

ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЙ КОЖИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА: ПРИНЦИПЫ КОСМЕТОЛОГИЧЕСКОГО УХОДА

Н.Н. Потекаев, докт. мед. наук, проф.², **П.Е. Трахтман**¹, докт. мед. наук, **О.И. Рассохина**²,

Е.А. Шугинина³, канд. мед. наук, **Л.И. Иванова**⁴, канд. хим. наук

¹Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава Российской Федерации, Москва

²Российский национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

³Российский университет дружбы народов, Москва

⁴ЗАО «Оберон», Москва

E-mail: olga-shuginina@yandex.ru

Изложены принципы местного немедикаментозного лечения поражений кожи у больных с хронической реакцией трансплантат против хозяина (хРТПХ), а также у пациентов, получающих химиотерапию, с использованием косметических средств, нацеленных на восстановление эпидермального барьера.

Ключевые слова: уход за кожей, немедикаментозная коррекция кожных проявлений хРТПХ, немедикаментозная коррекция изменений кожи при химиотерапии, эпидермальный барьер.

Ежегодно в мире выполняется 100 тыс. трансплантаций органов и более 200 тыс – тканей и клеток человека. Из них до 26 тыс приходится на трансплантации почек, 8–10 тыс – печени, 2,7–4,5 тыс – сердца, 1,5 тыс – легких, 1 тыс – поджелудочной железы [11]. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) стала распространенным методом лечения тяжелых гематологических и онкогематологических заболеваний. В мире ежегодно осуществляется более 60 тыс ТГСК [12]. Успех лечения зависит от рационального ведения больных в посттрансплантационном периоде. Однако отмечена высокая частота поздних осложнений ТГСК [1,6,8], в частности нередко наблюдается хроническая реакция трансплантат против хозяина (хРТПХ). Эта болезнь, или реакция тканевой несовместимости, развивается у 50–70% реципиентов с аллогенной трансплантацией костного мозга, что практически всегда требует проведения длительной системной иммуносупрессивной терапии [5,7,9,10]. Значительно реже реакция трансплантат против хозяина встречается при пересадке печени, тонкой кишки и других органов. Вероятность развития хРТПХ колеблется в широких пределах в зависимости от наличия или отсутствия факторов риска (источника гемопоэтических стволовых клеток, степени совместимости между донором и реципиентом по системе HLA, используемых режимах

предтрансплантационной подготовки и иммуносупрессии, степени выраженности острой РТПХ и др.) [3]. Как правило, органами-мишенями при развитии реакции трансплантат против хозяина, являются кожа, печень, тонкая кишка и фасции реципиента.

Поражение кожи развивается у 90% больных хРТПХ [2]. Кожные проявления при хРТПХ разнообразны. В дебюте заболевания высыпания могут быть представлены пятнами, папулами и бляшками (рис. 1). Постепенно формируются склеродермоподобные изменения кожи: нарастает индурация бляшек, появляется белесоватая окраска с фиолетовым оттенком, пигментация, кожа становится плотной вплоть до образования контрактур (рис. 2). Склероатрофический процесс приводит к образованию участков атрофии кожи (рис. 3). Пациенты жалуются на сухость кожи, стянутость, парестезии. Поражение гладкой кожи может сопровождаться алопецией и ониходистрофией. Тяжелые субъективные ощущения, вызванные подобными негативными проявлениями, и психологический дискомфорт, обусловленный локализацией поражений на видимых участках тела, приводят к дополнительному ухудшению качества жизни больных [4], влияют на их физическую, психологическую и социальную активность.



Рис. 1. Пятна, папулы, бляшки в дебюте хРТПХ



Рис. 2. Склеродермоподобные изменения кожи при хРТПХ



Рис. 3. Склероатрофические изменения кожи при хРТПХ

Длительная системная иммуносупрессивная терапия в период подготовки к трансплантации и после нее способствуют нарушению барьерной функции кожи. Состоятельность функции кожного барьера преимущественно определяет эпидермис. Кератиноциты – основные клетки эпидермиса, поверхностного слоя кожи, внутри которого располагаются базальный, шиповидный, зернистый и роговой слои. В базальном слое эпидермиса, сальных и потовых желез эти клетки делятся, затем вновь появившиеся клетки вытесняются в вышележащие слои, и начинается процесс их созревания. В шиповатом и зернистом слоях эпидермиса разрушаются ядра кератиноцитов, в цитоплазме клеток накапливается кератин (роговое вещество) и синтезируются липиды (церамиды, холестерин и сульфат холестерина, жирные кислоты), которые выделяются во внеклеточную среду. Роговой слой эпидермиса представлен роговыми чешуйками, образовавшимися из кератиноцитов, утративших ядра, и окруженными липидами. Эти белково-липидные структуры, или белковые конверты (оболочки роговых клеток), плотно «склеенные» между собой, практически «зацементированные», и образуют эпидермальный барьер кожи. Эпидермальный барьер на определенных участках представлен жесткими структурами, где эпидермис непроницаем. На участках эпидермального барьера с неструктурированными пластинами возможна ограниченная диффузия водорастворимых веществ. Эволюция кератиноцитов заканчивается отшелушиванием роговых чешуек.

Залог нормального функционирования эпидермального барьера в балансе процессов отшелушивания корнеоцитов и замещения их кератиноцитами, прошедшими весь путь клеточного созревания. Таким образом, существует «тонкий» баланс между базальной клеточной пролиферацией и отшелушиванием рогового слоя. Это обеспечивает постоянное обновление клеток эпидермиса, а также поддерживает одинаковую толщину эпителия

Помимо кератиноцитов, в базальном слое эпидермиса локализуются меланоциты, ответственные за фо-

тозащиту организма. Ультрафиолет и провоспалительные кинины стимулируют активность меланогенеза и провоцируют пигментацию кожи. Кроме того, в эпидермисе присутствуют макрофаги и клетки Лангерганса.

Клетки базального слоя сальных желез в процессе своего созревания продуцируют не кератин, а кожное сало. Пот и кожное сало на поверхности кожи формируют защитную оболочку – гидролипидную или кислотную мантию, известную под названием «Мантия Маркионини». Кислотность этой мантии, лежащую в пределах от 4,2 до 6,0, обеспечивает преимущественно молочная кислота, секретируемая эккринными потовыми железами. Кожное сало, секретируемое сальными железами, содержит, помимо триглицеридов, свободных жирных кислот, эфиров восков, холестерина и его эфиров, также сквален. Мантия Маркионини, кроме того, обеспечивает функцию эпидермального барьера: защиту кожи от внешних загрязнений, регуляцию биоценоза кожи, гидратацию. Лекарственные средства, используемые для химиотерапии как при подготовке к трансплантации, так и в посттрансплантационном периоде (ГКС в высокой дозе, цитостатики и др.), помимо основного иммуносупрессивного действия, нарушают процесс деления кератиноцитов, замедляют их созревание и продукцию кожного сала и липидов эпидермиса. Это нежелательные явления химиотерапии. Нарушение строения эпидермального барьера приводит к развитию эритемы, шелушения, сухости и зуда. В тяжелых случаях рассматривают вопрос о прекращении лечения. В результате поражения эпидермального барьера повышается уровень трансдермальной потери влаги, нарушаются процессы кератогенеза, а затем – метаболизма соединительной ткани, т.е. дермы и подкожно-жировой клетчатки. У больных хРТПХ эти процессы сопровождаются иммунным воспалением кожи, что усугубляет ее состояние.

Рациональный уход за кожей и восстановление эпидермального барьера с помощью наружных средств – реальная возможность помочь больному хРТПХ.

Этапы ежедневного ухода за кожей

Этап	Основные задачи	Косметические средства
1-й этап Очищение	Удаление с кожи: внешних загрязнений; отделяемого сальных и потовых желез, роговых чешуек; микрофлоры	Шампуни, обеспечивающие pH-баланс. Гели для душа с антисептическими добавками. Туалетное мыло. Мицеллярная вода. Косметическое молочко. Гель для умывания. Пена для бритья. Лосьоны для очищения. Лосьон после бритья. Средства, восстанавливающие pH кожи.
2-й этап Увлажнение и питание (1)	Восстановление цвета кожи за счет: увеличения толщины эпидермиса; отбеливания; отшелушивания; улучшения микроциркуляции. Восстановление микрорельефа кожи за счет: увлажнения эпидермиса; лифтинга кожи или расслабления гладкомышечных элементов дермы	Косметические сыворотки, гели, кремы, содержащие керамиды и другие липидные композиции, натуральный увлажняющий фактор, ненасыщенные жирные кислоты, гиалуроновую кислоту; производные витамина С; α-β-гидроксикислоту; гликолан-органический комплекс «Лантана» Косметические средства, содержащие ингибиторы меланогеназа (коевая кислота, арбутин, глабридин и др.); ангиопротекторы, н.центелла азиатская; осмотические увлажняющие средства, н. мочевины; диметилэтанол (DMAE); гекса- и тетрапептиды меди (Аргирелин®) (Декоринилом®)
Увлажнение и питание (2)	Восстановление тургора за счет уменьшения ТДПВ; увеличения содержания гиалуроновой кислоты в дерме Восстановление эластичности кожи за счет: увлажнения дермы; увеличения содержания микроэлементов и антиоксидантов	Косметические сыворотки, гели, кремы, содержащие гиалуроновую кислоту; гликолан-органический комплекс «Лантана»; ангиопротекторы, н.центелла азиатская; антиоксиданты; поливитаминную сыворотку
3-й этап Защита	Восстановление защитной мантии Фотопротекция	Гиалуроновая кислота, коллагеновые гели Косметические композиции на основе обратной эмульсии «вода в масле» с антисептическими добавками Фотозащитные кремы, пасты, пудры с химическими и физическими фильтрами

Очищение кожи – 1-й самый ответственный этап ухода за кожей (см. таблицу). С поверхности кожи необходимо смывать внешние загрязнения, в первую очередь – метаболиты лекарственных веществ, которые выделяются с потом и кожным салом. Однако, учитывая формирующуюся несостоятельность эпидермального барьера, моющие средства должны быть мягкими без детергентов или с мягкими поверхностно-активными веществами, абсорберами кожного сала, растительными экстрактами очищающего, отшелушивающего и дезинфицирующего действия, содержать увлажняющие вещества, например эластин и коллаген – высокомолекулярные белки животного происхождения. Важно нормализовать кислотность кожи. Шампуни и гели для душа должны легко смываться водой. Мыться следует теплой водой не более 2, при необходимости – 3 раз в день, в ванне или под мягкими несильными струями душа. Горячая вода провоцирует зуд. Очищающие косметические композиции для лица (лосьоны, косметическое молочко или сливки, кремы) не должны содержать агрессивных растворителей и синтетических консервантов. После мытья кожу вытирают мягким полотенцем промокательными движениями. Растирать кожу нельзя! Не пользоваться скрабом. Не подрезать кутикулу ногтя.

Одним словом, избегать любых микротравм кожи, а также ношения тесной обуви. Для ухода за кожей стоп допустимы мягкие эксфолианты, в том числе солевые. На кожу, просушенную после мытья, необходимо нанести увлажняющие крем-гели или легкие эмульсионные кремы. Не рекомендуется пользоваться фторированными зубными пастами. Не применять для борьбы с потом перспиранты, поскольку цитостатические средства выводятся из организма через потовые железы. Вследствие обилия потовых желез на ладонях и подошвах в этих зонах часто развивается дерматит, известный как ладонно-подошвенный синдром, или пальмарно-плантарная эритродизестезия, или эритромелалгия. При этом кожа на ладонях и подошвах становится ярко-красной, блестящей, отмечается выраженный отек, мокнутие. Появляются трещины и крупно-пластинчатое шелушение, болезненность, жжение, зуд.

После химиотерапии нередко наблюдается это серьезное осложнение, которое приводит к ограничению физической активности пациента, доставляет ему тяжелые страдания, а главное, может стать препятствием для дальнейшего лечения. Частота этого осложнения от 22–26% при лечении доксорубицином, до 79% – при назначении сорафениба в комбинации с бевацизумабом.

мабом. Локальное охлаждение конечностей, ограничение физической нагрузки, нанесение для смягчения кожи индифферентных кремов, содержащих ланолин, вазелин, мочевину или молочную кислоту, в незначительной степени облегчает состояние больного. При III и IV степени ладонно-подошвенного синдрома встает вопрос о прекращении химиотерапии. Разрабатываются специальные рецептуры, создан гель, который при нанесении на кожу образует пленку, служащую физическим барьером: гель с высоким антиоксидантным потенциалом препятствует всасыванию метаболитов лекарственных веществ и свободных радикалов обратно в кожу. Превентивное назначение таких средств за несколько дней до проведения химиотерапии предотвращает развитие ладонно-подошвенного синдрома.

2-й этап ухода за кожей – это увлажнение и питание кожи (см. таблицу). Косметические композиции – гели и кремы, предназначенные для увлажнения и питания кожи, должны обязательно включать в свой состав антиоксиданты и противовоспалительные средства. Они, наряду со своим основным действием, предотвращают развитие поствоспалительной пигментации. Отечественными учеными разработан гликолан-органический комплекс полиоксисоединений и водорастворимой соли «Лантана». Этот комплекс оказывает противовоспалительное и антиоксидантное действие, обладает антимикробной и дигидратирующей активностью, обеспечивает местное обезболивающее и противозудное действие. Благодаря указанным свойствам косметические средства с содержанием гликолана используются для ухода за кожей после ожогов, инвазивных косметологических процедур и даже при буллезном эпидермолизе. Успешный опыт американских коллег, создавших систему ухода за кожей онкологических больных, подтвержден и одобрен Национальным институтом здравоохранения США. Эта система включает косметические сыворотки с высоким содержанием аскорбиновой кислоты, противовоспалительные и отбеливающие растительные экстракты и гиалуроновую кислоту. В последние годы разработаны интересные системы упаковки косметических средств. Конструктивные особенности крышек для баллончиков с кремом гарантируют стерильность кремов. Это важно как для предотвращения бактериальной обсемененности крема и профилактики инфекции, так и для сохранения его антиоксидантных свойств (Piegte Faber, Франция и Viscoderm, Италия).

3-й этап ухода за кожей – защита (см. таблицу). Важным завершением любого косметического ухода является применение фотозащитных средств. Нашим пациентам предпочтительнее применять косметические средства, содержащие минеральные фильтры.

Как показывает личный опыт, для коррекции отдаленных последствий химио- и радиотерапии (рубцовой атрофии кожи, атрофодермии и пигментации) незаметны препараты гиалуроновой кислоты, в частности

плацентарные маски (Плазан, Уфа). Благодаря гликозаминогликанам происходит увлажнение кожи, повышение тургора и эластичности – улучшается внешний вид кожи. Восстановление физиологии кожи имеет принципиальное значение для профилактики рака кожи, развивающегося на фоне рубцовой атрофии.

Правильно подобранный ежедневный уход за кожей позволяет предотвратить развитие нежелательных явлений химиотерапии. Рациональный косметический уход за кожей – это одновременное применение превентивных мер развития кожной токсичности химиотерапии и немедикаментозного лечения ее проявлений.

Литература

1. Гуз И. В., Трахтман П.Е. Экстракорпоральный фотоферез в лечении реакции «трансплантат против хозяина». Онкогематология, 2016; 11(1):47–51
2. Румянцев А.Г. Масчан А.А. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей. Руководство для врачей М.:МИА, 2003.
3. Carlens S., Ringden O., Remberger M. et al. Risk factors for chronic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation: a retrospective single centre analysis. Bone Marrow Transplant 1998; 22(8): 755–61.
4. Flowers, Mary E. D., and Paul J. Martin. How We Treat Chronic Graft-versus-Host Disease. Blood:2017125;4,
5. Garbutcheon-Singh KB1, Fernandez-Pegas P. Phototherapy for the treatment of cutaneous graft versus host disease. Australas J. Dermatol. 2014 Oct 10
6. Hahn T. Mc Carthy P.L. Jr, Hassebroek A, et al Significant improvement in survival after allogeneic hematopoietic cell transplantation during a period of significantly increased use, older recipient age, and use of unrelated donors. J. Clin Oncol. 2013 31(19):2437–49.
7. Lee S. J., Vogelsang G., Flowers M. E. Chronic graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant 2003.9;(4):215–33.
8. Mc Carthy P.L. Jr, Hahn T., Hassebroek A. et al. Trends in use of and survival after autologous hematopoietic cell transplantation in North America, 1995 – 2005: significant improvement in survival for lymphoma and myeloma during a period of increasing recipient Biol Blood Marrow Transplant. 2013; 19: 1116–23.
9. Stewart B.L., Storer B., Storek J. et al. Duration of immunosuppressive treatment for chronic graft-versus-host disease. Blood. 2004;104 (12):3501–6.
10. Vasconcelos L.1.Vieira E.C. Minicucci E.M. et al. Chronic graft-versus-host disease: clinical presentation of multiple lesions of lichenoid and atrophic pattern. An Bras Dermatol. 2013 Sep – Oct; 88(5):799-802. doi: 10.1590/abd1806-4841.2013; 2128.
11. <https://ria.ru/spravka/20091001/187003474.html>
12. www.wmda.info

SKIN CHARACTERISTICS IN CHRONIC GRAFT VERSUS HOST REACTION. PRINCIPLES OF COSMETIC CARE

Prof. N.N. Potekaev, MD²; P.E. Trakhtman¹; O.I. Pasokhina²; E.A. Shuginina, Cand. Med. Sci.³; L.I. Ivanova, PhD⁴

¹Dmitry Rogachev National Research-and-Clinical Center for Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow; ²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow; ³Peoples' Friendship University of Russia, Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Moscow; ⁴ZAO "Oberon", Moscow

The paper outlines the principles of topical nondrug treatment of skin lesions in patients with chronic graft versus host reaction and in those on chemotherapy using cosmetics aimed at restoring the epidermal barrier.

Key words: skin care; nondrug correction of skin manifestations of chronic graft versus host reaction; nondrug correction of skin changes during chemotherapy, epidermal barrier.