



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.9.4.001>
УДК: 616.34-002-085:616.419-018.4



Фролова Р.Л., Исайкина Я.И., Углова Т.А.✉, Жерносеченко А.А., Лях Е.Г., Новикова М.А., Савич Ю.В.

Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь

Потенциал мезенхимальных стволовых клеток в лечении иммунной тромбоцитопении

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн обзора – Исайкина Я.И., Фролова Р.Л.; сбор и обработка материала – Фролова Р.Л., Исайкина Я.И., Углова Т.А., Жерносеченко А.А., Лях Е.Г., Новикова М.А., Савич Ю.В.; анализ и интерпретация данных, подготовка текста рукописи – Углова Т.А., Жерносеченко А.А., Фролова Р.Л., Исайкина Я.И.; научное редактирование статьи – Углова Т.А., Исайкина Я.И.; окончательное одобрение рукописи – Углова Т.А., Исайкина Я.И.

Подана: 03.10.2023

Принята: 21.11.2023

Контакты: frolova04091987@mail.ru, yaninai@mail.ru, druglova@mail.ru, sapphire.anna@gmail.com, lyakchelena@gmail.com, power_shine@mail.ru, julia90pekhota@tut.by

Резюме

Представлен обзор опубликованных фундаментальных исследований роли иммунных механизмов в патогенезе ИТП и иммуномодулирующего действия мезенхимальных стволовых клеток (МСК), а также результаты первых клинических испытаний применения МСК для лечения взрослых пациентов с ИТП. Последние данные подтверждают способность МСК подавлять аутореактивные иммунные процессы, лежащие в основе ИТП, в экспериментах *in vitro* и *in vivo*. Клеточная терапия МСК уже показала свою безопасность и эффективность для лечения рефрактерной ИТП в исследованиях с небольшим числом взрослых пациентов, но существует необходимость в проведении проспективных рандомизированных клинических испытаний для подтверждения терапевтического эффекта этого нового метода лечения ИТП как у взрослых, так и у детей.

Ключевые слова: мезенхимальные стволовые клетки, иммунная тромбоцитопения

Fralova R., Isaikina Y., Uglova T., Zhernasechenka H., Liakh E., Novikova M., Savich Y.
Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology
and Immunology, Minsk, Belarus

The Potential of Human Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Immune Thrombocytopenia

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the concept and design of the review – Isaikina Y., Fralova R.; collection and processing of material – Fralova R., Isaikina Y., Uglova T., Zhernasechenka H., Liakh E., Novikova M., Savich Y.; analysis and interpretation of data, preparation of the text of the manuscript – Uglova T., Zhernasechenka H., Fralova R., Isaikina Y.; scientific editing of the article – Uglova T., Isaikina Y.; final approval of the manuscript – Uglova T., Isaikina Y.

Submitted: 03.10.2023

Accepted: 22.11.2023

Contacts: frolova04091987@mail.ru, yaninai@mail.ru, druglova@mail.ru, sapphire.anna@gmail.com, lyachelena@gmail.com, power_shine@mail.ru, julia90pekhota@tut.by

Abstract

The latest data confirm the ability of allogeneic mesenchymal stem cells (MSCs) to downregulate autoreactive immune processes underlying the ITP, both in vitro and in vivo experiments. The safety and efficacy of the MSCs transplantation have been demonstrated in studies that included a small number of adult patients with refractory immune thrombocytopenia. In the future, large randomized clinical trials are needed to confirm the efficacy of MSCs application for ITP therapy in adult and children.

Keywords: mesenchymal stem cells, immune thrombocytopenia

■ ВВЕДЕНИЕ

Иммунная тромбоцитопения (ИТП) – редкое органоспецифичное аутоиммунное заболевание, характеризующееся низким уровнем тромбоцитов и повышенным риском кровотечений. Частота ИТП составляет 1,9–6,4 на 100 000 детей/год и 3,3–3,0 на 100 000 взрослых/год [1–3]. У взрослых ИТП в 50,9% случаев протекает хронически [4].

В настоящее время для лечения хронической первичной ИТП используются несколько терапевтических подходов с доказанной клинической эффективностью, включая ритуксимаб, агонисты рецепторов тромбопоэтина (ТПО-РА) и спленэктомия. Однако некоторые пациенты с длительной и тяжелой ИТП не реагируют на несколько линий терапии. Диагноз рефрактерной ИТП в основном ставится путем исключения других заболеваний и основывается на опыте врача. Это значительно увеличивает риск лекарственной токсичности и кровотечений, в том числе опасных для жизни. Пациенты с рефрактерной ИТП имеют в 4 раза более высокий риск смертности по сравнению с населением в целом: 50% смертей происходят из-за кровотечений, связанных с заболеванием, а 50% – из-за инфекций, вероятно, в результате тяжелого и длительного лечения [5]. Лечение рефрактерной ИТП остается серьезной клинической проблемой.



Знание патофизиологических механизмов – основа адекватного менеджмента и выбора терапевтической тактики. Нарушение иммунной толерантности приводит к аутоиммунному процессу и включает как врожденные, так и адаптивные иммунные реакции. Конкретные причины потери толерантности при этом аутоиммунном заболевании до сих пор плохо изучены, несмотря на его многолетнюю историю. Также остается открытым вопрос, насколько современная, рекомендуемая международным научным сообществом терапия должна быть направлена на восстановление физиологической иммунной толерантности. По всей вероятности, в основе различных форм ИТП (преходящей, персистирующей, хронической и рефрактерной) лежат различные патофизиологические механизмы и нарушения. Первоначальные события, приводящие к развитию аутоиммунного процесса, остаются неясными, но существуют убедительные доказательства, что аутоантитела и аутореактивные CD8+ лимфоциты участвуют в усиленном разрушении тромбоцитов и снижении продукции тромбоцитов мегакариоцитами.

■ ИММУНОПАТОГЕНЕЗ ИТП

ИТП возникает в результате периферического разрушения тромбоцитов, которое происходит в крови, селезенке и печени, вместе с неадекватной их продукцией из-за аутоиммунного ответа против мегакариоцитов и недостаточного уровня ТПО. В крови разрушение тромбоцитов, наиболее вероятно, опосредовано комплементзависимой цитотоксичностью: связывание антител с гликопротеинами тромбоцитов запускает активацию классического пути комплемента и образование мембраноатакующего комплекса, что приводит к лизису тромбоцитов. Активация комплемента также приводит к отложению C3b на поверхности тромбоцитов, что способствует фагоцитозу опсонизированных тромбоцитов макрофагами селезенки. Макрофаги селезенки являются основными антигенпрезентирующими клетками, которые стимулируют аутореактивные CD4+ Т-лимфоциты, содержащие субпопуляцию Т-фолликулярных хелперных клеток (Tfh), взаимодействующих с аутореактивными В-клетками, что приводит к индукции их пролиферации, дифференцировки в плазматические клетки и продукции антитромбоцитарных антител по механизму, зависящему от секреции IL-21 и взаимодействий CD40/CD154 [6, 7]. Продуцируемый моноцитами фактор активации В-клеток (BAFF) также участвует в стимуляции и выживании В-клеток и плазматических клеток.

Антитромбоцитарные антитела вызывают активацию и дегрануляцию тромбоцитов, рекрутируют нейраминидазу-1 на мембрану и запускают десиалилирование тромбоцитов. Десиалилированные тромбоциты распознаются рецепторами Эшвелла – Морелла, которые экспрессируются на гепатоцитах, что приводит к их удалению из кровообращения и продукции в печени тромбопоэтина (ТПО), основного колониестимулирующего фактора тромбоцитопоэза, действующего через рецептор Mpl (с-Mpl). с-Mpl экспрессируется и на тромбоцитах, и на мегакариоцитах. Вероятно, незначительное повышение уровня ТПО при ИТП наблюдается потому, что тромбоциты с фиксированным на них ТПО быстро разрушаются вследствие аутоиммунных реакций [8]. Усиливают десиалилирование тромбоцитов и CD8+ лимфоциты. Десиалилирование тромбоцитов коррелирует с невосприимчивостью пациентов к первой линии терапии.

В костном мозге также развиваются аутоиммунные реакции, но уже против мегакариоцитов, которые экспрессируют гликопротеины, сходные с тромбоцитарными, и поэтому распознаются антитромбоцитарными антителами и подвергаются воздействию комплементзависимой и антителозависимой цитотоксичности.

В настоящее время доказано, что антитромбоцитарные антитела развиваются из ограниченного числа клонов В-клеток, что свидетельствует о существовании не зависящих от В-клеток аутоиммунных механизмов, таких как опосредуемый CD8+ Т-лимфоцитами аутоиммунитет [9].

Цитотоксические CD8+ Т-лимфоциты (ЦТЛ) обладают непосредственной антитромбоцитарной цитотоксичностью, однако из-за необходимости тесного контакта клеток это явление, вероятно, происходит в селезенке, а не в крови. Более того, осуществляется рекрутирование ЦТЛ в костный мозг, где они участвуют в иммунном ответе против мегакариоцитов.

Практически вся продукция антител, в том числе и аутоантител, инициируется Т-хелперами (Th), которые распознают соответствующие пептидные антигены на антигенпрезентирующих клетках: макрофагах, дендритных клетках, иногда на В-клетках, тромбоцитах и мегакариоцитах.

Роль антигенпрезентирующих клеток. Макрофаги играют двоякую роль в патогенезе ИТП. Существует несколько Fc-рецепторов на поверхности макрофагов, которые специфически связывают IgG с поверхностью макрофагов человека. Так, Fc-рецептор иммуноглобулина G IIa (FcγRIIa) на макрофагах человека связывается с аутоантителом IgG на поверхности тромбоцитов, что приводит к их фагоцитозу [10]. С другой стороны, макрофаги, как антигенпрезентирующие клетки, стимулируют адаптивный иммунный ответ и играют ключевую роль в стимуляции Т-клеток при ИТП [11]. Повышенная продукция макрофагами TNF-α при ИТП индуцирует дифференцировку наивных Т-хелперов (Th0) в Th1 и угнетает Th2. Возникает ситуация, когда макрофаги не только разрушают опсонизированные антителами тромбоциты, но и предоставляют аутоантигены тромбоцитов Т-хелперным клеткам. Нарушить эту цепочку может иммуносупрессивная терапия [12].

ДК также участвуют в аутоиммунном ответе при ИТП [12, 13]. Катани и др. продемонстрировали, что ДК обладают способностью стимулировать пролиферацию аутореактивных Т-клеток при стимуляции тромбоцитов *in vitro*, и это было связано с повышенной экспрессией CD86 на поверхности ДК [12]. У пациентов с ИТП снижено количество плазмцитоидных ДК (пДК), уровень которых коррелирует с низким количеством тромбоцитов. Снижение пДК приводит к снижению интерферона-1 и модуляции аутореактивных Т-лимфоцитов [14]. При ИТП снижен и уровень ДК-ассоциированной индоламин-2,3-диоксигеназы1 (IDO1), что нарушает дифференцировку регуляторных Т-клеток (Treg) и способствует снижению Treg при ИТП [12]. Кроме того, у пациентов с ИТП экспрессия костимулирующих молекул CD86 и CD80 на ДК повышена, как и продукция ИЛ-12 [10]. Ввиду того, что ДК являются одними из наиболее эффективных популяций антигенпрезентирующих клеток, их аномалии играют важную роль в патогенетических механизмах ИТП, а коррекция дефектов ДК может быть привлекательным направлением терапии ИТП.

Т-фолликулярные хелперные клетки (Tfh). Tfh-клетки известны как основная субпопуляция CD4+ Т-клеток, которая играет решающую роль в патогенезе ИТП.



Tfh регулируют и стимулируют выработку аутоантител В-лимфоцитами во вторичных лимфоидных органах. Размножение циркулирующих Tfh-клеток сопровождается повышенной секрецией IL-21, IL-6, Bcl-6 и транскрипционного фактора c-Maf, который стимулирует дифференцировку Tfh-клеток, особенно у пациентов с наличием антитромбоцитарных антител. В селезенке Tfh участвуют в дифференцировке В-лимфоцитов и продукции антитромбоцитарных антител посредством секреции IL-21 и взаимодействия CD40/CD40L [15].

При ИТП наблюдается Th1-доминантный дисбаланс в субпопуляциях Th1/Th2, в связи с чем повышается уровень Th1-секретируемых цитокинов: IFN γ , который усиливает активацию макрофагов, и IL-2, который участвует в пролиферации и активации аутореактивных цитотоксических лимфоцитов (ЦТЛ). В то же время количество цитокинов Th2, таких как IL-4 и IL-10, снижено [6, 13–15]. У пациентов с ИТП наблюдается значительное увеличение субпопуляции Th17, ответственных за синтез IL-17A, которым в последнее время отводится значительная роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний. Активированные Th17 посредством воздействия IL-17A смещают иммунный дисбаланс в сторону Th1 [16]. У пациентов с ИТП отмечается повышенный уровень IL-22 и Th22, что указывает на роль этих клеток в патогенезе заболевания [17, 18].

Смещение в сторону популяций Th1/Th17/Th22/Tfh не является специфичным для ИТП, поскольку аналогичные профили Th-поляризации наблюдаются и при других аутоиммунных заболеваниях [19].

Цитотоксические Т-лимфоциты. ЦТЛ действуют на периферическую деструкцию тромбоцитов и нарушают их продукцию в костном мозге. У пациентов с ИТП в ЦТЛ уровень экспрессии белков, участвующих в цитотоксических функциях (перфорин, гранзим А и гранзим В), повышен, что усиливает апоптоз тромбоцитов [6]. Кроме того, при ИТП для аутореактивных CD8⁺ Т-лимфоцитов характерна высокая жизнеспособность [7].

Таким образом, Т-хелперы и ЦТЛ являются важными участниками патогенеза ИТП, так как стимулируют аутореактивные В-лимфоциты к выработке аутоантител и разрушению тромбоцитов. Более того, активация и пролиферация ЦТЛ могут непосредственно опосредовать лизис тромбоцитов и ингибировать их продукцию [20].

Регуляторные Т-клетки (Treg). Эта субпопуляция Т-клеток с CD4⁺CD25^{high}Foxp3⁺ иммунофенотипом, которые проявляют иммунорегуляторные свойства, т. е. способность ингибировать эффекторные клетки, такие как CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоциты и В-клетки, а также индуцировать толерогенные ДК [6]. Treg вносят вклад в долгосрочную «невосприимчивость» эффекторных Т-клеток, что приводит к подавлению аутоиммунного ответа. Относительное содержание Treg значительно снижено у пациентов с ИТП, а их супрессорная активность нарушена. Это дает основание предполагать, что нарушение иммунной толерантности, опосредованное недостаточностью и дефектностью Treg, играет важную роль в патогенезе ИТП [10, 14, 15]. У пациентов с ответом на терапию глюкокортикостероидами и/или ритуксимабом уровни и активность Treg восстанавливались. Агонисты тромбопоэтиновых рецепторов также улучшают активность Treg. Это свидетельствует о влиянии уровня тромбоцитов в крови прямо или косвенно при ИТП на популяцию Treg [21]. Однако до сих пор не ясно, восстановление уровня и активности Treg является маркером выздоровления или восстановления иммунной толерантности.

Роль генетических факторов в развитии ИТП неоднозначна. Описан однонуклеотидный полиморфизм (SNP) в генах, кодирующих специфические цито- и хемокины, такие как интерлейкин (IL)-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, TNF- α , TGF- β , IFN- γ . Однако многие выявленные ассоциации обнаруживаются не у всех пациентов с ИТП и обычно наблюдаются и при других аутоиммунных заболеваниях. Скорее, их можно рассценивать как общие предрасполагающие факторы, а не специфичные для ИТП.

■ ИММУНОСУПРЕССИВНЫЕ СВОЙСТВА МСК

Клеточная терапия с использованием МСК в настоящее время все шире используется для лечения аутоиммунных заболеваний, таких как болезнь Крона, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, рассеянный склероз и др. Это напрямую связано со способностью МСК модулировать иммунный ответ *in vitro* и *in vivo* путем взаимодействия с широким спектром иммунных клеток, включая Т-лимфоциты, В-лимфоциты, естественные киллерные (ЕК) клетки и ДК [22].

Мезенхимальные стромальные клетки (МСК) характеризуются высоким пролиферативным потенциалом *in vitro*, адгезивностью, фибробластоподобной морфологией, способностью к самоподдержанию и дифференцировке в клетки тканей мезодермального происхождения [23, 24].

Источником МСК может быть костный мозг, жировая ткань, плацента, пуповинная кровь, эндометрий, пульпа молочных зубов и другие ткани. Впервые МСК были выделены из костного мозга, но с возрастом наблюдается истощение популяции МСК костного мозга, снижение их пролиферативного и дифференцировочного потенциала [25, 26]. Сравнительная оценка МСК, выделенных из костного мозга, жировой ткани и пуповины, доказала, что МСК пуповины обладают более мощным пролиферативным, иммуносупрессивным и противовоспалительным эффектом и более низкой иммуногенностью по сравнению с МСК костного мозга и жировой ткани [27, 28].

Одним из биологических свойств МСК любого происхождения является их иммунорегуляторная способность, обусловленная продукцией клетками широкого спектра иммуноактивных цитокинов и ростовых факторов [24].

МСК действуют как ингибиторы пролиферации Т-лимфоцитов, блокируя G0–G1 фазы клеточного цикла, а также супрессируют их функциональную активность, а именно опосредованный ЦТЛ лизис. Воздействие МСК на ДК заключается в ингибировании созревания, дифференцировки и экспрессии костимулирующих молекул ДК [29, 30]. В то же время МСК являются индукторами пролиферации и активации Treg. Эффективность МСК для терапии аутоиммунных заболеваний доказана в ряде экспериментов и клинических исследований. Так, установлено, что МСК регулируют отношение Th1/Th2, ингибируя секрецию IL-2 и IFN- γ популяцией Th1 и стимулируя, с другой стороны, Th2 к секреции IL-4 и IL-10. Кроме того, МСК активируют популяцию Treg, играющих существенную роль при аутоиммунных заболеваниях [28].

Иммуносупрессивное действие МСК осуществляется путем как межклеточных взаимодействий с иммунными клетками, приводящих к анергии последних, так и секреции растворимых факторов индоламин 2,3-диоксигеназы, простагландина E₂, молекулы HLA-G5, которые ингибируют функциональную активность Т-лимфоцитов [31–33].

Исследование биологических свойств МСК, выделенных из костного мозга пациентов с ИТП, показали их ограниченную способность к пролиферации и колониеобразованию, а также сниженный потенциал в поддержке дифференцировки



мегакариоцитов и тромбоцитопоэза. В то время как фактор роста тромбоцитов оказывает стимулирующее воздействие на пролиферацию МСК здоровых доноров, снижая экспрессию p27, подобный эффект не наблюдается для МСК пациентов с ИТП. МСК пациентов с ИТП также характеризуются слабой иммуносупрессивной активностью и не ингибируют пролиферацию Т-лимфоцитов в смешанной культуре [29].

Так как ИТП является приобретенным аутоиммунным заболеванием, патогенез которого включает комплекс изменений в иммунной системе, таких как дисфункция ЦТЛ, ЕК-клеток, Treg-лимфоцитов и дисбаланс Th1/Th2, то применение аллогенных МСК, обладающих иммуномодулирующими свойствами, может рассматриваться в качестве нового терапевтического подхода в лечении данной патологии.

В настоящее время проведен ряд *in vitro* исследований по изучению влияния аллогенных МСК на функциональные свойства различных клеточных популяций пациентов с ИТП. Так, при совместном культивировании МСК пуповины с мононуклеарными клетками периферической крови и костного мозга пациентов с ИТП наблюдали снижение деструкции тромбоцитов и значительный рост уровня ТПО, необходимого для нормального тромбоцитопоэза, а также подавление секреции В-лимфоцитами антитромбоцитарных IgG антител [15]. Основное иммуносупрессивное действие МСК проявлялось снижением уровня IFN- γ и TNF- α , ингибированием пролиферации и активации CD4+ и CD19+ лимфоцитов [15, 34]. Воздействуя на В-лимфоциты, МСК блокируют их дифференцировку в плазматические клетки, вырабатывающие анти-тромбоцитарные антитела [35].

Терапевтический эффект МСК может быть в значительной степени связан с секрецией этими клетками иммуносупрессантов IL-10 и TGF- β 1. Известно, что TGF- β 1 ингибирует пролиферацию Т- и В-лимфоцитов и субпопуляцию ЦТЛ, созревание и активацию макрофагов и ЦТЛ, а также блокирует выработку провоспалительных цитокинов IFN- γ и IL-2 [36]. Кроме того, TGF- β 1 играет важную роль в активации Treg и ингибирует выработку аутоантител В-клетками [37]. Иммуносупрессивное действие IL-10 заключается в подавлении активации ДК и макрофагов и ингибировании секреции Th1 провоспалительных цитокинов IL-2, IL-5, IFN- γ , TNF- α [38].

Иммуномодулирующие свойства МСК проявляются в способности индуцировать генерацию Treg-клеток, которые подавляют пролиферацию и функциональную активность аутореактивных Т-клеток. В своих исследованиях Beyth S. et al. на модели ИТП показали, что МСК могут ингибировать Т-клеточные реакции, индуцируя пролиферацию Treg и апоптоз активированных Т-клеток путем секреции IL-10 или TGF- β 1. Treg-клетки, в свою очередь, могут продуцировать противовоспалительные медиаторы IL-10 и IL-4 [39].

■ ПРИМЕНЕНИЕ МСК ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МОДЕЛИРОВАНИИ ИТП

Ping Zhang et al. исследовали эффект введения МСК КМ мышам с ИТП, индуцированной инъекцией анти-мышинных CD41 антител (MWR30), селективно деплетирующих тромбоциты. Мышей случайным образом распределяли на 2 группы: ИТП с введением МСК костного мозга и контроль. У мышей с ИТП, получивших МСК, наблюдали значительный рост количества тромбоцитов и Treg-клеток в крови, а также уровня экспрессии цитокинов TGF- β 1 и IL-10 по сравнению с контролем [40].

Xiao et al. моделировали у мышей хроническую ИТП с характерными признаками: тромбоцитопенией, увеличением количества активированных макрофагов, нарушением баланса Th1/Th2 за счет роста популяции Th1, повышением уровня провоспалительных цитокинов IFN- γ , IL-2 и IL-17 при снижении противовоспалительных IL-4, IL-10 и TGF- β 1. Введение мышам с хронической ИТП МСК из жировой ткани привело к повышению уровня тромбоцитов, коррекции соотношения Th1-/Th2-лимфоцитов и нормализации уровня цитокинов в крови [41].

В экспериментах на мышах с ИТП Gong X. et al. продемонстрировали, что внутривенное введение МСК пуповины животным способствовало увеличению уровня IL-10, снижению IFN- γ и эффективному увеличению числа тромбоцитов в периферической крови [42].

■ КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ МСК ПРИ ИТП

X. Wang (2017) провел клеточную терапию 4 взрослым пациентам с хронической рефрактерной формой ИТП с применением МСК пуповины в дозе 5×10^7 – 1×10^8 клеток. Побочных эффектов на введение МСК отмечено не было. У 3 пациентов отмечалась полная ремиссия в течение 12 месяцев и у 1 пациента – в течение 24 месяцев. Количество тромбоцитов при максимальном ответе составляло $77,25 \times 10^9/\text{л}$ ($56 \times 10^9/\text{л}$ – $103 \times 10^9/\text{л}$), при этом у 2 пациентов – $>50 \times 10^9/\text{л}$ и у 2 пациентов – $>90 \times 10^9/\text{л}$. Ответ на терапию был получен на 12,5-й (7–16) день, максимальный ответ – на 46-й (31–53) день после введения МСК [43].

В пилотном исследовании Li Ma (2012) 2 пациентам с хронической рефрактерной ИТП после спленэктомии вводили МСК в дозе 4×10^5 . Рост тромбоцитов в периферической крови наблюдали на 7-е и 14-е сутки до $33 \times 10^9/\text{л}$ и $56 \times 10^9/\text{л}$, максимальный уровень $82 \times 10^9/\text{л}$ и $112 \times 10^9/\text{л}$ был отмечен на 62-й и 30-й день. В последующем произошло снижение количества тромбоцитов до $29 \times 10^9/\text{л}$ и $88 \times 10^9/\text{л}$, но у обоих пациентов геморрагический синдром был купирован [15].

B. Fang (2012) для лечения 7 пациентов в возрасте от 29 до 48 лет с продолжительностью ИТП от 14 до 74 месяцев, получавших стандартную терапию не менее 6 месяцев, число тромбоцитов у которых составляло не более $20 \times 10^9/\text{л}$, применил в/в введение МСК в дозе $2 \times 10^6/\text{кг}$. Терапевтический ответ у пациентов наблюдался через 2 недели после введения клеток и выражался в повышении числа тромбоцитов у 6 пациентов $>50 \times 10^9/\text{л}$, при этом у 5 из них (71,4%) $>90 \times 10^9/\text{л}$. Время максимального ответа составляло 26 (21–34) дней. У 4 пациентов стойкий терапевтический ответ был после 1 курса МСК, 3 пациента рецидивировали через 6 месяцев и получили курс МСК повторно, после чего наблюдали полный ответ на клеточную терапию [44].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализируя опубликованные исследования роли иммунных механизмов в патогенезе ИТП, данные экспериментов по влиянию МСК на различные популяции иммунных клеток, а также результаты первых пилотных клинических испытаний по применению МСК для лечения пациентов с ИТП, можно отметить, что МСК обладают способностью подавлять аутореактивные иммунные процессы и их введение безопасно и эффективно для лечения рефрактерной ИТП у взрослых пациентов.



Для дальнейшего применения клеточной терапии МСК и подтверждения эффективности данного метода лечения при тяжелой рефрактерной ИТП необходимо проведение крупномасштабных рандомизированных клинических испытаний.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Moulis G, Palmaro A, Montastruc JL, et al. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood*. 2014;124:3308–3315.
2. Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, et al. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: a critical review of published reports. *Am J Hematol*. 2010;85:174–180.
3. Bennett CM, Neunert C, Grace RF, et al. Predictors of remission in children with newly diagnosed immune thrombocytopenia: data from the Intercontinental Cooperative ITP Study Group Registry II participants. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65:e26736. doi:10.1002/pbc.26736
4. Schifferli A, Holbro A, Chitlur M, et al. A comparative prospective observational study of children and adults with immune thrombocytopenia: 2-year follow-up. *Am J Hematol*. 2018;93:751–759.
5. Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC et al. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2001;97:2549–2554.
6. Audia S, Mahévas M, Samson M, et al. Pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Autoimmunity Reviews*. 2017;16(6):620–632. doi:10.1016
7. Wei Y, Hou M. T cells in the pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Seminars in Hematology*. 2016;53:13–15.
8. Rodeghiero F, Carli G. Beyond immune thrombocytopenia: role of thrombopoietin receptor agonists. *Ann Haematol*. 2017;96:1421–1434.
9. Kim J, Park CJ, Chi HS, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: better therapeutic responses of patients with B- or T-cell clonality than patients without clonality. *Int J Hematol*. 2003;78(5):461–466.
10. J Fu, A Zhang, X Ju. Tolerogenic Dendritic Cells as a Target for the Therapy of Immune Thrombocytopenia. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2012;18(5):469–475.
11. Catani L, Sollazzo D, Trabonelli S, et al. Decreased expression of indoleamine 2,3-dioxygenase 1 in dendritic cells contributes to impaired regulatory T cell development in immune thrombocytopenia. *Ann Hematol*. 2013;92:67–78.
12. Xu SQ, Wang CY, Zhu XJ, et al. Decreased indoleamine 2,3-dioxygenase expression in dendritic cells and role of indoleamine 2,3-dioxygenase-expressing dendritic cells in immune thrombocytopenia. *Ann Hematol*. 2012;91:1623–1631.
13. Saito A, Yokohama A, Osaki Y, et al. Circulating plasmacytoid dendritic cells in patients with primary and Helicobacter pylori-associated immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol*. 2012;88:340–349.
14. Cines DB, Cuker A, Sempke JW. Pathogenesis of immune thrombocytopenia. *PresseMed*. 2014;43(4 Pt2):49–59.
15. Ma L, Zhou Z, Zhang D, et al. Immunosuppressive function of mesenchymal stem cells from human umbilical cord matrix in immune thrombocytopenia. *Thromb Haemost*. 2012;107(05):937–950.
16. Rocha AM, Souza C, Rocha GA. The levels of IL-17A and of the cytokines involved in Th17 cell commitment are increased in patients with chronic immune thrombocytopenia. *Haematologica*. 2011;96(10):1560–1564.
17. Cao J, Chen C, Zeng L, et al. Elevated plasma IL-22 levels correlated with Th1 and Th22 cells in patients with immune thrombocytopenia. *Clin Immunol*. 2011;141:121–123.
18. Hu Y, Li H, Zhang L, Shan B, et al. Elevated profiles of Th22 cells and correlations with Th17 cells in patients with immune thrombocytopenia. *Hum Immunol*. 2012;73:629–635.
19. Provan D, Sempke W. Recent advances in the mechanisms and treatment of immune thrombocytopenia. *eBioMedicine*. 2022;76. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.103820
20. Min YN, Wang CY, Li XX, et al. Participation of B-cell-activating factor receptors in the pathogenesis of immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2016;14(3):559–571.
21. Bao W, Bussell JB, Heck S, et al. Improved regulatory T-cell activity in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with thrombopoietic agents. *Blood*. 2010;116:4639–4645.
22. Najar M, Raicevic G, Fayyad-Kazan H, et al. Mesenchymal stromal cells and immunomodulation: A gathering of regulatory immune cells. *Cytotherapy*. 2016;18(2):160–171.
23. da Silva Meirelles L, Chagastelles PC, Nardi NB. Mesenchymal stem cells reside in virtually all post-natal organs and tissues. *J Cell Sci*. 2006;119(11):2204–2213.
24. Caplan A. The mesengenic process. *Clin Plast Surg*. 1994;21(3):429–435.
25. Stenderup K, Justesen J, Clausen C, et al. Aging is associated with decreased maximal life span and accelerated senescence of bone marrow stromal cells. *Bone*. 2003;33:919–926.
26. Rao MS, Mattson MP. (J)Stem cells and aging: expanding the possibilities. *Mech Ageing Develop*. 2001;122:713–734.
27. Deuse T, Stubbendorff M, Tang-Quan K. Immunogenicity and immunomodulatory properties of umbilical cord lining mesenchymal stem cells. *Cell Transplant*. 2011;20:655–667.
28. He Y, Ji D, Lu W, Chen G. The Mechanistic Effects and Clinical Applications of Various Derived Mesenchymal Stem Cells in Immune Thrombocytopenia. *Acta Haematol*. 2022;145(1):9–17.
29. Perez-Simon, JA, Tabera S, Sarasquete M.E., et al. Mesenchymal stem cells are functionally abnormal in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Cytotherapy*. 2009;11:698–705.
30. Jiang X-X, Zhang Y, Liu B. Human mesenchymal stem cells inhibit differentiation and function of monocyte-derived dendritic cells. *Blood*. 2005;105(10):4120–4126.
31. He Y, Xu LL, Feng FE, et al. Mesenchymal stem cell deficiency influences megakaryocytopoiesis through the TNFAIP3/NF- κ B/SMAD pathway in patients with immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2018;180(3):395–411.
32. Shi M, Liu Z-W, Wang F-S. Immunomodulatory properties and therapeutic application of mesenchymal stem cells. *Clinical and Experimental Immunology*. 2011;164(1):1–8.

33. Tabera S, Pérez-Simón J, Díez-Campelo M. The effect of mesenchymal stem cells on the viability, proliferation and differentiation of B lymphocytes. *Hematologica*. 2008;93:1301–1309.
34. Maby-El Hajjami H, Ame-Thomas P, et al. Functional alteration of the lymphoma stromal cell niche by the cytokine context: role of indoleamine-2,3 dioxygenase. *Cancer Res*. 2009;69:3228–3237.
35. Corcione A, Benvenuto F, Ferretti E, et al. Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions. *Blood*. 2006;107(1):367–372.
36. Travis MA, Sheppard D. TGF-beta activation and function in immunity. *Annu Rev Immunol*. 2014;32:51–82.
37. Moskalyov A.V., Rudoj A.S., Apchel A.V. Features of the biology of transforming growth factor β and immunopathology. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2016;(2):206–216.
38. Mannino MH, Zhu Z, Xiao H., et al. The paradoxical role of IL-10 in immunity and cancer. *Cancer Lett*. 2015;367(2):103–107.
39. Beyth S, Borovsky Z, Mevorach D. Human mesenchymal stem cells alter antigen-presenting cell maturation and induce T-cell unresponsiveness. *Blood*. 2005;105(5):2214–2219.
40. Zhang P, Zhang G, Liu X. Mesenchymal stem cells improve platelet counts in mice with immune thrombocytopenia. *J Cell Biochem*. 2019:1–10.
41. Xiao J, Zhang C, Zhang Y. Transplantation of adipose-derived mesenchymal stem cells into a murine model of passive chronic immune thrombocytopenia. *Transfusion*. 2012;52(12):2551–2558.
42. Gong X., Sun D., Li Z., et al. Three-Dimensional Culture of Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Effectively Promotes Platelet Recovery in Immune Thrombocytopenia. *Biol. Pharm. Bull*. 2020;43:1052–1060.
43. Wang X., Yin X., Sun W. Intravenous infusion umbilical cord-derived mesenchymal stem cell in primary immune thrombocytopenia: A two-year follow-up. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2017;13(5):2255–2258.
44. Fang B, Ma L, Song Y. Favorable Response of Chronic Refractory Immune Thrombocytopenic Purpura to Mesenchymal Stem Cells. *Stem Cells Dev*. 2012;21(3):497–502.