

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 07.05.2020
Принята к печати 12.05.2020

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-184-192

Поражение кожных покровов при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Обзор литературы

Т.З. Алиев¹, Е.Б. Мачнева^{1, 2}, Н.В. Сидорова¹, Т.С. Бельшева¹, Т.Т. Валиев¹, К.И. Киргизов¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²Обособленное структурное подразделение Российской детской клинической больницы ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Алиев Теймур Зейнал оглы, врач-детский онколог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, 23
E-mail: timaliev118@gmail.com

Поражение кожи после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) встречается достаточно часто и представляет собой важную диагностическую и терапевтическую проблему. Наиболее значимыми причинами поражений кожи при ТГСК являются медикаментозная токсичность, инфекционные поражения, проявления кожной формы острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина». Каждое из осложнений может проявляться в различной степени, а также сочетаться с другими, оказывая значимое отрицательное влияние на состояние пациента, в тяжелых случаях представляя угрозу для жизни больного. В статье обобщены данные об этиологии, особенностях патогенеза, клинических формах, основных методах диагностики и терапии наиболее часто встречающихся кожных осложнений при ТГСК.

Ключевые слова: кожа, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, поражение, токсичность, иммунные реакции, инфекции, реакция «трансплантат против хозяина»

Алиев Т.З. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (2): 184–192.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-184-192

Skin damage after the hematopoietic stem cell transplantation. Literature review

T.Z. Aliev¹, E.B. Machneva^{1, 2}, N.V. Sidorova¹, T.S. Belysheva¹, T.T. Valiev¹, K.I. Kirgizov¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

²Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

Skin damage after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is common and important diagnostic and therapeutic problem. The most significant causes of skin lesions in HSCT are drug toxicity, infections, and manifestations of skin acute and chronic "graft versus host" disease. Each of the complications can manifest in various forms, as well as to combine with others, exerting a significant negative effect on the patient's condition, in severe cases posing a threat to the patient's life. The article summarizes data on the etiology, features of pathogenesis, clinical forms, the main methods of diagnosis and therapy of the most common skin complications of HSCT.

Key words: skin, hematopoietic stem cell transplantation, lesion, toxicity, immune reactions, infections, "graft versus host" disease

Aliev T.Z., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (2): 184–192.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-184-192

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является методом терапии ряда тяжелых злокачественных и неопухолевых заболеваний [1]. Этот метод сопряжен с потенциальным развитием широкого спектра тяжелых осложнений, включая инфекционные, токсические, геморрагические, нарушения функции внутренних органов, а также острую и хроническую реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Многие из этих осложнений могут иметь кожные проявления, которые нередко являются сложной диагностической проблемой для клиницистов. Широкий спектр причин поражений кожи при ТГСК может приводить к сходным клиническим проявлениям, в связи с чем их

трудно дифференцировать, несмотря на существующие классификации [2]. Различная тактика лечения поражений кожи при острой и хронической РТПХ, кожной сыпи при лекарственных реакциях, вирусных экзантемах, акральной эритеме, токсическом эпидермальном некролизе, синдроме приживления, постлучевом дерматите, мультиформной эритеме и грибковых инфекциях диктует клиницистам необходимость своевременной трактовки и постановки правильного диагноза [1].

Согласно данным Европейского общества по трансплантации крови и костного мозга (European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT), практически у каждого пациента после ТГСК на

одном из этапов лечения развиваются осложнения, затрагивающие кожу и ее придатки [3]. Эти осложнения можно условно разделить на несколько групп, представленных в таблице 1.

При этом поражения кожи при ТГСК в большом числе случаев представлены сочетанными вариантами, в частности, токсические поражения часто осложняются присоединением вторичной бактериальной или грибковой инфекции, а иммунное поражение кожи при РТПХ нередко сочетается с вирусным инфицированием. Подобное сочетание еще больше осложняет диагностический поиск и выбор терапевтической стратегии [1].

Цель данного обзора: представить характеристику основных групп поражений кожи и ее придатков при ТГСК.

Поражение кожи при реакции «трансплантат против хозяина». Кожа является одним из наиболее частых органов-мишеней при острой и хронической РТПХ. Острая РТПХ кожи поражает главным образом эпидермис, слизистую оболочку полости рта и аногенитальной области [3]. Ключевым фактором патофизиологии острой РТПХ является активация Т-клеток донора, которые мигрируют в лимфоидную ткань организма реципиента сразу же после трансплантации. Пусковым фактором развития острой РТПХ является повреждающее действие на ткани химио- и лучевой терапии, которые используются в кондиционировании, с дальнейшим возможным присоединением инфекции. Следствием повреждения тканей реципиента является образование экзогенных (липополисахариды) и эндогенных (интерлейкин-1,

фактор некроза опухоли-альфа, интерлейкин-6 и интерферон) факторов, провоспалительных цитокинов и лигандов для Toll-подобных-рецепторов, активация которых приводит к развитию врожденного иммунного ответа [4]. Провоспалительные цитокины, образовавшиеся в ответ на повреждение тканей реципиента, способствуют активации Т-клеток посредством их взаимодействия через рецепторы главного комплекса гистосовместимости с антигенпрезентирующими клетками. Это приводит к экспансии и дифференцировке Т-клеток в различные подтипы, которые мигрируют через кровеносные сосуды к органам-мишеням, где они вызывают повреждение тканей и рекрутирование других клеток, участвующих в воспалении, через пути высвобождения перфорины и цитокинов (рисунок 1) [5].

Классическим проявлением кожной формы острой РТПХ являются эритематозные пятнисто-папулезные высыпания, поражающие кожу лица, ладоней и подошв (рисунок 2).

Таким образом, у пациентов после ТГСК поражение кожи лица чаще является признаком РТПХ, нежели реакцией гиперчувствительности к лекарственным препаратам [6]. Высыпания могут распространяться на область туловища, конечностей вплоть до развития эритродермии, в самых тяжелых случаях развивается эпидермолиз, сходный по клиническим проявлениям с синдромом Стивенса–Джонсона и токсическим эпидермальным некролизом (рисунок 3).

Часто при острой РТПХ отмечается зуд, однако у некоторых пациентов он может отсутствовать [2, 7]. Степень поражения кожи при острой РТПХ, согласно рекомендациям EBMT (2019), определяется в соот-

Таблица 1
Группы осложнений после ТГСК, затрагивающие кожу и ее придатки [3]

Table 1
Groups of complications after HSCT affecting the skin and its appendages [3]

Группа осложнений Complication group	Повреждающий фактор Damaging factor	Проявления Manifestations
Медикаментозная токсичность и лекарственная аллергия Drug toxicity and drug allergy	Медикаментозная токсичность чаще всего обусловлена режимом кондиционирования, аллергия – антибиотиками и/или другими лекарственными средствами Drug toxicity is most often caused by the conditioning regimen; allergies are caused by antibiotics or other drugs	Проявления могут широко варьировать от локализованной эритемы до эпидермального некролиза и синдрома Стивенса–Джонсона. Проявления могут быть неспецифичны Manifestations can vary widely from localized erythema to epidermal necrolysis and Stevens–Johnson syndrome. Manifestations may be nonspecific
РТПХ GvHD	Иммунные факторы развития острой и хронической РТПХ Immune factors for the development of acute and chronic GvHD	При острой РТПХ поражаются главным образом эпидермис кожи и слизистая оболочка полости рта. Хроническая РТПХ может поражать все слои кожи, включая эпидермис, дерму и подкожную клетчатку, волосы, ногти In acute skin GvHD, the epidermis of the skin and the mucous membrane of the oral cavity are mainly affected. Chronic GvHD can affect all layers of the skin, including the epidermis, dermis and subcutaneous tissue, hair, and nails
Инфекционные поражения кожи Infectious skin lesions	Вирусное поражение (ЦМВ, HHV6, <i>Varicella zoster</i>), грибковое (дерматофиты, реже <i>Aspergillus</i> или <i>Mucor</i>), бактериальное Viral damage (CMV, HHV6, <i>Varicella zoster</i>), fungal (dermatophytes, rarely <i>Aspergillus</i> or <i>Mucor</i>), bacterial	Высыпания полиморфные, могут быть неспецифическими Rashes are polymorphic, may be nonspecific
Онкологические поражения кожи Skin cancer	Рак кожи (базально-клеточный, плоскоклеточный рак и меланома) и рецидив основного злокачественного заболевания Skin cancer (basal cell, squamous cell carcinoma and melanoma) and relapse of a major malignant disease	Гистологическая картина, характерная для онкологического заболевания Oncological morphology

Примечание. ЦМВ – цитомегаловирус; HHV6 – вирус герпеса человека 6-го типа.

Notes. HSCT – hematopoietic stem cell transplantation; GvHD – “graft versus host” disease; CMV – cytomegalovirus; HHV6 – human betaherpesvirus 6.

Рисунок 1

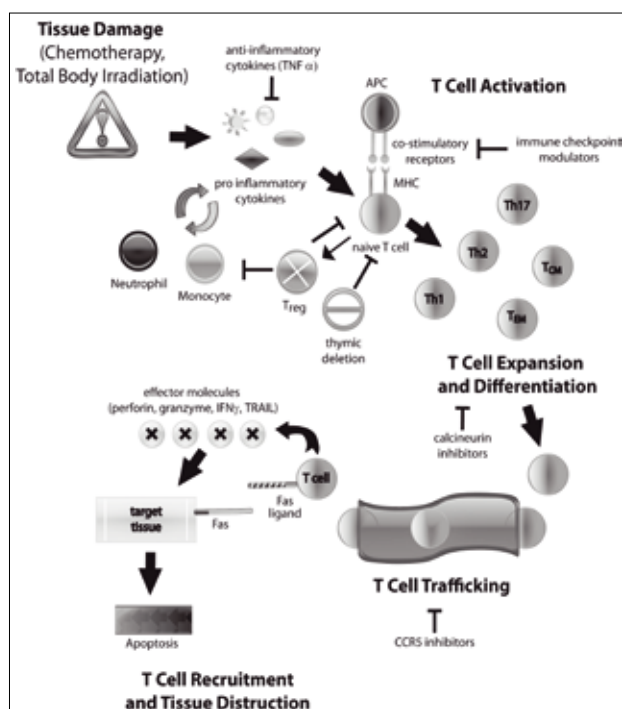
Патофизиологические аспекты развития острой РТПХ

APC – антигенпрезентирующая клетка; CCR5 – рецептор хемокинов 5-го типа; IFN- γ – интерферон-гамма; MHC – главный комплекс гистосовместимости; TCM – центральная T-клетка памяти; TEM – эффекторная T-клетка; Treg – регуляторная T-клетка; TNF- α – фактор некроза опухоли-альфа; TRAIL, TNF – TNF-связанный апоптоз-индуцирующий лиганд (адапт. из [5]).

Figure 1

Pathophysiologic aspects of acute GvHD

APC – antigen-presenting cell; CCR5 – chemokine receptor type 5; IFN- γ – interferon- γ ; MHC – major histocompatibility complex; TCM – central memory T cell; TEM – effectormemory T cell; Treg – regulatory T cell; TNF- α – tumor necrosis factor- α ; TRAIL, TNF – TNF-related apoptosis-inducing ligand (adapt. from [5]).

**Рисунок 2**

Кожная форма острой РТПХ – эритематозные пятнисто-папулезные высыпания

Из архива НИИ ДООГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Figure 2

Skin acute GvHD as erythematous maculopapular rash

From the archive of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

**Рисунок 3**

Кожная форма острой РТПХ IV степени (эпидермоллиз, симптом Никольского положительный)

Из архива НИИ ДООГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Figure 3

Skin form of acute GvHD of grade IV (epidermolysis, Nikolsky's symptom is positive)

From the archive of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

**Таблица 2**

Степень тяжести кожной формы острой РТПХ в соответствии с классификацией MAGIC [2]

Table 1

The severity of skin acute GvHD according to the MAGIC classification [2]

Степень Power	Проявление РТПХ GvHD manifestation	Площадь поражения кожи Skin lesion area
0	Высыпания отсутствуют Rashes are absent	–
2	Пятнисто-папулезные высыпания Maculopapular eruptions	< 25% площади поверхности тела < 25% body surface area
3	Пятнисто-папулезные высыпания Maculopapular eruptions	25–50% площади поверхности тела 25–50% body surface area
4	Генерализованная эритродермия Generalized erythroderma	> 50% площади поверхности тела > 50% body surface area
	Эритродермия с формированием булл и десквамацией эпителия Erythroderma with the formation of bullae and desquamation of the epithelium	> 5% площади поверхности тела > 5% body surface area

ветствии с классификацией MAGIC (The Mount-Sinai Acute GvHD International Consortium, Международный консорциум по острой РТПХ в Маунт-Синае) (таблица 2).

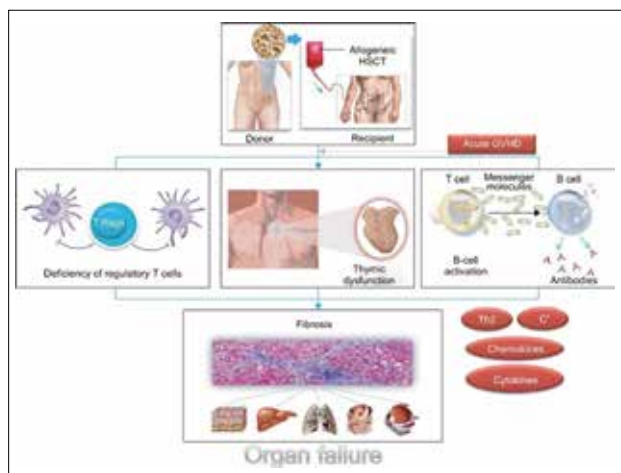
Хроническая РТПХ является мультисистемным алло/аутоиммунным заболеванием, характеризующимся иммунной дисрегуляцией, иммунодефицитом, поражением и нарушением функции органов, патогенез которого еще до конца не изучен [8]. В работе

Рисунок 4

Патофизиологические механизмы развития хронической РТПХ (адапт. из [9])

Figure 4

Pathophysiology of development of chronic GvHD (adapt. from [9])



С.К. Мин и соавт. (2011), основываясь на обзоре ряда исследований, выделено 4 ключевых теории развития хронической РТПХ (рисунок 4) [9–13]:

- нарушение иммунной толерантности к аутоантигенам вследствие повреждения тимуса реципиента во время кондиционирования или предшествующей острой РТПХ;
- нарушение функции и снижение количества Tregs;
- роль аутореактивных В-клеток и антител, которые они производят;
- фиброзные изменения, при которых клеточные реакции приводят к продукции профиброзных хемокинов, активирующих фиброгенез.

Для кожных проявлений хронической РТПХ характерна полиморфность высыпаний, отмечаются элементы по типу красного плоского лишая, пойкилодермия (атрофия кожи, пигментные изменения, телеангиэктазии). Лихеноидные высыпания могут быть клинически неотличимы от истинного красного плоского лишая [2]. При хронической кожной РТПХ нередко наблюдаются поражения кистей и стоп по типу дисгидротической экземы (рисунок 5).

Поражения слизистой оболочки полости рта также могут напоминать проявления красного плоского лишая в виде лихеноидных высыпаний, белесых линий по типу древовидной исчерченности (полосы Уикхема) и эрозий (рисунок 6).

При поражении слизистых оболочек полости рта могут также определяться болезненные язвы, атрофия слизистой оболочки, которые нарушают прием пищи пациентом [14].

В клинической картине кожных проявлений хронической РТПХ возможно развитие папуло-сквамозных высыпаний, имитирующих псориаз или экзему, а также развитие витилиго, очаговой

Рисунок 5

Кожные проявления хронической РТПХ – поражения кожи кистей и стоп по типу дисгидротической экземы

Из архива НИИ ДООГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Figure 5

Skin manifestations of chronic GvHD – lesions of the skin of hands and feet same as dyshidrotic eczema

From the archive of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

**Рисунок 6**

Кожные проявления хронической РТПХ. Белые древесные линии, напоминающие оральный красный плоский лишай

Из архива НИИ ДООГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Figure 6

Skin manifestations of chronic GvHD. White wood lines resembling oral lichen planus

From the archive of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology



алопеции, ксероза, ихтиоза, эксфолиативного дерматита [15–17]. Диагностические клинические критерии кожной формы хронической РТПХ представлены в таблице 3.

Таблица 3

Характерные признаки и диагностические критерии кожной формы хронической РТПХ [8, 14]

Table 3

Characteristic signs and diagnostic criteria of the cutaneous form of chronic GvHD [8, 14]

Локализация Localization	Диагностические критерии (достаточные для постановки диагноза хронической РТПХ) Diagnostic criteria (sufficient for the diagnosis of chronic GvHD)	Отличительные критерии (наблюдаемые при хронической РТПХ, но недостаточные для постановки диагноза) Distinctive criteria (observed in chronic GvHD, but not sufficient for diagnosis)	Другие проявления Other manifestations	Общие критерии для острой и хронической РТПХ General criteria (for acute and chronic GvHD)
Кожа Skin	<ul style="list-style-type: none"> - Пойкилодермия; - лихеноидная сыпь; - фиброзные изменения; - фиброзированные лихеноидные высыпания <ul style="list-style-type: none"> - Poikiloderma; - lichenoid rash; - fibrotic changes; - fibrosed lichenoid rashes 	Депигментация Depigmentation	Нарушение потоотделения Sweating disorder	<ul style="list-style-type: none"> - Эритема; - пятнисто-папулезная сыпь; - зуд - Erythema; - maculopapular rash; - itching
Волосной покров Hairline	Изменение волосного покрова не является диагностическим критерием Hair change is not a diagnostic criterion	<ul style="list-style-type: none"> - Возобновление алопеции с рубцеванием и без (спустя период роста волос после химиотерапии); - шелушение, папулосквамозные участки - Resumption of alopecia with/without scarring (after a period of hair growth after chemotherapy); - peeling, papulosquamous areas 	<ul style="list-style-type: none"> - Истончение волос, обычно очаговое, жесткие и тусклые волосы (не связано с эндокринными и другими нарушениями); - преждевременное поседение волос - Thinning of hair, usually focal, hard and dull hair (not associated with endocrine and other disorders); - premature graying of hair 	Характерных общих для острой и хронической РТПХ изменений волосного покрова не отмечается Characteristic of acute and chronic GvHD of hairline changes is not observed
Ногти Nails	Изменение ногтей не является диагностическим критерием Nail change is not a diagnostic criterion	<ul style="list-style-type: none"> - Вертикальная исчерченность; - лизис ногтевых пластинок; - Pterygium unguis; - симметричная потеря ногтевых пластинок - Vertical striation; - lysis of the nail; plates; - Pterygium unguis; - symmetrical loss of the nail plates 	Других характерных для хронической РТПХ изменений ногтей не отмечается Other nail changes characteristic of chronic GvHD are not observed	Характерных общих для острой и хронической РТПХ изменений ногтей не отмечается Typical changes in nails common for acute and chronic GvHD not observed

Оценка тяжести кожных симптомов производится по шкале оценки степени поражения кожи при хронической РТПХ, согласно критериям консенсуса NIH (National Institutes of Health, Национальные институты здравоохранения; 2014) [8, 14]:

- отсутствие симптомов;
- < 25% площади поверхности тела с признаками заболевания, но без фиброзных изменений;
- 19–50% площади поверхности тела или поверхностные склеротические изменения (неглубокие, возможность щипка);
- > 50% площади поверхности тела или глубокие фиброзные изменения или нарушение подвижности кожи, язвенные поражения или выраженный зуд.

Степень тяжести хронической РТПХ определяется по совокупности поражения всех органов и систем [8, 14]:

- хроническая РТПХ легкой степени тяжести – вовлечены 1–2 органа или локализации (кроме легких) без клинически значимого функционального нарушения (не более 1 балла по каждому пораженному органу);

- хроническая РТПХ средней степени тяжести – по меньшей мере 1 орган или участок с клинически значимой, но не выраженной дисфункцией (максимально 2 балла), либо 3 органа и более без нарушения функции (максимально 1 балл по каждому органу), либо имеется поражение легких (не более 1 балла);

- тяжелая хроническая РТПХ – имеется значительная дисфункция (3 балла по каждому пораженному органу) либо поражение легких (2 балла и более).

Перспективным представляется исследование различных биомаркеров, в частности фактора активации В-клеток (BAFF) и хемокиновых рецепторов CXCL10 и CXCL11 в качестве предикторов как для острой, так и для хронической РТПХ [18]. Отмечена прямая связь плазменных уровней элафина, растворимого белка, продуцируемого кератиноцитами, с тяжестью заболевания при кожной РТПХ [19]. Показано, что определение совокупности TFNR1, ST2 и REG3a позволяет спрогнозировать выживаемость при острой РТПХ [20], а панель с 3 РНК-маркерами (IRS2, PLEKHF1 и IL1R2) в сочетании с клиническими

переменными (серологический статус донора и реципиента по отношению к ЦМВ, интенсивность режима кондиционирования) может помочь с высокой точностью отличать проявления хронической РТПХ от кожных поражений иного генеза [6].

Терапия кожной формы острой реакции «трансплантат против хозяина». В настоящее время определена лишь терапия 1-й линии, принципы которой следующие [21]:

- решение о начале терапии острой РТПХ основывается на клинических признаках; при этом рекомендуется выполнение биопсии кожи до начала терапии;

- системное лечение следует начинать при острой РТПХ II степени или выше;

- 1-я линия терапии острой РТПХ: метилпреднизолон в начальной дозе 2 мг/кг/сут или преднизон в дозе 2,0–2,5 мг/кг;

- при острой РТПХ II степени с изолированными кожными проявлениями возможно применение более низких доз стероидов (1 мг/кг/сут);

- не рекомендуется снижать дозу преднизолона в течение первых 7 дней после начала терапии, показано постепенное снижение дозы стероидов в случае полного ответа до 10% от начальной дозы в течение примерно 4 нед;

- в случаях стероид-резистентной РТПХ длительное использование стероидов может вызвать серьезные осложнения, в связи с чем показано проведение терапии 2-й линии;

- изолированное применение топических стероидов является достаточным для лечения острой кожной РТПХ I степени, в случаях прогрессирования проявлений топические стероиды могут использоваться в дополнение к системному лечению;

- терапию 2-й линии при острой РТПХ рекомендуется начать, если возникает стероид-резистентность или стероид-зависимость.

В настоящее время не существует стандартной терапии 2-й линии острой РТПХ. Современная практика заключается в назначении в зависимости от возможностей и опыта трансплантационного центра одного из следующих препаратов: алемтузумаба, $\alpha 1$ -антитрипсина, базиликсимаба, клеточной терапии (например, мезенхимальных клеток и Tregs), даклизумаба, экстракорпорального фотофереза, трансплантации фекальной микробиоты, ингибиторов JAK (например, руксолитиниб), микофенолата мофетила, метотрексата, пентостатина, антитимоцитарного глобулина, сиролимуса или ведолизумаба.

Принципы терапии кожной формы хронической РТПХ [21]:

- решение о начале лечения хронической РТПХ основывается на клинических особенностях, степени

тяжести (умеренной или тяжелой), динамике прогрессирования в контексте других значимых факторов (риск рецидива, химеризм и минимальная остаточная болезнь);

- 1-я линия терапии недавно диагностированной хронической РТПХ – кортикостероиды (преднизолон в дозе 1 мг/кг);

- при тяжелой хронической РТПХ целесообразно добавление второго иммуносуппрессанта для снижения дозы стероидов;

- если пациент уже получает терапию кортикостероидами (например, после лечения острой РТПХ), дозу кортикостероида можно увеличить (если она составляет < 1 мг/кг), обычно применяется альтернативная стратегия, такая как введение ингибитора кальциневрина или экстракорпоральный фотоферез;

- если пациент уже получает полные дозы кортикостероида и циклоспорина на момент манифестации хронической РТПХ, стандартное лечение недоступно, тогда допустимо продолжение приема кортикостероида и циклоспорина с возможным последующим изменением иммуносупрессивной терапии;

- время, необходимое для предварительной оценки эффективности лечения хронической РТПХ 1-й линии, составляет не менее 1 мес;

- не существует стандартной схемы терапии 2-й линии при хронической РТПХ, наиболее распространенными препаратами, дополняющими терапию кортикостероидами, являются ингибиторы кальциневрина, экстракорпоральный фотоферез, ибрутиниб, ингибиторы JAK, микофенолата мофетил, ритуксимаб, сиролимус, пентостатин, ингибиторы протеасом и тирозинкиназ [21].

Поражения кожи при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, обусловленные медикаментозной токсичностью и лекарственной аллергией. Химиотерапевтические препараты, входящие в режимы кондиционирования перед ТГСК, могут вызывать различные поражения кожи, начиная от аллергических реакций и заканчивая инфекционными осложнениями, сопутствующими химиоиндуцированной иммуносупрессии и нейтропении. Непосредственно к токсическим поражениям кожи при ТГСК относятся те, что ассоциированы с химиотерапией [22]. Существует несколько предложений относительно патофизиологии токсических поражений кожи (например, трение кожи, травматизация, градиент температуры), однако основным механизмом развития признано токсическое повреждение клеток протока эккриновых (потовых) желез и эпидермиса. Экскреция химиотерапевтических агентов через эккриновые железы и повышение их концентрации в поте подробно изучено на примере тиотепы [23]. Характерные места локализации токсических пора-

жений, ассоциированных с химиотерапией, могут быть частично объяснены высокой плотностью эккриновых желез на ладонях, подошвах, в естественных складках кожи [22].

К химиотерапевтическим агентам, наиболее часто вызывающим токсические поражения, относят: цитарабин, метотрексат, бусульфан, кармустин, ломустин, цисплатин, карбоплатин, клофарабин, циклофосфамид, ифосфамид, этопозид, препараты гидроксимочевины, мелфалан, 6-меркаптопурин, иматиниб, тиотепу. Безусловно, это лишь часть дерматотоксичных химиотерапевтических средств, полный перечень которых значительно шире.

Клинические характеристики токсических поражений, ассоциированных с химиотерапией, следующие [22]:

- эритематозные пятна или отечность в области верхних и нижних конечностей, в естественных складках кожи, реже – в области локтевых и коленных суставов, ушных раковин; обычно появляются через 2 дня – 3 нед после введения химиотерапевтического агента;

- боли в области поражения кожи, жжение, парестезии, зуд и/или повышенная чувствительность;

- гиперпигментация кожи, петехии (при тромбоцитопении) и/или образование стерильных булл (превращающихся в эрозии) в местах выраженных высыпаний;

- десквамация эпидермиса и спонтанное разрешение без специальной терапии;

- возможны проявления в виде единичных папул, бляшек.

Терапевтические вмешательства при токсических поражениях, ассоциированных с химиотерапией, остаются неспецифическими и в первую очередь симптоматическими. К ним относятся компрессы с диметилсульфоксидом, обезболивающие, местные смягчающие средства (мази, кремы, эмульсии, например, на основе декспантенола), топические кортикостероиды, а также актуальные антимикробные препараты и мази для эрозий.

Токсические поражения, ассоциированные с химиотерапией, имеют неаллергическую и неинфекционную природу [22]. Однако нередко при токсических поражениях вторично в очаги повреждения привлекаются и провоспалительные агенты (клетки, цитокины), особенно когда происходит вторичное инфицирование. Кроме того, несмотря на неиммунную природу данного осложнения, повреждение тканей может играть немаловажную роль в запуске иммунных процессов после ТГСК.

Сыпь, обусловленная лекарственной аллергией, может возникнуть у пациента на любом этапе лечения. Наиболее частыми агентами, вызывающими кожные аллергические реакции, являются

антибактериальные препараты, однако это могут быть и лекарственные средства других групп. К лекарственным препаратам, наиболее часто вызывающим лекарственные экзантемы, относят: аллопуринол, амоксициллин, амфотерицин, ампициллин, пенициллины, цефалоспорины, сульфаниламидные антибиотики, барбитураты, каптоприл, эналаприл, фенитоин, карбамазепин. Клинические проявления лекарственных экзантем могут варьировать от незначительной кореподобной сыпи до синдрома Стивенса–Джонсона [24].

Поражения кожи при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, связанные с инфекционными осложнениями. Наиболее часто инфекционные поражения кожи после ТГСК связаны с вирусными инфекциями. Лихорадка и сыпь нередко встречаются у пациентов с виремией *HHV6*. Из-за отсутствия эффективной профилактики осложнения, связанные с *HHV6*, возникают как на ранних, так и на поздних сроках после трансплантации. Опоясывающий лишай (*Varicella zoster*) чаще всего наблюдается через 6 мес после трансплантации и в основном после отмены профилактического приема ацикловира. Другие инфекционные состояния кожи включают грибковые инфекции (дерматофиты видов *Aspergillus* или *Mucor*) и бактериальные инфекции. Лечение инфекций в основном состоит из системного противовирусного, противогрибкового или антибактериального лечения [3, 25].

Злокачественные новообразования кожи после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. После ТГСК могут возникнуть осложнения в виде рака кожи (базально-клеточный и плоскоклеточный рак, меланома), а также поражения кожи при рецидиве основного онкологического заболевания. Чаще всего встречаются базально-клеточный и плоскоклеточный рак кожи, у которых прогноз лучше, чем при меланоме. В исследованиях продемонстрировано, что меланома как осложнение чаще встречается после аллогенной трансплантации костного мозга [3, 26].

Поражения кожи после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. После аутологичной ТГСК у пациентов могут наблюдаться различные кожные поражения, сходные с таковыми при аллогенной ТГСК, за исключением проявлений кожной РТПХ. В частности, часто наблюдается развитие токсического поражения, ассоциированного с химиотерапией. В исследовании I.S. Rosman и соавт. (2008), включавшем 38 пациентов, после этапа кондиционирования (комбинация этопозид, тиотепы и циклофосфамида) с

последующей аутологичной ТГСК у 80% больных наблюдалась диффузная эритема с последующей десквамацией и гиперпигментацией. Естественные складки кожи часто являлись зоной первичной локализации, требующей терапевтического вмешательства. Терапия кожных поражений при этом включала исключительно местные увлажняющие средства [27].

У пациентов после аутологичной ТГСК могут наблюдаться также инфекционные поражения кожи. HHV6 представляет собой широко распространенный вирус, поражающий у иммунокомпрометированных пациентов центральную нервную систему, костный мозг и слюнные железы с сильным тропизмом к Т-лимфоцитам, гемопоэтическим клеткам-предшественникам CD34⁺ и микроглии. Показано, что среди пациентов, перенесших аутологичную ТГСК, в 35,2% отмечаются кожные проявления, характерные для реактивации в HHV6 [28].

Описаны также случаи ветряной оспы у пациентов после аутологичной ТГСК [29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Практически у каждого пациента после ТГСК развиваются осложнения, затрагивающие кожу и ее придатки. Эти поражения могут иметь токсическую, инфекционную, иммунную или даже злокачественную

природу. Кроме того, поражения кожи могут быть сочетанными, что крайне затрудняет диагностический поиск и выбор терапевтической тактики. При диагностике кожных поражений чаще всего наиболее информативной является именно клиническая картина, а лабораторно-инструментальные методы дополняют клинические данные. Кожные поражения при ТГСК не только значительно нарушают самочувствие и качество жизни реципиентов гемопоэтических стволовых клеток, но и могут быть крайне опасными для их здоровья и жизни (как в случае тяжелой острой РТПХ или токсидермии), поэтому их диагностика и лечение являются одними из важных составляющих повседневной практики врачей трансплантационных центров.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Aliev T.Z. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1091-1521>

Machneva E.B. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2395-4045>

Sidorova N.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3797-5808>

Belysheva T.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>

Valiev T.T. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Kirgizov K.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>

Литература

1. Paun O., Phillips T., Fu P., Novoa R.A., Honda K.S., Lu K.Q., Lazarus H.M. Cutaneous complications in hematopoietic cell transplant recipients: impact of biopsy on patient management. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19 (8): 1204–9. DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.05.006
2. Filipovich A.H., Weisdorf D., Pavletic S., Socie G., Wingard J.R., Lee S.J., et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11 (12): 945–56. doi: 10.1016/j.bbmt.2005.09.004
3. Carreras E., Dufour C., Mohty M., Kröger N. (eds.). *The EBMT Handbook. Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. This Springer; 2019. 688 p.
4. Zeiser R., Penack O., Holler E., Idzko M. Danger signals activating innate immunity in graft-versus-host disease. *J Mol Med (Berl)* 2011; 89 (9): 833–45. DOI: 10.1007/s00109-011-0767-x
5. Sung A.D., Chao N.J. Acute graft-versus-host disease: are we close to bringing the bench to the bedside? *Best Pract Res Clin Haematol* 2013; 26 (3): 285–92. DOI: 10.1016/j.beha.2013.10.009
6. Pidala J., Sigdel T.K., Wang A., Hsieh S., Inamoto Y., Martin P.J., et al. A combined biomarker and clinical panel for chronic graft versus host disease diagnosis. *J Pathol Clin Res* 2017; 3 (1): 3–16. DOI: 10.1002/cjp.2.58.eCollection 2017Jan
7. Saliba R.M., de Lima M., Giralt S., Andersson B., Khouri I.F., Hosing C., et al. Hyperacute GVHD: risk factors, outcomes, and clinical implications. *Blood* 2007; 109 (7): 2751–8. DOI: 10.1182/blood-2006-07-034348
8. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Балашов Д.Н., Скворцова Ю.В. Федеральные клинические рекомендации по лечению хронической реакции «трансплантат против хозяина» после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей. М.; 2015. (Электронный ресурс). URL: [http://nodgo.org/sites/default/files/29\(Г\)хпртсхР.pdf](http://nodgo.org/sites/default/files/29(Г)хпртсхР.pdf).
9. Min C.-K. The pathophysiology of chronic graft-versus-host disease: the unveiling of an enigma. *Korean J Hematol* 2011; 46 (2): 80. DOI: 10.5045/kjh.2011.46.2.80
10. Shulman H.M., Kleiner D., Lee S.J., Morton T., Pavletic S.Z., Farmer E., et al. Histopathologic diagnosis of chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: II. Pathology Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12 (1): 31–47. DOI: 10.1016/j.bbmt.2005.10.023
11. Jaffee B.D., Claman H.N. Chronic graft-versus-host disease (GvHD) as a model for scleroderma. *Cellular Immunology* 1983; 77 (1): 1–12. DOI: 10.1016/0008-8749(83)90001-1

12. Murata T., Husain S.R., Mohri H., Puri R.K. Two different IL-13 receptor chains are expressed in normal human skin fibroblasts, and IL-4 and IL-13 mediate signal transduction through a common pathway. *Int Immunol* 1998; 10 (8): 1103–10. DOI: 10.1093/intimm/10.8.1103
13. Atamas S.P., White B. The role of chemokines in the pathogenesis of scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15 (6): 772–7. DOI: 10.1097/00002281-200311000-00015
14. Jagasia M.H., Greinix H.T., Arora M., Williams K.M., Wolff D., Cowen E.W., et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21 (3): 389–401.e1. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.12.001
15. Jang S., Kim I.S., Youn S.W. Chronic graft-versus-host disease mimicking psoriasis in a patient with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Ann Dermatol* 2016; 28 (1): 90–3. DOI: 10.5021/ad.2016.28.1.90
16. Ceovic' R., Desnica L., Pulanic' D., Serventi Seiwert R., Ilic' I., Grce M., et al. High frequency of cutaneous manifestations including vitiligo and alopecia areata in a prospective cohort of patients with chronic graft-vs-host disease. *Croat Med J* 2016; 57 (3): 229–38. DOI: 10.3325/cmj.2016.57.229
17. Kim S.J., Choi J.M., Kim J.E., Cho B.K., Kim D.W., Park H.J. Clinicopathologic characteristics of cutaneous graft-versus-host disease: a retrospective study in Korean patients. *Int J Dermatol* 2010; 49 (12): 1386–92. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2010.04552.x
18. Manalo I.F., Miller I.A., Davies L.S. More immune dysregulation: sarcoidosis and chronic graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplant. *JAAD Case Rep* 2016; 2 (2): 138–40. DOI: 10.1016/j.jdc.2016.01.008
19. Paczesny S., Braun T.M., Levine J.E., Hogan J., Crawford J., Coffing B., et al. Elafin is a biomarker of graft versus host disease of the skin. *Sci Transl Med* 2010; 2 (13): 1–19. DOI: 10.1126/scitranslmed.3000406
20. Levine J.E., Braun T.M., Harris A.C., Holler E., Taylor A., Miller H., et al. A prognostic score for acute graft-versus-host disease based on biomarkers: a multicentre study. *Lancet Haematol* 2015; 2 (1): e21–9. DOI: 10.1016/S2352-3026(14)00035-0
21. Penack O., Marchetti M., Ruutu T., Aljurf M., Bacigalupo A., Bonifazi F., et al. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol* 2020; 7 (2): e157–67. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30256-X.
22. Bolognia J.L., Cooper D.L., Glusac E.J. Toxic erythema of chemotherapy: a useful clinical term. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59 (3): 524–9. DOI: 10.1016/j.jaad.2008.05.018.
23. Horn T.D., Beveridge R.A., Egorin M.J., Abeloff M.D., Hood A.F. Observations and proposed mechanism of N,N9,N99-triethyl-enethiophosphoramidate (thiotepa)-induced hyperpigmentation. *Arch Dermatol* 1989; 125 (4): 524–7.
24. Mays S.R., Kunishige J.H., Truong E., Kontoyannis D.P., Hymes S.R. Approach to the morbilliform eruption in the hematopoietic transplant patient. *Semin Cutan Med Surg* 2007; 26 (3): 155–62. DOI: 10.1016/j.sder.2007.09.004
25. Betts B.C., Young J.A., Ustun C., Ustun C., Cao Q., Weisdorf D.J. Human herpesvirus 6 infection after hematopoietic cell transplantation: is routine surveillance necessary? *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17 (10): 1562–8. DOI: 10.1016/j.bbmt.2011.04.004
26. Dignan F.L., Clark A., Amrolia P., Cornish J., Jackson G., Mahendra P., et al. Diagnosis and management of acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 2012; 158 (1): 30–45. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2012.09129.x
27. Rosman I.S., Lloyd B.M., Hayashi R.J., Bayliss S.J. Cutaneous effects of thiotepa in pediatric patients receiving high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58 (4): 575–8. DOI: 10.1016/j.jaad.2007.12.037
28. Balsat M., Pillet S., Tavernier E., Cacheux V., Escuret V., Moluçon-Chabrot C., et al. Human Herpesvirus 6 Infection after Autologous Stem Cell Transplantation: A Multicenter Prospective Study in Adult Patients. *J Infect* 2019; 79 (1): 36–42. DOI: 10.1016/j.jinf.2019.05.001
29. Miura T., Kikuchi N., Ohtsuka M., Yamamoto T. Varicella in a patient with drug-induced hypersensitivity syndrome developed after autologous peripheral stem cell transplantation. *Int J Dermatol* 2018; 57 (9): e71–e73. DOI: 10.1111/ijd.14091