

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ, ОНКОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ ИМЕНИ  
ДМИТРИЯ РОГАЧЕВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
(ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России)

## **Экстракорпоральный фотоферез**

Учебное пособие для врачей, ординаторов, аспирантов

**Москва**

**2024г**

УДК 616.411

ББК: 54.11

314

Кафедра трансфузиологии и клинической лабораторной диагностики

Авторы:

1. Кумукова И.Б., к.м.н, научный сотрудник отдела оптимизации лечения и профилактики осложнений ТГСК, заведующий отделением трансфузиологии ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка ДЗМ»
2. Трахтман П.Е., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой трансфузиологии и клинической лабораторной диагностики, заведующий отделением трансфузиологии, заготовки и процессинга гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
3. Шелихова Л.Н. к.м.н., заведующий отделением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток № 1 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
4. Балашов Д.Н. д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела оптимизации лечения и профилактики осложнений трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, заведующий отделением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток №2 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Рецензенты:

1. Гапонова Т.В., д.м.н., заместитель генерального директора ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, главный внештатный трансфузиолог Минздрава России
2. Купряшов А.А., д.м.н., заведующий отделением переливания крови ФГБУ «НМИЦ ССХ им А.Н.Бакулева» Минздрава России

### **«Экстракорпоральный фотоферез»**

В учебном пособии описан метод аутологичной клеточной терапии – экстракорпоральный фотоферез, его применение в клинической практике и перспективы технологии. Пособие составлено в соответствии с действующими рабочими программами по трансфузиологии.

Пособие предназначено для врачей, аспирантов и ординаторов. Пособие может быть использовано для совершенствования имеющихся знаний в области трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, солидных органов, лечения кожной Т-клеточной лимфомы и аутоиммунных заболеваний.

ISBN 978-5-6049854-6-5



## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
1. ИСТОРИЯ СОЗДАНИЯ МЕТОДА	5
2. МЕТОДЫ ЭКФ	6
3. МЕХАНИЗМ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭКФ	8
4. ТРЕБОВАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ ПРОЦЕДУРЫ ЭКФ	10
5. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ЭКФ	11
6. ОСЛОЖНЕНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ЭКФ	24
7. ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ	29
9. ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ	30
10. ЗАДАЧИ	33
11. ОТВЕТЫ НА ТЕСТЫ И ЗАДАЧИ	35
12. РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА	37

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

8-МОП - 8-метоксипсорален

АД – артериальное давление

АПК - антигенпрезентирующие клетки

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

иАПФ - ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

КТКЛ – кожная Т-клеточная лимфома

НСФ - нефрогенный системный склероз

ОРТПХ – острая РТПХ

РКИ - рандомизированное контролируемое исследование

РТПХ – реакция трансплантат против хозяина

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СОБ - синдром облитерирующего бронхолита

УФА - ультрафиолет спектра А

хРТПХ – хроническая РТПХ

ЦВК – центральный венозный катетер

ЭКФ – экстракорпоральный фотоферез

PUVA-терапия – метод лечения, объединяющий прием фотосенсибилизатора с локальным воздействием ультрафиолета (псорален+ультрафиолет)

## 1. ИСТОРИЯ СОЗДАНИЯ МЕТОДА

Экстракорпоральный фотоферез (ЭКФ), он же экстракорпоральная фотохимиотерапия/фотоиммунотерапия – это метод аутологичной клеточной терапии изобретенный профессором дерматологии Йельского университета Richard Edelson и его коллегами в 80-х г.г. XX века для лечения кожной Т-клеточной лимфомы (КТКЛ).

Цель R. Edelson и его команды состояла в том, чтобы найти метод лечения КТКЛ который позволял бы избирательно бороться со злокачественными Т-лимфоцитами с сохранением нормального компартмента Т-клеток без индукции системной иммуносупрессии. В ходе множества исследований. R. Edelson и соав. объединили два паллиативных метода лечения КТКЛ, существовавших в то время: лейкаферез и PUVA-терапию (псорален+ультрафиолет) и продемонстрировали его клиническую эффективность. Позже, в 90-хх г.г. была продемонстрирована эффективность ЭКФ для лечения отторжения трансплантата солидных органов, реакции трансплантат против хозяина (РТПХ) и некоторых аутоиммунных заболеваний.

ЭКФ представляет собой терапевтическую процедуру, при которой проводится сепарация мононуклеаров (лимфоцитов и моноцитов) с последующим облучением клеточного продукта ультрафиолетом спектра А (УФА) в присутствии фотосенсибилизатора, в качестве которого используется 8-метоксипсорален (8-МОП). Полученный продукт вновь вводится пациенту.

Авторский метод ЭКФ (UVAR, Therakos, США) изначально включал 2 основных этапа:

1. Пероральный прием препарата псоралена
2. Второй этапа включал лейкаферез, фотообработку УФА и реинфузию, которые происходили в одной закрытой системе.

Пероральный прием псоралена имел основной недостаток, связанный с большой вариацией абсорбции препарата в ЖКТ, и соответственно, различной концентрацией в крови. Первая генерация системы для афереза также имела ряд недостатков, приводящие к большой примеси эритроцитов в собранном продукте, что, соответственно усложняло фотообработку. Поэтому авторская система ЭКФ подверглась ряду модификаций и разработке второй и третьей генерации аппарата для ЭКФ, а также были разработаны альтернативные методы выполнения ЭКФ.

## 2. МЕТОДЫ ЭКФ

На сегодняшний день существуют 2 вариации закрытой системы для ЭКФ: Therakos UVAR XTS (Therakos, USA) и более новая Therakos CellEx (Therakos, USA). В обеих системах используется введение фотосенсибилизатора непосредственно в клеточный продукт перед фотообработкой внутри системы. 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. Системы Therakos в одной процедуре обрабатывают порядка 1,5 л цельной крови выделяя из нее мононуклеары. Также во время афереза проводится сбор аутологичной плазмы. Далее полученные концентрат мононуклеаров объединяют с аутологичной плазмой и физиологическим раствором, вводится фотосенсибилизатор и проводится УФА. Обработанный клеточный продукт вводится пациенту. Процедура ЭКФ с Therakos UVAR XTS занимает около 4 часов, а с Therakos CellEx — всего около 1,5 часов. Помимо сокращенной продолжительности процедуры, система CellEx имеет меньший экстракорпоральный объем, что облегчает лечение пациентов с низкой массой тела, анемией или гемодинамической нестабильностью, которые

могут быть не в состоянии переносить большие сдвиги внутрисосудистого объема.

Помимо системы для ЭКФ, разработкой R. Edelson, существует альтернативный метод выполнения ЭКФ, в которой каждый этап (лейкаферез, фотообработка, реинфузия) разделен и выполняется отдельно. Для реализации данного метода сначала проводится лейкаферез мононуклеаров на любом оборудовании, предназначенном для этой процедуры. В процессе такого лейкафереза, как правило обрабатывается 2 объема циркулирующей крови в течение примерно 200 мин. Затем, полученный клеточный продукт отсоединяется от системы лейкафереза. В него вводится 8-МОП и проводится фотообработка на аппарате для УФА-облучения клеточного продукта. После, полученный концентрат мононуклеаров вновь вводят пациенту. Данная вариация выполнения стандартного ЭКФ описывается как открытая система, в отличие от разработанной R. Edelson закрытой системы. Закрытая система для ЭКФ часто в литературе обозначается как On-line (in-line) фотоферез, а открытая система – Off-line фотоферез. Обе современные вариации стандартного ЭКФ показали эквивалентные клинические результаты.

Существуют указания, что ЭКФ эффективен только в том случае, если определенное количество клеток-мишеней присутствует в клеточном концентрате во время облучения. И считается, что чем больше клеток собрано для облучения, тем выше эффективность метода, хотя эти данные не были подтверждены статистически.

Собственно, именно поэтому, одним из обязательных этапов ЭКФ является лейкаферез, который позволяет собрать большое количество мононуклеаров. В то время как на сегодняшний день не поступало никаких доказательств четкой корреляции между общим количеством повторно введенных лейкоцитов и клинической эффективностью. Однако, именно необходимость применения лейкафереза является основным фактором, ограничивающим применение ЭКФ: наличие противопоказаний и

технических сложностей, ассоциированных с лейкаферезом нередко приводит к тому, что приходится отказывать пациенту в предоставлении данного метода лечения. Поэтому, по сути, со времени создания данного метода лечения, изучаются попытки выполнить ЭКФ без применения лейкафереза, путем получения достаточного для терапевтического эффекта количества лейкоцитов, а именно моноклеарной фракции, из небольших доз цельной крови.

Ряд исследований продемонстрировали потенциальную эффективность и возможность достижения клинического эффекта ЭКФ при получении моноклеаров из небольших доз крови без применения лейкафереза. Наиболее крупное исследование применения ЭКФ без лейкафереза проведено Hackstein H и соав.

Их метод назван «мини-фотоферез» и предварительные результаты демонстрируют эффективность сопоставимую со стандартным фотоферезом. Однако, все методы «нестандартного» фотофереза являются экспериментальными, их эффективность и эквивалентность стандартному ЭКФ с применением лейкафереза должна быть оценена в клинических исследованиях.

### **3. МЕХАНИЗМ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭКФ**

Точные механизмы, лежащие в основе эффективности ЭКФ по сей день неизвестны, но считается, что терапевтический эффект является результатом множественного синергетического действия, основанного на функционировании дендритных клеток.

Псоралены, которые используются для ЭКФ, такие как 8-МОП, интеркалируют в клеточную ДНК и при воздействии УФА запускаются реакции фотоокисления, что приводит к образованию внутри- и межцепочечных фотоаддуктов ДНК. Обработанные клетки проявляют повышенную восприимчивость к апоптозу, степень которого зависит от дозы УФА и концентрации псоралена. Против таких повреждений ДНК



механизмы репарации несостоятельны. Однако, фотодеструкция клеток, скорее всего, лежит в основе лишь части механизма действия ЭКФ, так как затрагивается только 2–5% всего пула лейкоцитов *in vivo*. Постулируется, что изменения клеточной среды, вызванные ЭКФ, стимулируют активацию моноцитов и их дифференцировку в дендритные клетки. Совместная инкубация с подверженными апоптозу лейкоцитами приводит к фагоцитозу и экспрессии на сгенерированных дендритных клетках антигенов поглощенных клеток. В зависимости от степени повреждения фотообработкой, дендритные клетки ограничивают свой потенциал к созреванию, таким образом, что дендритные клетки, которые повреждаются в меньшей степени, дифференцируются в полноценные зрелые иммуностимулирующие антигенпрезентирующие клетки (АПК), которые обуславливают противоопухолевый эффект ЭКФ, а дендритные клетки, имеющие ограниченный потенциал к созреванию, вследствие фотоповреждения, становятся незрелыми толерогенными АПК. Реинфузия клеточного продукта пациенту приводит к введению АПК определенной функциональной направленности и перенаправлению иммунных ответов в соответствии с клинической ситуацией. Сгенерированные ЭКФ активированные дендритные клетки после реинфузии *in vivo* могут индуцировать цитотоксический Т-клеточный ответ на антигены опухолевых клеток или индуцировать иммунную толерантность к собственным антигенам. Кроме того, ряд исследований продемонстрировали, что инфузия собственных подверженных апоптозу нормальных лимфоцитов индуцирует иммунную толерантность и повышает дифференцировку Т-регуляторных клеток. Таким образом, один метод лечения может быть эффективен при таких различных состояниях как онкологические и аутоиммунные заболевания.

#### 4. ТРЕБОВАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ ПРОЦЕДУРЫ ЭКФ

ЭКФ требует наличия специального оборудования, квалифицированного кадрового состава и условий для оказания, в случае необходимости, экстренной помощи.

Перед проведением курса ЭКФ состояние пациента должно оцениваться комплексно с участием специалистов смежных специальностей. Перед назначением ЭКФ должны быть оценены функция сердечно-сосудистой, центральной нервной, выделительной систем, печени, состояние гемостаза и гемопоеза. При необходимости могут применяться дополнительные лабораторные и инструментальные исследования, включая концентрацию электролитов, коагулограмму, ЭКГ, Эхо-КГ. Наиболее опасным и сложным этапом ЭКФ является лейкоферез, поэтому пациенты должны соответствовать требованиям к лейкоферезу и не иметь противопоказаний (таблица 3).

Поскольку в процессе ЭКФ применяется аппаратный аферез, пациенты должны быть гемодинамически стабильны. Рекомендуется воздержаться от сеансов ЭКФ как минимум на 24ч после массивных кровотечений и эпизодов гемодинамической нестабильности, вызванных иными причинами. Также рекомендуется отсрочить процедуру лейкофереза как минимум на 12ч после эпизода фебрилитета, даже если он не сопровождался нарушением гемодинамики.

Пациенты с заболеваниями сердечно-сосудистой системы могут испытывать ухудшение состояния при сеансах ЭКФ, из-за гемодинамических изменений, возникающих в ходе лейкофереза.

Баланс электролитов должен контролироваться перед ЭКФ, поскольку лейкоферез индуцирует изменения электролитного состава крови, что может стать причиной судорог, особенно у пациентов с эпилепсией в анамнезе.

Для оптимальной техники афереза необходим адекватный венозный доступ. Устройства для афереза с непрерывным потоком требуют доступа в два просвета со стабильной пропускной способностью кровотока.

Однопросветный доступ можно использовать для аппаратов с дискретным аферезом, хотя в этом случае продолжительность процедуры увеличивается.

Лейкаферез предполагает использование антикоагулянтов, соответственно крайне важно оценивать состояние системы гемостаза и риск кровотечений перед назначением ЭКФ. В качестве антикоагулянта, в зависимости от выбранной системы афереза могут быть использованы растворы цитрата или гепарин, либо возможно их сочетанное использование.

В процессе афереза часть крови пациента находится *ex vivo*. Этот объем зависит от объема системы используемой для лейкофереза и внутривенного замещения жидкостями. Соответственно, для каждого пациента должна проводиться оценка переносимости временной потери крови, которая задерживается в экстракорпоральном контуре.

Для проведения эффективных сеансов лейкофереза рекомендуется чтобы количество лейкоцитов в периферической крови превышало  $1 \times 10^9/\text{л}$ , а по некоторым рекомендациям более  $2 \times 10^9/\text{л}$ . Концентрация тромбоцитов для сеансов афереза должна быть не менее  $20 \times 10^9/\text{л}$ , а у пациентов с высоким риском кровотечений концентрация тромбоцитов должна поддерживаться на более высоком уровне (более  $30-40 \times 10^9/\text{л}$ ). Концентрация гемоглобина требуемая для безопасного проведения процедуры зависит от возраста и индивидуальной переносимости пациента с учетом соотношения объема экстракорпорального контура к объему циркулирующей крови пациента. Перед проведением каждой процедуры должны быть оценены показатели гемодинамики (артериальное давление, пульс).

Процесс фотообработки требует низкого уровня гематокрита в клеточном продукте, а также может усложняться при высокой концентрации триглицеридов и билирубина в сыворотке пациента.

## **5. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ЭКФ**

Ряд заболеваний продемонстрировали ответ на терапию ЭКФ. Дальнейшее описание показаний к применению ЭКФ проводится в

соответствии с категориями и степенью (Grade) рекомендаций установленными American Society for Apheresis (ASFA), 8 издание, 2019г. (Таблица 1 и 2).

При назначении ЭКФ обычно используется термин «цикл» который представляет 2 процедуры в неделю, как правило, в последовательные дни.

**Таблица 1. Определение категорий для терапевтического афереза**

<b>Категория</b>	<b>Описание</b>
I	Заболевания, при которых терапевтический метод афереза показан как первая линия терапии, в качестве основного самостоятельного лечения или в сочетании с другими методами лечения.
II	Заболевания, при которых аферез применяется в качестве терапии второй линии либо в качестве самостоятельного лечения, либо в сочетании с другими методами лечения.
III	Оптимальная роль аферезной терапии не установлена. Принятие решений должно быть индивидуальным.
IV	Заболевания, при которых опубликованные данные демонстрируют или предполагают, что аферез неэффективен или вреден. Желательно одобрение институционального наблюдательного совета если в этих обстоятельствах проводится лечение аферезом.

**Таблица 2. Степени рекомендации применения афереза**

<b>Рекомендация (Grade)</b>	<b>Описание</b>	<b>Методологическое качество подтверждающих данных</b>	<b>Оценка</b>
1A	Сильная рекомендация, доказательства высокого качества	РКИ с без существенных ограничений или неопровержимых доказательств из наблюдационных исследований	Сильная рекомендация, может применяться к большинству пациентов в большинстве случаев без оговорок
1B	Сильная рекомендация, доказательства умеренного	РКИ с важными ограничениями (противоречивые результаты, методологические	Сильная рекомендация может применяться к большинству пациентов в большинстве случаев без

	качества	недостатки, косвенные или неточности) или исключительно убедительные доказательства из наблюдационных исследований	оговорок
1С	Сильная рекомендация, доказательства низкого или очень низкого качества	Наблюдационные исследования или серия случаев	Сильная рекомендация, но степень может измениться, когда станут доступны доказательства более высокого качества
2А	Слабая рекомендация, доказательства высокого качества	РКИ без существенных ограничений или непровержимых доказательств из наблюдационных исследований	Слабая рекомендация, лучшее решение может различаться в зависимости от обстоятельств, пациента или социальных оценок
2В	Слабая рекомендация, доказательства среднего качества	РКИ с важными ограничениями (противоречивые результаты, методологические недостатки, косвенные или неточности) или исключительно убедительные доказательства из наблюдационных исследований	Слабая рекомендация, лучшее решение может различаться в зависимости от обстоятельств, пациента или социальных оценок
2С	Слабая рекомендация, доказательства низкого или очень низкого качества	Наблюдационные исследования или серия случаев	Очень слабые рекомендации; другие альтернативы могут быть в равной степени разумными

РКИ - рандомизированное контролируемое исследование

**Атопический дерматит (ASFA 2019: III, Grade 2A)**, или экзема – наиболее распространенное хроническое рецидивирующее заболевание у детей, с частотой до 30% по всему миру, нередко сочетается с другими атопическими заболеваниями. Атопический дерматит представляет собой сложное генетическое заболевание, которое приводит к нарушению кожного барьера, снижению врожденного иммунного ответа кожи и чрезмерному ответу Т-клеток на аллергены окружающей среды, в том числе и микроорганизмы, что приводит к хроническому воспалению кожи. Атопический дерматит характеризуется дисфункцией Т-клеток, гиперэозинофилией и высоким уровнем IgE. Экзема часто переходит в спонтанную ремиссию по мере взросления пациента, но склонность к гиперреактивности кожи на различные раздражители как правило сопровождает пациентов на протяжении многих лет. У небольшой части пациентов атопический дерматит с тяжелыми проявлениями сохраняется на протяжении всей жизни.

Лечение атопического дерматита требует многогранного подхода, включающего гидратацию кожи, местную противовоспалительную терапию, выявление и устранение факторов обострения и, при необходимости, системную терапию. При рефрактерном заболевании используется фототерапия. Исследуемые методы лечения третьей линии включают интерферон- $\gamma$ , омализумаб, иммунотерапию аллергенами, пробиотики, антиметаболиты. Комбинированная терапия используется для минимизации побочных эффектов, особенно от иммунодепрессантов.

Учитывая побочные эффекты терапии третьей линии, включая иммунодепрессанты и фототерапию, ЭКФ используется в качестве нетоксичной и неиммуносупрессивной альтернативы для пациентов с тяжелой формой атопического дерматита, не ответивших на терапию первой и/или второй линии. При атопическом дерматите ЭКФ рекомендуется в режиме 1 цикл (2 последовательные процедуры в неделю) раз в 2 недели в течение 12 недель с последующим снижением частоты процедур до

прекращения. Рецидивы можно лечить возвращаясь к интервальной частоте ранее эффективной схемы лечения.

**Кожная Т-клеточная лимфома (ASFA 2019: Эритродермическая форма - грибовидный микоз/синдром Сезари I, Grade 1B; неэритродермическая форма III. Grade 2C).** ЭКФ для лечения КТКЛ можно комбинировать с системной терапией, такой как ретиноиды и интерфероны, для лучшего ответа. В настоящее время ЭКФ не рекомендуется при типах КТКЛ не сопровождающихся эритродермией, поскольку считается, что для эффективности ЭКФ требуется вовлечение крови. Тем не менее, существуют рекомендации применения ЭКФ как вариант лечения рефрактерного заболевания на ранней стадии. Преимущества ЭКФ включают отсутствие иммуносупрессивного эффекта и более низкий риск инфекций по сравнению с системной терапией. ЭКФ для лечения КТКЛ проводится в режиме один цикл один или два раза в месяц, что дает результаты, сравнимые с более частыми или интенсивными режимами фотофереза. Для пациентов с синдромом Сезари рекомендуются двухмесячные циклы. Среднее время максимального ответа на ЭКФ составляет 5-6 месяцев, хотя комбинированные режимы могут вызывать более ранние ремиссии. Некоторым пациентам может потребоваться до 10 месяцев, для получения ответа. Более быстрая реакция на ЭКФ коррелирует с длительностью ответа. При достижении максимального ответа на ЭКФ его можно сократить до одного цикла каждые 6-12 недель с последующей отменой при отсутствии рецидивов. В случае возникновения рецидива, ЭКФ можно возобновить в режиме один или два раза в месяц. При отсутствии ответа или прогрессирования заболевания через 3 месяца монотерапии ЭКФ, следует рассмотреть комбинированную терапию или альтернативные препараты.

**РТПХ (ASFA 2019, острая РТПХ: II, Grade 1C, хроническая РТПХ: II, Grade 1B)** остается основной причиной заболеваемости и смертности после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Острая

РТПХ (oРТПХ) возникает в результате активации донорских Т-клеток АПК хозяина, что приводит к опосредованному Т-клетками и цитокинами повреждению тканей. Хроническая РТПХ (xРТПХ) обусловлена нарушением регуляции алло- или аутореактивных Т-клеток, В-клеток, АПК и естественных киллеров, что приводит к воспалению фиброзу, склерозу и атрофии пораженных тканей. Стандартная терапия этого состояния состоит из высоких доз кортикостероидов, а также других иммунодепрессантов. Летальность у пациентов с тяжелой РТПХ остается высокой, несмотря на агрессивную иммуносупрессивную терапию. По сообщениям, общая частота ответа стероидрезистентной oРТПХ 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 xРТПХ 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. Достижение максимального ответа при xРТПХ может потребовать 2-6 месяцев. Кроме того, следует отметить, что стероидсберегающий эффект ЭКФ проявляется даже при отсутствии улучшения состояния органов и, следовательно, улучшает качество жизни. При острой РТПХ рекомендуется проводить ЭКФ в режиме 1 цикл еженедельно до ответа с последующим снижением частоты процедур. Если есть возможность первые 1-2 недели рекомендуется проводить по 3 процедуры в неделю. При xРТПХ проводится один цикл в неделю в течение 4 недель (или, возможно, раз в две недели при лечении только кожно-слизистой xРТПХ), а затем один цикл каждые 2 недели в течение не менее 8 недель (оценивать с интервалами 2–3 месяца), продолжать до достижения максимального ответа с интервалами 2–4 недели с постепенным снижением частоты процедур.

**Болезнь Крона (ASFA 2019: III, Grade 2C)** – хроническое воспалительное заболевание желудочно-кишечного тракта, патогенез



которого связан с привлечением лейкоцитов к слизистой оболочке кишечника под комплексным влиянием генетических факторов, окружающей среды и кишечной микробиоты. Клетки и сопровождающие их цитокины и провоспалительные медиаторы вызывают прогрессирующее повреждение тканей и приводят к изнурительным клиническим проявлениям заболевания. Терапия первой линии при болезни Крона включает противовоспалительные средства, стероиды и иммунодепрессанты. Некоторым пациентам может потребоваться хирургическое вмешательство. Опубликовано два неконтролируемых клинических исследования, предоставляющих данные, что ЭКФ может способствовать ремиссии у части пациентов с болезнью Крона и непереносимостью стероидов и/или иммунодепрессантов.

**Нефрогенный системный склероз (НСФ) (ASFA 2019: III, Grade 2C)** - редкое, но тяжелое системное заболевание у пациентов с острой или хронической болезнью почек, почти исключительно связанное с введением контрастных веществ, содержащих гадолиний. Патофизиология неизвестна, предполагается повреждающее действие гадолиния и его метаболитов, откладывающихся в тканях в следствие замедленной экскреции при почечной недостаточности. Встречается у 3-7% больных с почечной недостаточностью, получающих галадоамид. Факторы риска включают пациентов с СКФ  $60 \text{ мл/мин}/1,73\text{м}^2$ , хирургическое вмешательство, системные инфекции, метаболический ацидоз, высокие уровни эритропоэтина и повышение уровня кальция, железа, цинка, меди и фосфатов. НСФ возникает также у больных с гепаторенальным синдромом и в периоперационном периоде после трансплантации печени. Обычно между введением препаратов с гадолинием и началом НСФ проходит 2-4 недели; однако диапазон может составлять от 2 дней до 8 лет. Типичное проявлением является поражение кожи представленное симметричной эритематозной сыпью, отеками, парестезиями и зудом в конечностях. Дополнительные признаки включают выпадение волос, гастроэнтерит, конъюнктивит, двусторонние легочные инфильтраты и лихорадка. В течение 6-12 месяцев

отек, зуд и изменения чувствительности проходят, в то время как поражения кожи прогрессируют до фиброза дермы/подкожной клетчатки с атрофией эпидермиса. Фиброз приводит к контрактурам суставов и может распространяться на более глубокие ткани, включая скелетные мышцы, сердце, перикард, плевру, легкие, диафрагму, пищевод, почки и яички. У небольшой группы пациентов заболевание прогрессирует до летального исхода в течение недель или месяцев. Большинство больных имеют 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. Диализ не улучшает течение болезни, хотя ранее начало диализа после воздействия гадолиния может снизить вероятность НСФ. Дополнительные методы лечения включают внутривенный иммуноглобулин, алефацепт, пентоксифиллин, месилат иматиниба, хелатирующую терапию тиосульфатом натрия, терапевтический плазмообмен и ЭКФ.

Применялся различный режим ЭКФ от 2 процедур раз в 2-4 недели до 5 процедур через день (курс) с интервалами 1-4 недели между подобными курсами. Время до ответа на ЭКФ варьирует от 4 до 16 месяцев.

**Вульгарная пузырчатка (ASFA 2019: III, Grade 2C)** представляет собой редкое, потенциально смертельное, аутоиммунное заболевание кожи и слизистых оболочек. У больных выявляются поражения кожи: рецидивирующие волдыри, локализующиеся на поверхности эпидермиса или слизистых оболочек с шелушением и десквамацией. При вульгарной пузырчатке обнаруживается отложение *in vivo* аутоантител, направленных против десмоглеина 1 и 3, на поверхности кератиноцитов. Гистологическое исследование демонстрирует наличие надбазиллярного внутриэпидермального расщепления с акантолизом. Определяются отложения IgG и C3 на поверхности клеток кортикокератиноцитов в средней и нижней части или во всем эпидермисе кожи или слизистой оболочки

вокруг очага поражения. Лечение, особенно тяжелых форм, представляет собой сложную задачу. Исторически это заболевание было связано с высокой заболеваемостью и смертностью. Введение кортикостероидов снизило смертность с 70-100% до 30%. Однако длительное введение высоких доз кортикостероидов приводит к тяжелым побочным эффектам. Другие варианты лечения включают дапсон, препараты золота, иммунодепрессанты и системные антибиотики.

ЭКФ при вульгарной пузырчатке рекомендуется в режиме 1 цикл раз в 2 или 4 недели. Клинический ответ на ЭКФ наблюдался после 2-7 циклов. Общее количество циклов варьировало от 2 до 51. В одном отчете сообщалось о 100% клиническом ответе со снижением титра аутоантител, период наблюдения составил 4-51 месяц. Заболевание было контролируемым у большинства пациентов; стероиды могут быть постепенно снижены, но редко удается прекратить их прием полностью.

**Псориаз (ASFA 2019: III, Grade 2B)** является хроническим иммуноопосредованным заболеванием кожи с высокой генетической предрасположенностью. Бляшки и папулы являются результатом гиперпролиферации и аномальной дифференцировки эпидермиса, что приводит к его утолщению (акантозу). Воспалительный инфильтрат, состоящий из дендритных клеток, макрофагов, нейтрофилов и Т-клеток в дерме с некоторым количеством Т-клеток в эпидермисе, увеличивает общую толщину поражений. Рециркуляция Т-клеток в коже приводит к пролиферации кератиноцитов. На дисбаланс также влияет снижение активности, но не количества Т-регуляторов, и снижение концентрации интерлейкина-10. Сложные петли обратной связи между врожденной и адаптивной иммунной системой, опосредованные цитокинами, играют важную роль в развитии патологических изменений, наблюдаемых при псориазе. Доступны топические и системные методы лечения. Терапия обычно определяется тяжестью заболевания, сопутствующими заболеваниями, предпочтениями пациента и приверженностью к лечению.

Псориаз средней и тяжелой степени определяется как поражение 5-10% площади поверхности тела. Местная терапия включает смягчающие средства, кортикостероиды, местные аналоги витамина D (кальцитриен, кальцитриол), местные ретиноиды, местные ингибиторы кальциневрина (такролимус, пимекролимус) и деготь. Используются различные виды ультрафиолетового излучения, в том числе фототерапия, узкополосное ультрафиолетовое излучение, фотохимиотерапия (PUVA) и эксимерный лазер. Системная терапия включает метотрексат, ретиноиды, системную иммуносупрессию (циклоsporин). В последнее десятилетие несколько биологических препаратов были одобрены для лечения псориаза и используются все чаще (этанерцепт, инфликсимаб). 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 недель), скорректированного в зависимости от клинической картины пациента, а также цели лечения.

**Склеродермия (ASFA 2019: III, Grade 2A)** заболевание соединительной ткани, характеризующееся накоплением коллагена и других белков внеклеточного матрикса в коже, кровеносных сосудах и других органах, с выраженным фиброзом кожи и ассоциированным с ним феноменом Рейно. Различают две формы склеродермии: диффузный кожный системный склероз и ограниченный кожный системный склероз. Ограниченный кожный системный склероз проявляется признаками CREST - синдрома (кальциноз, феномен Рейно, нарушение моторики пищевода, склеродактилия и телеангиэктазия) и, как правило, более медленным прогрессированием заболевания, но с нарастающей инвалидностью и обезображиванием с течением времени. Диффузный кожный системный склероз характеризуется утолщением кожи (склеродермия) и прогрессирующей дисфункцией внутренних органов из-за фиброза, обычно с быстрым началом и низкой выживаемостью. Лечение склеродермии

включает гидроксихлорохин, метотрексат, микофенолата мофетил, циклофосфамид и симптоматическую терапию. 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 недель в течение 6-12 месяцев – наиболее часто применявшаяся схема.

**Трансплантация сердца (ASFA 2019: клеточное/рецидивирующее отторжение II, Grade 1B; профилактика отторжения II, Grade 2A).**

Трансплантация сердца остается золотым стандартом лечения прогрессирующей сердечной недостаточности, рефрактерной к медикаментозной терапии. Значительные достижения в области трансплантации паренхиматозных органов, в том числе усиление иммуносупрессии, значительно повысили выживаемость и качество жизни пациентов с пересаженным сердцем. Профилактика и лечение отторжения состоят из иммунодепрессантов, кортикостероидов и антилимфоцитарных антител. Однако иммуносупрессия приводит к повышенным рискам, включая оппортунистические инфекции, вторичные злокачественные новообразования, метаболические нарушения и повреждение органов-мишеней. И, несмотря на введение новых иммунодепрессантов, эпизоды отторжения аллотрансплантата продолжают угрожать долгосрочной выживаемости трансплантата. 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. Потенциальные маркеры, используемые экспериментально для измерения ответа, включают циркулирующие T-регуляторные клетки, плазмцитоподобные дендритные клетки и уровни

цитокинов. Режимы применения ЭКФ различаются, обычно проводится один цикл, еженедельно или каждые 2-8 недель в течение нескольких месяцев. Нет четких критериев продолжительности или прекращения сеансов ЭКФ.

**Трансплантация печени (ASFA 2019: острое отторжение/снижение иммуносупрессии III, Grade 2B; десенсибилизация при АВО-несовместимости III, Grade 2C).** Дефицит совместимых органов для трансплантации и разработка новых методов иммуномодуляции привели к увеличению частоты трансплантации АВО-несовместимой печени как от живых (сегментарных), так и от умерших доноров. Изоагглютинины АВО могут вызывать сверхострое/острое гуморальное отторжение из-за прямого индуцированного антителами повреждения эндотелия (антигены А и В экспрессируются на эндотелии сосудов). Многие публикации, в том числе отчет группы экспертов о влиянии донорских специфических HLA-антител на краткосрочные и долгосрочные результаты трансплантации печени, указывают на дополнительную роль анти-HLA-антител в повреждении аллотрансплантата печени, механизм, который ранее не считался значимым. ЭКФ может использоваться для десенсибилизации в условиях АВО-несовместимой трансплантации печени, предотвращения/лечения отторжения, подтвержденного биопсией, и в качестве замены традиционной иммуносупрессии. ЭКФ использовался в нескольких клинических сценариях у пациентов после трансплантации печени. Его назначали в раннем посттрансплантационном периоде в качестве профилактики отторжения у пациентов с высоким риском токсичности, индуцированной ингибитором кальциневрина, что позволяет позднее ввести традиционную иммуносупрессию. Также ЭКФ использовался при АВО-несовместимой трансплантации печени с целью предотвращения антитело-опосредованного отторжения. Наконец, ЭКФ использовался для снижения иммуносупрессии у пациентов с гепатитом С и острым отторжением, подтвержденным биопсией, наряду с противовирусной терапией. Схемы лечения ЭКФ различаются в

зависимости от исследований: один цикл в неделю или каждые 2-8 недель в течение нескольких месяцев.

**Трансплантация легких (ASFA 2019: синдром облитерирующего бронхиолита II, Grade 1C).** Острое отторжение аллотрансплантата легкого, характеризующееся синдромом облитерирующего бронхиолита (СОБ), возникает у 60–80% пациентов через 5–10 лет после трансплантации. Реципиенты трансплантата легких получают поддерживающую иммуносупрессивную терапию после трансплантации легких, которая обычно состоит из трех препаратов: ингибитор кальциневрина (циклоsporин или такролимус), антиметаболиты (азатиоприн или микофенолата мофетил) и стероиды. Короткие курсы внутривенных импульсных кортикостероидов с последующим временным повышением поддерживающей дозы на несколько недель являются предпочтительным методом лечения неосложненного острого отторжения. При отсутствии ответа используются альтернативные иммуносупрессивные методы лечения. Первоначально ЭКФ применяли при рефрактерном СОБ и продемонстрировал положительный эффект. Кроме того, ЭКФ может быть эффективен у пациентов с персистирующим острым отторжением и ранним СОБ, предотвращая тем самым дальнейшую потерю легочной функции. Обычный режим включает один цикл каждые 2 недели в течение первых 2 месяцев, а затем один цикл ежемесячно в течение следующих 2 месяцев, всего шесть циклов. Другой вариант — один цикл еженедельно в течение 5 недель, затем каждые 2 недели в течение 2 месяцев, а затем ежемесячно. Оптимальная продолжительность неизвестна. В опубликованных исследованиях количество циклов лечения ЭКФ варьирует от 6 до 24. 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.

## **Дерматомиозит/полимиозит (ASFA 2016: IV, Grade 2C)**

представляют собой формы идиопатической воспалительной миопатии со значительной заболеваемостью и смертностью даже при стандартном лечении. Мышечная слабость, обычно незаметная в начале, но усиливающаяся со временем, характерна для обоих заболеваний. Тяжесть заболевания различна. По сравнению с полимиозитом, дерматомиозит сопровождается кожными поражениями. Кортикостероиды и другие иммуносупрессивные и иммуномодулирующие препараты обычно используются для улучшения проявлений заболевания и позволяют снизить дозировку кортикостероидов. Большинство пациентов первоначально реагируют на терапию кортикостероидами. Рецидивирующее или резистентное течение заболевания может потребовать более высоких доз кортикостероидов, азатиоприна, метотрексата, ритуксимаба или внутривенного иммуноглобулина. Дерматомиозит считается опосредованной антителами/комплементом васкулопатией с отложением иммунных комплексов, включая отложение мембраноатакующего комплекса C5b-9. При полимиозите повреждение мышц, опосредовано Т-клетками, при которых цитотоксические Т-клетки реагируют на антиген на мышечных волокнах. Макрофаги участвуют в инфильтрации сосудов. Имеются единичные случаи применения ЭКФ для лечения данных нозологий, эффективность его не подтверждена.

### **6. ОСЛОЖНЕНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ЭКФ**

ЭКФ у пациентов в соматически стабильном статусе без декомпенсации органов и систем, как правило, легко переносится, побочные эффекты возникают редко. Основные побочные эффекты процедур ЭКФ, в большинстве случаев связаны с проведением лейкофереза. Таким образом, спектр противопоказаний, профилактика и лечение этих осложнений аналогичны таковым при любой процедуре терапевтического афереза (Таблица 3).



**Таблица 3. Противопоказания к лечебному аферезу**

Отсутствие сосудистого доступа достаточного диаметра
Гемодинамическая нестабильность или септицемия
Известная сенсibilизация к материалам или растворам, которые используются в процедуре афереза
Гепарин-индуцированная тромбоцитопения при использовании гепарина в качестве антикоагулянта во время афереза
Острая недостаточность органов и систем
Хроническая недостаточность органов и систем в стадии декомпенсации
Гипокальциемия (ограничивает использование цитрата в качестве антикоагулянта во время процедуры); относительное противопоказание
Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), применявшийся в течение последних 24 часов; относительное противопоказание
Спленэктомия для аппаратов серии Theracos

Частота осложнений процедур ЭКФ, согласно литературным данным низка и составляет порядка - 0,003%. Наиболее распространенные побочные эффекты, включают гипотензивные реакции, головную боль и симптомы токсичности цитрата во время процедуры лейкоафереза. Еще реже пациенты предъявляют жалобы на тошноту, лихорадку и головную боль при реинфузии клеточного продукта. Эти побочные эффекты, как правило, имеют легкое течение и легко поддаются симптоматической терапии. Субфебрильная лихорадка может возникнуть в течение 2-12 часов после реинфузии клеточного продукта, вероятной причиной ее является высвобождение цитокинов из разрушенных клеток. Следует отметить, что за длительную историю использования ЭКФ не описано клинических осложнений по типу синдрома цитокинового шторма либо синдрома лизиса опухоли, даже при реинфузии клеточного продукта через сутки после лейкоафереза. У пациентов с КТКЛ может наблюдаться временное усиление зуда и/или эритемы.

Спленэктомия указана в информационном бюллетене как противопоказание к применению закрытой системы для фотофереза.

Пациенты чувствительные к изменениям внутрисосудистого объема жидкости чаще могут испытывать гипотензию и ее последствия, поскольку во время процедуры часть крови находится в экстракорпоральном контуре. Для предотвращения таких последствий для детей младшего возраста и пациентов с сердечной недостаточностью экстракорпоральный контур предварительно заполняется коллоидными растворами: донорскими эритроцитами, альбумином и др. Соответственно в зависимости от типа использованного раствора, пациент подвергается рискам, связанным с их введением (аллергические реакции, гемолиз, фебрильные реакции и др.).

У пациентов детского возраста наиболее важен контроль осложнений афереза, в силу высокого риска их развития и ограничений получения информации от пациента, связанных с возрастом.

Поскольку цитрат метаболизируется в основном в печени, в меньшей степени в скелетной мускулатуре и почках и продукты его распада выводятся почками, пациенты с нарушенной функцией печени, почек, кахексией и сниженным депо кальция имеют риск и большую частоту цитратных реакций. У пациентов с нарушенной функцией почек повышен риск метаболического алкалоза. Алкалоз дополнительно снижает метаболизм цитрата и может усугубить побочные эффекты гипокальциемии.

Низкая концентрация ионизированного кальция в сыворотке является относительным противопоказанием к аферезу с цитратной антикоагуляцией и требует заместительной терапии. Если адекватное возмещение кальция перед процедурой не представляется возможным, рекомендуется непрерывная заместительная терапия кальцием пациентам с концентрацией ионизированного кальция в плазме  $<0,75$  ммоль/л. При появлении симптомов цитратной токсичности необходимо введение внутривенных препаратов кальция.

Гепарин можно использовать в качестве замены цитрата частично или полностью. Использование гепарина повышает риск геморрагических осложнений, соответственно, пациенты должны контролироваться на наличие симптомов кровотечений. При наличии у пациента в анамнезе гепарин-индуцированной тромбоцитопении его применение исключается. Не рекомендуется применять гепарин для антикоагуляции при недавнем кровотечении в анамнезе и высоком риске скрытых кровотечений (например, кишечном).

Пациентам, получающим иАПФ, проводят смену антигипертензивной терапии до начала процедур.

Наиболее тяжелые и опасные для жизни осложнения ЭКФ связаны с необходимостью установки и эксплуатации ЦВК: катетер-ассоциированные инфекции и тромбозы ЦВК.

При использовании для афереза периферических сосудов могут возникнуть осложнения, связанные с пункцией периферических вен, включая гематому, пункцию артерии, нерва, тромбофлебит и склероз сосудистой стенки после множественных процедур афереза.

Применение ЭКФ как терапевтического метода для лечения заболеваний, сопровождающихся угнетением гемопоэза, в большинстве случаев, приводит к повышению частоты трансфузий эритроцитных компонентов крови и концентратов тромбоцитов.

Возможны аллергические реакции на вводимые растворы и остаточный этиленоксид, используемый для стерилизации одноразового набора для афереза.

В процессе афереза и при подключении/отключении пациента к аппарату, существует риск воздушной эмболии и потери крови из-за утечки в системе, хотя современные системы для афереза, как правило, минимизируют эти риски и своевременно сообщают о возникновении опасной для жизни ситуации.

Соединения псоралена противопоказаны при афакии, пациентам с аллергическими реакциями на соединения псоралена, и пациентам с фотосенсибилизацией (например, поздняя кожная порфирия). Хотя считается, что в процессе УФА псорален полностью инактивируется, пациентам рекомендуется после проведения сеанса ЭКФ избегать пребывания на солнце, и использовать солнцезащитные средства в течение 24 часов после процедуры.

Поскольку парентеральное питание может снижать светопроницаемость клеточного продукта, его введение следует по возможности прекращать за 4–6 ч до начала процедуры афереза.

## 7. ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ

1. Кем был изобретен метод ЭКФ?
2. Для лечения какого заболевания впервые применялся ЭКФ?
3. Что представляет собой ЭКФ?
4. Этапы ЭКФ.
5. Опишите механизм клинического эффекта ЭКФ.
6. Какие существуют методы проведения стандартного ЭКФ?
7. Какие различия между открытой и закрытой системой для выполнения стандартного ЭКФ?
8. Каковы показания к применению ЭКФ?
9. Какая стандартная схема назначения процедур используется при ЭКФ?
10. Какие преимущества и недостатки метода ЭКФ?
11. Какие существуют требования к сосудистому доступу при ЭКФ?
12. Какие группы осложнений ЭКФ существуют?
13. Какие существуют осложнения, связанные с лейкаферезом при ЭКФ?
14. Какие существуют осложнения, связанные фотообработкой при ЭКФ?
15. Какие существуют осложнения, связанные с реинфузией клеточного продукта при ЭКФ?

## 9. ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ

1. К какому типу клеточной терапии относится ЭКФ?
  - A. аутологичная;
  - B. аллогенная;
  - C. ксеногенная.
2. Какие клетки являются таргетной фракцией для лейкафереза при ЭКФ?
  - A. эритроциты;
  - B. стволовые клетки крови;
  - C. лимфоциты и моноциты.
3. Как называется закрытая система для ЭКФ?
  - A. CellEx;
  - B. Macogenic;
  - C. Photopheresis
4. Какой тип антикоагулянта используется для лейкафереза?
  - A. цитрат;
  - B. дабигатран
  - C. клексан
5. Какой из представленных антикоагулянтов используется в закрытой системе ЭКФ?
  - A. дабигатран
  - B. гепарин
  - C. CPD
6. Какая группа препаратов противопоказана лицам, которым предстоит аферез?
  - A. ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
  - B. НПВС
  - C. блокаторы медленных кальциевых каналов
7. Какие инициальные симптомы цитратной токсичности?
  - A. окооральные парестезии;

- В. боли в области сердца;
- С. судороги в икроножных мышцах.
8. Препараты какой группы применяются при появлении цитратной реакции?
- А. антикоагулянты
- В. внутривенные препараты кальция
- С. антиэметики
9. В каком случае показано заполнение экстракорпорального контура донорской эритроцитной взвесью
- А. в любом случае при выполнении он-лайн ЭКФ
- В. у детей младшего возраста с массой тела менее 20кг
- С. донорская эритроцитная взвесь никогда не используется для этой цели
10. Что является абсолютным противопоказанием к лейкоферезу?
- А. гипокальциемия;
- В. пищевая аллергия;
- С. гемодинамическая нестабильность.
11. Какое состояние является противопоказанием к ЭКФ?
- А. гепатомегалия;
- В. РТПХ;
- С. афакия.
12. Что означает термин «цикл» в контексте применения ЭКФ?
- А. 2 последовательные процедуры в неделю;
- В. лечение с применением ЭКФ в течение 1 года;
- С. 4 сеанса ЭКФ в месяц.
13. Что относится к осложнениям, связанным с эксплуатацией центрального венозного доступа?
- А. гипотензивная реакция;
- В. катетер-ассоциированный сепсис;
- С. аллергическая реакция.

14. Что относится к частым осложнениям лейкафереза?
- А. гипертонический криз;
  - В. цитратная реакция;
  - С. фотосенсибилизация.
15. Какое минимальное количество лейкоцитов в периферической крови пациента необходимо для выполнения сеансов фотофереза?
- А. не менее  $1 \times 10^9$ /л;
  - В. не менее  $10 \times 10^9$ /л;
  - С. количество лейкоцитов не имеет значения.
16. Какое количество тромбоцитов должно быть у пациента перед выполнением лейкафереза?
- А. не менее  $1 \times 10^9$ /л;
  - В. не менее  $20 \times 10^9$ /л;
  - С. не имеет значения;
17. Какой современный уровень рекомендаций применения ЭКФ при эритродермической стадии синдрома Сезари?
- А. I Grade 1B;
  - В. II Grade 1B;
  - С. II Grade 1C.
18. Какой современный уровень рекомендаций применения ЭКФ при хРТПХ?
- А. II, Grade 1B;
  - В. II, Grade 1C;
  - С. I, Grade 1A.
19. Какой современный уровень рекомендаций применения ЭКФ при отторжении трансплантата сердца?
- А. II, Grade 1B;
  - В. I, Grade 1A;
  - С. нет данных.



20. За какое время рекомендуется отменять парентеральное питание перед сеансом ЭКФ?

- А. Отмена не требуется;
- В. за 12 часов;
- С. не менее чем за 4 часа.

## 10. ЗАДАЧИ

### Задача 1.

Пациентка 65 лет, с эритродермической формой грибовидного микоза получает терапию ЭКФ. В середине процедуры афереза мононуклеаров предъявляет жалобы на выраженную слабость, онемение губ и кончика носа и ощущение «ползающих по коже мурашек». При осмотре обращает внимание бледность кожных покровов, слабый пульс, АД 87/55 мм.рт.ст., тахикардия до 100 уд/мин.

#### *Вопросы*

- Какова причина возникших симптомов?
- Нужны ли дополнительные лабораторные исследования для постановки диагноза?
- Какой алгоритм действий в таких случаях?

### Задача 2.

Ребенок, 2,5 года, с острой кожной РТПХ получает терапию ЭКФ. В начале процедуры афереза у ребенка возникла слабость, ребенок малоподвижен, беспокоен, при осмотре отмечается выраженная бледность кожного покрова и видимых слизистых, АД 70/50 мм.рт.ст, пульс 140 уд/мин. Масса тела пациента 16 кг.

#### *Вопросы*

- Какова причина симптомов?
- Нужны ли дополнительные лабораторные данные для принятия решения о наличии показаний для гемотрансфузионной терапии?
- Какие методы профилактики данного осложнения афереза

существуют?

### **Задача 3.**

Пациент, мальчик 14 лет, рост 160см, вес 48кг, получает терапию ЭКФ для лечения СОБ после трансплантации легких. В процессе реинфузии клеточного продукта, пациент предъявляет жалобы на плохое самочувствие, чувство жара. При оценке состояния: температура тела 37.4° С, АД 120/74 мм.рт.ст., пульс 78уд/мин.

- Какова причина возникших симптомов?
- Нужны ли дополнительные лабораторные исследования для постановки диагноза?
- Какой алгоритм действий в таких случаях?

### **Задача 4.**

Ребенку 2 года, с диагнозом хРТПХ проводится сеанс ЭКФ. Рост 92см, масса тела 10,5 кг, контур был предварительно заполнен донорской эритроцитной взвесью, подобранной пациенту в тестах на индивидуальную совместимость. После 3 часов афереза, мать ребенка отметила бледность кожного покрова, апатичность ребенка, повышенное беспокойство. При осмотре кроме вышеперечисленного отмечается гипотония, положительный симптом Хвостека.

- Какова причина возникших симптомов?
- В каких дополнительных исследованиях нуждается пациент?
- Есть ли необходимость в консультации смежных специалистов?
- Какой алгоритм действий в таких случаях?

### **Задача 5.**

Пациент, девочка 3 года, 13кг необходимо выполнить процедуру ЭКФ для профилактики отторжения трансплантата сердца. Накануне афереза, в гемограмме пациента лейкоциты  $4 \times 10^9/\text{л}$ , гемоглобин 85 г/л, тромбоциты  $154 \times 10^9/\text{л}$ . Показана ли пациенту трансфузия эритроцитных компонентов крови?

- Показана ли пациенту трансфузия тромбоцитного концентрата?

- Какие дополнительные исследования показаны пациенту?
- Какие дополнительные методы подготовки показаны пациенту?

## 11.ОТВЕТЫ НА ТЕСТЫ И ЗАДАЧИ

1-А	6-А	11-С	16-А
2-С	7-А	12-А	17-А
3-А	8-В	13-В	18-А
4-С	9 –В	14-В	19-А
5-В	10-С	15-А	20-С

### Задача 1.

Ответы:

1. У пациента развилась цитратная реакция;
2. Учитывая выраженную клиническую картину, наличие явной причинно-следственной связи, в дополнительных обследованиях не нуждается;
3. Необходимо снизить скорость инфузии антикоагулянта, если симптомы сохраняются, то ввести внутривенные препараты кальция.

### Задача 2.

Ответы:

1. Гиповолемия;
2. Достаточно клинической картины;
3. Проводится заполнение экстракорпорального контура донорской эритроцитной взвесью

### Задача 3.

Ответы:

1. Фебрильная реакция, возникшая не реинфузию клеточного продукта;
2. Нет, если состояние пациента не ухудшится;
3. Необходимо наблюдение за пациентом, как правило, фебрильная реакция купируется самостоятельно и не требует вмешательств;

### Задача 4.

Ответы:

- Цитратная реакция – транзиторная гипокальциемия;

- Определение концентрации общего и ионизированного кальция в крови;
- Нет;
- Необходимо снизить скорость инфузии антикоагулянта и ввести внутривенные препараты кальция.

#### **Задача 5.**

Ответы:

- Да;
- Да;
- После трансфузии необходимо повторно исследовать общий анализ крови, а также выполнить коагулограмму и определение баланса электролитов;
- В связи с низкой массой пациента показано заполнение экстракорпорального контура донорской эритроцитной взвесью.

## 12. РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

### Основная.

1. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, Balogun RA, Klingel R, Meyer E, Pham HP, Schneiderman J, Witt V, Wu Y, Zantek ND, Dunbar NM, Schwartz GEJ. 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 Jun;34(3):171-354. doi: 10.1002/jca.21705. PMID: 31180581.
2. Knobler R, Berlin G, Calzavara-Pinton P, Greinix H, Jaksch P, Laroche L, Ludvigsson J, Quaglino P, Reinisch W, Scarisbrick J, Schwarz T, Wolf P, Arenberger P, Assaf C, Bagot M, Barr M, Bohbot A, Bruckner-Tuderman L, Dreno B, Enk A, French L, Gniadecki R, Gollnick H, Hertl M, Jantschitsch C, Jung A, Just U, Klemke CD, Lippert U, Luger T, Papadavid E, Pehamberger H, Ranki A, Stadler R, Sterry W, Wolf IH, Worm M, Zic J, Zouboulis CC, Hillen U. Guidelines on the use of extracorporeal photopheresis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014 Jan;28 Suppl 1(Suppl 1):1-37. doi: 10.1111/jdv.12311. PMID: 24354653; PMCID: PMC4291097.
3. DeSimone RA, Schwartz J, Schneiderman J. Extracorporeal photopheresis in pediatric patients: Practical and technical considerations. *J Clin Apher.* 2017 Dec;32(6):543-552. doi: 10.1002/jca.21534. Epub 2017 Mar 17. PMID: 28304115.
4. Webb C. Extracorporeal photopheresis in conditions of autoimmunity. *Transfus Apher Sci.* 2023 Apr;62(2):103678. doi: 10.1016/j.transci.2023.103678. Epub 2023 Feb 24. PMID: 36870909.
5. Verdú-Amorós J, Woessmann W, Maecker-Kolhoff B, Schulz A, Strauss G, Bein G, Hackstein H. Mini photopheresis for refractory chronic graft-versus-host disease in children and adolescents. *Transfusion.* 2018

Nov;58(11):2495-2500. doi: 10.1111/trf.14880. Epub 2018 Oct 6. PMID: 30291766.

6. Sanford KW, Balogun RA. Extracorporeal photopheresis: clinical use so far. J Clin Apher. 2012;27(3):126-31. doi: 10.1002/jca.21217. Epub 2012 Mar 29. PMID: 22467383.

#### **Дополнительная**

1. Румянцев А.Г., Масчан А.А. «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей» - МИА, 2003г. – 912с.
2. Румянцев А.Г., Аграненко В.А. «Клиническая трансфузиология». «ГЭОТАР-Медиа». 1998., - 576с.
3. Beth H. Shaz, Christopher D. Hillyer и Morayma Reyes Gil. Transfusion Medicine and Hemostasis, 3rd Edition, 3rd Edition, Elsevier 2019.  
Доступно по ссылке <https://www.elsevier.com/books/transfusion-medicine-and-hemostasis/shaz/978-0-12-813726-0>

**Учебное издание**

## **Экстракорпоральный фотоферез**

**Учебное пособие для врачей, ординаторов, аспирантов**

Кафедра трансфузиологии и клинической лабораторной диагностики

Авторы:

1. Кумукова И.Б., к.м.н, научный сотрудник отдела оптимизации лечения и профилактики осложнений ТГСК, заведующий отделением трансфузиологии ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка ДЗМ»
2. Трахтман П.Е., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой трансфузиологии и клинической лабораторной диагностики, заведующий отделением трансфузиологии, заготовки и процессинга гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
3. Шелихова Л.Н. к.м.н., заведующий отделением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток № 1 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
4. Балашов Д.Н. д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела оптимизации лечения и профилактики осложнений трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, заведующий отделением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток №2 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Рецензенты:

3. Гапонова Т.В., д.м.н., заместитель генерального директора ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, главный внештатный трансфузиолог Минздрава России
4. Купряшов А.А., д.м.н., заведующий отделением переливания крови ФГБУ «НМИЦ ССХ им А.Н.Бакулева» Минздрава России

ISBN 978-5-6049854-6-5



9 785604 985465