

ОСТРАЯ РТПХ КОЖНАЯ ФОРМА



- РТПХ представляет собой состояние, когда трансплантированные клетки иммунной системы донора начинают атаковать органы реципиента

- Этот эффект может быть:
 - острым (развивается в первые 100 дней);
 - или хроническим (развивается после 100 дней).

Phase 1

После алло ТКМ, появление антигена у реципиента приводит к активации Т-клеток донора и продукции Th1 цитокинов

Phase 2

В результате режима кондиционирования кератиноциты эпидермиса поражаются (травмируются). Пораженные области начинают экспрессировать IFN- γ и IL-1.

Некрóz ГКС

кератиноцитов вызван цитотоксическими Т-клетками, цитокинами и клетками иммунной системы

Phase 3



ГКС - главный комплекс гистосовместимости (англ. Major histocompatibility complex – MHC);

TCR - Т-клеточный рецептор;

Ag-antigen; IL-2 - interleukin-2; IFN- γ - interferon- γ ; TNF- α - tumor necrosis factor- α

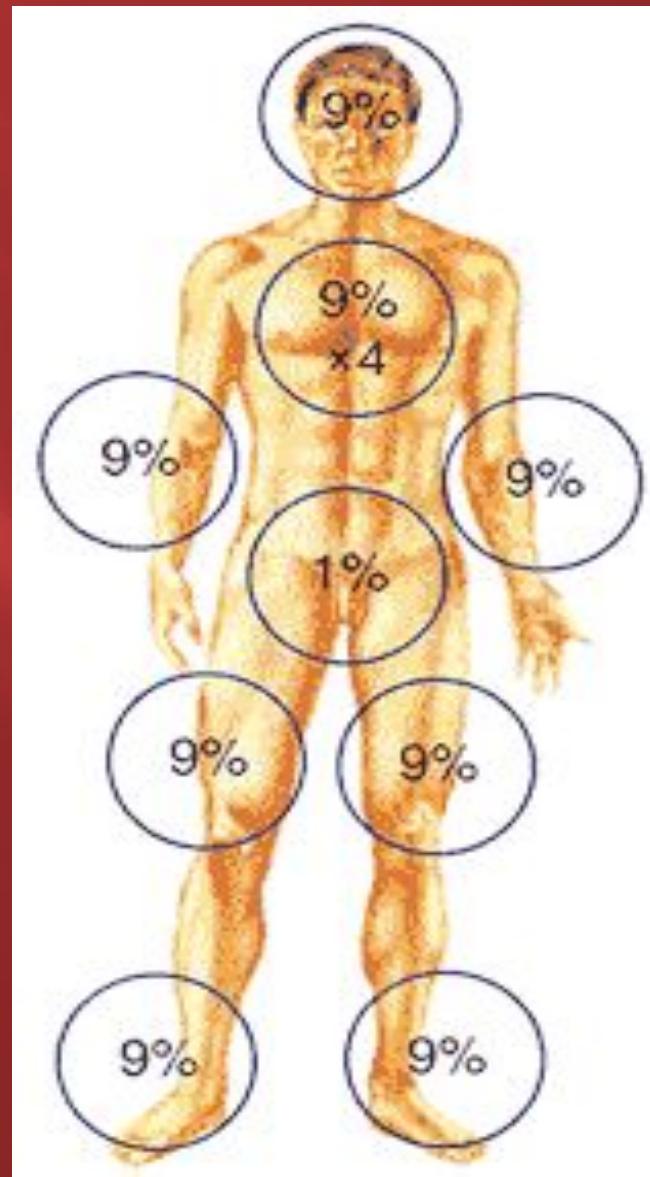
Классификация острой РТПХ

Степень РТПХ (Stage)	Признаки поражения органов и систем организма		
	кожа	печень	желудочно-кишечный тракт
	макулопапулезная сыпь	билирубин, моль/л	диарея, мл/сут
+	<25%	34–50	>500
++	25–50%	51–102	>1000
+++	генерализованная эритродерма	103–255	>1500
++++	буллезный эпидермолиз, десквамация эпителия	>255	сильная боль с или без илеуса

Правило девяток

(Поверхности разных частей тела составляют примерно по 9 % (или кратно этому числу) от общей площади поверхности тела)

- ▣ площадь головы и шеи — 9 %,
- ▣ грудь — 9 %,
- ▣ живот — 9 %,
- ▣ задняя поверхность тела 18 %,
- ▣ рук — каждая по 9 %,
- ▣ бедра — по 9 %,
- ▣ голени и стопы — по 9 %,
- ▣ промежность и наружные половые органы — 1 % поверхности тела.



Общая классификация по системам:

Стадия острой РТПХ (Grade)	Степень вовлечения органов
I	Кожа: с + до ++
II	Кожа: с + до +++ ЖКТ и/или печень: + Умеренное снижение клинической эффективности
III	Кожа: с ++ до +++ ЖКТ и/или печень: с ++ до +++ Заметное снижение клинической эффективности
IV	Кожа: с ++ до ++++ ЖКТ и/или печень: с ++ до ++++ Чрезвычайное снижение клинической эффективности

Острая кожная реакция трансплантат против хозяина

- Характеризуется вакуольной дистрофией базальных клеток эпидермиса и эпителия волосяных фолликулов, что сочетается с проникновением лимфоцитов в эпидермис и небольшими лимфоцитарными инфильтратами в дерме. Часто отмечается лимфоассоциированный апоптоз кератиноцитов (такие апоптотически измененные кератиноциты лежат рядом в тесном контакте с интраэпидермальными лимфоцитами — сателлитный некроз). При нарастании вакуольной дистрофии происходит отслойка эпидермиса с образованием пузырей.

Степень поражения

- ▣ По степени тяжести поражения эпидермиса обычно определяют тяжесть течения РТПХ:
 - ❖ Пятнисто-папулезная сыпь, охватывающая менее 25% площади поверхности тела.
 - ❖ Пятнисто-папулезная сыпь, охватывающая 25 – 50% площади поверхности тела.
 - ❖ Эритродермия.
 - ❖ Образование пузырей.

РТПХ I степени (Stage I)

- при РТПХ I степени возникает вакуольная дистрофия базальных клеток. Сначала — едва заметные отдельные пятна и папулы; на ушных раковинах и ногтевых валиках — незначительный отек и эритема с лиловым оттенком. Если болезнь останавливается, на смену эритеме приходят шелушение и гиперпигментация. Если прогрессирует — наблюдается слияние элементов сыпи вплоть до эритродермии.



Эритематозные пятна на ладонях при острой РТПХ



Острая РТПХ кожи (Grade I)



РТПХ II степени (Stage II)

- ▣ II степень характеризуется апоптозом кератиноцитов с массивным проникновением в эпидермис лимфоцитов. Объективно: пятнисто-папулезная сыпь, охватывающая 25 – 50% площади поверхности тела.



РТПХ III степени (Stage III)

- А при III степени нарастает периваскулярная инфильтрация лимфоцитов дермы, что характерно для эритродермии.



РТПХ IV степени (Stage IV)

- IV степень РТПХ характеризуется некрозом эпителиоцитов, возникновением паракератоза, а при эпидермальном некролизе — отеком сосочков дермы.
- При нарастании вакуольной дистрофии происходит отслойка эпидермиса с образованием пузырей



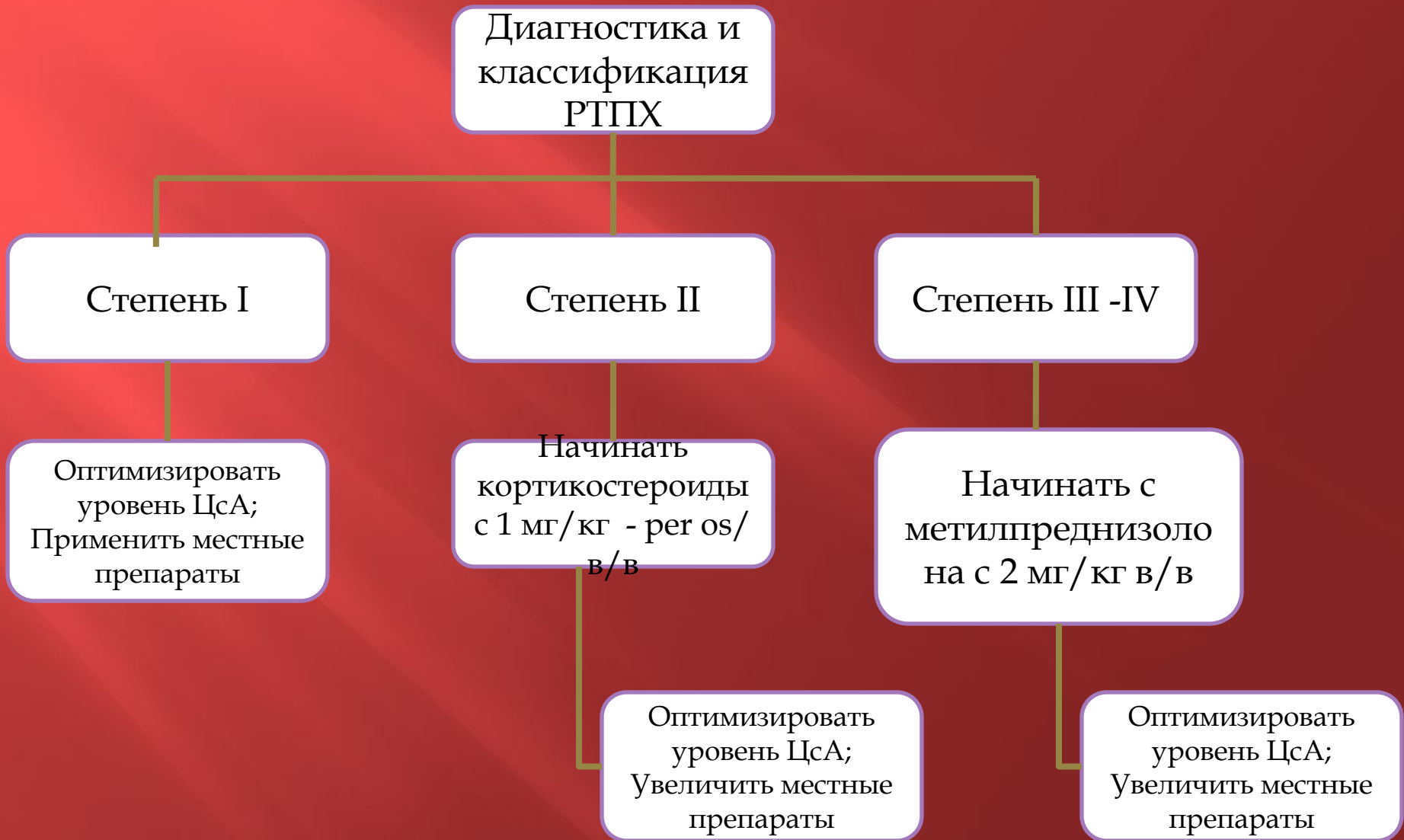
Обширная отслойка эпидермиса у пациентов со Stage IV острой РТПХ



Клиника

- ▣ Жалобы: Легкий зуд (локальный или генерализованный); боль при надавливании на пораженную область
- ▣ Пальпация: боль при надавливании.
- ▣ Локализация: сначала — верхняя половина туловища, (но особенно ладони и стопы).

Алгоритм лечения острой РТПХ



Первая линия терапии

- ▣ Первую линию терапии острой РТПХ лучше начинать с Метил-преднизолона (МП) в дозе 2 мг/кг/сут. Курс в течение от 7 до 14 дней, а затем дозировка постепенно снижается в случае полного ответа на терапию.

- ▣ Полные ответы достигаются от 25 до 40% у пациентов из классов II- IV острой РТПХ.
Тем не менее, вероятность ответа уменьшается с увеличением тяжести болезни и динамика ответов может отличаться в зависимости от органов-мишеней и между пациентами.

- ▣ Отказ от терапии, как правило, определяется при:
 - Наличии прогресса в лечении через 3 дня, или
 - Без изменения через 7 дней, или
 - При наличии неполного ответа через 14 дней.

Топические препараты:

- Известно, что местные КС, обладая выраженным противовоспалительным, противозудным и вазоконстрикторным действиями, отличаются друг от друга не только химической структурой синтетического стероида, но и силой местного воздействия или потенциальной активностью. С этой точки зрения существуют классификации местных стероидных препаратов по силе действия, среди которых предпочтительной, является Европейская классификация (Niedner, Schopf, 1993), предусматривающая четыре класса этих препаратов (см. таблицу).

Классификация по степени активности и рекомендации по применению топических средств:

	Минимальная (1% Hydrocortisone)	Умерено выраженная (Eumovate)	Выраженная (Betnovate)	Сильно выраженная (Dermovate)
Лицо	Гидрокортизон 2 р/д, Долгосрочное использование приемлемо	Флуметазона пивалат 2 р/д, 6-12 месяцев	Бетаметазон 2 р/д, 4-12 недель	Клобетазола пропионат Следует избегать
Тело			2 р/д, Длительная терапия м.б. целесообразной	2 р/д, 4-12 недель
Ладони и стопы			2 р/д, Длительная терапия м.б. целесообразной	2 р/д, Может быть использован при окклюзии для повышения эффективности. Длительная терапия м.б. целесообразной
Коммерческое название препарата	Гидрокортизоновая мазь, Деперзолон	Лоринден	Акридерм, Белосалик, Целестодерм-В, Белодерм, Адвантан (метилпреднизолон)	Дермовейт, Пауэркорт, Кловейт

Как правильно наносить?

- При локальном поражении кожи мазь или крем следует наносить очень тонким слоем на проблемные участки кожи 1-2 раза в день до наступления улучшения.
- При генерализованных поражениях мазь или крем рекомендуется также наносить очень тонким слоем на участки тела с наибольшим поражением.



**Во всех случаях вне зависимости от
заболевания кожи для снижения риска
развития побочных эффектов
топических стероидов обычно
рекомендуют:**

- уменьшать по возможности частоту аппликаций, увеличивать интервалы между аппликациями;
- при достижении клинического эффекта прекращать применение наружного КС.



Вторая линия терапии

- При неэффективности первой линии терапии, рекомендовано применение второй линии.

В таблице представлены доступные средства второй линии:

Вторая линия терапии стероид-резистентной острой РТПХ

Метилпреднизолон (2-5 мг/кг)

Иммуносупрессивные препараты:

- Такролимус, сиролимус (если не использовались для профилактики)

Пероральные нерассасывающиеся стероиды (в случае развития ЖКТ формы)

Антитимоцитарный глобулин

Моноклональные антитела:

Anti-IL-2 receptor (CD25) antibody: Inolinomab, basiliximab, daclizumab, denileukin difitox

- Anti-TNF α antibody: Infliximab, etanercept

- Anti-CD52 antibody (broad specificity T-cell antibody): Alemtuzumab (Campath 1H)

- Anti-CD147 antibody (anti activated T- and B-cells): ABX/CBL

- Anti-CD3 (broad specificity T-cell antibody): Visilizumab, OKT3

Пентостатин:

Ингибиторы аденозиндезаминазы

Экстракорпоральный фотоферез:

Супрессия Т-клеточной реактивности и высвобождение цитокинов, индукция регуляторных Т-клеток

Мезенхимальные стволовые клетки:

Иммуномодулирующий и репаративный эффекты



Спасибо за внимание!!!