



Обзор

Экстракорпоральный фотоферез – неспецифический метод иммунотерапии аутоиммунных заболеваний и Т-клеточной лимфомы кожи (обзор литературы и собственные исследования)

Кильдюшевский А.В.¹ • Молочков В.А.¹ • Митина Т.А.¹ • Мойсюк Я.Г.¹ • Молочков А.В.¹

Цель – презентация известных и обсуждаемых механизмов действия экстракорпорального фотофереза (ЭКФ) при гетерогенных клинических состояниях, а также демонстрация его преимуществ перед традиционной гормональной, иммуносупрессивной и цитостатической терапией с рекомендацией широкого внедрения в практику лечения аутоиммунных заболеваний и Т-клеточных лимфом кожи (ТЛК). **Основные положения.** Несмотря на то что были получены убедительные доказательства эффективности ЭКФ в лечении Т-клеточно-опосредованных заболеваний, единая концепция механизма его действия до сих пор не определена. В настоящем обзоре мы постарались определить значение многочисленных, иногда противоречивых и неоднозначных точек зрения на иммунобиохимические процессы восстановления механизмов иммунологической толерантности при некоторых аутоиммунных заболеваниях и ТЛК. Основное внимание уделено собственным клиническим и иммунологическим данным, полученным в результате 20-летнего опыта применения ЭКФ в клинических отделениях ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. На основании этого показано, что ЭКФ при аутоиммунных заболеваниях более эффективен, чем традиционные методы лечения с применением гормональной, иммуносупрессивной и цитостатической терапии. В отличие от них ЭКФ избирательно направлен на аутореактивные Т-клетки, не индуцируя системную иммуносупрессию. Ведущая роль при этом принадлежит трансформации активированных (иммуногенных) миелоидных дендритных

клеток (ДК) в толерогенные, что сопровождается синтезом ими ингибирующих цитокинов. В контексте присутствия этих цитокинов с антигеном происходит поляризация CD4⁺ Т-лимфоцитов по пути Th2 с восстановлением дисбаланса Th1/Th2 и продуцируемых ими цитокинов. Под влиянием ЭКФ происходит запуск регуляторных антиклонотипических цитотоксических эффекторных клеток памяти, находящихся в терминальной стадии дифференцировки CD3⁺/CD8⁺/CD27⁺/CD28⁺/CD62L⁺, которые обеспечивают и поддерживают периферическую иммунологическую толерантность путем делеции клона аутореактивных цитотоксических лимфоцитов, индуцируя в них процессы апоптоза. При аутоиммунных заболеваниях ЭКФ приводит к снижению экспрессии интегриновых молекул адгезии, присутствующих на мембране аутореактивных клеток, в результате чего они теряют способность осуществлять трансэндотелиальную миграцию к клеткам-мишеням, что, в свою очередь, ведет к снижению иммуновоспалительной реакции в очаге поражения. Как клинические, так и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что механизм действия ЭКФ при ТЛК характеризуется активацией апоптоза опухолевых клеток, разблокированием коактивационных рецепторов на антигенпрезентирующих ДК, обеспечивающих реализацию второго сигнального пути активации Т-лимфоцитов. Результатом становится пролиферация клона противоопухолевых эффекторных клеток, продукция ДК активационных цитокинов, участвующих в поляризации CD4⁺ клеток по пути Th1. В данном обзоре обсуждается также

механизм иммуномодулирующего действия ЭКФ с точки зрения его эффекта на уровне транскрипции и трансляции белков, участвующих в патогенезе заболеваний на основе проведения молекулярных иммуногенетических исследований. Таким образом, ЭКФ способен индуцировать антигенспецифическую иммунологическую толерантность путем трансформации антигенпрезентирующих клеток, модуляции цитокинового профиля, молекул адгезии и активации, а также форматировать регуляторные Т-клетки (Tregs). **Заключение.** Несомненно, иммунобиологический метод ЭКФ имеет значительные преимущества перед известными традиционными методами гормональной, иммуносупрессивной и цитостатической терапии аутоиммунных заболеваний, а также ТЛК.

Ключевые слова: экстракорпоральный фотоферез, Т-клеточная лимфома кожи, аутоиммунные заболевания, склеродермия, атопический дерматит, красный плоский лишай

Для цитирования: Кильдюшевский АВ, Молочков ВА, Митина ТА, Мойсюк ЯГ, Молочков АВ. Экстракорпоральный фотоферез – неспецифический метод иммунотерапии аутоиммунных заболеваний и Т-клеточной лимфомы кожи (обзор литературы и собственные исследования). Альманах клинической медицины. 2019;47(5):419–34. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-061.

Поступила 01.07.2019; доработана 18.10.2019; принята к публикации 07.11.2019; опубликована онлайн 11.11.2019



Кильдюшевский

Александр

Вадимович – д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотр. отделения хирургической гемокоррекции и детоксикации¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7079-8383>
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация. Тел.: +7 (903) 614 86 65. E-mail: kildushev@yandex.ru

Молочков Владимир

Алексеевич – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения дерматовенерологии¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3388-9224>. E-mail: derma@monikiweb.ru

Митина Татьяна

Алексеевна – д-р мед. наук, руководитель отделения клинической гематологии и иммунотерапии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7493-0030>. E-mail: mi_69@inbox.ru

Мойсюк Ян

Геннадиевич – д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела трансплантологии¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0002-9183>. E-mail: moysyuktrans@list.ru

Молочков Антон

Владимирович – д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по науке и международным связям¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6456-998X>. E-mail: anton.molochkov@gmail.com

Установлено, что в основе системных, или органоспецифических, аутоиммунных заболеваний лежат нарушения тимических, известных как положительная и отрицательная селекция Т-клеток, и внетимических механизмов. Положительной селекции подвергаются только те лимфоциты, у которых их Т-рецептор активно соединяется с молекулами как 1-го, так и 2-го класса главного комплекса гистосовместимости либо вообще не проявляет к ним сродства. Т-лимфоциты, успешно прошедшие позитивную селекцию, подвергаются проверке на способность взаимодействовать с аутоантигенами, и если их рецепторы обнаруживают высокую степень сродства к аутоэпитомам, запускаются процессы апоптоза (отрицательная селекция). В результате двух этапов отбора погибает около 98% Т-клеток. Тем не менее не все Т-лимфоциты могут избежать отрицательной селекции в тимусе. В результате лимфоциты, избежавшие отрицательной селекции, могут сформировать в периферических лимфоузлах клон аутореактивных цитотоксических клеток и Т-хелперов 1-го типа (Th1), синтезирующих провоспалительные цитокины (интерлейкин (ИЛ)-2, интерферон- γ (IFN- γ) и др.), что усиливает иммуногенные (активационные) процессы над толерогенными. В последующем аутореактивные цитотоксические Т-лимфоциты и Th1-клетки мигрируют через стенки сосудистого эндотелия в пределы паренхимы соответствующего органа, где, взаимодействуя с целевым антигеном, индуцируют процессы апоптоза, сопровождающиеся выбросом Th1-клетками провоспалительных цитокинов, которые запускают каскад воспалительных реакций, привлекая и активируя макрофаги, дендритные клетки (ДК) и В-лимфоциты.

Для того чтобы минимизировать вероятность развития такого сценария, на периферии циркулируют так называемые Т-регуляторные клетки (Tregs), имеющие фенотип CD4⁺/CD25^{+/high}/CD127⁻/FoxP3⁺, основная задача которых – распознавать и подвергать селекции аутореактивные клетки, индуцируя в них процессы апоптоза и поддерживая таким образом периферическую иммунологическую толерантность. В случае недостаточного количества этих клеток аутоиммунный процесс может прогрессировать. Снижение количества Tregs-клеток – характерная особенность большинства аутоиммунных заболеваний.

Таким образом, было установлено, что ключевым фактором иммуновоспалительного процесса при аутоиммунных заболеваниях выступает

нарушение механизмов центральной и периферической иммунологической толерантности, приводящее в конце концов к нарушению процессов распознавания и презентации аутоэпитопов непраймированным клеткам иммунной системы со стороны антигенпрезентирующих ДК.

Прогресс в понимании основных иммунологических феноменов в теории аутоиммунных процессов, основанный на дисрегуляции иммуногенных и толерогенных клеток иммунной системы, открывает новые подходы к восстановлению механизмов состоятельности иммунной системы.

Один из таких перспективных и обнадеживающих подходов к лечению данной категории больных – новый иммунобиологический метод адаптивной клеточной иммунотерапии, экстракорпоральный фотоферез (ЭКФ, синоним: экстракорпоральная фотохимиотерапия). Эффективность и целесообразность применения этого метода в лечении аутоиммунных заболеваний широко обсуждаются в научной медицинской литературе в течение последних двух десятилетий.

Первоначально эта технология была разработана R. Edelson и соавт. (1987) для лечения Т-клеточных лимфом кожи (ТЛК) [1]. В основе метода лежит воздействие ультрафиолетового облучения А (УФО-А) в сочетании с 8-метоксипсораленом (8-МОП) на выделенные из кровотока мононуклеарные клетки.

В 1988 г. ЭКФ был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration – FDA, США) и признан наиболее эффективным методом иммунотерапии пациентов с прогрессирующей и рефрактерной ТЛК [2]. В дальнейшем ЭКФ применяли при лечении ряда аутоиммунных Т-клеточно-опосредованных заболеваний, таких как пузырчатка обыкновенная [3, 4], склеродермия [5, 6], ревматоидный артрит [7, 8], болезнь Крона [9, 10], рассеянный склероз [11] и др. В последующем, учитывая значимый клинический эффект в лечении аутоиммунных заболеваний, этот метод стали применять для купирования и профилактики реакции острого и хронического отторжения аллотрансплантата солидных органов [12–16], а также с целью купирования острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) после трансплантации стволовых гемопоэтических клеток у больных гемобластомами, устойчивыми к традиционной цитотоксической химиотерапии [17–23].

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация



ЭКФ состоит из трех основных этапов. Первый этап представляет собой сбор мононуклеарных клеток (лимфоцитов и моноцитов) через временный периферический или центральный венозный доступ на клеточном сепараторе. Затем эти аутологичные мононуклеарные клетки *ex vivo* обрабатывают УФО-А (λ – 280–400 нм) в присутствии 8-МОП и, наконец, реинфузируют во время или после суточного инкубационного периода.

Описаны два принципиально разных метода выполнения процедуры ЭКФ. Они различаются устройствами, используемыми для сбора лейкоцитов и проведения УФО-А: «закрытой системой» и «открытой системой». FDA одобрена лишь «закрытая система». «Открытая система» включает ряд сепараторов для разделения клеток с последующим воздействием на них УФО-А на устройствах различного типа. Данная методика в основном применяется за пределами США.

В своей практике выделение и сбор мононуклеарных клеток мы проводили на клеточном сепараторе Haemonetics MCS⁺ (США) по протоколу PBSC (Peripheral Blood Stem Cell) с последующим облучением клеток на отечественном экстракорпоральном облучателе крови ОКУФКЭ-320/400-600/650-01 «Юлия» (ЗАО НПКФ «МЕТОМ», Россия). В качестве фотосенсибилизатора использовали отечественный препарат Аммифуриин (ЗАО «Фармцентр ВИЛАР», Россия). При лечении ТЛК выделенные клетки после облучения инкубировали в течение 20 часов при 37 °С, затем реинфузировали. В остальных случаях инкубацию не проводили. Процедуры выполняли через 2 дня в первые 2 недели, затем 1 раз в месяц 2–3 сеанса, далее в случае рецидива заболевания [24]. Несмотря на то что ЭКФ применяется уже в течение 30 лет и проведено более 2 млн процедур, до сих пор не было сообщений о его негативных цитогенетических эффектах. U.M. Peterseim и соавт. (1991), исследовав митотический индекс, тип и количество хромосомных aberrаций после проведения ЭКФ, показали, что эта процедура не связана с повышенным мутагенным риском [25]. Частота побочных реакций составляет менее 0,003%. Как правило, это тошнота, лихорадка или головная боль, носящие спорадический характер и слабо выраженные.

Цель настоящего обзора – на основе многочисленных данных литературы и собственного многолетнего опыта применения ЭКФ при аутоиммунных заболеваниях и ТЛК обсудить возможные механизмы действия этой процедуры при

гетерогенных клинических состояниях, принципиально различных по своему иммуногенезу, показать неоспоримое преимущество данного метода перед традиционной гормональной, иммуносупрессивной и цитостатической терапией в отношении достижения длительной клинической ремиссии у тяжелых, терапевтически рефрактерных больных в отсутствие нежелательных реакций и осложнений и рекомендовать широко использовать этот биотерапевтический метод адоптивной клеточной иммунотерапии в протоколах лечения аутоиммунных заболеваний и ТЛК.

Экстракорпоральный фотоферез при аутоиммунных заболеваниях

Каким образом ЭКФ может вызывать и противоопухолевый иммунный ответ, и иммунную толерантность, остается открытым вопросом. В отличие от иммуносупрессивных методов лечения, ЭКФ, по-видимому, избирательно нацеливается на алло- и аутореактивные Т-клетки при аутоиммунных заболеваниях, РТПХ и после трансплантации солидных органов, не индуцируя системную иммуносупрессию [26].

Заболевания, при которых с успехом применяется ЭКФ, гетерогенны, однако все они опосредованы популяцией олигоклональных Т-клеток (клоны опухолевых Т-клеток при ТЛК, алло- или аутореактивные олигоклональные Т-клетки при РТПХ и аутоиммунных заболеваниях). Эти Т-клетки имеют уникальный Т-клеточный рецептор (TCR), представляющий собой специфический антиген, на который могут быть впоследствии нацелены индуцированные ЭКФ иммунные ответы в результате запуска антиклонотипических цитотоксических CD8 Т-клеток [27–29].

Вышеприведенные наблюдения согласуются с результатами наших исследований. Так, при изучении механизма действия ЭКФ при ограниченной склеродермии нами было обнаружено, что реинфузия измененных в результате ЭКФ аутореактивных Т-клеток (5–10% от их общего числа) приводит к уменьшению количества аутореактивных Т-клеток, очевидно, путем запуска антиклонотипических цитотоксических CD8 Т-клеток, имеющих регуляторный иммунофенотип CD3⁺/CD8⁺/CD27⁺/CD28⁺/CD62L⁺. Отсутствие молекул CD27 и CD28 свидетельствует о том, что эти клетки находятся в терминальной стадии дифференцировки, а присутствие на них молекулы CD62L ассоциирует их с эффекторами памяти [30, 31].

Эти клетки узнают специфические патологические клоны эффекторных клеток по их уникальным TCR. Продолжительность клинической

ремиссии после ЭКФ, очевидно, обусловлена длительной циркуляцией клоноспецифических эффекторных клеток памяти, контролирующая ауто- или аллореактивные клоны лимфоцитов при аутоиммунных заболеваниях или после трансплантации солидных органов. Увеличение количества этих клеток отражает скорость их миграции в очаг воспаления и усиление апоптоза патологических эффекторных клеток. Таким образом, индуцированные в процессе ЭКФ терминально-дифференцированные эффекторные клетки памяти $CD3^+/CD8^+/CD27^+/CD28^+/CD62L^+$ в периферической крови у пациентов с аутоиммунными заболеваниями обеспечивают и поддерживают периферическую иммунологическую толерантность путем элиминации клона аутореактивных цитотоксических лимфоцитов, индуцируя в них процессы апоптоза (эффект «вето») [32]. По этому же принципу процедура ЭКФ индуцирует специфические $CD8^+$ Tregs, обеспечивающие контроль над аллореактивными Т-клетками, которые, в свою очередь, ответственны за РТПХ и отторжение солидных органов, без необходимости в генерализованной иммуносупрессии путем элиминации конкретного клона патогенных Т-клеток.

Индукция апоптоза активированных клеток в результате ЭКФ с последующей их реинфузией обеспечивает специфическими антигенами ДК, которые способны вызвать антиолигоклонотипический иммунный ответ, направленный на данную популяцию. В связи с этим некоторые авторы рассматривают как гипотезу способность ЭКФ индуцировать иммуногенную, а не толерогенную гибель клеток [33]. Однако следует обратить внимание на то, что одним из механизмов, обеспечивающих иммунологическую толерантность, является процесс делеции ауто- или аллореактивных цитотоксических клеток за счет естественных или индуцированных $CD4^+$ и $CD8^+$ Tregs клеток. Индукция Tregs клеток возможна в результате иммуногенной стимуляции специфическим антигеном, представленным в иммуногенной форме в присутствии цитокинового микроокружения. Таким образом, первоначальная иммуногенная стимуляция в конечном итоге выражается в толерогенном эффекте.

В патогенезе Т-клеточно-опосредованных аутоиммунных заболеваний существенная роль отводится aberrации хелперных субпопуляций. $CD4^+$ Т-клетки, экспрессирующие хемокиновый рецептор CXCR3, под воздействием специфических антигенов поляризуются в Th1 тип, смещая равновесие между Th1/Th2 в сторону увеличения количества Th1-клеток, продуцирующих

провоспалительные цитокины IFN- γ , фактор некроза опухоли- α , ИЛ-1 α , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12 и др. Немаловажное значение для формирования иммунного воспаления имеют интегриновые молекулы адгезии, обеспечивающие рекрутинг аутореактивных клеток.

Положительное воздействие ЭКФ на диффузное поражение кожи при рефрактерной склеродермии было продемонстрировано многими исследователями [34–36]. Авторы отмечают уменьшение толщины кожи и улучшение подвижности суставов. При этом восстанавливается соотношение Th1/Th2, Th2/Th17 и увеличивается количество циркулирующих Tregs клеток. Таким образом, авторы приходят к заключению, что ЭКФ способствует купированию аутоиммунных реакций и ослабляет фиброзные процессы, тем самым замедляя прогрессирование заболевания, вследствие чего может быть эффективным методом лечения системной склеродермии. Тем не менее не все полностью согласны с вышеприведенными выводами. Так, S. Reich и соавт. (2018), изучавшие действие ЭКФ при системной склеродермии, подтверждая его эффективность при поражении кожи и суставов, полагают, что его влияние на системный процесс незначительно. В связи с этим авторы рекомендуют проводить регулярный мониторинг функции органов во время ЭКФ с целью выявления прогрессии их поражения и своевременного подключения дополнительной иммуносупрессивной терапии [37]. Наши исследования касаются опыта проведения ЭКФ при ограниченной склеродермии с признаками системности и поражением преимущественно кожи [38]. После комплексного лечения с применением ЭКФ значительное улучшение было достигнуто у 96% пациентов и еще у 4% – улучшение. Наиболее выраженный клинический эффект был получен у пациентов с продолжительностью болезни не более 3 лет и не зависел от распространенности патологического процесса.

Ранее проведенные нами исследования по изучению клинической эффективности ЭКФ у больных распространенным, в том числе резистентным к кортикостероидной терапии типичным красным плоским лишаем показали высокую клиническую эффективность этого метода лечения [39–41]. Красный плоский лишай представляет собой клеточно-опосредованное аутоиммунное заболевание, в патогенезе которого активно участвуют Th1-клетки. Важная роль при этом отводится иммунным факторам, в частности разрушению аутореактивными Т-клетками базальных кератиноцитов.



В результате применения ЭКФ у рефрактерных больных нам удалось достичь полной клинической ремиссии в 65% случаях при распространенном типичном красном плоском лишае и улучшения в 35% случаев, лишь в одном случае положительного результата отмечено не было.

Было установлено, что в результате ЭКФ у больных подострым типичным красным плоским лишаем происходили изменения, характеризующиеся восстановлением естественных механизмов иммунного ответа, а именно снижением экспрессии интегриновой молекулы CD11b на аутореактивных цитотоксических Т-лимфоцитах, что затрудняло возможность их трансэндотелиальной миграции. При хронической форме наблюдалось как уменьшение количества естественных киллерных клеток (CD3⁺CD16⁺CD56⁺), так и их активация за счет снижения экспрессии молекул HLA-DR [39].

Очевидно, что благоприятный эффект, сопровождающийся уменьшением экспрессии интегриновых молекул адгезии и снижением аутореактивности клеток адоптивной и врожденной иммунной системы, обусловлен уменьшением влияния на них провоспалительных цитокинов. Из этого можно сделать вывод, что иммуномодулирующее действие ЭКФ при аутоиммунной патологии обеспечивается нормализацией соотношения между Th1/Th2-клетками и синтезируемыми ими цитокинами. Полученные данные косвенно свидетельствуют об активации механизмов периферической иммунологической толерантности к собственным антигенным эпитопам.

В иммуногенезе хронической аллергической реакции при атопическом дерматите (АтД) основная роль также отводится дисбалансу соотношения Th1/Th2, но только в сторону увеличения количества Th2-клеток. При атопии CD4⁺ Т-клетки детерминированы экспрессией рецептора CCR4⁺ и под воздействием сигналов от аллергенов поляризуются в Th2-клетки, смещая равновесие между Th1/Th2 в сторону преобладания Th2-клеток, обеспечивающих гуморальный иммунный ответ.

При применении ЭКФ в лечении рефрактерных пациентов с АтД также был достигнут клинический эффект, который выражался в значительном уменьшении площади поражения кожи с восстановлением баланса между Th1/Th2-клетками [42–44]. U. Koppelhus и соавт. (2014) при проведении рандомизированного сравнительного исследования эффективности ЭКФ и циклоспорина А (CsA) у больных АтД пришли к заключению, что «общая глобальная оценка» была значительно лучше у пациентов, которым

проводили ЭКФ по сравнению с лечением только CsA. Таким образом, авторы делают вывод о том, что ЭКФ можно признать альтернативой лечения у пациентов с тяжелым АтД, не переносящих или рефрактерных к обычным иммунодепрессантам [45].

При изучении клинической эффективности ЭКФ при АтД мы обратили внимание на повышенную экспрессию интегриновой (CD11b) молекулы адгезии на CD4⁺ Т-лимфоцитах, которая обеспечивает возможность перемещения этих клеток через сосудистый эндотелий и дальнейшего взаимодействия с кератиноцитами [46]. Такой исход возможен благодаря присутствию на CD4⁺ Т-лимфоцитах иммуноглобулиновой (CD50) молекулы межклеточной адгезии и соответствующего лиганда на кератиноцитах. Учитывая, что CD4⁺ Т-лимфоциты относятся преимущественно к Th2-клеткам, в результате синтеза цитокинов с гуморальной направленностью происходит активация В-лимфоцитов с трансформацией их в плазматические клетки и продукцией ими IgE и IgG1. Все это сопровождается клиническими проявлениями в виде симптоматики, свойственной АтД.

После проведения ЭКФ нами была отмечена потеря интегриновой и иммуноглобулиновой молекул адгезии на CD4⁺ Т-клетках. Это событие указывало на затруднение трансэндотелиальной миграции активированных CD4⁺ Т-лимфоцитов и взаимодействия с клетками-мишенями. Данное наблюдение коррелировало со снижением иммуновоспалительного процесса в коже и позволило нам предположить, что в основе иммуномодулирующего действия ЭКФ лежит восстановление рецепторно-лигандных взаимоотношений между иммунокомпетентными клетками и клетками-мишенями – кератиноцитами.

Исходя из анализа литературы и данных собственного исследования влияния ЭКФ на клетки иммунной системы, принимающие участие в аутоиммунных процессах и атопии, можно сделать вывод о том, что в результате ЭКФ происходит сдвиг иммунного ответа, который восстанавливает дисбаланс Th1/Th2 вне зависимости от исходного соотношения между этими клетками. Кажется очевидным, что выравнивание исходного дисбаланса служит следствием интерференции индуцирующих и ингибирующих сигнальных молекул, а также хемокинов, возможно, на уровне их трансляции или транскрипции, и приводит к восстановлению межклеточного взаимодействия в фазе праймирования и в эффекторной фазе. Для окончательного подтверждения

этой гипотезы необходимо проведение молекулярных иммуногенетических исследований. Многие авторы также характеризуют действие ЭКФ как иммунорегуляторное и поэтому считают его эффективным модификатором биологического ответа [47].

Таким образом, данные международного опыта и результаты собственных исследований позволяют рекомендовать ЭКФ при тяжелых и резистентных формах аутоиммунных заболеваний и атопии для широкого применения в клинической практике.

Экстракорпоральный фотоферез при Т-клеточных лимфомах кожи

ТЛК представляют собой группу лимфопролиферативных заболеваний, характеризующихся неконтролируемым ростом клона злокачественных эпидермотропных Т-клеток [48]. Грибовидный микоз и синдром Сезари – наиболее распространенные варианты ТЛК. Синдром Сезари с диффузной эритродермией и наличием клональных злокачественных Т-клеток в крови рассматривается как лейкоэмический вариант ТЛК [49]. При данном синдроме появляются атипичные мононуклеарные клетки с мозговидным ядром (клетки Сезари), которые можно обнаружить в коже, периферической крови и лимфатических узлах. Синдром Сезари обычно имеет плохой прогноз с 5-летней выживаемостью в среднем 24% [50, 51]. В патогенезе ТЛК важную роль играют хроническое воспаление, иммуносупрессия и нарушение процессов апоптоза злокачественных клеток. Блокада FAS/FAS-лигандной сигнализации служит ранней причиной того, что в злокачественных Т-клетках не запускаются процессы запрограммированной клеточной гибели, что и обуславливает кумуляцию злокачественных клеток в коже [52].

Грибовидный микоз часто напоминает экзему или псориаз в начальной фазе, но характеризуется клональной экспансией Т-клеток. Пациенты часто страдают от зудящих бляшек, однако при прогрессировании заболевания могут появиться узловые образования и опухоли. На начальных этапах заболевания применяют местное лечение. При прогрессировании проводят иммуносупрессивное лечение, химиотерапию.

Первое исследование с использованием ЭКФ показало его высокую клиническую эффективность. Частичный ответ был получен у 55,7% больных, а полная ремиссия – у 17,6% [1]. Наиболее благоприятный клинический

результат лечения отмечен у больных с наименьшим количеством клеток Сезари и низким коэффициентом CD4/CD8. В некоторых случаях, при более тяжелом течении кожного процесса, рекомендуется сочетание ЭКФ с иммуносупрессивным лечением [53, 54].

Ранние исследования объясняли терапевтический эффект ЭКФ индукцией апоптоза в опухолевых лимфоидных клетках [55, 56]. После приема фотосенсибилизатора 8-МОП его молекулы проникают в клетки, находящиеся на стадии митотического деления (опухолевые лимфоциты), и интеркалируют между тиминовыми основаниями двойной спирали ДНК за счет высокой avidности к ним. Под действием УФО-А (λ – 320–400 нм) молекулы 8-МОП приобретают активное состояние, характеризующееся прочной связью с тиминовыми основаниями, торпедируя дальнейший процесс репликации ДНК. Это служит сигналом для запуска каскада биохимических процессов, заканчивающихся апоптозом опухолевых клеток [57].

В то же время в результате воздействия на моноциты УФО-А и/или контакта с поверхностью экстракорпорального контура они подвергаются активации и трансформируются в ранние ДК, способные к фагоцитозу опухолевых лимфоидных клеток с индуцированными в них процессами апоптоза [58]. Ранние ДК экспрессируют на своей поверхности характерные маркеры (CD83, X-11, Alpha-V, Beta-V, CD1a) [59]. В результате фагоцитоза и пиноцитоза с последующим процессингом белковых молекул формируется комплекс, включающий антигенный эпитоп и молекулу главного комплекса гистосовместимости, располагающийся на мембране ДК для последующей презентации его Т-клеточному рецептору на непраймированных Т-лимфоцитах. Зрелая антигенпрезентирующая ДК характеризуется также экспрессией на своей поверхности коактивационных маркеров класса B7 (CD80 и CD86), обеспечивающих реализацию второго коактивационного сигнального пути активации Т-клеток. Эти два сигнала в присутствии ИЛ-2 обеспечивают процесс праймирования наивных Т-лимфоцитов в лимфатических узлах с индукцией клона специфических противоопухолевых цитотоксических лимфоцитов. При этом необходимо помнить, что коактивационные маркеры класса B7 (CD80 и CD86) на ДК являются лигандом по меньшей мере двух рецепторов на непраймированных Т-лимфоцитах с противоположным результирующим действием. Через взаимодействие с молекулой CD28 реализуются процессы активации,



а через молекулу CTLA-4 (CD152) (цитотоксический лимфоцит-ассоциированный антиген-4) – процессы негативной активации, то есть ингибирование амплитуды активации. Таким образом, находясь в постоянном конфликте, они обеспечивают необходимую выраженность иммунного ответа, создавая тем самым условия для иммунного гомеостаза. При этом если активационный сигнал поддерживается высоким уровнем экспрессии молекулы CD28, то ингибирующий – повышенной в десятки раз авидностью молекулы CTLA-4 к их общему лиганду (CD80 и CD86). Исходя из этого следует, что ключевым регулятором активности иммунного ответа являются коактивационная молекула CD28 и ее лиганд на ДК – молекулы CD80 и CD86, обеспечивающие второй сигнальный путь активации Т-клеток. Существуют также дополнительные (акцессорные) молекулы, осуществляющие контроль и реализацию иммунного ответа, но этот анализ требует отдельного обзорного исследования.

Ранее нами было показано, что больные ТЛК характеризуются низкой экспрессией молекулы CD86 на ДК [60, 61]. Было сделано предположение, что отсутствие экспрессии данной молекулы на ДК обусловлено ее взаимодействием с противовоспалительными (толерогенными) цитокинами ИЛ-10 и трансформирующим фактором роста бета (TGF-β), вырабатываемыми опухолевыми Th2-клетками, которые обладают высокой авидностью к молекулам этого класса. В результате происходит блокирование как коактивационного, так и коингибирующего сигналов. В отсутствие обоих дополнительных сигналов в микроокружении толерогенных цитокинов происходит патологическая лимфопрлиферация клона Th2-клеток с анергией к презентруемому антигену. В отсутствие ИЛ-2 (продукт Th1-клеток), обладающего не только паракринным, но и аутокринным действием, торпидируется возможность окончательной активации специфических противоопухолевых цитотоксических Т-лимфоцитов, а Th2-клетки не в состоянии пройти стадии дифференцировки и активации, но сохраняют при этом пролиферативный потенциал. Все это отражается на клинических особенностях проявления заболевания, которое характеризуется благоприятным течением несколько лет, постепенно прогрессируя в лимфому высокой степени злокачественности [62].

В последние годы появились сообщения, свидетельствующие о том, что опухолевым клоном при ТЛК могут быть Tregs-клетки. Так, A.C. Knol и соавт. (2010) показали, что больные ТЛК

характеризуются повышенным по сравнению со здоровыми донорами количеством циркулирующих Tregs-клеток, имеющих фенотип CD4⁺/CD25^{high}/FoxP3⁺ [63]. J.B. Heid и соавт. (2009) представили убедительные доказательства того, что злокачественными Т-клетками в подгруппе больных с синдромом Сезари являются Tregs-клетки [64]. Эти клетки реализуют периферическую иммунологическую толерантность путем супрессии иммунного ответа преимущественно тех клеток, которые избежали положительной селекции в тимусе. Ингибирование активационного сигнала осуществляется благодаря продукции ими цитокинов TGF-β, ИЛ-10, IFN-γ, ИЛ-35, а также прямому взаимодействию с молекулой CTLA-4, которая представлена на ее мембране. Кроме того, как цитокины, так и мембранный рецептор обладают высокой авидностью к своим лигандам на антигенпрезентирующих ДК. Взаимодействуя со своим лигандом – маркерами CD80 и CD86 – они способны блокировать функцию коактивации Т-клеток, подавляя тем самым иммунный ответ [65].

При исследовании эффективности ЭКФ и его модификации – метода трансиммунизации – при лечении 66 больных ТЛК нами был получен клинический эффект различной степени выраженности у всех больных. Диагноз был верифицирован на основании гистологических и иммуногистохимических исследований. ЭКФ проводили по стандартной методике с добавлением 20-часового инкубационного периода после УФО-А воздействия на выделенные мононуклеарные клетки. Процедуру выполняли через 1–2 дня, на курс 4 сеанса. Курс лечения проводили повторно через 1–3 месяца. Эффективность оценивали через 6 месяцев после начала лечения. У большей части пациентов на момент обследования была выявлена классическая форма грибовидного микоза, 45% больных имели инфильтративно-бляшечную и эритематозно-сквамозную стадию, 50% – эритродермическую стадию, у 3 пациентов был диагностирован синдром Сезари. В результате лечения клиническая ремиссия была достигнута у 25% больных, значительное улучшение – у 35% и улучшение – у 40% больных. Наилучшие результаты лечения достигнуты у больных с эритродермией.

В процессе курса ЭКФ нами было отмечено существенное возрастание количества зрелых, функционально активных ДК, имеющих фенотип CD14⁻/CD36⁺/CD1a⁺/CD83⁺/CD86⁺. Полученные данные позволяют считать, что под воздействием ЭКФ в отсутствие растворимых противовоспалительных цитокинов во время инкубационного

периода *ex vivo* создаются благоприятные условия для полноценного созревания иммуногенных ДК, о чем свидетельствует высокая экспрессия на них маркера коактивации Т-клеточного рецептора CD86. Перенос в последующем этих клеток в кровеносное русло больного приводит к снижению относительного количества CD4⁺ Т-лимфоцитов и повышению цитотоксических CD8⁺ клеток. В дальнейшем при уменьшении опухолевой массы происходит нарастание зрелых иммуногенных ДК *in vivo* и снижение уровня нефункциональных неиммуногенных ДК. Учитывая динамику результатов иммунологического обследования и координируя их с клиническими результатами, можно предположить, что под влиянием данной процедуры происходит стимуляция непраймированных CD8⁺ Т-лимфоцитов с дифференцировкой их в специфические противоопухолевые цитотоксические Т-лимфоциты, способные индуцировать гранзимзависимый апоптоз опухолевых клеток.

Снижение в периферической крови CD4⁺ Т-лимфоцитов, косвенно указывающее на уменьшение опухолевого пула, подтверждает данное предположение и может говорить о формировании специфического протективного иммунного ответа, направленного на цитолиз опухолевых клеток.

Существенное значение в патогенезе ТЛК играют также молекулы межклеточной адгезии [66–69]. Многочисленные интегрины как ключевые молекулы адгезии участвуют в трансэндотелиальной миграции и диапедезе Т-клеток [70]. В дальнейшем они иницируют сигнализацию и участвуют в формировании «иммунологических синапсов» между Т-клетками и антигенпрезентирующими клетками [71].

При изучении экспрессии интегриновых и селектиновой молекул адгезии мы обнаружили, что больные ТЛК характеризовались высоким уровнем присутствия интегриновых молекул адгезии LFA-1 (CD18) и MAC-1 (CD11b/CD18) на всех лимфоцитах периферической крови, то есть имело место повышение их функциональной активности. Экспрессия селектиновой молекулы адгезии (CD62L) на CD4⁺ Т-лимфоцитах, напротив, была крайне незначительна. Известно, что эта молекула кроме участия в трансэндотелиальной миграции обеспечивает активацию второго сигнального пути. Потеря L-селектиновой молекулы адгезии с поверхности CD4⁺ Т-лимфоцитов также может служить фактором негативной регуляции иммунного ответа на стадии праймирования наивных Т-лимфоцитов и расстройства клеточной кооперации при ТЛК [60]. После проведения курса ЭКФ

мы отметили снижение экспрессии интегриновых молекул адгезии на CD4⁺ Т-лимфоцитах, что указывало на затруднение трансэндотелиальной миграции этих клеток и инфильтрации ими кожи пациента. Возрастание экспрессии селектиновой молекулы адгезии на CD4⁺ Т-лимфоцитах после ЭКФ происходило достаточно быстро – уже после 2–3-й процедуры. Трудно определить механизм этого возрастания, но было показано, что оно способствовало межклеточному взаимодействию на стадии праймирования Т-клеток.

Таким образом, можно констатировать: ЭКФ имеет явные преимущества перед другими методами лечения ТЛК. В основе его терапевтического действия лежит не непосредственное подавление активности опухолевого клона с разрушением опухолевых клеток, что свойственно современным химиотерапевтическим иммуносупрессивным препаратам, таргетной или checkpoint иммунотерапии на основе моноклональных антител, а разблокирование второго коактивационного сигнального пути между молекулами класса B7 на антигенпрезентирующих клетках и коактивационной молекулой CD28 на непраймированных Т-лимфоцитах с последующим формированием протективного противоопухолевого иммунного ответа. Коррекция экспрессии интегриновых и селектиновой молекул адгезии также может играть существенную роль в восстановлении иммунного гомеостаза.

Заключение и практические рекомендации

Основываясь на анализе литературы и результатов наших собственных исследований, можно прийти к следующему выводу: механизм положительного действия ЭКФ при ТЛК обусловлен активацией апоптоза опухолевых клеток, разблокированием коактивационных рецепторов на антигенпрезентирующих ДК и выпуском ДК-специфических (активационных) цитокинов, участвующих в поляризации непраймированных Т-клеток по пути Th1 типа.

Тем не менее следует заметить, что этот механизм объясняет терапевтический эффект ЭКФ при ТЛК, но не механизм действия при аутоиммунной патологии, а также при трансплантации органов и тканей, где изначально отмечается сдвиг Th1/Th2 в сторону увеличения количества Th1-клеток с нарастанием провоспалительных цитокинов и снижением противовоспалительных.

При аутоиммунных заболеваниях и трансплантации органов и тканей ведущая роль в купировании аутоиммунной агрессии и реакции



отторжения после ЭКФ, напротив, принадлежит трансформации активированных (иммуногенных) миелоидных ДК в толерогенные [72]. В результате наших исследований было сделано предположение, согласно которому толерогенный иммунофенотип ДК приобретают в результате индукции экспрессии поверхностных иммуноглобулинподобных транскрипторов 3 и 4 (ILT-3 и ILT-4, CD56k и CD56n), что сопровождается синтезом ДК толерогенных цитокинов, в том числе ИЛ-12 и IFN- γ . В присутствии этих цитокинов происходит поляризация непраймированных CD4- Т-лимфоцитов по пути Th2.

Решающее значение в механизме действия ЭКФ при аутоиммунных заболеваниях имеют Tregs-клетки. Активация Т-клеток у больных, прошедших процедуру ЭКФ в присутствии поляризирующих цитокинов, синтезируемых фагоцитами и ДК, приводит к дифференцировке и пролиферации Tregs-клеток, играющих основную роль в восстановлении и поддержании толерантности на периферии путем делеции клона аутореактивных цитотоксических лимфоцитов при аутоиммунных состояниях и аллореактивных клеток при трансплантации органов и тканей.

Отсутствие специфичности ЭКФ при разного рода патологических процессах объясняется тем обстоятельством, что мишенью его действия могут служить нуклеиновые кислоты, в частности тимин и урацил. Как известно, молекула 8-МОП обладает высокой аффинностью к тимину и урацилу. Наиболее уязвимы эти нуклеотиды в периоде репликации ДНК (в процессе клеточного митоза) и транскрипции мРНК. Предположительно, в процессе транскрипции мРНК молекула 8-МОП интеркалирует между тимином со стороны информационной спирали ДНК и урацилом со стороны матричной РНК. Под воздействием УФО-А молекула 8-МОП активируется и вызывает химические изменения в функциональных группах нуклеиновых кислот, повреждая транскрипт соответствующего рецептора. Активированная молекула 8-МОП может влиять на пиримидиновые основания РНК только во время ее ускоренной транскрипции, когда процессы контроля транскрипции ослаблены. В дальнейшем, при формировании вторичной мРНК, сплайсинг интронов может пойти по альтернативному пути: сплайсингу могут быть подвергнуты те экзоны, которые кодируют трансмембранные и/или цитоплазматические домены данных рецепторов. В результате транслируется рецепторная молекула в растворимой форме (без трансмембранного и цитоплазматического доменов), которая, в свою

очередь, будет играть роль цитокина, взаимодействуя со своим лигандом, нарушая при этом процессы активации Т-клеток и уменьшая пролиферацию аутоагрессивных эффекторных клеток.

Все это способствует восстановлению иммунного гомеостаза со стороны процессов активации и ингибирования иммунокомпетентных клеток. Предварительные данные, касающиеся этого механизма действия, были получены нами при изучении процессов индукции иммунологической толерантности у реципиентов почечного трансплантата [73]. Однако в этом обзоре мы не касаемся значения и роли ЭКФ в трансплантологии – это тема для отдельного обсуждения.

Что касается практических рекомендаций, заметим: в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского разработка и клинические исследования ЭКФ ведутся более 20 лет. За это время была показана высокая клиническая эффективность данного метода не только при вышеуказанных заболеваниях, но и при ряде других: вульгарной пузырчатке [24], псориазе [74, 75], саркоме Капоши [76, 77], миастении [78], рассеянном склерозе [79], красной волчанке [80], при трансплантации трупной почки, с целью профилактики острого отторжения аллотрансплантата в раннем посттрансплантационном периоде [81–83]. Тем не менее данная методика все еще не находит широкого клинического применения в нашей стране. Очевидно, что в первую очередь это связано с недооценкой имеющихся фундаментальных знаний в области иммуногенеза опухолевых процессов и аутоиммунных заболеваний среди практических врачей. Метод ЭКФ – лечебная процедура, которая должна проводиться врачами трансфузиологами-гематологами, имеющими специальную подготовку, в тесном взаимодействии с профильными клиницистами. К сожалению, не всегда и не везде это возможно. Тем не менее исследования в этом направлении за рубежом и в нашем институте перешли от расширения показаний ЭКФ к изучению механизмов его действия на уровне представленности ключевых транскриптов рецепторных молекул и цитокинов, участвующих в формировании иммунного ответа [84]. Исследование факторов, участвующих в активации транскрипции мРНК с последующей трансляцией рецепторных белков, имеющих место в формировании aberrантных межклеточных взаимодействий, приводящих к разнообразным патологическим состояниям, позволит совершенствовать и модифицировать методы адоптивной клеточной иммунотерапии в дальнейших исследованиях.



Это даст возможность как прогнозировать эффективность лечения, так и персонализировать методологические подходы к процедуре и определять потребность в проведении ЭКФ

в отдаленном периоде. Наши рекомендации согласуются с направлением перспективных исследований авторов – основоположников метода ЭКФ [85].

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

А.В. Кильдюшевский – поиск и анализ литературы, обработка и интерпретация собственного материала, написание текста; В.А. Молочков – концепция и дизайн статьи, редактирование текста; Т.А. Митина – анализ литературы, написание текста; Я.Г. Мойсюк – сбор, анализ

и интерпретация данных литературы; А.В. Молочков – редактирование и утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Благодарности

Авторы выражают искреннюю благодарность сотрудникам дерматологического отделения ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (руководитель – проф. В.А. Молочков) О.В. Карзанову, Е.С. Якубовской, М.Г. Карташовой, Ю.В. Молочковой и Т.Е. Суховой за неоценимый вклад в практическое выполнение исследований, а также А.Я. Ольшанскому за помощь в проведении иммунологической части лабораторных исследований.

Литература

- Edelson R, Berger C, Gasparro F, Jegasothy B, Heald P, Wintroub B, Vonderheid E, Knobler R, Wolff K, Plewig G, et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. Preliminary results. *N Engl J Med.* 1987;316(6):297–303. doi: 10.1056/NEJM198702053160603.
- Scarlsbrick JJ, Taylor P, Holtick U, Makar Y, Douglas K, Berlin G, Juvonen E, Marshall S; Photopheresis Expert Group. U.K. consensus statement on the use of extracorporeal photopheresis for treatment of cutaneous T-cell lymphoma and chronic graft-versus-host disease. *Br J Dermatol.* 2008;158(4):659–78. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08415.x.
- Rook AH, Jegasothy BV, Heald P, Nahass GT, Ditre C, Witmer WK, Lazarus GS, Edelson RL. Extracorporeal photochemotherapy for drug-resistant pemphigus vulgaris. *Ann Intern Med.* 1990;112(4):303–5. doi: 10.7326/0003-4819-112-4-303.
- Saraceno R, Ruzzetti M, Lanti A, Marinacci M, Chimenti S. Therapeutic options in an immunocompromised patient with pemphigus vulgaris: potential interest of plasmapheresis and extracorporeal photochemotherapy. *Eur J Dermatol.* 2008;18(3):354–6. doi: 10.1684/ejd.2008.0415.
- Rook AH, Freundlich B, Jegasothy BV, Perez MI, Barr WG, Jimenez SA, Rietschel RL, Wintroub B, Kahaleh MB, Varga J, et al. Treatment of systemic sclerosis with extracorporeal photochemotherapy. Results of a multicenter trial. *Arch Dermatol.* 1992;128(3):337–46. doi: 10.1001/archderm.1992.01680130051005.
- Knobler RM, French LE, Kim Y, Bisaccia E, Graninger W, Nahavandi H, Strobl FJ, Keystone E, Mehlmauer M, Rook AH, Braverman I; Systemic Sclerosis Study Group. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of photopheresis in systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(5):793–9. doi: 10.1016/j.jaad.2005.11.1091.
- Menkes CJ, Andreu G, Heshmati F, Hilliquin P. Extracorporeal photochemotherapy. *Br J Rheumatol.* 1992;31(11):789–90. doi: 10.1093/rheumatology/31.11.789-a.
- Macheiner W, Jantschitsch C, Graninger W, Pálóczy K, Bálint G, Marschalkó M, Kainberger F, Breier F, Knobler RM. Sézary syndrome and seronegative polyarthritis: treatment with extracorporeal photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48(2):220–6. doi: 10.1067/mjd.2003.11.
- Reinisch W, Nahavandi H, Santella R, Zhang Y, Gasché C, Moser G, Waldhör T, Gangl A, Vogelsang H, Knobler R. Extracorporeal photochemotherapy in patients with steroid-dependent Crohn's disease: a prospective pilot study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15(9):1313–22. doi: 10.1046/j.1365-2036.2001.01054.x.
- Bisaccia E, Palangio M, Gonzalez J. Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of refractory Crohn's disease. *Transfus Apher Sci.* 2007;37(2):171–4. doi: 10.1016/j.transci.2007.08.001.
- Cavaletti G, Perseghin P, Dassi M, Cavarretta R, Frigo M, Caputo D, Stanzani L, Tagliabue E, Zoia C, Grimaldi M, Isella V, Rota S, Ferrarese C, Frattola L. Extracorporeal photochemotherapy: a safety and tolerability pilot study with preliminary efficacy results in refractory relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurol Sci.* 2006;27(1):24–32. doi: 10.1007/s10072-006-0561-7.
- Barr ML, Meiser BM, Eisen HJ, Roberts RF, Livi U, Dall'Amico R, Dorent R, Rogers JG, Radovancević B, Taylor DO, Jeevanandam V, Marboe CC. Photopheresis for the prevention of rejection in cardiac transplantation. *Photopheresis Transplantation Study Group.* *N Engl J Med.* 1998;339(24):1744–51. doi: 10.1056/NEJM199812103392404.
- Urbani L, Mazzoni A, Catalano G, De Simone P, Vanacore R, Pardi C, Bortoli M, Biancofiore G, Campani D, Perrone V, Mosca F, Scatena F, Filipponi F. The use of extracorporeal photopheresis for allograft rejection in liver transplant recipients. *Transplant Proc.* 2004;36(10):3068–70. doi: 10.1016/j.transproceed.2004.10.071.
- Marques MB, Tuncer HH. Photopheresis in solid organ transplant rejection. *J Clin Apher.* 2006;21(1):72–7. doi: 10.1002/jca.20089.
- Urbani L, Mazzoni A, Colombatto P, Bindi L, Biancofiore G, Tascini C, Menichetti F, Brunetto MR, Scatena F, Filipponi F. A novel immunosuppressive strategy combined with preemptive antiviral therapy improves the eighteen-month mortality in HCV recipients transplanted with aged livers. *Transplantation.* 2008;86(12):1666–71. doi: 10.1097/TP.0b013e31818fe505.
- Marques MB, Schwartz J. Update on extracorporeal photopheresis in heart and lung transplantation. *J Clin Apher.* 2011;26(3):146–51. doi: 10.1002/jca.20274.
- Greinix HT, Volc-Platzer B, Rabitsch W, Gmeinhart B, Guevara-Pineda C, Kalhs P, Krutmann J, Hönigsman H, Ciovia M, Knobler RM. Successful use of extracorporeal photochemotherapy in the treatment of severe acute and chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 1998;92(9):3098–104.
- Salvaneschi L, Perotti C, Zecca M, Bernuzzi S, Viarengo G, Giorgiani G, Del Fante C, Bergamaschi P, Maccario R, Pession A, Locatelli F. Extracorporeal photochemotherapy for treatment of acute and chronic GVHD in childhood. *Transfusion.* 2001;41(10):1299–305. doi: 10.1046/j.1537-2995.2001.41101299.x.



19. Foss FM, Gorgun G, Miller KB. Extracorporeal photopheresis in chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 2002;29(9): 719–25. doi: 10.1038/sj.bmt.1703529.
20. Dall'Amico R, Messina C. Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of graft-versus-host disease. *Ther Apher.* 2002;6(4):296–304. doi: 10.1046/j.1526-0968.2002.00448.x.
21. Jagasia M, Greinix H, Robin M, Das-Gupta E, Jacobs R, Savani BN, Engelhardt BG, Kassim A, Worel N, Knobler R, Russell N, Socie G. Extracorporeal photopheresis versus anticytokine therapy as a second-line treatment for steroid-refractory acute GVHD: a multicenter comparative analysis. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19(7):1129–33. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.04.018.
22. Hart JW, Shiue LH, Shpall EJ, Alousi AM. Extracorporeal photopheresis in the treatment of graft-versus-host disease: evidence and opinion. *Ther Adv Hematol.* 2013;4(5):320–34. doi: 10.1177/2040620713490316.
23. Pierelli L, Perseghin P, Marchetti M, Messina C, Perotti C, Mazzoni A, Bacigalupo A, Locatelli F, Carlier P, Bosi A; Società Italiana di Emaferesi and Manipolazione Cellulare (SIdEM); Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). Extracorporeal photopheresis for the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease in adults and children: best practice recommendations from an Italian Society of Hemapheresis and Cell Manipulation (SIdEM) and Italian Group for Bone Marrow Transplantation (GITMO) consensus process. *Transfusion.* 2013;53(10):2340–52. doi: 10.1111/trf.12059.
24. Кильдюшевский АВ, Молочков ВА, Карзанов ОВ. Динамика клеточного иммунитета в процессе экстракорпоральной фотохимиотерапии у больных истинной пузырчаткой. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2008;(4):71–6.
25. Peterseim UM, Küster W, Gebauer HJ, Meschig R, Plewig G. Cytogenetic effects during extracorporeal photopheresis treatment of two patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol Res.* 1991;283(2):81–5. doi: 10.1007/bf00371613.
26. Marshall SR. Technology insight: ECP for the treatment of GvHD – can we offer selective immune control without generalized immunosuppression? *Nat Clin Pract Oncol.* 2006;3(6): 302–14. doi: 10.1038/ncononc0511.
27. Cohen IR, Quintana FJ, Mimran A. Tregs in T cell vaccination: exploring the regulation of regulation. *J Clin Invest.* 2004;114(9):1227–32. doi: 10.1172/JCI23396.
28. Jiang H, Chess L. An integrated view of suppressor T cell subsets in immunoregulation. *J Clin Invest.* 2004;114(9):1198–208. doi: 10.1172/JCI23411.
29. Kumar V. Homeostatic control of immunity by TCR peptide-specific Tregs. *J Clin Invest.* 2004;114(9):1222–6. doi: 10.1172/JCI23166.
30. Молочков ВА, Молочков АВ, Кильдюшевский АВ, Фомина ОА. Новый иммунологический метод экстракорпоральной фотохимиотерапии при ограниченной склеродермии. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2015;18(3):13–6.
31. Фомина ОА, Молочков АВ, Кильдюшевский АВ. Клиническое значение экстракорпоральной фотохимиотерапии в комплексном лечении ограниченной склеродермии. *Альманах клинической медицины.* 2014;31:40–6. doi: 10.18786/2072-0505-2014-31-40-46.
32. Кильдюшевский АВ, Молочков ВА, Молочков АВ, Фомина ОА. Роль экстракорпоральной фотохимиотерапии в индукции ингибирующих механизмов иммунного ответа при ограниченной склеродермии. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2015;18(4):29–34.
33. Hannani D. Extracorporeal Photopheresis: Tolerogenic or Immunogenic Cell Death? Beyond Current Dogma. *Front Immunol.* 2015;6:349. doi: 10.3389/fimmu.2015.00349.
34. Neustadter JH, Samarin F, Carlson KR, Girardi M. Extracorporeal photochemotherapy for generalized deep morphea. *Arch Dermatol.* 2009;145(2):127–30. doi: 10.1001/archdermatol.2008.547.
35. Pileri A, Raone B, Raboni R, Giudice V, Patrizi A. Generalized morphea successfully treated with extracorporeal photochemotherapy (ECP). *Dermatol Online J.* 2014;20(1):21258.
36. Papp G, Horvath IF, Barath S, Gyimesi E, Vegh J, Szodoray P, Zeher M. Immunomodulatory effects of extracorporeal photochemotherapy in systemic sclerosis. *Clin Immunol.* 2012;142(2): 150–9. doi: 10.1016/j.clim.2011.09.014.
37. Reich S, Gambichler T, Altmeyer P, Kreuter A. Extracorporeal photopheresis in systemic sclerosis: effects on organ involvement? *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(2):348–9. doi: 10.1016/j.jaad.2006.08.043.
38. Молочков ВА, Кильдюшевский АВ, Карзанов ОВ, Молочков АВ, Ермилова АИ. Фотоферез при склеродермии с признаками системности. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2002;(5):4–9.
39. Кильдюшевский АВ, Караулов АВ, Молочкова ЮВ. Клинико-иммунологическая эффективность экстракорпоральной фотохимиотерапии красного плоского лишая. *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* 2014;(3):14–20.
40. Молочков АВ, Кильдюшевский АВ, Молочкова ЮВ. Экстракорпоральная фотохимиотерапия типичного и атипичного красного плоского лишая. *Альманах клинической медицины.* 2016;44(2):213–20. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-2-213-220.
41. Молочков ВА, Молочкова ЮВ, Кильдюшевский АВ, Перламуртов ЮН, Глазков АА. Фотоферез – высокоэффективный метод лечения атипичного красного плоского лишая. *Вестник последипломного медицинского образования.* 2017;(3):22–9.
42. Sand M, Bechara FG, Sand D, Radenhausen M, Tomi NS, Altmeyer P, Hoffmann K. Extracorporeal photopheresis as a treatment for patients with severe, refractory atopic dermatitis. *Dermatology.* 2007;215(2):134–8. doi: 10.1159/000104265.
43. Hjulter KP, Vestergaard C, Deleuran M. A retrospective study of six cases of severe recalcitrant atopic dermatitis treated with long-term extracorporeal photopheresis. *Acta Derm Venereol.* 2010;90(6):635–6. doi: 10.2340/00015555-0952.
44. Wolf P, Georgas D, Tomi NS, Schempp CM, Hoffmann K. Extracorporeal photochemotherapy as systemic monotherapy of severe, refractory atopic dermatitis: results from a prospective trial. *Photochem Photobiol Sci.* 2013;12(1): 174–81. doi: 10.1039/c2pp25203a.
45. Koppelhus U, Poulsen J, Grunnet N, Deleuran MS, Obitz E. Cyclosporine and Extracorporeal Photopheresis are Equipotent in Treating Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Cross-Over Study Comparing Two Efficient Treatment Modalities. *Front Med (Lausanne).* 2014;1:33. doi: 10.3389/fmed.2014.00033.
46. Кильдюшевский АВ, Молочков ВА, Карзанов ОВ, Закария Аль-бау. Динамика межклеточных взаимодействий у больных атопическим дерматитом в процессе экстракорпоральной фотохимиотерапии. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2007;(6):20–6.
47. Di Renzo M, Rubegni P, De Aloe G, Paulesu L, Pasqui AL, Andreassi L, Auteri A, Fimiani M. Extracorporeal photochemotherapy restores Th1/Th2 imbalance in patients with early stage cutaneous T-cell lymphoma. *Immunology.* 1997;92(1):99–103. doi: 10.1046/j.1365-2567.1997.00325.x.
48. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willems R, Kim Y, Knobler R, Zackheim H, Duvic M, Estrach T, Lamberg S, Wood G, Dummer R, Ranki A, Burg G, Heald P, Pittelkow M, Bernengo MG, Sterry W, Laroche L, Trautinger F, Whittaker S; ISCL/EORTC. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood.* 2007;110(6):1713–22. doi: 10.1182/blood-2007-03-055749.
49. Kirsch IR, Watanabe R, O'Malley JT, Williamson DW, Scott LL, Elco CP, Teague JE, Gehad A, Lowry EL, LeBoeuf NR, Krueger JG, Robins HS, Kupper TS, Clark RA. TCR sequencing facilitates diagnosis and identifies mature T cells as the cell of origin in CTCL. *Sci Transl Med.* 2015;7(308):308ra158. doi: 10.1126/scitranslmed.aaa9122.



50. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part I. Diagnosis: clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(2):205.e1–16; quiz 221–2. doi: 10.1016/j.jaad.2013.07.049.
51. Quagliano P, Knobler R, Fierro MT, Savoia P, Marra E, Fava P, Bernengo MG. Extracorporeal photopheresis for the treatment of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: a single center clinical experience with long-term follow-up data and a brief overview of the literature. *Int J Dermatol.* 2013;52(11):1308–18. doi: 10.1111/ijd.12121.
52. Ni X, Zhang C, Talpur R, Duvic M. Resistance to activation-induced cell death and bystander cytotoxicity via the Fas/Fas ligand pathway are implicated in the pathogenesis of cutaneous T cell lymphomas. *J Invest Dermatol.* 2005;124(4):741–50. doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23657.x.
53. Zic JA. The treatment of cutaneous T-cell lymphoma with photopheresis. *Dermatol Ther.* 2003;16(4):337–46. doi: 10.1111/j.1396-0296.2003.01646.x.
54. Alfred A, Taylor PC, Dignan F, El-Ghariani K, Griffin J, Gennery AR, Bonney D, Das-Gupta E, Lawson S, Malladi RK, Douglas KW, Maher T, Guest J, Hartlett L, Fisher AJ, Child F, Scarisbrick JJ. The role of extracorporeal photopheresis in the management of cutaneous T-cell lymphoma, graft-versus-host disease and organ transplant rejection: a consensus statement update from the UK Photopheresis Society. *Br J Haematol.* 2017;177(2):287–310. doi: 10.1111/bjh.14537.
55. Bladon J, Taylor PC. Extracorporeal photopheresis induces apoptosis in the lymphocytes of cutaneous T-cell lymphoma and graft-versus-host disease patients. *Br J Haematol.* 1999;107(4):707–11. doi: 10.1046/j.1365-2141.1999.01773.x.
56. Gerber A, Bohne M, Rasch J, Struy H, Ansoerge S, Gollnick H. Investigation of annexin V binding to lymphocytes after extracorporeal photoimmunotherapy as an early marker of apoptosis. *Dermatology.* 2000;201(2):111–7. doi: 10.1159/000018472.
57. Wolnicka-Glubisz A, Fraczek J, Skrzeczynska-Moncznik J, Friedlein G, Mikolajczyk T, Sarna T, Pryjma J. Effect of UVA and 8-methoxypsoralen, 4, 6, 4'-trimethylangelicin or chlorpromazine on apoptosis of lymphocytes and their recognition by monocytes. *J Physiol Pharmacol.* 2010;61(1):107–14.
58. Legitimo A, Consolini R, Failli A, Fabiano S, Bencivelli W, Scatena F, Mosca F. In vitro treatment of monocytes with 8-methoxypsoralen and ultraviolet A light induces dendritic cells with a tolerogenic phenotype. *Clin Exp Immunol.* 2007;148(3):564–72. doi: 10.1111/j.1365-2249.2007.03372.x.
59. Berger CL, Hanlon D, Kanada D, Girardi M, Edelson RL. Transimmunization, a novel approach for tumor immunotherapy. *Transfus Apher Sci.* 2002;26(3):205–16. doi: 10.1016/S1473-0502(02)00014-9.
60. Кильдюшевский АВ, Ольшанский АЯ, Молочков АВ, Молочков ВА, Гордиевская МС, Аникина ЮА, Мазус АИ. Трансимунизация – новый тренд иммунотерапии Т-клеточных лимфом кожи на основе экстракорпоральной фотопереза. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2010;(1):4–10.
61. Кильдюшевский АВ, Молочков ВА, Ольшанский АЯ, Молочков АВ, Фомин АМ, Гордиевская МС, Карзанов ОВ, Петренко ЕВ. Адаптивная иммунотерапия Т-клеточных лимфом кожи на основе экстракорпоральной фотопереза. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2010;(1):4–10.
62. Молочков АВ, Ковригина АМ, Кильдюшевский АВ, Караулов АВ. Лимфома кожи. М.: Бином; 2012. 184 с.
63. Knol AC, Quéreux G, Brocard A, Ballanger F, Khammari A, Nguyen JM, Dréno B. Absence of modulation of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in CTCL patients treated with bexarotene. *Exp Dermatol.* 2010;19(8):e95–102. doi: 10.1111/j.1600-0625.2009.00993.x.
64. Heid JB, Schmidt A, Oberle N, Goerdts S, Krammer PH, Suri-Payer E, Klemke CD. FOXP3⁺CD25⁺ tumor cells with regulatory function in Sézary syndrome. *J Invest Dermatol.* 2009;129(12):2875–85. doi: 10.1038/jid.2009.175.
65. Tang Q, Bluestone JA. The Foxp3⁺ regulatory T cell: a jack of all trades, master of regulation. *Nat Immunol.* 2008;9(3):239–44. doi: 10.1038/ni1572.
66. Yamaguchi T, Ohshima K, Tsuchiya T, Suehiji H, Karube K, Nakayama J, Suzumiya J, Yoshino T, Kikuchi M. The comparison of expression of cutaneous lymphocyte-associated antigen (CLA), and Th1- and Th2-associated antigens in mycosis fungoides and cutaneous lesions of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Eur J Dermatol.* 2003;13(6):553–9.
67. Kallinich T, Mucche JM, Qin S, Sterry W, Audring H, Kroczeck RA. Chemokine receptor expression on neoplastic and reactive T cells in the skin at different stages of mycosis fungoides. *J Invest Dermatol.* 2003;121(5):1045–52. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12555.x.
68. Savvateeva MV, Savina MI, Markusheva LI, Samsonov VA. Relative content of cytokines in different tissues in mycosis fungoides. *Bull Exp Biol Med.* 2002;134(2):175–6. doi: 10.1023/a:1021148601424.
69. Takahashi N, Sugaya M, Suga H, Oka T, Kawaguchi M, Miyagaki T, Fujita H, Sato S. Thymic Stromal Chemokine TSLP Acts through Th2 Cytokine Production to Induce Cutaneous T-cell Lymphoma. *Cancer Res.* 2016;76(21):6241–52. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-0992.
70. Wang L, Ni X, Covington KR, Yang BY, Shiu J, Zhang X, Xi L, Meng Q, Langridge T, Drummond J, Donehower LA, Doddapaneni H, Muzny DM, Gibbs RA, Wheeler DA, Duvic M. Genomic profiling of Sézary syndrome identifies alterations of key T cell signaling and differentiation genes. *Nat Genet.* 2015;47(12):1426–34. doi: 10.1038/ng.3444.
71. Abbas A, Lichtman AH, Pillai S. *Cellular and Molecular Immunology*. 6th ed. Saunders; 2007. 572 p.
72. Gorgun G, Miller KB, Foss FM. Immunologic mechanisms of extracorporeal photochemotherapy in chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 2002;100(3):941–7. doi: 10.1182/blood-2002-01-0068.
73. Федулкина ВА, Кофиади ИА, Ватазин АВ, Кильдюшевский АВ, Чуксина ЮЮ, Зулькарнаев АВ. Разработка метода оценки уровня экспрессии генов, ответственных за активацию и ингибирование Т-клеточного ответа у реципиентов почечного трансплантата при проведении экстракорпоральной фотохимиотерапии. Клиническая лабораторная диагностика. 2018;63(3):173–8.
74. Кильдюшевский АВ, Ермилова АИ. Экстракорпоральная фотохимиотерапия в комплексном лечении псориаза. Альманах клинической медицины. 2006;9:183–6.
75. Якубовская ЕС, Молочков ВА, Кильдюшевский АВ, Карзанов ОВ. Экстракорпоральная фотохимиотерапия при псориазе и псориатическом артрите. Альманах клинической медицины. 2016;44(1):18–27. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-1-18-27.
76. Молочков ВА, Молочков АВ, Кильдюшевский АВ, Малиновская ВВ, Карташова МГ. Комплексное лечение идиопатического типа саркомы Капоши фотоперезом и интерфероном. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2008;(1):6–11.
77. Карташова МГ, Кильдюшевский АВ, Молочков АВ. Иммунотерапевтический метод лечения больных саркомой Капоши. Альманах клинической медицины. 2014;34:71–7. doi: 10.18786/2072-0505-2014-34-71-77.
78. Сидорова ОП, Кильдюшевский АВ, Котов СВ, Неретин ВЯ, Оспельникова ТП. Экстракорпоральное ультрафиолетовое облучение лимфоцитов крови – новый метод лечения миастении. Альманах клинической медицины. 2005;8(3):136–43.
79. Котов СВ, Кильдюшевский АВ, Сидорова ОП, Бородин АВ. Динамика уровня мононуклеаров периферической крови у больных рассеянным склерозом при проведении трансиммунизации. Практическая медицина. 2018;16(10):70–4. doi: 10.32000/2072-1757-2018-10-70-74.
80. Молочков АВ, Кильдюшевский АВ, Карзанов ОВ, Багапш ЛС. Клиническая эффективность экстракорпоральной фотохимиотерапии при красной волчанке. Альманах



- клинической медицины. 2014;34:15–9. doi: 10.18786/2072-0505-2014-34-15-19.
81. Федулкина ВА, Ватазин АВ, Кильдюшевский АВ, Ольшанский АЯ, Фаенко АП. Значение экстракорпоральной фотохимиотерапии в ингибировании процессов отторжения почечного трансплантата. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2016;18(2): 46–55. doi: 10.15825/1995-1191-2016-2-46-55.
82. Ватазин АВ, Кильдюшевский АВ, Федулкина ВА, Фаенко АП. Механизмы отторжения почечного аллотрансплантата и иммунологическая толерантность. Нефрология. 2016;20(6):33–41.
83. Федулкина ВА, Ватазин АВ, Кильдюшевский АВ, Столяревич ЕС, Круглов ЕЕ, Кантария РО. Протокольная биопсия почечного аллотрансплантата как критерий эффективности экстракорпоральной фотохимиотерапии. Нефрология. 2016;20(6):57–66.
84. Ying Z, Shiue L, Park K, Kollet J, Bijani P, Goswami M, Duvic M, Ni X. Correction: Blood transcriptional profiling reveals IL-1 and integrin signaling pathways associated with clinical response to extracorporeal photopheresis in patients with leukemic cutaneous T-cell lymphoma. *Oncotarget*. 2019;10(52):5492. doi: 10.18632/oncotarget.27197.
85. Edelson R, Wu Y, Schneiderman J. American council on ECP (ACE): why now? *J Clin Apher*. 2018;33:464–8. doi: 10.1002/jca.21627.
1. Edelson R, Berger C, Gasparro F, Jegasothy B, Heald P, Wintroub B, Vonderheid E, Knobler R, Wolff K, Plewig G, et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. Preliminary results. *N Engl J Med*. 1987;316(6):297–303. doi: 10.1056/NEJM198702053160603.
2. Scarisbrick JJ, Taylor P, Holtick U, Makar Y, Douglas K, Berlin G, Juvonen E, Marshall S; Photopheresis Expert Group. U.K. consensus statement on the use of extracorporeal photopheresis for treatment of cutaneous T-cell lymphoma and chronic graft-versus-host disease. *Br J Dermatol*. 2008;158(4):659–78. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08415.x.
3. Rook AH, Jegasothy BV, Heald P, Nahass GT, Ditre C, Witmer WK, Lazarus GS, Edelson RL. Extracorporeal photochemotherapy for drug-resistant pemphigus vulgaris. *Ann Intern Med*. 1990;112(4):303–5. doi: 10.7326/0003-4819-112-4-303.
4. Saraceno R, Ruzzetti M, Lanti A, Marinacci M, Chimenti S. Therapeutic options in an immunocompromised patient with pemphigus vulgaris: potential interest of plasmapheresis and extracorporeal photochemotherapy. *Eur J Dermatol*. 2008;18(3):354–6. doi: 10.1684/ejd.2008.0415.
5. Rook AH, Freundlich B, Jegasothy BV, Perez MI, Barr WG, Jimenez SA, Rietschel RL, Wintroub B, Kahaleh MB, Varga J, et al. Treatment of systemic sclerosis with extracorporeal photochemotherapy. Results of a multicenter trial. *Arch Dermatol*. 1992;128(3):337–46. doi: 10.1001/archderm.1992.01680130051005.
6. Knobler RM, French LE, Kim Y, Bisaccia E, Graninger W, Nahavandi H, Strobl FJ, Keystone E, Mehlmauer M, Rook AH, Braverman I; Systemic Sclerosis Study Group. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of photopheresis in systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(5):793–9. doi: 10.1016/j.jaad.2005.11.1091.
7. Menkes CJ, Andreu G, Heshmati F, Hilliquin P. Extracorporeal photochemotherapy. *Br J Rheumatol*. 1992;31(11):789–90. doi: 10.1093/rheumatology/31.11.789-a.
8. Macheiner W, Jantschitsch C, Graninger W, Pálóczy K, Bálint G, Marschalkó M, Kainberger F, Breier F, Knobler RM. Sézary syndrome and seronegative polyarthritis: treatment with extracorporeal photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48(2):220–6. doi: 10.1067/mjd.2003.11.
9. Reinisch W, Nahavandi H, Santella R, Zhang Y, Gasché C, Moser G, Waldhör T, Gangl A, Vogelsang H, Knobler R. Extracorporeal photochemotherapy in patients with steroid-dependent Crohn's disease: a prospective pilot study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15(9):1313–22. doi: 10.1046/j.1365-2036.2001.01054.x.
10. Bisaccia E, Palangio M, Gonzalez J. Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of refractory Crohn's disease. *Transfus Apher Sci*. 2007;37(2):171–4. doi: 10.1016/j.transci.2007.08.001.
11. Cavaletti G, Perseghin P, Dassi M, Cavarretta R, Frigo M, Caputo D, Stanzani L, Tagliabue E, Zoia C, Grimaldi M, Isella V, Rota S, Ferrarese C, Frattola L. Extracorporeal photochemotherapy: a safety and tolerability pilot study with preliminary efficacy results in refractory relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2006;27(1):24–32. doi: 10.1007/s10072-006-0561-7.
12. Barr ML, Meiser BM, Eisen HJ, Roberts RF, Livi U, Dall'Amico R, Dorent R, Rogers JG, Radovancević B, Taylor DO, Jeevanandam V, Marboe CC. Photopheresis for the prevention of rejection in cardiac transplantation. Photopheresis Transplantation Study Group. *N Engl J Med*. 1998;339(24):1744–51. doi: 10.1056/NEJM199812103392404.
13. Urbani L, Mazzoni A, Catalano G, De Simone P, Vanacore R, Pardi C, Bortoli M, Biancofiore G, Campani D, Perrone V, Mosca F, Scatena F, Filipponi F. The use of extracorporeal photopheresis for allograft rejection in liver transplant recipients. *Transplant Proc*. 2004;36(10):3068–70. doi: 10.1016/j.transproceed.2004.10.071.
14. Marques MB, Tuncer HH. Photopheresis in solid organ transplant rejection. *J Clin Apher*. 2006;21(1):72–7. doi: 10.1002/jca.20089.
15. Urbani L, Mazzoni A, Colombatto P, Bindi L, Biancofiore G, Tascini C, Menichetti F, Brunetto MR, Scatena F, Filipponi F. A novel immunosuppressive strategy combined with preemptive antiviral therapy improves the eighteen-month mortality in HCV recipients transplanted with aged livers. *Transplantation*. 2008;86(12):1666–71. doi: 10.1097/TP.0b013e-31818fe505.
16. Marques MB, Schwartz J. Update on extracorporeal photopheresis in heart and lung transplantation. *J Clin Apher*. 2011;26(3):146–51. doi: 10.1002/jca.20274.
17. Greinix HT, Volc-Platzer B, Rabitsch W, Gmeinhart B, Guevara-Pineda C, Kalhs P, Krutmann J, Hönigsmann H, Ciofica M, Knobler RM. Successful use of extracorporeal photochemotherapy in the treatment of severe acute and chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 1998;92(9):3098–104.
18. Salvaneschi L, Perotti C, Zecca M, Bernuzzi S, Viarengo G, Giorgiani G, Del Fante C, Bergamaschi P, Maccario R, Pession A, Locatelli F. Extracorporeal photochemotherapy for treatment of acute and chronic GVHD in childhood. *Transfusion*. 2001;41(10):1299–305. doi: 10.1046/j.1537-2995.2001.41101299.x.
19. Foss FM, Gorgun G, Miller KB. Extracorporeal photopheresis in chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*. 2002;29(9): 719–25. doi: 10.1038/sj.bmt.1703529.
20. Dall'Amico R, Messina C. Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of graft-versus-host disease. *Ther Apher*. 2002;6(4):296–304. doi: 10.1046/j.1526-0968.2002.00448.x.
21. Jagasia M, Greinix H, Robin M, Das-Gupta E, Jacobs R, Savani BN, Engelhardt BG, Kassim A, Worel N, Knobler R, Russell N, Socie G. Extracorporeal photopheresis versus anticytokine therapy as a second-line treatment for steroid-refractory acute GVHD: a multicenter comparative analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19(7):1129–33. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.04.018.
22. Hart JW, Shiue LH, Shpall EJ, Alousi AM. Extracorporeal photopheresis in the treatment of graft-versus-host disease: evidence and opinion. *Ther Adv Hematol*. 2013;4(5):320–34. doi: 10.1177/2040620713490316.



23. Pierelli L, Perseghin P, Marchetti M, Messina C, Perotti C, Mazzoni A, Bacigalupo A, Locatelli F, Carlier P, Bosi A; Società Italiana di Ematologia and Manipolazione Cellulare (SIdEM); Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). Extracorporeal photopheresis for the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease in adults and children: best practice recommendations from an Italian Society of Hemapheresis and Cell Manipulation (SIdEM) and Italian Group for Bone Marrow Transplantation (GITMO) consensus process. *Transfusion*. 2013;53(10):2340–52. doi: 10.1111/trf.12059.
24. Kildyushevsky AV, Molochkov VA, Karzanov OV. Changes in cellular immunity during extracorporeal photochemotherapy in patients with true pemphigus. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2008;(4):71–6. Russian.
25. Peterseim UM, Küster W, Gebauer HJ, Meschig R, Plewig G. Cytogenetic effects during extracorporeal photopheresis treatment of two patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol Res*. 1991;283(2):81–5. doi: 10.1007/bf00371613.
26. Marshall SR. Technology insight: ECP for the treatment of GvHD – can we offer selective immune control without generalized immunosuppression? *Nat Clin Pract Oncol*. 2006;3(6):302–14. doi: 10.1038/ncponc0511.
27. Cohen IR, Quintana FJ, Mimran A. Tregs in T cell vaccination: exploring the regulation of regulation. *J Clin Invest*. 2004;114(9):1227–32. doi: 10.1172/JCI23396.
28. Jiang H, Chess L. An integrated view of suppressor T cell subsets in immunoregulation. *J Clin Invest*. 2004;114(9):1198–208. doi: 10.1172/JCI23411.
29. Kumar V. Homeostatic control of immunity by TCR peptide-specific Tregs. *J Clin Invest*. 2004;114(9):1222–6. doi: 10.1172/JCI23166.
30. Molochkov VA, Molochkov AV, Kildyushevsky AV, Fomina OA. A new immunobiological method of extracorporeal photochemotherapy for circumscribed scleroderma. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2015;18(3):13–6. Russian.
31. Fomina OA, Molochkov AV, Kil'dyushevsky AV. Clinical significance of extracorporeal photochemotherapy in complex treatment of localized scleroderma. *Almanac of Clinical Medicine*. 2014;31:40–6. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2014-31-40-46.
32. Kildyushevsky AV, Molochkov VA, Molochkov AV, Fomina OA. Role of extracorporeal photochemotherapy in induction of the inhibitory mechanisms of immune response regulation in local scleroderma. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2015;18(4):29–34. Russian.
33. Hannani D. Extracorporeal Photopheresis: Tolerogenic or Immunogenic Cell Death? Beyond Current Dogma. *Front Immunol*. 2015;6:349. doi: 10.3389/fimmu.2015.00349.
34. Neustadter JH, Samarin F, Carlson KR, Girardi M. Extracorporeal photochemotherapy for generalized deep morphea. *Arch Dermatol*. 2009;145(2):127–30. doi: 10.1001/archdermatol.2008.547.
35. Pileri A, Raone B, Raboni R, Giudice V, Patrizi A. Generalized morphea successfully treated with extracorporeal photochemotherapy (ECP). *Dermatol Online J*. 2014;20(1):21258.
36. Papp G, Horvath IF, Barath S, Gyimesi E, Vegh J, Szodoray P, Zeher M. Immunomodulatory effects of extracorporeal photochemotherapy in systemic sclerosis. *Clin Immunol*. 2012;142(2):150–9. doi: 10.1016/j.clim.2011.09.014.
37. Reich S, Gambichler T, Altmeyer P, Kreuter A. Extracorporeal photopheresis in systemic sclerosis: effects on organ involvement? *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(2):348–9. doi: 10.1016/j.jaad.2006.08.043.
38. Molochkov VA, Kildyushevsky AV, Karzanov OV, Molochkov AV, Emilova AI. Photopheresis in scleroderma with indications of consistency. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2002;(5):4–9. Russian.
39. Kil'dyushevskij AV, Karaulov AV, Molochkova YuV. Clinical and immunological efficiency of extracorporeal photochemotherapy in lichen planus. *International Journal of Immunopathology, Allergology, Infectology*. 2014;(3):14–20. Russian.
40. Molochkov AV, Kil'dyushevskiy AV, Molochkova YuV. Extracorporeal photochemotherapy in the treatment of typical and atypical lichen planus rubrum. *Almanac of Clinical Medicine*. 2016;44(2):213–20. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-2-213-220.
41. Molochkov VA, Molochkova UV, Kildyushevsky AV, Perlamutrov UN, Hlazkov AA. Photopheresis is an effective method for the treatment of atypical lichen planus. *Journal of postgraduate medical education*. 2017;(3):22–9. Russian.
42. Sand M, Bechara FG, Sand D, Radenhausen M, Tomi NS, Altmeyer P, Hoffmann K. Extracorporeal photopheresis as a treatment for patients with severe, refractory atopic dermatitis. *Dermatology*. 2007;215(2):134–8. doi: 10.1159/000104265.
43. Hjulter KP, Vestergaard C, Deleuran M. A retrospective study of six cases of severe recalcitrant atopic dermatitis treated with long-term extracorporeal photopheresis. *Acta Derm Venereol*. 2010;90(6):635–6. doi: 10.2340/00015555-0952.
44. Wolf P, Georgas D, Tomi NS, Schempp CM, Hoffmann K. Extracorporeal photochemotherapy as systemic monotherapy of severe, refractory atopic dermatitis: results from a prospective trial. *Photochem Photobiol Sci*. 2013;12(1):174–81. doi: 10.1039/c2pp25203a.
45. Koppelhus U, Poulsen J, Grunnet N, Deleuran MS, Obitz E. Cyclosporine and Extracorporeal Photopheresis are Equipotent in Treating Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Cross-Over Study Comparing Two Efficient Treatment Modalities. *Front Med (Lausanne)*. 2014;1:33. doi: 10.3389/fmed.2014.00033.
46. Kildyushevsky AV, Molochkov VA, Karzanov OV, Zakaria Al-Bau. Changes in intercellular interactions in patients with atopic dermatitis during extracorporeal photochemotherapy. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2007;(6):20–6. Russian.
47. Di Renzo M, Rubegni P, De Aloe G, Paulesu L, Pasqui AL, Andreassi L, Auteri A, Fimiani M. Extracorporeal photochemotherapy restores Th1/Th2 imbalance in patients with early stage cutaneous T-cell lymphoma. *Immunology*. 1997;92(1):99–103. doi: 10.1046/j.1365-2567.1997.00325.x.
48. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willems R, Kim Y, Knobler R, Zackheim H, Duvic M, Estrach T, Lamberg S, Wood G, Dummer R, Ranki A, Burg G, Heald P, Pittelkow M, Bernengo MG, Sterry W, Laroche L, Trautinger F, Whitaker S; ISCL/EORTC. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*. 2007;110(6):1713–22. doi: 10.1182/blood-2007-03-055749.
49. Kirsch IR, Watanabe R, O'Malley JT, Williamson DW, Scott LL, Elco CP, Teague JE, Gehad A, Lowry EL, LeBoeuf NR, Krueger JG, Robbins HS, Kupper TS, Clark RA. TCR sequencing facilitates diagnosis and identifies mature T cells as the cell of origin in CTCL. *Sci Transl Med*. 2015;7(308):308ra158. doi: 10.1126/scitranslmed.aaa9122.
50. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part I. Diagnosis: clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(2):205.e1–16; quiz 221–2. doi: 10.1016/j.jaad.2013.07.049.
51. Quaglino P, Knobler R, Fierro MT, Savoia P, Marra E, Fava P, Bernengo MG. Extracorporeal photopheresis for the treatment of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: a single center clinical experience with long-term follow-up data and a brief overview of the literature. *Int J Dermatol*. 2013;52(11):1308–18. doi: 10.1111/ijd.12121.
52. Ni X, Zhang C, Talpur R, Duvic M. Resistance to activation-induced cell death and bystander cytotoxicity via the Fas/Fas ligand pathway are implicated in the pathogenesis of cutaneous T cell lymphomas. *J Invest Dermatol*. 2005;124(4):741–50. doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23657.x.
53. Zic JA. The treatment of cutaneous T-cell lymphoma with photopheresis. *Dermatol Ther*. 2003;16(4):337–46. doi: 10.1111/j.1396-0296.2003.01646.x.
54. Alfred A, Taylor PC, Dignan F, El-Ghariani K, Griffin J, Gennery AR, Bonney D, Das-Gupta E, Lawson S, Malladi RK, Douglas KW, Maher T, Guest J, Hartlett L, Fisher AJ, Child F, Scaris-



- brick JJ. The role of extracorporeal photopheresis in the management of cutaneous T-cell lymphoma, graft-versus-host disease and organ transplant rejection: a consensus statement update from the UK Photopheresis Society. *Br J Haematol.* 2017;177(2):287–310. doi: 10.1111/bjh.14537.
55. Bladon J, Taylor PC. Extracorporeal photopheresis induces apoptosis in the lymphocytes of cutaneous T-cell lymphoma and graft-versus-host disease patients. *Br J Haematol.* 1999;107(4):707–11. doi: 10.1046/j.1365-2141.1999.01773.x.
56. Gerber A, Bohne M, Rasch J, Struy H, Ansgorge S, Gollnick H. Investigation of annexin V binding to lymphocytes after extracorporeal photopheresis as an early marker of apoptosis. *Dermatology.* 2000;201(2):111–7. doi: 10.1159/000018472.
57. Wolnicka-Glubisz A, Fraczek J, Skrzeczynska-Moncznik J, Friedlein G, Mikolajczyk T, Sarna T, Pryjma J. Effect of UVA and 8-methoxypsoralen, 4, 6, 4'-trimethylangelicin or chlorpromazine on apoptosis of lymphocytes and their recognition by monocytes. *J Physiol Pharmacol.* 2010;61(1):107–14.
58. Legitimo A, Consolini R, Failli A, Fabiano S, Benicivelli W, Scatena F, Mosca F. In vitro treatment of monocytes with 8-methoxypsoralen and ultraviolet A light induces dendritic cells with a tolerogenic phenotype. *Clin Exp Immunol.* 2007;148(3):564–72. doi: 10.1111/j.1365-2249.2007.03372.x.
59. Berger CL, Hanlon D, Kanada D, Girardi M, Edelson RL. Transimmunization, a novel approach for tumor immunotherapy. *Transfus Apher Sci.* 2002;26(3):205–16. doi: 10.1016/S1473-0502(02)00014-9.
60. Kil'dyushevskiy AV, Ol'shanskiy AY, Molochkov AV, Molochkov VA, Gordievskaya MS, Anikina YuA, Mazus AI. Transimmunization – a new trend in immunotherapy of cutaneous T-cell lymphomas. *Novye meditsinskie tekhnologii. Novoe meditsinskoe oborudovanie.* 2008;(10):17–28. Russian.
61. Kil'dyushevskiy AV, Molochkov VA, Ol'shanskiy AY, Molochkov AV, Fomin AM, Gordievskaya MS, Karzanov OV, Petrenko EV. Adaptive immunotherapy of cutaneous T cell lymphoma on the basis of extracorporeal photopheresis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2010;(1):4–10. Russian.
62. Molochkov AV, Kovrigina AM, Kil'dyushevskiy AV, Karaulov AV. Cutaneous T cell lymphoma. Moscow: Binom; 2012. 184 p. Russian.
63. Knol AC, Quéreux G, Brocard A, Ballanger F, Khammari A, Nguyen JM, Dréno B. Absence of modulation of CD4⁺CD25 regulatory T cells in CTCL patients treated with bexarotene. *Exp Dermatol.* 2010;19(8):e95–102. doi: 10.1111/j.1600-0625.2009.00993.x.
64. Heid JB, Schmidt A, Oberle N, Goerd S, Kramer PH, Suri-Payer E, Klemke CD. FOXP3⁺CD25⁺ tumor cells with regulatory function in Sézary syndrome. *J Invest Dermatol.* 2009;129(12):2875–85. doi: 10.1038/jid.2009.175.
65. Tang Q, Bluestone JA. The Foxp3⁺ regulatory T cell: a jack of all trades, master of regulation. *Nat Immunol.* 2008;9(3):239–44. doi: 10.1038/ni1572.
66. Yamaguchi T, Ohshima K, Tsuchiya T, Suehiji H, Karube K, Nakayama J, Suzumiya J, Yoshino T, Kikuchi M. The comparison of expression of cutaneous lymphocyte-associated antigen (CLA), and Th1- and Th2-associated antigens in mycosis fungoides and cutaneous lesions of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Eur J Dermatol.* 2003;13(6):553–9.
67. Kallinich T, Muche JM, Qin S, Sterry W, Audring H, Kroczeck RA. Chemokine receptor expression on neoplastic and reactive T cells in the skin at different stages of mycosis fungoides. *J Invest Dermatol.* 2003;121(5):1045–52. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12555.x.
68. Savvateeva MV, Savina MI, Markusheva LI, Samsonov VA. Relative content of cytokines in different tissues in mycosis fungoides. *Bull Exp Biol Med.* 2002;134(2):175–6. doi: 10.1023/a:1021148601424.
69. Takahashi N, Sugaya M, Suga H, Oka T, Kawaguchi M, Miyagaki T, Fujita H, Sato S. Thymic Stromal Chemokine TSLP Acts through Th2 Cytokine Production to Induce Cutaneous T-cell Lymphoma. *Cancer Res.* 2016;76(21):6241–52. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-0992.

Extracorporeal photopheresis as a non-specific immune therapy of autoimmune diseases and skin T-cell lymphoma (a review of the literature and own studies)

A.V. Kil'dyushevskiy¹ • V.A. Molochkov¹ • T.A. Mitina¹ • Ya.G. Moysyuk¹ • A.V. Molochkov¹

Aim: To present well-known and disputable mechanisms of the effects of extracorporeal photopheresis (ECP) in heterogeneous clinical conditions, as well as to demonstrate its advantages over conventional hormonal, immunosuppressive and cytostatic treatments, with a recommendation to widely implement it into practical management of autoimmune disease and cutaneous T-cell lymphomas (CTCLs). **Key points:** Despite convincing evidence of the ECP efficacy in the treatment of T-cell mediated disorders, a unifying concept of its mechanism has not been established so far. In this review, we attempted to determine the value of multiple, sometimes contradictory and equivocal points of view to immunobiochemical processes underlying the restoration of mechanism of immune tolerance in some autoimmune diseases and CTCLs. We focused our attention on our own clinical and immunological data obtained during

a 20-years' experience with the use of ECP in clinical departments of MONIKI (Russia). Based on this, we have shown that ECP is more effective in autoimmune diseases than conventional treatment approaches with hormones, immunosuppressants and cytostatics. Unlike them, ECP is selectively targeted to auto-aggressive T-cells without induction of systemic immunosuppression. The leading role is played by the transformation of activated (immunogenic) myeloid dendrite cells (DC) into tolerogenic cell associated with their synthesis of inhibitor cytokines. The interplay of the cytokines with an antigen results in polarization of CD4⁺ T lymphocytes via the Th2 pathway with restoration of the Th1/Th2 balance and their cytokine production. ECP triggers regulatory anti-clonotypic effector memory cells at the end stage of CD3⁺/CD8⁺/CD27⁺/CD28⁺/CD62L⁺ differentiation, that provide and maintain the peripheral immune

tolerance, by deletion of the clone of auto-reactive cytotoxic lymphocytes and inducing their apoptosis. In autoimmune disorders, ECP results in reduction of the expression of integrin adhesion molecules on auto-reactive cell membranes with subsequent loss of their ability to migrate through the endothelium to their target cells. In its turn, it leads to decreasing immunoinflammatory response in the lesion. Both clinical and experimental data indicate that the mechanism of ECP action against CTCLs is characterized by activation of tumor cell apoptosis, unblocking of co-activation receptors on the antigen-presenting DC providing the functioning of the second signaling pathway for T lymphocyte activation. This results in proliferation of anti-tumor effector cells pool, production of DC activating cytokines that participate in the CD4⁺ polarization via Th1 pathway. In addition, this review considers the mechanism of the



70. Wang L, Ni X, Covington KR, Yang BY, Shiu J, Zhang X, Xi L, Meng Q, Langridge T, Drummond J, Donehower LA, Doddapaneni H, Muzny DM, Gibbs RA, Wheeler DA, Duvic M. Genomic profiling of Sézary syndrome identifies alterations of key T cell signaling and differentiation genes. *Nat Genet.* 2015;47(12): 1426–34. doi: 10.1038/ng.3444.
71. Abbas A, Lichtman AH, Pillai S. *Cellular and Molecular Immunology.* 6th ed. Saunders; 2007. 572 p.
72. Gorgun G, Miller KB, Foss FM. Immunologic mechanisms of extracorporeal photochemotherapy in chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 2002;100(3):941–7. doi: 10.1182/blood-2002-01-0068.
73. Fedulkina VA, Kofiadi IA, Vatazin AV, Kildyushevsky AV, Chuksina YuYu, Zulkarnaev AB. The development of technique of evaluation of genes' expression level responsible for activation and inhibition of T-cell response in recipients of renal transplant under application of extra-corporeal photochemotherapy. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics.* 2018;63(3): 173–8. Russian.
74. Kil'dyushevskiy AV, Ermilova AI. Extracorporeal photochemotherapy in multimodality therapy of psoriasis. *Almanac of Clinical Medicine.* 2006;9:183–6. Russian.
75. Yakubovskaya ES, Molochkov VA, Kil'dyushevskiy AV, Karzanov OV. Extracorporeal photochemotherapy in psoriasis and psoriatic arthritis. *Almanac of Clinical Medicine.* 2016;44(1): 18–27. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-1-18-27.
76. Molochkov VA, Molochkov AV, Kildyushevsky AV, Malinovskaya VV, Kartashova MG. Complex treatment for the idiopathic type of Kaposi's sarcoma with photopheresis and interferon. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2008;(1):6–11. Russian.
77. Kartashova MG, Kil'dyushevskiy AV, Molochkov AV. Immunotherapeutic method for treatment of Kaposi's sarcoma. *Almanac of Clinical Medicine.* 2014;34:71–7. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2014-34-71-77.
78. Sidorova OP, Kil'dyushevskiy AV, Kotov SV, Neretin VYa, Ospel'nikova TP. Extracorporeal ultraviolet irradiation of peripheral blood lymphocyte – a new method of therapy of myasthenia. *Almanac of Clinical Medicine.* 2005;8(3):136–43. Russian.
79. Kotov SV, Kildyushevskiy AV, Sidorova OP, Borodin AV. Dynamics of the level of peripheral blood mononuclears in patients with multiple sclerosis during treatment of transimmunisation. *Practical Medicine.* 2018;16(10):70–4. doi: 10.32000/2072-1757-2018-10-70-74. Russian.
80. Molochkov AV, Kil'dyushevskiy AV, Karzanov OV, Bagapsh LS. Clinical efficacy of extra-corporeal photochemotherapy in systemic lupus erythematosus. *Almanac of Clinical Medicine.* 2014;34:15–9. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2014-34-15-19.
81. Fedulkina VA, Vatazin AV, Kildyushevsky AV, Olshansky AY, Faenko AP. The value of extracorporeal photochemotherapy in renal transplant rejection inhibition. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs.* 2016;18(2): 46–55. Russian. doi: 10.15825/1995-1191-2016-2-46-55.
82. Vatazin AV, Kildyushevskiy AV, Fedulkina VA, Faenko AP. Renal allograft rejection mechanisms and immunotolerance. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2016;20(6):33–41. Russian.
83. Fedulkina VA, Vatazin AV, Kildyushevskiy AV, Stolyarevich ES, Kruglov EE, Kantariya RO. Protocol renal allograft biopsy as a criterion of extracorporeal photochemotherapy efficiency. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2016;20(6): 57–66. Russian.
84. Ying Z, Shiu L, Park K, Kollet J, Bijani P, Goswami M, Duvic M, Ni X. Correction: Blood transcriptional profiling reveals IL-1 and integrin signaling pathways associated with clinical response to extracorporeal photopheresis in patients with leukemic cutaneous T-cell lymphoma. *Oncotarget.* 2019;10(52):5492. doi: 10.18632/oncotarget.27197.
85. Edelson R, Wu Y, Schneiderman J. American council on ECP (ACE): why now? *J Clin Apher.* 2018;33:464–8. doi: 10.1002/jca.21627.

immunomodulating effect of ECP in the context of its influence at the levels of transcription and translation of proteins contributing to the pathophysiology of the disorders, based on molecular immunogenetic studies. Thus, ECP is able to induce antigen-specific immunological tolerance through the transformation of antigen-presenting cells, modulation of cytokine profile, adhesion and activation molecules, as well as through formatting of the regulatory T cells (Tregs). **Conclusion:** Undoubtedly, the immunobiological ECP technique has significant advantages over well-known conventional hormonal, immunosuppressive, and cytostatic therapies of autoimmune diseases and CTLs.

Key words: extracorporeal photopheresis, skin T-cell lymphoma, autoimmune diseases, scleroderma, atopic dermatitis, lichen planus

For citation: Kil'dyushevskiy AV, Molochkov VA, Mitina TA, Moysyuk YaG, Molochkov AV. Extracorporeal photopheresis as a non-specific immune therapy of autoimmune diseases and skin T-cell lymphoma (a review of the literature and own studies). *Almanac of Clinical Medicine.* 2019;47(5):419–34. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-061.

Received 1 July 2019; revised 18 October 2019; accepted 7 November 2019; published online 11 November 2019

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

Authors' contributions

A.V. Kil'dyushevskiy, literature search and analysis, management and interpretation of his own material, text writing; V.A. Molochkov, the paper concept and design, text editing; T.A. Mitina, literature analysis and text writing; Ya.G. Moysyuk, literature data collection, analysis and interpretation; A.V. Molochkov, editing and approval of the final version of the manuscript. All the authors have made their significant contributions into the study conduct and article writing, have read and approved the final version of the manuscript before the publication.

Acknowledgments

The authors are sincerely grateful to the staff of Department of Dermatology, MONIKI (Head, Professor V.A. Molochkov) O.V. Karzanov, E.S. Yakubovskaya, M.G. Kartashova, Yu.V. Molochkova, and T.E. Sukhova for their invaluable contribution into the practical study conduct, as well as to A.Ya. Olshansky for his assistance in the immunological laboratory work-up.

Aleksandr V. Kil'dyushevskiy – MD, PhD, Professor, Leading Research Fellow, Surgical Hemocorrection and Detoxication Department; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7079-8383>

✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (903) 614 86 65. E-mail: kildushev@yandex.ru

Vladimir A. Molochkov – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Dermatovenereology¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3388-9224>. E-mail: derma@monikiweb.ru

Tatiana A. Mitina – MD, PhD, Head of the Department of Clinical Hematology and Immunotherapy¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7493-0030>. E-mail: mi_69@inbox.ru

Yan G. Moysyuk – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Transplantation¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0002-9183>. E-mail: moysyuktrans@list.ru

Anton V. Molochkov – MD, PhD, Professor, Deputy Director on Science and International Communications¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6456-998X>. E-mail: anton.molochkov@gmail.com

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation