

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ФОТОФЕРЕЗА И ГЛАТИРАМЕРА АЦЕТАТА В ЛЕЧЕНИИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

А. В. Кильдюшевский, С. В. Котов, О. П. Сидорова ✉, А. В. Бородин, М. С. Бунак

Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского, Москва, Россия

Рассеянный склероз — аутоиммунное заболевание, в развитии которого играет роль гуморальный и клеточный иммунитет. Препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС), замедляют прогрессирование болезни, но не все пациенты хорошо переносят назначаемое лечение, возможны аллергические реакции и другие побочные эффекты. В связи с этим актуальна разработка новых методов лечения, включая немедикаментозные. К таким методам относят экстракорпоральный фотоферез, при котором проводится воздействие ультрафиолетовыми лучами на лимфоциты периферической крови, и его модификация — трансиммунизация (с инкубацией лимфоцитов после ультрафиолетового воздействия). Целью работы было сравнить и оценить через год эффективность трансиммунизации и препарата глатирамира ацетата у пациентов с ремиттирующим течением рассеянного склероза. Обследовали 19 взрослых пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом, которым назначали трансиммунизацию. В исследование были включены пациенты старше 18 лет, которым не проводили другие методы лечения (ПИТРС и др.). Группу сравнения составили 48 взрослых пациентов с ремиттирующим течением рассеянного склероза, которым был назначен глатирамера ацетат в дозе 20 мг подкожно ежедневно. Клиническую оценку проводили по шкале EDSS. МРТ головного и спинного мозга осуществляли на аппаратах с напряженностью магнитного поля 3,0 и 1,5 Тл. При проведении трансиммунизации отмечено снижение медианы общего показателя EDSS с 2 до 1,5 баллов. В группе сравнения пациентов, получающих глатирамера ацетат, медиана EDSS изменялась от 1,75 балла до 2 баллов. Следовательно, трансиммунизация сопоставима с ПИТРС первой линии и может быть применена для стабилизации течения заболевания.

Ключевые слова: рассеянный склероз, экстракорпоральный фотоферез, трансиммунизация, аутоиммунное заболевание, глатирамира ацетат

Вклад авторов: А. В. Кильдюшевский — планирование исследования, анализ литературы, проведение экстракорпорального фотофереза (трансиммунизации), интерпретация данных, написание статьи; С. В. Котов — планирование исследования, анализ литературы, интерпретация данных, написание статьи; О. П. Сидорова — анализ литературы, сбор и интерпретация данных, обследование пациентов по шкале EDSS, написание статьи; А. В. Бородин — анализ литературы, сбор и интерпретация данных, обследование пациентов по шкале EDSS, написание статьи; М. С. Бунак — анализ литературы, сбор и интерпретация данных, проведение МРТ, написание статьи.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом (протокол № 16 от 26 ноября 2020 г.); все участники подписали добровольное согласие на участие в исследовании.

✉ **Для корреспонденции:** Ольга Петровна Сидорова
ул. Щепкина, 61/2, г. Москва, 129110, Россия; sidorovaop2019@mail

Статья получена: 02.04.2025 **Статья принята к печати:** 19.04.2025 **Опубликована онлайн:** 29.04.2025

DOI: 10.24075/vrgmu.2025.023

Авторские права: © 2025 принадлежат авторам. **Лицензиат:** РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

COMPARISON OF EXTRACORPOREAL PHOTOPHERESIS AND GLATIRAMER ACETATE EFFICACY IN THE TREATMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS

Kildyushevsky AV, Kotov SV, Sidorova OP ✉, Borodin AV, Bunak MS

Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

Multiple sclerosis is an autoimmune disorder, the development of which involves humoral and cellular immunity. The disease-modifying drugs (DMDs) for multiple sclerosis slow down the disease progression, but the therapy prescribed is not always well tolerated by patients; allergy and other side effects are possible. In this regard, the development of new methods, including non-pharmacological ones, is relevant. These methods include extracorporeal photopheresis involving UV exposure of peripheral blood lymphocytes and its modification — transimmunization (involving incubation of lymphocytes after UV exposure). The study aimed to compare and within a year assess the transimmunization and glatiramer acetate efficacy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. A total of 19 adult patients with relapsing-remitting multiple sclerosis, who had been prescribed transimmunization, were assessed. Patients over the age of 18, who did not receive treatment by other methods (DMDs for multiple sclerosis, etc.), were included in the study. The comparison group consisted of 48 adult patients with relapsing-remitting multiple sclerosis, who were prescribed subcutaneous glatiramer acetate 20 mg daily. Clinical assessment was performed using EDSS. Brain and spinal cord MRI was performed in the 3.0 and 1.5 T scanners. When performing transimmunization, the decrease in the median overall EDSS score from 2 to 1.5 points was reported. In the comparison group of patients receiving glatiramer acetate, the median EDSS score changed from 1.75 to 2 points. Therefore, transimmunization is comparable with first-line DMDs for multiple sclerosis and can be used to stabilize the disease course.

Keywords: multiple sclerosis, extracorporeal photopheresis, transimmunization, autoimmune disease, glatiramer acetate

Author contribution: Kildyushevsky AV — study planning, literature review, extracorporeal photopheresis (transimmunization), data interpretation, manuscript writing; Kotov SV — study planning, literature review, data interpretation, manuscript writing; Sidorova OP — literature review, data acquisition and interpretation, patient assessment using EDSS, manuscript writing; Borodin AV — literature review, data acquisition and interpretation, patient assessment using EDSS, manuscript writing; Bunak MS — literature review, data acquisition and interpretation, MRI, manuscript writing.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee (protocol No. 16 dated 26 November 2020); the informed consent to participation in the study was submitted by all subjects.

✉ **Correspondence should be addressed:** Olga P. Sidorova
Shhepkina 61/2, Moscow, 129110, Russia; sidorovaop2019@mail

Received: 02.04.2025 **Accepted:** 19.04.2025 **Published online:** 29.04.2025

DOI: 10.24075/brsmu.2025.023

Copyright: © 2025 by the authors. **Licensee:** Pirogov University. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Рассеянный склероз — это аутоиммунное заболевание, в развитии которого играет роль гуморальный и клеточный иммунитет. Применение препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС), сыграло существенную роль в замедлении прогрессирования болезни, повышении продолжительности, улучшении качества жизни больных, предупреждении обострений заболевания. Но не все пациенты хорошо переносят назначаемое лечение, могут возникать аллергические реакции и другие побочные эффекты. В связи с этим актуальна разработка новых методов лечения, включая немедикаментозные. К таким методам относят экстракорпоральный фотоферез (ЭКФФ), при котором проводится воздействие ультрафиолетовыми (УФ) лучами на лимфоциты периферической крови, и его модификация — трансиммунизация (с инкубацией лимфоцитов после ультрафиолетового воздействия). Метод экстракорпорального фотофереза предложил Richard Edelson в Йельском университете в США для лечения Т-клеточной кожной лимфомы в 1987 г. [1]. Методику первоначально применяли для эффективного лечения Т-клеточной лимфомы. Затем показания к ее применению были расширены, ее стали применять для профилактики отторжения трансплантатов, при аутоиммунных заболеваниях [2–13]. Фототерапия УФ-излучением обладает различными свойствами, такими как противовоспалительное, иммуносупрессивное и цитотоксическое. Механизмы ее действия неясны, но включают в себя изменение презентации антигенов, снижение активности естественных киллеров (NK-клеток) и апоптоз Т-лимфоцитов и кератиноцитов. Фотоферез приводит к тому, что дендритные клетки получают антиген от апоптотических лимфоцитов, что вызывает специфический иммунный ответ без системной иммуносупрессии [14]. В мире более 70 000 пациентов получили в общей сложности 3 млн процедур.

Показано положительное влияние экстракорпорального фотофереза на течение экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита (ЭАЭ) у животных [15]. Отмечено уменьшение тяжести клинических проявлений заболевания у экспериментальных животных. При гистологическом исследовании на фоне лечения ЭКФФ инфильтраты мононуклеаров в спинном мозге были менее выражены, чем в контрольной группе. Уровень антител к основному белку миелина (АТОБМ) у экспериментальных крыс линии Lewis с энцефаломиелитом, которым проводили ЭКФФ, был ниже, чем у крыс, не получавших лечение ($p = 0,03$). После проведения ЭКФФ у животных с экспериментальным аутоиммунным энцефаломиелитом значительно снижался уровень провоспалительного цитокина — фактора некроза опухоли альфа (TNF α). Таким образом, результаты исследования продемонстрировали эффективность ЭКФФ в отношении изменения тяжести и клинического течения ЭАЭ.

В последующем методика ЭКФФ была применена у пациентов с рассеянным склерозом. Было показано, что она может быть эффективной при лечении ремитирующей формы заболевания, но существенно не изменяет течение первично прогрессирующей формы [16–20]. Авторы сообщили о безопасности метода и некоторые предварительные данные об эффективности, полученные с помощью ЭКФФ, при лечении пяти пациентов с ремитирующей формой рассеянного склероза: в большинстве случаев ЭКФФ приводил к снижению частоты рецидивов и стабилизации EDSS, MPT. Авторы подтвердили безопасность и переносимость ЭКФФ и полагают, что эта терапия может быть полезной в качестве

терапевтической альтернативы в подгруппе пациентов с ремитирующим рассеянным склерозом.

Проводится поиск адекватных комбинаций экстракорпорального фотофереза с другими методами экстракорпоральной гемокоррекции и медикаментозной терапии, который может привести к увеличению эффективности лечения аутоиммунных заболеваний [21, 22].

Цель нашей работы — сравнить эффективность трансиммунизации по отношению к препарату глатирамира ацетат при ремитирующем течении рассеянного склероза у пациентов в течение года.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского» 19 взрослым пациентам с ремитирующим рассеянным склерозом проведено лечение с помощью трансиммунизации (модифицированный метод ЭКФФ). В исследование были включены пациенты старше 18 лет, которым не проводили другие методы лечения (препараты ПИТРС и др.).

Критерии включения пациентов в исследование: диагноз рассеянного склероза, подтвержденный в соответствии с международными критериями MacDonald 2005 года; ремитирующее течение рассеянного склероза; возраст пациентов на момент включения от 18 до 60 лет; отсутствие терапии ПИТРС до назначения ЭКФФ; инвалидизация по шкале EDSS менее 6,0 баллов на момент включения; способность дать письменное информированное согласие.

Критерии исключения пациентов: не достоверный диагноз РС; вторично-прогрессирующее течение или первично-прогрессирующее течение; применение ПИТРС до начала исследования; инвалидизация по шкале EDSS более 6,0 баллов; выраженные когнитивные нарушения.

Группу сравнения составили 48 взрослых пациентов с ремитирующим течением рассеянного склероза, которым был назначен глатирамера ацетат в дозе 20 мг подкожно ежедневно.

Клиническую оценку эффективности лечения осуществляли по данным неврологического статуса пациентов. Использовали Расширенную шкалу инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS). С помощью шкалы EDSS определяют выраженность инвалидизации, которая зависит от способности пациента к передвижению, от степени поражения по шкалам FS. Оценка по шкале EDSS происходит в баллах от 0 (нормальный неврологический статус) до 10 (летальный исход от рассеянного склероза). Шкала Куртцке позволяет оценить тяжесть состояния, степень прогрессирования рассеянного склероза, определить эффективность лечебных мероприятий.

Неврологический статус у пациентов оценивали в начале терапии, затем до каждого курса ЭКФФ и в случае обострения заболевания — до назначения глюкокортикоидной терапии и после нее.

Для МРТ головного и спинного мозга использовали следующие аппараты с напряженностью магнитного поля 3,0 и 1,5 Тл:

1) магнитно-резонансный томограф со сверхпроводящим магнитом «Achieva 3.0 T» с напряженностью магнитного поля 3,0 Тл и шагом сканирования 3–5 мм, регистрационное удостоверение № 2004/708, сертификат соответствия № РОСС NL CH01B 84154 (Philips Medical System Nederland B.V., Нидерланды);

2) магнитно-резонансный томограф со сверхпроводящим магнитом «Optima MR» 450 w Gem с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл и шагом сканирования 3–5 мм, регистрационное удостоверение № 95/112; гигиенический сертификат № 7.99.04.944.Д.000967.02.01; сертификат соответствия № РОСС FR ИМ 02.В08001 (General Electric, США).

МРТ проводили для верификации диагноза, до начала проведения ЭКФФ, в динамике каждые 6 месяцев и при подозрении на обострение заболевания.

Методика ЭКФФ (трансиммунизации)

Оборудование

1. Аппарат для цитоплазмафереза MSC+ (Heamoneticscorporation, США).

Регистрационное удостоверение Минздрава России 2005/119/28.09.05.

Выделение мононуклеаров осуществляется по протоколу RBCP (выделение стволовых клеток).

Технические характеристики:

- ширина: 37 см, длина: 57 см;
- высота 44 см (в закрытом виде), 67 см (в рабочем состоянии);

- масса: 28 кг,

- источники питания: 220 Вт, 60 Гц,

- скорость работы насоса: 20–250 мл/мин,

- скорость вращения центрифуги: 3000–7000 об./мин,

- соотношение антикоагулянт/кровь: от 1 : 8 до 1 : 16.

Используемый антикоагулянт: цитрат натрия 2,2%, лимонная кислота (моногидрат) 0,8%, глюкоз(моногидрат) 2,45%, вода для инъекций до 1000 мл.

2. Облучатель крови экстракорпоральный «Юлия» ОКУФКЭ-320/400-600/650-01 (ЗАО НПКФ «Метом», Россия).

Регистрационное удостоверение Минздрава России 29/01040502/4362-02/25.09.2002.

Технические характеристики:

- диапазон длин волн: для кварцевой лампы ЛУФТ-6 — 320–400 нм; для лампы ЛК-6 — 600–650 нм;

- величина энергетической освещенности на поверхности кюветы в пределах светового пятна, равного размерам проточной части кюветы, не менее 3 мВт/см² от одной лампы;

- работает от сети переменного тока напряжением 220 В;

- потребляемая мощность: не более 50 ВА;

- цикл режима работы: 20 мин (работа), 10 мин (перерыв);

- вес: не более 2 кг.

Габаритные размеры 270 × 160 × 80 мм.

3. Контейнер для крови и ее компонентов полимерный однократного применения ТУ 64-2-361-85. Регистрационный номер 86/1027-12-1.

4. Фотосенсибилизирующий препарат Аммифурин (8-метоксипсорален) («ВИЛАР», Россия).

Регистрационный номер ЛС-002598 от 26.10.2011, таблетки по 20 мг.

Порядок проведения экстракорпоральной фотохимиотерапии (трансиммунизации)

За 2 ч до процедуры пациенты принимали внутрь Аммифурин (8-метоксипсорален). На клеточном сепараторе Heamonetics MCS+ (США) по протоколу PBSC проводили выделение мононуклеарных клеток. Далее мононуклеары подвергли УФ-облучению в течение 90 мин и инкубации в течение 20 ч при температуре 37 °С. На следующий день клетки реинфузировали пациенту. Процедуру проводили 2 раза в неделю ежемесячно на протяжении 6 месяцев.

ЭКФФ в начале лечения проводили 1 раз в месяц в течение 6 месяцев. Затем каждый раз увеличивали интервал на месяц. В последующем проводили лечение раз в 6 месяцев. Контрольную МРТ головного мозга с контрастным веществом на основе гадолиния осуществляли раз в 6 месяцев. При клиническом обострении и по данным МРТ-исследования проводили пульс-терапию метилпреднизолоном.

Статистический анализ

Статистическую обработку выполняли в среде разработки RStudio 2023.09.0 с помощью языка программирования R версии 4.3.1. В качестве описательных статистик для количественных переменных рассчитывали средние арифметические значения и стандартные отклонения ($M \pm SD$), медианы и квартили ($Me [LQ; UQ]$), минимум и максимум. Для сравнения количественных переменных в двух группах использовали критерий Манна-Уитни или критерий Уилкоксона (для связанных выборок). Для качественных переменных были рассчитаны абсолютные (n) и относительные (%) частоты. Сравнение качественных переменных в двух группах проводили с помощью точного критерия Фишера. Уровень статистической значимости (α) был принят равным 0,05 (нулевые гипотезы отвергали при $p < \alpha$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В течение одного года на фоне проведения ЭКФФ — трансиммунизации проводили наблюдение 19 пациентов с ремитирующим течением рассеянного склероза. Преобладающее число пациентов находилось в возрастном диапазоне 18–27 лет (42,1%) (табл. 1).

Медиана возраста пациентов составила 30 лет ($LQ = 26$; $UQ = 47$), от 20 до 60 лет (табл. 2)

Таблица 1. Распределение пациентов по возрасту

Возраст	18–27 лет	28–37 лет	38–47 лет	48–57 лет	58–67 лет	≥ 68 лет
Кол-во человек (n)	8	5	3	2	1	–

Таблица 2. Сводная таблица анамнестических данных

Показатели	Медиана (LQ , UQ , минимум, максимум)
Мужчины / женщины	2/17
Возраст начала терапии (лет)	30 [$LQ = 26$; $UQ = 47$] 20–60
Возраст дебюта (лет)	23 [$LQ = 21$; $UQ = 30$] 11–51
Продолжительность заболевания (лет)	6 [$LQ = 2,5$; $UQ = 10$] 1–37

Таблица 3. Клинические проявления дебюта заболевания

Клинические проявления	Абс. (%)
Зрительные нарушения	8 (42,11%)
Чувствительные нарушения	6 (31,58%)
Пирамидные нарушения	2 (10,52%)
Полисимптомный дебют	3 (15,79%)

Большинство пациентов составили женщины (89,5% женщин и 10,5% мужчин). Соотношение мужчины/женщины — 2/17. Медиана возраста начала заболевания — 23 года (LQ = 21; UQ = 30), от 11 до 51 года. Медиана продолжительности болезни составила 6 лет (LQ = 2,5; UQ = 10), от 1 года до 37 лет.

Первым клиническим симптомом болезни в большинстве случаев (42,11%) были зрительные нарушения (табл. 3). На втором месте стояли чувствительные нарушения (31,58%). Дебют заболевания с появления пирамидных нарушений происходил в 10,52% случаев. Полисимптомный дебют — в 15,79%. Полисимптомный дебют включал одновременно нарушение зрения, чувствительные и мозжечковые нарушения, стволовые и пирамидные нарушения, пирамидные и тазовые нарушения.

В табл. 4 представлена степень инвалидизации пациентов рассеянным склерозом по шкале EDSS до начала лечения. Наибольший удельный вес составила легкая степень инвалидизации ($\leq 2,5$ балла по шкале EDSS). Она была зарегистрирована у 15 пациентов (78,5% случаев). Умеренная степень инвалидизации (3,0–5,5 баллов по шкале EDSS) была определена у четырех пациентов (21,5%). Эти пациенты были способны передвигаться без вспомогательных средств.

Медиана балла EDSS в общей группе пациентов с ремиттирующим течением рассеянного склероза, которым проводили экстракорпоральный фотоферез, составила 2 (LQ = 1,5; UQ = 2,5), от 1 до 5,5 баллов. Через год от начала лечения этот показатель не изменился — 1,5 (LQ = 1; UQ = 2), от 0 до 3,5 баллов. У семи пациентов (36,84%) снизился балл EDSS (см. рис.).

Увеличение балла EDSS в общей группе пациентов по сравнению с предыдущим значением, таким образом, отмечалось в 5,26% случаев. У пяти пациентов в течение года от начала лечения на МРТ были выявлены очаги в белом веществе с накоплением контрастного вещества.

В группе сравнения пациентов с ремиттирующим течением рассеянного склероза, проходивших лечение глатирамера ацетатом, медиана EDSS составила 1,75 баллов (LQ = 1,5; UQ = 2,5), от 1 до 5 баллов. Отличие данной группы пациентов от группы пациентов, получавших трансиммунизацию, статистически не значимо ($p = 0,748$). Медиана EDSS через год составила 2 балла (LQ = 1,5; UQ = 3), от 1 до 5 баллов. В течение года от начала лечения увеличение балла EDSS отмечалось в 29,27% случаев. Медиана EDSS через год лечения экстракорпоральным фотоферезом — трансиммунизацией не показывает

негативные результаты по сравнению с применением ПИТРС первой линии глатирамером ацетатом (рис. 1).

Клинический случай

Пациентка, 40 лет, жаловалась на нарушение походки, периодическое недержание мочи. Заболела в возрасте 29 лет, появились слабость в левых конечностях, нарушение речи. На МРТ головного мозга были выявлены множественные очаги демиелинизации. Офтальмолог диагностировал частичную атрофию зрительных нервов. В неврологическом статусе по шкале EDSS зарегистрировано 5,5 баллов. После одной процедуры ЭКФФ показатель EDSS снизился до 5 баллов, после четырех процедур — до 4,5 балла, после пяти он составил 2,5 балла. В последующем было обострение, и показатель EDSS повысился до 3,5 баллов, но не ухудшился до значения перед началом лечения. Таким образом, при высоком балле EDSS и длительном течении заболевания (11 лет) были получены хорошие результаты.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Представлены данные о применении методики экстракорпоральной фотохимиотерапии в ее модификации (с инкубацией лимфоцитов крови) у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом. Метод в течение длительного времени широко рекомендовал себя при различных патологиях, связанных с аутоиммунными проявлениями (реакция «трансплантат против хозяина», аутоиммунные проявления при коронавирусной инфекции, болезнь Крона и др.) [23]. Ряд авторов применяли метод ЭКФФ без инкубации лимфоцитов в сочетании с плазмаферезом у 40 пациентов с рассеянным склерозом [24–26]. При уровне антител к основному белку миелина свыше 500 мкг/л и более плазму удаляли и лимфоциты подвергали УФ-облучению. При концентрации антител к основному белку миелина менее 500 мкг/л выделенную плазму со взвесью лимфоцитов подвергали облучению и затем реинфузировали. У 36 пациентов (90%) получен хороший и удовлетворительный лечебный эффект, оцениваемый по степени регресса неврологического дефицита по шкале EDSS (хороший эффект — 2 балла, удовлетворительный — 1 балл). У четырех пациентов эффект расценили как незначительный. Ни в одном случае не отмечено ухудшения состояния пациентов или каких-либо побочных действий. Катамнестическое наблюдение в

Таблица 4. Выраженность инвалидизации по шкале EDSS до начала лечения

EDSS	I группа
От 0 до 2,5 баллов (легкая степень инвалидизации)	78,95% (15)
От 3,0 до 5,5 баллов (средняя степень инвалидизации)	21,05% (4)
От 6,0 баллов (тяжелая степень инвалидизации)	–
Медиана балла EDSS	1,5 [LQ = 1,5; UQ = 2,5] 1–5,5

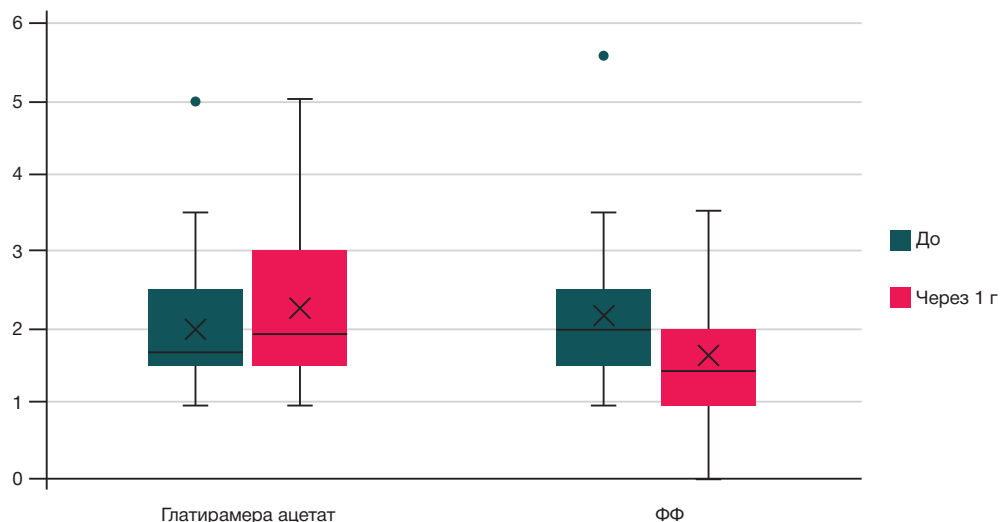


Рис. Динамика показателя EDSS у пациентов с рассеянным склерозом после лечения экстракорпоральным фотоферезом (ФФ) и глатирамера ацетатом

течение года не выявило прогрессирования заболевания. Было отмечено улучшение в виде уменьшения на 1–2 балла по шкале EDSS. Титр антител к основному белку миеллина снижался в 2 раза по сравнению с исходными данными. Наблюдали снижение количества натуральных киллеров CD16 и T-хелперов CD4, митоген-индуцированной продукции γ -ИФН. При осмотрах пациентов в динамике обострения заболевания не отмечено до 6 месяцев катamnестического наблюдения.

В данном исследовании мы сравнили эффективность ЭКФФ с модификацией (транссиммунизацией) и препарата глатирамира ацетата у пациентов с ремитирующим течением рассеянного склероза в течение одного года наблюдения. Результаты нашего исследования показывают, что транссиммунизация может быть сопоставима с традиционными методами лечения, например глатирамера ацетатом, что показывает возможность новых подходов к терапии данного заболевания.

Рассеянный склероз является сложным аутоиммунным заболеванием, и его лечение требует индивидуализированного подхода. Применение ЭКФФ, основанного на воздействии УФ-излучения на лимфоциты, показало свою эффективность в снижении медианы показателя EDSS у пациентов, получающих транссиммунизацию, с 2 до 1,5 баллов. Это снижение указывает на улучшение неврологического статуса и стабильность состояния у значительной части пациентов, что является важным аспектом в лечении рассеянного склероза.

Сравнение с группой пациентов, принимающих глатирамера ацетат, показало, что медиана EDSS в этой группе осталась практически неизменной, увеличившись с 1,75 до 2 баллов. Это свидетельствует о том, что транссиммунизация может быть не только эффективной, но и более предпочтительной для пациентов, которые не переносят традиционные методы лечения или испытывают побочные эффекты.

Важно отметить, что ЭКФФ и его модификации, такие как транссиммунизация, не вызывают аллергических реакций и формирования аутоантител, что делает их безопасной альтернативой для пациентов, у которых имеются противопоказания к применению медикаментозных препаратов. Это особенно актуально в свете растущей необходимости в разработке новых методов лечения, учитывающих индивидуальные особенности пациентов. Необходимо однако учитывать,

что в нашем исследовании наблюдалось увеличение балла EDSS у некоторых пациентов, что подчеркивает важность постоянного мониторинга состояния пациентов и возможного применения пульс-терапии для быстрого контроля обострений. В дальнейших исследованиях важно сосредоточить внимание на более длительном наблюдении за пациентами и оценке долгосрочных эффектов транссиммунизации, а также на изучении ее комбинирования с другими методами лечения.

Результаты нашего исследования подтверждают возможность применения транссиммунизации как эффективного метода лечения ремитирующего рассеянного склероза.

ВЫВОДЫ

Представлены результаты наблюдения в течение года за пациентами с ремитирующим течением рассеянного склероза, находящимися на немедикаментозном лечении с помощью транссиммунизации — модифицированного метода ЭКФФ. До шести месяцев процедуру назначали ежемесячно, затем интервал увеличивали каждый раз на месяц и в последующем транссиммунизацию проводили раз в шесть месяцев. До начала лечения у пациентов была легкая и средняя степень инвалидизации по шкале EDSS. При наблюдении в течение года отмечено снижение медианы общего показателя EDSS с 2 баллов до 1,5 баллов. В одном случае после улучшения клинического состояния пациентки в течение шести месяцев проведения транссиммунизации в последующем отметили увеличение балла EDSS, но оно не достигло показателя, который регистрировали до начала лечения. В группе сравнения пациентов, принимающих глатирамера ацетат, также были случаи увеличения балла EDSS по сравнению с исходным показателем, требующие проведения пульс-терапии метилпреднизолоном. Не выявлено отрицательного влияния транссиммунизации на течение рассеянного склероза в течение года наблюдения за больными. Таким образом, применение транссиммунизации крови сопоставимо с применением ПИТРС первой линии, не вызывает аллергических реакций и привыкания (образования аутоантител к белковому препарату) и может быть рекомендовано как стартовая терапия, так и терапия после неудачного применения ПИТРС первой линии из-за их побочных эффектов. Так как

полностью невозможно изменить иммунный статус пациентов, при ЭКФФ, как и при других методах лечения рассеянного склероза, возможны обострения заболевания и применение пульс-терапии для быстрого подавления активного аутоиммунного процесса, сопровождающегося воспалительными изменениями в центральной нервной системе. Для оценки влияния ЭКФФ на течение рассеянного склероза возможно наблюдение за этими пациентами на фоне лечения в

течение более длительного времени. Данная методика может быть использована в клинической практике у пациентов с рассеянным склерозом в качестве одного из методов лечения, относящегося к первой линии, для профилактики прогрессирования заболевания. Будущие исследования могут быть направлены на изучение механизма действия трансиммунизации на клеточном уровне и оценку ее эффективности в сочетании с другими немедикаментозными методами лечения.

Литература

- Edelson R, Berger C, Gasparro F, Jegasothy B, Heald P, Wintroub B, et al. New therapies for cutaneous T-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 1987; 316 (6): 297–303. DOI: 10.1056/NEJM198702053160603.
- Michallet M, Sobh M, Deloire A, Revesz D, Chelgoum Y, El-Hamri M. Second line extracorporeal photopheresis for cortico-resistant acute and chronic GVHD after allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematological malignancies: Long-term results from a real-life study. *Transfus Apher Sci*. 2024; 63 (3): 103899. DOI: 10.1016/j.transci.2024.103899.
- Rastogi S, Kim EJ, Gelfand JM, Loren AW, Baumrin E. Chronic Graft-versus-Host Disease-Associated Muscle Cramps: Severity and Response to Immunomodulatory Therapies. *Transplant Cell Ther*. 2024; 30(3): 338.e1–338.e6. DOI: 10.1016/j.jtct.2023.12.674.
- Kim D, Taparia M, Robinson E, Mcgee M, Merali T. Navigating the Complexity of Chronic Graft-vs-Host Disease: Canadian Insights into Real-World Treatment Sequencing. *Transplant Proc*. 2024; 56 (2): 409–15. DOI: 10.1016/j.transproceed.2023.12.021.
- Ruf T, Rahimi F, Anz D, Tufman A, Salzer S, Zierold S, et al. Extracorporeal Photopheresis as a Treatment Option for Immune-Related Adverse Events: Two Case Reports and a Prospective Study. *J Immunother*. 2024. DOI: 10.1097/CJI.0000000000000510.
- Lin Y, Cheng Z, Zhong Y, Zhao Y, Xiang G, Li L, et al. Extracorporeal photopheresis reduces inflammation and joint damage in a rheumatoid arthritis murine model. *J Transl Med*. 2024; 22 (1): 305. DOI: 10.1186/s12967-024-05105-x.
- Fisher AJ, White M, Goudie N, Kershaw A, Phillipson J, Bardgett M, et al. Extracorporeal photopheresis (ECP) in the treatment of chronic lung allograft dysfunction (CLAD): a prospective, multicentre, open-label, randomised controlled trial studying the addition of ECP to standard care in the treatment of bilateral lung transplant patients with CLAD (E-CLAD UK). *BMJ Open Respir Res*. 2024; 11 (1): e001995. DOI: 10.1097/bmjresp-2023-001995.
- Lionet A, Van Triempon M, Figeac M, Fages V, Gibier JB, Provot F, et al. Extracorporeal Photopheresis Reduces Fibrotic and Inflammatory Transcriptomic Biological Marker of Chronic Antibody-mediated Kidney Rejection. *Transplant Direct*. 2024; 10 (3): e1587. DOI: 10.1097/TXD.0000000000001587.
- Mitsunaga K, Bagot M, Ram-Wolff C, Guenova E, von Guggenberg C, Hodak E, et al. Real-world study on the use of pegylated interferon alpha-2a for treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome using Time to Next Treatment as a measure of clinical benefit: An EORTC CLTG study. *Br J Dermatol*. 2024; 152. DOI: 10.1093/bjd/ljae152.
- Castillo-Aleman YM, Krystkowiak PC. Extracorporeal photopheresis in stiff person syndrome. *Front Immunol*. 2024; 15: 1519032. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1519032. eCollection 2024.
- Szabó BG, Reményi P, Tasnády S, Korózs D, Gopcsa L, Réti M, et al. Extracorporeal Photopheresis as a Possible Therapeutic Approach for Adults with Severe and Critical COVID-19 Non-Responsive to Standard Treatment: A Pilot Investigational Study. *J Clin Med*. 2023; 12 (15): 5000. DOI: 10.3390/jcm12155000.
- Кильдюшевский А. В., Молочков А. В., Журавлев О. Р., Митина Т. А., Белоусов К. А., Захаров С. Г., и др. Экстракорпоральный фотоферез в лечении нового коронавирусного заболевания COVID-19 (серия клинических наблюдений). *Альманах клинической медицины*. 2020; 48 (Спецвыпуск 1): 11–19. DOI: 10.18786/2072-0505-2020-48-039.
- Неретин В. Я., Кильдюшевский А. В., Арафонов Б. В., Гехт Б. М., Сидорова О. П., Оспенникова Т. П. Фотоферез — новый метод лечения миастении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2002; 103 (6): 11–14. PMID: 12872619.
- Rathod DG, Muneer H, Masood S. Phototherapy In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. PMID: 33085287.
- Lolli F, Liuzzi GM, Vergelli M, Massacesi L, Ballerini C, Amaducci L, et al. Antibodies specific for the lipid-bound form of myelin basic protein during experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol*. 1993; 44: 69–75. DOI: 10.1016/0165-5728(93)90269-5.
- Cavaletti G, Perseghin P, Dassi M, Oggioni N, Sala F, Lolli F, et al. Extracorporeal photochemotherapy reduces the incidence of relapses in experimental allergic encephalomyelitis in DA rats. *J Neurol*. 2001; 248 (6): 535–6. DOI: 10.1007/s004150170169.
- Cavaletti G, Perseghin P, Buscemi F, Dassi M, Oggioni N, Sala F, et al. Immunomodulating effects of extracorporeal photochemotherapy (ECP) in rats experimental allergic encephalomyelitis (EAE). *Int J Tissue React*. 2001; 23 (1): 21–31. PMID: 11392060.
- Cavaletti G, Perseghin P, Dassi M, Oggioni N, Sala F, Braga M, et al. Extracorporeal photochemotherapy reduces the severity of Lewis rat experimental allergic encephalomyelitis through a modulation of the function of peripheral blood mononuclear cells. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2004; 18 (1): 9–17. PMID: 15323355.
- Cavaletti G, Perdeghin P, Dassi M, Oggioni N, Sala F, Braga M, et al. Extracorporeal photochemotherapy reduces the severity of Lewis rat experimental allergic encephalomyelitis through a modulation of the function of peripheral blood mononuclear cells. *J Biological Regulators and Homeostatic Agents*. 2004; 18 (1): 9–17. PMID: 15323355.
- Cavaletti G, Perseghin P, Dassi M, Cavarretta R, Frigo M, Caputo D, et al. Extracorporeal photochemotherapy: a safety and tolerability pilot study with preliminary efficacy results in refractory relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2006; 27 (1): 24–32. PubMed PMID: 16688596.
- Extracorporeal photopheresis: Medical Coverage Guidelines of the Blue Cross and Blue Shield Association of Arizona. 2012; 5 p.
- Ninosu N, Melchers S, Kappenstein M, Booken N, Hansen I, Blanchard M, et al. Mogamulizumab Combined with Extracorporeal Photopheresis as a Novel Therapy in Erythrodermic Cutaneous T-cell Lymphoma. *Cancers (Basel)*. 2023; 27–16 (1): 141. DOI: 10.3390/cancers16010141.
- Неретин В. Я., Кильдюшевский А. В., Озерова И. В., Котов С. В., Голенков А. К. Способ лечения пациентов аутоиммунными заболеваниями. Российский патент 2000 г. по МПК A61M1/38 A61N5/06 2000-11-27. Публикация 1999-01-29.
- Неретин В. Я., Котов С. В., Кильдюшевский А. В., Сидорова О. П., Озерова И. В. Экстракорпоральная фотохимиотерапия в лечении больных рассеянным склерозом. Учебное пособие. М.: МОНКИ, 2003; 11 с.
- Озерова И. В., Котов С. В., Неретин В. Я., Кильдюшевский А. В. Экстракорпоральная фотохимиотерапия в лечении больных рассеянным склерозом. В сборнике: Материалы к Республиканскому рабочему совещанию «Вопросы диагностики и лечения демиелинизирующих заболеваний нервной системы»; 23–24 февраля 1999. Ступино; с. 180–182.

References

- Edelson R, Berger C, Gasparro F, Jegasothy B, Heald P, Wintroub B, et al. New therapies for cutaneous T-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 1987; 316 (6): 297–303. DOI: 10.1056/NEJM198702053160603.
- Michallet M, Sobh M, Deloire A, Revesz D, Chelgoum Y, El-Hamri M. Second line extracorporeal photopheresis for cortico-resistant acute and chronic GVHD after allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematological malignancies: Long-term results from a real-life study. *Transfus Apher Sci*. 2024; 63 (3): 103899. DOI: 10.1016/j.transci.2024.103899.
- Rastogi S, Kim EJ, Gelfand JM, Loren AW, Baumrin E. Chronic Graft-versus-Host Disease-Associated Muscle Cramps: Severity and Response to Immunomodulatory Therapies. *Transplant Cell Ther*. 2024; 30 (3): 338.e1–338.e6. DOI: 10.1016/j.jct.2023.12.674.
- Kim D, Taparia M, Robinson E, Mcgee M, Merali T. Navigating the Complexity of Chronic Graft-vs-Host Disease: Canadian Insights into Real-World Treatment Sequencing. *Transplant Proc*. 2024; 56 (2): 409–15. DOI: 10.1016/j.transproceed.2023.12.021.
- Ruf T, Rahimi F, Anz D, Tufman A, Salzer S, Zierold S, et al. Extracorporeal Photopheresis as a Treatment Option for Immune-Related Adverse Events: Two Case Reports and a Prospective Study. *J Immunother*. 2024. DOI: 10.1097/CJI.0000000000000510.
- Lin Y, Cheng Z, Zhong Y, Zhao Y, Xiang G, Li L, et al. Extracorporeal photopheresis reduces inflammation and joint damage in a rheumatoid arthritis murine model. *J Transl Med*. 2024; 22 (1): 305. DOI: 10.1186/s12967-024-05105-x.
- Fisher AJ, White M, Goudie N, Kershaw A, Phillipson J, Bardgett M, et al. Extracorporeal photopheresis (ECP) in the treatment of chronic lung allograft dysfunction (CLAD): a prospective, multicentre, open-label, randomised controlled trial studying the addition of ECP to standard care in the treatment of bilateral lung transplant patients with CLAD (E-CLAD UK). *BMJ Open Respir Res*. 2024; 11 (1): e001995. DOI: 10.1136/bmjresp-2023-001995.
- Lionet A, Van Triempon M, Figeac M, Fages V, Gibier JB, Provot F, et al. Extracorporeal Photopheresis Reduces Fibrotic and Inflammatory Transcriptomic Biological Marker of Chronic Antibody-mediated Kidney Rejection. *Transplant Direct*. 2024; 10 (3): e1587. DOI: 10.1097/TXD.0000000000001587.
- Mitsunaga K, Bagot M, Ram-Wolff C, Guenova E, von Guggenberg C, Hodak E, et al. Real-world study on the use of pegylated interferon alpha-2a for treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome using Time to Next Treatment as a measure of clinical benefit: An EORTC CLTG study. *Br J Dermatol*. 2024; 152. DOI: 10.1093/bjd/ljae152.
- Castillo-Aleman YM, Krystkowiak PC. Extracorporeal photopheresis in stiff person syndrome. *Front Immunol*. 2024; 15: 1519032. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1519032. eCollection 2024.
- Szabó BG, Reményi P, Tasnády S, Korózs D, Gopcsa L, Réti M, et al. Extracorporeal Photopheresis as a Possible Therapeutic Approach for Adults with Severe and Critical COVID-19 Non-Responsive to Standard Treatment: A Pilot Investigational Study. *J Clin Med*. 2023; 12 (15): 5000. DOI: 10.3390/jcm12155000.
- Kildyushevsky AV, Molochkov AV, Zhuravlev OR, Mitina TA, Belousov KA, Zakharov SG, et al. Jekstrakorporal'nyj fotoferez v lechenii novogo koronavirusnogo zabojevanija COVID-19 (serija klinicheskikh nabljudenij). *Al'manah klinicheskoy medicinyju*. 2020; 48 (Specvypusk 1): 11–19. DOI: 10.18786/2072-0505-2020-48-039. Russian.
- Neretin V Ya, Kildyushevsky AV, Agafonov BV, Geht BM, Sidorova OP, Ospennikova TP. Fotoferez — novyj metod lechenija miastenii. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S. S. Korsakova*. 2002; 103 (6): 11–14. PMID: 12872619. Russian.
- Rathod DG, Muneer H, Masood S. Phototherapy In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. PMID: 33085287.
- Lolli F, Liuzzi GM, Vergelli M, Massacesi L, Ballerini C, Amaducci L, et al. Antibodies specific for the lipid-bound form of myelin basic protein during experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol*. 1993; 44: 69–75. DOI: 10.1016/0165-5728(93)90269-5.
- Cavaletti G, Perseghin P, Dassi M, Oggioni N, Sala F, Lolli F, et al. Extracorporeal photochemotherapy reduces the incidence of relapses in experimental allergic encephalomyelitis in DA rats. *J Neurol*. 2001; 248 (6): 535–6. DOI: 10.1007/s004150170169.
- Cavaletti G, Perseghin P, Buscemi F, Dassi M, Oggioni N, Sala F, et al. Immunomodulating effects of extracorporeal photochemotherapy (ECP) in rats experimental allergic encephalomyelitis (EAE). *Int J Tissue React*. 2001; 23 (1): 21–31. PMID: 11392060.
- Cavaletti G, Perseghin P, Dassi M, Oggioni N, Sala F, Braga M, et al. Extracorporeal photochemotherapy reduces the severity of Lewis rat experimental allergic encephalomyelitis through a modulation of the function of peripheral blood mononuclear cells. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2004; 18 (1): 9–17. PMID: 15323355.
- Cavaletti G, Perdeghin P, Dassi M, Oggioni N, Sala F, Braga M, et al. Extracorporeal photochemotherapy reduces the severity of Lewis rat experimental allergic encephalomyelitis through a modulation of the function of peripheral blood mononuclear cells. *J Biological Regulators and Homeostatic Agents*. 2004; 18 (1): 9–17. PMID: 15323355.
- Cavaletti G, Perseghin P, Dassi M, Cavarretta R, Frigo M, Caputo D, et al. Extracorporeal photochemotherapy: a safety and tolerability pilot study with preliminary efficacy results in refractory relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2006; 27 (1): 24–32. PubMed PMID: 16688596.
- Extracorporeal photopheresis: Medical Coverage Guidelines of the Blue Cross and Blue Shield Association of Arizona. 2012; 5 p.
- Ninosu N, Melchers S, Kappenstein M, Booken N, Hansen I, Blanchard M, et al. Mogamulizumab Combined with Extracorporeal Photopheresis as a Novel Therapy in Erythrodermic Cutaneous T-cell Lymphoma. *Cancers (Basel)*. 2023; 27–16 (1): 141. DOI: 10.3390/cancers16010141.
- Neretin VYa, Kildyushevsky AV, Ozerova IV, Kotov SV, Golenkov AK. Method of treatment of patients with autoimmune diseases. The 2000 Russian patent on IPC A61M1/38 A61N5/06 2000-11-27. Publication 1999-01-29. Russian.
- Neretin VYa, Kotov SV, Kildyushevsky AV, Sidorova OP, Ozerova IV. Jekstrakorporal'naja fotohimioterapija v lechenii bol'nyh rassejannym sklerozom. *Uchebnoe posobie*. M.: MONIKI, 2003; 11 s. Russian.
- Ozerova IV, Kotov SV, Neretin VYa, Kildyushevsky AV. Jekstrakorporal'naja fotohimioterapija v lechenii bol'nyh rassejannym sklerozom. V sbornike: *Materialy k Respublikanskomu rabochemu soveshhaniju «Voprosy diagnostiki i lechenija demielinizirujushhih zabojevanij nervnoj sistemy»*; 23–24 fevralja 1999. Stupino; s. 180–182. Russian.