DOI: 10.23868/202011012

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДА ТРАНСФУЗИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ КЛЕТОК ПУПОВИННОЙ КРОВИ ПАЦИЕНТАМ С РАССТРОЙСТВОМ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

О.В. Тюмина[1, 2], С.Е. Волчков[1], П.А. Овчинников[1], Л.М. Трусова[1], А.И. Бугаков[1], С.А. Романова[3], Л.В. Бумагина[3], О.О. Галахова[3]

Поступила: 07.05.2020
Принята к печати: 25.08.2020
Опубликована on-line: 15.12.2020

[1] Самарский областной медицинский центр Династия, Самара, Россия
[2] Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия
[3] Самарская областная детская клиническая больница им. Н.Н. Ивановой, Самара, Россия

CLINICAL EVALUATION OF THE EFFICIENCY OF ALLOGENEIC CORD BLOOD TRANSFUSION IN PATIENTS WITH AUTISM

O.V. Tyumina[1, 2], S.E. Volchkov[1], P.A. Ovchinnikov[1], L.M. Trusova[1], A.I. Bugakov[1], S.A. Romanova[3], O.O. Galahova[3]
[1] Samara Regional Medical Center Dynasty, Samara, Russia
[2] Samara Medical University, Samara, Russia
[3] N.N. Ivanova Samara Regional Children's Clinical Hospital, Samara, Russia

e-mail: centr123@bk.ru

Расстройства аутистического спектра встречаются у 1 ребенка из 160 и количество больных детей ежегодно увеличивается. Этиология заболевания до сих пор не выявлена, поэтому нет эффективных методов лечения. В основном в терапии используют методы реабилитации, психологические и педагогические методы, повышающие социализацию пациентов. Согласно современным данным, в патогенезе аутизма выявляется нарушение иммунного ответа и ишемическое поражение головного мозга.

Цель исследования: оценка безопасности и эффективности трансфузии аллогенных гемопоэтических клеток пуповинной крови у пациентов с расстройством аутистического спектра.

Было проведено клиническое исследование по оценке безопасности и эффективности трансфузии аллогенных клеток пуповинной крови, так как они участвуют в регуляции иммунного ответа и стимуляции неоангиогенеза. В исследование было включено 20 детей (по 10 человек в исследуемой и контрольной группах). Трансфузию клеток осуществляли трехкратно с интервалом в 1 мес. в количестве $8-10\times10^7$ клеток на 1 кг веса пациента. Эффективность и безопасность метода оценивали по общему состоянию детей, степени тяжести заболевания по шкале ATEC, содержанию цитокинов в плазме крови (IL1b, IL6, TNF-alpha, IL8, γ-IFN), показателям абсолютного и относительного содержания субпопуляций лимфоцитов ($CD3^+$; $CD3^+CD8^+$; $CD3^+CD4^+$; $CD16^+CD56^+$ и $CD19^+$) до и после лечения, срок наблюдения составил 12 мес. В ходе исследования была доказана безопасность метода и зарегистрировано снижение тяжести заболевания по шкале ATEC. Значимых изменений цитокинового профиля и иммунного статуса выявлено не было.

Ключевые слова: аутизм, гемопоэтические клетки пуповинной крови, стволовые клетки, трансфузия.

Autism spectrum disorders (ASD) is found in 1 case per 160 children and increases annually. The etiology of ASD has not yet been identified, and therefore no effective treatment is available. The therapy is focused on rehabilitation, psychological and pedagogical methods that increase patients' socialization. According to the latest findings, immune response disorders and ischemic brain damage are detected in ASD pathogenesis. In regard to this, a clinical study was conducted to assess the safety and efficacy of transfusion of allogeneic cord blood cells, as they participate in the regulation of the immune response and stimulation of neo-angiogenesis. A total of 20 children participated in the study (10 in control and 10 with the study group). Cell transfusion was performed three times with an interval of 1 month in the amount of $8-10\times10^7$/per kg of patient weight. Efficiency and safety were assessed by the general condition of children, assessment of disease severity by ATEC scale, cytokine levels in plasma (IL1b, IL6, TNF-alpha, IL8, γ-IFN) and immune status (CD3+; CD3+CD8+; CD3+CD4+; CD16+CD56+ and CD19+) before and after treatment, observation period — 12 months The study proved the safety of the method, the reduction of the disease severity by ATEC. No significant changes in cytokine profile and immune status were detected.

Keywords: autism, hematopoietic cord blood cells, stem cells, transfusion

Введение

Расстройство аутистического спектра (РАС) — это нарушение психического развития с клинической манифестацией в младенчестве или детстве, характеризующееся стойким дефицитом способности начинать и поддерживать социальное взаимодействие и общественные связи, а также ограниченными интересами и часто повторяющимися поведенческими действиями.

По данным ВОЗ на 2019 г. 1 ребенок из 160 страдает РАС [1]. Точная этиология аутизма остается неясной. Предполагают несколько механизмов возникновения заболевания, один из которых может включать иммунную дисрегуляцию. Некоторые данные указывают на аномалии в иммунной системе, включая активное нейровоспаление в головном мозге, повышенный уровень провоспалительных цитокинов, дисфункцию иммунных клеток и наличие аутоиммунитета [2]. Дополнительные исследования показали количественные изменения в субпопуляциях иммунных клеток [3, 4] что приводит к неадекватному иммунному ответу при аутизме.

Существующие в настоящее время терапевтические подходы к лечению аутизма можно классифицировать как поведенческие, образовательные, медицинские, смежные медико-санитарные и альтернативные методы [5]. Однако для детей с аутизмом нет определенного стандартного лечения. Терапия стволовыми клетками показала хорошие перспективы в современном лечении и реабилитации пациентов с аутизмом [6]. В доклинических испытаниях было доказано, что трансплантация мононуклеаров пуповинной крови человека животным с моделью ишемии головного мозга способствует уменьшению зоны ишемического поражения через антиапоптотический, иммуномодулирующий механизм и неоваскулогенез. [7]. Некоторые исследования подтвердили, что церебральная гипоперфузия связана со многими

основными симптомами аутизма [8]. Гипоперфузия головного мозга, выявленная в лобной и префронтальной областях, наблюдалась у детей с аутизмом и была связана с когнитивными и нейропсихологическими дефектами. Кроме того, снижение церебральной перфузии, особенно в височно-париетальных областях, коррелировало с когнитивными нарушениями, такими как дефицит речи, ухудшение когнитивного развития, распознавание визуальных объектов, а также аномальное восприятие и ответы на сенсорные стимулы. Неадекватная перфузия, приводящая к гипоксии тканей головного мозга, не только вызывает апоптоз и некроз нейронов, но также приводит к аномальному метаболизму в нейронах и патологическому накоплению нейротрансмиттеров [8]. Терапевтический ангиогенез был продемонстрирован при системной трансфузии $CD34^+$-клеток пуповинной крови на экспериментальных животных [7]. Было доказано, что клетки-предшественницы эндотелиоцитов, содержащиеся в популяции $CD34^+$-клеток, обладают способностью инициировать ангиогенез в ишемических тканях. Циркулирующие $CD34^+$-клетки-предшественницы пуповинной крови с потенциалом трансформации в эндотелиоциты принимают участие в восстановлении поврежденного эндотелия и образовании новых кровеносных сосудов. Более того, $CD34^+$-клетки человека и гемопоэтические клетки-предшественницы могут синтезировать многочисленные ангиогенные факторы, такие как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), HGF и инсулиноподобный фактор роста 1 [7].

Единичные публикации о результатах ограниченных клинических исследований по трансфузии мононуклеарных клеток пуповинной крови детям с РАС показали, что данный метод является безопасным для детей [9]. Однократная трансфузия клеток пуповинной крови приводила к снижению тяжести симптомов аутизма и повышению уровня социализации детей [10, 11]. Таким образом, продолжение исследования безопасности и эффективности трансфузии гемопоэтических клеток пуповинной крови у детей с РАС актуально.

Цель исследования: провести оценку безопасности и эффективности трансфузии аллогенных гемопоэтических клеток пуповинной крови у пациентов с РАС.

Материал и методы

Исследование по оценке безопасности и эффективности трансфузии аллогенных гемопоэтических клеток пуповинной крови у пациентов с РАС было выполнено методом выборочного статистического наблюдения на базе ГБУЗ «Самарский областной медицинский центр Династия» и ГБУЗ «Самарская областная детская клиническая больница № 1 им. Н.Н. Ивановой» и одобрено на совместном заседании этических комитетов этих учреждений (протокол № 25 от 15.11.2018). Тип исследования: ограниченное нерандомизированное проспективное клиническое исследование с контрольной группой, исследование I фазы.

В основную группу были включены 10 детей: 8 мальчиков и 2 девочки в возрасте от 4 до 14 лет (средний возраст — 7,01+2,02 лет), которые постоянно проживают в Самарской области и наблюдаются в психоневрологическом диспансере с диагнозом РАС.

В группу контроля вошли 10 детей: 8 мальчиков и 2 девочки в возрасте от 4 до14 лет (средний возраст — 7,04+2,09 лет), которые были максимально идентичны пациентам из основной группы, подобраны по методу «пара копий» по таким признакам, как место жительства (проживание в Самарской области не менее 10 лет), пол, возраст, наблюдение в психоневрологическом диспансере с диагнозом РАС. Главным отличительным признаком группы контроля было отсутствие интервенционного воздействия в виде трансфузии аллогенных гемопоэтических клеток пуповинной крови.

Критерии включения в исследование: подтверждённый врачом-психиатром диагноз аутизм, системное отставание в развитии речи, наличие синдрома дефицита внимания и гиперактивности, как сопутствующего состояния, когнитивные нарушения, возраст от 3 до 15 лет, подписанное информированное согласие законными представителями ребёнка.

Критерии невключения: органическая патология мозга по данным компьютерной томографии, МРТ; наличие в анамнезе следующих заболеваний: сердечная недостаточность в стадии декомпенсации; заболевания крови; декомпенсация хронических и эндокринологических заболеваний; ВИЧ-инфекция, гепатиты В и С; острые респираторные вирусные и бактериальные инфекции, период менее 1 месяца после острой фазы; онкологические заболевания, химиотерапия в анамнезе; туберкулез; тяжелая форма умственной отсталости; церебральный паралич; эпилепсия.

Аллогенная пуповинная кровь была подобрана для реципиентов (основная группа) из публичного банка пуповинной крови ГБУЗ МЦ Династия (Самара, Россия) по критериям совместимости по группе крови и Rh-фактору. Клетки пуповинной крови отмывали от криопротектора и ресуспендировали в физиологическом растворе 0,9% хлорида натрия (Синтез, Россия). Трансфузию (внутривенное введение) клеток пуповинной крови осуществляли в концентрации не менее $8–10\times10^7$ кл/кг веса пациента с использованием шприцевого дозатора (Браун, США) со скоростью 1,0–1,5 мл/мин. В начале трансфузии проводили биологическую пробу на совместимость в присутствии врача-трансфузиолога и врача-реаниматолога. После трансфузии врач-трансфузиолог наблюдал пациента не менее 60 мин. Было выполнено 3 трансфузии с интервалом в 1 мес.

Методы оценки безопасности и эффективности трансфузии клеток пуповинной крови включали непосредственное наблюдение, а также социологический (шкала ATEC) и аналитический методы.

Критерии оценки безопасности: мониторинг нежелательных реакций, плановые осмотры врачей (невролог, педиатр, психиатр по месту диспансерного наблюдения), проведение лабораторных исследований в течение 12 мес. (до начала лечения и через 1, 2, 6, 12 мес. после лечения). Возможные ожидаемые нежелательные реакции: высыпания на коже и слизистых оболочках, гипертермия, озноб, слабость, сонливость, гиперактивность, нарушение сна, изменение аппетита, явления диспепсии.

Критерии оценки эффективности:

Достоверные изменения при сравнении с группой контроля по четырем разделам оценочной шкалы ATEC (Autism Treatment Evaluation Checklist):

I раздел — речь, язык, коммуникативные навыки (14 позиций);

II раздел — социализация (20 позиций);

III раздел — сенсорные навыки и познавательные способности (18 позиций);

IV раздел — здоровье, физическое развитие, поведение (25 позиций).

Оценку по шкале ATEC проводили до начала лечения и через 1, 2, 6, 12 мес. после лечения.

2. Значимые изменения лабораторных показателей содержания цитокинов: IL1b, IL6, TNF-alpha, IL8, γ-IFN в периферической крови пациента до начала лечения и через 6 мес. после лечения.

3. Значимые изменения лабораторных показателей абсолютного и относительного содержания субпопуляций лимфоцитов ($CD3^+$; $CD3^+CD8^+$; $CD3^+CD4^+$; $CD16^+CD56^+$ и $CD19^+$) до начала лечения и через 6 мес. после лечения.

Материалом для лабораторных исследований служили периферическая кровь и сыворотка крови. Определение субпопуляций лимфоцитов проводили методом проточной цитометрии с использованием набора Multitest 6-color TBNK with BD Trucount tubes (Becton Dickinson, США), проточного цитофлюориметра BD FACS Canto (Becton Dickinson, США) и программного обеспечения BDFACS Canto Software (Becton Dickinson, США). Концентрацию цитокинов определяли количественным «сэндвич»-методом иммуноферментного анализа с применением наборов для определения концентрации цитокинов в сыворотке крови (Вектор-Бест, Россия) и микропланшетного ридера Mindray MR-96A (Mindray, Китай).

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных результатов проводили методами параметрической и непараметрической статистики в программах STATA version 9.0, Statistica for Windows версии 6.0 и MS Office Excel 2007. Сравнение данных в основной группе в течение всего срока наблюдения осуществляли с помощью критерия Уилкоксона, сравнение данных между основной группой и группой контроля — непараметрическим методом с помощью U-критерия Манна-Уитни (данные представлены в формате Me — медиана с указанием 25% (q1) и 75% (q3) квартиля.

Клиническое исследование зарегистрировано в международном регистре клинических исследований (gov ID: NCT03786744) Начало исследования: октябрь 12, 2018 г. Окончание исследования: декабрь 12, 2019 г.

Результаты

Безопасность трансфузии аллогенных гемопоэтических клеток пуповинной крови пациентам с РАС

Ранних посттрансфузионных осложнений (первые сутки после инфузии), угрожающих жизни пациентов, не наблюдалось. Ранние нежелательные реакции были зафиксированы у 3 (30%) детей из 10: одного ребенка беспокоила боль в месте инъекции, у 2 детей было отмечено повышенное беспокойство в течение 2 ч. после трансфузии. В течение 12 мес. нежелательные реакции (явления) наблюдались у 6 пациентов (60%) основной группы: у одного пациента было диагностировано острое респираторное заболевание (ОРВИ), обострение хронического пиелонефрита, периодические головные боли; у второго пациента — ОРВИ, пищевая токсикоинфекция; у третьего пациента — ОРВИ, обострение хронического бронхита, сезонный аллергический ринит; у четвёртого пациента — ОРВИ, обострение хронического гастрита, периодические головные боли; у пятого пациента — ОРВИ, пищевая токсикоинфекция, периодические приступы агрессии, периодические головные боли; у шестого пациента — ОРВИ. В группе контроля в течение 12 мес. нежелательные реакции были зафиксированы у 7 пациентов (70%): у одного пациента было диагностировано ОРВИ, периодические головные боли; у второго пациента — ОРВИ, пищевая токсикоинфекция; периодические приступы агрессии; у третьего пациента — ОРВИ, сезонный аллергический ринит, периодические приступы агрессии; у четвёртого пациента — ОРВИ; обострение хронического бронхита, сезонный аллергический ринит; у пятого пациента — ОРВИ, обострение хронического гастрита, растяжение связок голеностопного сустава; у шестого пациента — ОРВИ, сезонный аллергический ринит, периодические приступы агрессии, обострение хронического гастрита; у седьмого пациента — ОРВИ, перелом луча в типичном месте (табл. 1). Значимых различий по нежелательным реакциям в течение 1 года между группами выявлено не было.

В основной группе была обнаружена положительная динамика по следующим показателям: прекращение самопроизвольной дефекации у 3 пациентов; улучшение аппетита и расширение пищевого рациона у 2 пациентов; улучшение познавательной деятельности (концентрация внимания, выполнение инструкций к предложенным заданиям) в рамках специально организованных занятий (индивидуальных) — у пяти пациентов; увеличение объема самостоятельности и звукоподражательных высказываний с яркой интонацией к выполненному заданию (найти предмет по номинанту) — у четырёх пациентов.

Эффективность трансфузии аллогенных гемопоэтических клеток пуповинной крови пациентам с РАС

При определении эффективности трансфузии по 4 разделам шкалы ATEC были получены следующие результаты, которые выражали в баллах:

1. по I разделу (речь, язык, коммуникативные навыки): в основной группе до трансфузии — 14 (10; 20) баллов, в группе контроля –14 (13; 21); через 12 мес. после трансфузии в основной группе –12 (6; 17) баллов, в группе контроля — 15 (10; 20) ($p>0,05$). Достоверные улучшения у пациентов в основной группе по отношению к контролю были зарегистрированы через 2 мес. ($p=0,04$), однако через 12 мес. показатели достоверно не различались ($p>0,05$).
2. по II разделу (социализация): в основной группе до трансфузии –11 (13; 21) баллов, в группе контроля — 11 (9; 15); через 12 мес. в основной группе — 12 (8; 14) баллов, в группе контроля — 14 (11; 14). Несмотря на то, что показатели социализации у пациентов в основной группе были лучше, чем в контрольной и в течение 12 мес. разрыв в показателях увеличивался, разница оставалась недостоверной ($p>0,05$).
3. по III разделу (сенсорные навыки, познавательные способности): в основной группе до трансфузии — 13 (9; 14) баллов, в группе контроля — 12 (10; 15), через 12 мес. в основной группе — 12 (7; 13) баллов, в группе контроля –13 (11; 17) ($p>0,05$); Показатели у пациентов основной группы на протяжении всего срока наблюдения были лучше, чем у пациентов в контрольной группе, однако статистически они были недостоверны ($p>0,05$).
4. по IV разделу (здоровье, общее поведение): в основной группе до трансфузии — 24 (19; 30) баллов, в группе контроля — 24 (19; 30); через 12 мес. в основной группе — 13 (10; 17) баллов, в группе контроля — 22 (19; 30) ($p=0,01$), наилучшие результаты были получены через 2 мес. ($p=0,004$) и 12 мес. ($p=0,01$) по сравнению с контрольной группой и оценкой до начала терапии (рис. 1).

Таблица 1. Оценка нежелательных реакций (явлений) за период наблюдения (1 год)

Нежелательные реакции		Основная группа, n=10	Контрольная группа, n=10
Инфекционной природы	Заболевания органов дыхания и верхних дыхательных путей (в т. ч. ларингит, трахеит, ОРВИ)	6	7
	Заболевания сердечно-сосудистой системы	0	0
	Заболевания опорно-двигательного аппарата	0	0
	Заболевания мочеполовой системы	0	0
	Заболевания желудочно-кишечного тракта (пищевая токсикоинфекция)	2	1
	Заболевания кожи и подкожно-жировой клетчатки	0	0
	Заболевания нервной системы	0	0
Неинфекционной природы	Заболевания органов дыхания и верхних дыхательных путей	1	1
	Заболевания сердечно-сосудистой системы	0	0
	Заболевания опорно-двигательного аппарата	0	2
	Заболевания мочеполовой системы	1	0
	Заболевания желудочно-кишечного тракта (гастрит)	1	2
	Заболевания кожи и подкожно-жировой клетчатки	0	0
	Заболевания нервной системы	0	0
Психиатрические расстройства (агрессия, возбудимость)		1	3
Неврологические расстройства (головная боль, головокружение)		3	1
Аллергические реакции (сезонные аллергические реакции)		1	3
Аутоиммунные заболевания		0	0

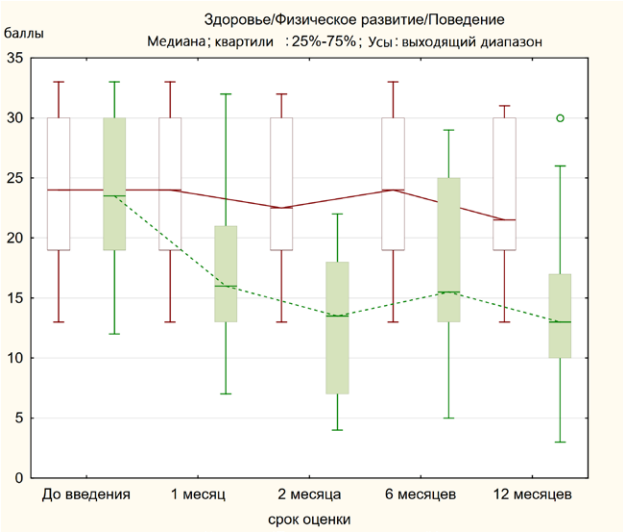

Рис. 1. Оценка эффективности трансфузии клеток пуповинной крови пациентам с РАС по IV разделу оценочной шкалы АТЕС — здоровье, общее поведение

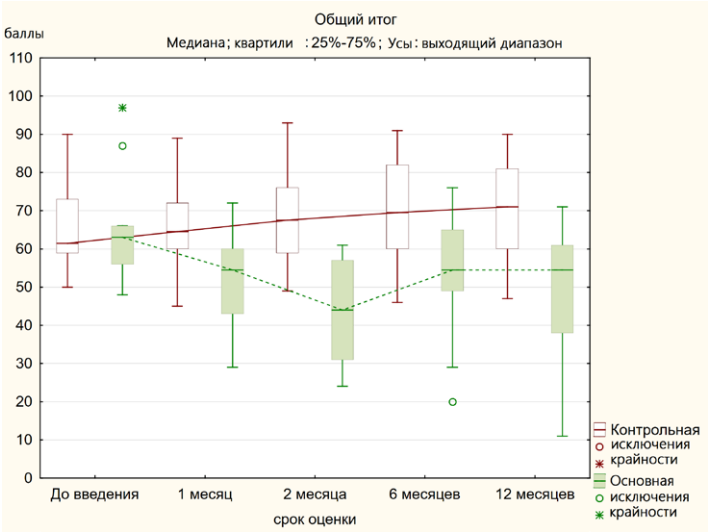

Рис. 2. Оценка эффективности трансфузии клеток пуповинной крови пациентам с РАС по V разделу оценочной шкалы АТЕС — общий итог

При итоговой оценке эффективности по шкале АТЕС были получены следующие результаты: в основной группе до трансфузии — 63 (56; 66) баллов, в группе контроля — 62 (59; 73); через 12 мес. в основной группе — 55 (38; 61) баллов, в группе контроля — 71 (60; 81) ($p<0,05$); значимые улучшения показателей были выявлены через 2, 6 и 12 мес. ($p<0,05$) по сравнению с показателями контрольной группы и оценкой до начала терапии (рис. 2).

Оценка показателей абсолютного и относительного содержания субпопуляций лимфоцитов в основной группе не выявила каких-либо статистически значимых отклонений от нормы, как до начала исследования, так и через 6 мес. после трансфузии клеток (табл. 2).

При сравнении цитокинового профиля до трансфузии и через 2 и 6 мес. после трансфузии в основной группе не было обнаружено значимых различий (табл. 3).

Обсуждение

Настоящее исследование было проведено с целью оценки безопасности и эффективности трансфузии аллогенных гемопоэтических клеток пуповинной крови детям

Таблица 2. Результат оценки показателей субпопуляций лимфоцитов периферической крови

Показатели субпопуляций лимфоцитов периферической крови		До лечения	Через 6 мес.	p
$CD3^+$	%	61,24	63,71	
	абс. значение, $\times 10^6$л	1450,355	1829,11	>0,05
$CD3^+CD8^+$	%	24,33	25,345	
	абс. значение, $\times 10^6$л	598,48	654,385	>0,05
$CD3^+CD4^+$	%	32,835	32,555	
	абс. значение, $\times 10^6$л	750,08	877,095	>0,05
$CD16^+CD56^+$	%	15,19	16,05	
	абс. значение, $\times 10^6$л	321,89	476,055	>0,05
$CD19^+$	%	19,29	17,255	
	абс. значение, $\times 10^6$л	457,505	506,365	>0,05
$CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$	%	0,215	0,31	
	абс. значение, $\times 10^6$л	5,555	8,565	>0,05

Таблица 3. Результат оценки показателей содержания цитокинов

Цитокины	до трансфузии	1 мес.	2 мес.	6 мес.	p
y-IFN pg/ml	0	0	0	0	>0,05
IL1b, pg/ml	1,23	1,28	1,97	2,794	>0,05
IL6, pg/ml	1,02	0,67	0,56	0,75	>0,05
IL8, pg/ml	3,9	2,8	2,75	4,80	>0,05
TNF-alpha, pg/ml	0	0	0	0	>0,05

с расстройством аутистического спектра. Полученные данные свидетельствуют, что трансфузия гемопоэтических клеток пуповинной крови, совместимых по группе крови и Rh-фактору, и концентрацией не менее $8–10\times10^7$кл/кг веса пациента не приводит к трансфузионным осложнениям в краткосрочном и долгосрочном периодах. Из нежелательных реакций были зафиксированы психомоторное возбуждение, агрессивное поведение, респираторные инфекции, как в основной группе, так и в группе контроля, что соответствует данным других авторов [6, 9]. Позитивные изменения в поведении детей в основной группе наблюдались уже в первый месяц после трансфузии клеток по всем показателям шкалы ATEC. Наиболее значимые и достоверные различия между группами были выявлены в разделах IV (здоровье, общее поведение) через 1 мес. после второй трансфузии и через 12 мес. после первой трансфузии и V (общий итог) в течение всего срока наблюдения.

Результаты исследования показателей абсолютного и относительного содержания субпопуляций лимфоцитов не выявили каких-либо статистически значимых отклонений от нормы, как до начала исследования, так и после трансфузии клеток. Отличие полученных результатов от результатов других авторов возможно связано с небольшой выборкой [3].

Отсутствие значимых изменений цитокинового профиля у пациентов как до, так и после трансфузии клеток, противоречит данным других научных групп [2], что, с одной стороны, может быть связано с небольшой выборкой, а с другой — свидетельствовать об отсутствии у таких пациентов воспалительного компонента, сопровождающегося изменением концентрации провоспалительных цитокинов.

Выводы

1. Метод трансфузии аллогенных гемопоэтических клеток пуповинной крови безопасен при лечении детей с аутизмом.

2. Оценка по шкале ATEC показала, что через 12 мес. после начала лечения значимо улучшились показатели уровня общего здоровья, физического развития и поведения у пациентов основной группы с 63 (56; 66) баллов (в группе контроля — 62 (59; 73), до 55 (38; 61) баллов (в группе контроля — 71 (60; 81) ($p<0,05$).

3. Значимых изменений цитокинового профиля и иммунного статуса у пациентов основной группы до трансфузии и через 6 мес. после выявлено не было.

Таким образом, применение трансфузии аллогенных гемопоэтических клеток пуповинной крови является перспективным методом лечения детей с аутизмом, как дополнение к базовой терапии. Необходимо продолжение клинического исследования «безопасность и эффективность» с увеличением когорты пациентов.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]:

1. Информационные бюллетени. Расстройства аутистического спектра (РАС): сайт ВОЗ. [Электронный ресурс]. 2020. Дата обновления: 07.11.2019. URL:https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders (дата обращения: 10.03.2020). [1. Information bulletins. Autism spectrum disorders (ASD): WHO website. [Electronic resource]. 2020. Date of update: 07.11.2019. URL: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders (reference: 10.03.2020.)].

2. Onore C., Careaga M., Ashwood P. The role of immune dysfunction in the pathophysiology of autism. Brain Behav. Immun. 2012; 26(3): 383–92.

3. Ashwood P., Corbett B.A., Kantor A. et al. In search of cellular immunophenotypes in the blood of children with autism. PLoS One 2011; 6(5): e19299.
4. Enstrom A.M., Lit L., Onore C.E. et al. Altered gene expression and function of peripheral blood natural killer cells in children with autism. Brain Behav. Immun. 2009; 23(1): 124–33.
5. Masi A., DeMayo M.M., Glozier N. et al. An Overview of Autism Spectrum Disorder, Heterogeneity and Treatment Options. Neurosci. Bull. 2017; 33(2): 183–93.
6. Siniscalco D., Antonucci N. Cellular therapy for autism spectrum disorder: a step forward to the optimal treatments. Ann. Transl. Med. 2019; 7 Suppl 3: S110.
7. Park D.H., Borlongan C.V., Willing A.E. et al. Human umbilical cord blood cell grafts for brain ischemia. Cell Transplant. 2009; 18(9): 985–98.
8. Wilcox J., Tsuang M.T., Ledger E. et al. Brain perfusion in autism varies with age. Neuropsychobiology 2002; 46(1): 13–6.
9. Dawson G., Sun J.M., Davlantis K.S. et al. Autologous Cord Blood Infusions Are Safe and Feasible in Young Children with Autism Spectrum Disorder: Results of a Single-Center Phase I Open-Label Trial. Stem Cells Transl. Med. 2017; 6(5): 1332–9.
10. Frye R.E. Behaviorally associated changes in neuroconnectivity following autologous umbilical cord blood infusion in young children with autism spectrum disorder. Ann. Transl. Med. 2019; 7 Suppl 3: S123.
11. Chez M., Lepage C., Parise C. et al. Safety and observations from a placebo-controlled, crossover study to assess use of autologous umbilical cord blood stem cells to improve symptoms in children with autism. Stem Cells Transl. Med. 2018; 7(4): 333–41.