

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН
НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ЦЕНТР
ТРАНСФУЗИОЛОГИИ

Абдрахманова С.А., Оспанова М.Е., Аманов А.Х., Ахаева М.А.,
Айтыймов С.Д., Утюбаев А.Ш.

ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫЙ ФОТОФЕРЕЗ

Методические рекомендации

Министерство здравоохранения Республики Казахстан
Научно-производственный центр трансфузиологии

Абдрахманова С.А., Оспанова М.Е., Аманов А.Х., Ахаева М.А.,
Айтыймов С.Д., Утюбаев А.Ш.

Экстракорпоральный фототерапевтический метод (экстракорпоральный фототерапевтический метод) – это метод лечения, при котором кровь из организма пациента отводится в специальную систему, где она проходит через фототерапевтическую установку, а затем возвращается в организм пациента.

Экстракорпоральный фототерапевтический метод (экстракорпоральный фототерапевтический метод) – это метод лечения, при котором кровь из организма пациента отводится в специальную систему, где она проходит через фототерапевтическую установку, а затем возвращается в организм пациента.

Нур-Султан
2019

УДК 616
ББК 55.6
Э41

С.А. Абдрахманова, М.Е. Оспанова, А.Х. Аманов, М.А. Ахаева, С.Д. Айтымов, А.Ш. Утюбаев. Экстракорпоральный фотоферез: Методические рекомендации/НПЦТ. - Нур-Султан, 2019, 20 с.

ISBN 978-601-7541-81-1

Авторы:

- Абдрахманова С.А. - кандидат медицинских наук, и.о. директора РГП на ПХВ «Научно-производственный центр трансфузиологии»
Оспанова М.Е. - заведующая отделом криобиологии РГП на ПХВ «Научно-производственный центр трансфузиологии»
Аманов А.Х. - врач-трансфузиолог отделения заготовки компонентов крови РГП на ПХВ «Научно-производственный центр трансфузиологии»
Ахаева М.А. - магистр естественных наук, специалист отделения криобиологии РГП на ПХВ «Научно-производственный центр трансфузиологии»
Айтымов С.Д. - врач-трансфузиолог отделения заготовки компонентов крови РГП на ПХВ «Научно-производственный центр трансфузиологии»
Утюбаев А.Ш. - врач-трансфузиолог отделения заготовки компонентов крови РГП на ПХВ «Научно-производственный центр трансфузиологии»

Рецензенты:

- Кеймакин В.М. - кандидат медицинских наук, Руководитель департамента онкогематологии и трансплантологии костного мозга Национальный научный онкологический центр
Жариков С.Н. - доктор медицинских наук, Директор РГП на ПХВ «Республиканский центр по координации трансплантации высокотехнологичных медицинских услуг» Министерства здравоохранения Республики Казахстан

В методических рекомендациях изложены этапы проведения метода экстракорпорального фотофереза, подготовка концентрата лимфоцитов к фотохимической обработке и проведение фотохимической обработки. Описаны абсолютные и относительные противопоказания. Методические рекомендации предназначены для специалистов службы крови, лаборатории криобиологии, онкологии, трансплантологии

Утверждено и разрешено к изданию типографическим способом РГП «Республиканский центр развития здравоохранения» (Заключение научно-медицинской экспертизы № 179 от 01 ноября 2019 года)

Содержание

Перечень сокращений	4
Введение.....	5
1. Экстракорпоральный фотоферез.....	6
1.1 Материально-техническое обеспечение.....	8
1.2 Показания к применению.....	9
1.3 Противопоказания.....	10
2. Этапы проведения экстракорпорального фотофереза.....	11
2.1 Подготовка концентрата лимфоцитов к процедуре фотохимической обработки.....	13
2.2 Проведение фотохимической обработки.....	14
3. Требования к соблюдению техники безопасности и охрана труда.....	16
4. Требования к оборудованию.....	16
Заключение.....	17
Список использованных источников.....	18
Список рекомендуемой литературы.....	20

Перечень сокращений

ЭКФ	- Экстракорпоральный фотоферез
РТПХ	- Реакция «трансплантат против хозяина»
УФА	- Ультрафиолетовые лучи спектра А
УФ	- Ультрафиолетовые лучи
8-МОП-	- 8-метоксисорален, препарат для фотосенсибилизации клеточного материала
КТКЛ	- Кожная Т-клеточная лимфома
ФР	- Физиологический раствор, 0,9% раствор натрия хлорида (NaCl)
ИВ	- input bag - первичный гемакон с концентратом лимфоцитов
АД	- Артериальное давление

Введение

Одним из современных, безопасных, клинически эффективных методов иммунотерапии для лечения заболеваний, обусловленных нарушением Т-клеточной системы иммунитета является метод экстракорпорального фотофереза (далее –ЭКФ) [1].

Впервые в 1987 году метод ЭКФ предложен группой исследователей Йельского университета (США) во главе с профессором Р. Эдельсон в качестве терапии Т-клеточной лимфомы кожи [2]. В 1988 году Управление по контролю за продуктами и лекарствами США одобрило использование ЭКФ в качестве стандартной терапии для лечения пациентов с Т-клеточной лимфомой [3].

В 1994 году Г. Эндрю, Ф. Хешмати и соавторы предложили модифицировать процедуру ЭКФ, где все фазы ЭКФ происходят последовательным образом с отдельным использованием аппарата цитафереза (для сбора лимфоцитов) и аппарата для фотохимической обработки [4].

Реакция «трансплантат против хозяина» (далее - РТПХ) – одно из самых частых и опасных осложнений аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и трансплантации солидных органов [5].

При аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток применение ЭКФ наиболее эффективно для лечения хронической реакции «трансплантат против хозяина» с поражением кожи и слизистых оболочек. По литературным данным частота общего ответа составляла до 92% случаев, с вероятностью полного ответа до 11% и частичного ответа до 81% случаев [6].

По данным зарубежных авторов описаны случаи успешного применения ЭКФ в качестве дополнительного способа купирования повторных рефрактерных эпизодов острого отторжения почки [7].

В ряде работ было показано, что при использовании у пациентов с острой РТПХ наиболее чувствительной к ЭКФ являлась кожная форма (частота общего ответа достигала 66–93%) и что пациенты с более тяжелой стадией острой РТПХ хуже отвечали на ЭКФ (частота полного ответа при II, III и IV стадиях составляла 86%, 55% и 30% соответственно) [8].

Эффективность ЭКФ доказана на основании принципов доказательной медицины при высокодозной химиотерапии и трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в случае развития реакции «трансплантат против хозяина» у больных с гемобластозами.

На базе Научно-производственного центра трансфузиологии внедрен данный метод терапии. С 2018 года проведено 32 процедуры пациентам с РТПХ различной степени тяжести после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. В дальнейшем работа в данном направлении будет продолжена.

1. Экстракорпоральный фотоферез

Экстракорпоральный фотоферез метод экстракорпоральной фотохимотерапии, в основе которого лежит *in vitro* воздействие на фотосенсибилизованные лимфоциты длинноволновым ультрафиолетовым излучением спектра «A» с длиной волны 320–400 нм с последующим возвращением данных лимфоцитов обратно в кровеносное русло [9, 10].

ЭКФ – это многоэтапный процесс [11], при котором мононуклеарные клетки пациента, выделенные методом афереза, подвергаются стандартной дозе облучения ультрафиолетовыми лучами спектра А (в среднем 1,5 Дж/см²) с использованием светочувствительного препарата 8-метоксисоралена (8-МОП) [12,13].

РТПХ в той или иной степени тяжести наблюдается после 30-50% трансплантаций от родственного донора и приблизительно после 70% трансплантаций от неродственного донора [14]. Возникновение РТПХ связано с иммунным конфликтом между клетками донора и реципиента [15]. Донорские Т-лимфоциты атакуют чужеродные для них клетки и ткани нового «хозяина» [16]. Чаще всего мишениями атаки являются кожа, слизистые оболочки, печень и кишечник реципиента [17].

Частота и степень выраженности оРТПХ зависят от ряда факторов, таких как источник гемопоэтических стволовых клеток, возраст реципиента, вариант сочетания донора и реципиента по полу и группе крови, тип и стадия заболевания на момент алло-ТГСК и других факторов. По обобщенным данным, частота оРТПХ после алло-ТГСК с Т-клеточным истощением составляет 35–46 %, после алло-ТГСК пуповинной крови – 10 % и после алло-ТГСК от гаплоидентичного донора – от 10 до 8 % в зависимости от применения/неприменения Т-клеточного источника [18]. «Золотым стандартом» профилактики и терапии оРТПХ являются медикаментозные методы, основанные на использовании следующих препаратов: ингибиторов кальцинеурина (циклюспорин А, тачролимус), цитостатических препаратов (метотрексат, циклофосфан), глюкокортикоидов (метилпреднизолон, преднизолон), антилимфоцитарного глобулина, исследуется эффективность новых препаратов – моноклональных антител (ритуксимаб, алемтузумаб), ингибиторов mTOR (сиrolимус), протеасом (велкейд) [19]. Однако, ввиду высокой вероятности развития побочных реакций, связанных с их применением, за последние годы были предприняты попытки внедрения немедикаментозных методов профилактики и терапии оРТПХ, которые включают механическое удаление Т-клеток из трансплантата (Т-клеточное истощение), а также использование мезенхимных стволовых клеток и экстракорпорального фотофереза (ЭКФ) [19].

На рисунке 1 представлен механизм действия ЭКФ при РТПХ.

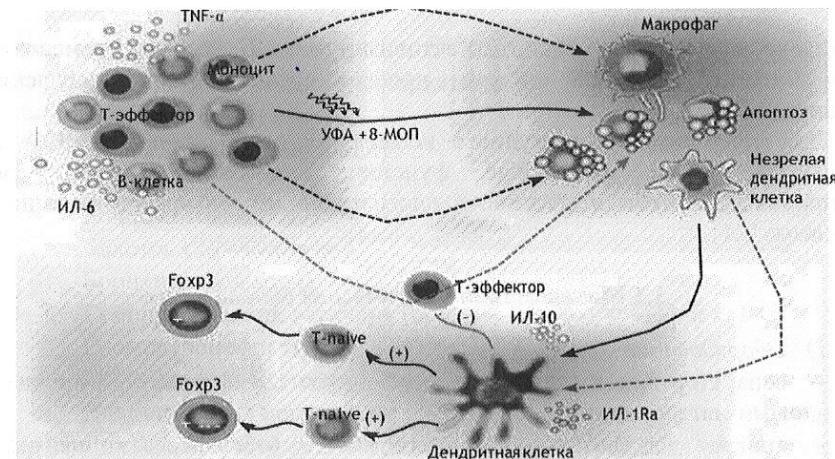


Рисунок 1 - Механизм действия ЭКФ при РТПХ

При аутоиммунных заболеваниях осуществляется аутоаггрессия иммунной системы против своего же организма [20]. Активность клеток и веществ, которые поражают собственные ткани и органы, возрастает. В то же время клетки и вещества, сдерживающие атаку на собственные ткани и органы, оказываются недостаточно активными.

ЭКФ позволяет изменять свойства извращенно функционирующих лимфоцитов, а также угнетать механизмы их агрессии против собственных тканей и органов.

Предположительный биологический механизм действия ЭКФ заключается в том, что под влиянием УФА в присутствии фотосенсибилизатора 8-МОП происходит необратимое сшивание ДНК в ядрах лимфоцитов, что приводит к их апоптозу [21,22,23].

Механизм биологического эффекта ЭКФ до сих пор не изучен до конца, в основе терапевтического эффекта предположительно лежат следующие действия:

- запуск antimitotических и проапоптических механизмов в обрабатываемых лимфоцитах и мононуклеарных клетках;

- запуск клеточноопосредованной реакции против опухолевых клеток [21].

ЭКФ способен оказывать два совершенно противоположных эффекта: иммуностимулирующий против опухолевых клеток при КТКЛ и иммуносупрессивный при Т-клеточно-опосредованных нарушениях, например, РТПХ [23].

После процедуры фотофереза соотношение сил в иммунной системе кардинально меняется. Факторы, поддерживающие аутоиммунное воспаление в том или ином органе, теряют свою активность. И, напротив,

противовоспалительные механизмы активизируются. После таких изменений в механизмах иммунной системы процесс аутоиммунного воспаления затухает.

При угнетении аутоиммунного воспаления после процедур ЭКФ не снижаются, такие важнейшие функции иммунной системы, как противоинфекционная и противоонкологическая (противораковая) защита организма [24].

1.1 Материально-техническое обеспечение

1) Оборудование

- сепаратор крови (для сбора лимфоцитов периферической крови) с расходными материалами;
- аппарат для фотохимической обработки (облучатель концентрата лимфоцитов);
- устройство для стерильного соединения полимерных магистралей с комплектом расходных материалов;
- запаиватель магистралей;
- донорское кресло или медицинская кровать;
- шкаф биологический безопасности (ламинарный шкаф);
- гематологический анализатор.

2) Инструменты

- система для фототереза компонентов крови (полимерный мешок для облучения);
- шприцы одноразовые: 5,0, 2,0 мл;
- пробирки для отбора проб;

3) Материалы

- концентрат мононуклеарных клеток пациента, содержащий лимфоциты;
- раствор 8-метоксисорален – 5,0 мл (20 мкг/1 мл);
- пустой стерильный трансферный мешок (компласт);
- стерильные шарики;
- спиртосодержащий антисептик;
- дезинфицирующие средства.

1.2 Показания к применению

- Кожная форма Т-клеточной лимфомы
- Синдром Сезари
- РТЛХ: острая, хроническая, профилактика
- Трансплантология солидных органов; лечение и профилактика отторжений
- Антифосфолипидный синдром

- Атопический дерматит
- Аутоиммунная гемолитическая анемия
- Аутоиммунный гепатит
- Аутоиммунный тиреоидит
- Болезнь Крона
- Болезнь Такаясу
- Болезнь тяжелых цепей
- Бронхиальная астма
- Геморрагический васкулит (болезнь Шенляйна – Геноха)
- Гломерулонефриты
- Гранулематоз Вегенера
- Диабетическая нейропатия
- Дилатационная кардиомиопатия
- Диффузный нейродермит
- Макроглобулинемия Вальденстрема
- Миастения гравис
- Микроскопический полиангит
- Неспецифический язвенный колит
- Облитерирующий тромбангит
- Пемфигоид буллезный
- Псориаз
- Пузырчатка вульгарная
- Пузырчатка листовидная
- Рассеянный склероз
- Ревматоидный артрит
- Синдром Гийена – Барре
- Синдром Гудпасчера
- Синдром Ламберта – Итона (миастенический синдром)
- Системная красная волчанка
- Склеродермия
- Токсический эпидермальный некролиз
- Тромбоцитопеническая пурпурра
- Экзема [25,26,27]

1.3 Противопоказания к проведению ЭКФ

- 1) **Абсолютные (нельзя проводить процедуру ни в коем случае):**
 - наличие очага кровотечения или высокий риск возобновления кровотечения
 - наличие невскрытого гнойного очага
 - аллергические реакции на компоненты, используемые в ходе сеанса

2) Относительные (можно проводить процедуру, но под более пристальным контролем врача, а также в ситуации, когда без процедуры сложно справиться с заболеванием):

- сердечно-сосудистые заболевания в стадии тяжелой декомпенсации
- гипотония (системическое артериальное давление ниже 90 мм рт.ст.)
- выраженная анемия (низкий уровень гемоглобина)
- выраженная гипопротеинемия (низкий уровень белка крови)
- флебиты периферических вен в стадии обострения
- отсутствие венозного доступа
- алкогольное опьянение или абстинентный синдром
- острая стадия инфекционных заболеваний и воспалительных процессов
- нарушения гемостаза (снижение или отсутствие свертываемости крови)
- психические заболевания
- менструация
- угроза преждевременных родов или выкидыша на ранних сроках беременности.

2. Этапы проведения экстракорпорального фотофереза

Процедура ЭКФ проводится в несколько этапов.

I этап: Сбор мононуклеарных клеток (лимфоцитов) методом аппаратного цитафереза.

На данном этапе из периферической крови проводится аппаратный сбор 3-10% циркулирующих лимфоцитов.

Полученный клеточный материал должен соответствовать следующим требованиям:

- 1) уровень гематокрита должен быть не более 2%;
- 2) содержание эритроцитов не более $0,5 \times 10^{12}/\text{л}$;
- 3) необходимый объем клеточного материала в пределах 100-300 мл.

Важно:

На данном этапе не требуется дополнительная подготовка пациента в виде введения колониестимулирующих факторов.

Не требуется проведение общей анестезии.

Данная процедура может проводиться в амбулаторных условиях.

II этап: Добавление фотосенсибилизирующего препарата.

Доза вводимого препарата стандартизована: в собранный продукт добавляется 8-МОП в дозе 140-340 нг/мл.

Риск отрицательного воздействия псоралена исключен.

III этап. Фотохимическая обработка.

На данном этапе выполняется облучение обработанной клеточной взвеси ультрафиолетовыми лучами спектра А на сертифицированном, валидированном оборудовании.

Доза лучистой энергии стандартизована и составляет в среднем 1,5 Дж/кв.см. Обеспечивается равномерное облучение всей поверхности клеточного материала за счет постоянного помешивания.

Для облучения клеточного материала используется стерильный, одноразовый мешок, выполненный из специального пластика, проницаемого для ультрафиолетового излучения.

Подготовка концентрата лимфоцитов к процедуре фотохимической обработки и проведение фотохимической обработки изложены в разделе 2.1 и 2.2.

IV этап: Рейнфузия облученных клеток.

Обратное введение обработанной клеточной взвеси в кровеносное русло пациента.

2.1 Подготовка концентрата лимфоцитов к процедуре фотохимической обработки

Фотохимической обработке подвергается концентрат аутологичных лимфоцитов, полученных методом цитафереза. Процедура цитафереза осуществляется на специализированном оборудовании соответствующим протоколам производителя оборудования.

В начале процедуры осуществляют проверку уровня гематокрита и содержания эритроцитов в концентрате лимфоцитов: после тщательного перемешивания содержимого производят отбор пробы в объеме 0,5 мл в пробоотборник, имеющийся на гемаконе. Отсоединяют пробоотборник путем отпаивания, исследование пробы производится на гематологическом анализаторе.

На этапах, когда требуется проведение исследования пробы на гематологическом анализаторе и/или отсутствии пробоотборника, содержимое после тщательного перемешивания переводится в магистраль, отрезок которой с содержимым отпаивается и затем содержимое аккуратно выливается в минипробирку для отбора проб. Кончики отрезаются ножницами.

На основании полученных результатов выполняются манипуляции для приведения показателей концентрата лимфоцитов к требуемым значениям.

Если показатели гематокрита, содержания эритроцитов и объем соответствуют требуемым, то в концентрат лимфоцитов вводится расчетная доза 8-МОП.

На рисунке 2 представлен протокол проведения ЭКФ.

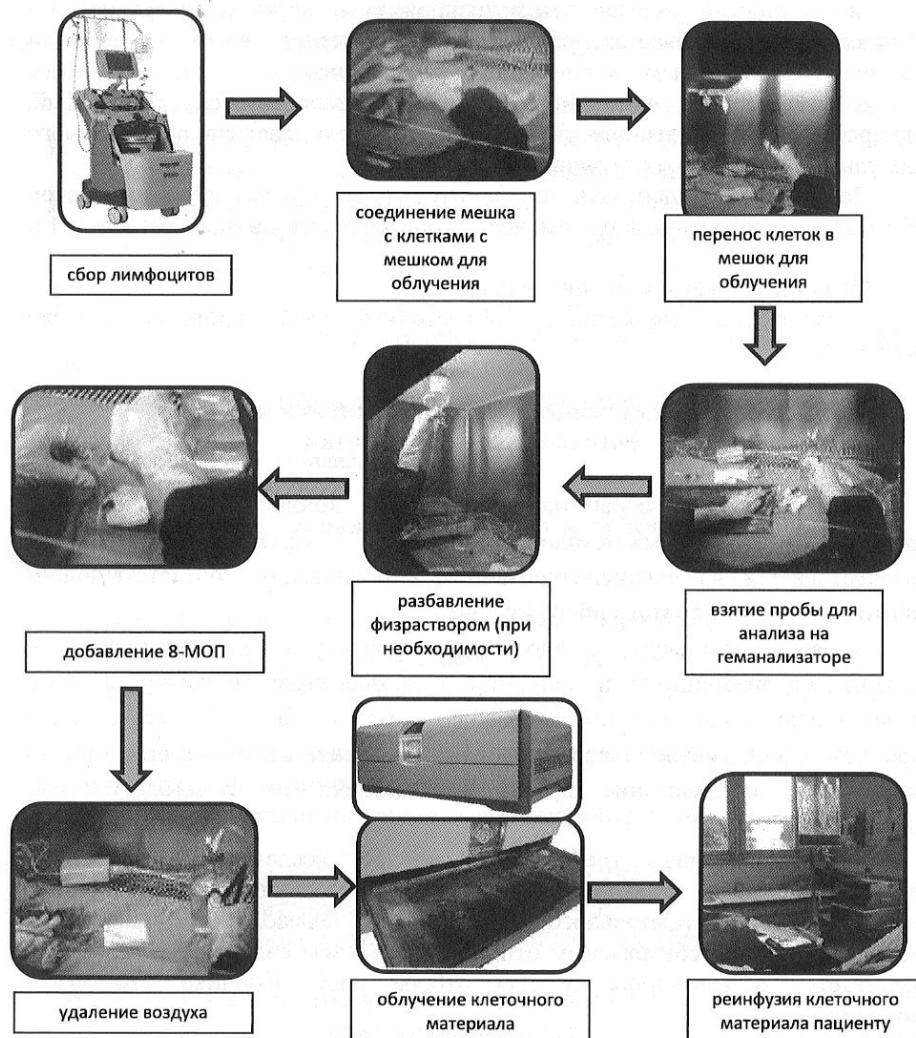


Рисунок 2- Протокол проведения ЭКФ

Если показатели гематокрита и содержания эритроцитов соответствуют требуемым значениям, а объем нет, то выполняют следующие процедуры:

– в случае недостаточного объема концентрата лимфоцитов: вводят необходимое количество физиологического раствора, путем подсоединения

флакона с физиологическим раствором к первичному гемакону с концентратом лимфоцитов с помощью системы для переливания крови путем спаивания на аппарате для стерильного соединения магистралей. При этом разведение концентрата лимфоцитов на эффективность фотохимической обработки не влияет.

– в случае избыточного объема концентрата лимфоцитов: IB с концентрата лимфоцитов соединяют с пустым стерильным трансферным мешком (компопластом) путем спаивания на аппарате для стерильного соединения магистралей и необходимое количество продукта переводят в пустой трансферный мешок. Отсоединяют друг от друга путем запаивания магистралей.

В случае повышенного гематокрита (более 2%), проводится разведение концентрата лимфоцитов путем введения ФР до достижения требуемых показателей гематокрита и объема.

Полученный концентрат лимфоцитов с требуемыми показателями гематокрита и объема из IB переводят в расходную систему «UVA illumination EVA bag» (далее – мешок для ЭКФ), представляющую собой стерильный мешок, выполненный из специального полимерного материала, пропускающего УФ-лучи. На мешок для ЭКФ наклеена заводская этикетка со штрих-кодом, который необходимо просканировать перед процедурой фотообработки. IB с концентратом лимфоцитов соединяют с мешком для ЭКФ путем спаивания на аппарате для стерильного соединения магистралей с последующим его заполнением.

При заполнении мешка для ЭКФ необходимо тщательно смочить содержимым его внутренние стенки, а также удалить имеющийся внутри воздух в опустошенный IB. После полного перевода концентрата лимфоцитов в мешок для ЭКФ и удаления из него воздуха, мешки отсоединяют друг от друга путем запаивания магистралей.

В условиях ламинарного шкафа в мешок для ЭКФ добавляют 8-МОП – препарат для фотосенсибилизации клеточного материала из расчета по формуле:

для взрослых пациентов:

$$V_{8\text{-МОП}}(\text{мл}) = V_{\text{Продукта}}(\text{мл}) \times 0,017$$

для педиатрических пациентов:

$$V_{8\text{-МОП}}(\text{мл}) = V_{\text{Продукта}}(\text{мл}) \times 0,01$$

Вводят 8-МОП с помощью одноразового стерильного шприца в специальный порт с соблюдением правил асептики.

Содержимое мешка для ЭКФ тщательно перемешивается, затем мешок помещается на 15-20 минут в темное место для инкубации.

2.2 Проведение фотохимической обработки

Подготовка аппарата MacoGenic G2 к работе:

1. Необходимо включить аппарат и периферийные устройства (сканер, принтер этикеток и др.), дождаться окончания процедуры инициализации. Дисплей аппарата является интерактивным (оборудован тач-скрином) с понятным интерфейсом, набор информации проводится посредством прилагаемой клавиатуры.

2. Производится вход в систему и переход на страницу «Открытие секции для облучения».

3. При открытии крышки лоток для облучения частично выдвигается вперед. Необходимо аккуратно потянуть лоток на себя до полного выдвижения.

Избегать соприкосновения руками с кварцевым стеклом лотка. Мешок для ЭКФ помещается с продуктом на лоток, без оказания давления на стекло лотка.

4. На дисплее высвечивается экран ожидания для введения кода донации и кода контейнера.

Вводится код донации, согласно принятому идентификатору в организации. С заводской этикетки производят сканирование штрих-кода Lot мешка.

При корректном введении информации система позволит продолжить процедуру облучения: на дисплее появится иконка закрытия крышки лотка.

Требуется убедиться в том, что отсутствуют препятствия для закрытия крышки лотка. Задвинуть лоток с мешком внутрь аппарата. Крышка закроется автоматически.

5. Процесс облучения в зависимости от настроек аппарата может быть инициирован автоматически при закрытии крышки лотка, либо в ручном режиме при нажатии на иконку «Пуск».

Цикл облучения начинается одновременно с запускам таймера, отраженным на дисплее. Данный таймер отображает информацию о количестве лучистой энергии и продолжительности процедуры облучения.

Облучение автоматически останавливается при достижении максимального количества энергии (согласно настройкам аппарата). По окончании процедуры идет распечатка штрих кода с информацией об успешном проведении облучения и печать протокола облучения.

Крышка лотка автоматически откроется, вытянув лоток наружу, выньте мешок с концентратом лимфоцитов, проведите его этикетирование (согласно принятому образцу этикетки в организации).

Обработанный концентрат лимфоцитов готов для использования. У мешка имеется порт, адаптированный для присоединения системы для внутривенного переливания.

Перед реинфузией в обязательном порядке проводится идентификация пациента, предтрансфузионный мониторинг АД, пульса, частоты дыхания, температуры тела.

Во время проведения реинфузии пациент должен находиться под наблюдением медицинского персонала.

Необходимо проводить во время процедуры мониторинг АД, пульса, частоты дыхания, температуры тела, оценка диуреза.

После реинфузии необходимо соблюдать постельный режим в течение 2 часов.

Возможные осложнения и способы их устранения.

Осложнения:

Серьезные осложнения при экстракорпоральных методах лечения очень редки. Немногочисленные осложнения включают в себя:

- кровотечение из места пункции вены (сосудистого доступа), которое быстро останавливается наложением тугой повязки на место кровотечения.
- цитратная интоксикация во время цитафереза – пациентом ощущается в виде парастезий в кончиках пальцев, вокруг рта (профилактика и лечение: применение таблетированных препаратов кальция, снижение скорости подачи антикоагулянта).

3 . Требования к соблюдению техники безопасности и охрана труда

1. Требования к помещению, где проводится подготовка и фотообработка клеточного материала подобны требованиям к лабораторным помещениям. Поверхности помещения должны быть легко обрабатываемыми, покрыты материалами, стойкими к воздействию дезинфицирующих и антисептических средств.

2. Сбор клеток осуществляется в специально оборудованном зале донации, где устанавливаются аппарат цитафереза, донорское кресло или медицинская кровать.

3. Все работы проводятся в средствах индивидуальной защиты (халат/костюм, колпак, резиновые перчатки).

4. Инвазивные процедуры, связанные с нарушением герметичности гемаконов – подсоединение систем для переливания, введение препаратов в гемакон с продуктом и другие - проводятся в условиях ламинарного шкафа.

5. Необходимо соблюдать санитарно-гигиенические требования, правила асептики и антисептики, порядок работы с острыми предметами.

6. Любой образец расценивается как биологически опасный.

4. Требования к оборудованию

Параметры работы аппарата цитофереза (сепаратора крови) должны обеспечивать эффективный сбор мононуклеарных клеток, возможность проведения сбора клеток у пациентов с низким ОЦК, в т.ч. у детей.

Требования к аппарату для облучения:

- Источник света: лампы UVA (УФА).
- Наличие датчиков контроля световой дозы.
- Автотестирование перед началом процедуры облучения: контроль работы ламп, помешивания, контроль температуры мешка с клеточным материалом.
- Оптимальное облучение всей поверхности мешка.

Заключение

Клиническая эффективность ЭКФ была успешно доказана в случае развития реакции «трансплантат против хозяина» при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, а также в случаях лечения и профилактики острого отторжения при трансплантации солидных органов. Доказана эффективность ЭКФ у больных с гемобластозами, при использовании высокодозной химиотерапии. Известно, что ЭКФ позволяет улучшить качество жизни пациентов.

Будущие исследования должны быть сосредоточены на стандартизации протоколов ЭКФ, прогностических маркеров для лучшего отбора пациентов и оптимизации терапии.

Список использованной литературы

1. Кильдюшевский А.В. Экстракорпоральный фототерапия – новое направление в адоптивной иммунотерапии // Сборник тезисов конференции молодых ученых «Фототерапия, трансиммунизация и трансляционная клеточная иммунотерапия». - Москва. - 2014. - С. 8-10.
2. Erin Gatzka, Clare E. Rogers, Shawn G. Clouthier, Kathleen P. Lowler, Isao Tawara, Chen Liu, Pavan Reddy, and James L. M. Ferrara. Extracorporeal photopheresis reverses experimental graft-versus-host disease through regulatory T cells // *Blood*. - 2008 Aug 15; 112(4): 1515–1521.
3. Кильдюшевский А.В., Федулкина В.А., Фомина О.А., Фомин А.М. Применение экстракорпоральной фотохимиотерапии при лимфомах кожи и трансплантации солидных органов//Альманах клинической медицины. - 2014. - № 30. - С. 61-69.
4. Зубаровская Л.С., Фрегатова Л.М., Афанасьев Б.В. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при гемобластозах. Клиническая онкогематология под ред. проф. М.А. Волковой, 2-е издание. М: Медицина. - 2007. - 576 с.
5. Dignan F.L., Greenblatt D., Cox M. et al. Efficacy of bimonthly extracorporeal photopheresis in refractory chronic mucocutaneous GVHD // *Bone Marrow Transplant*. - 2012;47(6):824–30.
6. Greinix HT, Volc-Platzer B, Kalhs P, Fischer G, Rosenmayr A, Keil F, Honigsmann H, Knobler RM. Extracorporeal photochemotherapy in the treatment of severe steroid-refractory acute graft-versus-host disease: a pilot study. *Blood*. 2000;96:2426–2431.
7. Peritt, D. Potential mechanisms of photopheresis in hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006; 12: 7-12.
8. Arun Alfred, Peter C. Taylor, Fiona Dignan, Khaled El Ghariani, James Griffin, Andrew R. Gennery, Denise Bonney, Emma Das Gupta, Sarah Lawson, Ram K. Malladi, Kenneth W. Douglas, Tracey Maher, Julie Guest, Laura Hartlett, Andrew J. Fisher, Fiona Child and Julia J. The role of extracorporeal photopheresis in the management of cutaneous T-cell lymphoma, graft versus-host disease and organ transplant rejection. *British Journal of Haematology* published by John Wiley & Sons Ltd. *British Journal of Haematology*, 2017:287-310.
9. Marshall, S.R. Technology insight: ECP for the treatment of GvHD—can we offer selective immune control without generalized immunosuppression?. *Nat Clin Pract Oncol*. 2006; 3: 302–314.
10. Гуз И.В., Трахтман П.Е. Экстракорпоральный фототерапия в лечении реакции «трансплантат против хозяина» Онкогематология. - 2016;11 Том. - С. 47-51
11. Jagasia M., Arora M., Flowers M. E. D., et al. Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2012; 119(1):296–307. doi: 10.1182/blood-2011-06-364265. Shiue LH, Ni X, Prieto VG, Jorgensen JL, Curry JL, Goswami M, Sweeney SA, Duvic M. A case of invisible leukemic cutaneous T cell lymphoma with a regulatory T cell clone. *Int J Dermatol* 2012;1365-4632.
12. Lisa Harn-Ging Shiue. Immunological mechanisms of extracorporeal photopheresis in cutaneous T cell lymphoma and graft versus host disease. UT GSBS Dissertations and Theses (Open Access) B.S. Houston, TX December, 2012.
13. Zhang H., Chen R., Cheng J. et al. Systematic review and meta-analysis of prospective studies for ECP treatment in patients with steroid-refractory acute GVHD. *Patient Prefer Adherence* 2015;9:105–11.
14. Станкевич Ю.А. Профилактика острой реакции «трансплантат против хозяина» у пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург. - 2011.
15. Козлов А.В., Быкова Т.А., Кулагина И.И., Бондаренко С.Н., Семенова Е.В., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. Опыт применения экстракорпорального фототерапеза для лечения острой реакции «трансплантат против хозяина» у пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // *Онкогематология*. - Санкт-Петербург. - 2013. - № 3. - С. 27-34.
16. Marques MB, Tuncer HH. Photopheresis in solid organ transplant rejection. *J Clin Apher* 2006; 21:72-7.
17. Berger CL, Hanlon D, Kanada D, Girardi M, Edelson RL. Transimmunization, a novel approach for tumor immunotherapy. *Transfus Apher Sci* 2002;26:205-16.
18. Couriel D., Hosing C., Saliba R., Shpall E., Anderlini P., Rhodes B., et al. Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of steroid-resistant chronic GVHD. *Blood*. 2006; 107: 3074-3080.
19. Greinix HT, et al. Extracorporeal photochemotherapy in the treatment of severe steroid-refractory acute graft-versus-host disease: a pilot study. *Blood*, 2000;96 (7): 2426-31. pmid:11001894.
20. Knobler R, et al. Extracorporeal photopheresis: past, present, and future. *J Am Acad Dermatol*, 2009; 61(4): 652–65. pmid:19665258.
21. Marques MB and Adamski J. Extracorporeal photopheresis: technique, established and novel indications. *J Clin Apher*, 2014; 29(4): 228–34. pmid:24828404.
22. Станкевич Ю.А. Профилактика острой реакции «трансплантат против хозяина» у пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург. - 2011.
23. Козлов А.В., Быкова Т.А., Кулагина И.И., Бондаренко С.Н., Семенова Е.В., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. Опыт применения экстракорпорального фототерапеза для лечения острой реакции «трансплантат против хозяина» у пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // *Онкогематология*. - Санкт-Петербург. - 2013. - № 3. - С. 27-34.

Список рекомендуемой литературы

1. Collaborative Transplant Study (CTS). Available at: www.ctstransplant.org/protected/dataR/html_all/K-21111-0207.html (accessed 19.10.2008).
2. . United Network for Organ Sharing (UNOS). Available at: www.unos.org. (accessed Jan. 2010).
3. Кильдюшевский А.В., Молочков А.В., Гостева И.В.. Экстракорпоральная фотохимиотерапия в лечении Т-клеточных злокачественных лимфом кожи.//Российский биотерапевтический журнал.-Москва, 2002 .-№17.-34-41 с.
4. Shaughnessy P.J., Bolwell B.J., van Besien K. et al. Extracorporeal photopheresis for the prevention of acute GVHD in patients undergoing standard myeloablative conditioning and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45:1068–76.
5. Greinix H.T., Knobler R.M., Worel N. et al. The effect of intensified extracorporeal photochemotherapy on long-term survival in patients with severe acute graft-versus-host disease. *Haematologica* 2006; 91:405–8.
6. Arrieta A, Maruri N, Rinon M, et al. Confirmation of graft-versus-host disease by HLA typing after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2002; 34(1):278–279.

Подписано в печать 10.12.2019г.
Бумага ксероксная Печать RISO
Формат издания 148x210

Тираж 60 экз.

Отпечатано в типографии "Центр Элит"
010000, г. Нур-Султан, пр. Сарыарка, 29А тел.: 44 45 32, 44 44 83