних стадиях, что связано, как правило, с поздним обращением к врачу [3].

До начала эпидемии ВИЧ-инфекции СК была редким онкологическим заболеванием [1, 3], и в настоящее время ее частота среди других злокачественных опухолей составляет менее 1%. Однако с развитием трансплантологии, СК стала выявляться и у реципиентов солидных органов. Частота СК после трансплантации почки (ТП) вариабельна и составляет от 0,4 до 5,3%, при этом риск ее развития у реципиентов в 500 раз выше, чем в общей популяции [1, 9, 20, 27]. В среднем, сроки развития опухоли после трансплантации почки составляют 23 мес [1, 24].

В зависимости от фактора, связанного с возникновением новообразования, выделяют 4 клинических типа СК [1, 3, 23]: классический (идиопатический), африканский (эндемический), СПИД-ассоциированный (эпидемический) и иммуносупрессивный (ятрогенный, возникающий при проведении иммуносупрессивной терапии (ИСТ) цитостатиками и иммунодепрессантами по поводу различных заболеваний, после пересадки внутренних органов, чаще почек). Иммуносупрессивный тип СК отличается тем, что при полной отмене или снижении доз иммуносупрессии отмечается ее полная ремиссия, включая и более агрессивные висцеральные формы [1, 25].

В настоящее время известно, что к развитию СК имеют прямое отношение этиологические факторы, связанные с иммуносупрессией, прежде всего вирусы [5, 11, 18, 20]. Процесс клеточного разрушения вследствие цитопатического эффекта вирусной инфекции может стать триггером неопластической трансформации регенерирующих тканей [25]. Семейство вирусов герпеса, таких как вирус Эпштейна-Барр (ЭБВ), цитомегаловирус (ЦМВ), вирус *Herpes simplex* первого и второго типа, вирус Т-клеточного лейкоза человека ранее связывали с этиологией СК [1, 7]. Новый этап в понимании роли вирусов в развитии СК наступил в 1994 г., когда Chang et al. сообщили о вирусной природе СК и выявлении ДНК нового вируса герпеса человека 8 типа (HHV-8) у больных с данным заболеванием и назвали герпесвирусом, ассоциированным с саркомой Капоши (KSHV) [12]. В многочисленных исследованиях была выявлена связь СК с инфицированием HHV-8. Например, ДНК вируса обнаруживалась у большинства реципиентов после ТП как в кожных, так и в висцеральных элементах СК, но не была выявлена в биоптатах здо-

ровой кожи. Также выявлено, что ДНК вируса определялась в ткани СК в острой стадии заболевания, а после достижения ремиссии повторные биоптаты в тех же участках кожи были ПЦР-негативны [1, 12, 14, 22, 26]. Так, в исследовании Cattani P. et al., у 23% серопозитивных по HHV-8 развилась СК в посттрансплантационном периоде, тогда как лишь у 0,7% серонегативных пациентов в посттрансплантационном периоде возникла СК. В настоящее время известно, что KSHV является причиной не только СК, но и первичной лимфомы и болезни Кастанелана.

Учитывая, что не у всех HHV-8 позитивных людей развивается СК, определено, в развитии СК могут играть роль и генетические факторы. Показана связь HLA DR5, A1 и A5 как с классической, так и с ВИЧ-ассоциированной формой СК, а среди реципиентов почечных трансплантатов с СК HLA A2 встречается достоверно чаще, чем в контрольной популяции [27]. Более того, имеются сведения о высокой связи развития СК у людей, имеющих ассоциации полиморфизмов гена интерлейкина-6, интерлейкина-13, и связь с активацией по внутриклеточному сигнальному пути, определяющих метаболизм опухолевых клеток, основными компонентами которого являются ферменты, такие как AKt (серин/треониновая протеинкиназа), m-TOR (протеинкиназный белковый комплекс – mammalian target of rapamycin) [22].

Высокая встречаемость саркомы Капоши среди трансплантированных пациентов, по мнению некоторых авторов, зависит от географического распределения человеческого вируса герпеса 8 типа, так например, в западных странах, таких как США, встречаемость составляет около 0,5% популяции, тогда как в Саудовской Аравии до 5,3% [9, 14, 21, 23].

Под нашим наблюдением находится семья З., где у пробанда и ее сына имеет место терминальная стадия хронической болезни почек в исходе СА (табл. 1). Заместительная почечная терапия в обоих случаях начата с аллотрансплантации родственной почки. В семье имеет место ранний случай смерти от уремии – первый сын пробанда умер в возрасте 5 лет, дочь пробанда имеет СА без признаков хронической почечной недостаточности. Генетическое исследование не проводилось.

**Из анамнеза болезни матери:** женщина, 1963 г.р. поступила на обследование и лечение в отделение хронического гемодиализа и нефрологии в марте 2013 г. с впервые выявленной терминальной стадией ХПН. Со слов пациентки, в детстве лечилась с диагнозом пиелонефрит. Имела 4 беременности, благополучно завершившиеся родами. Во всех случаях беременность сопровождалась протеинурией и артериальной гипертензией. По этому поводу после родов никогда не обследовалась. Стойкое повышение артериального давления отмечает в течение последних 8 лет. Антигипертензивная терапия проводилась

эпизодически. В 2009 г. на фоне гипертонического криза перенесла острое нарушение мозгового кровообращения. С 2012 г. стала отмечать снижение слуха. В марте 2013 года в возрасте 49 лет при обследовании у сурдолога впервые обнаружено повышение креатинина до 650 мкмоль/л. Обследована, диагностирована хроническая почечная недостаточность в терминальной стадии в рамках СА. 07.05.2013 года выполнена пересадка почки от родственного донора (родной брат). Функция трансплантата немедленная. Индукционная терапия включала: интраоперационное введение метилпреднизолона 500 мг в/в, симулект 20 мг в/в (и 20 мг на 4 сутки), циклоспорин А (ЦсА) (сандиммун неорал) в день операции 1 мг/ч. Со второго дня ЦсА 280 мг/сут, микофенолата мофетил (ММФ) 2 г/сут, метипред 16 мг/сут. После исследования концентрации ЦсА (табл. 1) доза препарата была уменьшена до 140 мг/сут, ММФ остался в прежнем объеме – 2 г/сут, доза преднизолона была снижена до 12 мг/сут. Противовирусная терапия проводилась с учетом выявленных антител класса IgG ЦМВ методом ИФА препаратом – валганцикло-вир 900 мг/сут, всего в течение 3 мес. На момент выписки: уровень креатинина сыворотки составлял 76 мкмоль/л, холестерин сыворотки – 6,8 ммоль/л, суточная протеинурия – 120 мг/сут. Через 1 месяц после выписки больная была вновь госпитализирована в связи с развившимся пиелонефритом трансплантата (боли в области трансплантата почки, в посевах мочи – *E. coli*), проведена антибактериальная терапия. В августе 2013 г. (через 3 месяца после пересадки почки) во время очередной госпитализации, связанной с рецидивом пиелонефрита трансплантата, у больной при осмотре кожи в области груди, мочки левого уха, на предплечьях выявлены плотные бордовые пятна небольшого размера до 1 см, появившиеся в течение последних 2 недель (концентрации ЦсА и поддерживающая ИСТ на момент выявления СК представлена в табл. 1). Осмотрена онкологом, взята биопсия кожного покрова из образования – подтвержден диагноз СК, иммунная форма. С учетом быстрого распространения опухолевых образований на коже (пятна приобрели бурую окраску, на мочке левого уха образование увеличилось до 4 см) была проведена химиотерапия доксорубицином в дозе 50 мг (3 курса), и с целью достижения антипролиферативного эффекта выполнена конверсия иммуносупрессивных препаратов – доза ЦсА снижена со 140 до 80 мг/сут, снижен метипред с 12 до 4 мг/сут, проведена отмена ММФ и назначен препарат **эверолимус** (Сертикан, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland) 1,5 мг/сут. Концентрация эверолимуса в крови – 5,1 нг/мл. В результате проведенной терапии в течение ближайшего месяца размеры образований на теле уменьшились, стали мягче и бледнее. Новых образований не выявлено. Через 20 мес. после начала терапии наблюдается стойкая ремиссия опухоли. Уровень креатинина сыворотки 83,9 мкмоль/л, холестерин 6,6 ммоль/л, протеину-

Таблица 1

## Клинические данные пациентов

Показатели	Мать	Сын
Возраст (лет)	49	24
Дата трансплантации	07.05.2013	10.04.2013
Срок после ТП (мес) к моменту выявления СК	3	4
Фенотип HLA:		
A	01(33)	01(33)
B	57(58)	57(58)
DRB1	04(13)	04(13)
DRB	3(4)	3(4)
Вирус простого герпеса 8 тип в сыворотке (метод ИФА)	отрицательно	отрицательно
Вирус простого герпеса 1, 2 типа (метод ИФА)	положительно	положительно
Вирус Эпштейна-Барр (метод ИФА)	положительно	положительно
Цитомегаловирус (метод ИФА) IgM/IgG	отрицательно/положительно	отрицательно/положительно
Индукционная иммуносупрессия	Метипред 500 мг, Симулект 20 мг/сут (1й и 4й день), ЦсА 1 мг/ч (со 2го дня 280 мг/сут, ММФ 2 г/сут, Метипред 16 мг/сут)	Метипред 500 мг, Симулект 20 мг/сут (1й и 4й день), ЦсА 0,8 мг/ч (со 2го дня 280 мг/сут, ММФ 2 г/сут, Метипред 16 мг/сут)
Поддерживающая иммуносупрессия после выписки из стационара по поводу пересадки почки	ЦсА 140 мг/сут, ММФ 2 г/сут, Метипред 16 мг/сут	ЦсА 280 мг/сут, ММФ 2 г/сут, Метипред 16 мг/сут
Профилактическая противовирусная терапия	Вальцит 900 мг/сут в течение 3 мес после трансплантации	Вальцит 900 мг/сут в течение 2 мес после трансплантации
Концентрация циклоспорина после трансплантации почки по кривой AUC (нг/мл)	7670,29 (10.06.13) 4373,36 (20.06.13)	4718 (16.05.13) 2778,21 (23.05.13)
Поддерживающая иммуносупрессия в период диагностики СК	Циклоспорин А 140 мг/сут, Микофенолата мофетил 2 г/сут, Метипред 12 мг/сут	Циклоспорин А 150 мг/сут, Микофенолата мофетил 2 г/сут, Метипред 12 мг/сут
Иммуносупрессивная терапия после диагностики СК	ЦсА 80 мг/сут, Эверолимус 1,5 мг/сут, Метипред 4 мг/сут	ЦсА 100 мг/сут, Эверолимус 2,5 мг/сут, Метипред 4 мг/сут
Противоопухолевая химиотерапия	Доксорубицин 150 г суммарно	Доксорубицин 150 г суммарно
Функциональное состояние трансплантата к началу наблюдения	креатинин плазмы 76 мкмоль/л	креатинин плазмы 112 мкмоль/л
Функциональное состояние трансплантата к концу наблюдения	Стабильная ренальная функция, креатинин плазмы 83,9 мкмоль/л	Стабильная ренальная функция, креатинин плазмы 95 мкмоль/л
Холестерин сыворотки к началу наблюдения/к концу наблюдения (ммоль/л)	6,8/6,6	6,4/5,72
Суточная протеинурия к началу наблюдения/к концу наблюдения (мг/сут)	120/160	30/370
Артериальное давление к началу наблюдения/к концу наблюдения (мм рт.ст.)	150/80 / 140/80	120/80 / 120/89
Длительность ремиссии СК (мес.)	20	20

рия 160 мг/сут, антитела к ЦМВ IgG положительно, поддерживающая концентрация ЦсА  $C_0$  50 нг/мл и эверолимуса – 5 нг/мл. В связи с артериальной гипертензией продолжена прежняя гипотензивная терапия (амлодипин 2,5 мг/сут, бисопролол 2,5 мг/сут), показатели АД стабильны (140/80 мм рт.ст.).

**Анамнез болезни сына:** мужчина, 1988 г.р. В связи с развившейся тугоухостью в 2005 г. был обследован предположительно по поводу синдрома Альпорта – диагноз подтвержден. Постоянно наблюдался по месту жительства. С декабря 2012 года отмечено повышение уровня креатинина крови и 10 апре-

ля 2013 года (креатинин сыворотки 607 мкмоль/л, мочевины 38 ммоль/л) выполнена пересадка почки от родственного донора (родной брат матери). Функция трансплантата немедленная. Индукционная терапия включала: интраоперационное введение метилпреднизолона 500 мг в/в, симулект 20 мг (20 мг на 4 сутки), ЦсА в день операции 0,8 мг/ч. Подобрана поддерживающая иммуносупрессия: ЦсА 280 мг/сут, ММФ 2 г/сут, метилпреднизолон 16 мг/сут, в течение 2 мес. получал препарат вальцит 900 мг/сут. Выписан с креатинином сыворотки 112 мкмоль/л. В августе 2013 года был госпитализирован с целью дообследования ввиду нестабильного уровня креатинина сыворотки крови (176 мкмоль/л), связанного с повышением концентрации ЦсА (площадь под кривой AUC – 7670,29). Стабилизации ренальной функции удалось добиться путем снижения дозы ЦсА до 150 мг/сут. Во время данного стационарного лечения на коже появились плотные пятна небольших размеров красновато-бордового цвета на плечах, симметрично на голенях, животе, размером не более 0,5-0,8 см в диаметре. Выполнена биопсия образований кожи – диагноз саркомы Капоши подтвержден. Висцеральных проявлений при обследовании выявлено не было. Проведена противоопухолевая терапия доксорубицином 50 мг в/в, кап. №3. ИСТ скорригирована – препарат ММФ отменен полностью, доза ЦсА снижена со 150 до 100 мг/сут, доза метипреда уменьшена с 12 до 4 мг/сут. С антипролиферативной и иммуносупрессивной целью назначен препарат эверолимус в начальной дозе 1,5 мг/сут, после определения концентрации препарата в крови доза увеличена до 2,5 мг/сут. В настоящее время, через 20 мес после начала терапии наблюдается стойкая ремиссия опухоли. Уровень креатинина сыворотки 95 мкмоль/л, (поддерживающая концентрация ЦсА С0 45 нг/мл и эверолимуса – 5,1 нг/мл) холестерин 5,72 ммоль/л, протеинурия 370 г/сут, антитела к ЦМВ IgG положительно, IgM отрицательно.

### Обсуждение

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует наличие генетической предрасположенности к возникновению СК. Пути передачи KSHV в популяции до конца не изучены, но ДНК вируса определяется не только в крови, но и в слюне и семенной жидкости, а также может передаваться вместе с донорским органом при пересадке [11, 16, 25]. К инфицированности вирусами также существует генетическая предрасположенность, часть людей могут оставаться резистентными, при этом заболевание может носить и семейный характер. В исследовании R. Mancuso et al. изучена внутрисемейная передача KSHV у членов семьи с классической формой СК, было выявлено, что риск инфекции KSHV значительно увеличен в пределах семьи пациентов, где тесные контакты (горизонтальный и/или сексуаль-

ный) могут способствовать распространению данного вируса [16]. В литературе нами не найдено случаев описания внутрисемейного возникновения СК у пациентов с СА после пересадки почки. В данном клиническом наблюдении была исследована сыворотка крови методом ИФА, но у обоих пациентов антител к вирусу простого герпеса 8 типа обнаружено не было, к сожалению, возможности выполнения исследования методом ПЦР не было. Подчеркиваем важность ранней гистологической диагностики СК.

В целом терапия СК является трудной задачей и зависит от конкретной клинической ситуации, распространенности процесса, наличия висцеральных поражений, возраста и коморбидного фона пациента. Не вызывает сомнений взаимосвязь между посттрансплантационными онкологическими заболеваниями и ИСТ как фактора, повышающего риск малигнизации. По литературным данным мнения всех специалистов однозначны в вопросе необходимости частичной редукции дозы иммуносупрессивных препаратов, потому как полная их отмена грозит развитием отторжения или потери функции трансплантированного органа [7, 19]. W. Qunibi et al. (1997) предлагают уменьшение доз иммуносупрессивных препаратов на 50% и при стойкой ремиссии возобновлять ИСТ малыми дозами, при отсутствии положительного эффекта и прогрессировании процесса продолжить дальнейшее уменьшение дозы препаратов вплоть до полной отмены с проведением цитостатической терапии.

ММФ селективно ингибирует инозинмонофосфатдегидрогеназу и тормозит синтез гуанозин нуклеотида *de novo*, тем самым оказывая выраженный цитостатический эффект на лимфоциты, подавляет их пролиферацию. В дополнение к известным иммуносупрессивным эффектам, имеются исследования об антипролиферативных свойствах ММФ. Так например, активность инозинмонофосфатдегидрогеназы значительно увеличивалась при раке, то есть, ММФ останавливал рост клеток опухоли в пробирке и у экспериментальных животных после трансплантации. Это наблюдение привело к тестированию ММФ в маленьких когортах пациентов с различными новообразованиями в 1970-х, но значительные желудочно-кишечные осложнения и токсичность препарата ограничила успех этих испытаний [13].

Причина конверсии ММФ на ИПС в данном клиническом случае заключалась не только в антипролиферативном влиянии Сергикана, но и представляла интерес в отношении противовирусного эффекта. В исследованиях Majewski M et al. показана противовирусная активность ИПС, в частности, в отношении вируса Эпштейна-Барр [13].

По мнению B. Einollahi et al., не имеет значения, какой иммуносупрессивный препарат отменяется или уменьшается в дозировке, авторами предлагается исключить самое мощное иммунодепрессивное средство, а именно, циклоспорин, потому что данный препарат может иметь прямой онкогенный потенци-

ал. ЦсА и такролимус – наиболее широко используемые иммуносупрессанты, принадлежащие к классу ингибиторов кальцийневрина. Их главный эффект заключается в том, что происходит ингибирование фосфатазной активности кальцийневрина с невозможностью дефосфорилирования и транслокации ядерного фактора активированных Т-клеток, необходимого для инициации транскрипции генов, кодирующих продукцию провоспалительных цитокинов (IL-2, INF $\gamma$ , IL-4, IL-5, IL-10, TNF $\alpha$ , GM-КСФ) [2]. Таким образом, ослабляется иммунная реакция. Оказалось, что применение ингибиторов кальцийневрина (ИКН) ассоциировано с более высоким уровнем и агрессивной прогрессией из неоплазматических клеток. Ноjo M. et al смогли доказать, что клетки, на которые действует ЦсА подверглись значительным морфологическим изменениям, включая увеличенную подвижность клетки и агрессивный ее рост, что вызывает развитие рака, вероятно, опосредованное TGF $\beta$ 1. TGF $\beta$ -цитокин, у которого есть двойная роль в канцерогенезе. Первоначально, он действует как супрессор опухоли и вызывает остановку роста из эпителиальных клеток и клеток на ранних стадиях рака. При уже имеющихся опухолях TGF $\beta$  проявляет обратный эффект, способствуя выживанию, прогрессии и метастазированию опухолевых клеток [13]. Эти данные предполагают, что эффекты ЦсА могут скорее способствовать росту бездействующих опухолевых клеток, чем стимулировать возникновению рака *de novo*. К возможным механизмам развития рака *de novo*, вызванного ЦсА, относят его способность останавливать репарацию аппарата ДНК, что облегчает накопление мутаций [13, 23].

С другой стороны, некоторые авторы считают, что именно стероидам принадлежит главная роль в развитии СК, и отказ от преднизолона может вызывать регресс новообразований [23]. Также предлагается свести иммуносупрессию к минимуму в течение 1 мес после обнаружения изолированных поражений кожи с последующим наблюдением периодом от 2 до 4 мес, прежде чем возвращаться к начальной схеме иммуносупрессии [8]. В работе Man Ki Ju et al. не найдено каких-либо взаимосвязей между типом иммуносупрессии и частотой развития опухолей, но авторы отмечают, что с увеличением срока после трансплантации увеличивается и частота малигнизации, которая может быть объяснена общим или кумулятивным эффектом используемых иммуносупрессоров.

В настоящее время в лечении онкологических осложнений после пересадки почки большое внимание уделяется ингибиторам mTOR. В исследованиях, посвященных сравнению применения ИКН и ИПС у больных с развившейся СК в посттрансплантационном периоде, отмечается регресс опухоли при замене циклосприна на эверолимус [9, 10]. Последнее объясняется тем, что эверолимус ингибирует стимулируемую ИЛ-2 пролиферацию Т-клеток, в которой

центральным звеном служит mTOR. ИПС обладают следующими благоприятными эффектами: низкой частотой нежелательных явлений, характерных для ИКН; снижением частоты инфекций, включая ЦМВ и ВК-вирус; уменьшением частоты злокачественных опухолей; уменьшением факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [10]. Антипролиферативный эффект эверолимуса связан с ингибированием сигнального пути, участвующего в делении клеток и образовании факторов роста, а значит и пролиферации сосудистого эндотелия. Доказательства этих эффектов были получены в серии доклинических и клинических исследований, а также в ретроспективном анализе базы данных больных после трансплантации почки, где установлено снижение частоты малигнизации при использовании ИПС по сравнению с ИКН [10, 19, 28].

В нашем клиническом наблюдении, учитывая быстрое увеличение количества и размеров новообразований на коже, совместно с онкологами было принято решение о проведении цитостатической химиотерапии доксорубицином. Была также проведена конверсия ММФ на эверолимус (Сертикан) и редукция доз ЦсА и стероидов. ЦсА у матери снижен со 140 до 80 мг/сут, у сына со 150 до 100 мг/сут, выполнено уменьшение дозы метилпреднизолона с 16 до 4 мг/сут в обоих случаях (табл. 1). На 20 месяц наблюдения у пациентов отмечается полный регресс образований, без серьезных последствий для функции трансплантата. Частые нежелательные явления, характерные для ингибиторов mTOR (гипертензия, дислипидемия, нарушение заживления ран и отеки), в нашем случае отмечены не были. Отмечается незначительное повышение показателей протеинурии у матери со 120 до 160 мг/сут, у сына – с 30 до 370 мг/сут.

Резюмируя вышеизложенное, можно констатировать, что генез развития онкологических осложнений после пересадки почки находится еще в процессе изучения, хотя уже сейчас ясно, что определяет патологический фон, на котором разворачиваются специфические процессы – генетические особенности организма, вирусная нагрузка и ИСТ. Интерес к таким серьезным осложнениям в посттрансплантационном периоде поддерживает дальнейшее совершенствование методов иммуносупрессии.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов*

## Литература

1. Ватазин А.В., Малочков В.А., Казанцева П.А. и др. Саркома Капоши у больных после трансплантации почки (опыт одного центра). Нефрология и диализ. 1999. 1(1-2): 155-163.
2. Жиркова О.В., Смолякова П.Д., Сапожников А.Д. Иммуносупрессивная терапия после трансплантации почки. Лекарственный вестник. 2011. 4: 21-27.

3. *Рассохин В.В., Крестьянинова А.Р.* Саркома Капоши. Диагностика и лечение. Практическая онкология. 2012. 2: 114-124.
4. *Шатохина О. В. Игнатова М. С.* Клинико-генетические аспекты диагностики нефропатий у детей. Нефрология и диализ. 2003. 1: 8-14.
5. *Alcendor D.J., Knobel S., Prashant Desai, et al.* KSHV regulation of Fibulin-2 in Kaposi's sarcoma. Implications for tumorigenesis. *AJP*. 2011. 179(3): 1443-1454.
6. *Antman K, Yuan Cyang.* Kaposi sarcoma. *The New England Journal of Medicine*. 2000. 342(14): 1027-1038.
7. *Behzad Einollahi.* Kaposi sarcoma after kidney transplantation. *IJKD*. 2007. 1: 2-11.
8. *Behzad Einollahi, Zohreh Rostami, Mohammad Hossein Nourbala et al.* Incidence of malignancy after living kidney transplantation: a multicenter study from Iran. *Journal of Cancer*. 2012. 3: 246-256.
9. *Campistol J., Sebena F.P.* Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients – the impact of proliferation signal inhibitors. *Nephrol Dial Transplant*. 2007. 22: 17-22.
10. *Campistol J., Johan W. de Fijter, Bjorn Nasha, et al.* Everolimus and Long-Term Outcomes in Renal Transplantation 2011: 3. DOI: 10.1097/TP.0b013e3182230900 Source: PubMed.
11. *Cattani P., Capuano M., Graffeo R. et al.* Kaposi's Sarcoma associated with previous human herpesvirus 8 Infection in kidney transplant recipients. *J. Clin. Microbiol.* 2001. 39(2): 506-608.
12. *Chang Y., Cesarman E., Pessin M.S. et al.* Identification of herpes-like DNA sequence in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science*. 1994. 266: 1865-1869.
13. *Domban S., Zeier M., Abdollahi A.* Immunosuppressive therapy and post-transplant malignancy. *Nephrol Dial Transplant*. 2009. 24:1097–1103.
14. *Flechner S.M.* Cancer and renal transplantation. *Johns Hopkins Advanced Studies in medicine*. 2007. 7: 411-419.
15. *Man Ki Ju, Dong Jin Joo, Soo Jin Kim et al.* Chronologically different incidences of posttransplant malignancies in renal transplant recipients: single center experience. *Transplant International*. 2009. 22: 644–653.
16. *Mancuso R, Brambilla L, Agostini S, et al.* Intrafamilial transmission of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus and seronegative infection in family members of classic Kaposi's sarcoma patients. *J Gen Virol*. 2011. 92 (Pt 4): 744-51.
17. *Mohammad Javad Mojabedi, Reza Hekmat, Hassan Abmadnia.* Kidney transplantation in patients with Alport syndrome. *Urology Journal*. 2007. 4: 234-237.
18. *Mohiuddin Wani, Sheikh Manzoor Ahmad, Seema Qayoom.* Corticosteroid induced, HHV-8 positive Kaposi's sarcoma in a Non-HIV elderly patient. *JIMA*. 2012. 44: 1-4.
19. *Monaco AP, Morris PJ.* Everolimus and long-term outcomes in renal transplantation: seeking an optimal strategy for immunosuppression. *Transplantation*. 2011. 92 (3 Suppl): S1-2.
20. *Moore P.S., Yuan Chang.* Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus immunoevasion and tumorigenesis: Two sides of the same coin? *Annu. Rev. Microbiol.* 2003. 57: 609-639.
21. *Moosa, M.R.* Racial and ethnic variations in incidence and pattern of malignancies after kidney transplantation. *Medicine* 2005. 84: 12–22.
22. *Pedram Abmadpoor.* Human herpesvirus-8 and Kaposi sarcoma after kidney transplantation. Mechanisms of tumorigenesis. *Iranian Journal of Kidney Diseases*. 2009. 3: 121-126.
23. *Rama I, Grinyó J.M.* Malignancy after renal transplantation: the role of immunosuppression. *J. M. Nat. Rev. Nephrol.* 2010. 6: 511–519.
24. *Silva S., Sabell F., La Salete Martins et al.* Kaposi's sarcoma in kidney transplantation: a 23-year experience. *Port J Nephrol Hypert.* 2007. 21(4): 301-305.
25. *Vered Molho-Pessach, Michal Lotemb.* Viral carcinogenesis in skin cancer. *Curr Probl Dermatol.* 2007. 35: 39-51.
26. *Wan Liu, Yan Qin, Lei Bai et al.* Kaposi's sarcoma associated herpes virus activated dendrite cells promote HIV-1 transinfection and suppress CD4<sup>+</sup> T cell proliferation. *Virology* 2013. 440: 150-159.
27. *Wajeh Qumibi, Mohamed Akbatar, Kirtikant Sheth et al.* Kaposi's Sarcoma: The Most Common Tumor after Renal Transplantation in Saudi Arabia 1988. *The American Journal of Medicine*. 1988. 84: 225-232.
28. *Zmonarski S.C., Boratyn'ska M., Rabczyn'ski J. et al.* Regression of Kaposi's Sarcoma in renal graft recipients after conversion to sirolimus treatment. *Transplantation Proceedings*. 2005. 37: 964–966.

Дата получения статьи: 25.10.2015

Дата принятия к печати: 11.04.2016