

Опыт применения экстракорпорального фотофереза для лечения острой реакции «трансплантат против хозяина» у пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

А.В. Козлов, Т.А. Быкова, И.И. Кулагина, С.Н. Бондаренко, Е.В. Семенова, Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев
НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

Контакты: Андрей Вадимович Козлов kozlovandrew1983@yandex.ru

Экстракорпоральный фотоферез (ЭКФ) использовался в качестве компонента комбинированной иммуносупрессивной терапии у 53 пациентов с рефрактерной к стероидам острой реакцией «трансплантат против хозяина». Общй ответ отмечен у 35 пациентов (66 %; 95 % CI 52,6–77,3): полный ответ (ПО) – у 15 (28,3 %; 95 % CI 18–41,6) и частичный ответ (ЧО) – у 20 (37,7 %; 95 % CI 25,9–51,2). В случае клинического ответа пациентов (ПО или ЧО) на терапию 3-летняя общая выживаемость (ОВ) составила 39 %, при отсутствии клинического ответа ОВ в течение первого года была равна 8 % ($p < 0,0001$). Медиана дозы метилпреднизолона до применения ЭКФ равнялась 2 мг/кг/сут, а на момент окончания курса ЭКФ медиана дозы метилпреднизолона составляла 0,7 мг/кг/сут ($p < 0,0001$).

Ключевые слова: аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток крови, экстракорпоральный фотоферез, комбинированная иммуносупрессивная терапия, острая реакция «трансплантат против хозяина»

Application experience of extracorporeal photopheresis for treatment of acute “graft-versus-host” disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

A.V. Kozlov, T.A. Bykova, I.I. Kulagina, S.N. Bondarenko, E.V. Semenova, L.S. Zubarovskaya, B.V. Afanasyev
Raisa Gorbacheva Memorial Institute of Children Hematology and Transplantation, First Pavlov Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia

Extracorporeal photopheresis (ECP) has been used as a component of combined immunosuppressive therapy in 53 patients with steroid-refractory acute “graft-versus-host” disease. Overall response was observed in 35 patients (66 %; 95 % CI 52.6–77.3): complete response (CR) in 15 pts (28.3 %; 95 % CI 18–41.6) and partial response (PR) in 20 pts (37.7 %; 95 % CI 25.9–51.2). 3-year OS was 39 % in patients with clinical response (CR or PR); in the absence of clinical response OS was 8 % during the first year ($p < 0.0001$). Median methylprednisolone dose before ECP was 2 mg/kg/day, and at the end of ECP course – 0.7 mg/kg/day ($p < 0.0001$).

Key words: allogeneic hematopoietic stem cells transplantation, extracorporeal photopheresis, combined immunosuppressive therapy, acute “graft-versus-host” disease

Введение

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) широко используется в лечении онкологических, гематологических и наследственных заболеваний у детей и взрослых. Наряду с установленной эффективностью, не вызывает сомнения, что общая выживаемость (ОВ) и безрецидивная выживаемость (БРВ) пациентов после алло-ТГСК напрямую зависят от степени выраженности осложнений раннего и позднего периодов. Одним из наиболее частых и, возможно, наиболее тяжелых из них, является острая реакция «трансплантат против хозяина» (ОРТПХ) [1]. 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 при алло-ТГСК от родственного донора составляет 30–50 %, неродственного донора – 60–80 %, после алло-ТГСК с Т-клеточным истощением – 35–46 %, после алло-ТГСК пуповинной крови – 10 % и после алло-ТГСК от гаплоидентичного донора – от 10 до 78 % в зависимости от применения/неприменения Т-клеточного истощения [2]. «Золотым стандартом» профилактики и терапии ОРТПХ являются медикаментозные методы, основанные на использовании следующих препаратов: ингибиторов кальциневрина (циклоспорин А, такролимус), цитостатических препаратов (метотрексат, циклофосфан), глюкокортикостероидов (метилпреднизолон, преднизолон), антилимфоцитарного глобулина, исследуется эффективность новых препаратов – моноклональных антител (ритуксимаб, алемтузумаб), ингибиторов mTOR (сиролимус), протеасом (велкейд) [3]. 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) [4].

Фотоферез используется при состояниях, в патогенезе которых решающая роль принадлежит Т-лимфоцитам, а именно, при ревматоидном полиартрите, системной склеродермии, системной красной волчанке, пузырчатке, псориазическом артрите, атопическом дерматите и болезни Крона, а также для профилактики отторжения трансплантата сердца, легких, почек [5].

При алло-ТГСК применение ЭКФ наиболее эффективно для лечения хронической реакции «трансплантат против хозяина» (хрРТПХ) с поражением кожи и слизистых оболочек – частота общего ответа (ОО) составляет 92 %, с вероятностью полного ответа (ПО) в 11 % и частичного ответа (ЧО) в 81 % случаев [6]. В ряде пилотных работ было показано, что при использовании у пациентов с оРТПХ наиболее чувствительной к ЭКФ является кожная форма (частота ОО достигает 66–93 %) [7, 8] и что пациенты с более тяжелой стадией оРТПХ хуже отвечают на ЭКФ (частота ПО при II, III и IV стадиях составляет 86 %, 55 % и 30 % соответственно) [9]. В то же время, ответившие на фотоферез пациенты со стероид-рефрактерной оРТПХ имеют достоверно более долгую продолжительность жизни по сравнению с не ответившими пациентами [7].

Технические особенности экстракорпорального фотофереза

Принципиально существует 2 способа выполнения ЭКФ. Первый способ (открытый) позволяет проводить ЭКФ у детей с весом от 10 кг и взрослых. Особенностью методики является то, что цитаферез и ультрафиолетовое облучение (УФО) мононуклеарных клеток проводятся на отдельных аппаратах (например, COBE® Spectra Apheresis System, TerumoBCT и Macogenic, Macopharma). Второй способ проведения ЭКФ (закрытый) осуществляется с помощью аппарата Therakos (Therakos Inc, США). Аппарат Therakos был разработан для применения у взрослых и детей с массой тела более 40 кг. Также появилась модификация аппарата Therakos для применения у детей с низкой массой тела (CELLEX). Особенностью методики является то, что цитаферез и УФО проводятся одним универсальным аппаратом. В настоящий момент считается, что оба способа выполнения ЭКФ сопоставимы по эффективности [10]. Также разработан метод минифотофереза, позволяющий выполнять фототерапию без цитафереза [11]. Это дает возможность использовать данную модификацию у пациентов с любой массой тела и при наличии противопоказаний для цитафереза.

Противопоказания

Так как пациенты с рефрактерностью к стероидам имеют неблагоприятный прогноз и дальнейшее лечение является «терапией спасения», то абсолютных противопоказаний для проведения у них фотофереза не существует. Выделяют следующие относительные противопоказания: генерализованная вирусная, грибковая или бактериальная инфекция, лихорадка более 38 °С, абсолютное количество лимфоцитов менее $0,2 \times 10^9/\text{л}$, органная недостаточность или геморрагический диатез. Единственным абсолютным противопоказанием для ЭКФ может считаться низкий вес пациента. В этом случае можно рассматривать минифотоферез в качестве альтернативы.

Материалы и методы

За период с декабря 2009 по январь 2013 г. в НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова было проведено пилотное исследование по изучению эффективности комбинированной иммуносупрессивной терапии (ИСТ) с использованием ЭКФ у пациентов со стероид-рефрактерной оРТПХ. У 53 пациентов ЭКФ был включен в комбинированную ИСТ для лечения стероид-рефрактерной оРТПХ. Характеристика пациентов представлена в табл. 1–3.

Стадии и степень тяжести оРТПХ определяли в соответствии с классификацией D. Przepiorka et al. (1995) [12]. Терапию оРТПХ начинали при наличии признаков II–IV стадии, первой линией терапии являлось назначение глюкокортикостероидов в дозе 1–2 мг/кг/сут. Острая РТПХ считалась рефрактерной к стероидам при отсутствии ответа на терапию метилпреднизолоном в дозе 2 мг/кг/сут в течение 3 дней или при обострении оРТПХ на фоне снижения дозы стероидов. Выбор дальнейшей терапии при развитии рефрактерности к стероидам осуществляли после проведения медицинского консилиума на индивидуальной основе. В качестве 2-й линии терапии ЭКФ был выбран у 32 (60,4 %) пациентов и у 21 (39,6 %) больного ЭКФ был выбран в качестве 3-й линии терапии. У всех пациентов ($n = 21$), получавших ЭКФ в качестве 3-й линии, предварительно безуспешно проводилась 2-я линия терапии оРТПХ моноклональными антителами. В качестве моноклональных антител у 16 (76,2 %) пациентов использовали энбрел (ингибитор рецептора фактора некроза опухоли α), у 3 (14,3 %) пациентов – ремикейд (ингибитор фактора некроза опухоли α) и у 2 (9,5 %) пациентов – алемтузумаб (инактивация CD52-позитивных лимфоцитов). Энбрел применяли в дозе 0,4 мг/кг 2 раза в неделю с медианой длительности лечения 3 нед. Алемтузумаб применяли в суммарной дозе 0,8 мг/кг, разделенной на 4 введения в течение 4 дней подряд. Ремикейд использовали в дозе 10 мг/кг/день еженедельно с медианой длительности лечения 3 нед. Рефрактерными к моноклональным антителам считались пациенты, не ответившие (отсутствие ПО или ЧО) на 6 введений энбрела в дозе 0,4 мг/кг, либо

Таблица 1. Характеристики пациентов, получивших ЭКФ

Характеристики пациентов	n
Общее число пациентов	53
Медиана возраста (годы)	17 (1–59)
Дети (≤ 18 лет)/взрослые (> 18 лет)	24/29
Медиана веса (кг)	52 (7–123)
Мужчины/женщины	32/21
Группа риска по основному заболеванию*	18/35
Стандартная/высокая	
Тип донора (родственный/неродственный/гаплоидентичный)	7/35/11
Источник трансплантата (КМ/ПСКК/КМ + ПСКК)**	38/11/4
Режим кондиционирования (миелоаблативный/со сниженной интенсивностью и немиелоаблативный)	29/24
Профилактика ОРТПХ	
Ингибитор кальциневрина (циклоспорин)	1
Ингибитор кальциневрина + метотрексат	3
Ингибитор кальциневрина + микофенолата мофетил	4
Ингибитор кальциневрина + метотрексат + антитимоцитарный глобулин	23
Ингибитор кальциневрина + микофенолата мофетил + антитимоцитарный глобулин	11
Ингибитор кальциневрина + метотрексат + микофенолата мофетил + антитимоцитарный глобулин	5
Ингибитор кальциневрина + микофенолата мофетил + антитимоцитарный глобулин + мабтера	2
Ингибитор кальциневрина + микофенолата мофетил + циклофосфан	3
Ингибитор кальциневрина + сиролимус + циклофосфан	1
Стадия ОРТПХ:	
II	28
III	9
IV	16
Поражение кожи	47
Поражение кишечника	19
Поражение печени	9
Изолированное/комбинированное поражение при ОРТПХ	35/18
Время от алло-ТГСК до ЭКФ (медиана и интервал), дни	47 (16–146)
Время от дебюта ОРТПХ до ЭКФ (медиана и интервал), дни	17 (3–96)

Примечание. * Группой стандартного риска считались пациенты с наследственными заболеваниями, пациенты с острыми лейкозами в первой ремиссии, пациенты в хронической стадии хронического миелолейкоза и пациенты с хроническим лимфолейкозом. Все остальные пациенты были отнесены к высокой группе риска по основному заболеванию.
 ** КМ – костный мозг; ПСКК – периферические стволовые клетки крови.

Таблица 2. Распределение пациентов, получивших ЭКФ, в зависимости от диагноза

Диагноз	Число пациентов (n)
Острый миелобластный лейкоз	18
Острый лимфобластный лейкоз	21
Острый бифенотипический лейкоз	2
Хронический миелоидный лейкоз	3
Неходжкинская лимфома	1
Миелодиспластический синдром	2
Хроническое миелопролиферативное заболевание	1
Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз	1
Хронический лимфолейкоз	1
Нейробластома	1
Синдром Костманна	1
Анемия Фанкони	1

Таблица 3. Терапия оРТПХ 2-й линии

Комбинация иммуносупрессивных препаратов	Число пациентов (n)
Метилпреднизолон + ЭКФ	18
Метилпреднизолон + ММФ* + ЭКФ	14
Метилпреднизолон + энбрел**	16
Метилпреднизолон + алемтузумаб***	2
Метилпреднизолон + ремикейд****	3

Примечание. *ММФ – мофетила микрофенолат; **энбрел использовался в дозе 0,4 мг/кг 2 раза в неделю подкожно с медианой длительности лечения 3 нед; ***алемтузумаб использовался в суммарной дозе 0,8 мг/кг, разделенной на 4 введения в течение 4 дней подряд; ****ремикейд использовался в дозе 10 мг/кг/день еженедельно с медианой длительности лечения 3 нед.

на 4 введения алемтузумаба в дозе 0,2 мг/кг, либо на 3 введения ремикейда в дозе 10 мг/кг.

Основными параметрами оценки (endpoints) исследования были частота достижения ПО и ЧО, ОВ и трансплантационная летальность. Дополнительными параметрами оценки исследования были побочные эффекты ЭКФ и возможность снижения дозы метилпреднизолона.

Режим проведения ЭКФ включал 1–2 процедуры в неделю, что определялось индивидуальной переносимостью и чувствительностью. ЭКФ выполняли с помощью открытой методики на аппарате Macogenic (Macopharma, Франция) ($n = 46$), с помощью закрытой методики на аппарате Therakos (Therakos Inc, США) ($n = 3$) и с помощью модифицированной открытой методики (минифотоферез) на аппарате Macogenic (Macopharma, Франция) ($n = 3$) у пациентов с наличием противопоказаний для аппаратного цитафереза.

Средняя продолжительность стандартной процедуры ЭКФ составляла 3,5 ч (3–4 ч). Медиана мононуклеарных клеток, набираемых за 1 процедуру ЭКФ, была равна $3,4 \times 10^9$ ($0,7 \times 10^9 - 9,2 \times 10^9$). Всего осуществили 295 процедур ЭКФ с медианой на 1 пациента 6 (3–22). Медиана длительности терапии с использованием ЭКФ составила 27 (4–105) дней. После алло-ТГСК ЭКФ назначали с медианой в 47 (16–146) дней. Первая процедура ЭКФ проводилась с медианой в 17 дней от момента развития оРТПХ (3–96).

Ответ на ИСТ оценивали по следующим критериям:

- ОО – достижение ПО или ЧО;
- ПО – исчезновение всех симптомов оРТПХ;
- ЧО – уменьшение проявлений оРТПХ более чем на 50 %;
- отсутствие ответа – стабилизация или уменьшение проявлений оРТПХ менее чем на 50 % или прогрессия оРТПХ.

Сравнение дозы метилпреднизолона до и после курса ЭКФ использовали в качестве дополнительного критерия эффективности проводимой терапии.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с помощью программ Statistica 10 (StatSoft, Inc.) и EZR (Easy R). Для расчета ОВ использовался метод Каплана–Майера. Значимость различий кривых выживаемости оценивалась

с помощью логрангового критерия. Расчет кумулятивной частоты трансплантационной летальности и кумулятивной частоты рецидива основного заболевания проводился с учетом влияния конкурирующих рисков. Для сравнения кумулятивной частоты в различных группах применялся Gray test. Для выявления факторов, влияющих на прогноз, использовались однофакторный и многофакторный анализ, которые выполнялись с помощью регрессии Кокса. Исследовалось влияние на прогноз стадии оРТПХ, времени возникновения оРТПХ, длительности временного интервала между появлением первых признаков оРТПХ и проведением ЭКФ, количества пораженных органов при оРТПХ, возраста, пола реципиента и донора, режима кондиционирования (миелоаблативный/со сниженной интенсивностью и немиелоаблативный), источника трансплантата (костный мозг/ периферические стволовые клетки), типа донора (родственный/неродственный/гаплоидентичный), основного заболевания, стадии основного заболевания, дозы метилпреднизолона до и после курса ЭКФ.

Результаты и обсуждение

Ответ на терапию. ОО на комбинированную ИСТ с использованием ЭКФ отмечался у 35 пациентов (66 %; 95 % CI 52,6–77,3): ПО – у 15 (28,3 %; 95 % CI 18–41,6) и ЧО – у 20 (37,7 %; 95 % CI 25,9–51,2). При этом ПО при поражении кожи, кишечника и печени составил 46,8 % (95 % CI 33,3–60,8), 31,6 % (95 % CI 15,4–54) и 11 % (95 % CI 2–43,5) соответственно, а ЧО при поражении кожи, кишечника и печени – 29,8 % (95 % CI 18,7–44), 15,8 % (95 % CI 5,5–37,6) и 11,1 % (95 % CI 2–43,5) соответственно. При оРТПХ с изолированным поражением 1 органа-мишени ПО наблюдали у 14 из 35 человек (40 %; 95 % CI 25,6–54,6%) и ЧО у 13 из 35 человек (37,1 %; 95 % CI 23,2–53,7), в то время как при комбинированном поражении нескольких органов ПО отмечали у 5 из 18 человек (27,8 %; 95 % CI 12,5–50,9) и ЧО у 4 из 18 человек (22,2 %; 95 % CI 9–45,2). При оРТПХ II стадии ПО был у 13 из 28 пациентов (46,4 %; 95 % CI 29–64,2) и ЧО у 11 из 28 человек (39,3 %; 95 % CI 23,6–54,6), а при оРТПХ III/IV стадии ПО отмечался у 6 из 25 (24 %; 95 % CI 11,5–43,4) и ЧО у 6 из 25 человек (24 %; 95 % CI 11,5–43,4) (табл. 4). При сравнении частоты ответа на комбинированную ИСТ с использованием ЭКФ с данными других работ (табл. 5) показано, что

Таблица 4. Эффективность ИСТ с использованием ЭКФ у пациентов с рефрактерной к стероидам оРТПХ

Эффективность в зависимости от пораженного органа (%)						
	Кожа (n = 47)	Кишечник (n = 19)	Печень (n = 9)	Изолированное поражение 1 органа (n = 35)	Комбинированное поражение нескольких органов (n = 18)	ОО (n = 53)
ПО	46,8 % (n = 22) (95 % CI 33,3–60,8)	31,6 % (n = 6) (95 % CI 15,4–54)	11,1 % (n = 1) (95 % CI 2–43,5)	40 % (n = 14) (95 % CI 25,6–54,6)	27,8 % (n = 5) (95 % CI 12,5–50,9)	28,3 % (n = 15) (95 % CI 18–41,6)
ЧО	29,8 % (n = 14) (95 % CI 18,7–44)	15,8 % (n = 3) (95 % CI 5,5–37,6)	11,1 % (n = 1) (95 % CI 2–43,5)	37,1 % (n = 13) (95 % CI 23,2–53,7)	22,2 % (n = 4) (95 % CI 9–45,2)	37,7 % (n = 20) (95 % CI 25,9–51,2)

Таблица 5. ЭКФ в лечении рефрактерной к стероидам оРТПХ (данные литературы)

Автор	Число пациентов (n)	Поражение кожи (ЧО и ПО), %	Поражение печени (ЧО и ПО), %	Поражение кишечника (ЧО и ПО), %	ОВ, %
Messina et al., 2003 [7]	33	82	60	75	69
Greinx et al., 2006 [9]	59	93	65	74	59
Perfetti et al., 2008 [8]	23	66	27	40	48
Perotti et al., 2010 [12]	50	83	72	67	44

в нашем исследовании удалось воспроизвести высокую частоту ответа на проводимую терапию при кожной форме оРТПХ, однако частота ответа при поражении кишечника и печени оказалась ниже ожидаемой.

Общая выживаемость. Трехлетняя ОВ всех пациентов с рефрактерной к стероидам оРТПХ после ИСТ с использованием ЭКФ составила 28 %. Медиана наблюдения была 235 (46–1124) дней. В случае клинического ответа пациентов (ПО или ЧО) на терапию 3-летняя ОВ составила 39 %, при отсутствии клинического ответа ОВ в течение первого года – 8 % ($p < 0,0001$) (рис. 1). ОВ оказалась ниже, чем в более ранних пилотных исследованиях, посвященных применению ЭКФ при стероид-рефрактерной оРТПХ (см. табл. 5). Тем не менее достигнутое значение 3-летней ОВ является обнадеживающим результатом для этой, в целом, неблаго-

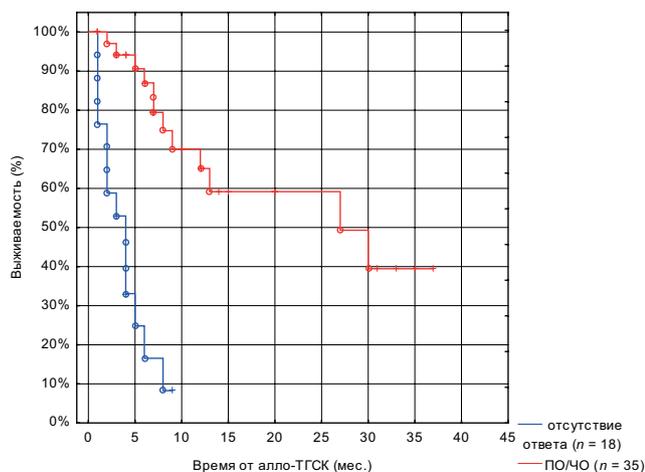


Рис. 1. Выживаемость пациентов с рефрактерной к стероидам оРТПХ в зависимости от клинического ответа на ИСТ с использованием ЭКФ

приятной группы пациентов. По данным крупного исследования, проведенного в MD Anderson Cancer Center, 2-летняя ОВ пациентов со стероид-рефрактерной оРТПХ составляет 17 % [13].

В результате однофакторного анализа показано, что достижение ПО или ЧО ($HR = 0,12$; $CI\ 95\ %\ 0,05–0,3$; $p < 0,0001$) и доза метилпреднизолона менее 1мг/кг/сут после первого месяца ИСТ с использованием ЭКФ ($HR = 0,24$; $CI\ 95\ %\ 0,1–0,54$; $p < 0,0001$) достоверно увеличивают ОВ. Комбинированное поражение нескольких органов ($HR = 2,67$; $CI\ 95\ %\ 1,2–5,96$; $p < 0,0001$) было ассоциировано с более низкой выживаемостью. Длительность временного интервала между появлением первых признаков оРТПХ и проведением ЭКФ не оказывала влияния на ОВ ($HR = 0,99$; $CI\ 95\ %\ 0,97–1,01$; $p = 0,16$) (табл. 6). При многофакторном анализе только достижение клинического ответа (ПО или ЧО) после ИСТ с применением ЭКФ ($HR = 0,2$; $95\ %\ CI\ 0,06–0,63$; $p = 0,006$) было связано с лучшей выживаемостью (табл. 7). В целом, эти данные соответствуют результатам, опубликованным ранее другими исследователями [12].

Влияние на сопутствующую терапию метилпреднизолоном. За время проведения ЭКФ у 11 (20,8 %; $95\ %\ CI\ 12–33,5$) больных отменили глюкокортикоидные препараты, у 24 (45,3 %; $95\ %\ CI\ 33,7–59,5$) пациентов была снижена доза метилпреднизолона. Медиана дозы метилпреднизолона у этих пациентов до ЭКФ составляла 2 мг/кг/сут, а на момент окончания курса ЭКФ – 0,7 мг/кг/сут ($p < 0,0001$). Эти данные подтверждают предположение, что применение комбинированной ИСТ с использованием ЭКФ способно редуцировать дозу стероидов, уменьшая побочные эффекты длительной гормональной терапии.

Таблица 6. Влияние различных факторов на ОВ пациентов со стероид-рефрактерной оРТПХ, получавших комбинированную ИСТ с использованием ЭКФ (однофакторный анализ)

Фактор	HR	95 % CI	p
Доза метилпреднизолона менее 1 мг/кг/сут после первого месяца ИСТ с использованием ЭКФ	0,24	0,1–0,54	< 0,0001
Достижение ПО или ЧО	0,12	0,05–0,3	< 0,0001
Комбинированное поражение нескольких органов	2,67	1,2–5,96	0,02
Возраст (дети/взрослые)	1	0,97–1,03	0,77
Пол	0,77	0,34–1,73	0,52
Вариант режима кондиционирования (миелоаблативный/со сниженной интенсивностью и немиелоаблативный)	0,72	0,32–1,63	0,43
Источник трансплантата (костный мозг/ периферические стволовые клетки)	1	0,55–2,81	0,6
Степень совместимости донора и реципиента по ГКГС (полная совместимость по ГКГС/гаплоидентичность)	0,79	0,35–1,79	0,57
Группа риска по основному заболеванию (стандартная/высокая)	2,35	0,87–6,27	0,08
Использование такролимуса или циклоспорина в качестве базовой ИСТ	1,18	0,52–2,67	0,98
Время возникновения оРТПХ	1	0,98–1,01	0,68
Длительность временного интервала между появлением первых признаков оРТПХ и проведением ЭКФ	0,99	0,97–1,01	0,16
оРТПХ II стадии	1,48	1–2,2	0,06

Таблица 7. Анализ влияния различных факторов на ОВ пациентов со стероид-рефрактерной оРТПХ, получавших комбинированную ИСТ с использованием ЭКФ (многофакторный анализ)

	p	HR	95,0 % CI для HR	
			Нижняя	Верхняя
Комбинированное поражение нескольких органов	0,13	1,96	0,82	4,71
Достижение ПО или ЧО	0,006	0,2	0,06	0,63
Доза метилпреднизолона менее 1 мг/кг/сут после первого месяца ИСТ с использованием ЭКФ	0,34	0,58	0,19	1,77

Токсичность терапии. Были проанализированы осложнения, которые наблюдались у пациентов, получающих ЭКФ. У 7 человек после сеанса ЭКФ отмечали субфебрильный подъем температуры, у 2 пациентов наблюдали болевой абдоминальный синдром, у 4 больных с оРТПХ с поражением желудочно-кишечного тракта отмечено обострение кишечного кровотечения, у 1 пациента во время процедуры ЭКФ зафиксировано снижение артериального давления. Ни одно из осложнений не послужило причиной летального исхода.

Трансплантационная летальность. Из 53 пациентов с рефрактерной к стероидам оРТПХ живы 27 человек (50,5 %; 95 % CI 37,9–57,9). Основными причинами летального исхода были рефрактерная оРТПХ ($n = 18$; 69,2 %; 95 % CI 50–83,5), инфекционные осложнения ($n = 5$; 19,2 %; 95 % CI 8,5–37,9), прогрессия основного заболевания ($n = 3$; 11,5 %; 95 % CI 4–28).

Общая кумулятивная частота трансплантационной летальности за 3 года составила 64 % (95 % CI 37–89). В случае клинического ответа (ПО или ЧО) на проводимую ИСТ с использованием ЭКФ кумулятивная частота трансплантационной летальности за 3 года была 49 % (95 % CI 18–74), при отсутствии ответа – 92 % (95 % CI 35–99) ($p < 0,0001$) (рис. 2). Кумулятивная частота транс-

плантационной летальности за 5 лет в случае неродственной алло-ТГСК по данным Центра международных

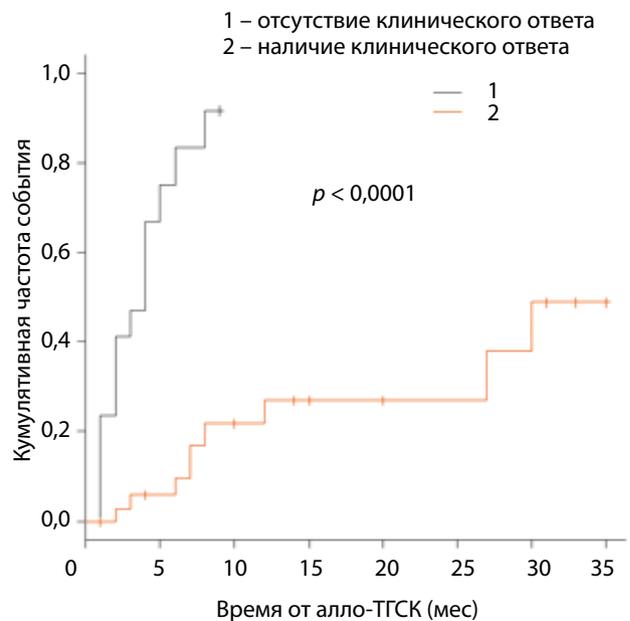


Рис. 2. Кумулятивная частота трансплантационной летальности в зависимости от клинического ответа на ИСТ с использованием ЭКФ

Таблица 8. Влияние различных факторов на трансплантационную летальность пациентов со стероид-рефрактерной оРТПХ, получавших комбинированную ИСТ с использованием ЭКФ (однофакторный анализ)

Фактор	HR	95 % CI	p
Доза метилпреднизолона менее 1мг/кг/сут после первого месяца ИСТ с использованием ЭКФ	0,12	0,04–0,4	0,001
Достижение ПО или ЧО	0,19	0,07–0,52	0,001
Комбинированное поражение нескольких органов	1,76	0,74–4,1	0,19
оРТПХ II стадии	0,45	0,18–1,14	0,09
Возраст (дети/взрослые)	1	0,97–1,04	0,8
Пол	1,74	0,7–4,31	0,23
Вариант режима кондиционирования (миелоаблативный/со сниженной интенсивностью и немиелоаблативный)	0,88	0,36–2,2	0,79
Источник трансплантата (костный мозг/ периферические стволовые клетки)	1,04	0,43–2,5	0,93
Степень совместимости донора и реципиента по ГКГС (полная совместимость по ГКГС/гаплоидентичность)	2,49	0,89–7	0,08
Группа риска по основному заболеванию (стандартная/высокая)	0,5	0,18–1,42	0,2
Использование такролимуса или циклоспорина в качестве базовой ИСТ	0,83	0,35–1,96	0,68
Длительность временного интервала между появлением первых признаков оРТПХ и проведением ЭКФ	0,99	0,97–1,01	0,34

исследований трансплантации крови и костного мозга (СВМТР) составляет 40 % [14]. Таким образом, в случае ответа стероид-рефрактерных пациентов на проводимую ИСТ с использованием ЭКФ кумулятивная частота трансплантационной летальности сопоставима с таковой в общей популяции.

В результате однофакторного анализа было показано, что достижение ПО или ЧО (HR = 0,19; CI 95 % 0,07–0,52; p = 0,001) и доза метилпреднизолона менее 1мг/кг/сут после первого месяца ИСТ с использованием ЭКФ (HR = 0,12; CI 95 % 0,04–0,4; p = 0,001) достоверно снижают трансплантационную летальность. Длительность временного интервала между появлением первых признаков оРТПХ и проведением ЭКФ не оказывала влияния на трансплантационную летальность (HR = 0,99; CI 95 % 0,97–1,01; p = 0,34) (табл. 8).

Рецидив основного заболевания и хрРТПХ. Рецидив основного заболевания зарегистрирован у 4 человек. Кумулятивная частота рецидива за 3 года составила 12,3 % (95 % CI 0,03–0,27). Пациенты, получавшие ЭКФ для лечения оРТПХ, имеют относительно невысокий риск развития хрРТПХ (из 40 пациентов, проживших более 100 дней от момента алло-ТГСК, в дальнейшем хрРТПХ развилась у 8 человек).

Заключение

До сих пор не существует стандартных протоколов по лечению оРТПХ с помощью ЭКФ, применяемые протоколы были взяты на основании опыта лечения кожной Т-клеточной лимфомы и хрРТПХ, так же неизвестны оптимальная частота проведения и оптимальная длительность курса ЭКФ. Большинство исследователей при оРТПХ проводят 1–3 процедуры ЭКФ еженедельно в течение первого месяца терапии [15].

В результате нашего исследования установлено, что применение комбинированной ИСТ с использованием ЭКФ приводит к достижению ПО у 28,3 % (95 % CI 18–41,6) и ЧО у 37,7 % (95 % CI 25,9–51,2) больных, при этом наибольший ответ наблюдается у пациентов с кожной формой оРТПХ (ОО = 76,6 %; 95 % CI 62,8–86,4). По окончании первого месяца лечения целесообразно принимать решение об эффективности либо неэффективности фотофереза и, соответственно, о продолжении или прекращении фотофереза.

Хотя в ряде работ было показано, что раннее начало применения ЭКФ при рефрактерности к стероидам может приводить к лучшим клиническим результатам [9], в нашей работе не удалось подтвердить данную закономерность.

Применение комбинированной ИСТ с использованием ЭКФ позволяет снижать дозу метилпреднизолона у пациентов со стероид-рефрактерной оРТПХ, что соответствует результатам, опубликованным ранее другими исследователями [16].

Таким образом, в результате пилотного исследования, проведенного в НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, было продемонстрировано, что ЭКФ технически выполним у пациентов с оРТПХ после алло-ТГСК. Применение комбинированной ИСТ с использованием ЭКФ является эффективным методом лечения стероид-рефрактерной оРТПХ. При наличии оРТПХ с поражением желудочно-кишечного тракта ЭКФ следует использовать с осторожностью, учитывая возможность обострения желудочно-кишечного кровотечения. В дальнейшем необходимо проведение многоцентровых проспективных рандомизированных исследований по использованию ЭКФ у пациентов с рефрактерной к стероидам оРТПХ.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Зубаровская Л.С., Фрегатова Л.М., Афанасьев Б.В. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при гемобластозах. В кн.: Клиническая онкогематология под ред. проф. М.А. Волковой, 2-е издание. М., 2007.
2. Станкевич Ю.А. Профилактика острой реакции «трансплантат против хозяина» у пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2011.
3. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation, 4th edition. Edited by F.R. Appelbaum, S.J. Forman, R.S. Negrin et al. © 2004 Blackwell Publishing Ltd. UK. ISBN: 978-1-405-15348-5.
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. McKenna K.E., Whittaker S., Rhodes L.E. et al. Evidence-based practice of photopheresis 1987–2001: a report of a workshop of the British Photodermatology Group and the U.K. *Br J Dermatol* 2006;154(1):7–20.
6. 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.
7. Messina C., Locatelli F., Lanino E. et al. Extracorporeal photochemotherapy for paediatric patients with graft-versus-host disease after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2003; 122:118–27.
8. Perfetti P., Carlier P., Strada P. et al. Extracorporeal photopheresis for the treatment of steroid refractory acute GVHD. *Bone Marrow Transplant* 2008;42:609–17.
9. 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.
10. Greinix H.T., Socie G., Bacigalupo A. et al. Assessing the potential role of photopheresis in hematopoietic stem cell transplant. *Bone Marrow Transplant* 2006;38:265–73.
11. Hackstein H., Misterek J., Nockher A. et al. Mini buffy coat photopheresis for children and critically ill patients with extracorporeal photopheresis contraindications. *Transfusion* 2009;49(11):2366–73.
12. Perotti C., Del Fante C., Tinelli C. et al. Extracorporeal photochemotherapy in graft-versus-host disease: a longitudinal study on factors influencing the response and survival in pediatric patients. *Transfusion* 2010;50(6):1359–69.
13. Westin J. R., Saliba R.M., De Lima M. et al. Steroid-refractory acute GVHD: Predictors and outcomes. *Adv Hematol* 2011;2011:601953.
14. Jagasia M., Arora M., Flowers M.E. et al. Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2012;119(1):296–307.
15. Marshall S.R. Technology Insight: ECP for the treatment of GvHD – can we offer selective immune control without generalized immunosuppression? *Nature Clinical Practice Oncology* 2006;3(6):302–14.
16. Greinix H.T. The Role of Extracorporeal Photopheresis in Graft-vs-Host Disease. *APJOH* 2009;1(3):12–6.