

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-159-165

Экстракорпоральный фотоферез: как, зачем и для кого?

И.Б. Кумукова^{1,2}, П.Е. Трахтман¹, Е.Е. Курникова¹¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва²ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва

Экстракорпоральный фотоферез – метод клеточной терапии, разработанный и внедренный в клиническую практику врачей различных специальностей уже более 30 лет назад, однако до сих пор механизм его действия, применение в клинической практике и возможность модификации занимают умы ученых по всему миру. В данной статье приведены обзор литературных данных по основным критически важным аспектам технологии выполнения экстракорпорального фотофереза, возможности модификации метода, современное понимание механизма эффективности, применение при различных заболеваниях и патологических состояниях, а также спектр побочных эффектов.

Ключевые слова: фотоферез, экстракорпоральный фотоферез, фотохимиотерапия, PUVA-терапия

Кумукова И.Б. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (2): 159–65. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-159-165

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 28.11.2022

Принята к печати 13.01.2023

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 кабинетом трансфузиологии ГБУЗ «ММЦ «Коммунарка» ДЗМ»
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: irina.kumukova@fccho-moscow.ru

Extracorporeal photopheresis: how, why and for whom?

I.B. Kumukova^{1,2}, P.E. Trakhtman¹, E.E. Kurnikova¹¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow²Kommunarka Multidisciplinary Clinical Center of the Department of Health of Moscow, Moscow

Extracorporeal photopheresis is a method of cell therapy that was developed and introduced into clinical practice of various specialties over 30 years ago but its mechanism of action, clinical application and the possibility of further modification are still on the minds of scientists around the world. Here we provide a review of the existing literature on the major critical aspects of the extracorporeal photopheresis technology as well as information on possible ways of modifying the method, the current understanding of its mechanism of effectiveness, the use in various diseases and pathological conditions and a list of possible side effects.

Key words: photopheresis, extracorporeal photopheresis, photochemotherapy, PUVA therapy

Kumukova I.B., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (2): 159–65. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-159-165

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPOI»

Received 28.11.2022

Accepted 13.01.2023

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 Transfusion Unit at Kommunarka Multidisciplinary Clinical Center of the Department of Health of Moscow
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: irina.kumukova@fccho-moscow.ru

Экстракорпоральный фотоферез (ЭКФ), или экстракорпоральная фотохимиотерапия/фотоиммунотерапия, – это метод аутологичной клеточной терапии, при котором проводится сепарация моноклеаров (лимфоцитов и моноцитов) посредством лейкофереза с последующим облучением клеточного продукта ультрафиолетом (УФ) спектра А (УФА) в присутствии фотосенсибилизатора, в качестве которого используется 8-метоксипсорален (8-МОП). Полученный продукт вновь вводится пациенту.

В своем современном исполнении ЭКФ представляет собой многоэтапный процесс, который в зависимости от модификаций выполняется в «едином контуре» либо каждый этап может быть разделен с применением определенного оборудования.

В данной статье представлен обзор литературных данных, характеризующих разработку метода ЭКФ,

его модификации, критические технические параметры процедуры, обеспечивающие доказанную клиническую эффективность терапии, а также клиническое применение при различных заболеваниях и патологических состояниях.

История возникновения и развития метода

Метод был разработан как модификация PUVA-терапии (psoralen + UVA) для лечения кожной Т-клеточной лимфомы (КТКЛ), которая на тот момент уже успела продемонстрировать свою эффективность для локальных очагов опухоли [1], однако повышала риск плоскоклеточного рака кожи [2]. Автором метода является профессор Йельского университета Ричард Эдельсон. Он вместе со своей командой преследовал цель устранения злокачественных Т-лимфоцитов с сохранением нормального компартмента Т-клеток [3]. Для достижения данной цели

были проведены эксперименты с введением фототоксического химического пирена в липосомы, покрытые моноклональными антителами против CD4⁺ [4]. Активация фотовозбудимого пирена избирательно уничтожает злокачественные Т-клетки. Прежде чем вводить эти липосомы пациентам исследователи попытались повысить вероятность длительного клинического ответа путем экстракорпорального снижения опухолевой нагрузки с помощью процедуры, которую мы теперь называем ЭКФ. Для выполнения этого циторедуктивного этапа был разработан метод повышения эффективности истощения опухолевых клеток посредством лейкофереза: комбинация лейкофереза с другим фотоактивным препаратом – 8-МОП [4].

8-МОП обладает способностью интеркалировать между парами оснований ДНК, и под воздействием УФ происходит сшивание с ДНК, а также реакции образования моноаддукта и фотоокисления [5]. Фотореакции с белками и липидами также могут отчасти объяснять иммунологические эффекты ЭКФ [6, 7]. Псоралены лучше всего поглощают УФ-излучение длин волн 320–400 нм, т. е. спектра А [8]. УФА активирует 8-МОП, что приводит к перекрестному сшиванию пиримидиновых оснований ДНК, вызывает апоптоз обработанных лимфоцитов [9]. Максимальное образование связей обнаружено при воздействии УФ-излучения длиной волны 346 нм, что приводит к наибольшему количеству фотоаддуктов с пиримидиновыми основаниями и ингибированию синтеза новой ДНК в лимфоцитах человека [8, 9].

Для оценки адекватности обработки мононуклеаров, необходимой для достижения биологического эффекта ЭКФ, разработана пропорция, включающая концентрацию псоралена (нг/мл) и энергию УФ-облучения (Дж/см²) [10]. Для определения необходимой энергии воздействия УФ и дозы 8-МОП были использованы косвенные измерения биологического эффекта: индуцированная фитогемагглютинином (ФГА) пролиферация лимфоцитов и реактивность в смешанной культуре лимфоцитов [9, 10]. ФГА-индуцированная пролиферация лимфоцитов полностью подавляется (менее 10% пролиферирующих лимфоцитов в сравнении с необработанными клетками), когда значение произведения концентрации псоралена (нг/мл) и энергии УФ (Дж/см²) превышает 50. В этих условиях мононуклеарные клетки сохраняют свою способность стимулировать аллогенные лимфоциты в реакции смешанных лимфоцитов. Эта способность снижается до 75% от нормы, когда значение произведения составляет более 400, и прекращается при значении более 1000. Эти данные были получены при оценке мононуклеаров, полученных из периферической крови. В условиях клинической практики возможна значительная примесь эритроцитов в обрабатываемом клеточном продукте, что является крити-

ческим фактором для УФ-облучения. Следовательно, в зависимости от гематокрита требуются более высокие дозы энергии УФ для получения того же количества фотоаддуктов и такого же ингибирования пролиферации лимфоцитов [11]. Титрование связывания 8-МОП привело к возможности достижения апоптоза лимфоцитов и выживания моноцитов, что, как станет известно намного позже, является ключом к клиническому успеху ЭКФ [9]. Помимо обеспечения достаточной концентрации фотосенсибилизатора очень важным для достижения эффективности процедуры является создание условий для проникновения УФ в клеточный продукт. В этих целях аппарат для ЭКФ был смоделирован таким образом, что поток мононуклеаров, подвергаемый УФ-облучению, проходит через щель толщиной 1,4 мм между 2 прозрачными пластинами со скоростью 100 мл/мин [3, 11].

Стандартная процедура ЭКФ, разработанная Р. Эдельсоном, состояла из 4 этапов [3]:

1) пациент получал перорально 8-МОП в дозе 0,6 мг/кг за 2 ч до лейкофереза;

2) лейкоферез выполнялся с помощью сепаратора прерывистого действия (UVAR, Therakos, West Chester, PA, США). Каждая процедура включала 6 циклов сбора мононуклеаров, что позволяло собрать 240 мл клеточного продукта. Также во время афереза проводился сбор 300 мл плазмы. Далее полученные концентрат мононуклеаров, аутологичную плазму и 200 мл физиологического раствора объединяли. Конечный продукт (740 мл) имел средний гематокрит 4%;

3) УФ-облучение также выполнялось с помощью аппарата UVAR через одноразовую стерильную кассету. Облучение начиналось до того, как будут собраны все клетки. Широкополосная флуоресцентная лампа в системе UVAR имела максимальный пик около 350 нм, что близко к оптимальной длине волны 346 нм [11];

4) после облучения выполнялась реинфузия обработанного клеточного продукта пациенту.

Первоначально целью исследователей было доказать безопасность этого метода циторедукции опухоли. Опасения исследователей были связаны с возможным риском синдрома лизиса опухоли из-за внутривенной реинфузии лимфоцитов, подверженных апоптозу. Однако исключительно из-за постепенного апоптоза, вызванного 8-МОП, эти опасения не оправдались [12].

Изначально при ЭКФ пациенты получали 8-МОП перорально за 2 ч до лейкофереза. Однако было выявлено, что абсорбция 8-МОП при пероральном приеме чрезвычайно вариабельна (концентрация в сыворотке от 0 до 500 нг/мл), что создавало предпосылки для неэффективности применения метода [13, 14].

Для самой процедуры ЭКФ был разработан сепаратор UVAR, в котором в одномоментной процедуре проводился сбор мононуклеаров, их фотообра-

ботка и реинфузия пациенту. Процесс лейкофереза в данном аппарате сопровождался значительной примесью эритроцитов, которые поглощают УФ и, соответственно, препятствуют УФ-облучению [8]. Также существенным недостатком аппарата являлась разнородность экспозиционной дозы УФ-облучения: диапазон облучения для отдельных клеток составлял от 90 до 180 мин [8].

Учитывая данные недостатки, были разработаны вторая и третья генерации аппарата: Therakos UVAR XTS (Therakos, Raritan, NJ) и более новая Therakos CellEx (Therakos, Raritan, NJ) [15]. В данных модификациях лейкоциты сепарируются в контейнер для сбора, затем внутри аппарата происходит добавление 8-МОП непосредственно в продукт лейкофереза для последующего УФ-облучения [16]. В системе Therakos UVAR XTS используется одноигольный венозный доступ, таким образом, процесс лейкофереза происходит прерывистым потоком. Система Therakos CellEx обеспечивает непрерывный поток, при этом лейкоферез может выполняться через одноигольный или двухигольный доступы [15].

Современные модификации метода

Помимо стандартного метода ЭКФ, проводимого с использованием одного сепаратора для выполнения всех этапов процедуры, была разработана альтернативная методика с раздельным выполнением каждого этапа [8]. Первый метод позже будут называть online (inline) ЭКФ, а второй – offline ЭКФ.

В 1994 г. G. Andreu и соавт. предложили модифицированный метод ЭКФ, в котором лейкоферез и фотообработка были разделены. Лейкоферез выполнялся на аппарате Spectra (Cobe, Denver, CO, США), что позволяло обеспечить получение концентрата высокообогащенных мононуклеарных клеток в небольшом объеме – 100–150 мл. Затем перед облучением концентрат мононуклеарных клеток разбавляют физиологическим раствором до необходимого объема и гематокрита менее 2%. 8-МОП в водорастворимой форме добавляли к клеточному концентрату до конечной концентрации 200 нг/мл. Концентрат клеток переносили в контейнер из этиленвинилацетата (Macopharma, Tourcoing, Франция). Для обеспечения эффективного облучения был необходим подбор не только правильного материала, из которого создан контейнер для облучения, но и большая площадь облучаемой поверхности контейнера, обеспечивающая распределение клеточного продукта тонким слоем для создания условий проницаемости УФ. С помощью аппарата UV-MATIC (Vilber Lourmat, Марн-ла-Валле, Франция) УФ-облучение проводилось в дозе 2 Дж/см² в течение 20 мин. В процессе облучения клеточный продукт подвергается постоянному горизонталь-

ному вращению (60 об/мин), при этом его толщина поддерживается менее 3 мм с помощью 2 кварцевых пластин. Затем проводилась реинфузия мононуклеаров пациенту. Изучение эффекта фотообработки выявило снижение ФГА-стимулированной пролиферации лимфоцитов, реакции в смешанной культуре и способности стимулировать аллогенные клетки до уровней, сопоставимых с эталонным методом ЭКФ. Данный метод позволял собирать большее количество лейкоцитов, особенно мононуклеарной фракции, за меньшее время [8].

В современных условиях при выполнении offline ЭКФ лейкоферез проводят на любом аппарате, который может сепарировать мононуклеары с достаточной селективностью. Далее полученную фракцию клеток переносят в контейнер для УФ-облучения, вводят фотосенсибилизатор 8-МОП в дозе 20 мкг/мл и проводят облучение УФ в дозе 2 Дж/см² [8].

Результаты исследований показывают, что оба типа ЭКФ (online и offline) приводят к схожим клиническим результатам, позволяя предположить, что кривые «доза–эффект», связывающие внутренние переменные ЭКФ, аналогичны [17].

Существуют указания, что ЭКФ эффективен только в том случае, когда определенное количество клеток-мишеней присутствует в клеточном концентрате во время облучения. И считается, что чем больше клеток собрано для облучения, тем выше эффективность метода [18]. Собственно, именно поэтому одним из обязательных этапов ЭКФ является лейкоферез. Однако именно необходимость применения лейкофереза является основным фактором, ограничивающим использование ЭКФ: наличие противопоказаний и технических сложностей, ассоциированных с лейкоферезом, нередко приводит к тому, что приходится отказывать пациенту в предоставлении данного метода лечения. Поэтому уже на протяжении более 20 лет изучаются попытки выполнения ЭКФ без применения лейкофереза.

H. Hackstein и соавт. разработали метод выполнения ЭКФ, используя для выделения мононуклеаров эксфузию дозы цельной крови из расчета 5–8 мл/кг массы тела и назвали методику мини-ЭКФ. Из полученной дозы цельной крови выделяли лейкоцит-содержащий слой, доводили параметры клеточного продукта до показателей, необходимых для облучения, добавляли 8-МОП, облучали УФА. Обработанный клеточный продукт и выделенные эритроциты переливали пациенту. Исследования *in vitro* продемонстрировали, что применение метода мини-ЭКФ вызывало апоптоз лейкоцитов, подавляло CD3/CD28-индуцированную и ФГА-стимулированную пролиферацию лимфоцитов на 85–90% [19]. Авторы метода мини-ЭКФ продемонстрировали эффективные результаты лечения пациентов с острой и хрониче-

ской реакцией «трансплантат против хозяина» (РТПХ) [20].

Механизм действия и клиническое применение

Несмотря на то, что метод применяется уже более 30 лет, механизм лечебного эффекта до сих пор является предметом дискуссий. ЭКФ способен реализовывать два, на первый взгляд, противоположных направления терапии: иммунизирующую и повышающую толерантность [21]. Современные научные знания позволяют предполагать, что терапевтический эффект ЭКФ основан на дендритных клетках (ДК), эта гипотеза поддерживается автором метода R. Edelson [21]. ДК представляют собой профессиональные антигенпрезентирующие клетки, необходимые для инициации ответов наивных Т-клеток и Т-клеток памяти, а также для регуляции адаптивного иммунитета [22]. Результаты многих исследований подтверждают центральную роль ДК в обеспечении механизма действия ЭКФ [12, 23–25]. Множество исследований, проведенных на моделях животных и людях, показали, что ЭКФ индуцирует антиген-специфический иммунный ответ и толерантность, процессы, инициаторами которых являются ДК [12, 24–26]. Фактически последние достижения демонстрируют, что ЭКФ запускает *ex vivo* дифференцировку моноцитов в ДК аналогично тому, как это происходит в организме в физиологических условиях [26–29].

Было продемонстрировано, что отсутствие в системе таких переменных, как моноциты, физиологического количества функциональных тромбоцитов, подверженных апоптозу опухолевых клеток и необходимости обработки клеток в камере трансиммунизации приводит к отсутствию терапевтической противоопухолевой эффективности метода [25]. Нарушение активности или недостаток NK-клеток, CD4⁺ или CD8⁺ Т-клеток будет влиять на эффективность ЭКФ [25]. Благодаря современным знаниям разрабатываются попытки установить предпочтительную методологию для оптимизации и увеличения количества функциональных физиологических ДК с помощью ЭКФ таким образом, чтобы усилить ответы Т-клеток *in vivo* в отношении как иммунитета, так и толерантности. В литературе режим иммунизации при ЭКФ называют трансиммунизацией, а толерогенный режим – транстолеризацией [25].

Растущее понимание механизма ЭКФ ведет к распространению исследований, направленных на настраивание иммунологической направленности ЭКФ для улучшения клинических результатов лечения [21].

ЭКФ является методом лечения с высоким потенциалом применения за счет реализации иммуномодулирующего эффекта. Дальнейшее описание показаний к применению ЭКФ проводится в соответствии с категорией и степенью (Grade) рекомендаций,

Таблица

Применение ЭКФ в соответствии с категорией и степенью рекомендаций, установленными ASFA, 8-е издание, 2019 г. [30]

Table

The use of extracorporeal photopheresis (ECP) in accordance with the category and grade of recommendations developed by the American Society for Apheresis, 8th edition, 2019 [30]

Нозология Entity	Категория Category	Степень Grade
Атопический дерматит Atopic dermatitis	III	2A
КТКЛ: Cutaneous T-cell lymphoma (CTCL): эритродермическая форма – грибовидный микоз/синдром Сезари Erythrodermic CTCL – mycosis fungoides/ Sézary syndrome неэритродермическая форма non – erythrodermic CTCL	I III	1B 2C
РТПХ: Graft-versus-host disease: острая acute хроническая chronic	II II	1C 1B
Болезнь Крона Crohn's disease	III	2C
Нефрогенный системный склероз Nephrogenic systemic sclerosis	III	2C
Вульгарная пузырчатка Pemphigus vulgaris	III	2C
Псориаз Psoriasis	III	2B
Склеродермия Scleroderma	III	2A
Трансплантация сердца: Heart transplant: клеточное/рецидивирующее отторжение cellular/recurrent rejection профилактика отторжения rejection prophylaxis	II II	1B 2A
Трансплантация печени: Liver transplant: острое отторжение/редукция иммуносупрессии acute rejection/immunosuppression reduction десенсибилизация при ABO- несовместимости desensitization in cases of ABO incompatibility	III III	2B 2C
Трансплантация легких: синдром облитерирующего бронхоолита Lung transplant: bronchiolitis obliterans syndrome	II	1C
Дерматомиозит/полимиозит Dermatomyositis/ polymyositis	IV	2C

установленными American Society for Apheresis (ASFA), 8-е издание, 2019 г. (таблица) [30].

При атопическом дерматите ЭКФ используется в качестве нетоксичной и неиммуносупрессивной альтернативы для пациентов с тяжелой формой заболевания, не ответивших на терапию первой и/или второй линии [30].

В настоящее время ЭКФ не рекомендуется при типах КТКЛ, не сопровождающихся эритродермией, поскольку считается, что для эффективности ЭКФ требуется вовлечение крови. Тем не менее есть рекомендации применения ЭКФ в качестве варианта лечения рефрактерного заболевания на ранней стадии. ЭКФ для лечения КТКЛ можно комбинировать с системной тера-

пией (ретиноиды и интерфероны) для лучшего ответа [30].

По сообщениям, общая частота ответа стероид-резистентной острой РТПХ на ЭКФ колеблется от 52 до 100%: с ответами в 66–100% случаев поражения кожи, 40–83% – желудочно-кишечного тракта и 27–71% печени. Систематический обзор данных по лечению хронической РТПХ с помощью ЭКФ показал, что суммарная частота ответов для кожи, печени, глаз, полости рта, легких, желудочно-кишечного тракта и опорно-двигательного аппарата составила 74%, 68%, 60%, 72%, 48%, 53% и 64% соответственно. Кроме того, следует отметить, что стероидсберегающий эффект ЭКФ проявляется даже при отсутствии улучшения состояния органов и, следовательно, улучшает качество жизни [30].

Нефрогенный системный склероз в большинстве случаев имеет хроническое прогрессирующее течение с общей летальностью до 30%. В подгруппе больных с восстановленной функцией почек заболевание может уходить в ремиссию. Определенного лечения кроме восстановления функции почек не существует. ЭКФ относится к одному из альтернативных методов лечения наряду с применением внутривенного иммуноглобулина, алефацепта, пентоксифиллина, мезилата иматиниба и др. [30].

Клинический ответ на ЭКФ при вульгарной пузырчатке наблюдался после 2–7 циклов. В одном отчете сообщалось о 100% клиническом ответе со снижением титра аутоантител, период наблюдения составил 4–51 мес. Заболевание было контролируемым у большинства пациентов; стероиды могут быть постепенно снижены, но редко удается прекратить их прием полностью [30].

Лучшее понимание патофизиологии псориаза позволяет предположить, что для его лечения можно использовать ЭКФ. Несколько исследований показали различные ответы. ЭКФ при псориазе применялся в течение разного периода времени (2–12 нед), скорректированного в зависимости от клинической картины, а также цели лечения [30].

Было показано, что ЭКФ улучшает исход после стойкого/тяжелого отторжения трансплантата сердца. Пациенты, получающие профилактическое лечение ЭКФ после трансплантации сердца, могут иметь меньше эпизодов отторжения и инфицирования, и у них выше показатели выживаемости. Кроме того, было продемонстрировано уменьшение утолщения интимы коронарных артерий у пациентов, получавших ЭКФ, по сравнению с пациентами, получавшими только иммунодепрессанты [30].

ЭКФ может использоваться для десенсибилизации в условиях ABO-несовместимой трансплантации печени, профилактики и лечения отторжения и

в качестве замены традиционной иммуносупрессии. Также ЭКФ назначали в раннем посттрансплантационном периоде в качестве профилактики отторжения у пациентов с высоким риском токсичности, индуцированной ингибитором кальциневрина, что позволяет позднее ввести традиционную иммуносупрессию. ЭКФ использовался для снижения иммуносупрессии у пациентов с гепатитом С и острым отторжением, подтвержденным биопсией, наряду с противовирусной терапией.

ЭКФ продемонстрировал положительный эффект при рефрактерном синдроме облитерирующего бронхоолита после трансплантации легких. Кроме того, ЭКФ может быть эффективен у пациентов с персистирующим острым отторжением и ранним синдромом облитерирующего бронхоолита, предотвращая тем самым дальнейшую потерю легочной функции. Если при применении ЭКФ происходит клиническая стабилизация, может потребоваться длительный курс для поддержания клинического ответа. В случае антитело-опосредованного отторжения ЭКФ может быть отменен после прекращения отторжения или при отсутствии ответа.

Терапия первой линии при болезни Крона включает противовоспалительные средства, стероиды и иммунодепрессанты. Опубликовано 2 клинических исследования, предоставляющих данные, что ЭКФ может способствовать ремиссии у части пациентов с болезнью Крона и непереносимостью стероидов и/или иммунодепрессантов.

По поводу эффективности ЭКФ для лечения склеродермии существуют разрозненные данные. Сроки и показания для ЭКФ при лечении системной склеродермии точно не установлены. Две процедуры в неделю каждые 4–6 нед в течение 6–12 мес – наиболее часто применявшаяся схема [30].

Имеются единичные случаи применения ЭКФ для лечения дерматомиозита и полимиозита, его эффективность не подтверждена.

Побочные эффекты и потенциальные осложнения

По литературным данным, частота побочных эффектов процедуры составляет менее 1% [31]. ЭКФ у пациентов в соматически стабильном статусе без декомпенсации органов и систем, как правило, не сопровождается тяжелыми осложнениями.

Основные побочные эффекты процедур ЭКФ в большинстве случаев связаны с проведением лейкофереза: таким образом, подход к таким осложнениям должен соответствовать стандартным операционным процедурам для лечения осложнений, связанных с терапевтическим аферезом.

Как и перед началом терапевтического афереза любого назначения, при ЭКФ необходимо прекратить

прием препаратов группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента [32, 33].

Наиболее распространенные побочные эффекты, такие как тошнота, лихорадка или головная боль, встречаются редко и, как правило, имеют легкое течение. Во время забора клеток может возникнуть транзиторная гипотензия (особенно при использовании сепараторов с прерывистым потоком у пациентов с низкой массой тела) [34, 35].

Парестезии, связанные с цитратом, обычно успешно контролируются внутривенными препаратами кальция. Могут возникнуть инфекции и тромботические осложнения, связанные с венозным катетером, анемия и/или тромбоцитопения, индуцированные процедурами ЭКФ, могут потребовать переливания соответствующих компонентов крови [34, 35].

U.M. Peterseim и соавт. проанализировали хромосомные аномалии в лимфоцитах, полученных от пациентов до и после фотофереза, и не обнаружили доказательств мутагенности: повышенные уровни разрывов и транслокаций были устранены через 72 ч после обработки [36]. В целом стоит помнить о данном риске, поскольку метод оказывает влияние на структуру ДНК.

8-МОП может фотомодифицировать различные биомакромолекулы, включая белки. Возможным эффектом модификации белков может быть индукция фотоаллергии [37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЭКФ является методом, разработанным эмпирически, и потенциал его терапевтического приме-

нения еще не раскрыт полностью. ЭКФ является привлекательным методом для лечения различных заболеваний, в патогенезе которых основную роль занимает дисрегуляция иммунной системы. Однако техническая сложность, требования к переносимости процедуры в связи с необходимостью проведения лейкофереза, стоимость процедуры, доступность зарегистрированных аппаратов и лекарственных форм создают сложности для применения метода в клинической практике. Тем не менее желание увеличить доступность метода для пациента путем внедрения его модификаций должна оцениваться критически. Любая модификация технологического процесса должна проходить все этапы лабораторного и клинического исследования до внедрения в практику. Стоит отметить, что тот эффект, который ожидается от ЭКФ, реализуется именно при применении технологии в неизменном виде.

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>

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

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

Литература

- Gilcrest B.A. Methoxsalen phototherapy for mycosis fungoides. *Cancer Treat Rep* 1979; 63 (4): 663–7.
- Chuang T.Y., Heinrich L.A., Schultz M.D., Reizner G.T., Kumm R.C., Cripps D.J. PUVA and skin cancer. A historical cohort study on 492 patients. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26 (2 Pt 1): 173–7. DOI: 10.1016/0190-9622(92)70021-7
- 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
- Yemul S., Berger C., Estabrook A., Suarez S., Edelson R., Bayley H. Selective killing of T lymphocytes by phototoxic liposomes. *Proc Natl Acad Sci* 1987; 84: 246–50.
- Gasparro F.P., Psoralen Photochemistry. In Gasparro F.P. (ed.), *Extracorporeal Photochemotherapy: Clinical Aspects and the Molecular Basis for Efficacy*. CRC Press, Boca Raton, FL; 1994. Pp. 13–36.
- Honig B., Morison W.L., Karp D. Photochemotherapy beyond psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 775–90.
- Dall'Acqua F., Vedaldi D., Baccichetti F., Bordin F. Photochemotherapy of skin diseases: comparative studies of the photochemical and photobiological properties of various mono- and bifunctional agents. *Farmaco Sci* 1981; 36: 519–24.
- Andreu G., Leon A., Heshmati F., Tod M., Menkes C.J., Baudelot J., Laroche L. Extracorporeal photochemotherapy: evaluation of two techniques and use in connective tissue disorders. *Transfus Sci* 1994; 15 (4): 443–54. DOI: 10.1016/0955-3886(94)90178-3
- Gasparro F.P., Berger C.L., Edelson R.L. Effect of monochromatic UVA light and 8-methoxypsoralen on human lymphocyte response to mitogen. *Photodermatol* 1984; 1 (1): 10–7.
- Gasparro F.P., Dall'Amico R., Goldminz D., Simmons E., Weingold D.

- Molecular aspects of extracorporeal photochemotherapy. *Yale J Biol Med* 1989; 62: 579–93.
11. Lee K.H., Garro J. Engineering aspects of extracorporeal photochemotherapy. *Yale J Biol Med* 1989; 62: 621–8.
 12. Edelson R.L. Mechanistic insights into extracorporeal photochemotherapy: efficient induction of monocyte-to-dendritic cell maturation. *Transfus Apher Sci* 2014; 50 (3): 322–9. DOI: 10.1016/j.transci.2013.07.031.
 13. Stolk L.M.L., Siddiqui A.H., Cormane R.H., Van Zwieten P.A. Pharmacokinetics and biopharmaceutics of psoralens. *Pharmacy Znt* 1986; October: 259–62.
 14. Heald P.W., Perez M.I., Gasparro F.P. Dosage guidelines: extracorporeal photochemotherapy (photopheresis). *Archs Dermatol* 1990; 126: 1369.
 15. Bisaccia E., Vonderheld E.C., Geskin L. Safety of a new, single, integrated, closed photopheresis system in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol* 2009; 161: 167–9.
 16. Xia C.Q., Campbell K.A., Clare-Salzler M.J. Extracorporeal photopheresis-induced immune tolerance: a focus on modulation of antigen-presenting cells and induction of regulatory T cells by apoptotic cells. *Curr Opin Organ Transplant* 2009; 14 (4): 338–43. DOI: 10.1097/MOT.0b013e32832ce943
 17. Santella R., Dharmaraja N., Gasparro F., Edelson R. Monoclonal antibodies to DNA modified by 8-methoxypsoralen and ultraviolet A light. *Nucleic Acids Res* 1985; 13: 2533–44.
 18. Schreiner T., Gackowski A., Scharfetter-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.
 19. 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
 20. 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
 21. Edelson R., Wu Y., Schneiderman J. American council on ECP (ACE): Why now? *J Clin Apher* 2018; 33 (4): 464–8. DOI: 10.1002/jca.21627
 22. Han P., Hanlon D., Sobolev O., Chaudhury R., Edelson R.L. *Ex vivo* dendritic cell generation-A critical comparison of current approaches. *Int Rev Cell Mol Biol* 2019; 349: 251–307. DOI: 10.1016/bs.ircmb.2019.10.003
 23. Perez M., Berger C., Yamane Y., John L., Laroche L., Edelson R. Inhibition of anti-skin allograft immunity induced by infusions with photoinactivated effector T lymphocytes – the congenic model. *Transplantation* 1991; 51: 1283–9.
 24. 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.
 25. 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
 26. 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.
 27. 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 Apher Sci* 2014; 50 (3): 370–8. DOI: 10.1016/j.transci.2013.11.008
 28. 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.
 29. 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 T regulatory cells. *J Immunol* 2008; 181: 5956–62.
 30. Padmanabhan A., Connelly-Smith L., Aquilino 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
 31. Scarisbrick J. Extracorporeal photopheresis: what is it and when should it be used? *Clin Exp Dermatol* 2009; 34 (7): 757–60. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2009.03475.x
 32. Perkins K.A. Contraindication of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors for patients receiving therapeutic plasma exchanges. *Nephrol Nurs J* 2008; 35 (6): 571–4; quiz 575.
 33. Schwarzbeck A., Wittenmeier K.W., Hällfritsch U. Anaphylactoid reactions, angiotensin-converting enzyme inhibitors and extracorporeal hemotherapy. *Nephron* 1993; 65 (3): 499–500. DOI: 10.1159/000187550
 34. Pierelli L., Perseghin P., Marchetti M., Messina C., Perotti C., Mazzoni A., et al.; Società Italiana di Emaferesi and Manipolazione Cellulare (SIdEM); Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). 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
 35. Greinix H.T., Volc-Platzter B., Rabitsch W., Gmeinhardt B., Guevara-Pineda C., Kalhs P., et al. Successful use of extracorporeal photochemotherapy in the treatment of severe acute and chronic graft-versus-host disease. *Blood* 1998; 92: 3098–104.
 36. Peterseim U.M., Kuster W., Gebauer H.J., Meschig R., Plewig G. Cytogenic effects during extracorporeal photopheresis treatment of two patients with cutaneous T cell lymphoma. *Arch Dermatol Res* 1991; 283: 81–5.
 37. Van Iperen H.P., Beijersbergen van Henegouwen G.M. Photopheresis; the risk of photoallergy. *J Photochem Photobiol B* 1996; 34 (2–3): 225–8. DOI: 10.1016/1011-1344(95)07277-2