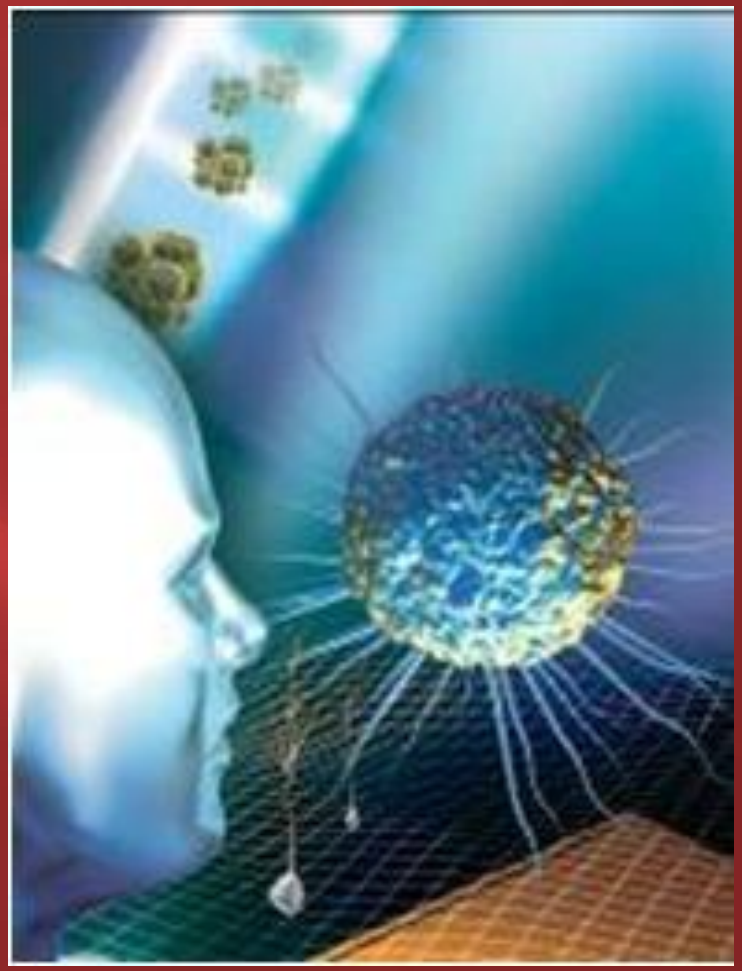
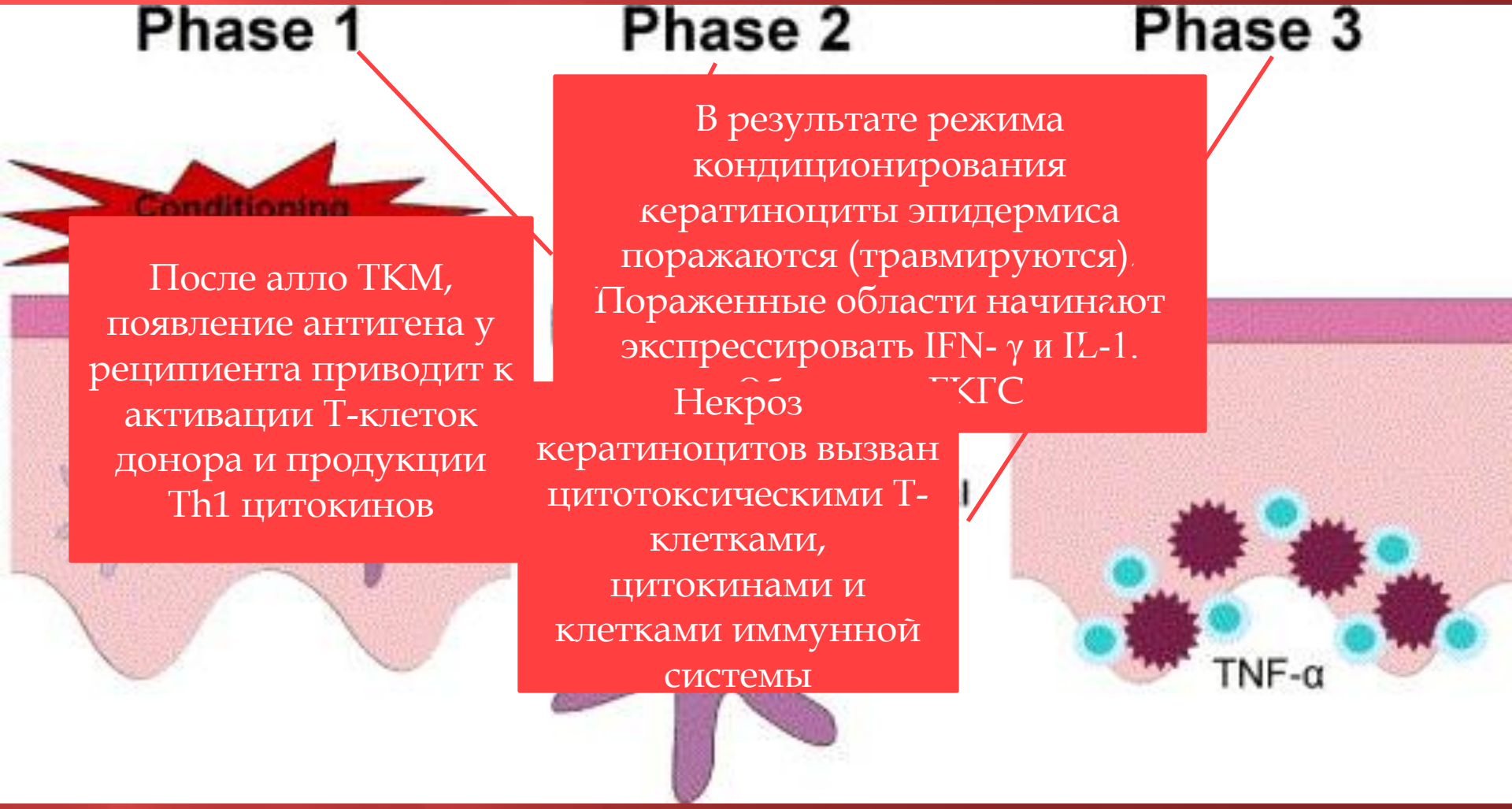
ОСТРАЯ РТПХ КОЖНАЯ ФОРМА



- 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).



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

В результате режима кондиционирования кератиноциты эпидермиса поражаются (травмируются). Пораженные области начинают экспрессировать IFN- γ и IL-1. Некроз кератиноцитов вызван цитотоксическими Т-клетками, цитокинами и клетками иммунной системы

ГКГС - 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

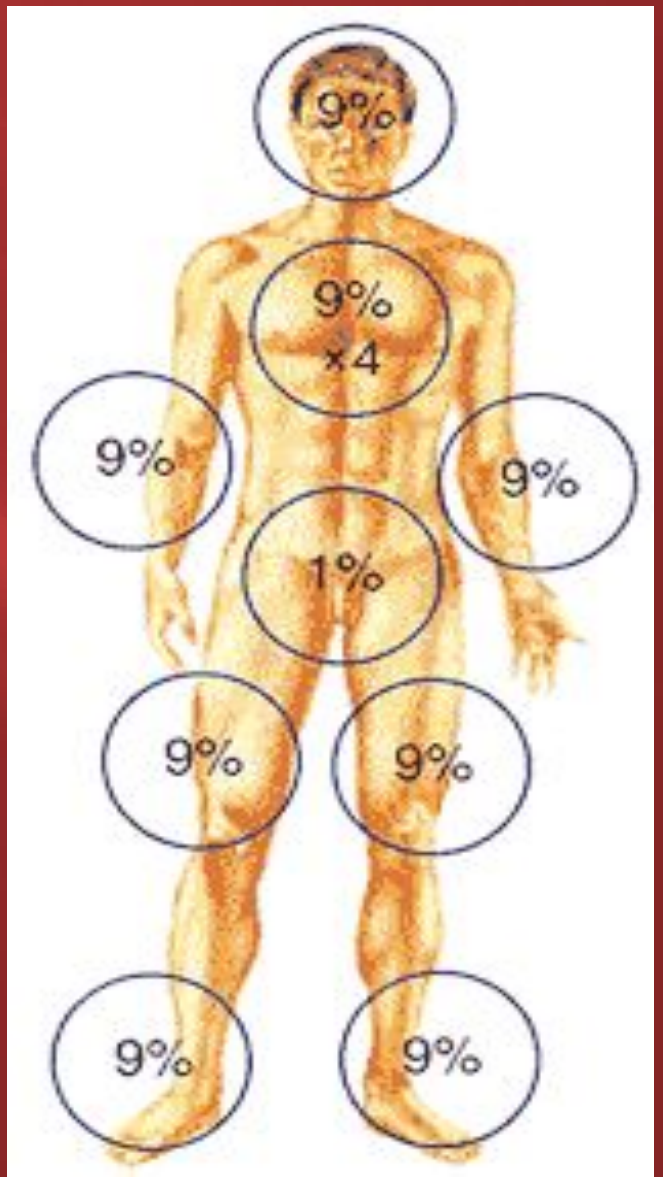
Классификация острой РТПХ

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.

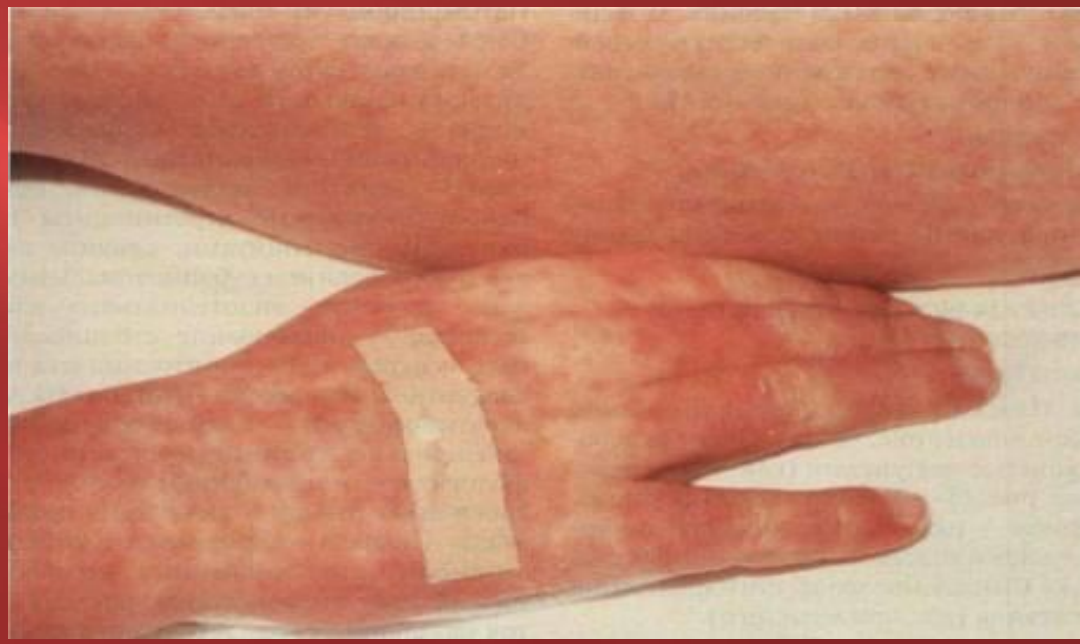
- Пятнисто-папулезная сыпь, охватывающая 25—50% площади поверхности тела.

- 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)

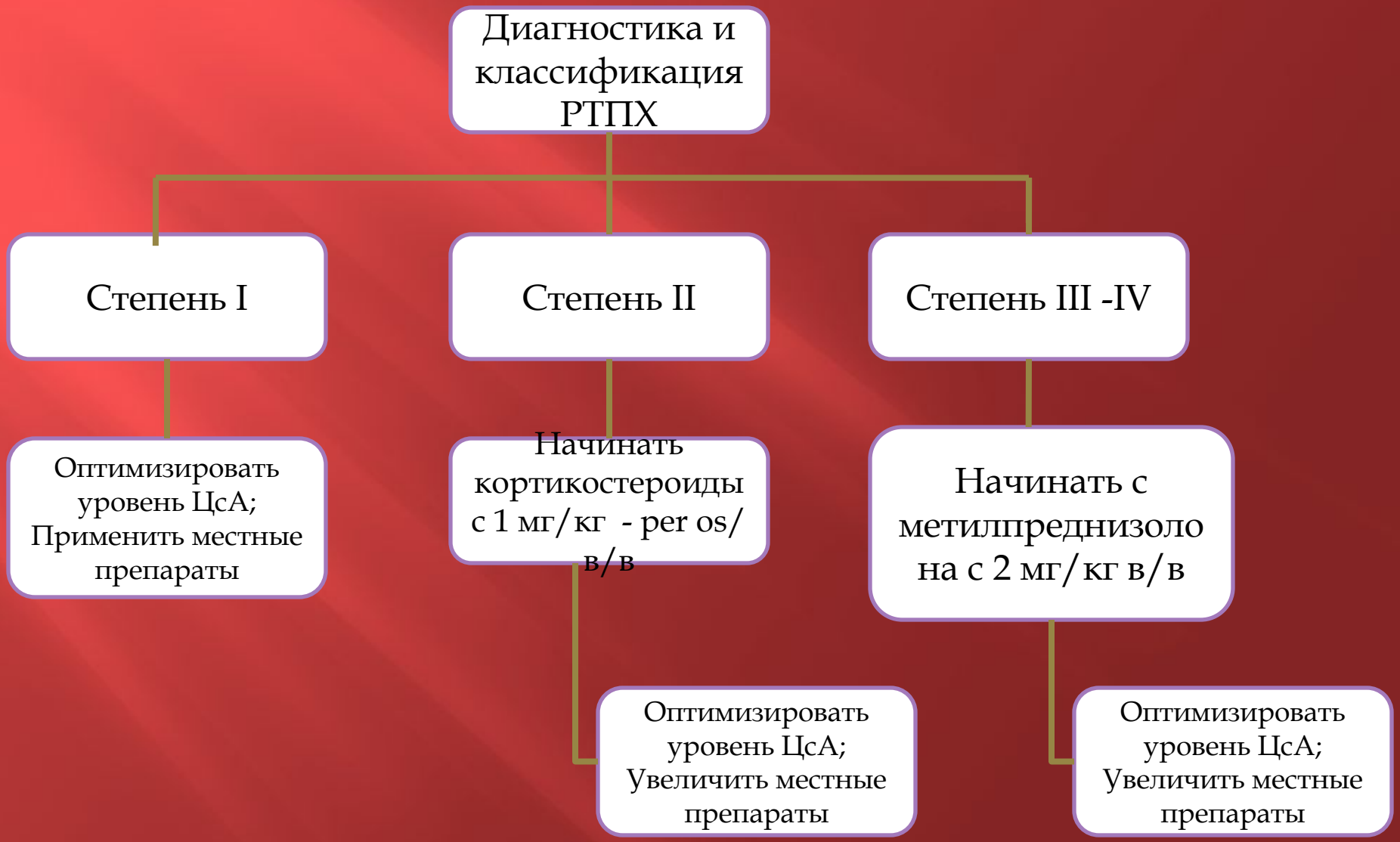
- IV степень РТПХ характеризуется некрозом эпителиоцитов, возникновением паракератоза, а при эпидермальном некролизе — отеком сосочков дермы.
- При нарастании вакуольной дистрофии происходит отслойка эпидермиса с образованием пузырей

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.

- <u>Отказ от терапии, как правило, определяется при</u>:
  - 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)
	Гидрокортизон	Флуметазона пивалат	Бетаметазон	Клобетазола пропионат
Лицо	2 р/д, Долгосрочное использование приемлемо	2 р/д, 6-12 месяцев	2 р/д, 4-12 недель	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 накладывать очень тонким слоем на проблемные участки кожи 1-2 раза в день до наступления улучшения.
- При генерализованных поражениях мазь или крем рекомендуется также накладывать 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-TNFa 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!!!