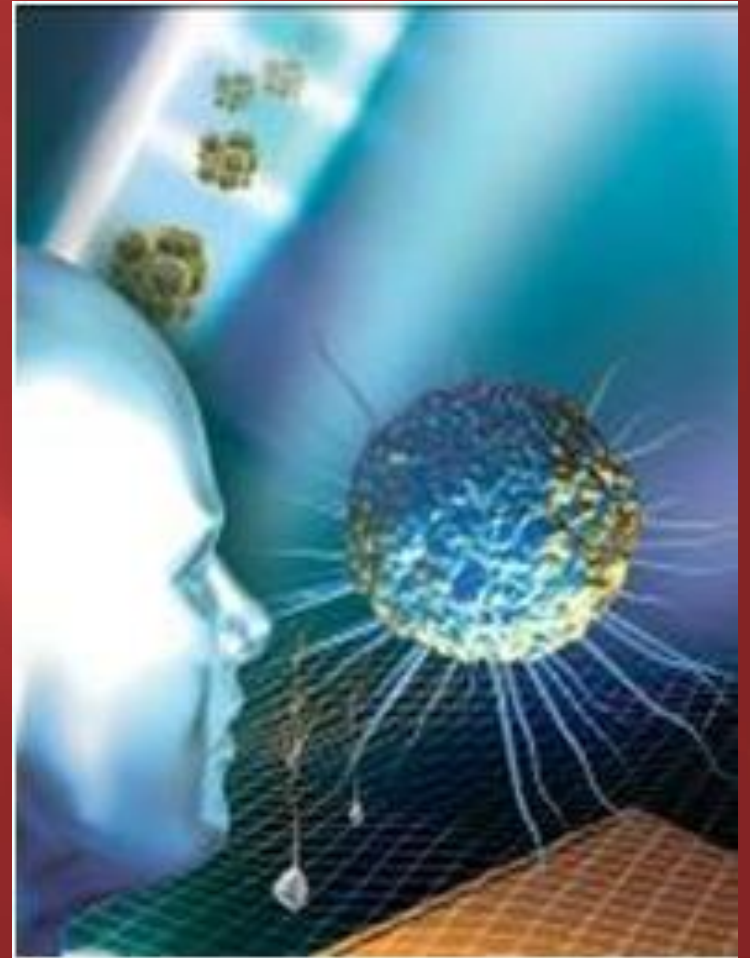


# ОСТРАЯ РТПХ КОЖНАЯ ФОРМА



- 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- $\gamma$  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 – МНС);

TCR - Т-клеточный рецептор;

Ag-antigen; IL-2 - interleukin-2; IFN- $\gamma$  - interferon- $\gamma$ ; TNF- $\alpha$  - tumor necrosis factor- $\alpha$

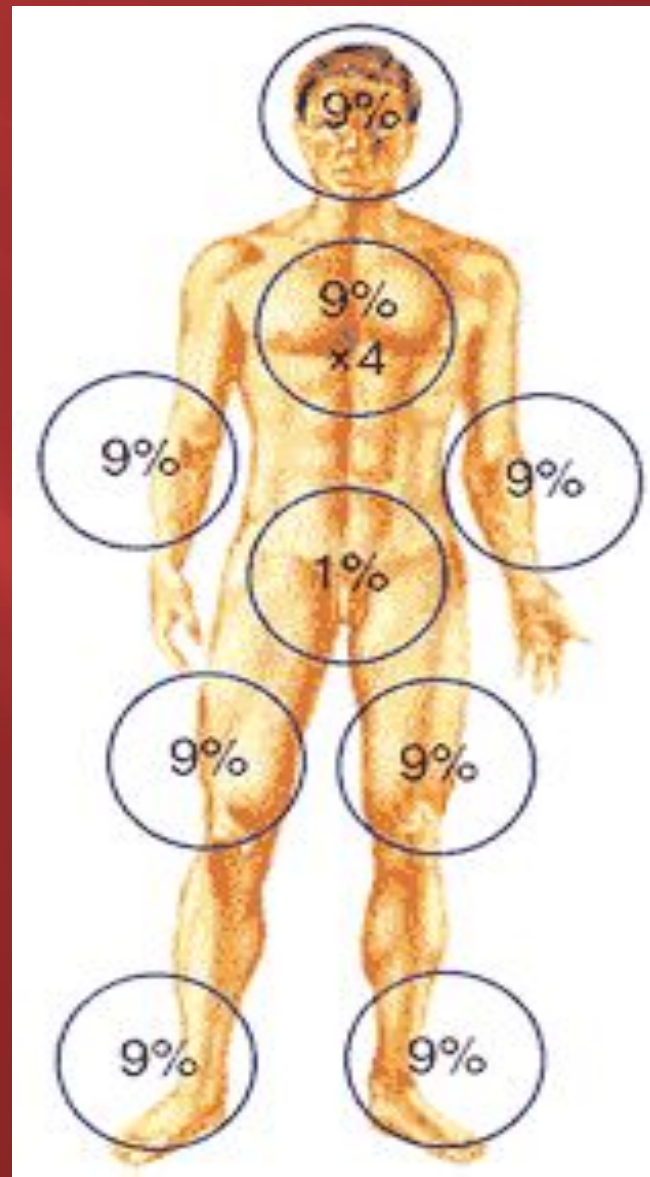
# Классификация острой РТПХ

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





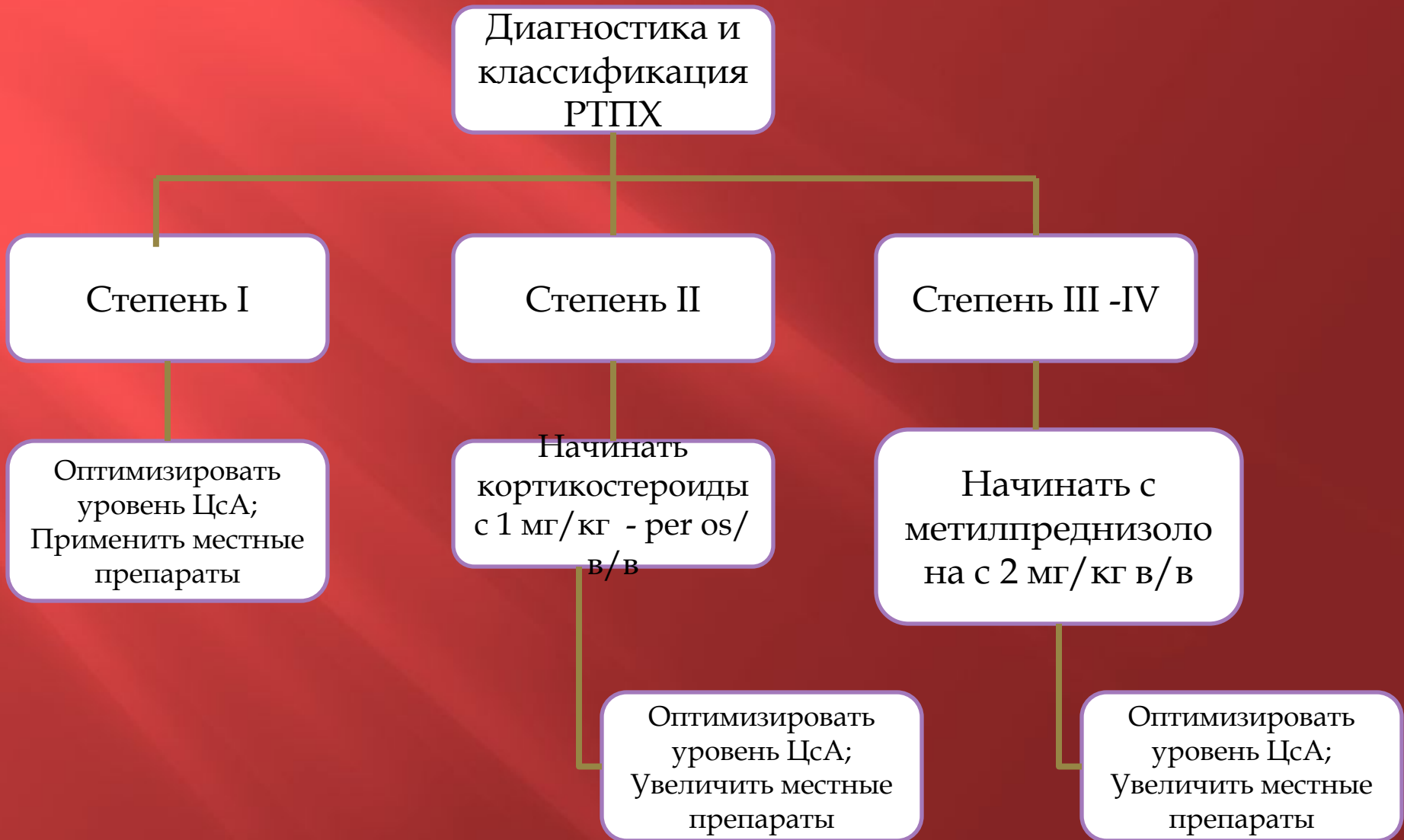
# Обширная отслойка эпидермиса у пациентов со Stage IV острой РТПХ



# 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)
<b>Лицо</b>	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
<b>Тело</b>			2 р/д, Длительная терапия м.б. целесообразной	2 р/д, 4-12 недель
<b>Ладони и стопы</b>			2 р/д, Длительная терапия м.б. целесообразной	2 р/д, Может быть использован при окклюзии для повышения эффективности. Длительная терапия м.б. целесообразной
<b>Коммерческое название препарата</b>	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: Inolimumab, basiliximab, daclizumab, denileukin difitox

- Anti-TNF $\alpha$  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!!!**