

УДК 614.2:616-056.7
DOI: 10.47619/2713-2617.zm.2024.v.5i3;47-56

Функциональное восстановление при тяжелых генетических синдромах: клинический опыт применения клеточной терапии при синдроме Ангельмана

В.О. Генералов¹, Т.Е. Ободзинская¹, С.В. Приказчиков², А.Н. Александренкова¹

¹ Клиника «ПланетаМед», 117105, Россия, г. Москва, Варшавское ш., д. 13, стр. 2

² Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы, 115184, Россия, г. Москва, ул. Шарикоподшипниковская, д. 9

Аннотация

Несмотря на значительное развитие медицинских технологий, возможностей лабораторной диагностики и разнообразие таргетных терапевтических инструментов, лечение пациентов с генетической патологией остается значимой проблемой современной медицины. В отсутствие этиопатогенетической терапии пациенты детского возраста с генетическими синдромами получают лишь симптоматическое лечение, направленное на стабилизацию их состояния и нивелирование жизнеугрожающих феноменов, однако не предполагающее даже частичного восстановления функций поврежденных органов. Синдром Ангельмана – редкая и тяжелая генетическая патология, проявляющаяся задержкой психомоторного развития, судорожным синдромом и поведенческими расстройствами, имеющая в целом неблагоприятный прогноз в аспекте развития и социализации пациентов с описываемой генетической аномалией. Трансплантация стволовых клеток – перспективное направление терапевтических воздействий при различных генетических, нейродегенеративных и аутоиммунных заболеваниях. В статье описываются два клинических наблюдения пациентов с верифицированным синдромом Ангельмана, в комплексной терапии которых ключевое место занимала трансплантация стволовых клеток. Результаты комплексного лечения оценивались по данным физикального осмотра, неврологического и психического статуса, нейровизуализационных и функциональных методов исследований, а также результатов лабораторных исследований, в том числе гормонального, митохондриального и иммунного статуса пациентов. В результате лечения оба пациента показали значимый прогресс в психомоторном развитии, динамику лабораторных показателей и данных функциональных исследований, что позволяет рассматривать обсуждаемую комплексную терапию перспективным методом в лечении пациентов даже с тяжелыми генетическими заболеваниями, сопровождающимися значительным поражением нервной системы.

Ключевые слова: синдром Ангельмана; задержка психоречевого развития; стволовые клетки; клеточная терапия

Для цитирования: Генералов, В.О. Функциональное восстановление при тяжелых генетических синдромах: клинический опыт применения клеточной терапии при синдроме Ангельмана / В.О. Генералов, Т.Е. Ободзинская, С.В. Приказчиков, А.Н. Александренкова // Здоровье мегаполиса. – 2024. – Т. 5, вып. 3. – С. 47–56. – DOI: 10.47619/2713-2617.zm.2024.v.5i3;47-56

UDC 614.2:616-056.7
DOI: 10.47619/2713-2617.zm.2024.v.5i3;47-56

Functional Recovery in Severe Genetic Syndromes: Clinical Experience of Cell Therapy in Angelman Syndrome

Generalov V.O.¹, Obodzinskaya T.Ye.¹, Prikazchikov S.V.², Aleksandrenkova A.N.¹

¹ Clinic "PlanetaMed", 13, bld. 2, Varshavskoye shosse, Moscow, 11705, Russian Federation

² Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department,
9, Sharikopodshipnikovskaya ul., Moscow, 115088, Russian Federation

Abstract

Genetic pathologies remain a major challenge in modern medicine, although medical technologies, laboratory diagnostics, and targeted therapy tools have significantly developed and expanded. Since etiopathogenetic therapy is not provided, children with genetic disorders receive only symptomatic treatment stabilizing their status and mitigating life-threatening factors, but not contributing to even a partially functional recovery of damaged organs. Angelman syndrome is a rare and severe genetic pathology characterized by delayed psychomotor development, seizures, and conduct disorders. Patients with this diagnosis have, in general, a poor prognosis for development and socialization. Stem cell transplantation is a promising approach to treating various genetic, neurodegenerative, and autoimmune diseases. The article describes two clinical cases of patients with verified Angelman syndrome who received a combination therapy with stem cell transplantation as a key method. Health outcomes were analyzed using the data of physical examination, assessment of neurological and psychological statuses, testing methods of neuroimaging and functional medicine, and laboratory testing of hormonal, mitochondrial, immune states of patients. The results showed a significant improvement in patients' psychomotor development and a positive dynamic in laboratory and functional indicators. Therefore, the studied combination therapy approach could become a promising method for treating patients with severe genetic diseases accompanied by serious nervous system damage.

Keywords: Angelman syndrome; delayed mental and speech development; stem cells; cell therapy

For citation: Generalov V.O., Obodzinskaya T.Ye., Prikazchikov S.V., Aleksandrenkova A.N.. Functional Recovery in Severe Genetic Syndromes: Clinical Experience of Cell Therapy in Angelman Syndrome. *City Healthcare*, 2024, vol. 5, iss. 3, pp. 47-56. – DOI: 10.47619/2713-2617.zm.2024.v.5i3;47-56

Введение

Генетические синдромы занимают существенное место в этиологии задержек психомоторного развития и аутоподобных поведенческих расстройств у пациентов детского возраста. Современные исследования описывают целый ряд генетических заболеваний с различным типом наследования, которые приводят к тому или иному нарушению развития и созревания нервной системы, однако все они объединены в целом отсутствием этиопатогенетического лечения и неблагоприятным прогнозом в аспекте восстановления функций нервной системы. В большинстве случаев пациенты с генетическими синдромами получают симптоматическое лечение (коррекция судорожного синдрома противоэпилептическими препаратами, поведенческих расстройств – нейролептическими средствами, базовая физическая реабилитационная работа при изменении мышечного тонуса и т.д.), которое проводится с целью условной стабилизации состояния пациента, однако при этом не подразумевается даже частичное восстановление функциональности нервной системы в виде моторного и психоречевого прогресса. Достижение симптоматической стабилизации состояния пациентов с генетической патологией, безусловно, улучшает их выживаемость, однако мультидисциплинарная помощь предоставляет большие шансы на улучшение психоневрологического статуса и в целом перспективы социальной адаптации описываемого контингента. Последние три десятилетия по всему миру ведутся крупные исследования новых терапевтических стратегий, в том числе в области клеточной терапии.

Перспективы применения клеточной терапии при различных генетических заболеваниях многочисленны [1, 2]. С одной стороны, экспериментальные исследования направлены на изучение клеточной терапии с использованием генетически нормальных или генетически скорректированных клеток в качестве подхода к доставке генов, позволяющего ввести нормальные копии гена [3, 4], а с другой стороны, интересен практический аспект применения клеточной терапии за счет ее иммуномодулирующего, противовоспалительного, бактерицидного, ангиогенного и в большей степени паракринного эффекта [5].

Стволовые клетки обладают рядом специфических свойств, которые делают их привлекательными кандидатами для терапевтического использования при различных заболеваниях, как генетических, так и аутоиммунных, и состояниях, сопровождающихся повреждением клеток и тканей. Стволовые клетки неиммуногенны, обладают минимальной онкогенностью и корот-

кой продолжительностью жизни *in vivo* с одновременным высочайшим регенеративным потенциалом за счет способности обнаруживать поврежденную микросхему и направлять ее реакцию на запуск процессов восстановления [6, 7].

Синдром Ангельмана – редкое генетическое заболевание, характеризующееся грубой задержкой психомоторного развития, сопровождающейся атаксией, судорожными приступами, поведенческими расстройствами, в том числе нарушением коммуникативных навыков на фоне общего интеллектуального снижения. Частота синдрома в общей популяции варьирует от 1:10 000 до 1:20 000.

Клиническая картина синдрома Ангельмана вызвана нарушением экспрессируемого по материнской линии и импринтированного по отцовской линии UBE3A, который кодирует убиквитинлигазу E3. Выявлены четыре механизма, которые делают унаследованный по материнской линии UBE3A нефункциональным, наиболее распространенным из которых является делеция материнской хромосомной области 15q11-q13. Примечательно, что дупликация одной и той же хромосомной области является одной из немногих характерных стойких генетических аномалий, связанных с расстройствами аутистического спектра, встречающихся в >1–2% всех случаев расстройств аутистического спектра. Хотя общая морфология мозга и связность нейронных проекций кажутся в основном нормальными в моделях мышей с синдромом Ангельмана, основные функциональные дефекты обнаруживаются на уровне контекстно-зависимого обучения, а также нарушения созревания гиппокампа и неокортикальных цепей [8, 9]. Хотя эти данные демонстрируют решающую роль убиквитинпротеинлигазы E3A в развитии синапсов, механизмы, с помощью которых дефицит убиквитинпротеинлигазы E3A приводит к патофизиологии синдрома Ангельмана у людей, остаются плохо изученными [10]. Однако недавние усилия показали многообещающую возможность восстановления функций, нарушенных у пациентов с синдромом Ангельмана, что возродило надежду на то, что может быть найдена эффективная стратегия лечения.

Несмотря на различные варианты механизма формирования, клиническая картина синдрома Ангельмана проявляется достаточно типично. У 80–100% детей с синдромом на первое место в клинической картине выступает задержка психического и моторного развития, отсутствие речи, нежелательное поведение, атаксия, стереотипии рук, апраксия движений рук, косоглазие и избыточное слюноотечение. Эпилептические приступы наблюдались свыше чем у 70% детей, при этом у всех пациентов, вне зависимости

от наличия судорожных приступов, выявляется характерный для синдрома Ангельмана паттерн на электроэнцефалограмме (высокоамплитудные синхронные дельта-волны).

Несмотря на довольно типичную клиническую картину, нередко пациенты с синдромом Ангельмана длительное время наблюдаются исключительно врачами-психиатрами без верификации имеющегося генетического синдрома. Генетические аномалии в хромосомной области 15q11-q13 являются одними из наиболее распространенных из всех мутаций, выявленных при РАС, и составляют примерно 1–2% всех случаев [11, 12]. Более того, недавние отчеты показывают, что варианты числа копий 15q11-q13 связаны с аутизмом [13]. В статье описываются два клинических случая генетически подтвержденного синдрома Ангельмана с грубой психомоторной задержкой и резистентностью к проведению стандартного симптоматического лечения в анамнезе. Одному из них при этом диагноз «синдром Ангельмана» поставлен в младенческом возрасте, а второму – значительно позже, в результате чего ребенок рассматривался специалистами исключительно как пациент с РАС за счет типичной клинической картины.

Пациенты обследованы командой врачей, включая врача-невролога, генетика, психиатра, проведено предварительное комплексное лабораторное и функциональное обследование.

Имея собственный позитивный клинический опыт применения терапии стволовыми клетками пуповинной крови у детей с задержками психомоторного развития различной этиологии, было принято решение и получено согласие законных представителей на проведение трансплантации стволовых клеток описываемым в статье пациентам.

У обоих детей перед трансплантацией стволовых клеток была проведена терапия, направленная на коррекцию нейровоспаления, которое у них определялось по соответствующим анализам, проведены курсы инфузионно-детоксикационной терапии, обусловленные выявленным интоксикационным синдромом согласно результатам лабораторных исследований, проведены курсы терапии антиоксидантами.

Описание клинических случаев

Клинический случай 1. Пациент А., 2 года. Из анамнеза известно, что ребенок воспитывается в благополучной полной семье. Беременность третья (1 – с/а, 2 – здоровая девочка), протекала в целом физиологически, ребенок рожден доношенным. Роды самостоятельные, вес при рождении

3050, оценка по шкале Апгар 8/8. С рождения А. развивался с задержкой психомоторного развития, в связи с чем наблюдался врачом-неврологом по месту жительства, проходил курсы лечебно-профилактического массажа, ноотропную терапию, однако проводимое лечение не принесло должного результата.

На момент плановой госпитализации при осмотре ребенок выглядел значительно младше своего возраста, гипотрофичен, гипотоничен, осматривался на руках матери. Кожные покровы бледные, сухие, с очагами атопического дерматита. Конечности холодные, влажные. Зубы составлены широко, налет Пристли с гипоплазией эмали, прогнатизма нет. Брахицефалия. Других дисморфизмов нет. Аускультативно дыхание жесткое. Живот вздут, непропорционально увеличен по отношению к конечностям, выраженное газообразование.

Во время осмотра гиперактивен, обращали на себя внимание множественные стереотипные хаотические движения, а также резко сниженная способность концентрировать внимание и фокусировать взгляд, периодически страбизм. На обращенную речь реакция снижена, выталкивал язык, что сопровождалось кратковременными синкинезиями.

Глазные щели одинаковые. Зрачки округлые D=S, на свет реагируют хорошо. Со слов матери, кормление затруднено частым и обильным срыгиванием. Фон настроения неустойчив, «свой-чужой» дифференцировал плохо. Самостоятельно не сидел, не переворачивался. Известно, что у ребенка с рождения имеются проблемы с засыпанием и поддержанием сна, частые проявления дисфункции желудочно-кишечного тракта в виде обстипаций.

Все эти симптомы характерны для синдрома Ангельмана, но не являются специфичными.

Учитывая выраженный иммунометаболический синдром, ребенок поступает в стационар для интенсивной детоксикационной и противовоспалительной терапии. По мере компенсации общего состояния целесообразно поставить генетический диагноз, определить прогноз и пути долгосрочной коррекции.

По результатам генетического исследования обнаружена делеция 15q11-q13o- на копии материнской хромосомы, возникшая *de novo*. Следует отметить, что отклонение от типичного фенотипа синдрома Ангельмана не исключает истинной мутации синдрома Ангельмана. Некоторые мутации гена UBE3A приводят к более легким фенотипам, чем типичный синдром Ангельмана, пациенты с ними не соответствуют всем клиническим критериям синдрома Ангельмана, и их заболевание может протекать во многом нетипично.

В лабораторных исследованиях ребенка обнаружено увеличение нейровоспалительных маркеров (НСЕ 28,44 с100 0,130), антинуклеарного фактора (АНФ 1:640), повышение молочной кислоты в крови (3,43) и печеночных ферментов, тотальное снижение концентрации стероидных гормонов в крови и слюне при АКТГ на нижней границе нормы, выраженное увеличение концентрации эозинофильного катионного белка (123 нг/мл), а также грубое повышение концентрации винной, кофейной кислот, арабинтола и арабинозы в моче. Иммунологические исследования показывали умеренно выраженный иммунодефицитный статус.

Таким образом, на фоне выраженного системного воспалительного процесса обращает внимание рецидивирующий гиперкатаболический-гиперметаболический синдром с грубым дефицитом анаболического компонента. Системный воспалительный процесс имеет черты аутоиммунного, затрагивающего мышечные структуры и структуры коллагена (с повышением концентрации сахаропина, пипеколиновой кислоты, саркозина в крови, а также пироглутаминовой кислоты в моче) с сопутствующим ростом суммы антител к ДНК и коллагену. По данным метаболомных исследований верифицирована митохондриальная дисфункция смешанного характера с преходящими блоками внутримитохондриального бета-окисления и потерями метаболитов среднепочечных жирных кислот, вплоть до картины MCAD по результатам органических кислот. Преходящие лабораторно верифицированные метаболические кризы не приводили к полноценным метаболическим ацидотическим кризам, однако провоцировали нарастание дефицитного состояния.

Спектр изменений метаболического профиля связан не столько с генетической патологией, выявленной у ребенка, сколько с эпигенетическим состоянием иммуномитохондриального диатеза, прогрессирующего катаболического синдрома на фоне иммунодефицитного статуса и хронизирующегося воспалительного процесса. При этом нарушение обмена нейростероидов, нейротранмиттеров носило вторичный характер на фоне преходящего частичного блока ферментной системы гидроксилаз, накопления побочных продуктов обмена ароматических аминокислот, что дополнительно усиливало интоксикационный синдром. Также интоксикационный синдром усугублялся за счет грубого инвазивного кандидоза, развившегося у иммунодефицитного пациента.

По нашему мнению, суммационная антигенная нагрузка и следующее из нее нейровоспалительное повреждение нервной системы у иммунодефицитного и гормонально ослабленного

ребенка со сниженным компенсаторным потенциалом были ведущей причиной тяжести психомоторной задержки наравне со следствиями имеющейся генетической патологии.

Пациенту в течение стационарного лечения, а в дальнейшем в амбулаторном режиме проводилась комплексная противовоспалительная, инфузионно-детоксикационная, поддерживающая кофакторная ферментная терапия, подобрано специализированное питание смесями, подходящими для клинко-лабораторного фенотипа пациента.

На фоне проводимой терапии спустя 3 мес. наблюдения отмечалась стабилизация лабораторных показателей нейровоспаления (НСЕ и с100 – норма), стабилизация иммунного статуса (АНФ – норма, ЭКБ – норма, арабинтол и арабиноза – отрицательно), гормонального статуса, а также метаболического профиля пациента с выраженным улучшением обмена жирных кислот. На фоне описываемой терапии ребенок набрал вес, начал фокусировать взгляд, полностью нивелировались эмоциональные перепады и стереотипные движения конечностей, мальчик начал обращать внимание на взрослых, появился комплекс оживления на мать и отца и дифференциация «свой-чужой».

Несмотря на значительные успехи, полученные в результате комплексной противовоспалительной терапии, задержка психомоторного развития ребенка оставалась грубой, из-за чего консилиумом врачей было предложено родителям включение ребенка в исследование и проведение в его рамках трансплантации стволовых клеток.

После получения официального разрешения и включения в исследование ребенку была проведена подготовительная инфузионная терапия гепатопротекторными препаратами, за 2 ч до начала инфузии стловых клеток однократно назначались антигистаминные препараты в разовой дозе. Трансплантация стловых клеток в дозе 1 млрд клеток проводилась медленно внутривенно через периферический катетер в течение 30 мин. под наблюдением дежурного врача с последующим трехсуточным наблюдением в стационаре. Для введения использовались донорские стловые гемопоэтические клетки пуповиной крови.

После посттрансплантационного наблюдения, за время которого нежелательных явлений выявлено не было, ребенок А. был выписан домой под амбулаторное наблюдение.

В течение месяца после процедуры трансплантации стловых клеток ребенок значительно окреп моторно, научился самостоятельно переворачиваться со спины на живот и обратно, ползать, а также вставать с опорой на руки. Значительно изменились и психоречевые характери-

стики мальчика, который стал обращать внимание на окружающих, интересоваться игрушками, появилось гуление и соизмеримые с ситуацией и контекстом эмоциональные реакции.

Таким образом, введение стволовых клеток ребенку с уже компенсированной иммунологической дисфункцией привело к выраженному прогрессу тех функций, которые за счет установленного генетического синдрома во многом не предполагалось получить. Ребенок продолжает оставаться под наблюдением и получает саплементарную поддержку митохондриального и иммунного статуса. В планах повторная трансплантация стволовых клеток спустя три месяца после первой процедуры.

Клинический случай 2. Ребенок М., 8 лет. Из анамнеза известно: беременность благополучная физиологическая, естественные роды в срок. Раннее психофизиологическое развитие протекало без особенностей до возраста девяти месяцев, после чего наблюдалось снижение темпа в приобретении новых навыков. В возрасте 8,5 мес. перенес ОРВИ, впоследствии была отмечена гипертермическая реакция на профилактическую вакцинацию, в дальнейшем ребенок начал часто болеть (2–3 раза в месяц).

Следует отметить, что после девяти месяцев наблюдались проявления атопического дерматита во время ГВ с типичными высыпаниями на щеках и ягодицах, без динамики на фоне коррекции рациона матери. Несмотря на проводимую общую педиатрическую, неврологическую и реабилитационную работу, ребенок пошел только в возрасте двух лет, причем отмечалась выраженная атаксия. С 1,5 года было обнаружено начало разрушения зубной эмали. С этого возраста ребенок постоянно наблюдался врачом-неврологом, иммунологом, проводились курсы противовирусной и поддерживающей терапии. Параллельно наблюдался офтальмологом по поводу косоглазия.

В возрасте пяти лет проконсультирован по результатам проведенного генетического исследования врачом-генетиком, выставлен клинический диагноз «синдром Ангельмана».

К возрасту 6 лет моторная задержка оставалась, наблюдалось очевидное психоречевое отставание в виде скудного словарного запаса (не более 20 слов, не объединяемых в фразы), общение преимущественно жестами, ограничение понимания и выполнения простых бытовых инструкций. Многолетняя психолого-педагогическая, нейропсихологическая, логопедическая и дефектологическая работа не приносила значимых изменений психомоторного статуса ребенка.

При поступлении ребенок выглядит младше своего возраста, имеется дефицит веса и мышеч-

ной массы. Кожные покровы сухие, шероховатые, отмечаются множественные экскориации. Дыхание преимущественно ротовое, рот приоткрыт, слюнотечение. Лицевых дисморфизмов, характерных для генетических синдромов, не выявлено. Аускультативно дыхание жестковатое с единичными сухими хрипами, живот безболезненный, умеренно вздутый.

Мальчик быстро истощаем как в результате физической, так и в результате когнитивной нагрузки. На фоне истощения проявлялись нежелательные поведенческие паттерны в виде стереотипных движений, вокализаций, двигательной расторможенности с периодами агрессии и аутоагрессии.

По данным лабораторных исследований выявлено умеренное повышение нейроспецифических маркеров (преимущественно НСЕ), высокая концентрация антистрептолизина О (422), высокая концентрация ИЛ8-94,8, большие циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) повышены до 41 у.е., средние ЦИК повышены до 118, малые ЦИК повышены до 278, сумма ЦИК 437. ЦИК большие снижены, 9%, ЦИК средние снижены, 27%, ЦИК малые повышены, 64%.

ЦМВ в слюне – $3,9 \times 10^5$, ВПГ 6 тип – $5,1 \times 10^5$. ЦМВ в соскобе из ротоглотки $3,0 \times 10^5$, ВПГ 6 тип – $7,3 \times 10^5$. Кровь: ЦМВ не обнаружено, ВЭБ не обнаружено. В ОАК гематокрит 40,3, повышен (норма до 39,8), гетерогенность эритроцитов по объему – 14,7, повышена (норма до 14,40). Антинуклеарный фактор 1:640.

По результатам метаболомных исследований у М. обнаружено умеренное увеличение концентрации лактата в крови с конгруэнтным увеличением экскреции молочной кислоты с мочой, снижение пировиноградной кислоты и метаболитов цикла трикарбоновых кислот на фоне значительного увеличения концентрации 3-гидроксимасляной кислоты до 477,8 и ацетоуксусной кислоты, что соответствовало выраженному кетоацидотическому статусу, который, вероятнее всего, протекал у ребенка в хронической форме, не достигая кризовых значений. Значительное повышение глицериновой 14,7 (норма до 8), щавелевой 236,8 (норма до 50) кислот сопровождалось повышением концентраций лимонно-яблочной, кофейной и винной кислот, что соответствовало грибковой инвазии и вторичному избыточному образованию оксалатов. Следует отметить значительные превышения концентраций среднепочечных жирных кислот (себаценовая, адипиновая, субериновая) и меглутола, что характерно для митохондриальной дисфункции и нарушения бета-окисления жирных кислот и способствует развитию энергодифицитных состояний, в особенности у детей с системным воспалительным процессом хронического течения.

По результатам проведенного ЭЭГ-мониторинга ночного сна выявлено: частотные характеристики корковых ритмов бодрствования сформированы в пределах возрастной нормы, зональные различия правильные. Сон и бодрствование дифференцированы, стадии сна определяются. Физиологические паттерны сна сформированы правильно, выражены достаточно.

На этом фоне в период сна зарегистрирована региональная эпилептиформная активность, представленная одиночными, реже – сгруппированными региональными острыми волнами, часто в сочетании с медленной волной (по морфологии соответствующие ДЭРД) невысокой амплитуды с фокусом в левой теменно-центральной области (P3 C3), редко с распространением на вертексную область. Индекс региональной эпилептиформной активности в период сна низкий, варьирует от 0 до 10% эпохи анализа. В бодрствовании патологической локальной, пароксизмальной и эпилептиформной активности не зарегистрировано.

По данным МРТ головного мозга выявлена вентрикуломегалия, диспластический фенотип коры левой прецентральной области, задержка миелинизации перивентрикулярного белого вещества теменных долей. Срединные структуры не смещены. Ликвородинамика компенсирована. Субарахноидальные пространства определяются удовлетворительно. Гиппокампы симметричны, обычной формы, нарушений МР-сигналов нет. Свидетельств наличия сосудистых мальформаций или неопластических образований не получено. Гипофизарно-гипоталамический регион без участков изменения МР-сигнала и дополнительных образований. Мозолистое тело сформировано правильно. Ствол, мозжечок без особенностей. Краниовертебральный переход сформирован правильно.

В условиях стационара М. проведен курс противовоспалительной, инфузионно-детоксикационной терапии, а также курс митохондриальной реабилитации с комплексным проведением интервальной гипокситерапии, гипербарической оксигенации и озонотерапии. На фоне проводимой терапии состояние с положительной динамикой в виде улучшения сна, улучшения выносливости, выраженного уменьшения стереотипного поведения.

На фоне амбулаторного ведения положительная динамика продолжала нарастать: наблюдалась компенсация лабораторных показателей иммунного и митохондриального статуса, более не было ацидотических эпизодов, снизились АСЛО и показатели системного воспаления. В клинической картине мальчик также значительно изменился: начал показывать карточки, улучшилось понимание и взаимодействие с окружающими, появилось подражание, изображает

людей, активно взаимодействует с людьми, выражен познавательный интерес, однако остались трудности в крупной и мелкой моторике, скудность контакта со сверстниками, бытовое понимание с выраженной шаблонностью и ригидностью. В силу возраста ребенка и остающейся актуальной задержки психомоторного развития было принято решение о введении клеточной терапии в комплекс проводимого лечения.

Было получено официальное разрешение, после чего ребенок был включен в исследование, после подготовительной терапии была проведена трансплантация донорских стволовых гемопоэтических клеток пуповиной крови в дозе 1 млрд клеток внутривенно через периферический катетер. Так же как и в клиническом случае 1, после трехсуточного наблюдения ввиду отсутствия нежелательных реакций М. был выписан из стационара.

За прошедшие три месяца после трансплантации стволовых клеток выявлена выраженная динамика по психомоторному развитию ребенка в виде значительной стабилизации крупной и мелкой моторики, освоения гигиенических навыков и навыков самообслуживания (начал сам принимать пищу, одеваться, раздеваться). Значительно возрос словарный запас и появились первые фразовые связки. Обращает на себя внимание значительное улучшение социокоммуникативных возможностей ребенка в виде взаимодействия с родными, братом, детьми на улице. Стал интересоваться играми и игрушками, появился интерес к освоению академических навыков.

Таким образом, трансплантация стволовых клеток стала пусковым моментом для развития наиболее сложных навыков, как психоречевых, так и моторных. Следует заметить, что мальчик после трансплантации стал значительно меньше болеть, за счет чего стало возможным уменьшение постоянной поддержки иммунной системы. На момент написания клинического наблюдения мальчик проходит подготовку к повторной трансплантации стволовых клеток.

Обсуждение

У обоих обсуждаемых пациентов, помимо верифицированного генетического синдрома, было обнаружено значительное изменение иммунного, гормонального и митохондриального статуса, работа с которым приводила к значительному улучшению психоэмоционального и моторного развития, однако трансплантация стволовых клеток привела к прогрессу за счет активации регенеративного потенциала. Следует отметить, что оба описанных ребенка на момент начала

лечения были в состоянии гиперкатаболического-гиперметаболического статуса со значительным дефицитом веса и мышечной массы за счет нарушения системного воспалительного процесса.

При введении стволовых клеток достигается комплексный эффект на организм, который реализуется за счет нескольких механизмов. В первую очередь регенеративный эффект обеспечивается за счет паракринного действия стволовых клеток и их воздействия на нейростероидогенез [5, 14]. Влияние на метаболизм стероидных гормонов приводит к нейропротективному эффекту, что, в свою очередь, приведет к стимуляции адаптации, регенерации и репарации нейрональной ткани [15]. Во вторую очередь после трансплантации стволовых клеток происходит стимуляция эндогенных стволовых и прогениторных клеток тех тканей, на которые воздействуют введенные донорские клетки. У пациентов с психоневрологической патологией за счет введения стволовых клеток происходит воздействие на эндогенные тканеспецифичные нейрональные стволовые клетки субвентрикулярной зоны боковых желудочков головного мозга, гиппокампа, зубчатой извилины и ольфакторной области.

Регенеративный эффект обеспечивается одновременно за счет стимуляции собственных клеток, а также за счет прямого воздействия на поврежденные и повреждаемые (в нашем случае в результате хронического воспалительного процесса) элементы тканей с угнетением апоптоза нейроцитов.

Системный эффект от введения стволовых клеток обеспечивает стабилизацию суммационного компенсаторного потенциала пациента, а следовательно, профилактику дальнейших воспалительных процессов.

Все описываемые механизмы терапевтического воздействия стволовых клеток характерны для всех типов стволовых клеток, однако наибольшая безопасность и эффективность привела к использованию именно стволовых клеток пуповинной крови [16].

Как было отмечено в первой части нашей статьи, последние двадцать лет проходило множество научных работ и клинических исследований трансплантации стволовых клеток при различных заболеваниях. Среди этих работ были опубликованы те, которые показывали значительные положительные эффекты проводимой клеточной терапии [17], однако обзор клинических исследований обнаруживает и наблюдения с противоречивыми результатами и с отсутствием доказанной эффективности [18]. По нашему мнению, неоднозначность результатов многих научных исследований эффективности стволовых клеток при генетических заболеваниях и психоневрологической патологии объясняется во многом отсутствием должной подготовки пациента к регенеративному этапу лечения, а также посттрансплантационного ведения пациента. В нашей клинической практике особенное место занимает точность диагностики с верификацией дисфункций ключевых регуляторных механизмов организма человека (иммунной, гормональной и митохондриальной функции). Стволовые клетки во многом реализуют свои эффекты за счет паракринных и системных эффектов, которые могут быть проявлены только у подготовленного пациента с корректно функционирующими регулярными механизмами.

Строгая этапность терапевтической стратегии позволяет планомерно подготовить организм пациента к трансплантации стволовых клеток и достичь максимального терапевтического эффекта, как в описанных в статье клинических случаях.

Список литературы/ References

1. Sun J. M., Kurtzberg J. Cell therapy for diverse central nervous system disorders: inherited metabolic diseases and autism // *Pediatric research*. – 2018. – Т. 83. – № 1. – С. 364-371. – doi: 10.1038/pr.2017.254.
2. Prasad V. K., Kurtzberg J. Cord blood and bone marrow transplantation in inherited metabolic diseases: scientific basis, current status and future directions // *British journal of haematology*. – 2010. – Т. 148. – № 3. – С. 356-372. – doi:10.1111/j.1365-2141.2009.07974.x
3. Aslan A., Yuka S. A. Stem Cell-Based Therapeutic Approaches in Genetic Diseases // *Cell Biology and Translational Medicine, Volume 20: Organ Function, Maintenance, Repair in Health and Disease*. – Cham : Springer Nature Switzerland, 2023. – С. 19-53. – doi: 10.1007/5584_2023_761.
4. Adhikari A. et al. Functional rescue in an Angelman syndrome model following treatment with lentivector transduced hematopoietic stem cells // *Human molecular genetics*. – 2021. – Т. 30. – № 12. – С. 1067-1083. – doi: 10.1093/hmg/ddab104
5. Baraniak P. R., McDevitt T. C. Stem cell paracrine actions and tissue regeneration // *Regenerative medicine*. – 2010. – Т. 5. – № 1. – С. 121-143. – doi: 10.2217/rme.09.74.
6. Stappenbeck T. S., Miyoshi H. The role of stromal stem cells in tissue regeneration and wound repair // *Science*. – 2009. – Т. 324. – № 5935. – С. 1666-1669. – doi: 10.1126/science.1172687.
7. Le Blanc K., Mougiakakos D. Multipotent mesenchymal stromal cells and the innate immune system // *Nature Reviews Immunology*. – 2012. – Т. 12. – № 5. – С. 383-396. – doi: 10.1038/nri3209.
8. Yashiro K. et al. Ube3a is required for experience-dependent maturation of the neocortex // *Nature neuroscience*. – 2009. – Т. 12. – № 6. – С. 777-783. – doi: 10.1038/nn.2327.
9. Dindot S. V. et al. The Angelman syndrome ubiquitin ligase localizes to the synapse and nucleus, and maternal deficiency results in abnormal dendritic spine morphology // *Human molecular genetics*. – 2008. – Т. 17. – № 1. – С. 111-118. – doi: 10.1093/hmg/ddm288.
10. Lopez S. J., Segal D. J., LaSalle J. M. UBE3A: an E3 ubiquitin ligase with genome-wide impact in neurodevelopmental disease // *Frontiers in molecular neuroscience*. – 2019. – Т. 11. – С. 476. – doi: 10.3389/fnmol.2018.00476.
11. Sutcliffe J. S. et al. The E6-AP Ubiquitin-Protein Ligase (UBE3A) gene is localized within a narrowed angelman syndrome critical region // *Genome research*. – 1997. – Т. 7. – № 4. – С. 368-377. – doi: 10.1101/gr.7.4.368.
12. Cook Jr E. H. et al. Autism or atypical autism in maternally but not paternally derived proximal 15q duplication // *American journal of human genetics*. – 1997. – Т. 60. – № 4. – С. 928.
13. Glessner J. T. et al. Autism genome-wide copy number variation reveals ubiquitin and neuronal genes // *Nature*. – 2009. – Т. 459. – № 7246. – С. 569-573. – doi: 10.1038/nature07953.
14. Koh S. et al. Human umbilical tissue-derived cells promote synapse formation and neurite outgrowth via thrombospondin family proteins // *Journal of Neuroscience*. – 2015. – Т. 35. – № 47. – С. 15649-15665. – doi: 10.1523/JNEUROSCI.1364-15.2015.
15. Brinton R. D. Neurosteroids as regenerative agents in the brain: therapeutic implications // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2013. – Т. 9. – № 4. – С. 241-250. – doi: 10.1038/nrendo.2013.31.
16. Li T. et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells: an overview of their potential in cell-based therapy // *Expert opinion on biological therapy*. – 2015. – Т. 15. – № 9. – С. 1293-1306. – doi: 10.1517/14712598.2015.1051528.
17. Saute J. A. M. et al. Neurological outcomes after hematopoietic stem cell transplantation for cerebral X-linked adrenoleukodystrophy, late onset metachromatic leukodystrophy and Hurler syndrome // *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. – 2016. – Т. 74. – № 12. – С. 953-966. – doi: 10.1590/0004-282X20160155.
18. Musolino P. L. et al. Hematopoietic stem cell transplantation in the leukodystrophies: a systematic review of the literature // *Neuropediatrics*. – 2014. – С. 169-174. – doi: 10.1055/s-0033-1364179.

Информация о статье

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Сведения об авторах

Генералов Василий Олегович – д-р мед. наук, профессор, врач-невролог, эпилептолог, руководитель клиники «ПланетаМед»; <https://orcid.org/0000-0002-7328-5698>

Ободзинская Татьяна Евгеньевна – врач-психиатр, психотерапевт, заведующая отделением митохондриальной медицины клиники «ПланетаМед»; <https://orcid.org/0000-0003-3371-7537>

Приказчиков Сергей Владимирович – главный специалист организационно-методического отдела по неврологии ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ»; <https://orcid.org/0009-0009-7475-2743>

Александренкова Ангелина Николаевна – врач-биохимик, клиника «ПланетаМед»; <https://orcid.org/0000-0003-4238-5634>

Для корреспонденции

Приказчиков Сергей Владимирович
prikazchikovsv@mail.ru

Article info

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

Funding: the authors received no financial support for the research.

Information about authors

Vasily O. Generalov – Doctor of Medical Science, Professor, Neurologist, Epileptologist, Head of Clinic “PlanetaMed”; <https://orcid.org/0000-0002-7328-5698>

Tatiana Ye. Obodzinskaya – Psychiatrist, Psychotherapist, Head of Mitochondrial Medicine Department, Clinic “PlanetaMed”; <https://orcid.org/0000-0003-3371-7537>

Sergey V. Prikazchikov – Chief Specialist of Organizational and Methodological Division for Neurology, State Budgetary Institution “Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department”; <https://orcid.org/0009-0009-7475-2743>

Angelina N. Aleksandrenkova – Clinical Biochemist, Clinic “PlanetaMed”; <https://orcid.org/0000-0003-4238-5634>

Corresponding author

Sergey V. Prikazchikov
prikazchikovsv@mail.ru