

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МАЛООБЪЕМНОГО МЕТОДА ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ФОТОХИМИОТЕРАПИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА»

Кумукова И.Б.^{1,2*}, Курникова Е.Е.¹, Гарлоева Ю.Н.¹, Трахтман П.Е.¹, Балашов Д.Н.¹, Шелихова Л.Н.¹, Скворцова Ю.В.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117198, г. Москва, Российская Федерация

² ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы» 142770, г. Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Экстракорпоральный фотоферез (ЭКФ) является привлекательным методом лечения реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток при отсутствии эффекта системной иммуносупрессии. Однако использование ЭКФ ограничено необходимостью проведения лейкоцитафереза. Существуют модификации ЭКФ без применения лейкоцитафереза, в частности малообъемный ЭКФ (МО-ЭКФ).

Цель: анализ применения МО-ЭКФ для лечения больных с острой РТПХ (оРТПХ) и хронической РТПХ (хРТПХ).

Больные и методы. Проанализированы результаты лечения 9 больных оРТПХ и 15 больных хРТПХ методом МО-ЭКФ за период с апреля 2021 по март 2024 г. Клеточный продукт был получен методом эксфузии 15–30 мл цельной крови с последующей фотохимиообработкой. Обработанный аутологичный клеточный продукт вводили больному.

Результаты. Частота общего ответа у больных оРТПХ составила 44 %, а частота органоспецифического ответа при поражении кожи составила 56 %, при поражении желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — 40 %. При лечении хРТПХ частота общего ответа составила 73,3 %; эффективность терапии при поражении кожи — 71 %; при поражении ЖКТ — 67 %; при поражении легких — 67 %; при поражении глаз — 100 %, при поражении печени — 100 %.

Заключение. МО-ЭКФ может рассматриваться как эффективный метод лечения оРТПХ и хРТПХ и как альтернатива стандартному ЭКФ при невозможности выполнения лейкоцитафереза.

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

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Кумукова И.Б., Курникова Е.Е., Гарлоева Ю.Н., Трахтман П.Е., Балашов Д.Н., Шелихова Л.Н., Скворцова Ю.В. Результаты применения малообъемного метода экстракорпоральной фотохимиотерапии для лечения реакции «трансплантат против хозяина». Гематология и трансфузиология. 2024; 69(4):484–498. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-4-484-498>

CLINICAL APPLICATION OF A LOW-VOLUME EXTRACORPOREAL PHOTOCHEMOTHERAPY FOR THE TREATMENT OF GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE

Kumukova I.B.^{1,2}, Kurnikova E.E.¹, Garloeva J.N.¹, Trakhtman P.E.¹, Balashov D.N.¹, Shelikhova L.N.¹, Skvorcova J.V.¹

¹ Rogachev Federal Scientific and Clinical Centre of Pediatric Hematology Oncology and Immunology, 117198, Moscow, Russian Federation

² Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka", 142770, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Extracorporeal photopheresis (ECP) is an attractive method of treating graft-versus-host disease (GVHD) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation due to the lack of systemic immunosuppression. However, the clinical use of ECP is often limited by the need for leukapheresis. There are modifications of ECP without the use of leukapheresis, in particular low-volume ECP.

Aim: to analyze the use of lv-ECP for the treatment of patients with acute and chronic GvHD.

Patients and methods. The results of treatment of 9 cases of acute GVHD and 15 cases of chronic GVHD using the lv-ECP from April 2021 to March 2024 are presented. The cellular product was obtained by effusion of 15-30 ml of whole blood followed by photochemical treatment. The processed autologous cell product was administered to the patient.

Results. The overall response in patients with acute GVHD was 44%, organ-specific response for skin lesions was 56 %, and for gastrointestinal lesions, 40%. In the treatment of chronic GvHD, the overall response was 73.3 %; the effectiveness of therapy for skin lesions was 71 %; for gastrointestinal lesions 67 %; for lung damage 67 %; for eye damage 100 %, for liver damage 100 %.

Conclusion. lv-ECP has shown promising efficacy results in the treatment of acute and chronic GvHD. lv-ECP is an attractive alternative to standard ECP when leukapheresis is not possible.

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

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Funding: the study was performed without external funding.

For citation: Kumukova I.B., Kurnikova E.E., Garloeva J.N., Trakhtman P.E., Balashov D.N., Shelikhova L.N., Skvorcova J.V. Clinical application of a low-volume extracorporeal photochemotherapy for the treatment of graft-versus-host disease. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2024; 69(4):484–498 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-4-484-498>

Введение

Экстракорпоральный фотоферез (ЭКФ), также определяемый как экстракорпоральная фотохимиотерапия, экстракорпоральная фотоиммунотерапия, или просто фотоферез, — это вид аутологичной клеточной терапии, оказывающий иммуномодулирующее действие и применяющийся при различных заболеваниях аутоиммунного происхождения, кожной Т-клеточной лимфоме, при отторжении трансплантированных солидных органов и реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) [1].

РТПХ является клиническим синдромом, вызванным ответом трансплантированных аллогенных клеток донора на антигены гистосовместимости, экспрессируемые на тканях реципиента. Выделяют острую РТПХ (oРТПХ) и хроническую РТПХ (xРТПХ). Интерес к ЭКФ при РТПХ вызван его относительно легкой переносимостью, а также тем, что ЭКФ, в отличие от лекарственной иммуносупрессивной терапии (ИСТ), не повышает риск и тяжесть инфекционных осложнений, не подавляет гемопоэз, не влияет на рецидив основного заболевания и не снижает активность

реакции «трансплантат против опухоли» [2]. Доказана эффективность ЭКФ при стероид-резистентной и стероид-зависимой формах РТПХ, в том числе у больных детского возраста. Показано, что ответ на терапию ЭКФ увеличивает выживаемость больных с РТПХ [3]. Все эти перечисленные преимущества делают ЭКФ привлекательной альтернативой другим методам второй линии терапии РТПХ в случаях стероид-резистентных и стероид-зависимых форм РТПХ, частота которых может достигать 75% [4].

В стандартном исполнении ЭКФ требует выполнения этапа лейкоцитафереза для выделения мононуклеаров [5]. Именно с данным этапом ЭКФ связаны сложности и риски неблагоприятных побочных эффектов для больных. Выполнение любых аппаратных аферезных процедур всегда сопряжено с особыми требованиями к сосудистому доступу, антикоагуляции, соматическому статусу и соотношению объема циркулирующей крови (ОЦК) с объемом экстракорпорального контура и техническому оснащению. Эти ограничения снижают доступность метода лечения для больных. Поэтому с момента создания метода ЭКФ в конце 80-х гг. прошлого столетия предпринимаются попытки применения ЭКФ без проведения лейкоцитафереза. Предпосылкой является то, что, хотя терапевтический эффект ЭКФ давно доказан, минимальное количество лейкоцитов в клеточном продукте, которое необходимо для достижения клинического ответа, неизвестно, кроме того, считается, что иммунорегуляторные эффекты ЭКФ в большей степени обусловлены индукцией регуляторных Т-клеток и стимулированием дифференцировки дендритных клеток, а не прямым апоптозом лимфоцитов [6–9].

van Iperen и соавт. [10] в экспериментах на крысах показали, что количества лейкоцитов, полученных из 0,2% ОЦК, обработанных фотоферезом, достаточно для достижения желаемой антиген-специфической иммуносупрессии. Ряд исследователей показал возможность эффективного применения различных модификаций ЭКФ без лейкоцитафереза [11–13].

В ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» был разработан и запатентован метод малообъемного ЭКФ (МО-ЭКФ) [14]. Данный альтернативный метод ЭКФ исключает необходимость выполнения лейкоцитафереза. Отсутствие лейкоцитафереза улучшает физическую и психологическую толерантность к процедуре, повышает ее доступность для больных с противопоказаниями к аферезу, а также имеет меньшую стоимость по сравнению со стандартным методом ЭКФ. Модифицированный метод МО-ЭКФ был разработан и внедрен в клиническую практику в качестве терапии второй/третьей линии для больных с оРТПХ и хРТПХ после алло-ТГСК.

Целью данной работы явился анализ использования метода МО-ЭКФ в клинической практике.

Больные и методы

Метод. Для проведения фотохимиообработки использовали малый объем цельной крови (15–30 мл), который получали с помощью экфузии цельной крови в резервуар, представлявший собой шприц объемом 50 мл («B BRAUN», Германия), содержащий 5 мл цитратного антикоагулянта (ACD-A, «Masorpha», Франция). Полученную цельную кровь вводили в контейнер для фотообработки («Masorpha», Франция). Далее в контейнер для фотообработки вводили 0,9% раствор натрия хлорида («Гематек», Россия) до достижения показателей клеточного продукта, удовлетворяющих требованиям облучения: объем не менее 100 мл, но не более 300 мл, гематокрит не более 3%, а также вводили фотосенсибилизатор 8-MOP (Metoxsalene «S. A. L. F», Италия), из расчета 0,20–0,22 мг псоралена на 1 мл клеточного продукта. Далее проводили облучение клеточного продукта ультрафиолетом спектра А (MasoGenic G2, «Masorpha», Франция). Доза облучения при гематокрите менее 2% составляла 2 Дж/см²; при гематокрите 2,0–2,4% дозу облучения повышали до 2,5 Дж/см²; при гематокрите 2,5–3,0% дозу облучения повышали до 3 Дж/см². Исследование клеточного состава продукта проводили на анализаторе «Sysmex KX-21N» («Sysmex», Япония). Количество мононуклеаров (MNC) оценивали как сумму количеств лимфоцитов и моноцитов. После облучения клеточный продукт вводили больному внутривенно в течение 1–2 ч (по переносимости), но не более чем за 4 ч.

Больные. Метод МО-ЭКФ внедрен в клиническую практику ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» с апреля 2021 г. МО-ЭКФ применяли для лечения больных с оРТПХ и хРТПХ, у которых была неэффективна первая/вторая линии лекарственной ИСТ. С апреля 2021 по март 2024 г. включительно метод МО-ЭКФ применили для лечения 34 случаев РТПХ у 33 больных. В анализ оценки эффективности МО-ЭКФ включены 24 случая лечения РТПХ у 23 больных, 6 больных продолжают получать лечение МО-ЭКФ. У 4 больных лечение МО-ЭКФ было прервано на ранних сроках, по этой причине оценка ответа на терапию у них была нецелесообразна (табл. 1). Причинами прерывания лечения МО-ЭКФ являлись: в 2 случаях — тяжелая цитопения; в 2 других случаях — необходимость интенсификации ИСТ. Двое больных, которым курс прервали из-за тяжелой цитопении, в последующем умерли; 2 больных, которым проводилась интенсификация ИСТ, продолжили терапию РТПХ.

Стадирование РТПХ. Стадирование и диагностику оРТПХ проводили на основании критериев Mount Sinai Acute GVHD International Consortium [15]. По рекомендациям MAGIC определяли соответствие критериям уверенности диагноза оРТПХ (отрицательный, возможный, вероятный, подтвержденный). Датой

Таблица 1. Больные, не включенные в анализ эффективности МО-ЭКФ
Table 1. Patients not included in the analysis of the effectiveness of micro-ECF

Пол, возраст (годы) Gender, age (years)	ОРТПХ, стадия, степень acute GVHD, stage, grade	Количество МО-ЭКФ Number of micro-ECF	Причина прекращения МО-ЭКФ; исход Reason for micro-ECF termination; outcome
М / M, 8	4 стадия, кожа — 4, ЖКТ — 4 4 grade, skin — 4, GI — 4	3	Интенсификация ИСТ; продолжил терапию Intensification of IST, continued GVHD treatment
Ж / F, 3	4 стадия, кожа — 3, ЖКТ — 4 4 grade, skin — 3, GI — 4	3	Тяжелая цитопения; умер Severe pancytopenia, died
М / M, 4	2 стадия, кожа — 3 2 grade, skin — 3	5	Интенсификация ИСТ; продолжил терапию Intensification of IST, continued GVHD treatment
Ж / F, 1	2 стадия, кожа — 3, печень — 1 2 grade, skin — 3, liver — 1	9	Тяжелая цитопения; умер Severe pancytopenia, died

Примечания: ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИСТ — иммуносупрессивная терапия.

Notes: GI, gastrointestinal ECP — Extracorporeal photopheresis, IST — immunosuppressive therapy.

начала РТПХ считали дату начала терапии РТПХ или дату гистологического подтверждения РТПХ, в зависимости от того, что наступало раньше [15]. ОРТПХ относили к проявлению аллогенной воспалительной реакции исключительно в 3 органах: коже, печени и желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) — в верхнем и/или нижнем отделах ЖКТ.

Диагноз ОРТПХ устанавливали при отсутствии проявлений хРТПХ. ОРТПХ включала: 1) классическую ОРТПХ, возникавшую у больного в течение 100 дней после алло-ТГСК или инфузии донорских лимфоцитов, не отвечающую критериям диагноза хРТПХ; 2) персистирующую, рецидивировавшую или позднюю ОРТПХ: особенности классической ОРТПХ, возникшей через 100 дней после алло-ТГСК, или инфузии донорских лимфоцитов, не отвечающую критериям диагноза хРТПХ [15, 16]. При количественной оценке площади пораженной кожи учитывали только области, пораженные воспалительной эритемой, буллами и десквамацией с использованием «правила девяток» и пальмарного метода [15–17]. Выраженный абдоминальный болевой синдром, требовавший анальгетической терапии наркотическими препаратами, кишечную непроходимость, выраженные кишечные кровотечения относили к 4-й степени поражения ЖКТ вне зависимости от объема диареи. При этом не учитывали примесь крови в стуле, вызванной наличием геморроя, анальных трещин или после эндоскопической биопсии [15, 16].

Классификацию хРТПХ проводили по рекомендациям NIH 2014 г. с учетом пояснений EBMT — NIH — CIBMTR [16, 18]. Хроническая РТПХ включала в себя две подкатегории: 1) классическую хРТПХ без признаков, характерных для ОРТПХ, и 2) синдром перекреста. В рамках хРТПХ выделяли (1) хРТПХ *de novo*, (2) прогрессирующую из активной ОРТПХ и (3) хРТПХ «со спокойным началом», которой предшествовала ОРТПХ, контролируемая или разрешенная к моменту возникновения хРТПХ. Тяжесть

хРТПХ оценивали по симптомам, а также функциональным нарушениям органа в диапазоне от 0 (отсутствии) до 3 (тяжелое) для каждого пораженного органа. Окончательную общую оценку тяжести хРТПХ расценивали как «легкую», если максимум 2 органа имели 1 балл, «тяжелую», если какой-либо орган имел 3 балла, и «умеренную» для всех других комбинаций. Легкие представляли собой исключение из этого правила: при поражении легких, оцениваемом в 1 балл, общая оценка «умеренная», а оценка поражения легких в 2 балла приводила к общей «тяжелой» оценке из-за потенциальной необратимости легочных поражений и плохого прогноза для больных.

Для ОРТПХ и хРТПХ поражение органа не учитывали в общем стадировании РТПХ, если патология была вызвана исключительно причиной, не связанной с РТПХ. Если аномалия в органе являлась многофакторной, орган оценивали так, как будто поражение полностью вызвано РТПХ [16], но с отметкой о наличии конкурирующей или затрудняющей оценку патологии. РТПХ считали «клинически активной», если у больного наблюдали воспалительные или ухудшавшиеся проявления (острые или хронические), независимо от применения ИСТ. После разрешения воспаления проявления РТПХ могли либо исчезнуть без остатка, либо мог сохраняться фиксированный дефицит. Такой фиксированный или необратимый дефицит представлял собой рубцы в пораженном органе из-за необратимого повреждения или aberrантного восстановления тканей (например, изменение цвета кожи, стабильные фиброзные признаки, синдром сухости), которые сохраняются независимо от ИСТ [16].

Оценка ответа на терапию. Для оценки ответа РТПХ на терапию МО-ЭКФ применяли критерии, рекомендованные Nordic ECP Quality Group [3].

Оценка ответа на терапию МО-ЭКФ при лечении ОРТПХ:

- полный ответ (ПО) определяли как полное разрешение проявлений РТПХ во всех органах при дозе преднизолона $\leq 0,25$ мг/кг/сут;

- частичный ответ (ЧО) определяли как снижение стадии первоначально пораженного органа/органов без ухудшения в других органах и/или снижение дозы иммунодепрессантов на $\geq 50\%$;

- стабилизацию расценивали как состояние, при котором не было изменений, определяли как одинаковую степень тяжести оРТПХ во всех первоначально пораженных органах с уменьшением дозы иммунодепрессантов менее чем на 50% ;

- прогрессию определяли как ухудшение, по крайней мере, в одном органе, независимо от улучшения в других органах. Потребность в дополнительной ИСТ также относили к прогрессии. Временные обострения активности оРТПХ не относили к прогрессии, если они разрешались самостоятельно, без дополнительной терапии.

Оценка ответа хРТПХ на лечение МО-ЭКФ:

- полный ответ — нет признаков активной хРТПХ без ИСТ, разрешение всех обратимых проявлений, связанных с хРТПХ в конкретном органе;

- полный ответ с остаточной иммуносупрессией (ПО+ИСТ) — отсутствие признаков активной хРТПХ с низкой остаточной дозой ИСТ (например, преднизолон < 10 мг/день);

- частичный ответ (ЧО) по функции органа определяли в соответствии с критериями NIH [18] и/или по снижению дозы ИСТ более чем на 50% . Предлагаемое определение частичного ответа (по критериям NIH [18]) в отношении конкретного органа требует уменьшения баллов по сравнению с исходным состоянием, которое отражает реальную клиническую пользу и превышает ошибку измерения инструмента оценки: уменьшение на 1 или более баллов по 4–7-балльной шкале или уменьшение от 2 и более баллов по 10–12-балльной шкале. Для ЧО по нарушениям функции печени необходимо, как минимум, на 50% уменьшение концентраций аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы или общего билирубина. Для больных с облитерирующим бронхиолитом абсолютное улучшение % объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1) на 10% или более (например, от 50 до 60%) считали частичным ответом, если исходный % ОФВ1 составлял $< 70\%$. Нормализацию ($> 80\%$) считали ПО;

- минимальный ответ (МО) меньше, чем ЧО органа, в соответствии с критериями NIH [18], но без признаков прогрессирования и возможность снизить дозу ИСТ как минимум на 25% ;

- смешанный ответ (СО), снижение органоспецифического поражения в одном или нескольких органах по NIH [18], но с увеличением поражения другого органа или усилением ИСТ;

- стабилизация в органоспецифических оценках NIH [18] и без изменений в ИСТ;

- прогрессия — усиление поражения органов и/или усиление ИСТ со стабильными симптомами;

- общий ответ (ОО) включал сумму ПО и ЧО.

К критериям неэффективности МО-ЭКФ относили прогрессию, стабилизацию РТПХ и невозможность уменьшить дозу препаратов для ИСТ после 8 нед. терапии, МО или СО в конце терапии. Поскольку стероидная зависимость является частым показанием для ЭКФ, способность снижать дозу глюкокортикостероидов, даже без ответа со стороны основных органов, считали ответом на лечение.

График лечения МО-ЭКФ. Двум первым больным (№ 1 с оРТПХ, № 12 с хРТПХ) первые 2 недели проводили до 4 процедур в неделю. Далее всем больным проводили МО-ЭКФ в режиме 2 процедуры в неделю, разделенные интервалом в несколько дней. Первую оценку эффективности проводили на сроке 4 недели: оценивали отсутствие прогрессии проявлений РТПХ. Если на данном этапе отмечали прогрессию РТПХ, МО-ЭКФ признавали неэффективным и более не проводили. Оценку ответа на лечение МО-ЭКФ проводили на сроке 8 недель: при констатации ПО, ЧО или МО процедуры МО-ЭКФ продолжали по индивидуальному плану с последующим увеличением интервалов между процедурами (1 раз в неделю, 1 раз в две недели и т.д.). Если на сроке 8 нед. от начала процедур МО-ЭКФ отмечали стабилизацию или прогрессию симптомов РТПХ, то МО-ЭКФ признавали неэффективным и процедуры не проводили. В дальнейшем, если у больных с ПО, ЧО или МО на сроке 20–24 недели отмечали невозможность уменьшения интенсивности ИСТ на фоне проводимых процедур МО-ЭКФ либо отмечали прогрессию РТПХ, то МО-ЭКФ признавали также неэффективным и в дальнейшем не проводили. Длительность курса лечения была индивидуальна: завершение курса лечения МО-ЭКФ проводили при констатации неэффективности (как указано выше) либо по достижении максимально возможного ответа для конкретного больного.

Статистический анализ. Статистический анализ проводили с использованием программы «StatTech v. 4.1.7» (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me), межквартильного интервала (МКИ) и диапазона значений. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью *U*-критерия Манна — Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристики больных, включенных в анализ, представлены в таблице 2. Проанализированы результаты лечения 24 случаев РТПХ методом МО-ЭКФ у 23 больных. Ни у одного больного не возникли по-

Таблица 2. Характеристики больных с РТПХ, леченных МО-ЭКФ
Table 2. Characteristics of the GVHD patients treated by micro-ECF

Параметр / Parameter	Количество / Number
Число больных / Number of patients	23
Случаи РТПХ, n / GVHD cases, n	24
Пол, мужской/женский / Gender, Male/female	14/9
Возраст, годы* / Age, years*	4 (0,6-16)
Диагнозы / Diagnosis	ПИД/PID — 9, ОЛЛ/ALL — 4, ОМЛ/AML — 5, ЛХ/HL — 2, ПАА/AAA — 1, ОБЛ/ABL — 1, МС/MS — 1, ЮММЛ/JMML — 1
oРТПХ : xРТПХ / aGVHD : cGVHD	9 : 14
Тип донора / Donor type	Родственный / HLA-match, related — 1 Неродственный / HLA-match, unrelated — 6 Гаплоидентичный / Haploidentical — 16
Источник ГСК / Source of HSC	КМ / BM — 13, ПСКК / PBSC — 9
Режим кондиционирования Conditioning type	Стандартный — 21, ПТ — 2 Standard — 21, Reduced intensity — 2
Время от алло-ТГСК до МО-ЭКФ, дни* Number of days from HSCT to micro-ECF*	oРТПХ / aGVHD — 179 (27–210) xРТПХ / cGVHD — 204 (97–1007)
Количество процедур МО-ЭКФ* Number of micro-ECF procedures*	oРТПХ / aGVHD — 29 (11–59) xРТПХ / cGVHD — 31 (13–49)
Продолжительность курса МО-ЭКФ, дни* Duration micro-ECF course, days*	oРТПХ / aGVHD — 196 (36–480) xРТПХ / cGVHD — 149 (42–385)

Примечания: ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз, ОМЛ — острый миелобластный лейкоз, ПИД — первичный иммунодефицит, ЛХ — лимфома Ходжкина, ПАА — приобретенная апластическая анемия, ОБЛ — острый билинейный лейкоз, ЮММЛ — ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, ЮММЛ — ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, МС — миелоидная саркома, КМ — костный мозг, ПСКК — периферические стволовые клетки крови, ГСК — гемопоэтические стволовые клетки, ПТ — пониженная токсичность, *медиана (диапазон).

Notes: HL — Hodgkin's lymphoma; ABL — acute bilineal leukemia; AML — acute myeloid leukemia, ALL — acute lymphoblastic leukemia; AAA — acquired aplastic anemia; PID — primary immunodeficiency disorder; MS — myeloid sarcoma, JMML — juvenile myelomonocytic leukemia; * median (range), BM — bone marrow, PBSC — Peripheral blood stem cells, HSC — hematopoietic stem cells.

бочные реакции, ассоциированные с проведением процедур МО-ЭКФ.

Больные с oРТПХ. Лечение методом МО-ЭКФ получали 9 больных с oРТПХ. Характеристики больных и курсов терапии представлены в таблице 3. У больных с oРТПХ МО-ЭКФ применяли в качестве второй линии лечения. Источником гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) у больных с oРТПХ были: костный мозг (КМ) совместимого родственного донора — 1 больной; КМ совместимого неродственного донора — 1 больной; КМ гаплоидентичного донора — 6 больных; обработанные методом TCRab⁺/CD19⁺ деплеции гаплоидентичные периферические стволовые клетки крови (ПСКК) — 1 больной. Медиана возраста больных данной группы составила 3 года (диапазон 1–13 лет). Медианы количества процедур и продолжительности терапии МО-ЭКФ составили 29 процедур (диапазон 11–59 процедур) и 196 дней (диапазон 36–480 дней). Медиана количества лейкоцитов в готовом клеточном продукте составила $88,0 \times 10^6$ (МКИ $(62,5–122,5) \times 10^6$, диапазон $(23,5–1705,0) \times 10^6$). Медиана количества лейкоцитов в клеточном продукте в пересчете на массу тела составила $5,57 \times 10^6/\text{кг}$ (МКИ $3,88–7,98 \times 10^6/\text{кг}$, диапазон $(0,95–123,55) \times 10^6/\text{кг}$). Медиана количества мононуклеаров в клеточном продукте в пересчете на массу тела составила $2,47 \times 10^6/\text{кг}$ (МКИ $1,30–3,51 \times 10^6/\text{кг}$, диапазон $(0,30–87,80) \times 10^6/\text{кг}$).

Терапию МО-ЭКФ получали больные с различной степенью тяжести РТПХ: по 3 больных со 2, 3 и 4-й стадиями oРТПХ. У 4 больных было изолированное поражение кожи, у 5 больных — сочетанное поражение кожи и органов ЖКТ.

На 8-й неделе терапии ПО или ЧО отмечены у 6 (67%) больных, в дальнейшем у 2 больных развилась прогрессия oРТПХ, и МО-ЭКФ был признан неэффективным. У одного больного на 8 неделе был МО, потребовавший в дальнейшем прекращения МО-ЭКФ из-за малой эффективности и интенсификации лекарственной ИСТ. У 2 больных на 8-й неделе отмечалась прогрессия oРТПХ. К концу терапии у 4 больных отмечен ПО; у одного больного отмечен СО (ПО кожной формы oРТПХ и прогрессия симптомов поражения ЖКТ). Суммарно у 5 больных отмечена неэффективность МО-ЭКФ. Таким образом, ОО достигнут у 4 (44%) из 9 больных. Двое больных, у которых получен ОО, имели изолированное поражение кожи, у 2 больных было сочетанное поражение ЖКТ и кожи. При оценке органоспецифического ответа отмечено, что эффективность МО-ЭКФ при поражении кожи составила 56% (у 5 из 9 больных), при поражении ЖКТ — 40% (у 2 из 5 больных). Трое больных, у которых МО-ЭКФ оказался неэффективным, в последующем умерли, 2 больных успешно продолжают терапию РТПХ посредством ИСТ.

Таблица 3. Параметры курсов лечения МО-ЭФ больных с РТПХ
Table 3. Parameters of the treatment courses with micro-ECF of the patients with GVHD

№	Диагноз Diagnosis	Пол Gender	Возраст, лет Age, years	Источник ГСК, HLA- совместимость, HSC source, HLA compatibility, processing	РТПХ, степень поражения, баллов GVHD grading/scores, affected organs	ИСТ в начале МО-ЭФ IST before of micro-ECF	Процедура МО-ЭФ, n Number of micro-ECF, n	Длительность МО-ЭФ Duration of micro-ECF	WBC в продукте, x10 ⁶ WBC in cell product, x10 ⁶	WBC в продукте /кг x10 ⁶ /кг WBC in cell product/ kg, x10 ⁶	MNC в продукте, x10 ⁶ /кг MNC in cell product/ kg, x10 ⁶	PLT в продукте, x10 ⁶ * PLT in the cell product, 10 ⁶ *	Результат к 8 нед. Results to 8 wk.	Результат лечения Treatment results
Больные с оРТПХ / Patients with αGVHD														
1	ПИД PID	М	14	Гапло-ПСКК, TCRab ⁺ /CD19 ⁺ деплеция Haplo-PBSC, TCRab ⁺ /CD19 ⁺ depletion	4 стадия, ЖКТ — 4, кожа — 3 4 grade, GI — 4, skin — 3	MP, CsA, ETN, RXB, ALZ	59	480	102,5, [68,1–102,5]	2,9 [1,9–4,4]	0,8 [0,6–1,8]	108 [92–160]	Кожа ЧО ЖКТ ПО Skin PR GI CR	ПО CR
2	ОМЛ AML	Ж F	2,5	Гапло-КМ Haplo-BM	3 стадия, кожа — 4 3 grade, skin — 4	MP, ETN, RXB, TCZ	29	196	82,5 [70,0–100,0]	5,1 [4,3–6,7]	1,95 [1,2–2,7]	113 [64–151]	ПО CR	ПО CR
3	ОЛЛ ALL	Ж F	1	Гапло-КМ Haplo-BM	2 стадия, кожа — 3 2 grade, skin — 3	MP, RXB, ABA	40	400	64,5 [50,0–84,9]	6,6 [5,1–8,6]	2,4 [1,9–3,0]	261 [187–308]	ЧО CR	ПО CR
4	ОЛЛ ALL	ж F	4	СР КМ (сibling) MR BM (sibling)	4 стадия, кожа — 4, ЖКТ — 1 4 grade, skin — 4, GI — 1	MP, ММФ, RXB	30	330	105,5 [76,3–117,5]	6,5 [4,7–7,5]	2,7 [2,2–3,1]	136 [83–175]	Кожа ЧО ЖКТ-ПО Skin PR GI- CR	ПО CR
5	МС MS	Ж F	1	Гапло-КМ Haplo-BM	Рецидивирующая, 2 стадия, кожа — 3 Recurrent, 2 grade, skin — 3	PRED, RXB, SLM	28	115	107,5, [84,3–139,4]	10,7 [8,9–14,1]	4,1 [3,4–5,5]	246, [204–272]	Кожа-ЧО ЖКТ-ЧО Skin PR GI- PR	Прог Prog
6	ЮММЛ JMML	М	3	СНР КМ MUR, BM	3 стадия, кожа — 3, ЖКТ — 2 + вирусный энтероколит 3 grade, skin — 3, GI — 2 + viral enterocolitis	MP, SLM, BUD, ETN	14	46	37,8 [35,1–49,6]	3,4 [3,1–4,6]	1,3 [0,8–1,6]	17 [14–28]	Прог Prog	НО NR
7	ОЛЛ ALL	М	7	Гапло-КМ Haplo-BM	Рецидивирующая, 3 стадия, кожа — 1, ЖКТ — 3 + бактериально- вирусный энтероколит Recurrent, 3 grade, skin — 1, GI — 3 + bacterial and viral enterocolitis	MP, RXB, ETN, ADM, 5-ASA, ABA	27	141	73,8 [58,1–96,2]	4,4 [3,2–6,1]	2,6 [1,8–3,8]	25 [16–32]	Кожа ПО ЖКТ ЧО Skin CR GI PR	ЖКТ Прог, Кожа ПО GI Prog Skin CR
8	ОМЛ AML	М	2	Гапло-КМ Haplo-BM	Стадия 4, кожа — 3, ЖКТ — 4 4 grade, skin — 3, GI-4	RXB, CsA, IFX, BUD	11	36	210,0 [151,5–334,5]	22,3 [16,1–35,6]	11,6 [5,9–21,4]	43 [37–59]	Прог Prog	НО
9	ОМЛ AML	Ж F	4	Гапло-КМ Haplo-BM	Стадия 2, кожа — 3 2 grade, skin — 3	MP, BARI, VDZ, ABA	32	208	110,0 [90,0–130,0]	8,0 [,5–9,4]	3,8 [3,0–4,1]	105 [77–142]	МО MR	МО

Таблица 3. Продолжение
Table 3. Continued

№	Диагноз Diagnosis	Пол Gender	Возраст, лет Age, years	Источник ГСК, HLA-совместимость, обработка HSC source, HLA compatibility, processing	PTX, степень поражения, баллов GvHD grading/scores, affected organs	ИСТ в начале МО-ЭКФ IST before of micro-ECF	Процедур МО-ЭКФ, n Number of micro-ECF, n	Длительность МО-ЭКФ Duration of micro-ECF	WBC в продукте, $\times 10^6$ WBC in cell product, $\times 10^6$	WBC в продукте /кг $\times 10^6$ WBC in cell product /kg, $\times 10^6$	MNC в продукте, $\times 10^6$ /кг MNC in cell product /kg, $\times 10^6$	PLT в продукте, $\times 10^6$ PLT in the cell product, 10^6	Результат к 8 нед. Results to 8 wk		Результат лечения Treatment results
													Глаза ПО, Кожа ПО, ЖКТ ЧО Eyes CR, Skin CR, GI PR	Глаза ПО, Кожа ПО, ЖКТ ЧО Eyes CR, Skin CR, GI PR	
Больные с xPTX / Patients with cGVHD															
1	ЛХ HL	М	13	9/10 СНР КМ 9/10 MUR, BM	Тяжелая, кожа — 3, глаза — 1, ЖКТ — 2 + бактериальный колит Severe, skin — 3, eyes — 1, GI — 2 + bacterial colitis	PRED, RXB	36	330	126,0 [97,5–150,0]	3,2 [2,4–3,8]	1,2 [0,8–1,5]	85 [79,5–90]	Глаза ПО, Кожа ПО, ЖКТ ЧО Eyes CR, Skin CR, GI PR	Глаза ПО, Кожа ПО, ЖКТ ЧО Eyes CR, Skin CR, GI PR	ПО + ИСТ CR + IST
2	ЛХ HL	М	12	Гапло-ПСКК, TCRab ⁺ /CD19 ⁺ деплеция Haplo-PBSC, TCRab ⁺ /CD19 ⁺ depletion	Синдром перекреста, умеренная, кожа — 2 Overlap syndrome, moderate, skin — 2	PRED, SLM	33	243	81,0 [72,0–90,0]	1,9 [1,8–2,2]	0,6 [0,6–0,9]	188 [117–221]	ЧО PR	ЧО PR	ПО + ИСТ CR + IST
3	ОЛЛ ALL	Ж F	13	Гапло-ПСКК, TCRab ⁺ /CD19 ⁺ деплеция Haplo-PBSC, TCRab ⁺ /CD19 ⁺ depletion	Синдром перекреста, тяжелая, кожа — 3 Overlap syndrome, severe, skin — 3	PRED, RXB, ABA	34	280	42,0 [36,6–56,2]	1,2 [0,97–1,7]	0,4 [0,4–0,8]	27 [18–37]	ЧО PR	ЧО PR	ПО + ИСТ CR + IST
4	ПИД PID	М	4	9/10 СНР КМ 9/10 MUR, BM	Тяжелая, кожа — 2, печень — 2, легкие — 1 Severe, skin — 2, liver — 2, lung — 1	MP, BUD, CsA, RXB	31	246	70,0 [56,0–96,2]	4,7 [3,8–6,8]	3,0 [2,1–4,7]	49 [44–71]	Кожа ПО, Печень ЧО, Легкие ЧО Skin CR, Liver PR, Lungs PR	Кожа ПО, Легкие ЧО Skin CR, Liver PR, Lungs PR	ПО + ИСТ CR+IST
5	ПИД PID	М	1	Гапло-КМ Haplo-BM	Умеренная, кожа-2, ЖКТ-2 + вирусный энтероколит Moderate, skin -2, GI-2 +viral enterocolitis	RXB, BUD, VDZ	23	97	107,4 [82,6–131,4]	15,3 [11,8–18,8]	2,6 [2,1–3,5]	70 [50–81]	ПО + ИСТ CR+IST	ПО + ИСТ CR+IST	ПО + ИСТ CR + IST
6	ПИД PID	Ж F	0,6	Гапло-КМ Haplo-BM	Синдром перекреста, умеренная, кожа — 2, ЖКТ — 1 + вирусный энтероколит Overlap syndrome, moderate, skin — 2, GI — 1 + viral enterocolitis	MP, IFX, VDZ, ABA	29	203	62,2 [44,2–100,7]	10,4 [7,7–18,4]	3,5 [2,7–4,2]	33 [27–42]	Кожа ПО, ЖКТ ПО Skin CR, GI CR	Кожа ПО, ЖКТ ПО Skin CR, GI CR	ПО + ИСТ CR + IST

Таблица 3. Продолжение
Table 3. Continued

№	Диагноз Diagnosis	Пол Gender	Возраст, лет Age, years	Источник ГСК, HLA-совместимость, обработка HSC source, HLA compatibility, processing	PTX, степень поражения, баллов GVHD grading/scores, affected organs	ИСТ в начале МО-ЭКФ IST before of micro-ECF	Процедур МО-ЭКФ, n Number of micro-ECF, n	Длительность МО-ЭКФ Duration of micro-ECF	WBC в продукте, $\times 10^6$ WBC in cell product, $\times 10^6$	WBC в продукте / кг $\times 10^6$ WBC in cell product / kg, $\times 10^6$	MNC в продукте, $\times 10^6$ /кг MNC in cell product / kg, $\times 10^6$	PLT в продукте, $\times 10^6$ PLT in the cell product, 10^6	Результат к 8 нед. Results to 8 wk	Результат лечения Treatment results
7	ПИД PID	Ж F	9	9/10 СНР ПСКК, TCRab ⁺ / CD19 ⁺ деплеция 9/10 MUR PBSC, TCRab ⁺ /CD19 ⁺ depletion	Синдром перекреста, умеренная, кожа — 2, ЖКТ — 2 + вирусный энтероколит Overlap syndrome, moderate, skin — 2, GI — 2 + viral enterocolitis	ABA, VDZ	35	260	92,5 [70,9–110,2]	3,6 [2,7–4,2]	2,0 [1,2–2,2]	64 [48–82]	ЧО PR	ПО без ИСТ CR without IST
8	ОБЛ ABL	М	16	Гапло-ПСКК, TCRab ⁺ /CD19 ⁺ деплеция Haplo-PBSC, TCRab ⁺ /CD19 ⁺ depletion	Синдром перекреста, умеренная, кожа — 2, ЖКТ — 2 + бактериально- вирусный энтероколит Overlap syndrome, moderate, skin — 2, GI — 2 + bacterial/ viral enterocolitis	VDZ, ABA	27	140	77,4 [69,7–95,2]	2,1 [1,7–2,5]	1,4 [1,2–1,6]	121 [95–135]	ЧО PR	Кожа ПО, ЖКТ ЧО Skin CR, GI PR
9	ПИД PID	Ж F	8	ПСКК, СНР TCRab ⁺ /CD19 ⁺ деплеция PBSC, MUR, TCRab ⁺ /CD19 ⁺ depletion	Умеренная, кожа — 1, ЖКТ — 2 + вирусный энтероколит Moderate, skin — 1, GI — 2 + viral enterocolitis	RXB	42	385	40,5, [32,6–61,9]	1,4, [1,1–2,2]	0,4 [0,3– 0,54]	29 [21–32]	ЧО PR	ЧО PR
10	ОМЛ AML	М	8	Гапло-ПСКК, TCRab ⁺ /CD19 ⁺ деплеция Haplo-PBSC, TCRab ⁺ /CD19 ⁺ depletion	Тяжелая, поражение глаз — 3 Severe, eyes — 3	PRED, ophtha e CsA, ophtha Dex	13	42	76,2, [33,6–109,4]	2,9 [1,3–4,2]	0,6, [0,5–0,9]	76 [49–110]	ЧО PR	ЧО PR
11	ПИД PID	М	3	Гапло-ПСКК, TCRab ⁺ /CD19 ⁺ деплеция Haplo-PBSC, TCRab ⁺ /CD19 ⁺ depletion	Тяжелая, кожа — 3, легкие — 1 Severe, skin — 3, lung — 1	ЦСА, TCZ, ETN	35	268	49,0 [33,1–62,5]	4,8 [3,3–6]0]	1,7 [1,2–3,0]	27 [18–40]	ЧО PR	ЧО PR
12	ПИД PID	М	3	Гапло-ПСКК, TCRab ⁺ /CD19 ⁺ деплеция Haplo-PBSC, TCRab ⁺ /CD19 ⁺ depletion	Синдром перекреста, умеренная, кожа — 2, ЖКТ — 2 Overlap syndrome, moderate, skin — 2, GI — 2	MP, ETN, TCZ, RTX, RXB	49	84	30,5 [19,0–40,1]	2,9, [1,7–3,9]	0,7 [0,6–1,1]	34 [26–45]	ЧО PR	Прог Prog

Таблица 3. Продолжение
Table 3. Continued

№	Диагноз Diagnosis	Пол Gender	Возраст, лет Age, years	Источник ГСК, HLA-совместимость, обработка HSC source, HLA compatibility, processing	PTX, степень поражения, баллов GVHD grading/scores, affected organs	ИСТ в начале МО-ЭКФ IST before of micro-ECF	Процедур МО-ЭКФ, n Number of micro-ECF, n	Длительность МО-ЭКФ Duration of micro-ECF	WBC в продукте, $\times 10^6$ WBC in cell product, $\times 10^6$	WBC в продукте /кг $\times 10^6$ WBC in cell product /kg, $\times 10^6$	MNC в продукте, $\times 10^6$ /кг MNC in cell product /kg, $\times 10^6$	PLT в продукте, $\times 10^6$ PLT in the cell product, 10^6	Результат к 8 нед. Results to 8 wk	Результат лечения Treatment results
13	ПИД PID	М	3	Гапло-ПСКК, TCRab ⁺ /CD19 ⁺ деплеция Haplo-PBSC, TCRab ⁺ /CD19 ⁺ depletion	Умеренная, кожа — 2 Moderate, skin — 2	MP, CsA	30	149	42,0 [35,0–51,0]	4,0 [3,3–4,8]	0,6 [0,5–1,2]	36 [30–42]	ЧО PR	Прог Prog
14	ПИД PID	М	4	Гапло-ПСКК, TCRab ⁺ /CD19 ⁺ деплеция Haplo-PBSC, TCRab ⁺ /CD19 ⁺ depletion	Тяжелая, кожа — 2, ЖКТ — 3 + вирусный энтероколит Severe, skin — 2, GI — 3 + viral enterocolitis	PRED, BUD, 5-ASA, IFX	19	49	85 [55,8–102,5]	9,8 [6,2–11,8]	5,6 [5,0–8,2]	81 [73–102]	Стаб Stab	НО NR
15	ПАА AAA	М	7	9/10 СНР КМ 9/10 MUR BM	Синдром перекреста, умеренная, кожа — 2, ЖКТ — 1, легкие — 1 Overlap syndrome, moderate, skin — 2, GI — 1, lung — 1	RXB, CsA, ETN	20	70	57,8 [47,0–75,5]	2,7 [2,2–3,6]	1,5 [1,3–1,8]	218 [180–241]	Стаб Stab	НО NR

Примечания: * медиана [МКИ], ЛХ — лимфома Ходжкина; ОБЛ — острый билинейный лейкоз; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз, ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз; ПАА — приобретенная апластическая анемия; ПИД — первичный иммунодефицит; ЮММЛ — ювенильный миелоидный лейкоз; МС — миелоидная саркома, СНР — совместимый неродственный донор; СР — совместимый родственный донор; гапло — гаплоидентичный донор, RXB — руксолитиниб, ETN — этанерцепт, Pred — преднизолон, MP — метилпреднизолон, TCZ — тоцилизумаб, ADM — адалимумаб, RTX — ритуксимаб, IFX — инфликсимаб, 5-ASA — 5-аминосалициловая кислота, BARI — барицитиниб, орhta — офтальмологические, Стаб. — стабилизация, Прог — прогрессия, ПО — полный ответ, ЧО — частичный ответ, СО — смешанный ответ, НО — нет ответа, ИСТ — иммуносупрессивная терапия.

Notes: * median [IQR], HL — Hodgkin's lymphoma; ABL — acute bilineal leukemia; AML — acute myeloid leukemia; ALL — acute lymphoid leukemia; AAA — acquired aplastic anemia; PID — primary immunodeficiency disorder; JMML — juvenile myelomonocytic leukemia; MR — Match related, MUR — Match unrelated, Haplo — haploidentical, RXB — ruxolitinib, ETN — etanercept, Pred — prednisone, MP — Methylprednisolone, TCZ — Tocilizumab, CsA — Cyclosporine A, DEX — dexamethasone, MMF — micophenolate mofetil, ABA — abatacept, BUD — Budesonide, SLM — sirolimus, ALZ — Alemtuzumab, ADM — Adalimumab, RTX — Rituximab, IFX — infliximab, VDZ — vedolizumab, 5-ASA — 5-aminosalicylic acid, BARI — baricitinib, ophtha — ophthalmologic, Stab — Stabilization, CR — complete response, PR — partial response, NR — No Response, MR — minimal response; IST — immunosuppressive therapy, Prog — progression, MixR — mixed response.

Таблица 4. Показатели клеточного состава в зависимости от ответа на МО-ЭКФ
Table 4. Cellular composition indices depending on the response to micro-ECF

Показатели Parameters	Ответ на терапию МО-ЭКФ* Response to micro-ECF*		p
	Нет / Yes	Да / No	
Больные с оРТПХ / Patients with aGVHD			
ПК / PB WBC×10 ⁶ / мл / mL	4,81 [3,37; 6,70]	4,03 [2,57; 5,71]	0,051
ПК / PB MNC×10 ⁶ / мл / mL	2,12 [1,29; 2,79]	1,36 [0,94; 2,27]	0,035
ПК / PB Hb, г / л / g / L	96,00 [82,00; 119,00]	108,00 [93,25; 116,00]	0,015
ПК / PB PLT×10 ⁶ / мл / mL	81,00 [37,00; 208,00]	187,00 [133,00; 249,50]	<0,001
WBC в продукте / in bag ×10 ⁶	95,88 [66,19; 132,62]	85,05 [62,50; 117,50]	0,188
MNC в продукте / in bag, ×10 ⁶	41,59 [30,25; 58,62]	30,02 [19,84; 43,75]	<0,001
WBC / кг / kg, в продукте / in bag ×10 ⁶	7,62 [4,54; 10,70]	5,05 [3,26; 6,89]	<0,001
MNC / кг / kg, в продукте / in bag ×10 ⁶	3,45 [2,37; 4,83]	2,00 [0,91; 2,73]	<0,001
PLT ×10 ⁶ в продукте / in bag ×10 ⁶	73,00 [29,00; 174,00]	143,00 [96,00; 203,50]	<0,001
Больные с хРТПХ / Patients with cGVHD			
ПК / PB WBC×10 ⁶ / мл / mL	1,85 [1,26; 3,09]	3,51 [2,28; 4,68]	<0,001
ПК / PB MNC ×10 ⁶ / мл / mL	0,41 [0,29; 0,69]	1,33 [0,77; 2,06]	<0,001
ПК / PB Hb, г/л / g/L	91,00 [85,00; 101,00]	99,00 [89,75; 112,25]	<0,001
ПК / PB PLT×10 ⁶ / мл / mL	58,00 [43,00; 128,00]	73,00 [47,00; 117,00]	0,661
WBC в продукте / in bag ×10 ⁶	42,50 [30,00; 60,00]	72,00 [45,06; 102,37]	<0,001
MNC в продукте / in bag ×10 ⁶	12,45 [6,90; 31,36]	27,65 [15,21; 46,65]	<0,001
WBC / кг / kg, в продукте / in bag ×10 ⁶	3,52 [2,39; 5,13]	3,08 [1,81; 5,40]	0,091
MNC / кг / kg, в продукте / in bag ×10 ⁶	1,15 [0,63; 1,91]	1,31 [0,68; 2,26]	0,271
PLT ×10 ⁶ в продукте / in bag ×10 ⁶	45,00 [31,00; 100,00]	53,00 [31,00; 90,00]	0,880

Примечания: ПК — периферическая кровь; WBC — количество лейкоцитов; MNC — количество мононуклеаров; PLT — количество тромбоцитов; * медиана [МКИ].

Notes: PB — peripheral blood; WBC — white blood cell count; MNC — mononuclear cell count; PLT — platelet count; * Median [IQR].

У больных, у которых получен ответ на лечение МО-ЭКФ, концентрация мононуклеаров в периферической крови была достоверно ниже, а концентрация гемоглобина и тромбоцитов в периферической крови — достоверно выше (табл. 4). Количество мононуклеаров в клеточном продукте, а также количество лейкоцитов и мононуклеаров в пересчете на массу тела были достоверно выше у больных, у которых не был получен ответ на МО-ЭКФ. Количество тромбоцитов в клеточном продукте было выше у больных с ответом на терапию МО-ЭКФ.

Больные с хРТПХ. Характеристики больных с хРТПХ и проводимого лечения терапии представлены в таблице 3. Больным с хРТПХ МО-ЭКФ применяли в качестве третьей линии лечения. Больному № 13 с хРТПХ МО-ЭКФ применяли дважды: первый курс оказался неэффективным, после чего ему была проведена последующая линия ИСТ, включавшая введение Т-регуляторных клеток, которая также не оказала эффекта; после проведения второго курса МО-ЭКФ был получен ЧО (№ 11). Двое больных (№ 6 и 11) за 1,5–2 месяца до применения МО-ЭКФ получали терапию Т-регуляторными клетками. Источником ГСК у больных с хРТПХ были: КМ совместимого неродственного донора (3 больных); КМ гаплоидентичного донора (2 больных); обработанные методом TCRab⁺/CD19⁺ де-

плеции гаплоидентичные ПСКК (7 больных); обработанные методом TCRab⁺/CD19⁺ деплеции совместимые неродственные ПСКК (2 больных). Медиана возраста больных данной группы составила 7 лет (диапазон 0,6–13 лет). Медианы количества процедур и продолжительности курса лечения МО-ЭКФ составили 31 процедура (диапазон 13–49 процедур) и 86 дней (диапазон 7–519 дней).

У 7 больных был синдром перекреста, у 7 больных — классическая хРТПХ. В 6 случаях хРТПХ была тяжелой степени, в 9 случаях — умеренной степени поражения. В 14 случаях лечения хРТПХ было поражение кожи, в 9 случаях — поражение различных отделов ЖКТ, у 3 больных поражение легких, у 2 больных поражение глаз, у 1 больного поражение печени. У 4 больных было изолированное поражение одного органа (у 3 больных — кожа, у 1 больного — глаза), у 11 больных было сочетанное поражение нескольких органов.

Медиана количества лейкоцитов в готовом клеточном продукте составила 62,50×10⁶ (МКИ (40,12–94,12)×10⁶, диапазон (10,10–816,00)×10⁶). Медиана количества лейкоцитов в клеточном продукте в пересчете на массу тела больного составила 3,20×10⁶/кг (МКИ (1,92–5,22)×10⁶/кг, диапазон (0,40–55,50)×10⁶/кг). Медиана количества мононуклеаров в клеточном продукте в пересчете на массу тела боль-

Таблица 5. Частота ответа на терапию МО-ЭКФ
Table 5. Frequency of response to micro-ECF therapy

Форма РТПХ GVHD form	Настоящее исследование Present study	A. Padmanabhan и соавт. [1] A. Padmanabhan et al. [1]
oРТПХ / aGVHD	44 %	52–100 %
Пораженные органы / Affected organs:		
- кожа / skin	56 %	66–100 %
- ЖКТ / GI	40 %	40–83 %
- печень / liver	--	27–71%
xРТПХ / cGVHD	73,3 %	>70 %
Пораженные органы / Affected organs		
- кожа / skin	71 %	74 %
- печень / liver	100 %	68 %
- глаза / eyes	100 %	60 %
- слизистая рта / oral mucosa	-	72 %
- легкие / lungs	67 %	48 %
- ЖКТ / GI	67 %	53 %
- мышцы, фасции / muscles, fasciae	-	64%

ного составила $1,24 \times 10^6/\text{кг}$ (МКИ $(0,67-2,22 \times 10)^6/\text{кг}$, диапазон $(0,10-18,00) \times 10^6/\text{кг}$).

На 8-й неделе частота ОО составила 86,7% (у 13 из 15 больных). Двое больных с неэффективностью МО-ЭКФ продолжили получать ИСТ. Позднее у 2 больных возникла прогрессия xРТПХ, таким образом, к концу курса МО-ЭКФ частота ОО составила 73,3%. Один из больных с прогрессией на фоне терапии МО-ЭКФ вскоре умер от осложнений алло-ТГСК (инфекционные осложнения, РТПХ); второй больной продолжил терапию РТПХ, в том числе получал терапию Т-регуляторными клетками, и после второго курса МО-ЭКФ был отмечен ЧО.

Частота ОО у больных с поражениями кожи составила 71% (ПО — у 8 больных, ЧО — у 2 больных); у больных с поражением ЖКТ 67% (ПО — у 3 больных, ЧО — у 3 больных); при поражении легких 67% (ПО — у 1 больного, ЧО — у 1 больного); при поражении глаз 100% (ПО — у 1 больного, ЧО — у 1 больного), при поражении печени — 100% (ПО — у 1 больного). Частота ОО при тяжелой форме составила 83% (у 5 из 6 больных), при умеренной форме 67% (6 из 9 больных).

Концентрация лейкоцитов, мононуклеаров, гемоглобина в периферической крови больных, у которых был получен ответ на лечение МО-ЭКФ, была достоверно больше (табл. 4). Количество лейкоцитов и мононуклеаров в клеточном продукте также были достоверно больше у ответивших на лечение больных, однако при пересчете данных переменных на массу тела различия нивелировались. Количество тромбоцитов в периферической крови и клеточном продукте не различалось между группами.

Обсуждение

Методы экстракорпорального фотофереза (ЭКФ), не требующие выполнения лейкоцитафереза, являются видами терапии, которые все больше привлекают к себе внимание, поскольку позволяют сохранить преимущества стандартного ЭКФ, увеличивая при этом доступность данного метода лечения для больных с противопоказаниями и/или техническими сложностями в отношении лейкоцитафереза. Однако эквивалентность терапевтической эффективности методов стандартного ЭКФ и его модификации без применения лейкоцитафереза еще предстоит выяснить.

Хотя в целом эффективность МО-ЭКФ представляется сопоставимой со стандартным ЭКФ [1] (табл. 5), обнадеживающие результаты, полученные в настоящей работе, нуждаются в последующих исследованиях. Высокая эффективность МО-ЭКФ при xРТПХ печени, глаз и легких, которые относятся к часто резистентным видам xРТПХ, обусловлена малым числом больных. Планируется продолжить клиническое применение МО-ЭКФ и анализ его эффективности для лечения oРТПХ и xРТПХ, а также оценить влияние различных прогностических факторов на возможность достижения ответа. Однако уже в настоящее время внедрение МО-ЭКФ в клиническую практику создало условия для лечения больных с противопоказаниями и/или техническими сложностями к проведению лейкоцитафереза. Хотя количество лейкоцитов в клеточном продукте было значительно ниже, чем при стандартном ЭКФ, возможность получения ответа РТПХ на МО-ЭКФ и безопасность метода не вызывают сомнений.

Литература

1. Padmanabhan A., Connelly-Smith L., Aqui N., 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. PMID: 31180581.
2. Raval J.S., Ratcliffe N.R. Extracorporeal photopheresis and personalized medicine in the 21st century: The future's so bright! *J Clin Apher.* 2018; 33(4): 461–3. DOI: 10.1002/jca.21633.
3. 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.
4. Cho A., Jantschitsch C., Knobler R. Extracorporeal Photopheresis-An Overview. *Front Med (Lausanne).* 2018; 27(5): 236. DOI: 10.3389/fmed.2018.00236.
5. Schooneman F. Extracorporeal photopheresis technical aspects. *Transfus Apher Sci.* 2003; 28: 51–61.
6. Hackstein H., Misterek J., Nockher A., et al. 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.
7. Berger C., Hoffmann K., Vasquez J.G., et al. Rapid generation of maturationally synchronized human dendritic cells: contribution to the clinical efficacy of extracorporeal photochemotherapy. *Blood.* 2010; 116: 4838–47.
8. Gatza E., Rogers C.E., Clouthier S.G., et al. Extracorporeal photopheresis reverses experimental graft-versus-host disease through regulatory T cells. *Blood.* 2008; 112(15): 15–21.
9. Maeda A., Schwarz A., Bullinger A., et al. 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.
10. van Iperen H.P., Beijersbergen van Henegouwen GM. Clinical and mechanistic aspects of photopheresis. *J Photochem Photobiol B.* 1997; 39(2): 99–109. DOI: 10.1016/s1011-1344(96)07432-5.
11. Schreiner T., Gaczkowski 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.
12. Hackstein H., Amorós J.J., Bein G., Woessmann W. Successful use of mini-photopheresis for the treatment of graft-versus-host disease. *Transfusion.* 2014; 54(8): 2022–7. DOI: 10.1111/trf.12596.
13. Verdú-Amorós J., Woessmann W., Maecker-Kolhoff B., et al. Mini photopheresis for refractory chronic graft-versus-host disease in children and adolescents. *Transfusion.* 2018; 58(11): 2495–500. DOI: 10.1111/trf.14880.
14. Курникова Е.Е., Кумукова И.Б., Трахтман П.Е., Новичкова Г.А. Малообъемный метод экстракорпоральной фотохимиотерапии. Изобретения и полезные модели. 2023. Бюл. 8. Патент № 2791659.
15. Harris A.C., Young R., Devine S., et al. International, Multicenter Standardization of Acute Graft-versus-Host Disease Clinical Data Collection: A Report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016; 22(1): 4–10. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.09.001.
16. Schoemans H.M., Lee S.J., Ferrara J.L., et al. EBMT-NIH-CIBMTR Task Force position statement on standardized terminology & guidance for graft-versus-host disease assessment. *Bone Marrow Transplant.* 2018; 53(11): 1401–15. DOI: 10.1038/s41409-018-0204-7.

References

1. Padmanabhan A., Connelly-Smith L., Aqui N., 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. PMID: 31180581.
2. Raval J.S., Ratcliffe N.R. Extracorporeal photopheresis and personalized medicine in the 21st century: The future's so bright! *J Clin Apher.* 2018; 33(4): 461–3. DOI: 10.1002/jca.21633.
3. 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.
4. Cho A., Jantschitsch C., Knobler R. Extracorporeal Photopheresis-An Overview. *Front Med (Lausanne).* 2018; 27(5): 236. DOI: 10.3389/fmed.2018.00236.
5. Schooneman F. Extracorporeal photopheresis technical aspects. *Transfus Apher Sci.* 2003; 28: 51–61.
6. Hackstein H., Misterek J., Nockher A., et al. 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.
7. Berger C., Hoffmann K., Vasquez J.G., et al. Rapid generation of maturationally synchronized human dendritic cells: contribution to the clinical efficacy of extracorporeal photochemotherapy. *Blood.* 2010; 116: 4838–47.
8. Gatza E., Rogers C.E., Clouthier S.G., et al. Extracorporeal photopheresis reverses experimental graft-versus-host disease through regulatory T cells. *Blood.* 2008; 112(15): 15–21.
9. Maeda A., Schwarz A., Bullinger A., et al. 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.
10. van Iperen H.P., Beijersbergen van Henegouwen GM. Clinical and mechanistic aspects of photopheresis. *J Photochem Photobiol B.* 1997; 39(2): 99–109. DOI: 10.1016/s1011-1344(96)07432-5.
11. Schreiner T., Gaczkowski 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.
12. Hackstein H., Amorós J.J., Bein G., Woessmann W. Successful use of mini-photopheresis for the treatment of graft-versus-host disease. *Transfusion.* 2014; 54(8): 2022–7. DOI: 10.1111/trf.12596.
13. Verdú-Amorós J., Woessmann W., Maecker-Kolhoff B., et al. Mini photopheresis for refractory chronic graft-versus-host disease in children and adolescents. *Transfusion.* 2018; 58(11): 2495–500. DOI: 10.1111/trf.14880.
14. Kurnikova E.E., Kumukova I.B., Trachtman P.E., Novichkova G.A. Method of low-volume Extracorporeal photochemotherapy. *Izobretiniya I Poleznie modeli.* 2023. Bull. 8. Patent № 2791659. (In Russian).
15. Harris A.C., Young R., Devine S., et al. International, Multicenter Standardization of Acute Graft-versus-Host Disease Clinical Data Collection: A Report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016; 22(1): 4–10. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.09.001.
16. Schoemans H.M., Lee S.J., Ferrara J.L., et al. EBMT-NIH-CIBMTR Task Force position statement on standardized terminology & guidance for graft-versus-host disease assessment. *Bone Marrow Transplant.* 2018; 53(11): 1401–15. DOI: 10.1038/s41409-018-0204-7.

17. Determining Total Body Surface Area Wallace Rule of Nines and Palmer Method. <https://www.health.state.mn.us/communities/ep/surge/burn/tbsa.html>
 18. Jagasia M.H., Greinix H.T., Arora M., et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015; 21(3): 389–401.e1. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.12.001.

Информация об авторах

Кумукова Ирина Борисовна, кандидат медицинских наук, заведующий отделением трансфузиологии ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ, научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» МЗ РФ, доцент кафедры гематологии и трансфузиологии имени академиков И.А. Кассирского и А.И. Воробьева ФГБОУ РМАНПО МЗ РФ, e-mail: irina_kumukova@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9881-1041>

Курникова Елена Евгеньевна, кандидат медицинских наук, трансфузиолог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: ekurnikova@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4767-5382>

Гарлова Юлия Надировна, гематолог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: juicyjuls25@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5977-3310>

Трахтман Павел Евгеньевич, заведующий отделением трансфузиологии заготовки и процессинга ГСК ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» МЗ РФ, профессор кафедры гематологии и трансфузиологии имени академиков И.А. Кассирского и А.И. Воробьева ФГБОУ РМАНПО МЗ РФ, e-mail: trakhtman@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0231-1617>

Балашов Дмитрий Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток № 2 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: balashov.dn@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2689-0569>

Шелихова Лариса Николаевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток № 1 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: larisa.shelikhova@dgoi.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0520-5630>

17. Determining Total Body Surface Area Wallace Rule of Nines and Palmer Method. <https://www.health.state.mn.us/communities/ep/surge/burn/tbsa.html>
 18. Jagasia M.H., Greinix H.T., Arora M., et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015; 21(3): 389–401.e1. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.12.001.

Information about the authors

Irina B. Kumukova, Cand. Sci. (Med.), Head of the transfusion department of the Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka"; research fellow of the Rogachev Federal Scientific and Clinical Centre of Pediatric Hematology Oncology and Immunology, 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 of the Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: irina_kumukova@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9881-1041>

Elena E. Kurnikova, Cand. Sci. (Med.), transfusionist of the transfusion department of the Rogachev Federal Scientific and Clinical Centre of Pediatric Hematology Oncology and Immunology, e-mail: ekurnikova@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4767-5382>

Julia N. Garloeva, hematologist of the transfusion department of the Rogachev Federal Scientific and Clinical Centre of Pediatric Hematology Oncology and Immunology, e-mail: juicyjuls25@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5977-3310>

Pavel E. Trakhtman, Dr. Sci. (Med.), Head of the transfusion department of the Rogachev Federal Scientific and Clinical Centre of Pediatric Hematology Oncology and Immunology, 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 of the Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: trakhtman@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0231-1617>

Dmitriy N. Balashov, Dr. Sci. (Med.), Head of the hematopoietic stem cell transplantation department No. 2 of the Rogachev Federal Scientific and Clinical Centre of Pediatric Hematology Oncology and Immunology, e-mail: balashov.dn@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2689-0569>

Larisa N. Shelikhova, Cand. Sci. (Med.), Head of the hematopoietic stem cell transplantation department No. 1 of the Rogachev Federal Scientific and Clinical Centre of Pediatric Hematology Oncology and Immunology, e-mail: larisa.shelikhova@dgoi.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0520-5630>

Скворцова Юлия Валериевна, доктор медицинских наук, гематолог отделения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток № 2 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: yulia.skvorcova@dgoi.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0566-053X>

Yulia V. Skvorcova, Dr. Sci. (Med.), hematologist of hematopoietic stem cell transplantation department No. 2 of the Rogachev Federal Scientific and Clinical Centre of Pediatric Hematology Oncology and Immunology,
e-mail: yulia.skvorcova@dgoi.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0566-053X>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 15.11.2024

Принята к печати: 02.12.2024

*** Corresponding author**

Received 15 Nov 2024

Accepted 02 Dec 2024