

© А.П.Фаенко, А.В.Ватазин, А.В.Кильдюшевский, В.А.Федулкина, 2016
УДК 616.61-089.843: 615.262

А.П. Фаенко, А.В. Ватазин, А.В. Кильдюшевский, В.А. Федулкина
ФОТОФЕРЕЗ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧЕК

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

A.P. Faenko, A.V. Vatazin, A.V. Kildjushevskiy, V.A. Fedulkina
PHOTOPHERESIS DURING KIDNEY TRANSPLANTATION

Moscow regional research and clinical institute n.a. M.F.Vladimirsky

РЕФЕРАТ

Современная концепция посттрансплантационного ведения больных направлена на редукцию иммуносупрессии, при которой отмечается минимальность побочных действий данных препаратов и не возникает отторжение почечного аллотрансплантата. Одним из методов, способствующих снижению риска отторжения и формированию иммунологической толерантности, является фотоферез. В статье представлен обзор литературных данных по применению фотофереза при трансплантациях солидных органов и приведены механизмы его действия.

Ключевые слова: экстракорпоральная фотохимиотерапия, фотоферез, иммунологическая толерантность, отторжение почечного аллотрансплантата.

ABSTRACT

The modern concept of patient's post-transplantation care is focused on immunosuppression reduction where minimal side effects of these medications is registered and there is no rejection of renal allograft. Photopheresis is one of methods which inspire decrease of allograft rejection and immunotolerance formation.

Key words: Extracorporeal photochemotherapy, photopheresis, immunotolerance, renal allograft rejection.

ВВЕДЕНИЕ

Отторжение почечного аллотрансплантата (ПАТ), несмотря на совершенствование схем иммуносупрессии, остается ведущей причиной дисфункции трансплантата. Приблизительно 5–10% реципиентов в течение 1 года после пересадки почки возвращаются к программам гемодиализа в связи с дисфункцией ПАТ [1], а с удлинением времени после трансплантации таких пациентов становится все больше [2]. Постоянный прием иммуносупрессантов связан с наличием таких осложнений, как гипертония, сахарный диабет, повышенный риск развития инфекций, онкогенез, к тому же, обладая нефротоксичным действием, эти препараты приводят к постепенному угасанию почечной функции [3, 4]. Совершенно другой подход к решению этой проблемы заключается в формировании иммунологической толерантности, при котором иммунная система реципиента избирательно не реагирует на ткани трансплантата при сохранении своих базисных функций – развития воспалительных реакций ко всем остальным чужеродным антигенам. Существуют много инте-

ресных методов и подходов к достижению иммунологической толерантности, из которых наиболее перспективным является экстракорпоральная фотохимиотерапия (ЭФХТ) или фотоферез.

Экстракорпоральная фотохимиотерапия

ЭФХТ или фотоферез – это метод лечения, в основе которого лежит воздействие активированных ультрафиолетовым светом молекул 8-метоксипсоралена на лимфоциты пациента, предварительно полученные методом лейкоцитафереза, и после возвращенные ему обратно. Впервые метод ЭФХТ был успешно проведен в 1987 г. группой ученых Йельского университета во главе с профессором R.Edelson в качестве терапии Т-клеточной лимфомы кожи [5]. Дальнейшее использование метода показало высокую эффективность при терапии псориаза [6], системной склеродермии [7], вульгарной пузырчатки [8] и ряда других заболеваний [9–12].

ЭФХТ показала высокую эффективность в лечении реакции отторжения при трансплантации солидных органов. Так, Costanzo-Nordin и соавт. [13] продемонстрировали, что лечение фотоферезом купировало острое отторжение сердца у 8 из 9 пациентов, развившееся на 4–6-й месяц после пересадки. Анализ гистологического исследования эндомикардиальной биопсии, взятый до проведе-

Фаенко А.П. 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 8. ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (МНИКИ им. М.Ф. Владимирского). Тел: (495) 631-72-82 E-mail: alexfaenko@mail.ru

ния фотофереза и на 7-е сутки после курса лечения, показал значительное снижение инфильтрации трансплантата Т-лимфоцитами, В-лимфоцитами и макрофагами. Дальнейшее наблюдение за пациентами в течение 6 мес, не выявило каких-либо повторных эпизодов отторжения. Barten и соавт. [14] включили ЭФХТ в стандартный протокол иммуносупрессии при трансплантации сердца и обнаружили снижение частоты развития острого отторжения трансплантата, почечной васкулопатии, а также цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ). Авторы предполагают, что введение такого комбинированного протокола при подборе индивидуальной дозы ЭФХТ в дальнейшем поможет значительно снизить прием иммуносупрессантов [14, 15].

При трансплантации гемопоэтических стволовых клеток ЭФХТ показала высокую эффективность в лечении стероидрезистентных форм реакции трансплантат против хозяина (РТПХ), появление которой обычно связывают с плохим прогнозом выживаемости [16, 17]. В нашей стране А.В. Козлов и соавт. [18] применили ЭФХТ у 114 больных с РТПХ при поражении слизистых оболочек, легких, печени, кишечника. Авторы обнаружили несколько лучший ответ на данную процедуру при лечении хронической формы РТПХ, чем при острой форме. Общая 3-летняя выживаемость больных с хронической РТПХ в случае положительного ответа на терапию ЭФХТ составила 80%, а при отсутствии ответа – 35%; больных с острой РТПХ при положительном ответе – 43%, а при отсутствии его – 12% соответственно. Calore и соавт. [19] в лечении острой РТПХ у 72 детей обнаружили полный ответ на ЭФХТ у 72%, у 11% был частичный ответ и у 17% не было никакого ответа. Общая 5-летняя выживаемость в случае наличия ответа составила 78%, при отсутствии 30%.

Benden и соавт. [20] оценили динамику развития облитерирующего бронхиолита, как предиктора постепенного отторжения легочного трансплантата [21]. Применив ЭФХТ у 12 пациентов при начальных стадиях развития облитерирующего бронхиолита в сравнении с контрольной группой из 12 человек, авторы обнаружили эффективность ЭФХТ в уменьшении регрессии объема форсированного выдоха, тем самым продлевая выживаемость трансплантата, в среднем, на 4,9 года. Jaksch и соавт. [22] применили ЭФХТ у пациентов с тяжелой формой прогрессирующего облитерирующего бронхиолита, что позволило добиться ее регрессии и стабилизации у 61% пациентов с резистентностью к стандартным протоколам иммуносупрессии.

Urbanì и соавт. [23] применили ЭФХТ для профилактики отторжения при трансплантации печени. Примечательным является то, что применение этого метода позволило безопасно отсрочить у трети реципиентов начало приема ингибиторов кальциневрина с целью минимизации нефротоксичности на ранних этапах послеоперационного периода. Помимо того, значительно удалось снизить риск как клеточного, так и гуморально-опосредованного отторжения при АВ0-несовместимых трансплантациях: при исследовании биоптатов ни у одного из реципиентов, получавших ЭФХТ, не было зафиксировано признаков острого или хронического отторжения при среднем сроке наблюдения около двух лет [24]. Также у авторов накоплен опыт применения ЭФХТ у реципиентов печени, инфицированных вирусом гепатита С с целью снизить лекарственную иммуносупрессивную нагрузку и повысить эффективность противовирусного лечения комбинацией рибавирина и интерферона. В результате 69% реципиентов завершили курс лечения, а устойчивый вирусологический ответ был достигнут у 50% пациентов [23–25].

По сравнению с количеством зарубежных исследований применения ЭФХТ при трансплантации гемопоэтических клеток костного мозга и сердца известны результаты нескольких небольших исследований, посвященных лечению острого отторжения ПАТ [26, 27]. В МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского было проведено исследование профилактического применения ЭФХТ при аллотрансплантации трупной почки [28]. Модель исследования была построена по принципу сравнительного анализа между двумя группами больных парного ПАТ, в каждой по 20 человек. В одной группе ведение больных проводилось на стандартной иммуносупрессивной терапии, во второй – использовалась комбинация ЭФХТ со стандартной иммуносупрессией. В группе с применением ЭФХТ отмечалось лучшее функционирование трансплантата на 30-е и 180-е сутки, проявляющееся более высокой скоростью клубочковой фильтрации на 47,2% и меньшей степенью протеинурии. Анализ протокольных биопсий на 30-е и 180-е сутки диагностировал острое отторжение у 4 пациентов группы контроля (без ЭФХТ), в то время как в группе с ЭФХТ картина биопсии соответствовала остаточным явлениям острого канальцевого некроза, выявленного у всех пациентов в биоптате на 30-е сутки после аллотрансплантации трупной почки (АТПП). Авторами проведен анализ иммунологических данных, в результате которого выявлено, что применение ЭФХТ приво-

дит к достоверному уменьшению как количества клеток, экспрессирующих коактивационные рецепторы CD28 (с $57,7 \pm 18,2$ до $34,5 \pm 11,4\%$, $p < 0,05$), так и плотности этих рецепторов на наивных хелперных Т-лимфоцитах (с $22,7 \pm 6,0$ до $16,8 \pm 5,1$ ед., $p < 0,05$), увеличению количества эффекторных цитолитических Т-лимфоцитов в контрольной группе на 17% и снижению на 18,6% в основной группе. Полученные результаты позволили сделать вывод, что применение ЭФХТ приводит к появлению толерантности к антигенам гистосовместимости донорского органа [29].

Механизмы действия фотофереза

Под влиянием процедур ЭФХТ происходит апоптоз аллореактивных Т-клеток [30], который был продемонстрирован Holtick и соавт. [31] в опытах *in vitro*. Сразу после процедуры ЭФХТ лимфоциты остаются живыми, способными к смешанной лимфоцитарной реакции. Процессы апоптоза начинают наблюдаться только спустя несколько часов после ЭФХТ, достигая максимума к 3-му дню. Во время активации иммунной реакции при РТПХ, реакциях отторжения трансплантата и аутоиммунных заболеваниях аллореактивный клон является доминирующим во всей клеточной популяции лимфоцитов и, по-видимому, оказывается более чувствителен к действию ультрафиолетового излучения в присутствии 8-метоксипсоралена [32]. Так, Hannani и соавт. [33] обнаружили, что активированные Т-клетки (аллореактивный клон) при развитии отторжения трансплантата более чувствительны к фотоферез-индуцированному апоптозу, чем неактивированные Т-клетки, и в них апоптоз происходит быстрее. У пациентов с Т-клеточной лимфомой кожи Yoo и соавт. [34] через 24 ч после ЭФХТ наблюдали апоптоз клеток только в популяции лимфоцитов, включая клетки Сезари, однако моноциты ($CD14^+CD45^+$) оставались целыми.

Setterblad и соавт. [35] на примере РТПХ показали, что через 48 ч после ЭФХТ моноциты также начинают подвергаться апоптозу, достигая 80% лишь к 6-му дню. Такие моноциты до наступления гибели способны к взаимодействию с Т-клетками: презентация молекулами главного комплекса гистосовместимости пептидов, молекулы костимуляции CD40 и CD86, а также молекулы адгезии CD11a, CD54 и CD58 сохранены. Они по-прежнему способны к дифференцировке в дендритные клетки (ДК) под влиянием ГМ-КСФ и ИЛ-4 в течение 6 дней, однако их миграционный потенциал нарушен, что связывают с нарушением экспрессии некоторых молекул, в частности CCR7 (CD197) [36]. После возврата моноцитов

пациенту с нарушенными миграционными свойствами такие клетки подвергаются апоптозу, как и лимфоциты. Вероятно из всей популяции лимфоцитов, непосредственно подвергшихся ЭФХТ, принимают участие в формировании толерантности только те клетки, которые в дальнейшем стали ДК. Клетки, подвергшиеся апоптозу, подобно всем некротическим и мертвым клеткам, ответственны за возникновение воспаления и провоцируют иммунный ответ [32].

Идея использования апоптотических клеток для профилактики и лечения отторжения трансплантата активно изучается в последние годы. Донорские лейкоциты, подверженные апоптозу, содержат большое количество аллоантигена, который способен вызывать иммунорегуляторный сигнал на антигенпредставляющих клетках (АПК) реципиента и способствовать формированию донор-специфической толерантности [37].

В опытах на мышах при трансплантации костного мозга инъекция донорских апоптотических лейкоцитов предупреждала развитие РТПХ и продлевала жизнь трансплантата [38]. Kleinclauss и соавт. [39] в основе формирования толерантности видят образование Т-регуляторных клеток.

Лимфоциты, моноциты и ДК, чувствительные к апоптозу, возвращаясь обратно к пациенту, мигрируют в селезенку и печень, где они фагоцитируются АПК. Повышенная экспрессия CD95 (Fas) и CD95-ligand усиливает апоптоз лимфоцитов через 20 ч после ЭФХТ [40]. При этом важным моментом является тот факт, что апоптозу также подвергаются воспалительные клетки, инфильтрирующие периваскулярное пространство и интерстиций трансплантата [41]. Количество таких апоптотических клеток велико в первые сутки после курса ЭФХТ и затем достаточно быстро уменьшается.

Peritt [42], исследуя ДК, поглотившие апоптотические клетки, обнаружил снижение экспрессии костимулирующей молекулы CD86 и вторичного сигнала ИЛ-12 на их поверхности. Введение апоптотических антител оказывает супрессорную активность на АПК, стимулирует выработку ТФР- β , ИЛ-10 и уменьшает синтез провоспалительных цитокинов ФНО α , ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-12 [43].

Iyoda и соавт. [44] считают, что ДК после фагоцитоза апоптотических клеток являются незрелыми и неспособны в должной мере экспрессировать свои маркеры (CD40, CD80, CD86 и CD83) и МНС, что делает невозможным их взаимодействие с Т-эффекторными лимфоцитами.

Gorgan и соавт. [45], использовав ЭФХТ в ле-

чении 10 пациентов с РТПХ, обнаружили связь между клинической эффективностью фотофереза и увеличением CD3-CD56⁺ NK-клеток, нормализацией соотношения CD4/CD8-клеток, сниженной циркуляцией ДК и Т-клеточной пролиферацией (аутологичной и аллогенной) в МЛР-тесте. Они также заметили переход преимущественной дифференцировки Т-хелперов 1-го типа в сторону Т-хелперов 2-го типа и соответственно переход от ДК 1-го типа к ДК 2-го типа. При этом известно, что Тх2-клетки имеют взаимно перекрестную отрицательную регуляцию с Тх1 фенотипа, ингибируя синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 и ФНО α), и могут играть важную роль в развитии толерантности. Похожую аналогию выявили Baron et al. [46] в лечении криза отторжения при АТПП.

После фагоцитоза апоптотических клеток ДК осуществляют презентацию антигена при помощи МНС II класса с Т-клеточным рецептором (ТкР) CD4-хелперов – первый коактивационный путь. В дальнейшем, в зависимости от типа костимулирующего сигнала от CD4⁺-клеток и состояния микроокружения, при взаимодействии ДК МНС I класса и ТкР CD8⁺-клеток образуются эффектор-ные клетки различной направленности [47].

Многие авторы считают, что основная роль в формировании специфической толерантности принадлежит незрелым дендритным клеткам, полученным в результате ЭФХТ [48, 49].

В МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского была предложена несколько иная модель формирования толерантности в ходе проведения ЭФХТ [29]. В основе этой модели лежит изменение костимулирующего рецептор-лигандного взаимодействия в процессе презентации донорских антигенных пептидов наивным Т-лимфоцитам. Костимуляция Т-лимфоцитов состоит в том, что клетка в дополнение к сигналу, индуцированному через Т-клеточный рецептор, получает второй сигнал, усиливающий пролиферацию и стимулирующий эффекторные функции Т-клеток. В костимуляции принимают участие многие молекулы, однако наиболее значимая роль в этом процессе принадлежит взаимодействию В7-CD28/CTLA-4. В ходе иммунологического исследования при использовании ЭФХТ у больных после АТПП происходило достоверное снижение плотности экспрессии рецепторов коактивации CD27 и CD28 на наивных Т-лимфоцитах в отличие от контрольной группы, где данная процедура не проводилась. Экспрессия молекулы CTLA-4 на наивных Т-лимфоцитах в этих двух группах не отличалась. Так как во взаи-

модействии с лигандами В7 (CD80, CD86), представленных на АПК, принимают участие молекулы CD28 и CTLA-4 на наивных Т-лимфоцитах, то в ходе проведения ЭФХТ происходит смещение костимулирующего сигнала в сторону CTLA-4, ответственного за формирование ингибирующего сигнала на эффекторные аллореактивные Т-клетки и возникновение толерантности.

Vogel et al. [50] в опытах на мышах при модуляции рассеянного склероза изучали влияние блокирования лиганда В7 и избирательного блокирования CTLA-4 на формирование Т-регуляторных клеток (Tregs). В результате было обнаружено, что блокада В7 и CTLA-4 усугубляет признаки заболевания, провоцируя более тяжелое воспаление ЦНС и демиелинизацию, что было связано с повышенным производством провоспалительных цитокинов IL-17 и ИФН- γ . В группе блокирования CTLA-4 в дополнение возникало снижение переходного маркера клеточной пролиферации Ki67, экспрессии CTLA-4 и функции Tregs. Таким образом, в отсутствие Tregs происходили увеличение эффекторной функции Т-лимфоцитов и дальнейшее прогрессирование заболевания.

Основная роль в поддержании периферической толерантности принадлежит Tregs, которая была подтверждена многочисленными исследованиями [51, 52].

Помимо Tregs-клеток, в формировании периферической толерантности принимают участие целый набор клеток, в котором один тип клеток способен контролировать активацию другой популяции. Среди них можно выделить Т-клетки, обладающие супрессорной активностью, включающие натуральные CD4⁺CD25⁺ Т-клетки, TGF β секретирующие Т-клетки, индуцированные Тх3, TGF- β и ИЛ-10, секретирующие Т-клетки, активированные Тх1 и некоторыми CD8 Т-клетками и NK-клетками. Многочисленные исследования показали, что CD4⁺CD25⁺ может предотвратить активацию аутореактивных Т-клеток и развитие аутоиммунных заболеваний. Сосуществование клеточных маркеров CD4 и CD25 (α -цепи рецептора IL-10) в одиночку не может представлять супрессорную субпопуляцию, поскольку большая часть CD4⁺-клеток (20–40%) выражают средний уровень CD25 (CD25^{int}) и не обладают должной активностью. Только небольшая популяция (0,8–1%) выражает высокие уровни CD25 (CD25^{hi}), которая на самом деле является истинной Tregs [53].

Другим маркером, который может помочь идентифицировать Tregs, является Foxp3 (80% Foxp3⁺-клеточные Т-регистры) [54].

Супрессорная активность Tregs обычно зависит от активации их ТкР (т.е. является антиген-зависимой), которая препятствует пролиферации CD4 + Т-клеток, а также снижает синтез провоспалительных цитокинов и способна подавлять действие CD8+-клеток, дендритных клеток, В-клеток и NK-клеток. Роль Tregs активно была продемонстрирована в моделях рассеянного склероза [55].

Влияние роли Tregs также было доказано в области трансплантации. Передача CD25+-клеток у мышей, толерантных к коже трансплантата, другой группе мышей вызывает специфическую толерантность [56].

При пересадке костного мозга первая демонстрация роли Tregs была обнаружена в ускорении развития РТПХ-осложнений при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) и Т-клеток донора, обедненных Tregs-клетками, которые вводили пациенту после тотальной химиотерапии [57].

Rubegni и соавт. [58] сообщили об увеличении CD4+CD25hi-лимфоцитов у 14 больных с хронической РТПХ, возникающей через 48 ч после проведения ЭФХТ, а также через 6 и 12 мес.

В другом исследовании у 6 пациентов после пересадки легких также отмечалось увеличение CD4+CD25hi Т-клеток после проведения курса ЭФХТ [59].

Многочисленные исследования в области механизмов действия и высокой клинической эффективности позволили рекомендовать ЭФХТ в качестве терапии второй линии в профилактике и лечении трансплантационных отторжений [10, 11, 32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Посттрансплантационный период ведения больных всегда сопряжен с большим риском развития отторжения почечного аллотрансплантата. Совершенствование протоколов иммуносупрессии помогло значительно отодвинуть сроки позднего отторжения, однако их прием сопряжен с различными осложнениями: высоким риском смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, развитием инфекций, онкозаболеваний, сахарного диабета, медикаментозной нефротоксичностью и т.д. Постоянно увеличивающееся количество пациентов, нуждающихся в трансплантации, снижает шанс на повторную трансплантацию, поэтому весьма перспективной задачей является продление сроков и качества функционирующих трансплантатов.

Формирование иммунологической толерантности к трансплантату – совершенно иной подход

к борьбе с отторжением ПАТ. При ее достижении станет возможным полностью или частично отказаться от иммуносупрессантов, что поможет избежать осложнений, связанных с их применением.

Среди множества методов достижения иммунологической толерантности наиболее перспективным является эфферентная фотохимиотерапия, или фотоферез. Данный метод показал высокую эффективность в лечении кризов острого и хронического отторжения при трансплантации солидных органов и гемопоэтических стволовых кроветворных клеток (СКК). Высокая клиническая эффективность фотофереза, прежде всего, характеризуется отсутствием усиления иммуносупрессии, при проведении данного метода не было выявлено каких-либо специфических осложнений. Многоцентровые исследования, посвященные использованию этого метода при трансплантации сердца, легких и СКК, позволили рекомендовать данный метод в качестве терапии 2-й линии при развитии отторжения трансплантированных органов [10, 11].

При анализе мировой литературы обнаружено небольшое количество публикаций, посвященных профилактическому применению ЭФХТ в раннем посттрансплантационном периоде [23, 28]. Их результаты показали значительное улучшение выживаемости и функционирования трансплантатов при снижении различных осложнений в ближайшем посттрансплантационном периоде. По-прежнему остаются неясными длительность и полнота формирования толерантности в отдаленном периоде. Остаются вопросы в определении эффективной дозы ЭФХТ. Не изучены также вопросы о необходимости проведения дополнительных процедур для поддержания толерантности и существуют ли возможности, критерии для снижения иммуносупрессии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Лубенников АЕ, Трушкин РН, Артюхина ЛЮ. Современные взгляды на проблему удаления почечного трансплантата. *Московский хирургический журнал* 2014; 4: 49-56 [Lubennikov AE, Trushkin RN, Artyukhina LY. Sovremennye vzglyady na problemu udaleniya pochechnogo transplantata. *Moskovskii khirurgicheskii zhurnal*. 2014; 4: 49-56]
2. Johnston O, Rose C, Landsberg D et al. Nephrectomy after transplant failure: current practice and outcomes. *Am J Transplant* 2007; 7(8): 1961-1967. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.01884.x
3. Zamboni JP, Magalhaes RS, Ko I et al. Kidney regeneration: Where we are and future perspectives. *World J Nephrol* 2014; 3(3): 24-30. doi: 10.5527/wjn.v3.i3.24
4. Yu H, Kim HS, Baek CH et al. Risk Factors for Hypertension After Living Donor Kidney Transplantation in Korea: A Multivariate Analysis. *Transplant Proc* 2016; 48(1): 88-91. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.12.020
5. Peter W, Edelson RL. New Therapies for Cutaneous T-Cell

- Lymphoma. *Arch Dermatol* 1987; 123(2): 189-191. doi:10.1001/archderm.1987.01660260059012
6. Otman SG, Edwards C, Pearse AD et al. Modulation of ultraviolet (UV) transmission by emollients: relevance to narrowband UVB phototherapy and psoralen plus UVA photochemotherapy. *Br J Dermatol* 2006; 154(5): 963-8. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07171.x
 7. Jung AG, Bertsch HP, Schoen MP et al. A rare case of a sclerodermoid chronic graft versus host disease. Successful treatment with extracorporeal photopheresis (ECP). *Hautarzt* 2010; 61(6): 514-517. doi: 10.1007/s00105-010-1924-9
 8. Andreu-Ullrich H. Miscellaneous indications for extracorporeal photochemotherapy (ECP). *Transfus Apher Sci* 2014; 50(3): 363-369. doi: 10.1016/j.transci.2014.04.007
 9. Adamski J, Kinard T, Ipe T et al. Extracorporeal photopheresis for the treatment of autoimmune diseases. *Transfus Apher Sci* 2015; 52(2): 171-182. doi: 10.1016/j.transci.2015.02.005
 10. Knobler R, Berlin G, Calzavara-Pinton P et al. Guidelines on the use of extracorporeal photopheresis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28(1): 1-37. doi: 10.1111/jdv.12311
 11. Perotti C, Sniecinski I. A concise review on extracorporeal photochemotherapy: Where we began and where we are now and where are we going! *Transfus Apher Sci* 2015; 52(3): 360-368. doi: 10.1016/j.transci.2015.04.011
 12. Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the sixth special issue. *J Clin Apher* 2013; 28(3): 145-284. doi: 10.1002/jca.21276
 13. Costanzo-Nordin MR, Hubbell EA, O'Sullivan EJ et al. Successful treatment of heart transplant rejection with photopheresis. *Transplantation* 1992; 53(4): 808-815. doi: 10.1097/00007890-199204000-00021
 14. Barten MJ, Dieterlen MT. Extracorporeal photopheresis after heart transplantation. *Immunotherapy* 2014; 6(8): 927-944. doi: 10.2217/imt.14.69
 15. Dieterlen MT, Bittner HB, Pierzchalski A et al. Immunological monitoring of extracorporeal photopheresis after heart transplantation. *Clin Exp Immunol* 2014; 176(1): 120-128. doi: 10.1111/cei.12254
 16. Kapadia E, Wong E, Perez-Albuerne E et al. Extracorporeal photopheresis performed on the CELLEX® compared with the UVAR-XTS® instrument is more efficient and better tolerated in children with steroid-refractory graft-versus-host disease. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62(8): 1485-1488. doi: 10.1002/pbc.25487
 17. Kitko CL, Levine JE. Extracorporeal photopheresis in prevention and treatment of acute GVHD. *Transfus Apher Sci* 2015; 52(2): 151-156. doi: 10.1016/j.transci.2015.02.001
 18. Козлов АВ, Быкова ТА, Кулагина ИИ и др. Экстракорпоральный фотоферез в лечении реакции «трансплантат против хозяина». *Гематол и трансфузиол* 2014; 59(1): 47 [Kozlov AV, Bykova TA, Kulagina II et al. E'kstrakorporal'ny'i' fotoferez v lechenii reakcii «transplantat protiv hoziaina». *Gematol i transfuziol* 2014; 59(1): 47]
 19. Calore E, Marson P, Pillon M et al. Treatment of Acute Graft-versus-Host Disease in Childhood with Extracorporeal Photochemotherapy/Photopheresis: The Padova Experience. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21(11): 1963-1972. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.07.007
 20. Benden C, Speich R, Hofbauer GF et al. Extracorporeal photopheresis after lung transplantation: a 10-year single-center experience. *Transplantation* 2008; 86(11): 1625-1627. doi: 10.1097/TP.0b013e31818bc024
 21. Sato M, Waddell TK, Wagnetz U et al. Restrictive allograft syndrome (RAS): a novel form of chronic lung allograft dysfunction. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30(7): 735-742. doi: 10.1016/j.healun.2011.01.712
 22. Jaksch P, Scheed A, Keplinger M et al. 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): 950-957. doi: 10.1016/j.healun.2012.05.002
 23. Urbani L, Mazzoni A, Colombatto P et al. Potential applications of extracorporeal photopheresis in liver transplantation. *Transplant Proc* 2008; 40(4): 1175-1178. doi: 10.1016/j.transproceed.2008.03.071
 24. Urbani L, Mazzoni A, Bianco I et al. The role of immunomodulation in ABO-incompatible adult liver transplant recipients. *J Clin Apher* 2008; 23(2): 55-62. doi: 10.1002/jca.20156
 25. Urbani L, Mazzoni A, Bindi L et al. A single-staggered dose of calcineurin inhibitor may be associated with neurotoxicity and nephrotoxicity immediately after liver transplantation. *Clin Transplant* 2009; 23(6): 853-860. doi: 10.1111/j.1399-0012.2009.00957.x
 26. Baron ED, Heeger PS, Hricik DE et al. Immunomodulatory effect of extracorporeal photopheresis after successful treatment of resistant renal allograft rejection. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2001; 17(2): 79-82. doi: 10.1034/j.1600-0781.2001.017002079.x
 27. Kusztal M, Klak R, Krajewska M et al. Application of extracorporeal photopheresis in kidney transplant recipients: technical considerations and procedure tolerance. *Transplant Proc* 2011; 43(8): 2941-2942. doi: 10.1016/j.transproceed.2011.08.034
 28. Федулкина ВА, Ватазин АВ, Кильдюшевский АВ и др. Трансляционная клеточная иммунотерапия при аллотрансплантации трупной почки у урологических больных. *Альманах клин мед* 2013; 28: 25-31 [Fedulkina V.A., Vatazin A.V., Kildyushevskii A.V. et al. Translational cellular immunotherapy for cadaveric kidney allograft in urological patients. *Almanac of Clinical Medicine*. 2013; 28: 25-31]
 29. Кильдюшевский АВ, Федулкина ВА, Фомина ОА и др. Применение экстракорпоральной фотохимиотерапии при лимфомах кожи и трансплантации солидных органов. *Альманах клин мед* 2014; 30: 61-69 [Kildyushevskiy AV, Fedulkina VA, Fomina OA et al. Application of extracorporeal photochemotherapy in skin lymphomas and transplantation of solid organs. *Almanac of Clinical Medicine* 2014; 30: 61-69]
 30. Schmid D, Grabmer C, Streif D et al. T-cell death, phosphatidylserine exposure and reduced proliferation rate to validate extracorporeal photochemotherapy. *Vox Sang* 2015; 108(1): 82-88. doi: 10.1111/vox.12200
 31. Holtick U, Wang XN, Marshall SR et al. In vitro PUVA treatment preferentially induces apoptosis in alloactivated T cells. *Transplantation* 2012; 94(5): 31-34. doi: 10.1097/TP.0b013e31825f4454
 32. Heshmati F. Updating ECP action mechanisms. *Transfus Apher Sci* 2014; 50(3): 330-339. doi: 10.1016/j.transci.2014.04.003
 33. Hannani D, Merlin E, Gabert F et al. Photochemotherapy induces a faster apoptosis of all reactive activated T cells than of nonalloreactive resting T cells in GVHD. *Transplantation* 2010; 90(11): 1232-1238. doi: 10.1097/TP.0b013e3181fa4eb6
 34. Yoo EK, Rook AH, Elenitsas R et al. 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): 235-242. doi: 10.1111/1523-1747.ep12329711
 35. Setterblad N, Garban F, Weigl R et al. Extracorporeal photopheresis increases sensitivity of monocytes from patients with graft-versus-host disease to HLA-DR-mediated cell death. *Transfusion* 2007; 48(1): 169-177. doi: 10.1111/j.1537-2995.2007.01502.x
 36. Usharauli D. Dendritic cells and the immunity/tolerance decision. *Med Hypotheses* 2005; 64(1): 112-113. doi: 10.1016/j.mehy.2004.02.061
 37. Morelli AE. The immune regulatory effect of apoptotic cells and exosomes on dendritic cells: its impact on transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6(2): 254-261. doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.01197.x
 38. Bittencourt MC, Perruche S, Contassot E et al. Intravenous injection of apoptotic leukocytes enhances bone marrow engraftment across major histocompatibility barriers. *Blood* 2001; 98(1): 224-230. doi: 10.1182/blood.V98.1.224
 39. Kleinclauss F, Perruche S, Masson E et al. Intravenous apoptotic spleen cell infusion induces a TGF-beta-dependent regulatory T-cell expansion. *Cell Death Differ* 2005; 13(1): 41-52. doi: 10.1038/sj.cdd.4401699

40. Morelli AE, Larregina AT, Shufesky WJ et al. Internalization of circulating apoptotic cells by splenic marginal zone dendritic cells: dependence on complement receptors and effect on cytokine production. *Blood* 2003; 101(2): 611-620. doi: 10.1182/blood-2002-06-1769
41. Hannani D, Merlin E, Gabert F et al. Photochemotherapy induces a faster apoptosis of alloreactive activated T cells than of nonalloreactive resting T cells in graft versus host disease. *Transplantation* 2010; 90(11): 1232-1238. doi: 10.1097/TP.0b013e3181fa4eb6
42. Peritt D. Potential mechanisms of action of photopheresis in hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplantation* 2006; 12: 7-12. doi: 10.1016/j.bbmt.2005.11.005
43. Martin PJ. Biology of chronic graft-versus-host disease: implications for a future therapeutic approach. *Keio J Med* 2008; 57(4): 177-183. doi: 10.2302/kjm.57.177
44. Iyoda T, Shimoyama S, Liu K et al. The CD8+ dendritic cell subset selectively endocytoses dying cells in culture and in vivo. *J Exp Med* 2002; 195(10): 1289-1302. doi: 10.1084/jem.20020161
45. Gorgun G, Miller KB, Foss FM. Immunologic mechanisms of extracorporeal photochemotherapy in chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2002; 100(3): 941-947. doi: 10.1182/blood-2002-01-0068
46. Baron ED, Heeger PS, Hricik DE et al. Immunomodulatory effect of extracorporeal photopheresis after successful treatment of resistant renal allograft rejection. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2001; 17(2): 79-82. doi: 10.1034/j.1600-0781.2001.017002079.x
47. Inaba K, Turley S, Yamaide F et al. Efficient presentation of phagocytosed cellular fragments on the major histocompatibility complex class II products of dendritic cells. *J Exp Med* 1998; 188(11): 2163-2173. doi: 10.1084/jem.188.11.2163
48. Dhodapkar MV, Steinman RM. Antigen-bearing immature dendritic cells induce peptide-specific CD8(+) regulatory T cells in vivo in humans. *Blood* 2002; 100(1): 174-177. doi: 10.1182/blood.V100.1.174
49. 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
50. Vogel I, Kasran A, Cremer J et al. CD28/CTLA-4/B7 co-stimulatory pathway blockade affects regulatory T-cell function in autoimmunity. *Eur J Immunol* 2015; 45(6): 1832-1841. doi: 10.1002/eji.201445190
51. Coutinho A, Caramalho I, Seixas E et al. Thymic commitment of regulatory T cells is a pathway of TCR-dependent selection that isolates repertoires undergoing positive or negative selection. *Current Topics in Microbiology and Immunology* 2005; 293: 43-71. doi: 10.1007/3-540-27702-1_3
52. Hu G, Liu Z, Zheng C et al. Antigen-non-specific regulation centered on CD25+Foxp3+ Treg cells. *Cell Mol Immunol* 2010; 7(6): 414-418. doi: 10.1038/cmi.2010.39
53. Viglietta V, Baecher-Allan C, Weiner HL et al. Loss of functional suppression by CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with multiple sclerosis. *J Exp Med* 2004; 199(7): 971-979. doi: 10.1084/jem.20031579
54. Yang XF. Factors regulating apoptosis and homeostasis of CD4+ CD25(high) FOXP3+ regulatory T cells are new therapeutic targets. *Front Biosci* 2008; 13: 1472-1499. doi: 10.2741/2775
55. Dhaeze T, Peelen E, Hombrouck A et al. Circulating Follicular Regulatory T Cells Are Defective in Multiple Sclerosis. *J Immunol* 2015; 195(3): 832-840. doi: 10.4049/jimmunol.1500759
56. Hara M, Kingsley CI, Niimi M et al. IL-10 is required for regulatory T cells to mediate tolerance to alloantigens in vivo. *J Immunol* 2001; 166(6): 3789-3796. doi: 10.4049/jimmunol.166.6.3789
57. Cohen JL, Trenado A, Vasey D et al. CD4(+)CD25(+) immunoregulatory T Cells: new therapeutics for graft-versus-host disease. *J Exp Med* 2002; 196(3): 401-406. doi: 10.1084/jem.20020090
58. Biagi E, Di Biaso I, Leoni V et al. Extracorporeal photochemotherapy is accompanied by increasing levels of circulating CD4+CD25+GITR+Foxp3+CD62L+ functional regulatory T-cells in patients with graft-versus-host disease. *Transplantation* 2007; 84(1): 31-39
59. Meloni F, Cascina A, Miserere S et al. Peripheral CD4(+) CD25(+) TREG cell counts and the response to extracorporeal photopheresis in lung transplant recipients. *Transplant Proc* 2007; 39(1): 213-217. doi: 10.1016/j.transproceed.2006.10.227

Сведения об авторах:

Фаенко Александр Павлович

129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 8. ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского. Старший лаборант курса клинической трансфузиологии. Тел: (495) 631-72-82, E-mail: alexfaenko@mail.ru

Alexander P. Faenko, Senior Assistant of the Department of Clinical Transfusion, Moscow Regional Research Clinical Institute named of MF Vladimirsky. Address: 129110 Russia, Moscow, Shchepkina st., 61/2, build. 8. Phone (495) 631-72-82, E-mail: alexfaenko@mail.ru

Ватазин Андрей Владимирович, д.м.н., профессор

129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 6. ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского. Руководитель отдела трансплантологии, нефрологии и хирургической гемокоррекции. Тел.: 8-495-684-54-53, E-mail: vatazin@yandex.ru

Andrey V. Vatzin, Prof. MD, PhD, DMedSci, Head of the department of Transplantation, nephrology and Surgical hemocorrection, Moscow Regional Research Clinical Institute named of MF Vladimirsky. Address: 129110 Russia, Moscow, Shchepkina st., 61/2, build. 6 Phone 8-495-684-54-53, E-mail: vatazin@yandex.ru

Кильдюшевский Александр Вадимович, д.м.н., профессор

129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 11. ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского. Ведущий научный сотрудник отделения хирургической гемокоррекции и детоксикации. Тел.: (495) 631-72-82, E-mail: kildushev@yandex.ru

Alexander V. Kildushevskiy, Prof. MD, PhD, DMedSci, Leading researcher of the department of Surgical hemocorrection and detoxification, Moscow Regional Research Clinical Institute named of MF Vladimirsky. Address: 129110 Russia, Moscow, Shchepkina st., 61/2, build. 11. Phone (495) 631-72-82, E-mail: kildushev@yandex.ru

Федулкина Вероника Андреевна, к.м.н.,

129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 6. ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского. Старший научный сотрудник хирургического отделения трансплантологии и диализа. Тел.: 8-495-684-54-53, E-mail: v.fedulkina@mail.ru
Veronica A. Fedulkina MD, PhD, Senior Researcher of the Surgical department of Transplantation and Dialysis, Moscow Regional Research Clinical Institute named of MF Vladimirsky. Address: 129110 Russia, Moscow, Shchepkina st., 61/2, build. 6. Phone (495) 684-54-53, E-mail: v.fedulkina@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 05.05.2016 г.

Принята в печать: 12.09.2016 г.