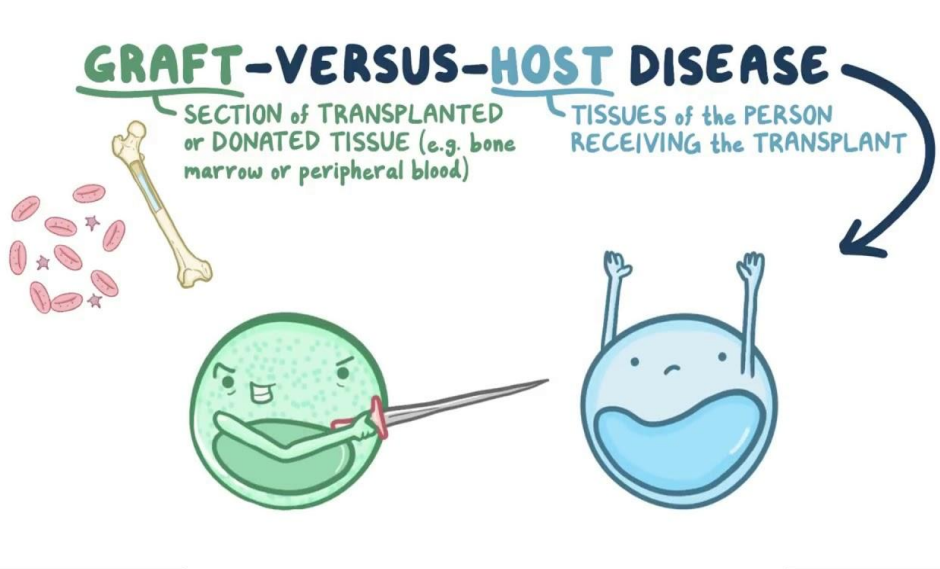


Реакция трансплантат-против-хозяина (РТПХ)

Цырульникова Любовь, 5 курс
ПСПбГМУ им. ак. И. П. Павлова

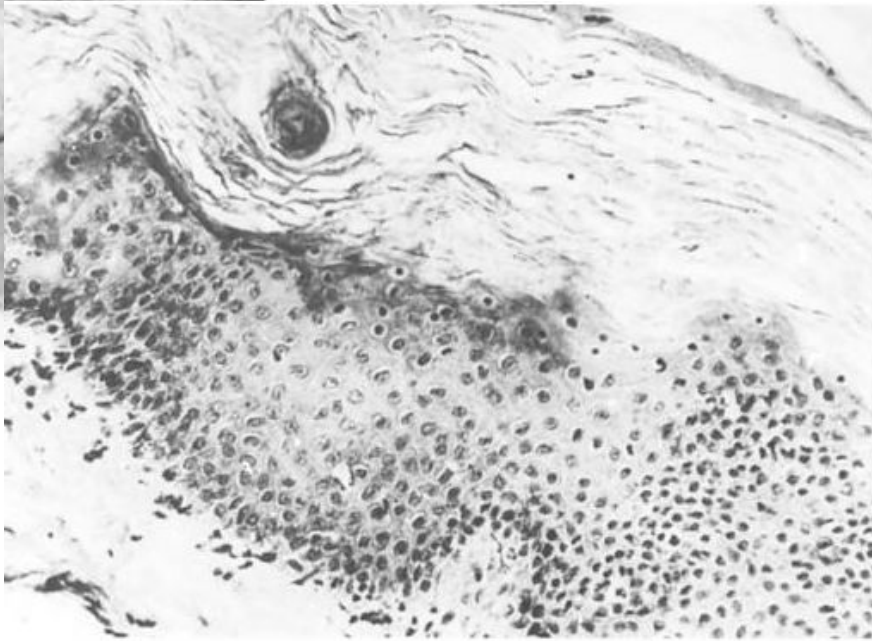
Санкт-Петербург, 2019 год.

Что такое РТПХ?



Реакция трансплантат против хозяина (РТПХ)- это жизнеугрожающее осложнение после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, обусловленное иммунологической реакцией донорских лимфоцитов на антигены реципиента.

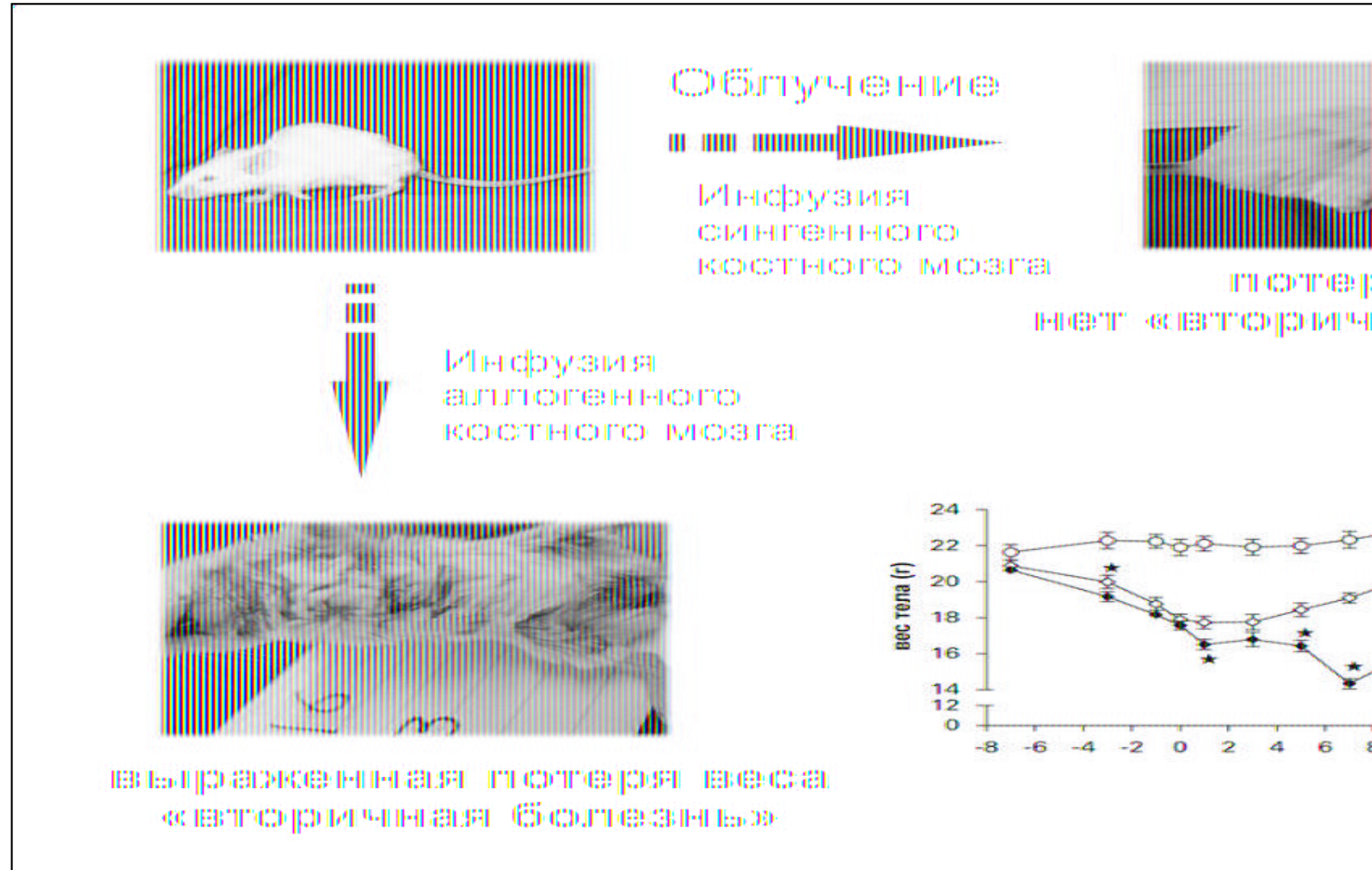
РТПХ: «вторичная болезнь» у человека



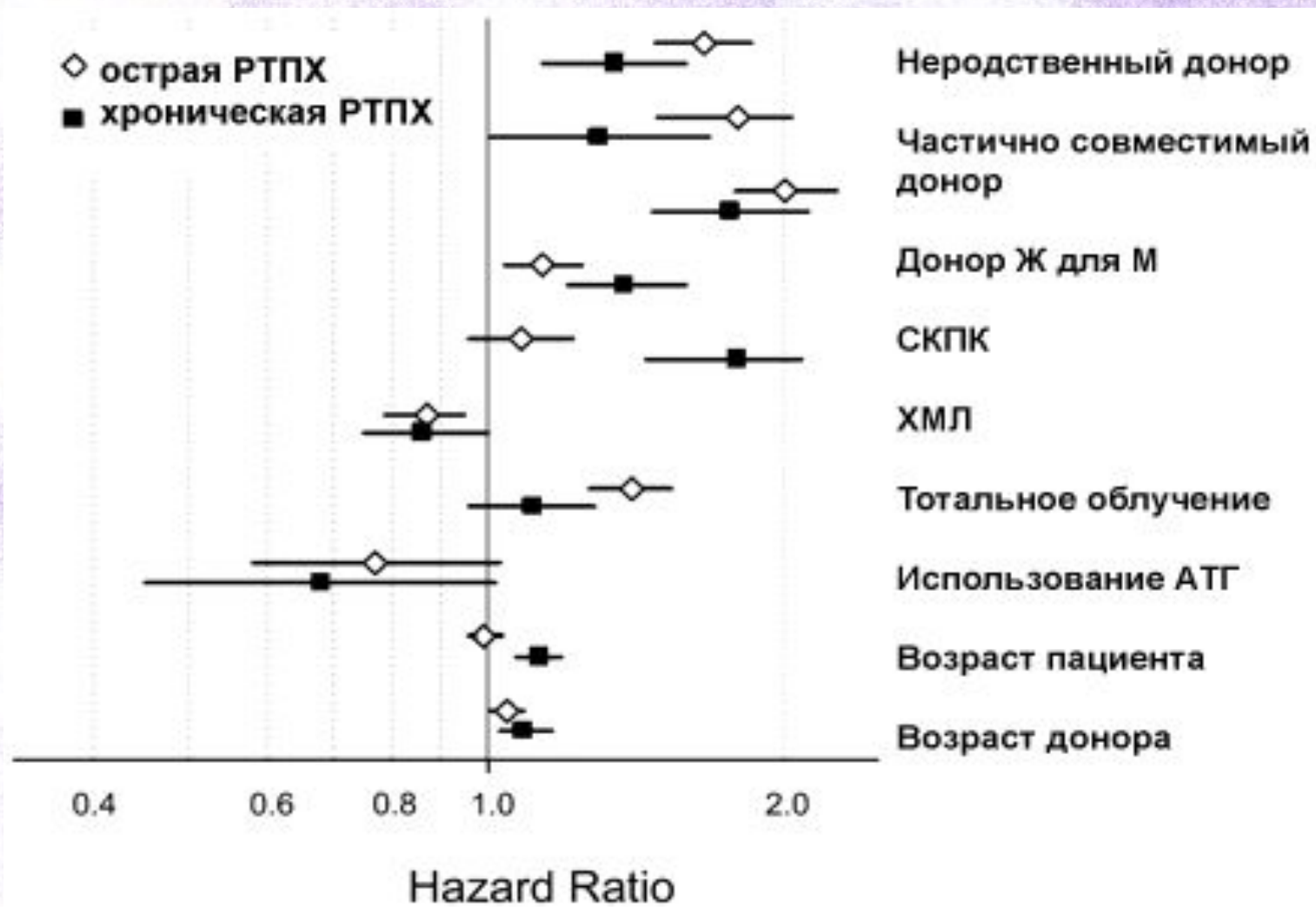
Французский онколог и иммунолог Жорж Мате (Georges Mathé) выполняет трансплантацию костного мозга человека с использованием неродственного костного мозга (1958 г.).

РТПХ: «вторичная болезнь» у человека

Дирк ван Беккум (Dirk van Bekkum)
1950-1960-е



Факторы риска РТПХ



Классификация РТПХ

Острая РТПХ

развивается в первые 100 дней после алло-ТГСК.



Хроническая РТПХ

развивается после 100 дней с момента алло-ТГСК.



Фотографии предоставлены Голощаповым О.В.

Классификация РТПХ Национального Института Здоровья (НИН)

Острая РТПХ: Кожа, ЖКТ, Печень

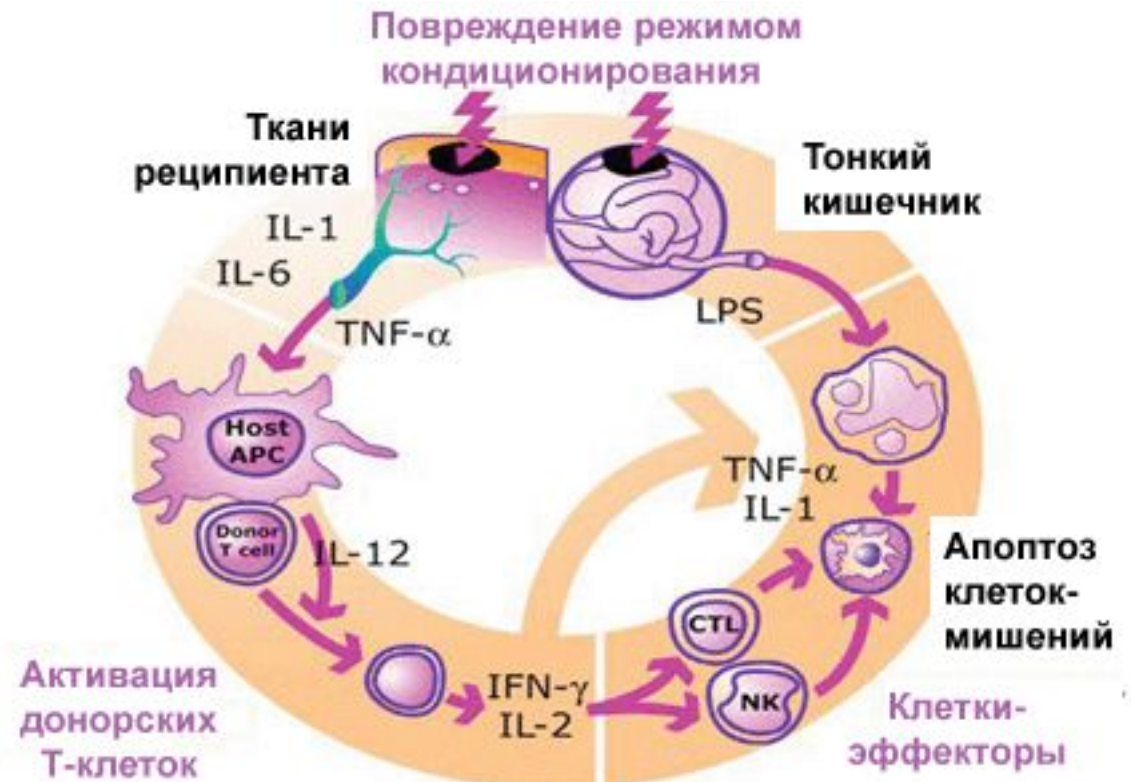
Хроническая РТПХ: кожа, глаза, слизистые,
ЖКТ, печень, легкие, опорно-двигательный
аппарат, почки



Патогенез острой РТПХ

Фазы острой РТПХ:

1. Активация антиген-презентирующих клеток;
2. Активация, дифференцировка и миграция донорских Т-лимфоцитов;
3. Эффекторная фаза.

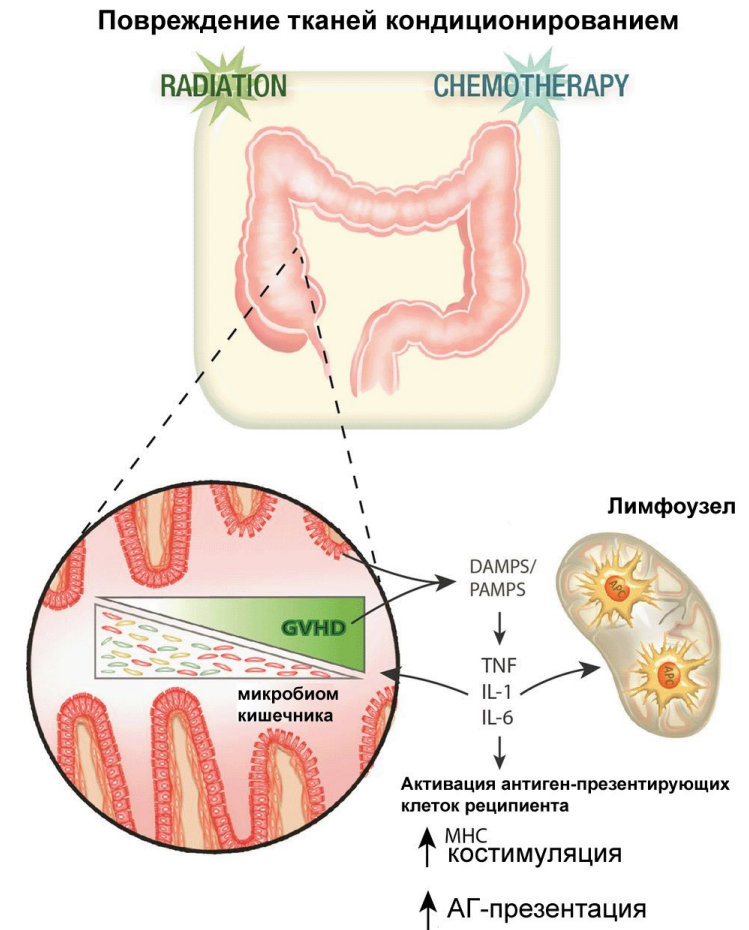


Первая фаза оРТПХ: активация антиген-презентирующих клеток (АПК)

К активации АПК приводит:

- значительное повреждение тканей ;
- «цитокиновый шторм»;
- увеличение экспрессии молекул адгезии, ко-стимулирующих молекул, антигенов МНС, градиента хемокинов – так называемых «сигналов опасности».

Среди АПК, наиболее важную роль в инициации оРТПХ играют дендритные клетки .



Вторая фаза оРТПХ:

Активация, дифференцировка и миграция донорских Т-лимфоцитов.

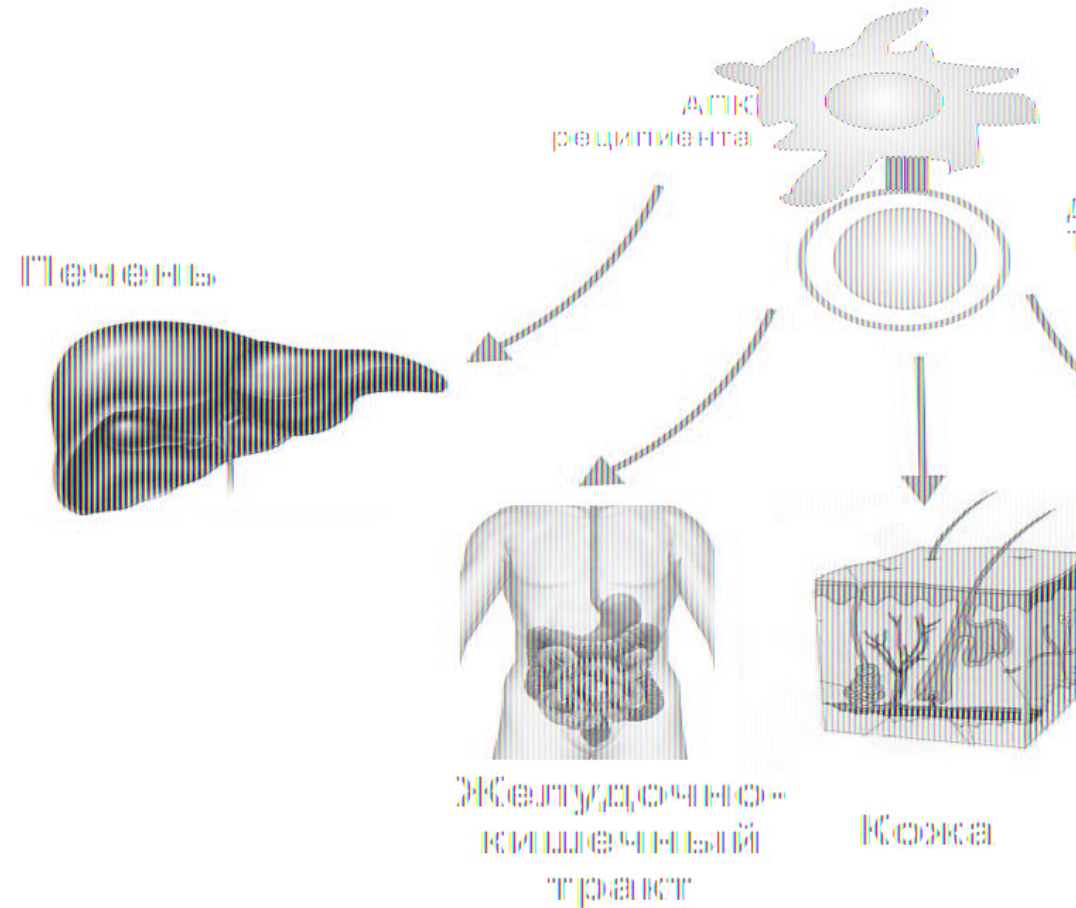
К дифференцировке и активации донорских Т-лимфоцитов приводит:

1. Взаимодействие с праймированными АПК (наибольшее значение имеют АПК хозяина, а не донора)
2. Действие провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1)

Т-клетки	АПК	Т-клетки	АПК	Т-клетки	АПК	Т-клетки	АПК
Адгезия		Узнавание		Костимуляция		Неизвестно	
ICAMs	LFA-1	TCR/CD4	МНС II	CD28	CD80/86	CD154 (CD40L)	CD40
LFA-1	ICAMs	TCR/CD8	МНС I	CD152 (CTLA-4)	CD80/86	CD134 (OX 40)	CD134L (OX40L)
CD2 (LFA-2)	LFA-3			ICOS	B7H/B7RP-1	CD137 (4-1BB)	CD137L (4-1BBL)
				PD-1	PD-L1, PD-L2	HVEM	LIGHT

Третья фаза оРТПХ: Эффекторная фаза

Органы мишени
оРТПХ



Роль CD4+ CD25+ FOXP3 Т-лимфоцитов.

Т-лимфоциты с фенотипом CD4+CD25+ FOXP3 являются регуляторными Т-лимфоцитами (Treg) и вырабатывают иммуносупрессивные цитокины, такие как IL-10, TGF- β .



Стадирование ОРТПХ: классификация Glucksberg

Орган	Кожа	Печень	ЖКТ
Стадии	Площадь поражения поверхности тела:	Концентрация прямого билирубина:	Суточный объем потери жидкости при диарее:
	•Стадия 0: 0%	•Стадия 0: <2,0 мг/дл (<34 мкмоль/л)	•Стадия 0: <500 мл/день
	•Стадия 1: <25%	•Стадия 1: 2,0-3,0 мг/дл (34-52 мкмоль/л)	•Стадия 1: >500 мл/день
	•Стадия 2: от 25% до 50%	•Стадия 2: 3,1-6,0 мг/дл (53-103 мкмоль/л)	•Стадия 2: >1000 мл/день
	•Стадия 3: генерализованная эритродермия	•Стадия 3: 6,1-15,0 мг/дл (104-256 мкмоль/л)	•Стадия 3: >1500 мл/день
•Стадия 4: генерализованная эритродермия, эпидермолиз	•Стадия 4: >15 мг/дл (>256 мкмоль/л)	•Стадия 4: ОКН, кровотечения	

Стадия ОРТПХ	Кожа	Печень		ЖКТ
I	1-2	0		0
II	1-3	1	и/или	1
III	2-3	2-4	и/или	2-3
IV	2-4	2-4	и/или	2-4

Остр.РТПХ

КОЖИ

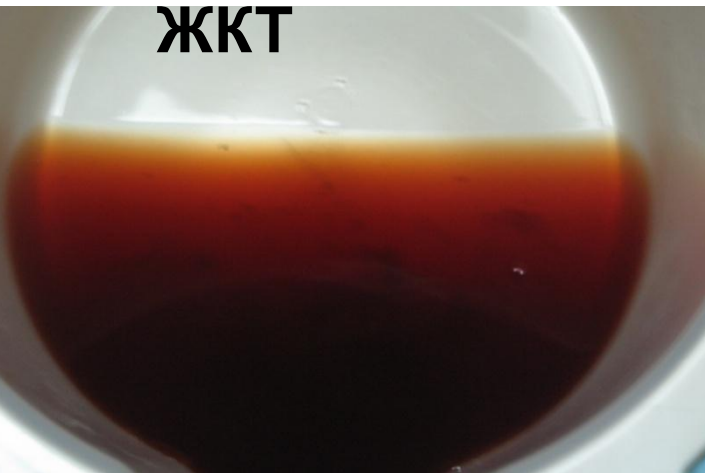


- эпидермолиз





Остр.РТПХ ЖКТ



Кровотечения из
нижних отд.ЖКТ

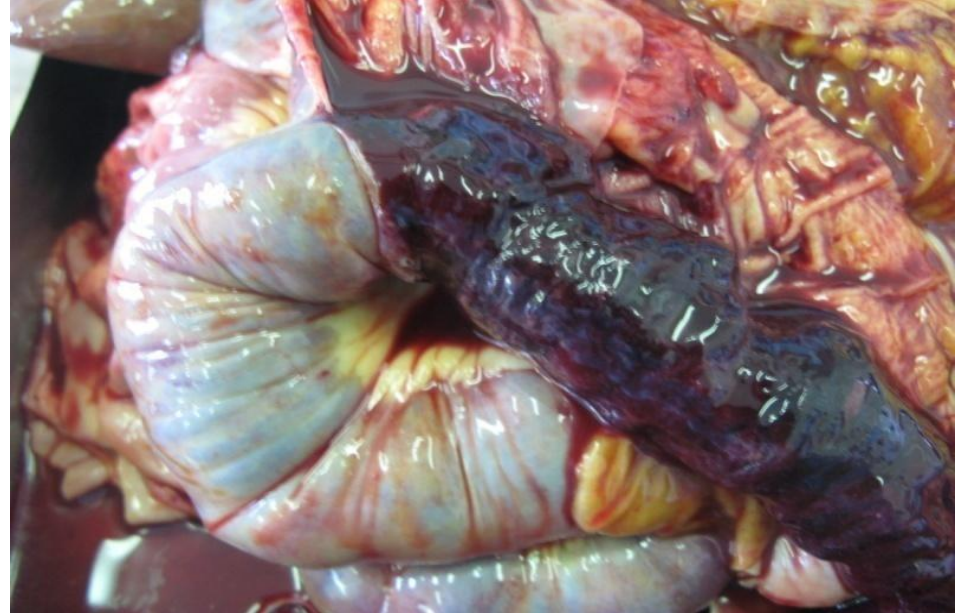
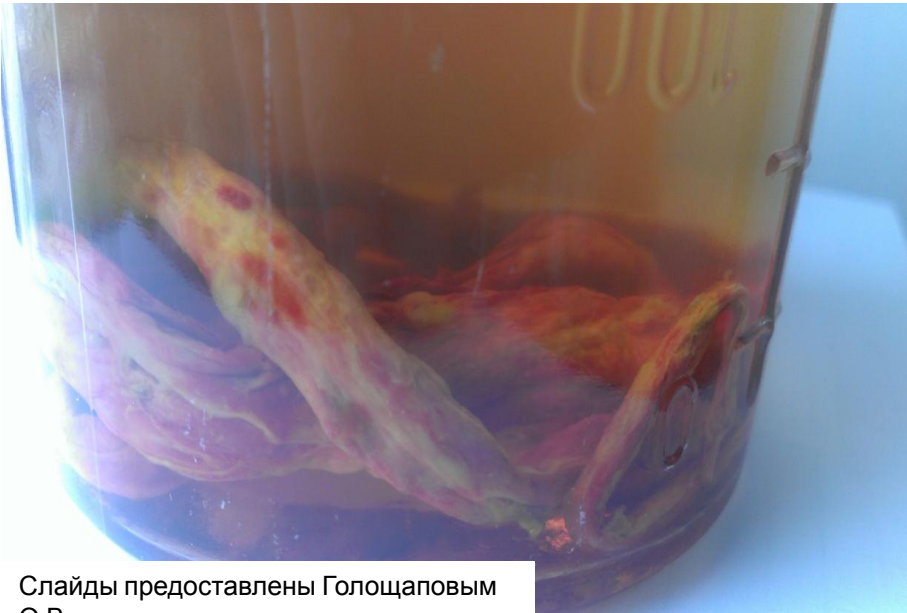


- диарея
- тошнота, рвота
- анорексия
- спастические абдоминальные боли

Парезы ЖКТ. Острая кишечная непроходимость



Остр.РТПХ ЖКТ

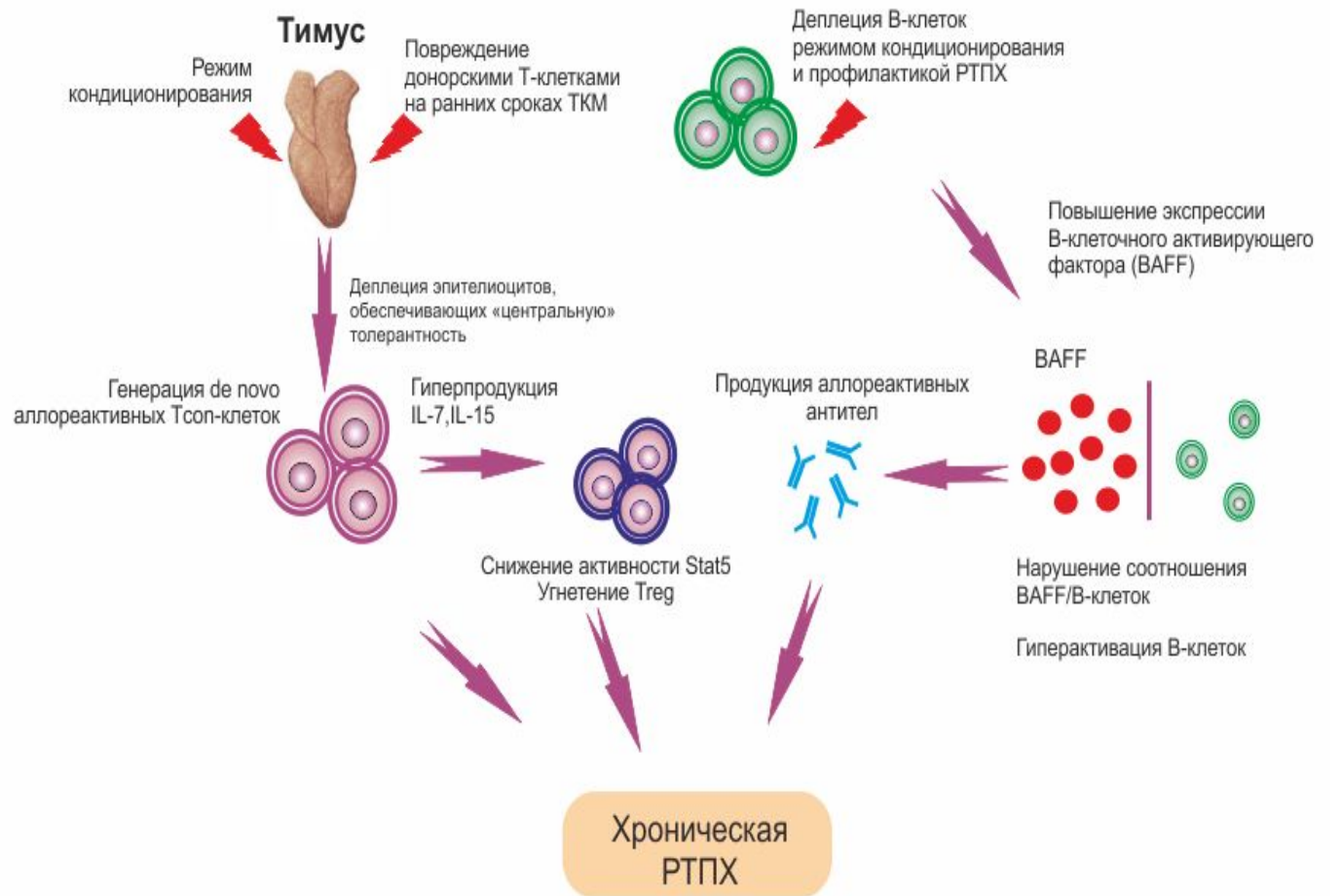


Хроническая РТПХ

Хроническая РТПХ—
после 100 дней с
момента алло-ТГСК

1. Первичная
2. Рецидивирующая
3. Прогрессирующую (+100 дня после ТГСК)

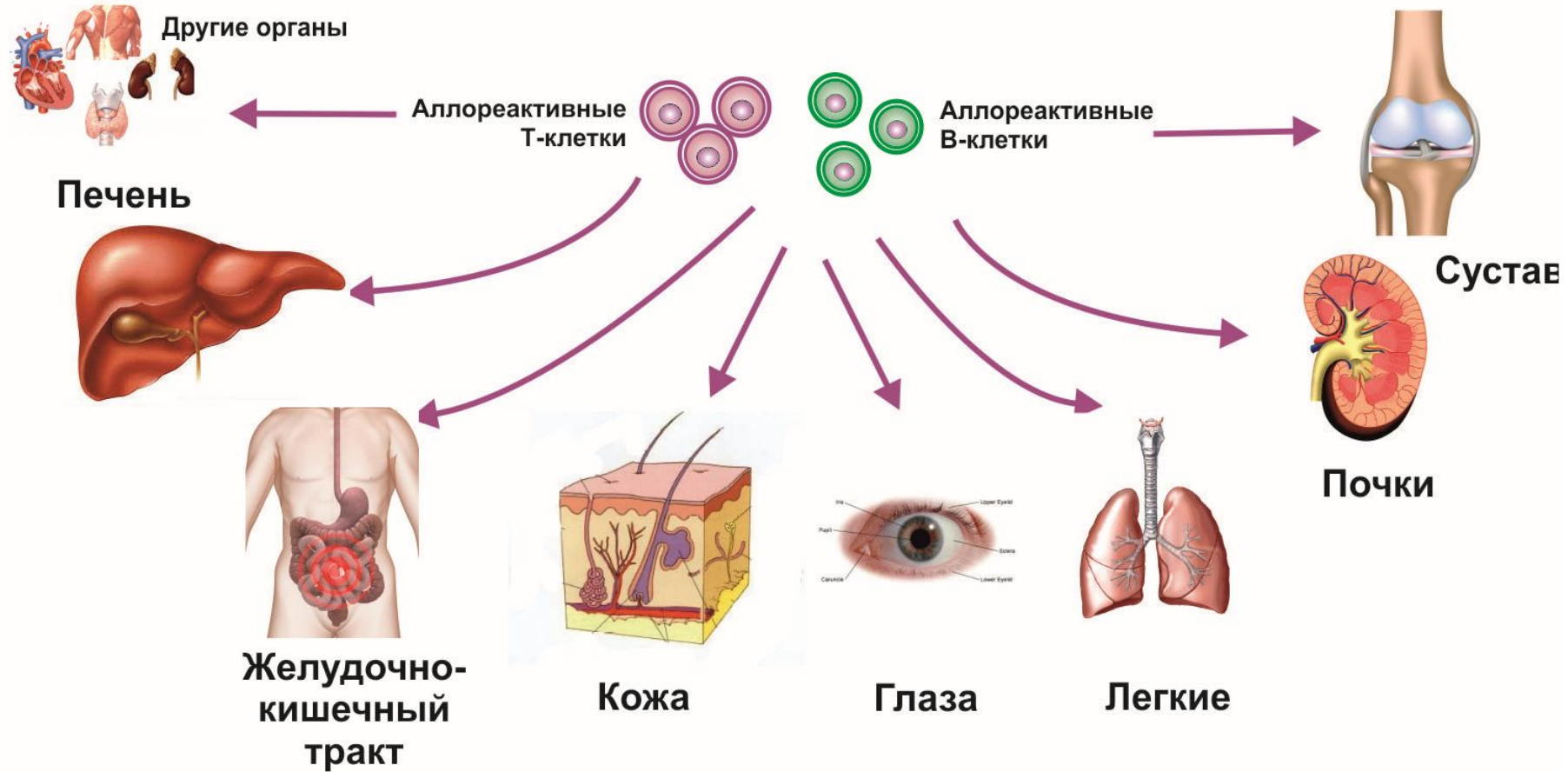
Патогенез хронической РТПХ



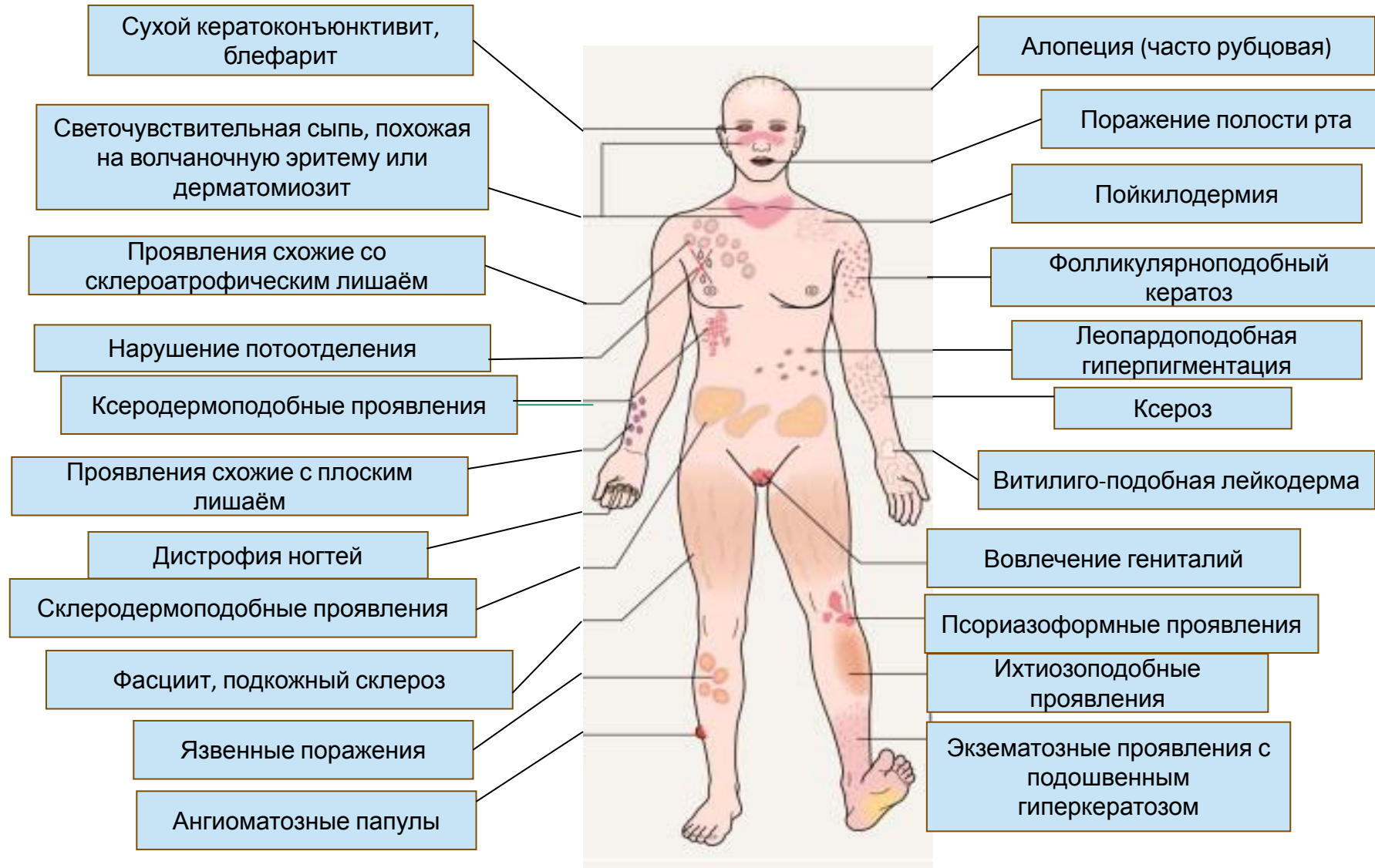
J Allen et al., Blood. 2012.

H Nishimori et al., Acta Med Okayama. 2013.

Органы мишени хронической РТПХ:



Проявления хронической РТПХ



Глазные проявления хронической РТПХ



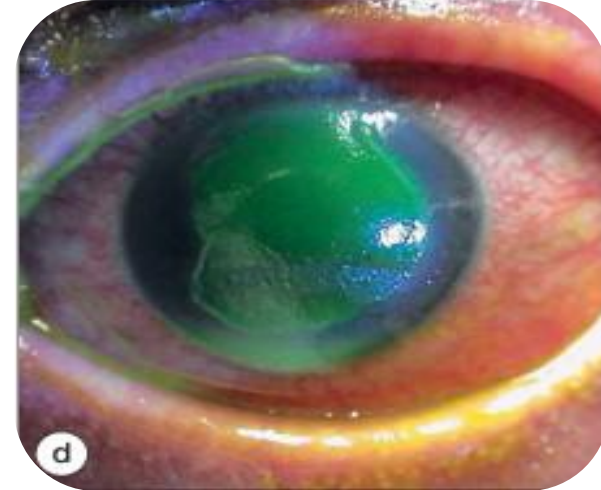
a - Стадия I :
конъюнктивальная
инъекция;



b - Стадия II:
конъюнктивальная
инъекция с хемозом



c - Стадия III:
псевдомембранный
конъюнктивит;



d - Стадия IV
псевдомембранный
конъюнктивит с эрозией.

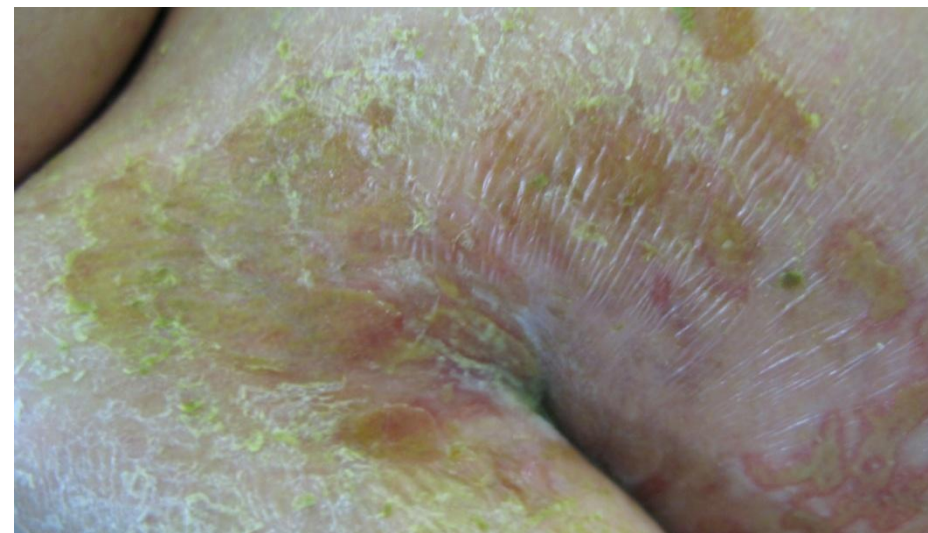
Визуальная постановка диагноза хронической РТГХ слизистых

Типичные
изменения:

- Лейкоплакия
- Эрозии
- Язвы
- Буллы



Склеродермоподобные проявления, изъязвления на сгибательных поверхностях



Склеродермоподобная форма



Эозинофильно-фасциитоподобная форма



Склеродермоподобная форма



Пойкилодерма



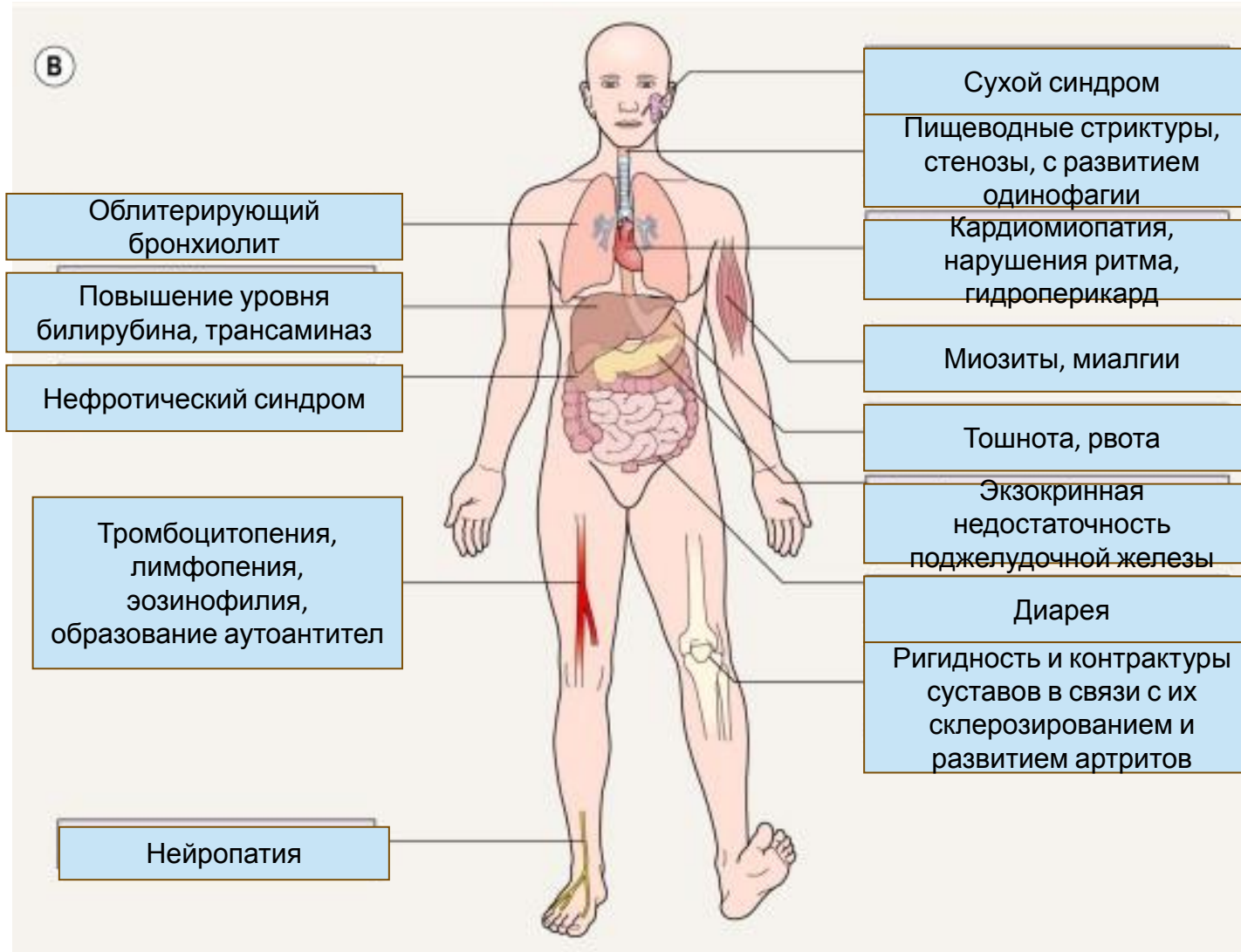
Лишаеподобное хРТПХ кожи



Дистрофия ногтей

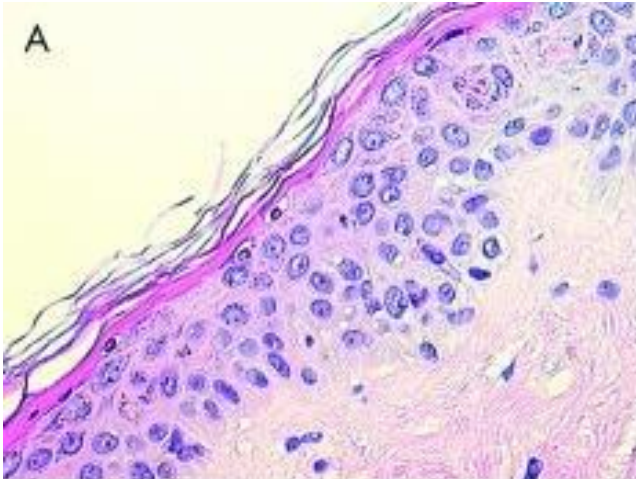


Клинические проявления хрРТПХ

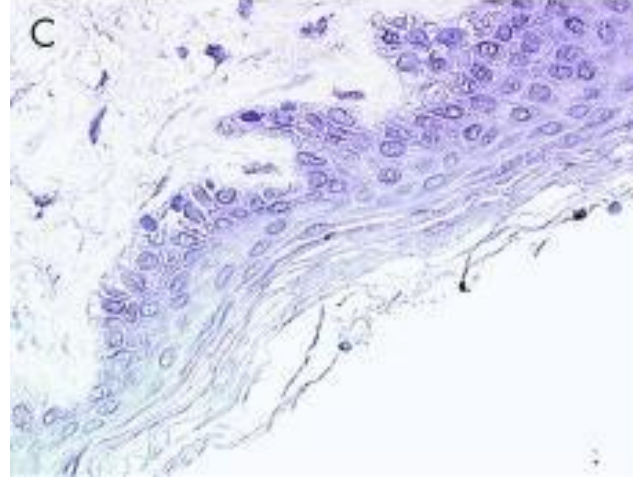


Диагностика РТПХ

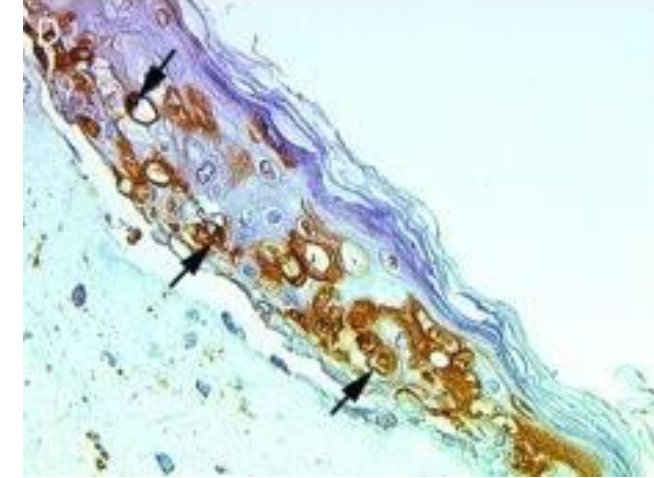
Золотой стандарт – гистологическая верификация.



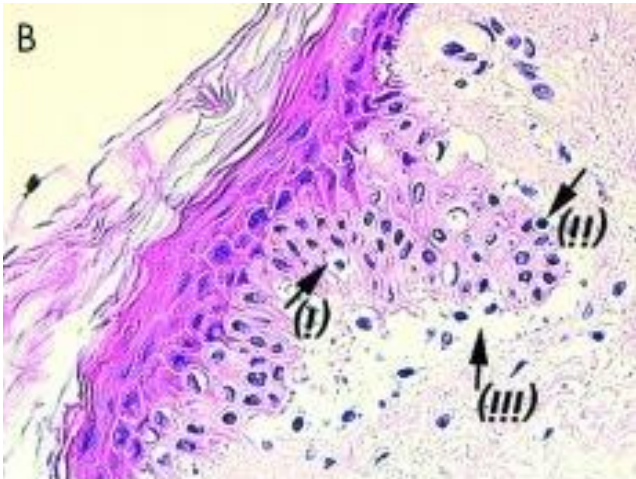
A. Нет оРТПХ кожи



C. РТПХ кожи 1 стадии.
<1% апоптотических клеток.



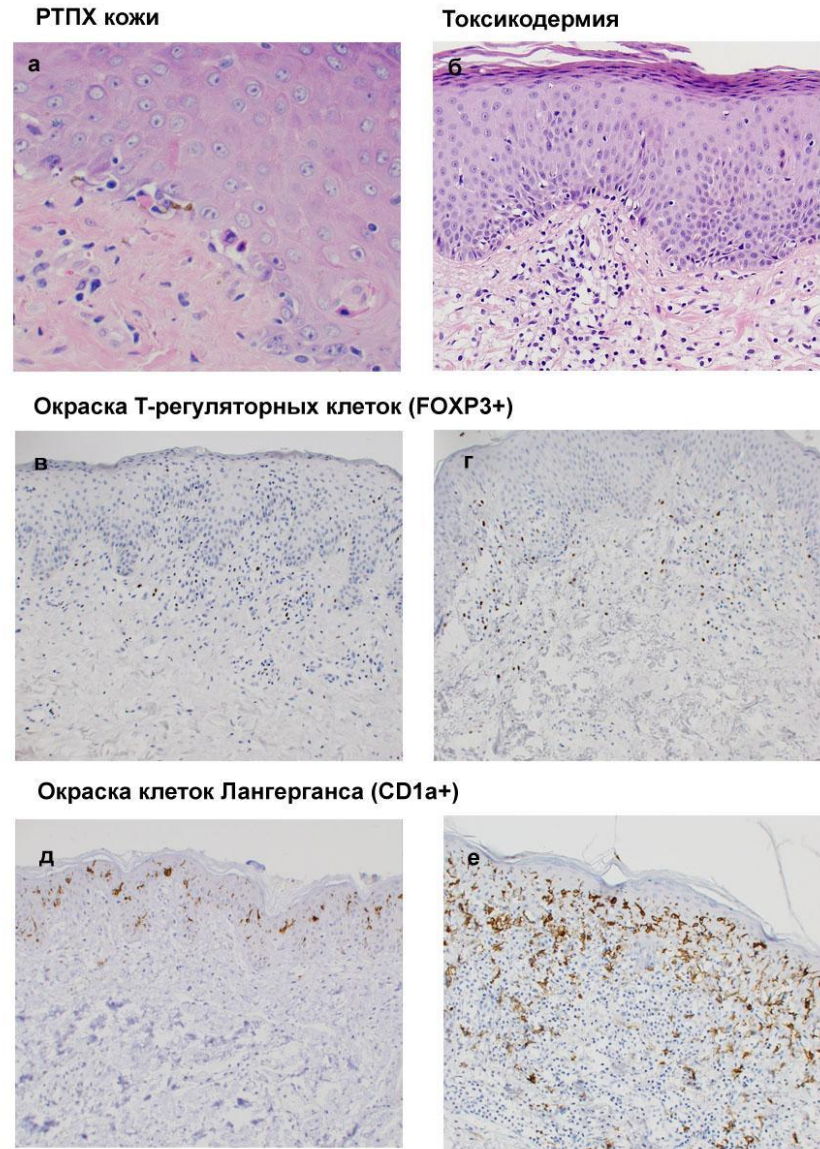
D. РТПХ кожи 2 степени.
5% апоптотических клеток
(коричневая окраска).



B. оРТПХ кожи 3 стадии
! Вакуолизация базальных клеток
!! Дискератозные тельца
!!! Формирование субэпидермального разрыва

Дифференциальная диагностика РТПХ кожи

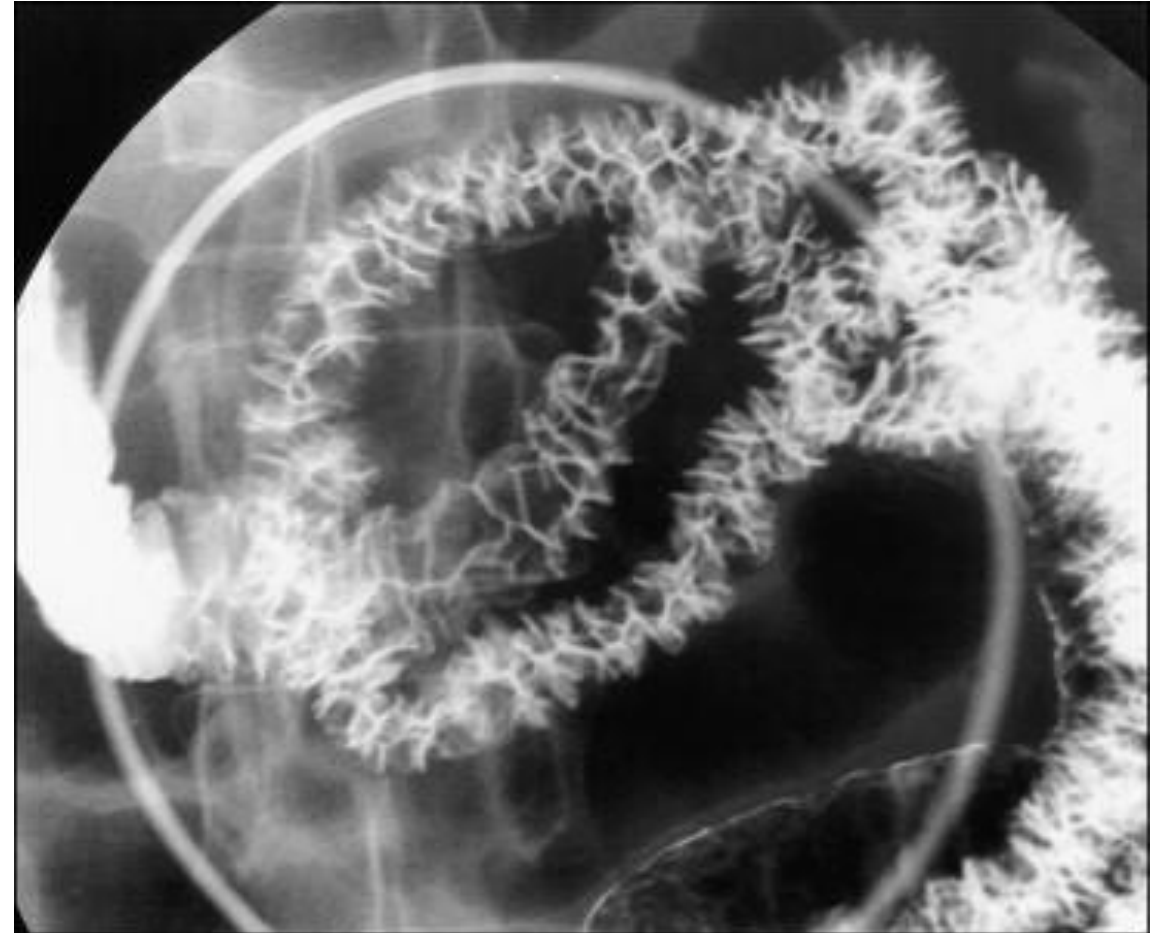
- А. Некроз эпидермоцитов с сателлитными клетками (в центре)
- Б. Воспалительный инфильтрат
- В. Деpletion Treg
- Г. Наличие значительного количества Treg
- Д. Мало клеток Лангерганса
- Е. Много клеток Лангерганса



Диагностика РТПХ

Инструментальные методы подтверждения РТПХ ЖКТ:

- УЗИ;
- ПЭТ;
- КТ;
- Колоноскопия.



Диффузное утолщение стенки подвздошной
КИШКИ

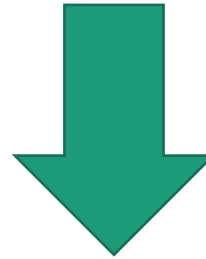
История профилактики РТПХ

Нет
профилактики
РТПХ



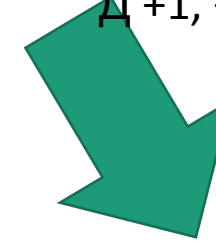
100%
летальность

Метотрексат
Д +1, +3, +6, +11



44%
летальности

Циклоспорин А+
метотрексат
Д +1, +3, +6, +11



30%
летальности

Основные препараты для профилактики и лечения ОРТПХ

Препарат	Механизм действия
Глюкокортикостероиды	Прямая лимфоцитотоксичность, подавляет провоспалительные цитокины, такие как TNF- α
Метотрексат	Антиметаболит: ингибирует пролиферацию Т-клеток
Циклоспорин А	Подавляет образование и выход из клеток IL-2 и его связывание со специфическими рецепторами. Нарушает дифференцировку и пролиферацию Т-клеток
Такролимус (FK506)	Ca ²⁺ - зависимое ингибирование Т-клеточных сигнальных путей трансдукции. Подавляет образование IL-2
Микофентолата мофетил	Ингибирует синтез пуринов de novo
Сиролимус	mTOR – ингибитор – подавление активации лимфоцитов
Антитимоцитарный глобулин(АТG)	Поликлональный иммуноглобулин
Циклофосфан	В клетках опухоли под действием фосфатаз В клетках опухоли под действием фосфатаз

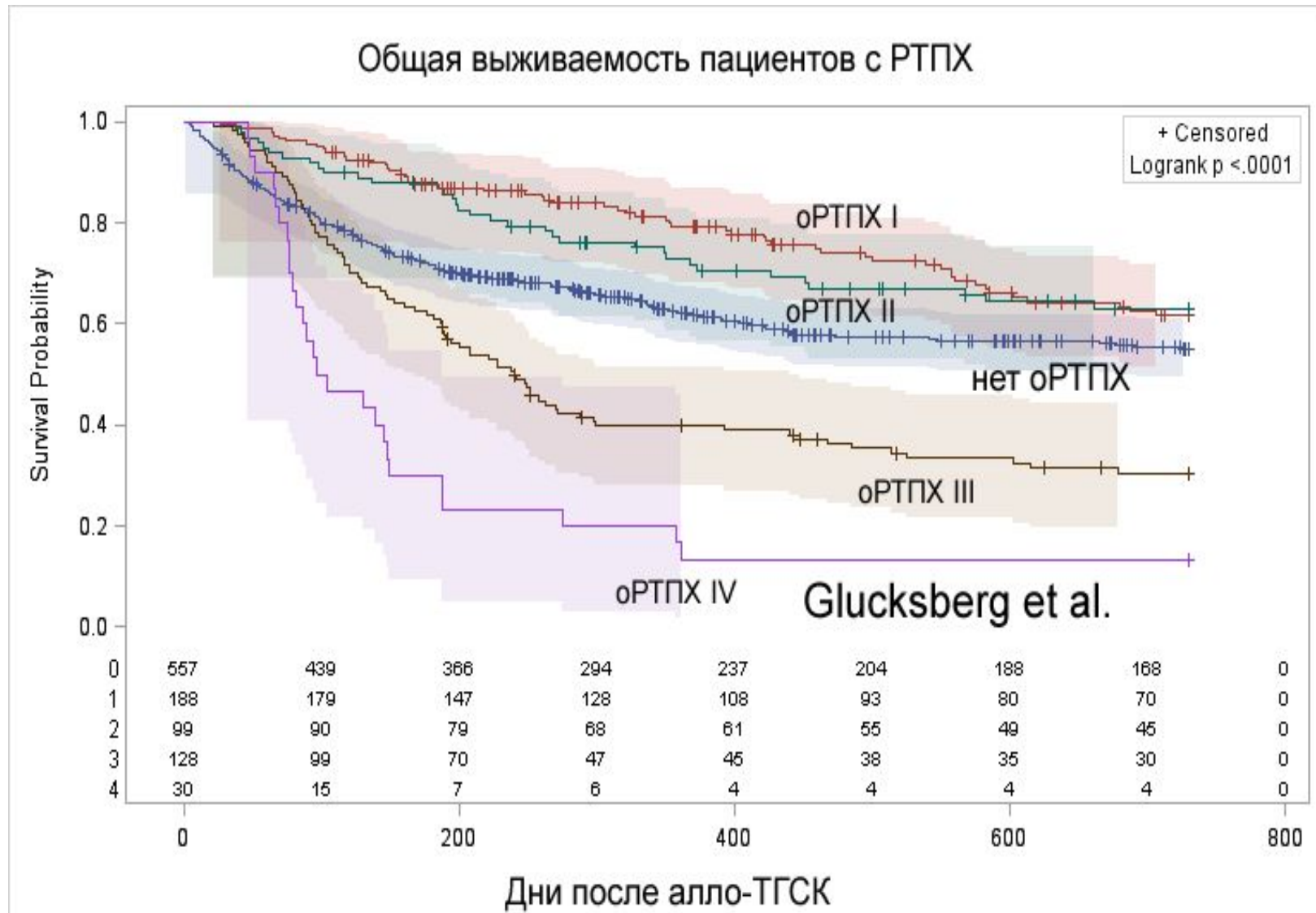
Лечение хронической РТПХ

Наиболее часто используемыми препаратами являются циклоспорин А и преднизолон.

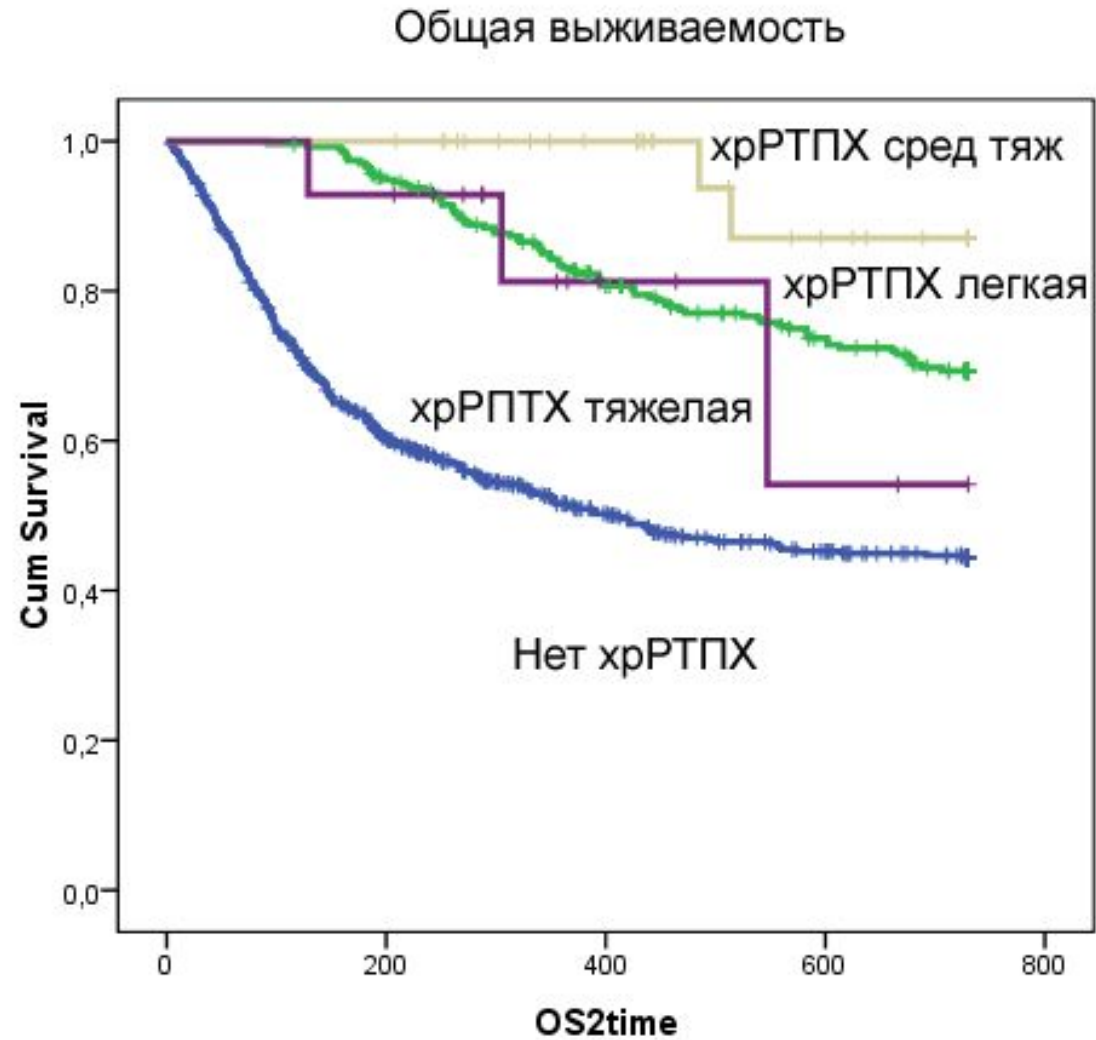
Экспериментальные методы лечения включают:

- псорален + ультрафиолет А
- микофентолата мофетил
- талидомид
- пентостатин
- Руксолитиниб (Ингибитор JAK2)
- Ибрутиниб

Прогноз острой РТПХ:

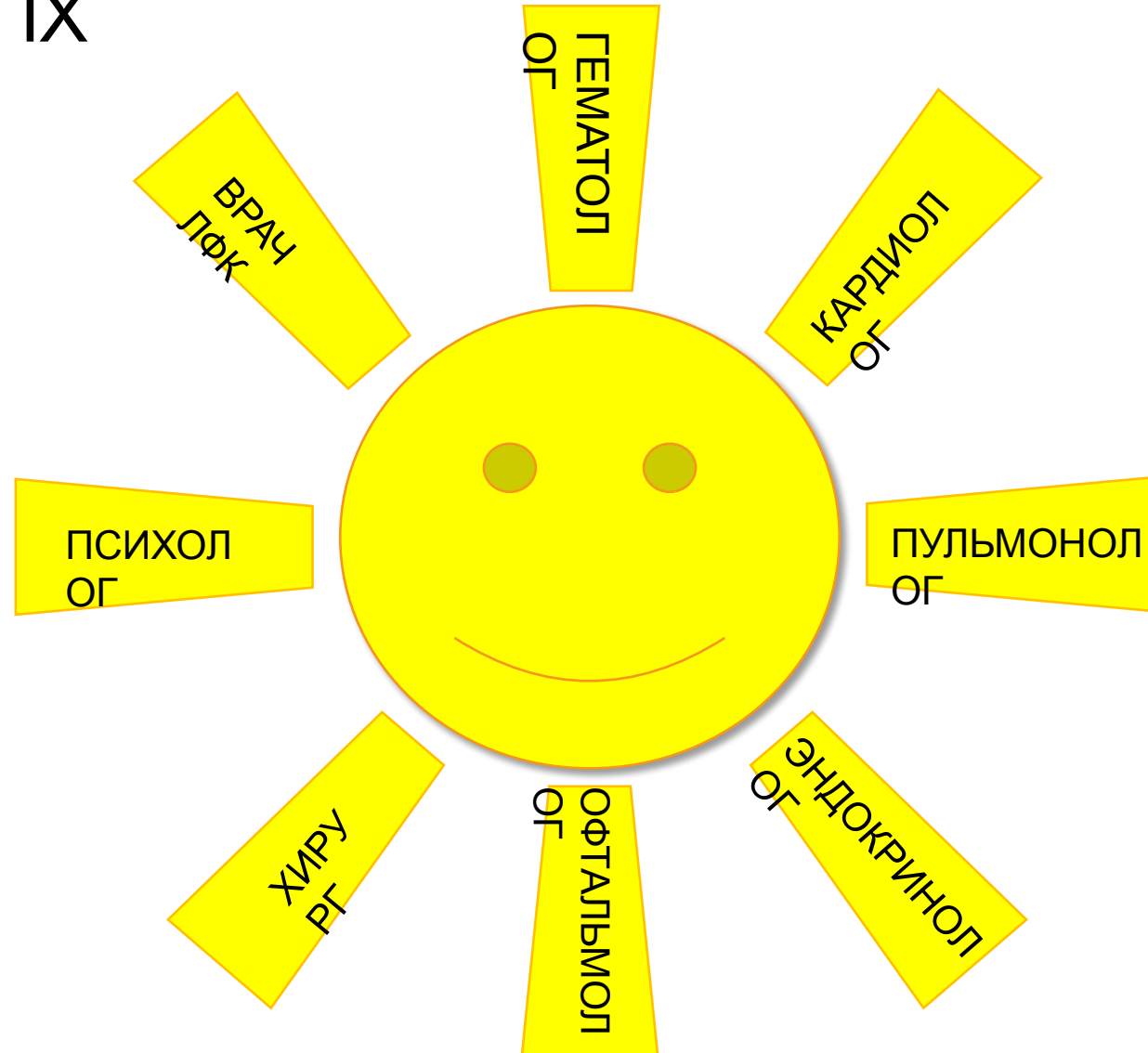


Прогноз хронической РТПХ:



Реабилитация

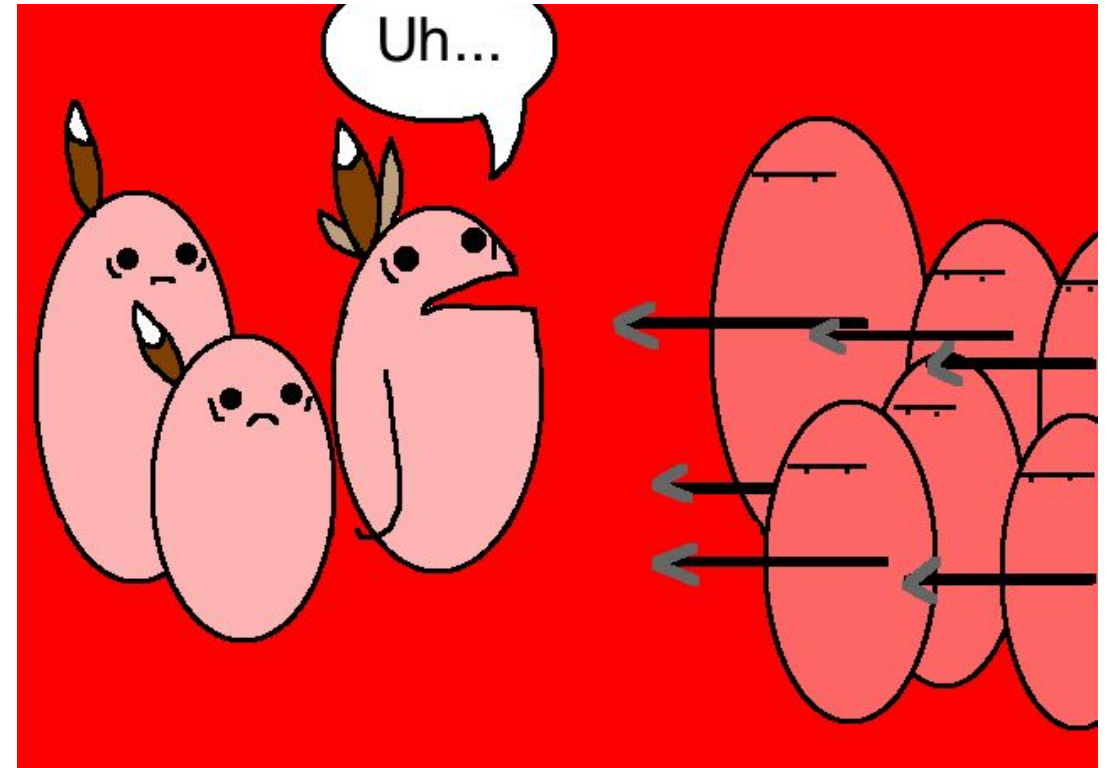
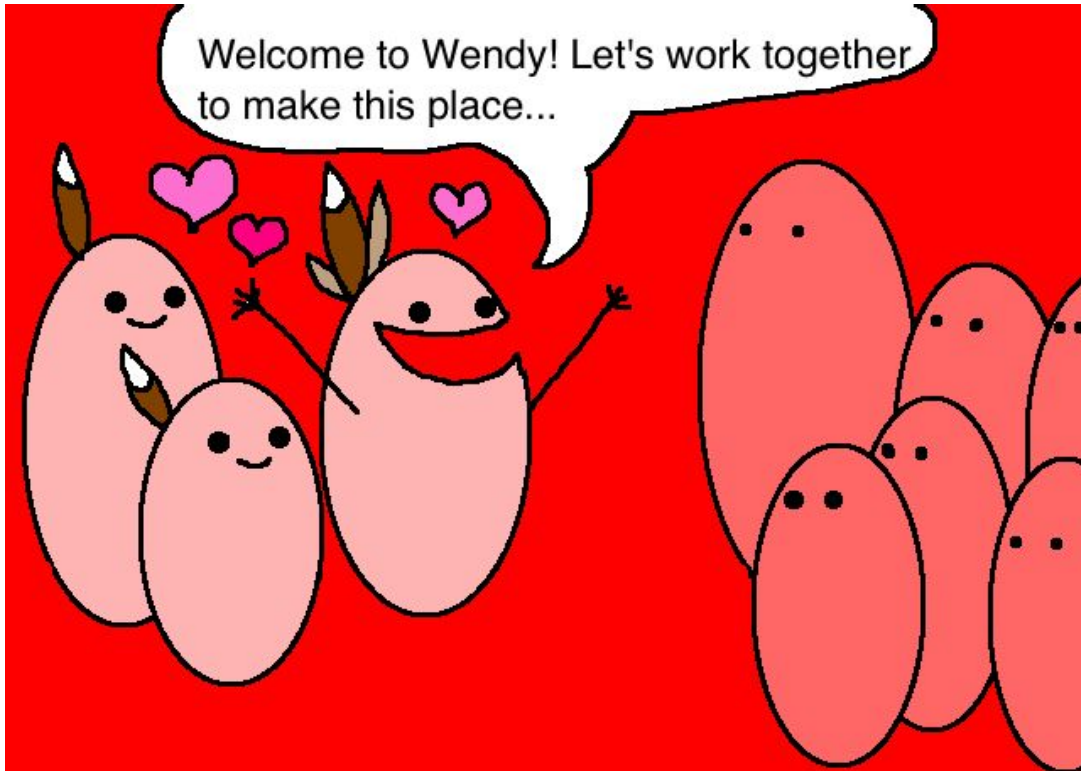
Мультидисциплинарный подход при
РТПХ



Воздействия на основе рандомизированных клинических исследований у пациентов через 1 год после ТГСК

тип	вид и интенсивность	продолжительность	результат	ограничения
физическая активность	<p>в основном</p> <ul style="list-style-type: none"> • аэробная, • иногда в комбинации с силовой; • варианты контроля специалиста 	<p>многократные исследования во время ТГСК и 6 месяцев после</p>	<ul style="list-style-type: none"> • положительное влияние на КЖ, усталость, функционирование; • умеренный эффект на интенсивный режим • предварительная ФА имеет положительный эффект 	<ul style="list-style-type: none"> • варьирует приверженность к ФА, • истощение является проблемой, • неоднородность программ
упражнения для управления стрессом	<ul style="list-style-type: none"> • релаксация (направленное воображение, дыхательная гимнастика, упражнения на расслабление) • медитация, гипноз, • частичное самоуправление 	<p>во время и короткий период после ТГСК</p>	<ul style="list-style-type: none"> • небольшой эффект на снижение беспокойства, депрессии и усталости • 1 исследование показало влияние на снижение боли • улучшение КЖ при упр. на релаксацию 	<ul style="list-style-type: none"> • плохая приверженность к сам-ой деятельности, • короткие периоды наблюдения, • комбинированные методики – не понятен механизм влияния на результат
когнитивно-поведенческая терапия	<ul style="list-style-type: none"> • в основном, очные, • дистанционные, • цифровые занятия; • общение по телефону <p>4-15 сеансов, 20-60 минут</p>	<p>во время и короткий период после ТГСК, некоторые в отдалённом периоде</p>	<ul style="list-style-type: none"> • уменьшение депрессии и беспокойства • улучшение эмоционального функционирования и посттравматического стресса 	<ul style="list-style-type: none"> • нет чёткого описания и измерения методик, • не нацелены на пациентов с высоким риском

РТПХ- это хорошо или плохо?



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

