

© 2024 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 02.04.2024
Принята к печати 23.04.2024



EDN: SKLAAL

Контактная информация:

Кумукова Ирина Борисовна,
канд. мед. наук, научный сотрудник отдела
оптимизации лечения и профилактики
осложнений трансплантации гемопоэтических
стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им.
Дмитрия Рогачева» Минздрава России;
заведующая трансфузиологическим
отделением – врач-трансфузиолог ГБУЗ
«ММЦК "Коммунарка" ДЗМ»
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: irina_kumukova@mail.ru

© 2024 by «D. Rogachev NMRCPH01»

Received 02.04.2024

Accepted 23.04.2024

Correspondence:

Irina B. Kumukova,
Cand. Med. Sci., a researcher at the
Department of Treatment and Prophylaxis
Optimization for HSCT complications
of the Dmitry Rogachev National Medical
Research Center of Pediatric Hematology,
Oncology and Immunology of Ministry
of Healthcare of the Russian Federation;
Head of the Department of Transfusion
Medicine, a transfusion medicine physician
at Kommunarka Moscow Multidisciplinary
Clinical Center of the Department of Health
of Moscow
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: irina_kumukova@mail.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-2-182-191

Экстракорпоральный фотоферез для лечения реакции «трансплантат против хозяина» после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

И.Б. Кумукова^{1,2}, Е.Е. Курникова¹, П.Е. Трахтман¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии,
онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный клинический центр "Коммунарка"
Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва

Реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) является одним из основных осложнений аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Значительная часть пациентов не отвечают на терапию глюкокортикостероидами и нуждаются в альтернативных методах лечения. Экстракорпоральный фотоферез (ЭКФ) является эмпирически разработанным методом клеточной терапии, который продемонстрировал свою эффективность в лечении как острой, так и хронической РТПХ. Поскольку ЭКФ безопасен в применении и имеет мало существенных побочных эффектов, его использование в лечении РТПХ является крайне привлекательным. Целью настоящего обзора является представление литературных данных о применении ЭКФ для лечения РТПХ.

Ключевые слова: экстракорпоральный фотоферез, реакция «трансплантат против хозяина»

Кумукова И.Б. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (2): 182–91. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-2-182-191

Extracorporeal photopheresis for the treatment of graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation

I.B. Kumukova^{1,2}, E.E. Kurnikova¹, P.E. Trakhtman¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

²Kommunarka Moscow Multidisciplinary Clinical Center of the Department of Health of Moscow, Moscow

Graft-versus-host disease (GVHD) is one of the main complications of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. A large number of patients do not respond to corticosteroid therapy and require alternative treatment options. Extracorporeal photopheresis (ECP) is an empirically developed cell therapy that has proven effective in the treatment of both acute and chronic GVHD. Because ECP is safe to use and has few serious side effects, its application in the management of GVHD is very attractive. The purpose of this paper is to present a literature review on the use of ECP for the treatment of GVHD.

Key words: extracorporeal photopheresis, graft-versus-host disease

Kumukova I.B., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2024; 23 (2): 182–91.
DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-2-182-191

А ллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является потенциально эффективным методом лечения различных гематологических и негематологических заболеваний. Наиболее клинически значимым осложнением ТГСК является реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) [1, 2].

Острая РТПХ (ОРТПХ) возникает у 30–50% реципиентов аллогенной ТГСК, у 14% из которых наблюдается тяжелая форма [3]. Применение глюкокортикостероидов (ГКС) является стандартной терапией первой линии, но не существует стандартного

лечения второй линии для пациентов, которые либо невосприимчивы к ГКС, либо имеют стероид-зависимую РТПХ [4, 5].

Хроническая РТПХ (хрРТПХ) встречается примерно у 30–70% пациентов и остается ведущей причиной ухудшения качества жизни и безрецидивной смертности у пациентов на поздних сроках после ТГСК [2, 6]. Клиническое ведение пациентов с распространенной хрРТПХ является сложной задачей из-за широкой вариабельности проявлений заболевания, клинического течения, инфекционных осложнений и токсичности, связанной с лечением [7]. В

настоящее время терапия первой линии хрРТПХ основана на применении ГКС и ингибиторов кальциневрина. ГКС остаются лучшим методом лечения хрРТПХ первой линии, и не было обнаружено, что сочетанная иммуносупрессивная терапия лучше, чем монотерапия стероидами [8]. Недостаточная эффективность, выраженная иммуносупрессия и значительные побочные эффекты ГКС создают необходимость в новых альтернативных методах лечения. Около 50% пациентов с установленной хрРТПХ отвечают на терапию ГКС, но только 20% живут без инвалидности через 4 года [8]. В случае неэффективности терапии ГКС, которая встречается примерно у 50% пациентов, непереносимости или зависимости от ГКС применяются другие методы лечения: препараты иммуносупрессивного действия или иммуномодулирующая терапия, в том числе экстракорпоральный фотоферез (ЭКФ) [8].

ЭКФ – вид иммуномодулирующей терапии, который используется при кожной Т-клеточной лимфоме, некоторых воспалительных и аутоиммунных состояниях в дополнение к традиционной иммуносупрессии или вместо нее. Преимуществом иммуномодулирующей терапии является манипуляция иммунной системой, приводящая к разрешению процесса основного заболевания, но с сохранением в ходе лечения полезных аспектов иммунитета, таких как противоинфекционная и противоопухолевая активность. Однако молекулярные механизмы, обеспечивающие уникальное иммуномодулирующее действие ЭКФ при сохранении иммунной функции, до конца не изучены. Механизм действия ЭКФ на клеточном и молекулярном уровне для обеспечения противоопухолевого и иммуномодулирующего эффекта, вероятно, является одинаковым, поскольку процесс ЭКФ не различает, какое заболевание лечится, однако результат может быть разным в зависимости от заболевания и его статуса.

ЭКФ является ценным методом терапии второй линии для пациентов с резистентной к ГКС оРТПХ и хрРТПХ, особенно с тяжелым поражением кожи. Ряд исследований доказали эффективность и безопасность ЭКФ при лечении РТПХ а также его стероидсберегающий эффект [9–12].

Подробное описание процедуры ЭКФ представлено в нашей ранней публикации [13].

Механизм эффективности экстракорпорального фотофереза при реакции «трансплантат против хозяина»

Несмотря на то, что ЭКФ существует уже более 30 лет, точный механизм, обеспечивающий клиническую эффективность данного метода, до сих пор неизвестен. Современные научные знания позволяют предположить, что иммуномодулирующий эффект ЭКФ

обусловлен эффектами генерируемых антигенпрезентирующих клеток, а именно – дендритных клеток [14, 15]. Фактически последние достижения демонстрируют, что ЭКФ запускает *ex vivo* дифференцировку моноцитов в дендритные клетки аналогично тому, как это происходит в организме в физиологических условиях [16–18]. Фибриноген, присутствующий в плазме, покрывает пластиковую поверхность системы ЭКФ аналогично тому, как он прикрепляется к коллагену в ранах. Затем тромбоциты через $\alpha\text{IIb}\beta 3$ -рецепторы прикрепляются к фибриногену, что приводит к их активации и экспрессии Р-селектина. Моноциты, взаимодействуя с Р-селектином активированных тромбоцитов с помощью PSGL-1 (гликопротеиновый лиганд Р-селектина), получают сигналы для созревания. Далее моноциты вторично связываются с дополнительными лигандами тромбоцитов, в частности с RGD-доменами, что приводит к вступлению на путь созревания дендритных клеток [14, 19, 20]. Это объясняет, как ЭКФ успешно генерирует функциональные дендритные клетки – редкую популяцию клеток в периферической крови [20, 21].

При обработке клеточного продукта, содержащего мононуклеарные лейкоциты, ультрафиолетом спектра А (УФА) в присутствии фотосенсибилизатора 8-метоксипсоралена (8-МОП) лимфоциты, более чувствительные к обработке, подвергаются апоптозу, в то время как моноциты выживают и дифференцируются в дендритные клетки [14, 18]. Фагоцитоз собственных аутореактивных лимфоцитов приводит к индукции иммунной толерантности за счет толерогенной дифференцировки дендритных клеток [22, 23].

Предполагаемый механизм индукции иммунной толерантности при ЭКФ заключается в том, что клетки, подверженные апоптозу под влиянием 8-МОП + УФА, не выделяют DAMP (молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением) либо модифицируют их. После фагоцитоза сгенерированными дендритными клетками антигены этих апоптотических клеток представляются в составе молекул МНС I (основной комплекс гистосовместимости I) CD8⁺ Т-клеткам для последующей дифференцировки в цитотоксические Т-лимфоциты, но не представляются CD4⁺ Т-клеткам, т. е. костимуляционных взаимодействий, обусловленных CD40 – CD40L, не происходит [24]. Без этого дополнительного сигнала активированные цитотоксические Т-лимфоциты становятся «беспомощными» эффекторными клетками с коротким периодом жизни [25]. При повторном взаимодействии с представленным антигеном эти цитотоксические «беспомощные» Т-лимфоциты подвергаются гибели опосредованной экспрессией TRAIL-лиганда смерти, который вызывает апоптоз [26, 27]. Толерогенный эффект ЭКФ также поддержи-

вается синтезом противовоспалительных цитокинов, индукцией Т- и В-регуляторных клеток, а также снижением синтеза провоспалительных цитокинов [14]. Дендритные клетки, полученные посредством ЭКФ, подавляют пролиферацию аллогенных Т-клеток *in vitro* и продуцируют интерлейкин (ИЛ)-10 – толерогенный цитокин [28]. Поскольку обычно количество дендритных клеток из общего числа лейкоцитов крови крайне мало, возвращение пациенту индуцированных ЭКФ дендритных клеток должно в значительной степени усиливать антигенпрезентирующую способность, особенно тех антигенов, которые в составе лимфоцитов крови обрабатываются в ходе ЭКФ [29].

Было показано, что дендритные клетки в процессе фагоцитоза апоптотических клеток подавляют экспрессию костимулирующих молекул, таких как CD40, CD80 и CD86 [30–32] и синтезируют повышенные уровни противовоспалительных цитокинов ИЛ-10 [30] и трансформирующего фактора роста- β [33], которые обуславливают толерогенный эффект и дифференцировку адаптивных регуляторных Т-клеток на периферии [34]. Трансформирующий фактор роста- β , секретируемый антигенпрезентирующими клетками [33], является важным цитокином для дифференцировки адаптивных CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ регуляторных Т-клеток из популяции наивных CD4⁺ Т-клеток [34]. Регуляторные Т-клетки играют фундаментальную роль в аутоиммунитете, хронических воспалительных заболеваниях и трансплантации. Несколько исследований показали, что в условиях ТГСК возникновение и тяжесть РТПХ могут быть связаны со снижением уровня Foxp3⁺CD4⁺CD25⁺ регуляторных Т-клеток [35–38]. S. Kim и соавт. сообщили, что подверженные апоптозу клетки подавляют продукцию провоспалительных факторов, а именно ИЛ-12, макрофагами [39]. В контексте лечения РТПХ посредством ЭКФ было продемонстрировано, что применение этого метода увеличивает частоту и активность регуляторных Т-клеток у пациентов, что указывает на их критическую роль в эффекте ЭКФ [40–42].

Таким образом, иммуномодулирующий эффект ЭКФ при РТПХ обусловлен генерацией дендритных клеток с толерогенным фенотипом, стимулирующих выработку противовоспалительных цитокинов, направляющих дифференцировку Т- и В-регуляторных клеток и обрывающих цитотоксическую функцию Т-лимфоцитов. ЭКФ повышает специфическую иммунную толерантность, но при этом не вызывает системную иммуносупрессию и не влияет на эффект «трансплантат против опухоли» [43].

Режимы терапии

Терапия ЭКФ традиционно проводится циклами, которые повторяются с разными интервалами в зави-

симости от тяжести симптомов заболевания [44]. Каждый цикл состоит из 2 сеансов ЭКФ в неделю, которые выполняются, как правило, в 2 последовательных дня [45], хотя не обнаружено исследований, доказывающих необходимость выполнения процедур именно 2 дня подряд. Терапия циклами – исторически принятый график лечения, который наиболее часто описывается в литературе и рекомендуется для стандартизации метода [44]. Согласно рекомендациям ASFA, при оРТПХ 1 цикл выполняется еженедельно до достижения ответа, а затем частота циклов постепенно снижается до 1 цикла 1 раз/2 нед перед прекращением. При тяжелом течении оРТПХ в первые недели указывают возможность проведения до 3 процедур в неделю. В исследовании H.T. Greinix и соавт. продемонстрирована возможность одномоментного прекращения терапии ЭКФ после достижения максимального ответа у пациентов с оРТПХ [46]. M. Nygaard и соавт. рекомендуют пациентам с оРТПХ постепенный и длительный период снижения частоты циклов ЭКФ и сопутствующей иммуносупрессивной терапии, включая ГКС [44].

При хрРТПХ 1 цикл выполняется еженедельно в течение 4 нед, а затем 1 цикл каждые 2 нед в течение 8–12 нед, продолжая до максимального ответа с последующим постепенным снижением частоты циклов. При хрРТПХ, особенно при изолированной слизисто-кожной форме, возможно применение режима терапии в виде 1 цикла 1 раз/2 нед [45]. У пациентов с хрРТПХ с поражением легких или склеродермией ожидаемый ответ на ЭКФ является медленным, рекомендовано продолжать ЭКФ в течение как минимум 6 мес [44].

Не рекомендуется проводить одновременно снижение частоты процедур ЭКФ и интенсивности иммуносупрессивной терапии [44].

Клиническая оценка ответа проводится еженедельно при оРТПХ и каждые 8–12 нед при хрРТПХ. Циклы сокращаются и адаптируются в соответствии с показаниями, учреждением и клиническим ответом [44]. Судя по небольшому количеству проспективных исследований, ответ на ЭКФ при хрРТПХ в идеале следует оценивать через 6 мес [10, 47].

При оценке ответа на ЭКФ рекомендовано учитывать возможность отмены иммуносупрессивной терапии, в частности стероидсберегающий эффект [44].

Качественные данные о количестве цельной крови, которая должна быть обработана, или о том, необходим ли сбор определенного количества клеток для ответа, отсутствуют [44]. Как правило, при «онлайн» ЭКФ (ЭКФ в закрытой системе) выполняется обработка 1,5 л цельной крови, а при «офлайн» ЭКФ (открытая система) по умолчанию обрабатываются 2 объема циркулирующей крови [13, 45]. В

литературе описаны методы выполнения ЭКФ без применения лейкофереза [48–51].

Требования к проведению процедуры

Для выполнения ЭКФ необходимо осуществить сбор клеток с использованием техники афереза, что требует хорошего венозного доступа. Сосудистый доступ для ЭКФ должен быть безопасным и эффективным, чтобы обеспечить успешную процедуру в течение длительного периода и минимизировать риск инфекций и других осложнений, включая минимальное вмешательство в повседневную жизнь пациентов [52]. Периферический венозный доступ всегда должен быть первым выбором [53], но детям и пациентам с проблемными периферическими венами рекомендуются устройства постоянного венозного доступа, обеспечивающие надлежащий кровоток. Варианты сосудистого доступа для ЭКФ включают канюляцию периферических вен, центральные венозные катетеры, в том числе туннелируемые [54] и даже подкожные порты [55–57].

Рекомендованы периферические внутривенные доступы: стальная диализная игла $\geq 16G$ или периферический венозный катетер ($\geq 18G$ для сбора и $\geq 20G$ для возврата). Из центральных венозных устройств предпочтительны диализные катетеры с 2 просветами (10–13,5 Fr). Детям младшего возраста может потребоваться установка 2 однопросветных центральных венозных катетеров для достижения достаточного диаметра просвета. Также возможно использовать туннелируемые венозные катетеры и венозные порты, подходящие для афереза: с большим диаметром просвета, из жесткого материала, не спадающего при сборе крови [44, 54].

У пациентов с малым объемом циркулирующей крови (в частности дети младшего возраста), а также пациентам, чувствительным к изменениям внутрисосудистого объема жидкости (например, при хронической сердечной недостаточности), для проведения процедуры может потребоваться предварительное заполнение экстракорпорального контура донорской эритроцитной взвесью [44].

Разрабатываемые методы ЭКФ без применения лейкофереза менее требовательны к сосудистому доступу и сопряжены с вовлечением в процесс значительно меньших объемов крови пациента [48–51].

Клинические параметры, которые необходимо оценивать перед каждой процедурой ЭКФ, включают общее состояние пациента, показатели гемодинамики, общий анализ крови и уровень электролитов: кальция, магния и калия в случае, если используется цитратная антикоагуляция [44]. Другие анализы крови перед процедурами ЭКФ могут быть необходимы в индивидуальном порядке для общей оценки состояния пациента и/или статуса РТПХ [58]. Что

касается количества лейкоцитов, большинство центров считают, что перед началом сеанса ЭКФ необходимо наличие как минимум 1×10^9 /л клеток в периферической крови [52]. Хотя до сих пор нет данных, определяющих адекватную лечебную дозу лейкоцитов и в частности мононуклеаров в клеточном продукте и то, как ответ на терапию связан с количеством лейкоцитов, этот порог является разумным, основанным на экстраполяции данных пациентов из литературы, посвященной ЭКФ, относительно кинетики эффективности сбора и клинических результатов [52, 59].

Не было никаких указаний на то, что выбор антикоагулянта (обычно гепарин или раствор цитрата и декстрозы (состав А)) влияет на результат терапии ЭКФ, и у большинства пациентов, по-видимому, нет причин рекомендовать тот или иной препарат. Однако у пациентов с риском кровотечения цитратная антикоагуляция может быть предпочтительнее гепарина [52]. Также рекомендовано отказаться от гепарина при наличии в анамнезе у пациента гепарин-индуцированной тромбоцитопении.

ЭКФ требует долгосрочной приверженности пациента, и перед началом терапии следует учитывать множество практических и клинических факторов. Практические факторы включают близость пациента к лечебному центру для возможности частого визита на процедуры, а также пригодность периферического венозного доступа или риски установки центрального венозного катетера [44].

Оценка качества клеточного продукта

Хотя оценка качества продукта ЭКФ не является обязательной, исследование подкомитета ASFA ECP показало, что 34% ответивших центров регулярно проводят тестирование контроля качества клеточного продукта перед повторной инфузией, используя различные лабораторные параметры [52]. Логичным является определение содержания лейкоцитов и мононуклеаров в собранном клеточном продукте, а также исследование гематокрита как фактора, влияющего на эффективность фотообработки. L. Pierelli и соавт. рекомендуют проводить оценку качества при «офлайн» ЭКФ в течение первых 2 сеансов, а также при замене УФА-облучателя или сепаратора клеток. Эффективность фотообработки можно оценить путем измерения количества апоптотических 7-аминоактиномицин-положительных CD3⁺-клеток в течение 72–96 ч после ЭКФ [60]. В настоящее время ингибирование пролиферации Т-клеток после ЭКФ анализируется с использованием трудоемких методов, включая оценку с радиоактивным тимидином или окрашивание сукцинимидиловым эфиром карбоксифлуоресцеина [61]. Поверхностный анализ CD71 представляет собой простую альтернативу контроля

качества для обнаружения ЭКФ-опосредованного ингибирования пролиферации Т-клеток [62].

Противопоказания к экстракорпоральному фотоферезу и нежелательные эффекты

Абсолютные противопоказания к лечению ЭКФ включают любую известную чувствительность к соединениям псоралена, афакию из-за значительно повышенного риска повреждения сетчатки, беременность, неконтролируемую инфекцию и нестабильность гемодинамики при использовании лейкофереза как составной части ЭКФ [52, 63]. Гемодинамическая нестабильность из-за сепсиса или сердечной недостаточности или положительные результаты посева крови могут привести к отмене процедур ЭКФ [52].

Другими состояниями, которые могут представлять собой, по крайней мере, относительные противопоказания, являются декомпенсированное поражение печени, почек, дыхательная недостаточность, цитопения и низкая масса тела [44].

У пациентов с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией в анамнезе следует использовать цитратную антикоагуляцию. Следует соблюдать меры предосторожности у пациентов с низким гематокритом, низким количеством тромбоцитов, высоким риском кровотечений, а также следует рассмотреть возможность адекватной трансфузионной поддержки.

ЭКФ представляет собой метод лечения с низкой токсичностью, не сообщается об общем иммуносупрессивном эффекте и, следовательно, о повышении риска инфекций или рецидивов основного заболевания. Таким образом, по сравнению с другими вариантами лечения ЭКФ особенно хорошо подходит для пациентов с повышенным риском инфекций [44].

Наиболее частые осложнения ЭКФ связаны с сосудистым доступом и процедурой афереза.

Осложнения сосудистого доступа во время терапии ЭКФ нередки и варьируют в зависимости от того, является ли доступ периферическим или центральным. Осложнения периферического доступа включают флебиты, боль в местах пункции вены, тромбоз или склероз вен, инфекцию и потерю венозного доступа из-за рубцевания [64]. Осложнения, возникающие во время или сразу после установки центральных венозных катетеров и портов, как правило, более серьезные и включают пневмоторакс, пневмоперикард, гемоторакс, пункцию артерии, сердечную аритмию и гематомы [65].

Побочные реакции могут быть связаны с лейкоферезом, например, проходящая гипотензия, вызванная изменением объема крови в экстракорпоральном контуре, цитратная токсичность из-за применения антикоагулянтов, легкая анемия и тромбоцитопения после многократных частых процедур или кровотечение из участков сосудистого доступа.

При реинфузии продуктов ЭКФ некоторые пациенты жалуются на легкую лихорадку через 2–12 ч после инфузии, усталость и гематурию из-за реинфузии эритроцитов после воздействия 8-МОП [66]. Осложнения, связанные с проведением лейкофереза в обзоре M. Blaha и соавт., были зарегистрированы в 5,4% первых процедур и в 1,2% последующих процедур. Тяжелые нежелательные явления присутствовали в 0,04% всех процедур. Ни один пациент не умер из-за ЭКФ. Парестезии, связанные с действием цитрата, были наиболее частыми нежелательными явлениями [67].

В более ранней работе J. Kanold и соавт. нежелательные явления ЭКФ описывались как крайне редкие (< 0,003%), проходящие и легкие (тошнота, гипотония, головокружение, цитопения, кожные инфекции в месте венозного доступа и изменения в коагулограмме после гепарина) [68]. Нежелательные эффекты ЭКФ, такие как тошнота, рвота и проблемы с гемодинамикой, в настоящее время редки из-за усовершенствованных аппаратов и отсутствия применения перорального псоралена [69].

Результаты применения экстракорпорального фотофереза для лечения реакции «трансплантат против хозяина»

Было опубликовано множество руководств по клинической практике и консенсусных заявлений, касающихся использования ЭКФ при РТПХ, и в совокупности они рассматривают ЭКФ как признанный вариант терапии второй линии при стероид-резистентной и стероид-зависимой РТПХ. Важно отметить, что стероидсберегающий эффект возникает даже при отсутствии органоулучшения и, следовательно, улучшает качество жизни [45]. О стероидсберегающем эффекте ЭКФ, возможности значительно снизить или даже полностью отменить иммуносупрессивную терапию сообщили несколько исследователей [10, 47, 70, 71].

В исследовании A. Padmanabhan и соавт. сообщается, что частота общего ответа стероид-резистентной оРТПХ колеблется от 52 до 100% и зависит в том числе от пораженного органа. Частота ответа при поражении кожи – 66–100%, при поражении желудочно-кишечного тракта – 40–83%, при поражении печени – 27–71% [45].

E. Das-Gupta и соавт. в мультицентровом исследовании проанализировали конечную точку отсутствия рецидива РТПХ в течение 6 мес после лечения посредством ЭКФ 128 пациентов со стероид-резистентной оРТПХ. Частота общего ответа составила 77% (99 из 128 пациентов), частота отсутствия рецидива РТПХ через 6 мес после начала ЭКФ – 77,3%, а 2-летняя выживаемость – 56%. Доза ГКС или статус ответа в начале терапии второй линии не влияли на

результат лечения. Более высокая степень оРТПХ (степень II по сравнению со степенью III–IV) в начале терапии ЭКФ предсказывает плохой исход, измеряемый выживаемостью, безрецидивной смертностью и 6-месячным безрецидивным периодом. Для 91 пациента, которые достигли 6-месячного отсутствия неэффективности лечения, показатели 1-, 2- и 3-летней выживаемости составили 78,9%, 70,8% и 69,5% соответственно [72].

N. Worel и соавт. проанализировали результаты лечения 99 пациентов с оРТПХ. Частота общего ответа составила 75%, в том числе 53% полных ответов. Одномерный анализ показал корреляцию общего ответа с количеством лимфоцитов и мононуклеаров на 1 кг массы тела в клеточном продукте за 1 процедуру. В логистическом регрессионном анализе ни одна тестируемая переменная не оказала влияния на ответ [73].

Многоцентровой сравнительный анализ эффективности ЭКФ ($n = 57$) в сравнении с антицитокиновой терапией инолиумабом или этанерцептом ($n = 41$) в качестве терапии второй линии при стероид-резистентной оРТПХ показал более высокую частоту общего ответа в группе ЭКФ (66% против 32%; $p = 0,001$) и значительно более высокую выживаемость пациентов, получающих ЭКФ [71].

Сообщается, что эффективность ЭКФ в лечении оРТПХ улучшается при раннем начале терапии ЭКФ [74]. Частота ответа при применении ЭКФ повышается, если процедуры были инициированы в течение 35 дней после появления симптомов оРТПХ [75].

В опубликованных результатах одноцентрового исследования A. Cantó и соавт. частота общего ответа РТПХ составила 78% (оРТПХ – 61%, хрРТПХ – 87%). Общая выживаемость была статистически выше у пациентов с оРТПХ, которые ответили на ЭКФ, по сравнению с теми, кто не ответил (67,5% против 26% через 1 год; $p = 0,037$). Тяжесть РТПХ была независимым предиктором ответа при оРТПХ, тогда как отсутствие поражения ротовой полости и более низкое количество лимфоцитов в продукте афереза коррелировали с более высоким ответом при хрРТПХ [76]. Ретроспективная многоцентровая оценка ЭКФ в качестве терапии второй линии при оРТПХ и хрРТПХ показала ответ минимум в 80% случаев с долгосрочной выживаемостью по меньшей мере в 50% случаев [77].

В рандомизированном исследовании M.E. Flowers и соавт. при еженедельном режиме ЭКФ по сравнению со стандартной терапией эффективность лечения определялась по общему баллу поражения кожи в 10 участках тела через 12 нед. Снижение поражения кожи по крайней мере на 25% по сравнению с исходным уровнем наблюдалось у 8,3% пациентов группы ЭКФ и 0% в группе без него, а частота полных

и частичных ответов была значительно выше в пользу группы, получавшей ЭКФ [10]. В данном исследовании не было выявлено статистически значимой разницы в общем балле поражения кожи через 12 нед применения ЭКФ в сочетании с «терапией спасения» по сравнению с только «терапией спасения». Тем не менее неслепые оценки зафиксировали 40% полного и частичного ответа в группе ЭКФ по сравнению с 10% в группе без ЭКФ, а снижение дозы ГКС в группе ЭКФ было более значительным [10]. Последующее перекрестное рандомизированное исследование показало объективное улучшение ответов при поражении кожи (33%) и слизистых оболочек (до 70%) после 24-недельного курса ЭКФ, это позволяет предположить, что для достижения оптимального терапевтического эффекта необходима длительная терапия ЭКФ. Пациенты, включенные в это исследование, служили в качестве контрольной группы предыдущего исследования как не получавшие ЭКФ [47]. Считается, что для достижения максимального ответа хрРТПХ на ЭКФ требуется терапия продолжительностью 2–6 мес [45].

В проспективном исследовании F.M. Foss и соавт. у 20 (80%) из 25 пациентов достигнут регресс кожной хрРТПХ, а в 6 (24%) случаях отмечено заживление язв в полости рта [78]. В 2019 г. M. Jagasia и соавт. опубликовали результаты рандомизированного проспективного исследования по изучению добавления ЭКФ к стандартной первой линии терапии хрРТПХ на основе консенсусных критериев NIH 2015 г. для диагностики и оценки ответа. Общая частота ответа составила 74,1% против 60,9% в группе стандартной терапии + ЭКФ по сравнению с группой стандартной терапии соответственно без снижения качества жизни в группе, получавшей ЭКФ [79].

Было опубликовано несколько ретроспективных исследований, в которых авторы оценивали органоспецифический ответ на ЭКФ. Систематический обзор, посвященный хрРТПХ, показал, что совокупная частота ответа стероид-резистентной хрРТПХ кожи, печени, глаз, полости рта, легких, желудочно-кишечного тракта и скелетно-мышечной системы составляет 74%, 68%, 60%, 72%, 48%, 53% и 64% соответственно [80]. В 2017 г. Британское общество фотофереза опубликовало консенсусное заявление, основанное на обновленном обзоре литературы. Авторы выявили 27 исследований с участием 725 взрослых пациентов с хрРТПХ со средней частотой ответа 74% при поражении кожи (23 исследования), 62% при поражении печени (15 исследований), 62% при поражении слизистых оболочек (12 исследований), 60% при поражении глаз (4 исследования), 46% при поражении желудочно-кишечного тракта (5 исследований) и 46% при поражении легких

(9 исследований) [81]. Тем не менее роль ЭКФ при хрРТПХ с поражением легких противоречива. В исследовании С. Del Fante и соавт. при поражении легких ответа не наблюдалось [82]. I. Abu-Dalle и соавт. в своем систематическом обзоре, оценивающем эффективность ЭКФ при стероид-рефрактерной или стероид-зависимой хрРТПХ, предполагают, что органоспецифический ответ выше при поражении кожи, желудочно-кишечного тракта, печени и слизистой оболочки полости рта, при этом при легочном поражении отмечен очень ограниченный эффект [9].

Комбинированное лечение, включающее ЭКФ с руксолитинибом, значительно увеличивало частоту общего ответа у пациентов с полиорганной хрРТПХ и резистентностью к стероидам [83].

По данным базы Cochrane, имеющихся литературных данных недостаточно, чтобы говорить о частоте эффективности ЭКФ при лечении хрРТПХ у детей и подростков, поскольку отсутствуют рандомизированные клинические исследования в этой области. Текущие рекомендации основаны только на ретроспективных или обсервационных исследованиях. При этом авторы обзора указывают, что проведение рандомизированных исследований в этой группе пациентов будет затруднено из-за ограниченного числа участников, отвечающих критериям, варибельной картины заболевания и отсутствия четко определенных критериев ответа [84].

В проспективном исследовании, оценивающем влияние ЭКФ на клинический ответ и качество жизни при хрРТПХ с использованием 2 утвержденных опросников, наблюдалось значительное улучшение как по шкале симптомов хрРТПХ, так и по шкале DLQI у пациентов, завершивших терапию ЭКФ [85].

Поскольку ЭКФ не вызывает общей иммуносупрессии, риск инфекций по сравнению с иной иммуносупрессивной терапией не увеличивается [86]. В исследовании M.E. Flowers и соавт. инфекции наблюдались у 18% пациентов в группе ЭКФ и у 16% – в контрольной группе [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЭКФ является эффективным и безопасным методом лечения РТПХ. Данный обзор литературы позволит врачам применять ЭКФ в клинической практике, а также разрабатывать протоколы исследований, нацеленные на оценку эффективности данного метода. Целесообразными являются оценка применения ЭКФ в первой линии терапии и разработка наиболее эффективных комбинированных методов терапии РТПХ, в состав которых входит ЭКФ. Также важно определить переменные, влияющие на эффективность ЭКФ. Необходимы дальнейшие исследования для выявления прогностических факторов, специфичных для ЭКФ, учитывая, что результаты различных исследований неоднородны. Важным также является определение параметров для улучшения эффективности РТПХ [14, 15].

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Kumukova I.B. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9881-1041>

Kurnikova E.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4767-5382>

Trakhtman P.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0231-1617>

Литература / References

- Greinix H.T., Eikema D.J., Koster L., Penack O., Yakoub-Agha I., Montoto S., et al. Improved outcome of patients with graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancies over time: An EBMT mega-file study. *Haematologica* 2022; 107 (5): 1054–63. DOI: 10.3324/haematol.2020.265769
- Zeiser R., Blazar B.R. Pathophysiology of chronic graft-versus-host disease and therapeutic targets. *N Engl J Med* 2017; 377 (26): 2565–79. DOI: 10.1056/NEJMr1703472
- Zeiser R., Blazar B.R. Acute graft-versus-host disease – biologic process, prevention, and therapy. *N Engl J Med* 2017; 377 (22): 2167–79. DOI: 10.1056/NEJMr1609337
- Rashidi A., DeFor T.E., Holtan S.G., Blazar B.R., Weisdorf D.J., MacMillan M.L. Outcomes and predictors of response in steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25 (11): 2297–302. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.07.017
- Martin P.J., Rizzo J.D., Wingard J.R., Ballen K., Curtin P.T., Cutler C., et al. First- and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18 (8): 1150–63. DOI: 10.1016/j.bbmt.2012.04.005
- Pidala J., Kurland B.F., Chai X., Vogelsang G., Weisdorf D.J., Pavletic S., et al. Sensitivity of changes in chronic graft-versus-host disease activity to changes in patient-reported quality of life: results from the Chronic Graft-versus-Host Disease Consortium. *Haematologica* 2011; 96 (10): 1528–35. DOI: 10.3324/haematol.2011.046367
- Flowers M.E., Parker P.M., Johnston L.J., Matos A.V.B., Storer B., Bensinger W.I., et al. Comparison of chronic graft-versus-host disease after transplantation of peripheral blood stem cells versus bone marrow in allogeneic recipients: long-term follow-up of a randomized trial. *Blood* 2002; 100 (2): 415–9. DOI: 10.1182/blood-2002-01-0011
- Flowers M.E., Martin P.J. How we treat chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2015; 125 (4): 606–15. DOI: 10.1182/blood-2014-08-551994
- Abu-Dalle I., Reljic T., Nishihori T., Antar A., Bazarbachi A., Djulbegovic B., et al. Extracorporeal pho-

- tophoresis in steroid-refractory acute or chronic graft-versus-host disease: results of a systematic review of prospective studies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20 (11): 1677–86. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.05.017
10. Flowers M.E., Apperley J.F., van Besien K., Elmaagacli A., Grigg A., Reddy V., et al. A multicenter prospective phase 2 randomized study of extracorporeal photopheresis for treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2008; 112 (7): 2667–74. DOI: 10.1182/blood-2008-03-141481
 11. Malagola M., Cancelli V., Skert C., Leali P.F., Ferrari E., Tiburzi A., et al. Extracorporeal photopheresis for treatment of acute and chronic graft versus host disease: An Italian multicentric retrospective analysis on 94 patients on behalf of the gruppo italiano trapianto di midollo osseo. *Transplantation* 2016; 100 (12): e147–55. DOI: 10.1097/TP.0000000000001466
 12. Sakellari I., Gavrilaki E., Batsis I., Mallouri D., Panteliadou A.-K., Lazaridou A., et al. Favorable impact of extracorporeal photopheresis in acute and chronic graft versus host disease: Prospective single-center study. *J Clin Apher* 2018; 33 (6): 654–60. DOI: 10.1002/jca.21660
 13. Кумукова И.Б., Трахтман П.Е., Курникова Е.Е. Экстракорпоральный фотоферез: как, зачем и для кого? Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2023; 22 (2): 159–65. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-159-165 [Kumukova I.B., Trakhtman P.E., Kurnikova E.E. Extracorporeal photopheresis: how, why and for whom? *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2023; 22 (2): 159–65. (In Russ.)].
 14. Edelson R.L. Mechanistic insights into extracorporeal photochemotherapy: efficient induction of monocyte-to-dendritic cell maturation. *Transfus Apheresis Sci* 2014; 50 (3): 322–9. DOI: 10.1016/j.transci.2013.07.031
 15. Ventura A., Vassall A., Yurter A., Robinson E., Filler R., Hanlon D., et al. Novel Protocol for Generating Physiologic Immunogenic Dendritic Cells. *J Vis Exp* 2019; (147). DOI: 10.3791/59370
 16. Ventura A., Vassall A., Robinson E., Filler R., Hanlon D., Meeth K., et al. Extracorporeal Photochemotherapy Drives Monocyte-to-Dendritic Cell Maturation to Induce Anticancer Immunity. *Cancer Res* 2018; 78: 4045–58. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-0171
 17. Durazzo T.S., Tigelaar R.E., Filler R., Hayday A., Girardi M., Edelson R.L. Induction of monocyte-to-dendritic cell maturation by extracorporeal photochemotherapy: initiation via direct platelet signaling. *Transfus Apheresis Sci* 2014; 50 (3): 370–8. DOI: 10.1016/j.transci.2013.11.008
 18. Wei B.M., Hanlon D., Khalil D., Han P., Tatsuno K., Sobolev O., Edelson R.L. Extracorporeal Photochemotherapy: Mechanistic Insights Driving Recent Advances and Future Directions. *Yale J Biol Med* 2020; 93 (1): 145–59.
 19. Hannani D., Gabert F., Laurin D., Sall M., Molens J.-P., Hequet O., et al. Photochemotherapy induces the apoptosis of monocytes without impairing their function. *Transplantation* 2010; 89 (5): 492–9. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181c6ffdf3
 20. Berger C., Hoffmann K., Vasquez J.G., Mane S., Lewis J., Filler R., et al. Rapid generation of maturationally synchronized human dendritic cells: contribution to the clinical efficacy of extracorporeal photochemotherapy. *Blood* 2010; 116: 4838–47. DOI: 10.1182/blood-2009-11-256040
 21. Fearnley D.B., Whyte L.F., Carnoutos S.A., Cook A.H., Hart D.N. Monitoring human blood dendritic cell numbers in normal individuals and in stem cell transplantation. *Blood* 1999; 93 (2): 728–36.
 22. Laroche L., Edelson R., Perez M., Berger C.L. Antigen-specific tolerance induced by autoimmunization with photoinactivated syngeneic effector cells. *Ann NY Acad Sci* 1991; 636: 113–23. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1991.tb33442.x
 23. Perez M., Lobo F.M., Yamane Y., John L., Berger C.L., Edelson R.L., et al. Inhibition of antiskin allograft immunity induced by infusions with photoinactivated effector T lymphocytes (PET cells). Is in vivo cell transferrable? *Ann N Y Acad Sci* 1991; 636: 95–112. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1991.tb33441.x
 24. Schoenberger SP, Toes RE, van der Voort EI, Offringa R., Melief C.J. T-cell help for cytotoxic T lymphocytes is mediated by CD40-CD40L interactions. *Nature* 1998; 393 (6684): 480–3. DOI: 10.1038/31002
 25. Sun J.C., Bevan M.J. Defective CD8 T cell memory following acute infection without CD4 T cell help. *Science* 2003; 300 (5617): 339–42. DOI: 10.1126/science.1083317
 26. Griffith T.S., Kazama H., VanOosten R.L., Earle J.K. Jr, Herndon J.M., Green D.R., Ferguson T.A. Apoptotic cells induce tolerance by generating helpless CD8+ T cells that produce TRAIL. *J Immunol* 2007; 178 (5): 2679–87. DOI: 10.4049/jimmunol.178.5.2679
 27. Janssen E.M., Droin N.M., Lemmens E.E., Pinkoski M.J., Bensing S.J., Eht B.D., et al. CD4+ T-cell help controls CD8+ T-cell memory via TRAIL-mediated activation-induced cell death. *Nature* 2005; 434 (7029): 88–93. DOI: 10.1038/nature03337
 28. Spisek R., Gasova Z., Bartunkova J. Maturation state of dendritic cells during the extracorporeal photopheresis and its relevance for the treatment of chronic graft-versus-host disease. *Transfusion* 2006; 46 (1): 55–65. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2005.00670.x
 29. Girardi M., Berger C., Wilson L., Christensen I.R., Thompson K.R., Glusac E.J., Edelson R.L. Transimmunization for cutaneous T cell lymphoma: a Phase I study. *Leuk Lymphoma* 2006; 47 (8): 1495–503. DOI: 10.1080/10428190600581419
 30. Di Renzo M., Sbrano P., De Aloe G., Pasqui A.L., Rubegni P., Ghezzi A., et al. Extracorporeal photopheresis affects co-stimulatory molecule expression and interleukin-10 production by dendritic cells in graft-versus-host disease patients. *Clin Exp Immunol* 2008; 151 (3): 407–13. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2007.03577.x
 31. Legitimo A., Consolini R., Failli A., Fabiano S., Bencivelli W., Scatena F., Mosca F. *In vitro* treatment of monocytes with 8-methoxypsoralen and ultraviolet A light induces dendritic cells with a tolerogenic phenotype. *Clin Exp Immunol* 2007; 148 (3): 564–72. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2007.03372.x
 32. Clayton A.R., Prue R.L., Harper L., Drayson M.T., Savage C.O.S. Dendritic cell uptake of human apoptotic and necrotic neutrophils inhibits CD40, CD80, and CD86 expression and reduces allogeneic T cell responses: relevance to systemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 2003; 48 (8): 2362–74. DOI: 10.1002/art.11130
 33. Fadok V.A., Bratton D.L., Henson P.M. Phagocyte receptors for apoptotic cells: recognition, uptake, and consequences. *J Clin Invest* 2001; 108 (7): 957–62. DOI: 10.1172/JCI14122
 34. Sakaguchi S., Yamaguchi T., Nomura T., Ono M. Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell* 2008; 133 (5): 775–87. DOI: 10.1016/j.cell.2008.05.009
 35. Soares M.V., Azevedo R.I., Ferreira I.A., Bucar S., Ribeiro A.C., Vieira A., et al. Naive and stem cell memory T cell subset recovery reveals opposing reconstitution patterns in CD4 and CD8 T cells in chronic graft vs. host disease. *Front Immunol* 2019; 10: 334. DOI: 10.3389/fimmu.2019.0033
 36. Alho A.C., Kim H.T., Chammas M.J., Reynolds C.G., Matos T.R., Forcade E., et al. Unbalanced recovery of regulatory and effector T cells after allogeneic stem cell transplan-

- tation contributes to chronic GVHD. *Blood* 2016; 127 (5): 646–57. DOI: 10.1182/blood-2015-10-672345
37. Zorn E., Kim H.T., Lee S.J., Floyd B.H., Litsa D., Arumugara-jah S., et al. Reduced frequency of FOXP3+ CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2005; 106 (8): 2903–11. DOI: 10.1182/blood-2005-03-1257
 38. Zhai Z., Sun Z., Li Q., Zhang A., Liu H., Xu J., et al. Correlation of the CD4+CD25high T-regulatory cells in recipients and their corresponding donors to acute GVHD. *Transpl Int* 2007; 20 (5): 440–6. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2007.00462.x
 39. Kim S., Elkon K.B., Ma X. Transcriptional suppression of interleukin-12 gene expression following phagocytosis of apoptotic cells. *Immunity* 2004; 21 (5): 643–53. DOI: 10.1016/j.immuni.2004.09.009
 40. Rubegni P., Sbrano P., Cevenini G., Perari M.G., Marotta G., Risulo M., et al. CD4+CD25+ lymphocyte subsets in chronic graft versus host disease patients undergoing extracorporeal photochemotherapy. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2007; 20 (4): 801–7. DOI: 10.1177/039463200702000416
 41. Biagi E., Di Biaso I., Leoni V., Gaipa G., Rossi V., Bugarin C., et al. Extracorporeal photochemotherapy is accompanied by increasing levels of circulating CD4+CD25+GITR+Foxp3+CD62L+ functional regulatory T-cells in patients with graft-versus-host disease. *Transplantation* 2007; 84 (1): 31–9. DOI: 10.1097/01.tp.0000267785.52567.9c
 42. Di Biaso I., Di Maio L., Bugarin C., Gaipa G., Dander E., Balduzzi A., et al. Regulatory T cells and extracorporeal photochemotherapy: correlation with clinical response and decreased frequency of proinflammatory T cells. *Transplantation* 2009; 87 (9): 1422–5. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181a27a5d
 43. Knobler R., Barr M.L., Couriel D.R., Ferrara J.L.M., French L.E., Jaksch P., et al. Extracorporeal photopheresis: past, present, and future. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61 (4): 652–65. doi: 10.1016/j.jaad.2009.02.039
 44. Nygaard M., Wichert S., Berlin G., Toss F. Extracorporeal photopheresis for graft-vs-host disease: A literature review and treatment guidelines proposed by the Nordic ECP quality group. *Eur J Haematol* 2020; 104 (5): 361–75. DOI: 10.1111/ejh.13381
 45. Padmanabhan A., Connelly-Smith L., Aquil N., Balogun R.A., Klingel R., Meyer E., et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J Clin Apher* 2019; 34 (3): 171–354. DOI: 10.1002/jca.21705
 46. Greinix H.T., Knobler R.M., Worel N., Schneider B., Schneeberger A., Hoecker P., et al. The effect of intensified extracorporeal photochemotherapy on long-term survival in patients with severe acute graft-versus-host disease. *Haematologica* 2006; 91 (3): 405–8.
 47. Greinix H.T., van Besien K., Elmaagaccli A.H., Hillen U., Grigg A., Knobler R., et al. Progressive improvement in cutaneous and extracutaneous chronic graft-versus-host disease after a 24-week course of extracorporeal photopheresis—results of a crossover randomized study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17 (12): 1775–82. DOI: 10.1016/j.bbmt.2011.05.004
 48. Hackstein H., Amoros J.J., Bein G., Woessmann W. Successful use of miniphotopheresis for the treatment of graft-versus-host disease. *Transfusion* 2014; 54 (8): 2022–7. DOI: 10.1111/trf.12596
 49. Matic T., Bojanic I., Mazic S., Golubic Cepulic B., Bilic E., et al. An automated mini buffy coat preparation method for use in mini extracorporeal photopheresis treatment of graft-vs-host-disease in a low body weight pediatric patient. *J Clin Apher* 2019; 34 (4): 468–73. DOI: 10.1002/jca.21700
 50. Кумукова И.Б., Курникова Е.Е., Илюшина М.А., Трахтман П.Е. Мини-фотоферез – экстракорпоральный фотоферез, не требующий лейкофереза: опыт клинического использования. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2021; 100 (3): 69–76. DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-3-69-76 [Kumukova I.B., Kurnikova E.E., Ilyushina M.A., Trakhtman P.E. Mini photopheresis – a non leukapheresis based extracorporeal photopheresis: clinical experience. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky* 2021; 100 (3): 69–76. (In Russ.)].
 51. Kumukova I., Kurnikova E., Trakhtman P. Extracorporeal photopheresis: Is one ounce of blood enough? Case reports. *Pediatr Blood Cancer* 2024; 71 (3): e30800. DOI: 10.1002/pbc.30800
 52. Dunbar N.M., Raval J.S., Johnson A., Abikoff C.M., Adamski J., Cooling L.L., et al. Extracorporeal photopheresis practice patterns: An international survey by the ASFA ECP subcommittee. *J Clin Apher* 2017; 32 (4): 215–23. DOI: 10.1002/jca.21486
 53. Hamsch J., Büttner S., Heck M., Nicolay J.P., Felcht M., Booken N., Klemke C.-D. [Single-center retrospective analysis of extracorporeal photopheresis in clinical practice: Peripheral venous compared to central venous access]. *Hautarzt* 2019; 70 (3): 193–203. (In German). DOI: 10.1007/s00105-018-4327-y
 54. Adamski J. Vascular access considerations for extracorporeal photopheresis. *Transfusion* 2018; 58 Suppl 1: 590–7. DOI: 10.1111/trf.14500
 55. Schwede K., Nagel S., Simon J.C., Ziemer M. How to perform extracorporeal photopheresis via port catheter. *Transfusion* 2017; 57 (11): 2567–70. DOI: 10.1111/trf.14265
 56. Candler K.S., Anderson J., Edmiston W., Roberts C.H., Lamberta J., Roseff S., et al. Retrospective, single center study of Smart Port™ CT implanted catheters (Vortex port) for post transplant extracorporeal photopheresis for treatment of steroid refractory graft-vs-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17: S346.
 57. Ryan M.J. Approval letter: PowerFlow™ implantable apheresis IV port. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration; 2017 Apr 17. [Electronic resource]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf16/K163 (accessed 2017 Sep 21).
 58. Kaufman R.M., Djulbegovic B., Gernsheimer T., Kleinman S., Tinmouth A.T., Capocelli K.E., et al. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med* 2015; 162 (3): 205–13. DOI: 10.7326/M14-1589
 59. Liu C., Shah K., Dynis M., Eby C.S., Grossman B.J. Linear relationship between lymphocyte counts in peripheral blood and buffy coat collected during extracorporeal photopheresis. *Transfusion* 2013; 53 (11): 2635–43. DOI: 10.1111/trf.12114
 60. Pierelli L., Perseghin P., Marchetti M., Messina C., Perotti C., Mazzoni A., et al. Extracorporeal photopheresis for the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease in adults and children: best practice recommendations from an Italian society of hemapheresis and cell manipulation (SIdEM) and Italian group for bone marrow transplantation (GITMO) consensus process. *Transfusion* 2013; 53 (10): 2340–52. DOI: 10.1111/trf.12059
 61. Faivre L., Lecouflet L., Liu W.Q., Khadher I., Lahaie C., Vidal M., et al. Quality control of extracorporeal photochemotherapy: Proliferation assay using CFSE validated according to ISO 15189:2007 standards. *Cytometry B Clin Cytom* 2015; 88 (1): 30–9. DOI: 10.1002/cytob.21188
 62. Schwab L., Michel G., Bein G., Hackstein H. CD71 surface analysis of T

- cells: a simple alternative for extracorporeal photopheresis quality control. *Vox Sang* 2020; 115 (1): 81–93. DOI: 10.1111/vox.12850
63. Edelson R., Berger C., Gasparro F., Jegasothy B., Heald P., Wintroub B., et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. preliminary results. *N Engl J Med* 1987; 316 (6): 297–303. DOI: 10.1056/NEJM198702053160603. Quality group. *Eur J Haematol* 2020; 104 (5): 361–75. DOI: 10.1111/ejh.13381
 64. Golestaneh L., Mokrzycki M.H. Vascular access in therapeutic apheresis: update 2013. *J Clin Apher* 2013; 28: 64–72.
 65. Bhutta S.T., Culp W.C. Evaluation and management of central venous access complications. *Tech Vasc Interv Radiol* 2011; 14 (4): 217–24. DOI: 10.1053/j.tvir.2011.05.003
 66. Vieyra-Garcia P.A., Wolf P. Extracorporeal photopheresis: A case of immunotherapy ahead of its time. *Transfus Med Hemother* 2020; 47 (3): 226–35. DOI: 10.1159/000508479
 67. Blaha M., Gasova Z., Berlin G., Audzjoniene J., Griskevicius A., Dykes J., et al. Analysis of extracorporeal photopheresis within the frame of the WAA register. *Transfus Apher Sci* 2021; 60 (5): 103172. DOI: 10.1016/j.transci.2021.103172
 68. Kanold J., Paillard C., Halle P., D'Incan M., Bordigoni P., Deméocq F. Extracorporeal photochemotherapy for graft versus host disease in pediatric patients. *Transfus Apher Sci* 2003; 28 (1): 71–80. DOI: 10.1016/S1473-0502(02)00102-7
 69. Cho A., Paulitschke V., Knobler R. Mode of action, indications and recommendations on extracorporeal photopheresis (ECP). *J Dtsch Dermatol Ges* 2023; 21 (11): 1369–80. DOI: 10.1111/ddg.15167
 70. Gandelman J.S., Song D.J., Chen H., Engelhardt B.G., Chen Y.-B., Clark W.B., et al. A prospective trial of extracorporeal photopheresis for chronic graft-versus-host disease reveals significant disease response and no association with frequency of regulatory T cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018; 24 (12): 2373–80. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.06.035
 71. Jagasia M., Greinix H., Robin M., Das-Gupta E., Jacobs R., Savani B.N., et al. Extracorporeal photopheresis versus anticytokine therapy as a second-line treatment for steroid-refractory acute GVHD: a multicenter comparative analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19 (7): 1129–33. DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.04.018
 72. Das-Gupta E., Greinix H., Jacobs R., Zhou L., Savani B.N., Engelhardt B.G., et al. Extracorporeal photopheresis as second-line treatment for acute graft-versus-host disease: impact on six-month freedom from treatment failure. *Haematologica* 2014; 99 (11): 1746–52. DOI: 10.3324/haematol.2014.108217
 73. Worel N., Lehner E., Führer H., Kalhs P., Rabitsch W., Mitterbauer M., et al. Extracorporeal photopheresis as second-line therapy for patients with acute graft-versus-host disease: does the number of cells treated matter? *Transfusion* 2018; 58 (4): 1045–53. DOI: 10.1111/trf.14506
 74. Garban F., Drillat P., Makowski C., Jacob M.-C., Richard M.-J., Favrot M., et al. Extracorporeal chemophototherapy for the treatment of graft-versus-host disease: hematologic consequences of short-term, intensive courses. *Haematologica* 2005; 90 (8): 1096–101.
 75. Perfetti P., Carlier P., Strada P., Gualandi F., Occhini D., Van Lint M.T., et al. Extracorporeal photopheresis for the treatment of steroid refractory acute GVHD. *Bone Marrow Transplant* 2008; 42 (9): 609–17. DOI: 10.1038/bmt.2008.221
 76. Asensi Cantó P., Sanz Caballer J., Sopena Pell-Ilderton C., Solís Ruiz J., Lloret Madrid P., Villalba Montaner M., et al. Real-World Experience in Extracorporeal Photopheresis for Adults with Graft-versus-Host Disease. *Transplant Cell Ther* 2023; 29 (12): 765.e1–8. DOI: 10.1016/j.jctc.2023.09.001
 77. Malagola M., Cancelli V., Skert C., Leali P.F., Ferrari E., Tiburzi A., et al. Extracorporeal Photopheresis for Treatment of Acute and Chronic Graft Versus Host Disease: An Italian Multicentric Retrospective Analysis on 94 Patients on Behalf of the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo. *Transplantation* 2016; 100 (12): e147–55. DOI: 10.1097/TP.0000000000001466
 78. Foss F.M., DiVenuti G.M., Chin K., Sprague K., Grodman H., Klein A., et al. Prospective study of extracorporeal photopheresis in steroid-refractory or steroid-resistant extensive chronic graft-versus-host disease: analysis of response and survival incorporating prognostic factors. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35 (12): 1187–93. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704984
 79. Jagasia M., Scheid C., Socié G., Ayuk F.A., Tischer J., Donato M.L., et al. Randomized controlled study of ECP with methoxsalen as first-line treatment of patients with moderate to severe cGVHD. *Blood Adv* 2019; 3 (14): 2218–29. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000145
 80. Malik M.I., Litzow M., Hogan W., Patnaik M., Murad M.H., Prokop L.J., et al. Extracorporeal photopheresis for chronic graft-versus-host disease: a systematic review and meta-analysis. *Blood Res* 2014; 49 (2): 100–6. DOI: 10.5045/br.2014.49.2.100
 81. Alfred A., Taylor P.C., Dignan F., El-Ghariani K., Griffin J., Genery A.R., et al. The role of extracorporeal photopheresis in the management of cutaneous T-cell lymphoma, graft-versus-host disease and organ transplant rejection: a consensus statement update from the UK photopheresis society. *Br J Haematol* 2017; 177 (2): 287–310. DOI: 10.1111/bjh.14537
 82. Del Fante C., Scudeller L., Viarengo G., Bernasconi P., Perotti C. Response and survival of patients with chronic graft-versus-host disease treated by extracorporeal photopheresis: a retrospective study according to classical and national institutes of health classifications. *Transfusion* 2012; 52 (9): 2007–15. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2011.03542.x
 83. Maas-Bauer K., Kiote-Schmidt C., Bertz H., Apostolova P., Wäsch R., Ihorst G., et al. Ruxolitinib-ECP combination treatment for refractory severe chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2021; 56 (4): 909–16. DOI: 10.1038/s41409-020-01122-8
 84. Buder K., Zirngibl M., Bapistella S., Meerpohl J.J., Strahm B., Basler D., Weitz M. Extracorporeal photopheresis versus alternative treatment for chronic graft-versus-host disease after haematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; 6 (6): CD009898. DOI: 10.1002/14651858.CD009898.pub4
 85. Dignan F.L., Aguilar S., Scarisbrick J.J., Shaw B.E., Potter M.N., Cavenagh J., et al. Impact of extracorporeal photopheresis on skin scores and quality of life in patients with steroid-refractory chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant* 2014; 49 (5): 704–8. DOI: 10.1038/bmt.2014.21
 86. Suchin K.R., Cassin M., Washko R., Nahass G., Berkson M., Stouch B., et al. Extracorporeal photochemotherapy does not suppress T- or b-cell responses to novel or recall antigens. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41 (6): 980–6. DOI: 10.1016/S0190-9622(99)70257-4