

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2024-11-4-98-103>

Применение малообъемного метода экстракорпоральной фотохимиотерапии. Описание клинических случаев

И.Б. Кумукова¹⁻³, Е.Е. Курникова¹, П.Е. Трахтман^{1,3}

¹ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1;

²ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы; Россия, 108814, Москва, пос. Коммунарка, ул. Сосенский стан, 8;

³ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контактные данные: Ирина Борисовна Кумукова irina_kumukova@mail.ru

Экстракорпоральный фотоферез (ЭКФ) доказал свою эффективность при лечении ряда заболеваний, включая острую и хроническую реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. В стандартном исполнении ЭКФ требует лейкофереза для получения фракции мононуклеарных клеток. Возможность применения лейкофереза ограничена требованиями к сосудистому доступу и соматическим статусом больного.

В ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России разработан и запатентован новый метод малообъемного ЭКФ (мо-ЭКФ), не требующий лейкофереза. В статье представлено описание 2 клинических случаев тяжелой рефрактерной РТПХ, при которой пациенты получали терапию методом мо-ЭКФ.

Ключевые слова: экстракорпоральный фотоферез, реакция «трансплантат против хозяина», трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, острая РТПХ, хроническая РТПХ

Для цитирования: Кумукова И.Б., Курникова Е.Е., Трахтман П.Е. Применение малообъемного метода экстракорпоральной фотохимиотерапии. Описание клинических случаев. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2024;11(4):98–103.

Информация об авторах

И.Б. Кумукова: к.м.н., научный сотрудник НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, заведующий отделением трансфузиологии ММКЦ «Коммунарка», доцент кафедры гематологии и трансфузиологии им. акад. И.А. Кассирского и А.И. Воробьева РМАНПО, e-mail: irina_kumukova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9881-1041>

Е.Е. Курникова: к.м.н., врач-трансфузиолог НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: ekurnikova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4767-5382>

П.Е. Трахтман: д.м.н., заведующий отделением трансфузиологии заготовки и процессинга гемопоэтических стволовых клеток НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, профессор кафедры гематологии и трансфузиологии им. акад. И.А. Кассирского и А.И. Воробьева РМАНПО, e-mail: trakhtman@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0231-1617>

Вклад авторов

Все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

Using a low-volume method of extracorporeal photochemotherapy. Description of clinical cases

I.B. Kumukova¹⁻³, E.E. Kurnikova¹, P.E. Trakhtman^{1,3}

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia; ²“Kommunarka Moscow Multidisciplinary Clinical Center” of the Department of Health in Moscow”; 8 Sosensky Stan St., Kommunarka, Moscow, 108814, Russia; ³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bldg. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Extracorporeal photopheresis (ECP) has proven effective in the treatment of several diseases, including acute and chronic graft-versus-host disease (GVHD) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. In its standard version, ECP requires leukapheresis to obtain a fraction of mononuclear cells. The possibility of using leukapheresis is limited by the requirements for vascular access and the somatic status of the patient.

In the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia was developed a new ECP method that does not require leukapheresis. This paper presents a description of two clinical cases of severe refractory GVHD treated by micro-ECP.

Key words: extracorporeal photopheresis, graft-versus-host disease, hematopoietic stem cell transplantation, acute GVHD, chronic GVHD

For citation: Kumukova I.B., Kurnikova E.E., Trakhtman P.E. Using a low-volume method of extracorporeal photochemotherapy. Description of clinical cases. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2024;11(4):98–103.

Information about the authors

I.B. Kumukova: Cand. of Sci. (Med.), Researcher at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Head of the Transfusion Department of the Kommunarka Moscow Multidisciplinary Clinical Center of the Department of Health in Moscow, Docent of the Department of Hematology and Transfusiology named after Academicians I.A. Kassirsky and A.I. Vorobyov, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, e-mail: Irina_kumukova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9881-1041>

E.E. Kurnikova: Cand. of Sci. (Med.), Transfusiology at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: ekurnikova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4767-5382>

P.E. Trakhtman: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Transfusiology Department of the Harvesting and Processing of Hemopoietic Stem Cells at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Professor of the Department of Hematology and Transfusiology named after Academicians I.A. Kassirsky and A.I. Vorobyov, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, e-mail: trakhtman@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0231-1617>

Authors' contributions

All authors contributed equally to the manuscript, reviewed the final version, and agreed to publication.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Информированное согласие. От законных представителей пациентов получены письменные добровольные информированные согласия на использование их медицинских данных (результатов обследования, лечения и наблюдения) в обезличенной форме в научных целях. /

Informed consent. A written voluntary informed consent was obtained from the patient's legal representative for the use of his medical data (results of examination, treatment and observation) in an impersonal form for scientific purposes.

Введение

Экстракорпоральный фотоферез (ЭКФ) — эмпирически разработанный метод аутологичной клеточной терапии, механизм эффективности которого полностью не изучен, с большим потенциалом клинического применения. Возможность достижения иммунорегуляторного эффекта без системной иммуносупрессии является основным преимуществом ЭКФ. Метод успешно применяется при большом количестве различных заболеваний и патологических состояний [1, 2].

Однако в клинической практике возможность использования ЭКФ ограничена необходимостью проведения лейкофереза. Лейкаферез является основным фактором, затрудняющим применение ЭКФ. Наличие противопоказаний и технических трудностей, связанных с лейкоферезом, часто приводит к отказу от этого метода лечения. При этом на сегодняшний день не обнаружено никаких доказательств четкой корреляции между общим количеством повторно введенных лейкоцитов и клинической эффективностью ЭКФ [3]. Поэтому уже более 20 лет изучаются попытки проведения ЭКФ без применения лейкофереза путем получения достаточного для терапевтического эффекта количества лейкоцитов, а именно моноклеарной фракции из малых доз цельной крови [3–5]. Основанием для таких исследований послужили данные о том, что иммунорегуляторные эффекты ЭКФ в большей степени обусловлены индукцией регуляторных Т-клеток и стимуляцией дифференцировки дендритных клеток, а не прямым апоптозом лимфоцитов [6–8]. Как показали S. Celli et al., достаточно всего 85 дендритных клеток, чтобы инициировать Т-клеточный ответ [9].

H.P. van Iperen et al. на животной модели (крысы) продемонстрировали, что лейкоцитов, полученных из 0,2 % объема циркулирующей крови (ОЦК), обработанных ЭКФ, достаточно для достижения желаемой антигенспецифической иммуносупрессии [4]. В этом исследовании авторы указывают, что, возможно, 0,2 % ОЦК — это не предел минимального количества крови, достаточного для достижения клинического эффекта ЭКФ. В клинических условиях лечения взрослых пациентов с аналогичными результатами для достижения клинического эффекта было бы достаточно около 14 мл крови, хотя авторы предостерегают от экстраполяции результатов своего исследования на людей [4].

T. Schreiner et al. в своем исследовании на 3 пациентах с синдромом Сезари ($n = 1$) и грибовидным микозом ($n = 2$) и противопоказаниями к лейкоферезу продемонстрировали, что для достижения клиниче-

ского ответа ЭКФ достаточно обрабатывать лейкоциты, полученные из 50 мл крови, при режиме лечения 2–3 процедуры в неделю. У всех 3 больных был отмечен ответ на терапию ЭКФ [5].

В ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России ЭКФ применяется для лечения пациентов с острой и хронической реакциями «трансплантат против хозяина» (РТПХ), возникающими после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). В нашей клинической деятельности также возникали обстоятельства, приводящие к невозможности использования ЭКФ в связи с наличием противопоказаний и технических сложностей в отношении лейкофереза. Изучая современные модификации ЭКФ, в практическую деятельность учреждения был внедрен мини-ЭКФ [10], разработанный H. Hackstein et al. [3, 10].

В 2022 г. мы столкнулись в практической деятельности с крайне сложными клиническими случаями — тяжелой острой РТПХ после алло-ТГСК, рефрактерной к множеству линий иммуносупрессивной терапии (ИСТ), и невозможностью выполнения ЭКФ, в том числе мини-ЭКФ. Оказавшись в сложной клинической ситуации и продолжая изучение механизмов, лежащих в основе эффективности ЭКФ, нами были проведены расчеты. При выполнении мини-ЭКФ получается клеточный продукт, в котором содержится примерно 1/3 от первичного количества лейкоцитов, в том числе лимфоцитов. Таким образом, при эксфузии 100 мл цельной крови мы получаем примерно такое количество лейкоцитов, которое присутствует в 30 мл цельной крови. При этом эксфузия 30 мл цельной крови легче переносится пациентом. Также мы учли важный аспект технологии ЭКФ — чем выше гематокрит, тем меньше возможный объем эксфузии, поскольку максимальное разбавление продукта проводится до 300 мл, а гематокрит конечного продукта должен быть не более 3 %. Таким образом, нами был разработан новый метод терапии — малообъемный метод экстракорпоральной фотохимиотерапии ЭКФ (мо-ЭКФ). Данный метод был запатентован и зарегистрирован в Государственном реестре изобретений РФ (патент № 2791659).

Законные представители пациентов дали согласие на проводимую терапию и были уведомлены о том, что перед публикацией материалов фотографии будут анонимизированы. Исследование проведено в соответствии с действующими нормативными правовыми и этическими требованиями, предъявляемыми к клиническим исследованиям с участием детей (Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан

в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323-ФЗ в действующей редакции, Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.04.2016 № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики»), и одобрены Независимым этическим комитетом.

Пациенты и методы

Описание малообъемного метода экстракорпоральной фотохимиотерапии

Выполняется эксфузия 20–30 мл цельной крови пациента в резервуар с антикоагулянтом (5–6 мл ACD-A). Полученную цельную кровь вводят в контейнер для фотообработки (Masopharma, Франция) и добавляют стерильный 0,9 % раствор хлорида натрия до достижения показателей клеточного продукта, удовлетворяющего требованиям ультрафиолетового облучения: объем не менее 100 мл, но не более 300 мл, гематокрит не более 3 %. Также в контейнер с подготовленным клеточным продуктом вводится фотосенсибилизатор — 8-метоксипсорален (Metoxsalene S.A.L.F, Италия), из расчета 0,20–0,22 мг на 1 мл клеточного продукта и проводится облучение клеточного продукта ультрафиолетом спектра А на аппарате MacoGenic G2 (Masopharma, Франция) в дозе 2 Дж/см². После фотообработки клеточный продукт вводят пациенту внутривенно капельно.

Пациенты и оценка ответа на терапию

Характеристики пациентов представлены в табл. 1. График лечения больных — в табл. 2.

Оценка эффективности терапии мо-ЭКФ проводилась по следующим критериям:

1. ПО — полное разрешение всех симптомов РТПХ. Разделяли на ПО с ИСТ и без нее.
2. ЧО — улучшение клинических проявлений РТПХ более чем на 50 % и успешная редукция ИСТ.
3. Минимальный ответ (МО) — облегчение сим-

птомов менее 50 % от начальных проявлений и редукция ИСТ на 20–30 %.

4. Отсутствие ответа (ОО) — отсутствие улучшений симптомов РТПХ.

5. Прогрессия заболевания (ПЗ) — усиление клинических и лабораторных проявлений РТПХ.

Оценка ответа проводилась на 4, 8 и 12-й недели и в конце терапии. Критериями неэффективности метода являлись:

- прогрессия через 4 нед от начала терапии или на любом более позднем сроке терапии;
- отсутствие ответа через 8 нед терапии;
- минимальный ответ к 12-й неделе применения метода с невозможностью дальнейшей редукции интенсивности ИСТ.

Критерием прекращения терапии методом мо-ЭКФ являлась констатация неэффективности, некурабельности пациента или отказа пациента и/или законного представителя от данного вида лечения.

Результаты

Пациент № 1 (рис. 1), мальчик, 15 лет. Была выполнена ТГСК, полученных из периферической крови от гаплоидентичного донора (отца), с TCRαβ⁺/CD19⁺-деплецией по поводу X-сцепленного лимфопролиферативного синдрома 1-го типа (делеция в экзоне 1 гена SH2D1A в гемизиготном состоянии). В раннем посттрансплантационном периоде (с +12-го дня) у пациента возник «синдром приживления» — пятнисто-папулезная сыпь на туловище и ладонно-подошвенная эритема, эквивалентная острой РТПХ II степени, поражение кожи II степени. Была инициирована ИСТ: метилпреднизолон в дозе 2 мг/кг/сут в течение 3 дней, затем доза была снижена до 1 мг/кг/сут. На фоне снижения дозы метилпреднизолона с +17-го дня отмечено прогрессирование острой РТПХ до III стадии (поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) III степени, кожи —

Таблица 1. Характеристики пациентов, клеточных продуктов и ответов на терапию мо-ЭКФ

Table 1. Characteristics of patients, cellular products and responses to lv-ECP therapy

№	Пол Gender	Возраст, годы Age, years	Диагнозы Diagnoses	Среднее значение Mean				Ответ на 4-й неделе Response at 4 weeks of therapy	Ответ на 8-й неделе Response at 8 weeks of therapy	Ответ на 12-й неделе Response at 12 weeks of therapy	Ответ в конце терапии Response at the end of therapy
				объем, мл volume, ml	содержа- ние лейко- цитов, × 10 ⁶ WBC count, × 10 ⁶	доля монону- клеаров, % proportion of mononuclear cells, %	гемато- крит, % hematocrit, %				
1	Муж- ской Male	15	Острая РТПХ, IV стадия с переходом в хроническую РТПХ Acute GVHD, IV grade with transition to chronic GVHD	25,6	98,1	42,1	2,3	Отсут- ствие про- грессии Lack of progression	ЧО PR	ПО с ИСТ CR + IST	ПО с ИСТ CR + IST
2	Жен- ский Female	2	Острая РТПХ, IV стадия Acute GVHD, IV grade	21	67,7	43,5	2,1	ЧО PR	ПО с ИСТ CR + IST	ПО с ИСТ CR + IST	ПО без ИСТ CR without IST

Примечание. ПО — полный ответ; ЧО — частичный ответ.

Note. GVHD — graft-versus-host disease; PR — partial response; IST — immunosuppressive therapy; CR — complete response.

Таблица 2. График лечения пациентов

Table 2. Patient treatment schedule

Пациент № 1 Patient No. 1									
Частота процедур Frequency of procedures	4 процедуры в неделю 4 procedures per week	2 процедуры в неделю 2 procedures per week	1 процедура в неделю 1 procedure per week	1 процедура в 2 нед 1 procedure every 2 weeks	1 процедура в 4 нед 1 procedure every 4 weeks	1 процедура в неделю 1 procedure per week	1 процедура в 2 нед 1 procedure every 2 weeks	1 процедура в 3 нед 1 procedure every 3 weeks	1 процедура в 4 нед 1 procedure every 4 weeks
№ недели терапии Therapy week number	1–5-я 1–5 th	6–9-я 6–9 th	10–15-я 10–15 th	16–21-я 16–21 st	22–41-я 22–41 st	42–47-я 42–47 th	48–61-я 48–61 st	62–64-я 62–64 th	65–69-я 65–69 th
Пациент № 2 Patient No. 2									
Частота процедур Frequency of procedures	4 процедуры в неделю 4 procedures per week	2 процедуры в неделю 2 procedures per week	1 процедура в неделю 1 procedure per week	1 процедура в 2 нед 1 procedure every 2 weeks					
№ недели терапии Therapy week number	1–7-я 1–7 th	8–15-я 8–15 th	16–23-я 16–23 rd	24–27-я 24–27 th					

III степени), поражение верхних отделов кишечника с развитием выраженной тошноты, рвоты, боли в животе, требующей назначения наркотических анальгетиков (морфин). При выполнении гастродуоденоскопии был выявлен желудочно-кишечный геморрагический синдром. В фекалиях патологических инфекционных агентов не выявлено. Также у пациента отмечалась цитомегаловирусная (ЦМВ) виремия. На +21-й день у больного диагностирована острая РТПХ IV степени (поражение ЖКТ IV степени – геморрагический колит; поражение кожи IV степени – генерализованная эритродермия). В дальнейшем дозу кортикостероидов увеличивали, а также проводили многократную модификацию ИСТ. Руксолитиниб (10 мг/м², однократно), этанерцепт (0,8 мг/кг/сут, 1 раз в неделю), циклоспорин А (1 мг/кг/сут) и алемтумаб (1 мг/кг, 3 дня подряд) применялись в рекомендованных дозах без улучшения проявлений РТПХ. После

введения алемтумаба (день +24) наблюдалось снижение количества Т-клеток до 40 кл/мкл, но в последующем их количество возросло до 92 кл/мкл на +28-й день и отмечалась прогрессирующая динамика роста количества Т-клеток.

Множественная лекарственная ИСТ оказалась неэффективной, состояние больного прогрессивно ухудшалось, возник риск тяжелых инфекционных осложнений (наличие ЦМВ-виремии). Применение стандартного ЭКФ было невозможным в связи с тяжестью состояния пациента и наличием противопоказаний к лейкаферезу. В данной клинической ситуации был разработан метод мо-ЭКФ, который не требовал применения лейкафереза в качестве «терапии спасения». Поскольку количество получаемых клеток-мишеней при мо-ЭКФ крайне мало, частота процедур составила 4 раза в неделю. Эскалация лекарственной ИСТ при проведении курса терапии мо-ЭКФ не выполнялась.

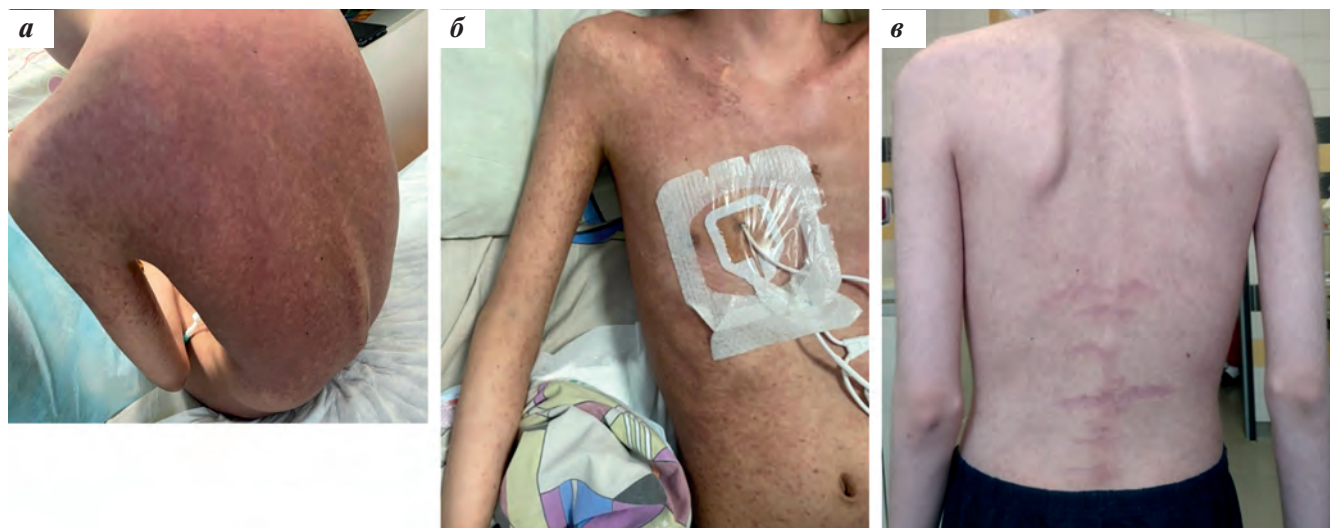


Рис. 1. Ответ на терапию мо-ЭКФ, пациент № 1: а – статус до начала терапии мо-ЭКФ; б – через 2 нед терапии мо-ЭКФ; в – через 4 нед терапии мо-ЭКФ

Fig. 1. Response to lv-ECP therapy, patient № 1: а – status before mo-ECP therapy; б – after 2 weeks of lv-ECP therapy; в – after 4 weeks of lv-ECP therapy

На +29-й день мы начали терапию мо-ЭКФ. На 2-й неделе лечения прогрессирование РТПХ прекратилось, а на 3-й неделе уже наблюдался явный регресс. Кожные проявления улучшились и перешли в гиперпигментацию, полностью исчез геморрагический колит, уменьшился объем стула. На +56-й день (4-я неделя терапии мо-ЭКФ) кожные проявления были представлены в виде остаточной гиперпигментации грудной клетки, живота, спины, верхних конечностей; кишечные проявления — оформленный стул 1 раз в 2–3 дня. К 22-й неделе ИСТ и частоту процедур мо-ЭКФ постепенно снижали до 1 раза в 4 нед. Однако с +320-го дня появилась фолликулитоподобная сыпь на животе, груди и спине. Возникло подозрение на развитие хронической РТПХ, поэтому было принято решение повысить дозу метилпреднизолона (с 0,4 до 0,6 мг/кг/сут), заменить циклоспорин А на руколитиниб (10 мг/м²). Частота процедур мо-ЭКФ была увеличена до 1 раза в неделю с последующим постепенным снижением до 1 раза в 4 нед к 65-й неделе.

Общая продолжительность терапии мо-ЭКФ составила 69 нед. Функция трансплантата в настоящее время удовлетворительная. Признаков прогрессирования хронической РТПХ нет. ИСТ к моменту окончания курса ЭКФ была представлена руколитинибом (10 мг/м²) и преднизолоном 0,1 мг/кг/сут.

Пациент № 2 (рис. 2), девочка, 2 года, с диагнозом: острый миелолейкоз (ОМЛ) M2, t(X;11)(q24;q23), ген KMT2A/SEPT6. Была выполнена алло-ТГСК от гаплоидентичного донора (отца). Ранний посттрансплантационный период осложнился мукозитом III степени, нейтропеническим энтероколитом. На +5-й день появились первые признаки острой РТПХ I степени, поражение кожи II степени. Инициирована терапия метилпреднизолоном (1 мг/кг) и этанерцептом (0,8 мг/кг/сут, 1 раз в неделю). Несмотря на проводимое лечение, с +12-го дня отмечено прогрессирование острой РТПХ с увеличением поражения кожи до III степени и повышением уровня билирубина (острая РТПХ

III степени). ИСТ была модифицирована: короткий курс высоких доз метилпреднизолона (5 мг/кг) с последующим постепенным снижением дозы; на 3-й день к терапии был добавлен руколитиниб (10 мг/м²) и выполнена однократная инъекция тоцилизумаба (162 мг). На фоне проводимой терапии РТПХ прогрессировала в генерализованную эритродермию с образованием нескольких мелких булл (IV степень поражения кожи).

Пациентка также имела множественные инфекционные осложнения: ЦМВ-виремия (день +18), по поводу которой была назначена терапия ганцикловиром 10 мг/кг с последующим переводом на фоскарнет (со 2-й недели) из-за снижения концентрации нейтрофилов в периферической крови. С +24-го дня возникла пневмония, вызванная SARS-CoV-2, по поводу которой ребенок получал ремдесивир. Учитывая необходимость контроля РТПХ и снижения интенсивности ИСТ (вирусные инфекции, ОМЛ высокого риска), был показан курс ЭКФ. Было принято решение начать лечение мо-ЭКФ с +27-го дня. При проведении курса терапии мо-ЭКФ лекарственная ИСТ не усиливалась. Ответ на мо-ЭКФ был получен на 1-й неделе в виде отсутствия прогрессирования РТПХ, на 2-й неделе — в виде регрессии РТПХ кожи и печени. На 4-й неделе терапии мо-ЭКФ признаки активной РТПХ отсутствовали. В дальнейшем ИСТ была редуцирована, а частота процедур мо-ЭКФ постепенно снижалась. Рецидива РТПХ не возникло, и через 27 нед лечения мо-ЭКФ пациентка была выписана из стационара без ИСТ и с полным излечением РТПХ.

Таким образом, у обоих пациентов был отмечен ответ на терапию мо-ЭКФ. Никаких побочных эффектов от процедуры за все время терапии не наблюдалось.

Обсуждение

Метод мо-ЭКФ возник как «терапия отчаяния» в сложной клинической ситуации, когда классическая лекарственная ИСТ РТПХ оказалась неэффективна. Говоря откровенно, быстрый и конечный ПО на курс мо-ЭКФ нами не ожидался. Исходно план терапии



Рис. 2. Ответ на терапию мо-ЭКФ, пациентка № 2: а — статус до начала терапии мо-ЭКФ; б — через 2 нед терапии мо-ЭКФ; в — через 4 нед терапии мо-ЭКФ

Fig. 2. Response to iv-ECP therapy, patient № 2: а — status before mo-ECP therapy; б — after 2 weeks of iv-ECP therapy; в — after 4 weeks of iv-ECP therapy

был продуман так, чтобы начать курс с мо-ЭКФ до улучшения состояния пациента, с последующим переходом к стандартному ЭКФ. Однако этого не потребовалось. Выраженный ответ на терапию, полученный минимальным количеством таргетных клеток, вдохновил нас для продолжения лечения пациентов мо-ЭКФ, что было оправдано. Оба пациента полностью излечились от РТПХ.

Необходимо отметить, что количество клеток, обрабатываемых при мо-ЭКФ, было на порядок меньше, чем при стандартном ЭКФ и даже при мини-ЭКФ [9, 10], что подтверждает литературные данные о возможности достижения иммунорегуляторного эффекта ЭКФ без необходимости сбора большого количества таргетных клеток посредством лейкофереза.

Заключение

Метод мо-ЭКФ позволил достичь эффекта фотохимиотерапии за счет модификации иммунного ответа без применения сложной процедуры афереза. Необходимо оценить мо-ЭКФ в последующих исследованиях. В целом токсичность метода не превышает стандартную при ЭКФ, а побочные эффекты, обусловленные применением лейкофереза, соответственно, будут отсутствовать. В перспективе, если мо-ЭКФ позволит достичь эквивалентного результата, его применение по сравнению со стандартным ЭКФ и даже мини-ЭКФ будет более безопасным и экономически выгодным, поскольку исключает применение дорогостоящих систем для афереза и эксфузии крови и снижает нагрузку на персонал.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Padmanabhan A., Connelly-Smith L., Aqui N., Balogun R.A., Klingel R., Meyer E., Pham H.P., Schneiderman J., Witt V., Wu Y., Zantek N.D., Dunbar N.M., Schwartz G.E.J. 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.
2. 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? *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023;22(2):159–65. (In Russ.)].
3. Hackstein H., Misterek J., Nockher A., Reiter A., Bein G., Woessmann W. Mini buffy coat photopheresis for children and critically ill patients with extracorporeal photopheresis contraindications. *Transfusion.* 2009;49(11):2366–73. doi: 10.1111/j.1537-2995.2009.02289.x.
4. van Iperen H.P., Beijersbergen van Henegouwen G.M. Clinical and mechanistic aspects of photopheresis. *J Photochem Photobiol B.* 1997;39(2):99–109. doi: 10.1016/s1011-1344(96)07432-5.
5. Schreiner T., Gaczowski A., Scharffetter-Kochanek K., Borberg H. Small-scale extracorporeal photopheresis for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma: A report of 3 cases. *Transfus Apher Sci.* 2005;32(2):197–203. doi: 10.1016/j.transci.2004.10.020.
6. Berger C., Hoffmann K., Vasquez J.G., Mane S., Lewis J., Filler R., Lin A., Zhao H., Durazzo T., Baird A., Lin W., Foss F., Christensen I., Girardi M., Tigelaar R., Edelson R. 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.
7. Gatz E., Rogers C.E., Clouthier S.G., Lowler K.P., Tawara I., Liu C., Reddy P., Ferrara J.L. Extracorporeal photopheresis reverses experimental graft-versus-host disease through regulatory T cells. *Blood.* 2008;112:1515–21. doi: 10.1182/blood-2007-11-125542.
8. Maeda A., Schwarz A., Bullinger A., Morita A., Peritt D., Schwarz T. Experimental extracorporeal photopheresis inhibits the sensitization and effector phases of contact hypersensitivity via two mechanisms: generation of IL-10 and induction of regulatory T cells. *J Immunol.* 2008;181:5956–62. doi: 10.4049/jimmunol.181.9.5956.
9. Celli S., Day M., Müller A.J., Molina-Paris C., Lythe G., Bousso P. How many dendritic cells are required to initiate a T-cell response? *Blood.* 2012;120:3945–8. doi: 10.1182/blood-2012-01-408260.
10. 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. [Kumukova I.B., Kurnikova E.E., Ilyushina M.A., Trakhtman P.E. Mini photopheresis – a non leukapheresis based extracorporeal photopheresis: clinical experience. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* = Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky. 2021;100(3):69–76. (In Russ.)].
11. Hackstein H., Amorós 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.

Статья поступила в редакцию: 17.07.2024. Принята в печать: 07.12.2024.

Article was received by the editorial staff: 17.07.2024. Accepted for publication: 07.12.2024.