



Обзор

# Экстракорпоральный фотоферез при трансплантации солидных органов

Кильдюшевский А.В.<sup>1</sup> • Мойсюк Я.Г.<sup>1</sup> • Молочков А.В.<sup>1</sup> • Митина Т.А.<sup>1</sup> • Фаенко А.П.<sup>1</sup>**Кильдюшевский Александр****Вадимович** – д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотр. отделения клинической гематологии и иммунотерапии<sup>1</sup>; 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](mailto:kildushev@yandex.ru)**Мойсюк Ян Геннадиевич**– д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела трансплантологии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0002-9183>.E-mail: [moysyuktrans@list.ru](mailto:moysyuktrans@list.ru)**Молочков Антон Владимирович**– д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по науке и международным связям<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6456-998X>.E-mail: [a.molochkov@monikiweb.ru](mailto:a.molochkov@monikiweb.ru)**Митина Татьяна Алексеевна**– д-р мед. наук, руководитель отделения клинической гематологии и иммунотерапии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7493-0030>.E-mail: [mi\\_69@inbox.ru](mailto:mi_69@inbox.ru)**Фаенко Александр Павлович**– канд. мед. наук, доцент курса клинической трансфузиологии при кафедре анестезиологии и реанимации факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6158-233X>.E-mail: [alexfaenko@mail.ru](mailto:alexfaenko@mail.ru)

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

Несмотря на применение современных иммуносупрессивных препаратов эпизоды отторжения трансплантата встречаются достаточно часто и представляют серьезную угрозу для тысяч реципиентов солидных органов. Длительное применение различных комбинаций иммуносупрессивных препаратов вызывает тяжелые осложнения, такие как артериальная гипертензия, посттрансплантационный сахарный диабет, почечная недостаточность, повышенный риск инфекций, злокачественных новообразований и др. При попытках желаемой или вынужденной минимизации иммуносупрессии трансплантата сохраняется угроза его отторжения, что вызывает необходимость поиска менее токсичных, немедикаментозных, иммунологических, в том числе клеточных, методов лечения. К перспективным методам, основанным на клеточных технологиях, относится экстракорпоральный фотоферез (ЭКФ), хорошо зарекомендовавший себя в качестве терапии второй линии и рекомендуемый для профилактики и лечения рефрактерного отторжения сердечного трансплантата. Применение ЭКФ позволяет улучшить функцию легочных аллотрансплантатов у пациентов с резистентностью к лечению синдрома облитерирующего бронхолита. Однако его значение для профилактики этого синдрома пока не ясно. Эффективность ЭКФ в качестве индукционной, поддерживающей или антикризисовой терапии при трансплантации почек, печени или других солидных органов достаточно убедительна, но отсутствие рандомизированных многоцентровых исследований ограничивает его применение. Оптимальная тактика проведения ЭКФ пока не установлена, тем не менее

современного понимания патофизиологических и иммунологических аспектов метода достаточно для разработки стандартной методологии и технологии проведения самой процедуры, а также системы контроля качества проведения ЭКФ реципиентам трансплантата почки и печени. Авторы обзора также обсуждают возможные механизмы иммуномодулирующего действия ЭКФ.

Сегодня ЭКФ все активнее изучается в проспективных рандомизированных исследованиях с достаточно крупными выборками. Благодаря этому становится возможным расширить клинические показания метода с определением четких критериев, а также изучить лежащий в его основе сложный иммуномодулирующий механизм действия. Необходимы дальнейшие исследования по выявлению биомаркеров, которые могут быть предикторами эффективности ЭКФ при трансплантации солидных органов.

**Ключевые слова:** экстракорпоральный фотоферез, трансплантация сердца, трансплантация легких, трансплантация печени

**Для цитирования:** Кильдюшевский АВ, Мойсюк ЯГ, Молочков АВ, Митина ТА, Фаенко АП. Экстракорпоральный фотоферез при трансплантации солидных органов. Альманах клинической медицины. 2020;48(3):207–24. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-046.

Поступила 20.05.2020; доработана 23.06.2020; принята к публикации 30.07.2020; опубликована онлайн 28.09.2020

**Н**есмотря на постоянный рост и значительный прогресс хирургического пособия, а также использование современных иммуносупрессивных препаратов, выживаемость реципиентов трансплантатов в отдаленном периоде остается ограниченной из-за острого и хронического отторжения

аллотрансплантата. Основными причинами фатального исхода становятся не только хроническое отторжение, возникающее несмотря на применение иммуносупрессивных препаратов, но и побочные эффекты как результат неспецифического действия иммуносупрессивных протоколов: артериальная гипертензия, диабет, нарушения липидного обмена,



оппортунистические инфекции и злокачественные новообразования [1, 2]. Наиболее часто назначаемые препараты – ингибиторы кальциневрина циклоспорин и такролимус – вызывают целый ряд серьезных осложнений, в том числе индуцируют нефротоксичность, нейротоксичность и тромботическую микроангиопатию [3].

С учетом того что кривые выживания для реципиентов солидных органов снижаются более значительно после первого года трансплантации, крайне актуален вопрос принятия мер по более эффективному ведению реципиентов в раннем и отдаленном периодах после трансплантации, в частности таких, как профилактика отторжения, инфекции и токсичности лекарственных препаратов, как и раннее выявление и лечение отторжения. В этом свете перспективным представляется метод клеточной биотерапии – экстракорпоральная фотохимиотерапия, или экстракорпоральный фотоферез (ЭКФ) как более селективный и безопасный способ профилактики или купирования рефрактерных эпизодов отторжения аллотрансплантата в результате достижения толерогенного эффекта путем активации супрессорной (регуляторной) функции иммунной системы.

Цель обзора – обсуждение целесообразности и эффективности применения ЭКФ при трансплантации солидных органов для купирования реакций отторжения аллогенного трансплантата в различные сроки посттрансплантационного периода, а также изучение его толерогенного эффекта, возможности редукции иммуносупрессивной лекарственной терапии и профилактики осложнений, обусловленных применением стандартной медикаментозной иммуносупрессии.

ЭКФ – терапевтическая процедура, характеризующаяся экстракорпоральным облучением мононуклеарных клеток периферической крови ультрафиолетовым светом спектра А (УФ-А) в присутствии фотосенсибилизирующего препарата в виде 8-метоксипсоралена (8-МОП) с последующей реинфузией обработанных клеток [4–6]. 8-МОП, биологически инертное производное молекулы фурукумарина, может быть фотоактивировано при воздействии УФ-А.

С 1980-х гг. ЭКФ применяется при различных патологических состояниях в качестве наиболее эффективной иммуномодулирующей терапии. Первоначально эффективность метода была доказана в многоцентровом клиническом исследовании для лечения пациентов с Т-клеточной лимфомой кожи [7]. С 1988 г., после одобрения Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug

Administration – FDA), ЭКФ широко используется в клинической практике при паллиативном лечении варианта кожной Т-клеточной лимфомы – синдрома Сезари [8]. В дальнейшем было показано, что ЭКФ эффективен при многих аутоиммунных заболеваниях. Установлено, что применение ЭКФ уменьшает аутореактивность, восстанавливая иммунологическую толерантность к собственным антигенам, поддерживая целостность иммунного ответа как к наивным, так и к аллореактивным эффекторным Т-клеткам. На основании этого возникла идея использовать этот метод при наличии аллореактивности после трансплантации солидных органов с целью индукции иммунологической толерантности к чужеродным антигенам или выработки специфического супрессорного иммунного ответа со стороны Т-регуляторных (Treg) клеток реципиента. Эта идея была реализована при купировании острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, рефрактерной к традиционной иммуносупрессивной терапии у больных гемобластозами [9–14].

В настоящее время есть два равноправных метода проведения ЭКФ. Оба представляют собой неагрессивную иммуномодулирующую терапию с низким спектром токсичности. Различаются они по используемым устройствам для сбора мононуклеарных клеток периферической крови и облучением УФ-А (в диапазоне длины волны 340–400 нм, энергия светового потока 2 Дж/см<sup>2</sup>) и известны как процедуры online («закрытая система») и offline («открытая система»). Во время одного сеанса ЭКФ около 10–15% всех периферических лимфоцитов обрабатываются и реинфузируются пациенту [15]. Процедура online выполняется в полностью автоматизированных устройствах фирмы Therakos (США) трех поколений: UVAR, UVAR-XTS и CELLEX [16]. При использовании системы online все три фазы проведения процедуры (лейкаферез, фотоактивация, реинфузия) проводятся последовательно в экстракорпоральном контуре с помощью одного аппарата [17, 18]. Пациент подключается через односторонний или двойной венозный доступ (двойная игла сокращает время лечения примерно на 30 мин) к стерильному одноразовому набору в замкнутом контуре. Во время этой процедуры аппарат отделяет и собирает фракцию мононуклеарных клеток с помощью гравитационного ускорения в роторе сепаратора, другие компоненты крови возвращаются пациенту. Фракция мононуклеаров остается в системе, где она взаимодействует с фотоактиватором 8-МОП и затем подвергается воздействию УФ-А света. Время фотоактивации автоматически



рассчитывается прибором на основании объема, гематокрита мононуклеарной фракции и остаточной мощности ламп УФ-А света. После этого обработанные клетки реинфузируют в организм пациента. Стандартного графика проведения ЭКФ не существует. Многие исследователи предлагают выполнять процедуры ЭКФ в зависимости от нозологической формы заболевания или типа трансплантируемого органа. При трансплантации сердца и легких большинство авторов рекомендуют начинать терапию с 2 процедур еженедельно в 1-м месяце, затем по 2 процедуры с интервалом в 2 недели во 2-м и 3-м месяцах, далее ежемесячно по 2 процедуры в 4–6-м месяцах [18].

Автономная методика была разработана в 1994 г., когда G. Andreu и соавт. предложили изменить процедуру ЭКФ в открытой системе, где три фазы обработки происходят последовательно с использованием отдельного оборудования [20]. В настоящее время в клиническую практику внедрены различные медицинские аппараты (маркировка CE), такие как Theraflex-ECP (MacoPharma, Франция) и система фотоиммунной терапии (Med Tech Solutions, Италия) [13, 17]. Лейкаферез проводится с использованием непрерывного или прерывистого проточного клеточного сепаратора, на котором установлен стерильный одноразовый контур. В стерильных условиях (в шкафу с ламинарным потоком воздуха) выделенные клетки перемещают в специальный контейнер, куда добавляют 8-МОП, и после облучения повторно вводят пациенту, используя стандартный трансфузионный фильтр [19]. Автономный метод делает возможным применение ЭКФ у пациентов с низкой массой тела (педиатрические пациенты) и больных с высоким уровнем билирубина [21]. Этот метод признан безопасным, воспроизводимым и эффективным и становится все более распространенным в Европе [9, 17]. Первоначально пациенту перорально вводили 8-МОП, но такой подход был сопряжен с желудочно-кишечной абсорбцией и обширным печеночным метаболизмом препарата с последующими побочными эффектами, такими как тошнота, рвота и чрезмерная светочувствительность кожи. Для снижения системной токсичности стали последовательно вводить внутривенный [6, 7] препарат 8-МОП – стерильный раствор, добавляемый в меньшей концентрации к лимфоцитарной фракции перед экстракорпоральным облучением, обеспечивающим стандартизированное использование 8-МОП [8, 10, 14]. Определенные технические различия между разными производственными методами описаны в отдельном исследовании [22].

В настоящее время ЭКФ доступен в 200 медицинских центрах по всему миру, включая США, Европу, Южную Америку и Ближний Восток. В США, начиная с 2007 г., выпускаются рекомендации Комиссии Американского общества афереза (American Society for Apheresis, ASFA), где отражается степень доказательности применения ЭКФ при различных заболеваниях, в том числе при трансплантации солидных органов [19]. Последнее на данный момент руководство было выпущено в 2019 г. Руководство, подготовленное в 2014 г. Европейским дерматологическим форумом (European Dermatology Forum, EDF), посвящено рациональному применению ЭКФ при различных клинических состояниях [23]. Применение терапевтического афереза, включая ЭКФ, было предметом национальных и европейских руководств в 2014 и 2015 гг. [24, 25].

За последние 10 лет опубликовано несколько крупных ретроспективных исследований по применению ЭКФ при T-клеточной лимфоме кожи и РТПХ, но крупных проспективных рандомизированных контролируемых исследований не проводилось.

Отсутствие таких наблюдений в области ЭКФ послужило причиной создания в Великобритании консенсусных заявлений для отбора пациентов, графиков лечения, протоколов мониторинга и критериев оценки эффективности лечения. Последнее такое заявление было опубликовано в 2017 г. [26]. Оно обновляет предыдущее заявление от 2007 г. и на основании доказательной медицины формулирует рекомендации по применению ЭКФ как для детей, так и для взрослых.

Выяснение иммунологических механизмов, запускаемых ЭКФ, может служить основой для оптимизации существующих терапевтических протоколов в области трансплантации и их внедрения в протоколы лечения других иммунологических нарушений. Раскрытие основных механизмов иммуномодуляции, индуцированной ЭКФ, делает возможной оптимизацию иммуносупрессивной терапии у пациентов с трансплантированными органами.

### **Экстракорпоральный фотоферез при трансплантации сердца**

Несмотря на использование современных иммуносупрессивных препаратов, примерно у 25% реципиентов трансплантата сердца развивается отторжение, требующее активного вмешательства в течение первого года после трансплантации. Острое отторжение служит причиной 12% смертей в период от 30 дней до



1 года после трансплантации [27]. Выделяют два типа острого отторжения трансплантатов сердца: острое клеточное отторжение, опосредуемое Т-клетками, которое составляет 30–50% от всех реципиентов трансплантата в первый год, и острое антитело-опосредованное отторжение, поражающее 3–15% реципиентов и опосредуемое В-лимфоцитами [27]. Острое клеточное отторжение и острое антитело-опосредованное отторжение могут протекать изолированно либо сочетанно. Клинически острое антитело-опосредованное отторжение характеризуется брадикардией, снижением фракции выброса и гемодинамической нестабильностью. При гистологическом исследовании биоптатов обнаруживается отложение иммуноглобулина и/или комплемента в ткани, интерстициальный отек.

Отторжение в отдаленном посттрансплантационном периоде или хроническая недостаточность трансплантата, как правило, наблюдаются через несколько лет после пересадки. Хроническая недостаточность трансплантата развивается вследствие васкулопатии коронарного русла, прогрессирующей ишемии миокарда аллотрансплантата и нейрорегуляторной компенсаторной активации после денервации сердца. Кроме того, аллотрансплантат подвергается негативным воздействиям, связанным с повторными эпизодами острого отторжения и кардиотоксического действия иммуносупрессантов в результате интенсивной иммуносупрессии [28]. Ухудшению состояния трансплантата способствуют сопутствующие заболевания, такие как артериальная гипертензия, сахарный диабет и хроническая почечная недостаточность.

Первое исследование в области трансплантации солидных органов с использованием ЭКФ в качестве дополнительного лечения острого клеточного отторжения трансплантата сердца провели в 1992 г. M.R. Costanzo-Nordin и соавт. При оценке биопсий эндомиокарда после лечения ЭКФ авторы наблюдали успешную реверсию острого отторжения сердца [29–31]. Снижение в результате применения ЭКФ уровня В-лимфоцитов и цитотоксических антител послужило для E.A. Rose и соавт. (1992) основанием рекомендовать ЭКФ при развитии острого антитело-опосредованного отторжения [32]. В 1995 г. R. Dall'Amico и соавт. показали, что ЭКФ эффективен при рецидивирующем остром отторжении аллотрансплантата сердца: при добавлении ЭКФ к иммуносупрессивному протоколу у 87,5% пациентов снизились частота и выраженность эпизодов острого отторжения [33]. Дополнительным преимуществом ЭКФ авторы называют возможность существенной редукции иммуносупрессивных

препаратов. Эффективность ЭКФ для восстановления функции аллотрансплантата и повышения выживаемости реципиентов была также подтверждена при рецидивирующем и/или рефрактерном отторжении [34].

В 1998 г. M.L. Barr и соавт. опубликовали отчет о проведении первого крупного многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования в 12 крупнейших кардиологических центрах мира по изучению эффективности ЭКФ при трансплантации сердца. Авторы изучали роль ЭКФ как основного фактора, влияющего на профилактику острых эпизодов отторжения в сочетании со стандартной тройной иммуносупрессией [35]. В этом исследовании было рандомизировано 60 пациентов, перенесших трансплантацию сердца, в соотношении 1:1. У пациентов в группе ЭКФ было значительно меньше эпизодов острого отторжения, чем у пациентов контрольной группы, не получавших ЭКФ. В этом исследовании были приведены убедительные доказательства того, что добавление ЭКФ в стандартный иммуносупрессивный протокол способствует профилактике острого отторжения сердечного трансплантата.

В 2000 г. эти же исследователи опубликовали результаты пилотного проспективного рандомизированного исследования применения ЭКФ в сочетании с иммуносупрессией для профилактики хронического отторжения [36]. Авторы сравнили группу из 10 пациентов, получавших ЭКФ в течение 2 лет, с 13 пациентами контрольной группы, получавшими только лекарственные препараты. У пациентов после проведения ЭКФ наблюдалось статистически значимое ( $p < 0,02$ ) снижение уровня антител к HLA и васкулопатии сердечного аллотрансплантата, подтвержденное результатами внутрисосудистого ультразвукового исследования.

В дальнейших работах R. Dall'Amico и соавт. при изучении влияния ЭКФ на рецидивирующее или рефрактерное отторжение сердечного аллотрансплантата отметили выраженную клиническую эффективность в 7 из 11 случаев с длительностью наблюдения от 2 до 5 лет [37].

При наиболее тяжелом проявлении отторжения сердечного аллотрансплантата реципиент страдает от гемодинамической нестабильности. Вопрос клинической эффективности ЭКФ у этой категории стал предметом исследований, проведенных в 2006 г. J.K. Kirklin и соавт. [38]. Из 36 пациентов, получавших ЭКФ по поводу отторжения трансплантата сердца, 12 были пролечены по поводу отторжения, провоцирующего гемодинамическую нестабильность. После 3 месяцев проведения ЭКФ риск отторжения в этой группе был снижен до



уровня стандартной популяции трансплантатов сердца.

Эффективность ЭКФ в контексте снижения частоты и степени тяжести отторжения без увеличения частоты инфекций у реципиентов трансплантата сердца, страдающих острым или хроническим отторжением, подтверждена во многих исследованиях [35, 38–40].

В 2010 г. Комиссия ASFA рекомендовала использовать ЭКФ для профилактики отторжения сердечного трансплантата в качестве терапии первой линии как самостоятельный метод лечения либо в сочетании с другими видами лечения (категория I, степень надежности рекомендации 1A). Для лечения острог клеточного отторжения рекомендуется применять ЭКФ в качестве терапии второй линии как самостоятельный метод лечения либо в сочетании с другими видами лечения (категория II, степень надежности рекомендации 1A) [41]. Однако в рекомендации ASFA 2016 и 2019 гг. были внесены изменения: согласно последним редакциям, рекомендуется использовать ЭКФ для профилактики отторжения сердечного трансплантата в качестве терапии второй линии как самостоятельный метод лечения либо в сочетании с другими видами лечения (категория II, степень надежности рекомендации 2A), для лечения острог клеточного рецидивирующего отторжения – в качестве терапии второй линии как самостоятельный метод лечения либо в сочетании с другими видами лечения (категория II, степень надежности рекомендации 1B) [27, 42].

Отметим: Американская ассоциация сердца (American Heart Association, АНА) и Международное общество трансплантации сердца и легких (International Society for Heart and Lung Transplantation, ISHLT) одобряют проведение ЭКФ в качестве терапии рефрактерного антигено-опосредованного отторжения сердечного трансплантата с целью купирования патологической активации Т-клеток и увеличения активности Treg-клеток [43, 44].

Таким образом, показаниями для проведения ЭКФ при трансплантации сердца являются: 1) острое отторжение; 2) рецидивирующее и/или рефрактерное отторжение; 3) профилактика отторжения.

### **Экстракорпоральный фотоферез при трансплантации легких**

Трансплантация легких представляет собой стандартную лечебную опцию при терминальной стадии легочной недостаточности, обусловленной хронической обструктивной болезнью легких, и легочном фиброзе [45, 46]. Несмотря

на проведение поддерживающего иммуносупрессивного лечения, включающего такролимус, микофенолата мофетил и кортикостероиды, развитие хронического отторжения аллотрансплантата с синдромом облитерирующего бронхолита продолжает снижать выживаемость реципиентов легочного трансплантата в отдаленном периоде [47]. По данным ISHLT, медиана выживаемости пациентов, перенесших трансплантацию в период с января 1990 по июнь 2014 г., составляет всего 5,8 года [46].

Неблагоприятные исходы ассоциируются с хронической дисфункцией легочного аллотрансплантата [48]. Облитерирующий бронхолит служит наиболее частой ее причиной, поражая 50% пациентов в течение 5 лет и 76% пациентов в течение 10 лет. Он же остается самой распространенной причиной смерти после первого года с момента трансплантации легких [49].

Механизмы облитерирующего бронхолита включают как аллоиммуноопосредованные, так и аллоиммунонезависимые пути, которые приводят к фибропролиферативным реакциям [48, 49]. Впоследствии возникающее фибропролиферативное рубцевание в бронхолах приводит к сужению и обструкции просвета дыхательных путей, ограничению газообмена и одышке.

Стратегии лечения включают ингаляционный циклоспорин, ингибиторы клеточного цикла, рапамицин и тотальное облучение лимфоидной ткани [50–54]. Несмотря на то что каждый из этих режимов эффективно подавляет иммунную систему, большинство пациентов не имеют стойкого ответа, и клиническое течение характеризуется прогрессирующим снижением функции легких.

Большая часть сообщений о лечении синдрома облитерирующего бронхолита свидетельствует об уменьшении темпов снижения, а не об улучшении функции легких, что в конечном счете приводит к отторжению трансплантата и смерти пациента [55].

Основные причины смерти в первые 30 дней после трансплантации легких – отторжение трансплантата и инфекции, после первого года – хроническое отторжение, которое проявляется как синдром облитерирующего бронхолита. В последующем основными причинами смерти служат инфекции, не связанные с цитомегаловирусом [27]. Поскольку облитерирующий бронхолит трудно обнаружить с помощью трансbronхиальной биопсии, его диагноз клинически определяется прогрессирующей одышкой и ограничением воздушного потока с уменьшением объема форсированного выдоха в 1 секунду (ОФВ1), что не может



объясняться другими причинами. В целом через 2,5 года после трансплантации синдром облитерирующего бронхиолита развивается у 28% реципиентов, через 5 лет – у 50%, а через 10 лет – уже у 74% [26]. Реципиенты одного легкого имеют более высокий риск развития облитерирующего бронхиолита по сравнению с теми, кто получает двустороннюю трансплантацию.

Первое проведение ЭКФ при трансплантации легких человеку было выполнено в 1995 г. в ситуации эпизода острого отторжения, возникшего у тяжело инфицированного пациента [56]. В том же году ЭКФ применен для лечения хронического отторжения легких, рефрактерного к стероидам, у 3 пациентов, что позволило стабилизировать у них функцию легких [57]. Затем ЭКФ при трансплантации легких использовали при рефрактерном облитерирующем бронхиолите [58–60]. Каждое из названных исследований включало небольшое количество пациентов, однако во всех наблюдениях отмечено клиническое и морфологическое улучшение, индуцированное ЭКФ.

С. Venden и соавт., проанализировав 10-летний опыт проведения ЭКФ у 24 пациентов после трансплантации легких при синдроме облитерирующего бронхиолита (n=12) и рецидивирующем остром отторжении (n=12), отмечают замедление темпов снижения функции легких (ОФВ1) в отсутствие каких-либо осложнений, обусловленных ЭКФ [61]. Все исследования, проведенные до настоящего времени, показали, что пациенты с ранними стадиями синдрома облитерирующего бронхиолита (0 или 1) имеют больше шансов на улучшение или по крайней мере на стабилизацию функции легких с помощью ЭКФ [59, 61, 62].

Проанализировав опыт проведения ЭКФ при отторжении трансплантата легких, сотрудники Вашингтонского университета пришли к выводу, что ЭКФ замедлил скорость снижения функции легких у 60 пациентов с прогрессирующим облитерирующим бронхиолитом, по которым имелись данные за 6 месяцев, предшествовавших ЭКФ [63].

P. Jaksch и соавт. (2012) провели проспективное сравнительное исследование оценки эффективности ЭКФ пациентам, у которых развился синдром облитерирующего бронхиолита после трансплантации легких (n=194) [64]. Контрольная группа состояла из 143 пациентов, получавших тройную медикаментозную иммуносупрессивную терапию (ингибитор кальциневрина, микофенолата мофетил и преднизолон). Пациентам основной группы (n=51) проводили также тройную медикаментозную иммуносупрессию и ЭКФ. Терапию ЭКФ выполняли каждые 2 недели в течение 3 месяцев

и затем каждые 4 недели в течение 6 или 12 месяцев, в зависимости от ответа. В результате было установлено, что пациенты, у которых синдром облитерирующего бронхиолита развился в течение первых 3 лет после трансплантации, показали лучший ответ на ЭКФ, чем пациенты, у которых данный синдром развился позже. Из числа пациентов, получавших ЭКФ, 61% (n=31) ответили на терапию (30% с улучшением ОФВ1 и 31% со стабилизацией ОФВ1) и показали устойчивую стабилизацию функции легких в течение 6 месяцев. Кроме того, пациенты, получавшие терапию ЭКФ, имели значительно более длительную выживаемость, чем те, кто его не получал (p=0,046).

Преимущества ЭКФ при хронической рестриктивной дисфункции аллотрансплантата легких менее очевидны. Его использование в качестве индукционной или поддерживающей терапии при трансплантации легких мало изучено [65, 66].

В целом данные этих исследований свидетельствуют о том, что терапия ЭКФ ассоциируется с улучшением или стабилизацией функции легких и устойчивым, статистически значимым замедлением снижения функции легких у пациентов с синдромом облитерирующего бронхиолита. Эти данные были использованы для включения ЭКФ при лечении облитерирующего бронхиолита (II категория) в клинические рекомендации, разработанные ASFA и Европейским обществом дерматологии и венерологии (European Academy of Dermatology and Venereology, EADV).

В настоящее время в реестре клинических испытаний Национального института здоровья США (National Institut of Health, NIH) ведется постоянное исследование, изучающее ЭКФ для лечения облитерирующего бронхиолита у реципиентов легочного трансплантата (NCT02181257) [67].

### **Экстракорпоральный фотоферез при трансплантации почки**

По данным Американского трансплантологического общества (American Society of Transplantation, AST) за последние десятилетия, несмотря на значительные улучшения в выживаемости трансплантата в течение первого года после трансплантации, каждый последующий год примерно 3% реципиентов почечного аллотрансплантата возвращаются к диализной терапии или нуждаются в повторной трансплантации [68]. Последние данные могут указывать на рост среднесрочной выживаемости трансплантата по сравнению с показателями 2006 г., связанный с улучшением функции почек и применением стандартизированной иммуносупрессии, однако



в целом частота поздних потерь трансплантата не изменилась с 1990-х гг. [69, 70]. Наиболее существенно на прогноз выживаемости трансплантата влияет развитие его острого и хронического отторжения [71, 72]. Длительный и агрессивный прием иммуносупрессивной терапии повышает риски онкологических и инфекционных осложнений. В свою очередь, рецидивирующие симптоматические инфекции мочевыводящих путей в течение первого года после трансплантации оказывают негативное влияние на долгосрочную функцию и выживаемость трансплантата [73]. К тому же в основе современного стандартного трехкомпонентного протокола используются ингибиторы кальциневрина, доля которых за счет их токсичности в морфологической структуре поздней дисфункции трансплантата занимает около 35,1% случаев [74].

Количество пациентов, получавших ЭКФ, в исследованиях по отторжению почек относительно невелико по сравнению с исследованиями с участием других солидных органов. Первые клинические публикации по ЭКФ на 2–3 реципиентах после отторжения аллотрансплантата почки продемонстрировали противоречивые результаты, что было связано с применением различных протоколов процедур и неудачей в случае терапии гуморального типа отторжения [75, 76].

В случае трансплантации почки, как правило, ЭКФ применяется при рефрактерном к стандартной противокризисовой терапии клеточном типе отторжения [77–79]. Большинство исследователей отмечают хорошую переносимость процедур ЭКФ, быстрый ответ и отсутствие повторных кризов отторжения в период от 1 года и более. Были также описаны два удачных клинических случая комбинированного подхода в лечении гуморального типа отторжения трансплантата почки при применении ЭКФ, плазмафереза и внутривенного иммуноглобулина [80]. Все эти особенности послужили основанием для изучения профилактического применения процедур ЭКФ.

Одни из первых результатов ЭКФ в качестве профилактики отторжения почечного трансплантата на фоне иммуносупрессивной терапии были получены в 2007 г. у 2 детей [81]. Применение 6 процедур ЭКФ в течение 3 недель показало отсутствие признаков отторжения на 6-м месяце после трансплантации, а также значительное увеличение количества Treg-клеток к концу первого года. Похожие результаты у взрослых пациентов опубликовали M. Kusztal и соавт. [82] в 2011 г. Через 6 месяцев после лечения у 10 реципиентов почечного трансплантата, которым в течение первых 3 месяцев

проводили 12–16 процедур ЭКФ, зарегистрированы более высокие показатели скорости клубочковой фильтрации со значительным увеличением Treg-клеток в сравнении с контрольной группой.

В 2013 г. были опубликованы первые отечественные результаты профилактического назначения ЭКФ в качестве адъювантной терапии при трансплантации почки [83]. В рандомизированном проспективном контролируемом исследовании парные почки, полученные от одного посмертного донора, пересаживались двум реципиентам. Один реципиент контрольной группы придерживался стандартного иммуносупрессивного протокола, второму в дополнение к стандартной терапии проводили 10–15 процедур ЭКФ. Такое применение ЭКФ сопровождалось отсутствием признаков отторжения в течение первого года после трансплантации на основании протокольных биопсий, сделанных на 6-й месяц и 1-й год после трансплантации. Кроме того, к концу первого года после трансплантации у пациентов с ЭКФ отмечены более низкие показатели креатинина и высокие уровни скорости клубочковой фильтрации.

Анализ долгосрочных результатов [84] 60 реципиентов почки показал значительное снижение рисков развития отторжения трансплантата (коэффициент заболеваемости (англ. incidence rate ratio, IRR) в группе с ЭКФ – 2,479, 95% доверительный интервал 0,631; 6,748) по сравнению с группой сравнения, находящейся на стандартной терапии, – 9,877 (4,587; 18,75). Показатели однолетней выживаемости трансплантатов в группе с ЭКФ составили 100% для основной группы и 80% для группы сравнения, трехлетней – 97 и 78%, пятилетней – 97 и 70% соответственно. Показатели почечной функции аллотрансплантата через 5–7 лет после трансплантации в группе с ЭКФ по-прежнему были лучше, чем в группе сравнения, что было выражено в более низком уровне креатинина (rmANOVA, «время × группа»,  $p=0,0129$ ) и суточной протеинурии (rmANOVA, «время × группа»,  $p=0,027$ ), а также высоком уровне скорости клубочковой фильтрации (rmANOVA, «время × группа»,  $p=0,011$ ) в различные сроки периода наблюдения. Подобные различия между группами обусловлены большей тяжестью хронической трансплантационной нефропатии у пациентов группы сравнения, что подтверждено морфологическим исследованием трансплантатов. Иммуногематологический анализ показателей основных клеточных субпопуляций на этапе 2 лет после трансплантации выявил увеличение CD4<sup>+</sup> и снижение CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов у пациентов после ЭКФ по сравнению с пациентами контрольной группы. Кроме того, у пациентов после



ЭКФ выявлено статистически значимое увеличение количества Treg (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD25(Hi)CD127<sup>-</sup>) ( $p=0,04$ ). В ходе исследования у 13 пациентов группы с ЭКФ со стабильной функцией на 2-м году после трансплантации целевая концентрация такролимуса была дополнительно снижена на 20% по сравнению с рекомендованной без развития признаков отторжения в последующем наблюдении. В целом за весь период наблюдения до 7 лет концентрация такролимуса в крови у пациентов с ЭКФ была на 23% ниже, чем в группе сравнения [85].

### Экстракорпоральный фотоферез при трансплантации печени

Трансплантация печени – наиболее эффективный и часто единственный возможный радикальный метод лечения больных в терминальной стадии при хронических диффузных заболеваниях печени, фульминантной печеночной недостаточности, злокачественных и доброкачественных опухолях печени [86–88].

Применение современной иммуносупрессии значительно увеличило продолжительность жизни реципиентов, однако множество проблем остаются нерешенными. Наиболее высокая смертность отмечается в течение первых трех месяцев после трансплантации. Основными причинами смерти становятся инфекция, первичная несостоятельность трансплантата, отторжение и хирургические осложнения [89]. Причины поздней смертности включают злокачественные новообразования (16–23%), сердечно-сосудистые заболевания (9–22%), инфекции (6–19%), хроническое отторжение и недостаточность трансплантата (5–19%), хроническую почечную недостаточность (5–10%) [90–93]. Многие случаи смерти в раннем и позднем посттрансплантационном периоде (40–70%) обусловлены побочными эффектами иммуносупрессии [94].

Несмотря на то что печень – иммунопривилегированный орган, частота отторжения остается на уровне 30–40% [95–97]. Кроме того, посттрансплантационное течение часто осложняется билиарными стриктурами и рецидивом заболевания, скрывающимися или маскирующимися диагнозом отторжения, что затрудняет управление иммунной функцией пациента после трансплантации. Тем не менее появляется все больше свидетельств того, что функция аллотрансплантата печени сохраняется у некоторых реципиентов после полного прекращения приема иммуносупрессивных препаратов, что позволяет предположить присутствие толерантности [98–101]. Это явление известно как «операционная толерантность» [102, 103]. Ряд экспериментальных и клинических наблюдений показывает, что

аллотрансплантаты печени даже могут обеспечивать толерогенные воздействия при симультанной трансплантации других органов [104].

Полная отмена иммуносупрессивных препаратов редко проводится преднамеренно без медицинских показаний, однако по опыту отдельных клиник у 25–33% реципиентов трансплантата печени наблюдается феномен операционной толерантности. J.A. Pons и соавт. (2008) изучали возможность отмены иммуносупрессоров сразу после трансплантации печени. В программу отмены были включены 12 реципиентов. Авторы отмечают, что ни один из вошедших в исследование пациентов не потерял трансплантат и не имел необратимого повреждения печени. Тем не менее у 7 из 12 (58%) реципиентов зарегистрированы обратимые симптомы отторжения. Таким образом, у 40% пациентов после трансплантации печени при плановой и прогрессирующей отмене иммуносупрессии удалось достичь «операционной толерантности» [105]. Эти данные совпадают с теми, о которых сообщали ранее другие авторы [105].

При проведении исследований с целью определения биомаркеров, а также других характеристик, ассоциированных с «операционной толерантностью», было показано, что в поддержании периферической иммунной толерантности как в экспериментальных моделях [106, 107], так и в аллотрансплантатах органов человека [108–110] важную роль могут играть Treg-клетки, ключевым регуляторным геном которых выступает FoxP3 [106, 111].

ЭКФ для лечения отторжения аллотрансплантата печени стали использовать позже, чем других органов [112], что можно объяснить предполагаемыми толерогенными свойствами печени, при этом количество эпизодов отторжения по сравнению с другими органами было меньше [113–115]. Исследования ЭКФ при трансплантации печени показали, что он может быть альтернативой при лечении рецидивирующего отторжения трансплантата или для отсрочки введения ингибитора кальциневрина реципиентам аллотрансплантата печени высокого риска (18 пациентов), позволяя снизить токсичность ингибитора кальциневрина без увеличения риска отторжения в ближайшем послеоперационном периоде [116].

В более позднем исследовании описано применение ЭКФ при АВО-несовместимой трансплантации печени для предотвращения антители-опосредованного и клеточного отторжения. Исследование включало 19 пациентов, которым выполнили трансплантацию печени при несовместимости пары «реципиент – донор» по системе





группы крови АВО. При этом 11 реципиентам выполняли терапевтический обмен плазмы, а 8 – ЭКФ в сочетании с базиликсимабом. Всем пациентам также проводили трехкомпонентный протокол иммуносупрессии, включавший стероиды, микофенолата мофетил и такролимус. Выживаемость трансплантата через 6, 12 и 18 месяцев была достоверно выше в группе, получавшей ЭКФ в сочетании с базиликсимабом. В этой группе также не было отмечено ни одного случая острого отторжения на протяжении двухлетнего периода наблюдения [117, 118].

ЭКФ с успехом использовали для профилактики и купирования острых эпизодов отторжения при снижении иммуносупрессивного режима у РНК-НСV-позитивных пациентов с целью повышения эффективности противовирусной терапии (интерферон и рибавирин) [119, 120]. Авторы пришли к выводу, что ЭКФ может выступать ценным дополнительным лечением при остром эпизоде отторжения без повышения уровня иммуносупрессоров, а также при отсроченном применении иммуносупрессоров после трансплантации печени. В настоящее время в связи с внедрением современных противовирусных препаратов, позволяющих полностью излечить НCV-инфекцию, применение данного протокола приостановлено, однако авторы продолжают использовать ЭКФ при трансплантации печени, отстаивая представление о том, что этот метод может обеспечить достаточную регуляцию иммунного ответа, что, в свою очередь, позволяет сократить иммуносупрессивную терапию до значений, не сопровождающихся побочными эффектами, или отменить ее полностью [118].

### Побочные эффекты экстракорпорального фотофереза

Согласно данным целого ряда авторов, во время и после ЭКФ при лечении эпизодов отторжения при трансплантации у взрослых и детей, как правило, не наблюдается каких-либо серьезных побочных эффектов [60, 119, 121]. Сообщается об эпизодах гипокальциемии на фоне антикоагулянта, умеренной цитопении, гипотензии, возникающих в результате транзиторной гиповолемии во время фазы лейкофереза, и, крайне редко, катетер-ассоциированной бактериемии. Тем не менее, в отличие от иммуносупрессивной терапии, ЭКФ не связан с повышенным риском инфекций [23, 122, 123]. Большинство авторов утверждает, что количество оппортунистических инфекций не увеличивается в результате применения ЭКФ, что подтверждает специфичность индуцированной иммунорегуляции [35, 124].

Описанные в источниках литературы эпизоды сепсиса, по-видимому, связаны с повторным и длительным сосудистым доступом в процессе проведения процедуры на фоне тяжелого общего состояния пациента [58, 125]. В связи с этим целесообразность катетеризации центральных вен для длительного проведения ЭКФ у тяжелой категории больных должна соизмеряться с риском возможных осложнений [126].

### Механизмы действия экстракорпорального фотофереза

В настоящее время исследуется множество механизмов действия ЭКФ, но сложные механизмы, посредством которых он осуществляет свой терапевтический эффект, все еще неясны. Так, при некоторых патологических состояниях, таких как Т-клеточная лимфома кожи, ЭКФ индуцирует повышенную активность эффекторной функции иммунной системы [7, 17, 127], тогда как при других, таких как острая или хроническая РТПХ после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и отторжение аллотрансплантата солидного органа, он может индуцировать селективную супрессию аллореактивных эффекторных клеток [4, 5, 17, 128, 129]. Тем не менее подавляющее большинство авторов предполагают, что положительные эффекты ЭКФ ассоциированы с его иммуномодулирующим действием [82, 130–136].

Во время процедуры происходят изменения в клетках в результате нарушения рН среды, температурного режима и других физических факторов [5, 6, 17]. Кроме того, в лимфоцитах после УФ-А облучения в присутствии 8-МОП происходят клеточные изменения в виде антигенных модификаций и повреждения клеточных мембран. Фотоактивированный 8-МОП взаимодействует с пиримидиновыми основаниями молекулы ДНК и перекрестно связывает две ее нити, индуцируя в этих клетках процессы апоптоза. Показано, что контакт с внутренней поверхностью экстракорпорального контура способствует активации моноцитов, индуцируя их дифференцировку в ранние дендритные клетки [137], которые продуцируют значительное количество противовоспалительного цитокина – интерлейкина-10 [138]. После реинфузии фрагменты апоптотических лимфоцитов поглощаются незрелыми дендритными клетками, которые впоследствии созревают в антигенпредставляющие клетки [5, 137, 139, 140]. Этот каскад оказывает различные иммуномодулирующие эффекты, опосредованные смещением цитокинового профиля с Th1 на Th2 [4], что характеризуется увеличением противовоспалительных и снижением



провоспалительных цитокинов, а также снижением цитотоксической способности естественных киллерных клеток и увеличением толерогенных Treg [141–143]. Так, у 23 реципиентов трансплантата сердца при применении ЭКФ в качестве профилактики реакции отторжения наблюдался сдвиг цитокинового профиля в сторону повышения про-тивовоспалительных цитокинов [133]. ЭКФ у реципиентов легочного трансплантата при развитии синдрома облитерирующего бронхиолита также способствовал снижению уровня циркулирующих донорских специфических HLA-антител и провоспалительных цитокинов [135].

Treg-клетки CD4<sup>+</sup> конститутивно экспрессируют рецептор α-цепи интерлейкин-2 (CD25<sup>+</sup>) и экспрессируют цитотоксический T-лимфоцит-ассоциированный антиген-4 (CTLA-4) [144]. Несколько исследований показали, что ЭКФ увеличивает количество Treg-клеток у реципиентов при трансплантации солидных органов [129, 132, 133]. Повышение уровня Treg-клеток наблюдалось как у взрослых (n = 10), так и у детей (n = 2) с трансплантированными почками после проведения ЭКФ в качестве профилактики острого отторжения [82, 131]. У 80% реципиентов трансплантата сердца, получавших ЭКФ для профилактики или лечения острого клеточного отторжения, отмечено увеличение количества Treg-клеток по сравнению с реципиентами трансплантата сердца контрольной группы, которые не получали терапии ЭКФ [133]. Влияние ЭКФ на Treg-клетки также наблюдали у взрослых реципиентов легочного трансплантата после развития синдрома облитерирующего бронхиолита. У 3 из 5 реципиентов ЭКФ способствовал повышению уровня Treg-клеток и стабилизации функции легких [132]. В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что ЭКФ оказывает выраженный иммуномодулирующий эффект у пациентов после трансплантации солидных органов.

## Обсуждение

Продолжительность жизни реципиентов солидных органов напрямую зависит от аллоиммунных механизмов, определяющих патогенез хронического повреждения аллотрансплантата, в связи с чем на первый план выходят проблемы, препятствующие реализации эффективных методов лечения. Несмотря на широкое применение современных иммуносупрессивных препаратов, обеспечивающих благоприятный клинический эффект в ближайшем посттрансплантационном периоде, в отдаленном периоде они не предотвращают хроническую дисфункцию трансплантата [145] и не обеспечивают его жизнеспособность

[69, 146]. В связи с этим наблюдение более выраженного клинического эффекта у реципиентов после отмены хронической иммуносупрессии по сравнению с продолжающими принимать иммуносупрессивные препараты стимулирует энтузиазм исследователей в отношении разработки новых подходов, основанных на обеспечении механизмов толерантности к пересаженным аллотрансплантатам [147].

Проблему выбора приоритета между индукцией иммунологической толерантности или активацией регуляции иммунного ответа при трансплантации солидных органов можно назвать основным трендом современной трансплантационной иммунологии. Напомним: согласно классическому определению R.E. Billingham и P.B. Medawar, при формировании трансплантационной толерантности не происходит продуктивной активации антигенспецифического клона лимфоцитов, в то время как иммунная система устойчиво воспринимает чужеродный антиген как собственный и не отвечает на него [148]. В случаях когда продуктивная активация аутореактивного клона реализуется, а затем подавляется, имеет место механизм индукции иммунной супрессии, или иммунорегуляции. Механизмы супрессии подразумевают делецию клона при помощи апоптоза с последующим поддержанием состояния анергии на основе клеток, обладающих этими свойствами. В свете вышесказанного очевидно, что иммунологическая толерантность по определению имеет существенное отличие от иммунологической супрессии, при которой подавляется уже состоявшийся иммунный ответ. Эти два процесса (толерантность и супрессия) формируются и реализуются на разных этапах лимфопоэза и иммуногенеза лимфоцитов, следовательно, они неидентичны [149, 150].

Однако в современной интерпретации термина «трансплантационная толерантность» лежит отсутствие признаков иммунной реакции трансплантата в долгосрочной перспективе без применения иммуносупрессивных препаратов с сохранением компетентности иммунной системы, независимо от того, каким путем это реализуется.

Основанием для разработки новых стратегий, основанных на индукции толерогенного эффекта реципиентов в посттрансплантационном периоде, послужило также наличие побочных эффектов, провоцируемых иммуносупрессивной терапией. В связи с этим возникает справедливый вопрос о необходимости введения критериев контроля за оптимальной концентрацией этих препаратов в крови, достаточной для предупреждения отторжения и не вызывающей побочные эффекты. Установление терапевтической цели для



ингибиторов кальциневрина затруднено стандартными протоколами, обобщенными для управления большим количеством реципиентов, но не специфичными для индивидуальной клинической ситуации каждого пациента [151]. Кроме того, ингибиторы кальциневрина имеют непредсказуемую ассоциацию уровня дозы и выраженности эффекта, индивидуальные фармакокинетические различия и неясную зависимость уровня токсичности [152, 153]. Побочные эффекты наблюдаются даже при уровнях ниже «терапевтического диапазона» [154].

Следует учитывать, что уровень препарата, определяемый методом иммуноанализа, не коррелирует строго с эффективностью иммуносупрессивного препарата или уровнем иммуносупрессии [155, 156]. FDA переквалифицировало интерпретацию результатов измерения уровня такролимуса и циклоспорина в крови, уточняя, что не существует стандартных терапевтических диапазонов и эти тесты не должны использоваться отдельно для корректировки дозы препарата [157]. Известно, что концентрация такролимуса зависит от переменного его метаболизма. Такролимус метаболизируется ферментами CYP3A в тонкой кишке. Ферментативная активность между больными может различаться в 5 раз [158]. Генетические полиморфизмы CYP3A показали более высокий клиренс такролимуса и более низкие уровни у некоторых реципиентов трансплантата почки [159]. В связи с этим при выборе начальной и поддерживающей дозы иммуносупрессантов для предотвращения осложнений от избыточной или недостаточной иммуносупрессии может быть полезен корреляционный анализ полиморфизма цитохрома P450 и Р-гликопротеина, участвующих в метаболизме этих лекарственных средств. Оптимальные дозы других лекарственных препаратов также остаются неопределенными.

Таким образом, можно продолжать использовать терапевтический мониторинг лекарственных средств для оказания помощи клиницистам в ведении пациентов, но, по нашему мнению, в будущем он едва ли станет доминирующим методом мониторинга иммунной системы после трансплантации солидных органов.

Одним из основных факторов, влияющих на дозировку препарата и иммуносупрессию после трансплантации органа, служит наличие осложнений. В частности, если у пациентов после трансплантации развиваются инфекционные осложнения или злокачественная опухоль, часто эмпирически снижается иммуносупрессия. Соответственно, пациенты, перенесшие отторжение, получают повышенное лечение. Очевидно, что это грубый метод

мониторинга иммуносупрессии. Целью же иммунного мониторинга является оптимизация иммуносупрессии до наступления клинических событий.

Более селективные и безопасные методы лечения для индукции, поддержания иммуносупрессии или лечения отторжения могут быть получены с помощью специфических для донора стратегий индукции толерантности. Именно на купирование прогрессирующего и необратимого повреждения аллотрансплантата в отдаленном периоде направлен поиск новых медицинских технологий на основе клеточной биотерапии. Предложенной панацеей этой проблемы стала индукция иммунологической толерогенности (но не толерантности): концепция, ориентированная на манипулирование иммунными клетками с целью создания баланса регуляторных и эффекторных механизмов в иммунной среде, поддерживающей выживаемость трансплантата без вмешательства в важнейшие механизмы иммунного надзора и одновременно отсутствие токсичности, связанной с иммунодепрессантами [160].

Учитывая вышесказанное, принципиально важно, что разработки в области клеточной терапии показывают: в настоящее время доступны клинически применимые методы лечения для стимулирования иммунорегуляторных реакций, которые могут принести пользу реципиентам трансплантата за счет снижения их зависимости от поддерживающей иммуносупрессии или предотвращения хронического иммунологического повреждения трансплантата [161]. Сообщество трансплантологов сталкивается сегодня с актуальным вопросом: следует ли использовать эту перспективную новую технологию или ее риски перевешивают прогнозируемые эффекты.

Ответ на этот вопрос неоднозначен. Мнения иммунологов-трансплантологов относительно клинической целесообразности и ценности клеточной иммунорегуляторной терапии разделились. С одной стороны, стимулирование иммунологической регуляции считается недоказанным терапевтическим подходом, а клеточные методы лечения – слишком непрактичными и трудно воспроизводимыми для рутинного применения. С другой стороны, индукция иммунологической регуляции рассматривается как наиболее вероятная альтернатива общей иммуносупрессивной терапии, которая неизбежно токсична и плохо контролирует хронические аллоиммунные реакции [162]. Поскольку сегодня нет традиционных препаратов для усиления иммунорегуляторных эффектов, многие трансплантологи рассматривают клеточную терапию как перспективный способ установления контроля за аллоспецифической реакцией у пациентов и,



следовательно, улучшения отдаленных результатов трансплантации [163]. Эта дискуссия в последнее время стала поляризованной, так как хроническая высокодозная традиционная иммуносупрессия, в частности режимы на основе ингибиторов кальциневрина и блокада рецептора к интерлейкину-2, препятствует развитию операционной толерантности за счет неизбирательного клиренса иммунорегуляторных клеток, считающихся необходимыми для индукции толерантности [164]. Именно поэтому большинство сторонников клеточной терапии выступают за минимизацию или отмену использования ингибиторов кальциневрина. При этом важное значение имеют исследования, которые показали, что операционная толерантность может быть основана на иммунных показателях и клинических параметрах, которые окажутся неоценимыми при разработке будущих протоколов, индуцирующих толерантность [165]. Поиск консенсусного подхода, позволяющего опробовать клеточную терапию для индукции иммунорегуляторного потенциала в безопасном, но потенциально эффективном иммуносупрессивном контексте при трансплантации солидных органов, представляет собой приоритетную задачу современной трансплантологии.

## Заключение

При трансплантации солидных органов и костного мозга эффективность и безопасность ЭКФ доказаны, когда метод применяется во время острых и хронических эпизодов отторжения.

## 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.

На протяжении многих лет ЭКФ зарекомендовал себя как безопасная процедура с редкими осложнениями, отсутствием длительных побочных эффектов и небольшим количеством противопоказаний [6]. Клинические преимущества ЭКФ при РТПХ и кардиоторакальной трансплантации детально описаны, тем не менее он продолжает оставаться специализированной и дорогостоящей терапией. Оптимальные условия для получения продуктов ЭКФ полностью не определены, а иммунологические эффекты ЭКФ у пациентов изучены недостаточно; кроме того, при трансплантации солидных органов не были систематически исследованы оптимальные дозы клеток, частота лечения и сопутствующее медикаментозное сопровождение. На наш взгляд, учитывая многочисленные теоретические предпосылки, обосновывающие целесообразность применения ЭКФ при трансплантации печени, а также дефицит мирового опыта, необходимо разработать протокол с полноценной базой проведения иммунологических и молекулярно-генетических исследований с целью обосновать включение ЭКФ в стандарт профилактики и лечения реакции отторжения в различные посттрансплантационные периоды. В будущем, благодаря более полному пониманию иммунологических механизмов ЭКФ, возможно, удастся расширить его применение при трансплантации. По нашему мнению, процедуры ЭКФ должны в конечном итоге соответствовать критериям качества, применяемым в настоящее время для фармакологических препаратов. ©

### Участие авторов

А.В. Кильдюшевский – поиск и анализ литературы, концепция статьи; Я.Г. Мойсюк – анализ литературы, редактирование текста; А.В. Молочков – редактирование и финальное утверждение текста рукописи; Т.А. Митина – анализ литературы, написание текста; А.П. Фаенко – анализ литературы, дизайн статьи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## Литература / References

1. Mueller NJ. New immunosuppressive strategies and the risk of infection. *Transpl Infect Dis.* 2008;10(6):379–84. doi: 10.1111/j.1399-3062.2008.00346.x.
2. Zafar SY, Howell DN, Gockerman JP. Malignancy after solid organ transplantation: an overview. *Oncologist.* 2008;13(7):769–78. doi: 10.1634/theoncologist.2007-0251.
3. Golshayan D, Pascual M. Tolerance-inducing immunosuppressive strategies in clinical transplantation: an overview. *Drugs.* 2008;68(15):2113–30. doi: 10.2165/00003495-200868150-00004.
4. 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.
5. Heshmati F. Mechanisms of action of extracorporeal photochemotherapy. *Transfus Apher Sci.* 2003;29(1):61–70. doi: 10.1016/S1473-0502(03)00103-4.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
  10. 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.
  11. 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.
  12. 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.
  13. 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.
  14. 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.
  15. Yoo EK, Rook AH, Elenitsas R, Gaspario FP, Vowels BR. Apoptosis induction of ultraviolet light A and photochemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma: relevance to mechanism of therapeutic action. *J Invest Dermatol.* 1996;107(2):235–42. doi: 10.1111/1523-1747.ep12329711.
  16. Whittle RM, Denney H, Chantray AD, Alfred A, Taylor PC. Comparison of the CELLEX™ and UVAR-XTS™ closed-system extracorporeal photopheresis devices in the treatment of chronic graft-versus-host disease. *J Clin Apher.* 2017;32(6):462–73. doi: 10.1002/jca.21541.
  17. Perseghin P. Extracorporeal Photochemotherapy as a Challenging Treatment for Cutaneous T-Cell Lymphoma, Acute and Chronic Graft-versus-Host Disease, Organ Rejection and T-Lymphocyte-Mediated Autoimmune Diseases. *Transfus Med Hemother.* 2008;35(1):8–17. doi: 10.1159/000111755.
  18. Hillen U, Meyer S, Schadendorf D, Kremens B. Photopheresis in pediatric patients with low-body weight using the UVAR XTS system. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010;8(1):32–7. English, German. doi: 10.1111/j.1610-0387.2009.07212.x.
  19. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aquilino N, Balogun RA, Klingel R, Meyer E, Pham HP, Schneiderman J, Witt V, Wu Y, Zantek ND, Dunbar NM, Schwartz GEJ. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J Clin Apher.* 2019;34(3):171–354. doi: 10.1002/jca.21705.
  20. Andreu G, Leon A, Heshmati F, Tod M, Menkes CJ, Baudelot J, Laroche L. Extracorporeal photochemotherapy: evaluation of two techniques and use in connective tissue disorders. *Transfus Sci.* 1994;15(4):443–54. doi: 10.1016/0955-3886(94)90178-3.
  21. Andreola G, Babic A, Perseghin P, Crovetto G. Extracorporeal photochemotherapy: an Italian panel perspective on indications, methodologies and clinical results. *Drugs Cell Ther Hematol.* 2013;2(2):122–32. doi: 10.4081/dct.2013.122.
  22. Brosig A, Hähnel V, Orsó E, Wolff D, Holler E, Ahrens N. Technical comparison of four different extracorporeal photopheresis systems. *Transfusion.* 2016;56(10):2510–9. doi: 10.1111/trf.13728.
  23. Knobler R, Berlin G, Calzavara-Pinton P, Greinix H, Jaksch P, Laroche L, Ludvigsson J, Quagliano P, Reinisch W, Scarisbrick J, Schwarz T, Wolf P, Arenberger P, Assaf C, Bagot M, Barr M, Bohbot A, Bruckner-Tuderman L, Dreno B, Enk A, French L, Gniadecki R, Gollnick H, Hertl M, Jantschitsch C, Jung A, Just U, Klemke CD, Lippert U, Luger T, Papadavid E, Pehamberger H, Ranki A, Stadler R, Sterry W, Wolf IH, Worm M, Zic J, Zouboulis CC, Hillen U. Guidelines on the use of extracorporeal photopheresis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28 Suppl 1(Suppl 1):1–37. doi: 10.1111/jdv.12311.
  24. Società Italiana di Emaferesi e Manipolazione Cellulare. International Standards for Therapeutic Apheresis Units [Internet]. 1st ed. Version 1.7. Nov 2014.
  25. Howell C, Douglas K, Cho G, El-Ghariani K, Taylor P, Potok D, Rintala T, Watkins S. Guideline on the clinical use of apheresis procedures for the treatment of patients and collection of cellular therapy products. British Committee for Standards in Haematology. *Transfus Med.* 2015;25(2):57–78. doi: 10.1111/tme.12205.
  26. 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.
  27. Christie JD, Edwards LB, Aurora P, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, Stehlik J, Taylor DO, Kucheryavaya AY, Hertz MI. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-sixth Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report-2009. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28(10):1031–49. doi: 10.1016/j.healun.2009.08.004.
  28. Khan UA, Williams SG, Fildes JE, Shaw SM. The pathophysiology of chronic graft failure in the cardiac transplant patient. *Am J Transplant.* 2009;9(10):2211–6. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02807.x.
  29. Costanzo-Nordin MR, Hubbell EA, O'Sullivan EJ, Johnson MR, Mullen GM, Heroux AL, Kao WG, McManus BM, Pifarre R, Robinson JA. Photopheresis versus corticosteroids in the therapy of heart transplant rejection. Preliminary clinical report. *Circulation.* 1992;86(5 Suppl):II242–50.
  30. Costanzo-Nordin MR, Hubbell EA, O'Sullivan EJ, Johnson MR, Mullen GM, Heroux AL, Kao WG, McManus BM, Pifarre R, Robinson JA. Successful treatment of heart transplant rejection with photopheresis. *Transplantation.* 1992;53(4):808–15. doi: 10.1097/00007890-199204000-00021.
  31. Costanzo-Nordin MR, McManus BM, Wilson JE, O'Sullivan EJ, Hubbell EA, Robinson JA. Efficacy of photopheresis in the rescue therapy of acute cellular rejection in human heart allografts: a preliminary clinical and immunopathologic report. *Transplant Proc.* 1993;25(1 Pt 2):881–3.
  32. Rose EA, Barr ML, Xu H, Pepino P, Murphy MP, McGovern MA, Ratner AJ, Watkins JF, Marboe CC, Berger CL. Photochemotherapy in human heart transplant recipients at high risk for fatal rejection. *J Heart Lung Transplant.* 1992;11(4 Pt 1):746–50.
  33. Dall'Amico R, Livi U, Milano A, Montini G, Andreetta B, Murer L, Zacchello G, Thiene G, Casarotto D, Zacchello F. Extracorporeal photochemotherapy as adjuvant treatment of heart transplant recipients with recurrent rejection. *Transplantation.* 1995;60(1):45–9. doi: 10.1097/00007890-199507150-00009.
  34. Dall'Amico R, Montini G, Murer L, Andreetta B, Tursi V, Feltrin G, Guzzi G, Angelini A, Zacchello G, Livi U. Benefits of photopheresis in the treatment of heart transplant patients with multiple/refractory rejection. *Transplant Proc.* 1997;29(1–2):609–11. doi: 10.1016/s0041-1345(96)00323-5.
  35. 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.



36. Barr ML, Baker CJ, Schenkel FA, McLaughlin SN, Stouch BC, Starnes VA, Rose EA. Prophylactic photopheresis and chronic rejection: effects on graft intimal hyperplasia in cardiac transplantation. *Clin Transplant*. 2000;14(2):162–6. doi: 10.1034/j.1399-0012.2000.140211.x.
37. Dall'Amico R, Montini G, Murer L, Andreetta B, Zacchello G, Gambino A, Feltrin G, Caforio A, Tursi V, Livi U. Extracorporeal photochemotherapy after cardiac transplantation: a new therapeutic approach to allograft rejection. *Int J Artif Organs*. 2000;23(1):49–54.
38. Kirklin JK, Brown RN, Huang ST, Naftel DC, Hubbard SM, Rayburn BK, McGiffin DC, Bourge RB, Benza RL, Tallaj JA, Pinderski LJ, Pamboukian SV, George JF, Marques M. Rejection with hemodynamic compromise: objective evidence for efficacy of photopheresis. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25(3):283–8. doi: 10.1016/j.healun.2005.10.004.
39. Barten MJ, Dieterlen MT. Extracorporeal photopheresis after heart transplantation. *Immunotherapy*. 2014;6(8):927–44. doi: 10.2217/imt.14.69.
40. Savignano C, Rinaldi C, Tursi V, Dolfini C, Isolella M, Livi U, De Angelis V. Extracorporeal photochemotherapy in heart transplant rejection: A single-center experience. *Transfus Apher Sci*. 2017;56(4):520–4. doi: 10.1016/j.transci.2017.07.009.
41. Szczepliorowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB, Sarode R, Schwartz J, Weinstein R, Shaz BH; Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice – evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher*. 2010;25(3):83–177. doi: 10.1002/jca.20240.
42. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqini N, Balogun RA, Connelly-Smith L, Delaney M, Dunbar NM, Witt V, Wu Y, Shaz BH. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *J Clin Apher*. 2016;31(3):149–62. doi: 10.1002/jca.21470.
43. Patel J, Klapper E, Shafi H, Kobashigawa JA. Extracorporeal photopheresis in heart transplant rejection. *Transfus Apher Sci*. 2015;52(2):167–70. doi: 10.1016/j.transci.2015.02.004.
44. Colvin MM, Cook JL, Chang P, Francis G, Hsu DT, Kiernan MS, Kobashigawa JA, Lindenfeld J, Masri SC, Miller D, O'Connell J, Rodriguez ER, Rosengard B, Self S, White-Williams C, Zeevi A; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Antibody-mediated rejection in cardiac transplantation: emerging knowledge in diagnosis and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(18):1608–39. doi: 10.1161/CIR.0000000000000093.
45. Bemiss BC, Witt CA. Chronic lung allograft dysfunction following lung transplantation: challenges and solutions. *Transplant Res Risk Manage*. 2014;6:87–97. doi: 10.2147/TRRM.S50896.
46. Yusen RD, Edwards LB, Dipchand AI, Goldfarb SB, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, Lund LH, Meiser B, Rossano JW, Stehlik J; International Society for Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report-2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(10):1170–84. doi: 10.1016/j.healun.2016.09.001.
47. Snell GI, Westall GP. Immunosuppression for lung transplantation: evidence to date. *Drugs*. 2007;67(11):1531–9. doi: 10.2165/00003495-200767110-00002.
48. Verleden GM, Raghu G, Meyer KC, Glanville AR, Corris P. A new classification system for chronic lung allograft dysfunction. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33(2):127–33. doi: 10.1016/j.healun.2013.10.022.
49. Verleden SE, Vandermeulen E, Ruttens D, Vos R, Vaneylen A, Dupont LJ, Van Raemdonck DE, Vanaudenaerde BM, Verleden GM. Neutrophilic reversible allograft dysfunction (NRAD) and restrictive allograft syndrome (RAS). *Semin Respir Crit Care Med*. 2013;34(3):352–60. doi: 10.1055/s-0033-1348463.
50. Fisher AJ, Rutherford RM, Bozzino J, Parry G, Dark JH, Corris PA. The safety and efficacy of total lymphoid irradiation in progressive bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Am J Transplant*. 2005;5(3):537–43. doi: 10.1111/j.1600-6143.2004.00709.x.
51. Gottlieb J, Szangolies J, Koehnlein T, Golpon H, Simon A, Welte T. Long-term azithromycin for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Transplantation*. 2008;85(1):36–41. doi: 10.1097/01.tp.0000295981.84633.bc.
52. Groves S, Galazka M, Johnson B, Corcoran T, Verceles A, Britt E, Todd N, Griffith B, Smaldone GC, Iacono A. Inhaled cyclosporine and pulmonary function in lung transplant recipients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2010;23(1):31–9. doi: 10.1089/jamp.2009.0748.
53. Iacono AT, Johnson BA, Grgurich WF, Youssef JG, Corcoran TE, Seiler DA, Dauber JH, Smaldone GC, Zeevi A, Yousem SA, Fung JJ, Burckart GJ, McCurry KR, Griffith BP. A randomized trial of inhaled cyclosporine in lung-transplant recipients. *N Engl J Med*. 2006;354(2):141–50. doi: 10.1056/NEJMoa043204.
54. Snell GI, Valentine VG, Vitulo P, Glanville AR, McGiffin DC, Loyd JE, Roman A, Aris R, Sole A, Hmissi A, Pirron U; RAD B159 Study Group. Everolimus versus azathioprine in maintenance lung transplant recipients: an international, randomized, double-blind clinical trial. *Am J Transplant*. 2006;6(1):169–77. doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.01134.x.
55. Benden C, Houghton M, Leonard S, Huber LC. Therapy options for chronic lung allograft dysfunction-bronchiolitis obliterans syndrome following first-line immunosuppressive strategies: A systematic review. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36(9):921–33. doi: 10.1016/j.healun.2017.05.030.
56. Andreu G, Achkar A, Couetil JP, Guillemain R, Heshmati F, Amrein C, Chevalier P, Guinvarch A, Dore MF, Capron F, et al. Extracorporeal photochemotherapy treatment for acute lung rejection episode. *J Heart Lung Transplant*. 1995;14(4):793–6.
57. Slovis BS, Loyd JE, King LE Jr. Photopheresis for chronic rejection of lung allografts. *N Engl J Med*. 1995;332(14):962. doi: 10.1056/NEJM199504063321417.
58. O'Hagan AR, Stillwell PC, Arroliga A, Koo A. Photopheresis in the treatment of refractory bronchiolitis obliterans complicating lung transplantation. *Chest*. 1999;115(5):1459–62. doi: 10.1378/chest.115.5.1459.
59. Villanueva J, Bhorade SM, Robinson JA, Husain AN, Garrity ER Jr. Extracorporeal photopheresis for the treatment of lung allograft rejection. *Ann Transplant*. 2000;5(3):44–7.
60. Salerno CT, Park SJ, Kreykes NS, Kulick DM, Savik K, Hertz MI, Bolman RM 3rd. Adjuvant treatment of refractory lung transplant rejection with extracorporeal photopheresis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;117(6):1063–9. doi: 10.1016/s0022-5223(99)70241-2.
61. Benden C, Speich R, Hofbauer GF, Irani S, Eichwanger C, Russi EW, Weder W, Boehler A. Extracorporeal photopheresis after lung transplantation: a 10-year single-center experience. *Transplantation*. 2008;86(11):1625–7. doi: 10.1097/TP.0b013e31818bc024.
62. Astor TL, Weill D. Extracorporeal photopheresis in lung transplantation. *J Cutan Med Surg*. 2003;7(4 Suppl):20–4. doi: 10.1007/s10227-003-5005-x.
63. Morrell MR, Despotis GJ, Lublin DM, Patterson GA, Trulock EP, Hachem RR. The efficacy of photopheresis for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(4):424–31. doi: 10.1016/j.healun.2009.08.029.
64. Jaksch P, Scheed A, Keplinger M, Ernst MB, Dani T, Just U, Nahavandi H, Klepetko W, Kno-



- bler R. A prospective interventional study on the use of extracorporeal photopheresis in patients with bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31(9):950–7. doi: 10.1016/j.healun.2012.05.002.
65. Barr ML. Call it BOS, call it CLAD – the need for prospective clinical trials and elucidating the mechanism of extracorporeal photopheresis. *Am J Transplant*. 2013;13(4):833–4. doi: 10.1111/ajt.12158.
66. Greer M, Dierich M, De Wall C, Suhling H, Rademacher J, Welte T, Haverich A, Warnecke G, Ivanyi P, Buchholz S, Gottlieb J, Fuehner T. Phenotyping established chronic lung allograft dysfunction predicts extracorporeal photopheresis response in lung transplant patients. *Am J Transplant*. 2013;13(4):911–8. doi: 10.1111/ajt.12155.
67. ClinicalTrials.gov. Extracorporeal Photopheresis for Medicare Recipients of Lung Allografts (ECP) [Internet]. 2014 Jul 3. Updated 2020 Aug 26. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02181257>.
68. Gaston RS, Fieberg A, Hunsicker L, Kasiske BL, Leduc R, Cosio FG, Gourishankar S, Grande J, Mannon RB, Rush D, Cecka JM, Connett J, Matas AJ. Late graft failure after kidney transplantation as the consequence of late versus early events. *Am J Transplant*. 2018;18(5):1158–67. doi: 10.1111/ajt.14590.
69. Lamb KE, Lodhi S, Meier-Kriesche HU. Long-term renal allograft survival in the United States: a critical reappraisal. *Am J Transplant*. 2011;11(3):450–62. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03283.x.
70. Keith DS, Vranic G, Nishio-Lucar A. Graft Function and Intermediate-Term Outcomes of Kidney Transplants Improved in the Last Decade: Analysis of the United States Kidney Transplant Database. *Transplant Direct*. 2017;3(6):e166. doi: 10.1097/TXD.0000000000000654.
71. Koo EH, Jang HR, Lee JE, Park JB, Kim SJ, Kim DJ, Kim YG, Oh HY, Huh W. The impact of early and late acute rejection on graft survival in renal transplantation. *Kidney Res Clin Pract*. 2015;34(3):160–4. doi: 10.1016/j.krcp.2015.06.003.
72. Jalalzadeh M, Mousavinasab N, Peyrovi S, Ghadiani MH. The impact of acute rejection in kidney transplantation on long-term allograft and patient outcome. *Nephrourol Mon*. 2015;7(1):e24439. doi: 10.5812/numonthly.24439.
73. Pesce F, Martino M, Fiorentino M, Rollo T, Simone S, Gallo P, Stallone G, Grandaliano G, Schena A, Margiotta M, Mininni D, Palieri R, Lucarelli G, Battaglia M, Gesualdo L, Castellano G. Recurrent urinary tract infections in kidney transplant recipients during the first-year influence long-term graft function: a single-center retrospective cohort study. *J Nephrol*. 2019;32(4):661–8. doi: 10.1007/s40620-019-00591-5.
74. Столяревич ЕС, Жилинская ТР, Артюхина ЛЮ, Ким ИГ, Зайденов ВА, Томилина НА. Морфологическая структура патологии почечного аллотрансплантата и ее влияние на отдаленный прогноз. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2018;20(1):45–54. doi: 10.15825/1995-1191-2018-1-45-54. [Stolyarevich ES, Zhilinskaya TR, Artyukhina LY, Kim IG, Zaydenov VA, Tomilina NA. [Morphological structure of late renal graft dysfunction and its effect for long-term results]. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2018;20(1):45–54. Russian. doi: 10.15825/1995-1191-2018-1-45-54.]
75. Horina JH, Müllegger RR, Horn S, Holzer H, Halwachs G, Kerl H, Wolf P. Photopheresis for renal allograft rejection. *Lancet*. 1995;346(8966):61. doi: 10.1016/s0140-6736(95)92696-8.
76. Sunder-Plassman G, Druml W, Steininger R, Hönigsmann H, Knobler R. Renal allograft rejection controlled by photopheresis. *Lancet*. 1995;346(8973):506. doi: 10.1016/s0140-6736(95)91355-6.
77. Genberg H, Kumlien G, Shanwell A, Tydén G. Refractory acute renal allograft rejection successfully treated with photopheresis. *Transplant Proc*. 2005;37(8):3288–9. doi: 10.1016/j.transproceed.2005.09.003.
78. Fernández EJ, López C, Ramírez A, Guerra R, López L, Fernández F, Tapia M, García-Cantón C. Role of photopheresis in the treatment of refractory cellular rejection in kidney transplantation. *Nefrologia*. 2016;36(3):327–8. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nefro.2015.06.023.
79. Kumlien G, Genberg H, Shanwell A, Tydén G. Photopheresis for the treatment of refractory renal graft rejection. *Transplantation*. 2005;79(1):123–5. doi: 10.1097/01.tp.0000147197.24050.61.
80. Lai Q, Pretagostini R, Gozzer M, Cinti P, Meo D, Vita F, Shafii Bafti M, Poli L, Novelli G, Rossi M, Girelli G, Berloco PB. Multimodal therapy with combined plasmapheresis, photopheresis, and intravenous immunoglobulin for acute antibody-mediated renal transplant rejection: a 2-year follow-up. *Transplant Proc*. 2011;43(4):1039–41. doi: 10.1016/j.transproceed.2011.03.023.
81. Lamioni A, Carsetti R, Legato A, Landolfo A, Isacchi G, Emma F, Bottazzo GF, Dello Strologo L. Induction of regulatory T cells after prophylactic treatment with photopheresis in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2007;83(10):1393–6. doi: 10.1097/01.tp.0000261635.30578.d8.
82. Kuzstal M, Kościńska-Kasprzak K, Gdowska W, Zabińska M, Myszk A, Klak R, Krajewska M, Boratyńska M, Szyber P, Chudoba P, Patrzalek D, Klinger M. Extracorporeal photopheresis as an antirejection prophylaxis in kidney transplant recipients: preliminary results. *Transplant Proc*. 2011;43(8):2938–40. doi: 10.1016/j.transproceed.2011.08.061.
83. Федулкина ВА, Ватазин АВ, Кильдюшевский АВ, Столяревич ЕС, Кантария РО, Зулькарнаев АВ. Трансляционная клеточная иммунотерапия при аллотрансплантации трупной почки у урологических больных. *Альманах клинической медицины*. 2013;28:25–31. doi: 10.18786/2072-0505-2013-28-25-31. [Fedulkina VA, Vatazin AV, Kildyushevskiy AV, Stolyarevich ES, Kantaria RO, Zulkarnayev AV. [Translational cellular immunotherapy for cadaveric kidney allograft in urological patients]. *Almanac of Clinical Medicine*. 2013;28:25–31. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2013-28-25-31.]
84. Фаенко АП, Зулькарнаев АВ, Федулкина ВА, Кантария РО, Кильдюшевский АВ, Ватазин АВ. Отдаленные клинические результаты применения фотофереза в качестве профилактики отторжения почечного аллотрансплантата. *Клиническая нефрология*. 2018;(2):37–42. doi: 10.18565/nephrology.2018.2.37-42. [Fayenko AP, Zulkarnayev AV, Fedulkina VA, Kantaria RO, Kildyushevskiy AV, Vatazin AV. [Long-term clinical results of the use of photopheresis as a prophylaxis of renal allograft rejection]. *Clinical Nephrology*. 2018;(2):37–42. Russian. doi: 10.18565/nephrology.2018.2.37-42.]
85. Фаенко АП, Зулькарнаев АВ, Чукурина ЮЮ, Федулкина ВА, Кантария РО, Кильдюшевский АВ, Ватазин АВ. Отдаленные результаты профилактического применения фотофереза при трансплантации почки. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2018;20(1):55–65. doi: 10.15825/1995-1191-2018-1-55-65. [Faenko AP, Zulkarnayev AV, Chukina YY, Fedulkina VA, Kantaria RO, Kildyushevskiy AV, Vatazin AV. [Of photopheresis in kidney transplantation]. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2018;20(1):55–65. Russian. doi: 10.15825/1995-1191-2018-1-55-65.]
86. Шифф ЮР, Соррел МФ, Мэддрей УС. Болезни печени по Шиффу. Цирроз печени и его осложнения. Трансплантация печени. Пер. с англ. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012. 592 с. [Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, editors. *Schiff's Diseases of the Liver (2 Volume Set)*. 10th edition. Lippincott Williams & Wilkins; 2006. 1672 p.]
87. Шумаков ВИ, ред. Трансплантология: руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство; 2006. 544 с. [Shumakov VI, editor. [Transplantation. A guide for doctors]. Moscow: MIA; 2006. 544 p. Russian.]
88. Busutil R, Klntmalm G. Transplantation of the liver. 3rd edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. 1568 p.
89. Abbasoglu O, Levy MF, Brkic BB, Testa G, Jeyarajah DR, Goldstein RM, Husberg BS, Gonwa TA, Klntmalm GB. Ten years of liver transplantation: an evolving understanding of late graft loss. *Transplantation*. 1997;64(12):1801–7. doi: 10.1097/00007890-199712270-00030.
90. Neuberger J. Liver transplantation. *J Hepatol*. 2000;32(1 Suppl):198–207. doi: 10.1016/s0168-8278(00)80426-2.
91. Sudan DL, Venkataramani A, Lynch J, Lynch JC, Fox IJ, Jr Shaw BW, Langnas AN. Causes of late



- mortality in survivors of liver transplantation. *Transplantation*. 1999;67:S564.
92. Rabkin JM, de La Melena V, Orloff SL, Corless CL, Rosen HR, Olyaei AJ. Late mortality after orthotopic liver transplantation. *Am J Surg*. 2001;181(5):475–9. doi: 10.1016/s0002-9610(01)00595-5.
93. Gelson W, Hoare M, Dawwas MF, Vowler S, Gibbs P, Alexander G. The pattern of late mortality in liver transplant recipients in the United Kingdom. *Transplantation*. 2011;91(11):1240–4. doi: 10.1097/TP.0b013e31821841ba.
94. Asfar S, Metrakos P, Fryer J, Verran D, Ghent C, Grant D, Bloch M, Burns P, Wall W. An analysis of late deaths after liver transplantation. *Transplantation*. 1996;61(9):1377–81. doi: 10.1097/00007890-199605150-00016.
95. Wallia A, Parikh ND, Molitch ME, Mahler E, Tian L, Huang JJ, Levitsky J. Posttransplant hyperglycemia is associated with increased risk of liver allograft rejection. *Transplantation*. 2010;89(2):222–6. doi: 10.1097/TP.0b013e3181c3c2ff.
96. Gómez-Manero N, Herrero JI, Quiroga J, Sangro B, Pardo F, Cienfuegos JA, Prieto J. Prognostic model for early acute rejection after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2001;7(3):246–54. doi: 10.1053/jlts.2001.22460. Erratum in: *Liver Transpl*. 2002;8(6):573.
97. Ziolkowski J, Paczek L, Niewczmas M, Senatorski G, Oldakowska-Jedynak U, Wyzgal J, Foronczewicz B, Mucha K, Zegarska J, Nyckowski P, Zieniewicz K, Patkowski W, Krawczyk M, Ziarkiewicz-Wroblewska B, Gornicka B. Acute liver transplant rejection: incidence and the role of high-doses steroids. *Transplant Proc*. 2003;35(6):2289–91. doi: 10.1016/s0041-1345(03)00797-8.
98. Devlin J, Doherty D, Thomson L, Wong T, Donaldson P, Portmann B, Williams R. Defining the outcome of immunosuppression withdrawal after liver transplantation. *Hepatology*. 1998;27(4):926–33. doi: 10.1002/hep.510270406.
99. Mazariegos GV, Ramos H, Shapiro R, Zeevi A, Fung JJ, Starzl TE. Weaning of immunosuppression in long-term recipients of living related renal transplants: a preliminary study. *Transplant Proc*. 1995;27(1):207–9.
100. Pons JA, Yélamos J, Ramírez P, Oliver-Bonet M, Sánchez A, Rodríguez-Gago M, Navarro J, Bermejo J, Robles R, Parrilla P. Endothelial cell chimerism does not influence allograft tolerance in liver transplant patients after withdrawal of immunosuppression. *Transplantation*. 2003;75(7):1045–7. doi: 10.1097/01.TP.0000058472.71775.7D.
101. Takatsuki M, Uemoto S, Inomata Y, Egawa H, Kiuchi T, Fujita S, Hayashi M, Kanematsu T, Tanaka K. Weaning of immunosuppression in living donor liver transplant recipients. *Transplantation*. 2001;72(3):449–54. doi: 10.1097/00007890-200108150-00016.
102. Calne RY. Prope tolerance: the future of organ transplantation – from the laboratory to the clinic. *Transplantation*. 2004;77(6):930–2. doi: 10.1097/01.tp.0000117776.14277.03.
103. Wieërs G, Gras J, Bourdeaux C, Truong DQ, Latinne D, Reding R. Monitoring tolerance after human liver transplantation. *Transpl Immunol*. 2007;17(2):83–93. doi: 10.1016/j.trim.2006.09.020.
104. Sánchez-Fueyo A, Strom TB. Immunological tolerance and liver transplantation. *J Hepatol*. 2004;41(5):698–705. doi: 10.1016/j.jhep.2004.09.013.
105. Pons JA, Revilla-Nuin B, Baroja-Mazo A, Ramírez P, Martínez-Alarcón L, Sánchez-Bueno F, Robles R, Rios A, Aparicio P, Parrilla P. FoxP3 in peripheral blood is associated with operational tolerance in liver transplant patients during immunosuppression withdrawal. *Transplantation*. 2008;86(10):1370–8. doi: 10.1097/TP.0b013e318188d3e6.
106. Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY. Foxp3 programs the development and function of CD4+CD25+ regulatory T cells. *Nat Immunol*. 2003;4(4):330–6. doi: 10.1038/ni904.
107. Wood KJ, Sakaguchi S. Regulatory T cells in transplantation tolerance. *Nat Rev Immunol*. 2003;3(3):199–210. doi: 10.1038/nri1027.
108. Li Y, Koshiba T, Yoshizawa A, Yonekawa Y, Masuda K, Ito A, Ueda M, Mori T, Kawamoto H, Tanaka Y, Sakaguchi S, Minato N, Wood KJ, Tanaka K. Analyses of peripheral blood mononuclear cells in operational tolerance after pediatric living donor liver transplantation. *Am J Transplant*. 2004;4(12):2118–25. doi: 10.1111/j.1600-6143.2004.00611.x.
109. Martínez-Llordella M, Puig-Pey I, Orlando G, Ramoni M, Tisone G, Rimola A, Lerut J, Latinne D, Margarit C, Bilbao I, Brouard S, Hernández-Fuentes M, Souillou JP, Sánchez-Fueyo A. Multiparameter immune profiling of operational tolerance in liver transplantation. *Am J Transplant*. 2007;7(2):309–19. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01621.x.
110. Louis S, Braudeau C, Giral M, Dupont A, Moizant F, Robillard N, Moreau A, Souillou JP, Brouard S. Contrasting CD25hiCD4+ T cells/FOXP3 patterns in chronic rejection and operational drug-free tolerance. *Transplantation*. 2006;81(3):398–407. doi: 10.1097/01.tp.0000203166.44968.86.
111. Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science*. 2003;299(5609):1057–61. doi: 10.1126/science.1079490.
112. Lehrer MS, Ruchelli E, Olthoff KM, French LE, Rook AH. Successful reversal of recalcitrant hepatic allograft rejection by photopheresis. *Liver Transpl*. 2000;6(5):644–7. doi: 10.1053/jlts.2000.9745.
113. Starzl TE, Murase N, Thomson A, Demetris AJ. Liver transplants contribute to their own success. *Nat Med*. 1996;2(2):163–5. doi: 10.1038/nm0296-163.
114. Starzl TE, Murase N, Demetris A, Trucco M, Fung J. The mystique of hepatic tolerogenicity. *Semin Liver Dis*. 2000;20(4):497–510. doi: 10.1055/s-2000-13158.
115. Starzl TE. The "privileged" liver and hepatic tolerogenicity. *Liver Transpl*. 2001;7(10):918–20. doi: 10.1053/jlts.2001.0070918.
116. Urbani L, Mazzoni A, De Simone P, Catalano G, Coletti L, Petrucci S, Biancofiore G, Bindi L, Scatena F, Filippini F. Avoiding calcineurin inhibitors in the early post-operative course in high-risk liver transplant recipients: The role of extracorporeal photopheresis. *J Clin Apher*. 2007;22(4):187–94. doi: 10.1002/jca.20111.
117. Urbani L, Mazzoni A, Bianco I, Grazzini T, De Simone P, Catalano G, Montin U, Petrucci S, Morelli L, Campani D, Pollina L, Biancofiore G, Bindi L, Tascini C, Menichetti F, Scatena F, Filippini F. The role of immunomodulation in ABO-incompatible adult liver transplant recipients. *J Clin Apher*. 2008;23(2):55–62. doi: 10.1002/jca.20156.
118. Mazzoni A, Giampietro C, Bianco I, Grazzini T, Nencini C, Pileggi C, Scatena F, Filippini F, Ghinolfi D, Catalano G, Biancofiore G, Bindi ML, Urbani L. Extracorporeal photopheresis and liver transplantation: Our experience and preliminary data. *Transfus Apher Sci*. 2017;56(4):515–9. doi: 10.1016/j.transci.2017.07.008.
119. 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, Filippini 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.
120. Urbani L, Mazzoni A, Colombatto P, Biancofiore G, Bindi L, Tascini C, Menichetti F, Brunetto M, Scatena F, Filippini F. Potential applications of extracorporeal photopheresis in liver transplantation. *Transplant Proc*. 2008;40(4):1175–8. doi: 10.1016/j.transproceed.2008.03.071.
121. Perotti C, Torretta L, Viarengo G, Roveda L, Bernuzzi S, Carbone S, Del Fante C, La Torre R, Locatelli F, Bonetti F, Gabba P, Bellosta M, Salvaneschi L. Feasibility and safety of a new technique of extracorporeal photochemotherapy: experience of 240 procedures. *Haematologica*. 1999;84(3):237–41.
122. Jaksch P, Knobler R. ECP and solid organ transplantation. *Transfus Apher Sci*. 2014;50(3):358–62. doi: 10.1016/j.transci.2014.04.006.
123. Martin PJ, Rizzo JD, Wingard JR, Ballen K, Curtin PT, Cutler C, Litzow MR, Nieto Y, Savani BN, Schriber JR, Shaughnessy PJ, Wall DA, Carpenter PA. First- and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18(8):1150–63. doi: 10.1016/j.bbmt.2012.04.005.
124. Dall'Amico R, Murer L, Montini G, Andretta B, Zanon GF, Zacchello G, Zacchello F. Successful treatment of recurrent rejection in renal transplant patients with photopheresis. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9(1):121–7.
125. Bambauer R, Schneidewind-Müller JM, Schiel R, Latza R. Side-effects and complications in large-bore catheters for apheresis. *Ther Apher Dial*. 2003;7(2):221–4. doi: 10.1046/j.1526-0968.2003.00033.x.
126. Edelson BT, Donnelly JK, Cox-Potter TS, Shah KS, Dynis MS, Lublin DM. Heparin low ...





- photo no! Transfusion. 2006;46(5):683–4. doi: 10.1111/j.1537-2995.2006.00784.x.
127. Bladon J, Taylor PC. Extracorporeal photopheresis in cutaneous T-cell lymphoma and graft-versus-host disease induces both immediate and progressive apoptotic processes. *Br J Dermatol.* 2002;146(1):59–68. doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.04560.x.
  128. Marques MB, Tuncer HH. Photopheresis in solid organ transplant rejection. *J Clin Apher.* 2006;21(1):72–7. doi: 10.1002/jca.20089.
  129. Biagi E, Di Biaso I, Leoni V, Gaipa G, Rossi V, Bugarin C, Renoldi G, Parma M, Balduzzi A, Perseghin P, Biondi A. Extracorporeal photochemotherapy is accompanied by increasing levels of circulating CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>GITR<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>CD62L<sup>+</sup> functional regulatory T-cells in patients with graft-versus-host disease. *Transplantation.* 2007;84(1):31–9. doi: 10.1097/01.tp.0000267785.52567.9c.
  130. Lamioni A, Parisi F, Isacchi G, Giorda E, Di Cesare S, Landolfo A, Cenci F, Bottazzo GF, Carsetti R. The immunological effects of extracorporeal photopheresis unraveled: induction of tolerogenic dendritic cells in vitro and regulatory T cells in vivo. *Transplantation.* 2005;79(7):846–50. doi: 10.1097/01.tp.0000157278.02848.c7.
  131. Lamioni A, Carsetti R, Legato A, Landolfo A, Isacchi G, Emma F, Bottazzo GF, Dello Strologo L. Induction of regulatory T cells after prophylactic treatment with photopheresis in renal transplant recipients. *Transplantation.* 2007;83(10):1393–6. doi: 10.1097/01.tp.0000261635.30578.d8.
  132. Meloni F, Cascina A, Miserere S, Perotti C, Vitulo P, Fietta AM. Peripheral CD4<sup>(+)</sup>CD25<sup>(+)</sup> TREG cell counts and the response to extracorporeal photopheresis in lung transplant recipients. *Transplant Proc.* 2007;39(1):213–7. doi: 10.1016/j.transproceed.2006.10.227.
  133. Dieterlen MT, Bittner HB, Pierzchalski A, Dhein S, Mohr FW, Barten MJ. Immunological monitoring of extracorporeal photopheresis after heart transplantation. *Clin Exp Immunol.* 2014;176(1):120–8. doi: 10.1111/cei.12254.
  134. Lorenz K, Rommel K, Mani J, Jin N, Hilgendorf I, Ho AD, Freund M, Schmitt M, Schmitt A. Modulation of lymphocyte subpopulations by extracorporeal photopheresis in patients with acute graft-versus-host disease or graft rejection. *Leuk Lymphoma.* 2015;56(3):671–5. doi: 10.3109/10428194.2014.931956.
  135. Baskaran G, Tiriveedhi V, Ramachandran S, Aloush A, Grossman B, Hachem R, Mohanakumar T. Efficacy of extracorporeal photopheresis in clearance of antibodies to donor-specific and lung-specific antigens in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2014;33(9):950–6. doi: 10.1016/j.healun.2014.04.020.
  136. Hachem R, Corris P. Extracorporeal Photopheresis for Bronchiolitis Obliterans Syndrome After Lung Transplantation. *Transplantation.* 2018;102(7):1059–65. doi: 10.1097/TP.0000000000002168.
  137. 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.
  138. Spisek R, Gasova Z, Bartunkova J. Maturation state of dendritic cells during the extracorporeal photopheresis and its relevance for the treatment of chronic graft-versus-host disease. *Transfusion.* 2006;46(1):55–65. doi: 10.1111/j.1537-2995.2005.00670.x.
  139. Gasparro FP, Felli A, Schmitt IM. Psoralen photobiology: the relationship between DNA damage, chromatin structure, transcription, and immunogenic effects. *Recent Results Cancer Res.* 1997;143:101–27. doi: 10.1007/978-3-642-60393-8\_8.
  140. Marks DI, Fox RM. Mechanisms of photochemotherapy-induced apoptotic cell death in lymphoid cells. *Biochem Cell Biol.* 1991;69(10–11):754–60. doi: 10.1139/o91-115.
  141. Gatza E, Rogers CE, Clouthier SG, Lowler KP, Tawara I, Liu C, Reddy P, Ferrara JL. Extracorporeal photopheresis reverses experimental graft-versus-host disease through regulatory T cells. *Blood.* 2008;112(4):1515–21. doi: 10.1182/blood-2007-11-125542.
  142. Berger CL, Xu AL, Hanlon D, Lee C, Schechner J, Glusac E, Christensen I, Snyder E, Holloway V, Tigelaar R, Edelson RL. Induction of human tumor-loaded dendritic cells. *Int J Cancer.* 2001;91(4):438–47. doi: 10.1002/1097-0215(200002)9999:9999::aid-ijc1073>3.0.co;2-r.
  143. Becherucci V, Allegro E, Brugnolo F, Piccini L, Gori V, Bisin S, Bindi B, Ceccantini R, Pavan P, Cunial V, Gentile F, Ermini S, Bambi F. Extracorporeal photopheresis as an immunomodulatory agent: Haematocrit-dependent effects on natural killer cells. *J Clin Apher.* 2017;32(4):257–65. doi: 10.1002/jca.21490.
  144. Jonuleit H, Schmitt E, Stassen M, Tuettenberg A, Knop J, Enk AH. Identification and functional characterization of human CD4<sup>(+)</sup>CD25<sup>(+)</sup> T cells with regulatory properties isolated from peripheral blood. *J Exp Med.* 2001;193(11):1285–94. doi: 10.1084/jem.193.11.1285.
  145. Casey MJ, Meier-Kriesche HU. Calcineurin inhibitors in kidney transplantation: friend or foe? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2011;20(6):610–5. doi: 10.1097/MNH.0b013e32834b4343.
  146. Lodhi SA, Lamb KE, Meier-Kriesche HU. Solid organ allograft survival improvement in the United States: the long-term does not mirror the dramatic short-term success. *Am J Transplant.* 2011;11(6):1226–35. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03539.x.
  147. Newell KA, Phippard D, Turka LA. Regulatory cells and cell signatures in clinical transplantation tolerance. *Curr Opin Immunol.* 2011;23(5):655–9. doi: 10.1016/j.coi.2011.07.008.
  148. Billingham RE, Brent L, Medawar PB. Actively acquired tolerance of foreign cells. *Nature.* 1953;172(4379):603–6. doi: 10.1038/172603a0.
  149. Xu H, Ildstad ST. Transplantation: is donor T-cell engraftment a biomarker for tolerance? *Nat Rev Nephrol.* 2012;8(10):560–1. doi: 10.1038/nrneph.2012.187.
  150. Хаитов РМ, Игнатъева ГА, Сидорович ИГ. Иммунология. М.: Медицина; 2000. 432 с. [Khaitov RM, Ignat'eva GA, Sidorovich IG. [Immunology]. Moscow: Meditsina; 2000. 432 p. Russian.]
  151. Levitsky J. Next level of immunosuppression: drug/immune monitoring. *Liver Transpl.* 2011;17 Suppl 3:S60–5. doi: 10.1002/lt.22385.
  152. Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(2):481–508. doi: 10.2215/CJN.04800908.
  153. Venkataramanan R, Shaw LM, Sarkozi L, Mullins R, Pirsch J, MacFarlane G, Scheller D, Ersfeld D, Frick M, Fitzsimmons WE, Virji M, Jain A, Brayman KL, Shaked A. Clinical utility of monitoring tacrolimus blood concentrations in liver transplant patients. *J Clin Pharmacol.* 2001;41(5):542–51. doi: 10.1177/00912700122010429.
  154. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gürkan A, Margreiter R, Hugo C, Grinyó JM, Frei U, Vanrenterghem Y, Daloz P, Halloran PF; ELITE-Symphony Study. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med.* 2007;357(25):2562–75. doi: 10.1056/NEJMoa067411.
  155. Rovira P, Mascarell L, Truffa-Bachi P. The impact of immunosuppressive drugs on the analysis of T cell activation. *Curr Med Chem.* 2000;7(7):673–92. doi: 10.2174/0929867003374778.
  156. Wieland E, Olbricht CJ, Süsal C, Gurragehaa P, Böhler T, Israeli M, Sommerer C, Budde K, Hartmann B, Shipkova M, Oellerich M. Biomarkers as a tool for management of immunosuppression in transplant patients. *Ther Drug Monit.* 2010;32(5):560–72. doi: 10.1097/FTD.0b013e3181efb3d2.
  157. U.S. Food & Drug Administration. Cyclosporine and Tacrolimus Assays – Class II Special Controls Guidance Document for Industry and FDA [Internet]. 2002 Sep 16. Available from: <https://www.fda.gov/medical-devices/guidance-documents-medical-devices-and-radiation-emitting-products/cyclosporine-and-tacrolimus-assays-class-ii-special-controls-guidance-document-industry-and-fda>.
  158. Lampen A, Christians U, Guengerich FP, Watkins PB, Kolars JC, Bader A, Gonschior AK, Dralle H, Hackbarth I, Sewing KF. Metabolism of the immunosuppressant tacrolimus in the small intestine: cytochrome P450, drug interactions, and interindividual variability. *Drug Metab Dispos.* 1995;23(12):1315–24.
  159. MacPhee IA, Fredericks S, Tai T, Syrris P, Carter ND, Johnston A, Goldberg L, Holt DW. The influence of pharmacogenetics on the time to achieve target tacrolimus concentrations after kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2004;4(6):914–9. doi: 10.1111/j.1600-6143.2004.00435.x.
  160. Safinia N, Afzali B, Atalar K, Lombardi G, Lechler RI. T-cell alloimmunity and chronic allograft dysfunction. *Kidney Int Suppl.* 2010;119(S2):S2–12. doi: 10.1038/ki.2010.416.



161. Geissler EK, Hutchinson JA. Cell therapy as a strategy to minimize maintenance immunosuppression in solid organ transplant recipients. *Curr Opin Organ Transplant.* 2013;18(4):408–15. doi: 10.1097/MOT.0b013e328363319d.
162. Azzi JR, Sayegh MH, Mallat SG. Calcineurin inhibitors: 40 years later, can't live without. *J Immunol.* 2013;191(12):5785–91. doi: 10.4049/jimmunol.1390055.
163. Salisbury EM, Game DS, Lechler RI. Transplantation tolerance. *Pediatr Nephrol.* 2014;29(12):2263–72. doi: 10.1007/s00467-013-2659-5.
164. Jones TR, Ha J, Williams MA, Adams AB, Durham MM, Rees PA, Cowan SR, Pearson TC, Larsen CP. The role of the IL-2 pathway in co-stimulation blockade-resistant rejection of allografts. *J Immunol.* 2002;168(3):1123–30. doi: 10.4049/jimmunol.168.3.1123.
165. Sanchez-Fueyo A. Tolerance profiles and immunosuppression. *Liver Transpl.* 2013;19 Suppl 2:S44–8. doi: 10.1002/lt.23749.

## Extracorporeal photopheresis in solid organ transplantation

A.V. Kildyushevsky<sup>1</sup> • Ya.G. Moysyuk<sup>1</sup> • A.V. Molochkov<sup>1</sup> • T.A. Mitina<sup>1</sup> • A.P. Faenko<sup>1</sup>

Despite the use of up-to-date immunosuppressive agents, graft rejection episodes are quite common and pose a serious threat to thousands of solid organ recipients. Continuous use of various combinations of immunosuppressants cause serious complications, such as arterial hypertension, post-transplant diabetes mellitus, renal failure, increased risk of infections, malignant neoplasms, etc. The attempts to achieve the desired or forced minimization of the graft immunosuppression are associated with the threat of its rejection, which makes it necessary to search for less toxic, non-medical, immunological, including cellular, management methods. One of the promising methods based on cell technology is extracorporeal photopheresis (ECP). ECP is a well-established second line therapy recommended for the prevention and treatment of refractory rejection of a heart transplant. ECP improves the pulmonary allograft functioning in patients with treatment resistant obliterating bronchiolitis syndrome. However, its value as a preventive method has not yet been established. ECP effectiveness for induction, maintenance, or anti-crisis therapy in transplantation of kidney, liver or other solid organs has been rather convincing, but the lack of randomized multicenter studies limits its use. The optimal ECP strategy has

not been yet established. Nevertheless, current understanding of the pathophysiological and immunological aspects of ECP is sufficient to develop a standard methodology and technology for the procedure, as well as for a quality control system for ECP in kidney and liver transplant recipients. The review discusses possible mechanisms of the immunomodulating effect of ECP. ECP is being increasingly studied in prospective randomized trials with larger samples. This allows for an extension of its clinical indications with clear criteria, as well as for studying its multifactorial underlying immunomodulating mechanism of action. Further research is needed to identify biomarkers that could predict ECP effectiveness in solid organ transplantation.

**Key words:** extracorporeal photopheresis, heart transplantation, lung transplantation, liver transplantation

**For citation:** Kildyushevsky AV, Moysyuk YaG, Molochkov AV, Mitina TA, Faenko AP. Extracorporeal photopheresis in solid organ transplantation. *Almanac of Clinical Medicine.* 2020;48(3):207–24. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-046.

Received 20 May 2020; revised 23 June 2020; accepted 30 July 2020; published online 28 September 2020

**Alexander V. Kildyushevsky** – MD, PhD, Professor, Leading Research Fellow, Department of Clinical Hematology and Immunotherapy<sup>1</sup>; 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

**Yan G. Moysyuk** – MD, PhD, Professor, Head of Department of Transplantology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0002-9183>.  
E-mail: moysyuktrans@list.ru

**Anton V. Molochkov** – MD, PhD, Professor, Deputy Director<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6456-998X>. E-mail: a.molochkov@monikiweb.ru

**Tatiana A. Mitina** – MD, PhD, Head of the Department of Clinical Hematology and Immunotherapy<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7493-0030>. E-mail: mi\_69@inbox.ru

**Alexandr P. Faenko** – MD, PhD, Associate Professor, Course of Clinical Transfusiology, Chair of Anesthesiology and Intensive Care, Postgraduate Training Faculty<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6158-233X>. E-mail: alexfaenko@mail.ru

### Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

### Authors' contributions

A.V. Kildyushevsky, the literature search and analysis, concept of the paper; Ya.G. Moysyuk, the literature analysis, text editing; A.V. Molochkov, text editing, approval of the final version of the manuscript; T.A. Mitina, the literature analysis, text writing; A.P. Faenko, the literature analysis, design of the paper. All the authors have made their significant contributions to the study conduct and manuscript preparation, have read and approved its final version before submission.

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