

ISSN 2077-8333 (print)
ISSN 2311-4088 (online)

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2019 Том 11 №2



EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2019 Vol. 11 №2

www.epilepsia.su

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.



DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.2.176-186

ISSN 2077-8333 (print)

ISSN 2311-4088 (online)

Опыт применения аутологичных мезенхимальных стволовых клеток мозга в комбинированном лечении симптоматической эпилепсии

Хлебоказов Ф.П.¹, Докукина Т.В.¹, Парамонова Н.Ю.³, Готто С.И.³,
Хвостова И.И.¹, Мисюк Н.Н.¹, Мартыненко А.И.¹,
Слобина Е.Л.², Шамрук И.В.¹

¹ Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр психического здоровья» (Долгиновский тракт, 152, Минск 220053, Республика Беларусь)

² Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение «Российский Научный Центр Рентгенорадиологии» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России) (ул. Профсоюзная, д. 86, Москва 117997, Россия)

³ Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (Республика Беларусь, Минский район 223040, агрогородок Лесной)

Для контактов: Докукина Татьяна Васильевна, e-mail: Polak0208@mail.ru.

Резюме

В статье представлены результаты клинического применения метода трансплантации аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга (АМСК КМ) в лечении пациентки с фармакорезистентной эпилепсией, показана эффективность комбинированной терапии, включающей противоэпилептические лекарственные средства и аутологичные мезенхимальные стволовые клетки костного мозга, проведена оценка выполнимости, переносимости этого вида локального воздействия. Получены обнадеживающие результаты эффективности предложенного метода лечения фармакорезистентной эпилепсии на клиническом случае одной пациентки, что требует дальнейшего изучения клинического применения метода трансплантации АМСК КМ на более значимом количестве клинических случаев в рамках масштабных клинических исследований.

Ключевые слова

Фармакорезистентная эпилепсия, комбинированная терапия, противоэпилептические лекарственные средства, аутологичные мезенхимальные стволовые клетки костного мозга.

Статья поступила: 16.04.2019 г.; в доработанном виде: 20.05.2019 г.; принята к печати: 25.06.2019 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Хлебоказов Ф.П., Докукина Т.В., Парамонова Н.Ю., Готто С.И., Хвостова И.И., Мисюк Н.Н., Мартыненко А.И., Слобина Е.Л., Шамрук И.В. Опыт применения аутологичных мезенхимальных стволовых клеток мозга в комбинированном лечении симптоматической эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2019; 11 (2): 176-186. DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.2.176-186.

Use of autologous mesenchymal stem cells in the combined treatment of symptomatic epilepsy

Khlebokazov F.P.¹, Dokukina T.V.¹, Paramonova N.Yu.³, Gotto S.I.³, Khvostova I.I.¹, Misyuk N.N.¹, Martynenko A.I.¹, Slobina E.L.², Shamruk I.V.¹

¹ Republican Scientific and Practical Center for Mental Health (Dolginovsky tract, 152, Minsk 220053, Republic of Belarus)

² Russian Scientific Center of RoentgenoRadiology (86 Profsoyuznaya Str., Moscow 117997, Russia)

³ N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus (agro-town Lesnoy, Minsk region 223040, Republic of Belarus)

Corresponding author: Tatyana V. Dokukina, e-mail: Polak0208@mail.ru.

Summary

This article presents the results of the clinical application of the method of transplantation of autologous bone marrow stem cells in the treatment of a patient with pharmacoresistant epilepsy, the effectiveness of combination therapy, including antiepileptic drugs and autologous bone marrow stem cells and assess the feasibility, tolerability of this kind of local treatment. The encouraging results of the effectiveness of the proposed method of treatment of pharmacoresistant epilepsy on the clinical case of one patient have been obtained, which requires further study of the clinical application of the AMSC CM transplantation method on a more significant number of clinical cases in larger clinical trials.

Key words

Drug-resistant epilepsy, combination therapy, antiepileptic drugs, autologous bone marrow stem cells.

Received: 16.04.2019; **in the revised form:** 20.05.2019; **accepted:** 25.06.2019.

Conflict of interests

The authors declare about the absence of conflict of interest with respect to this publication.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Khlebokazov F.P., Dokukina T.V., Paramonova N.Yu., Gotto S.I., Khvostova I.I., Misyuk N.N., Martynenko A.I., Slobina E.L., Shamruk I.V. Use of autologous mesenchymal stem cells in the combined treatment of symptomatic epilepsy. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoaniya / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2019; 11 (2): 176-186 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.2.176-186.

Введение / Introduction

С бурным развитием нейрофармакологии, появлением новых противоэpileптических лекарственных средств существенно изменилось представление о принципах лечения эпилепсии, что позволило добиться устойчивой ремиссии у 70-75% пациентов [1]. Вместе с тем при выполнении всех условий противоэpileптического лечения сохраняются варианты резистентных к фармакотерапии эпилепсий. Хирургическое же вмешательство данных форм эпилепсии не всегда показано, так как у пациентов на фоне многолетнего безуспешного приема противоэpileптических лекарственных средств в головном мозге сформировались сложные эпилептические системы, включающие несколько эпиочагов, и при удалении ведущего его роль впоследствии переходит к другому и приступы возобновляются [2]. Поэтому в настоящее время при ведении пациентов с фармакорезистентной эпилепсией большое значение придается комбинированной терапии с использованием новых медикаментозных и других методов воздействия. Одним из таких методов является трансплантация аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга (АМСК КМ), которые можно получить в достаточно большом количестве и задавать направление их дифференцировки в нейроны [3-11].

Ниже приводится описание клинического случая успешного лечения пациентки с резистентной к фармакотерапии эпилепсией.

Клинический случай / Case study

Пациентка С., 24 лет неоднократно обследовалась и лечилась в РНПЦ психического здоровья.

Картина заболевания для АМСК КМ

Анамнез

Наследственность психопатологически не отягощена. В анамнезе – перинатальная патология (роды с помощью акушерских щипцов, имеется деформация теменной области слева размером 9×3см). Родилась в срок единственным ребенком в семье, с косоглазием, оперирована. Росла и развивалась нормально. В школу пошла в 6 лет. Окончила 11 классов средней школы. Поступила в Витебский государственный университет на факультет социальной педагогики и психологии, студентка 5-го курса. Из-за болезни находилась в академическом отпуске. Не замужем, детей нет. Проживает с родителями. Аллергоанамнез не отягощен. Из перенесенных заболеваний: простудные, ветряная оспа.

Болеет с 2014 г. Начало приступов связывает с испугом от взрыва петарды. Приступы начинались с простого пар-

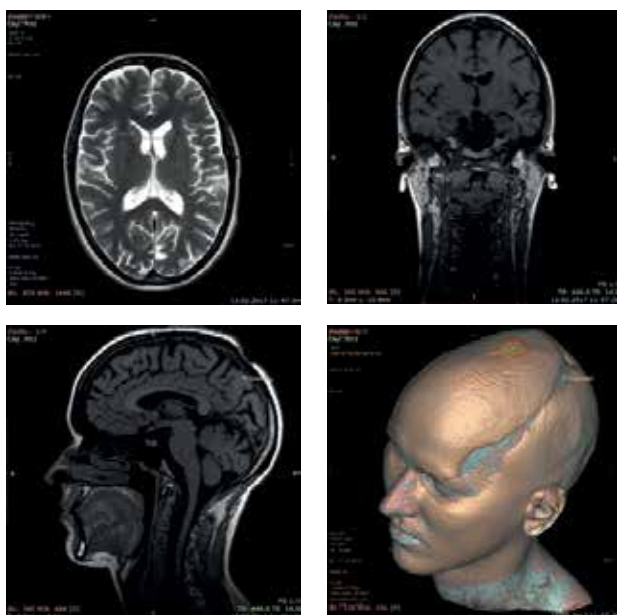


Рисунок 1. МРТ головного мозга пациентки С., 24 года.

Figure 1. Brain MRI scan; Patient S., 24 years old.

циального моторного в виде клонических подергиваний мимической мускулатуры лица, губ. Затем пациентка теряла сознание, отмечались генерализованные тонико-клонические или тонические судороги, слюнотечение, иногда прикус языка. Частота – 8-13 приступов в месяц. Один-два раза в месяц наблюдались миоклонии рук, ног (серийно). Во время госпитализации с 02.01.2017 по 14.03.2017 г. в отделении зарегистрировано 19 генерализованных тоникоклонических и восемь генерализованных тонических приступов на фоне приема противосудорожных лекарственных средств.

Данные инструментального обследования

На МРТ головного мозга от 13.02.2017 г. визуализируется диффузная церебральная субатрофия. Боковые желудочки нерезко расширены, асимметричны S>D. Гиппокампы асимметричны (D>S), уменьшен объем слева. Деформация мягких тканей черепа слева (**рис. 1**).

На ЭЭГ от 13.01.2017 г. при поступлении у пациентки регистрируется нерегулярный альфа-ритм с пиковой частотой 10,5 Гц. Частотно-пространственная структура альфа-ритма патологически извращена (**рис. 2**). Структура максимальных значений средней когерентности представлена в виде треугольника в лобно-центральных отделах (**рис. 3**), что характерно для активного эпилептического процесса. Отмечается умеренное усиление невысокой диффузной бета- и тета-активности. На этом фоне в левой лобно-височной области в большом количестве регистрируется эпилептиформная активность в виде спайков, частота которых достигает 30 в мин. (**рис. 4**). Проходят также редкие разряды высоких, острых, билатерально-синхронных альфа-волн с частотой 1-2 в мин.

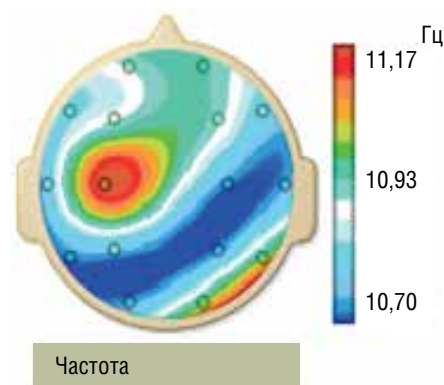


Рисунок 2. Патологическая инверсия частотно-пространственной структуры альфа-ритма (минимальные значения частоты располагаются не в лобных, а в теменных отделах).

Figure 2. Abnormal inversion of the frequency-spatial structure of the alpha rhythm (the minimum values of the frequency are located not in the frontal, but in the parietal regions).

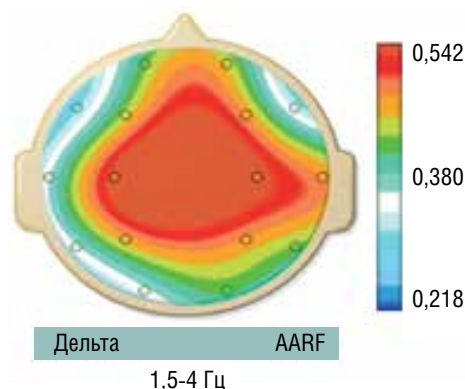


Рисунок 3. Максимальные значения средней когерентности представлены в виде треугольника в лобно-центральных отделах.

Figure 3. The maximal values of the mean coherence are shown as a triangle in the frontal central regions.

Данные психологического обследования

Психологическое исследование: выявлены легкие когнитивные нарушения. Интересуется результатами исследования. При некоторых заданиях испытывает напряженность. Испытывает трудности при счетных операциях, в серийном счете набрала только 2 балла, объясняя это «трудностью с математикой». При запоминании трех слов назвала одно неправильно (вместо автобуса назвала автомобиль).

Отмечается легкая истощаемость психических процессов, умеренное снижение эффективности работы. Вработываемость слегка замедлена при хорошей психической устойчивости.

Выраженных нарушений мнестических функций не выявлено. Объем кратковременной механической памяти

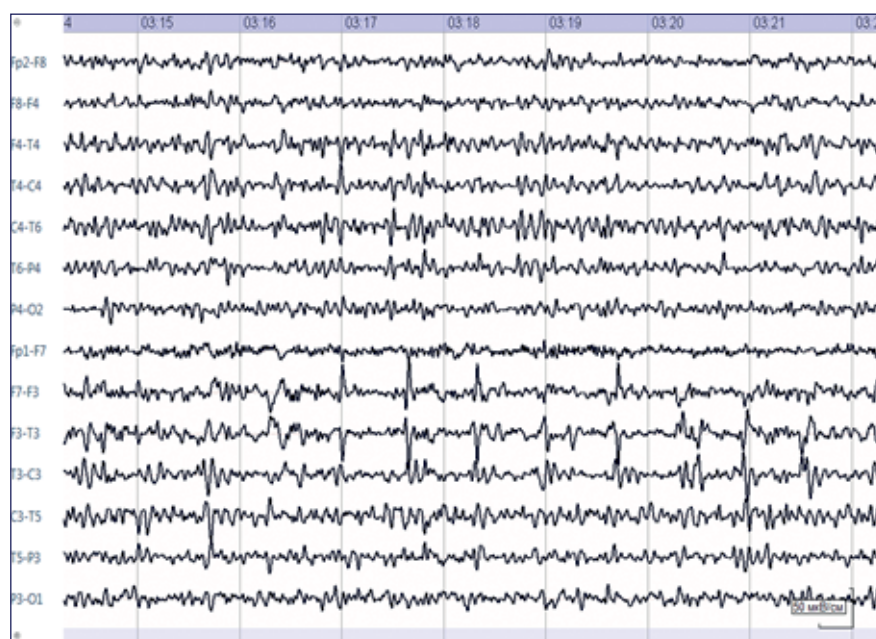


Рисунок 4. Спайки в левой лобно-височной области.

Figure 4. Adhesions in the left frontal temporal region.

хороший. Удержание информации прочное. Информационная нагружаемость незначительно снижена.

При выполнении методики исключения предметов: хорошо справляется с первой половиной рядов, используя существенный признак. Затем прослеживается снижение скорости выполнения тестов и снижение уровня обобщения, не всегда может назвать группу. Так, пациентка исключает пистолет, а остальные предметы объединяет в группу «безопасные» (фуражка, барабан и зонт); из группы «самолет, пароход, автомобиль, воздушный шар» — исключила воздушный шар, объяснив: «остальные предметы являются передовыми технологиями».

Выявлена умеренная личностная тревожность и низкая ситуативная тревожность. Уровень депрессии — в пределах нормы.

В структуре личности обнаружена тенденция к трем типам акцентуации характера: эмотивный, экзальтированный и демонстративный. Данные особенности характеризуются повышенной способностью к вытеснению, легкостью перехода от состояния радости к состоянию печали. Склонна к впечатлительности и чувствительности.

Психический статус: сознание ясное, в месте, времени и собственной личности ориентирована верно. Фон настроения неустойчив, эмоционально лабилен. В беседе многословна. Обстоятельна. Несколько напряжена, тревожна. Внимание устойчивое. Критика к заболеванию сохранена. Острых психотических расстройств не выявлено. Суицидальные мысли отрицает.

Тактика ведения

Проведен консилиум, где определялась целесообразность лечения АМСК КМ. Заключение консилиума: с уче-

том прогрессивного течения заболевания, когда любые комбинации 2-3 основных противосудорожных средств, включая новейшие, не оказывали заметного влияния на частоту и тяжесть приступов, пациентке предложена трансплантация АМСК КМ.

Первая трансплантация АМСК КМ

Оперативное вмешательство

Пациентка дала письменное информированное согласие на трансплантацию АМСК КМ. Произведена пункция гребня подвздошной кости слева. Аспирировано 40 мл костного мозга.

Ауто трансплантация АМСК КМ проводилась в асептических условиях путем внутривенного и эндолумбального введения АМСК КМ. С целью уменьшения риска возможных побочных эффектов ауто трансплантация проводится в два этапа:

1-й этап — культура АМСК КМ в объеме 20 мл с количественным содержанием клеток 72×10^6 введена внутривенно медленно 03.03.2017 г. Подробные характеристики клеточного продукта представлены в **таблице 1**.

2-й этап — эндолумбально введена культура АМСК КМ 09.03.2017 г. в объеме 5 мл с количественным содержанием клеток 10×10^6 (**табл. 2**).

Введение клеточных культур пациентка перенесла без осложнений.

Катамнез

Выписана из стационара через 3 дня. Частота генерализованных судорожных приступов уменьшилась до 4-5 генерализованных тонических приступов в месяц, на фоне приема противоэpileптических лекарственных средств (топирамат 0,05×3 раза в день; вальпроат на-

Таблица 1. Культура аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга для внутривенного введения от 03 марта 2017 г.**Table 1.** Culture of autologous bone marrow mesenchymal stem cells for intravenous administration (March 3, 2017).

Показатель	Норма по ТУ ВУ 190572781.038	Результаты испытаний
Внешний вид	Суспензия клеток в слегка опалесцирующей бесцветной жидкости	Соответствует
Объем суспензии клеток	5 мл	5 мл
Содержание клеток в суспензии	Не менее $35,0 \times 10^6$	$72,0 \times 10^6$
Жизнеспособность клеток	Не менее 95%	98%
Упаковка	Бутылки стеклянные ТУ У 26.-0476374	Соответствует
Маркировка	На этикетке должны быть указаны: название производителя, название продукта, количество клеток, дата изготовления, срок годности	Соответствует
Срок годности	Не более 2 ч с момента выдачи	Время выдачи: 11 ч 30 мин 03.03.2017 г. годен до: 13 ч 30 мин. 03.03.2017 г.
Хранение	При температуре от 4°C до 10°C	
Транспортировка	В контейнере для транспортировки крови при температуре от 4°C до 10°C	

трия 0,3×3 раза в день; леветирацетам 0,25×2 раза в день).

Данные ПЭТ КТ

При ПЭТ/КТ-исследовании головного мозга с радиофарм-препаратом F^{18} – фтордезоксиглюкозой (ФДГ), которое проводилось 29.03.2017 г. после первого курса введения АМСК КМ выявлена картина повышения метаболической активности левого полушария головного мозга. Отмечено значительное повышение фиксации радиофармпрепарата в левой лобной, теменной, височной и затылочной долях (рис. 5).

Данные ЭЭГ

На ЭЭГ, после первого курса введения стволовых клеток, от 14.03.2017 г. значительно уменьшилось количество эпилептиформной активности. Частота спайков в левой височной области снизилась с 30 до 2 в мин., частота билатерально-синхронных разрядов острых альфа-волн сохранялась на уровне 1-2 в мин. При частоте альфа-ритма 10,5 Гц произошла нормализация его частотно-пространственной структуры, но структура максимальных значений средней когерентности по-прежнему была представлена в виде треугольника, что указывало на наличие активного эпилептического процесса (см. рис. 3).

Таблица 2. Культура аутологичных нейроиндуцированных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга для введения в спинномозговую жидкость методом люмбальной пункции от 09 марта 2017 г.**Table 2.** Culture of autologous neuroinduced bone marrow mesenchymal stem cells for injection into the spinal fluid using the lumbar puncture method (March 9, 2017).

Показатель	Норма по ТУ ВУ 190572781.038	Результаты испытаний
Внешний вид	Суспензия клеток в слегка опалесцирующей бесцветной жидкости	Соответствует
Объем суспензии клеток	5 мл	5 мл
Содержание клеток в суспензии	Не менее $5,0 \times 10^6$	$10,0 \times 10^6$
Жизнеспособность клеток	Не менее 95%	100%
Упаковка	Во флаконы из трубки стеклянной для лекарственных средств	Соответствует
Маркировка	На этикетке должны быть указаны: название производителя, название продукта, количество клеток, дата изготовления, срок годности	Соответствует
Срок годности	Не более 2 ч с момента выдачи	Время выдачи: 09 ч 50 мин 09.03.2017 г. годен до: 11 ч 50 мин. 09.03.2017 г.
Хранение	При температуре от 4°C до 10°C	
Транспортировка	В контейнере для транспортировки крови при температуре от 4°C до 10°C	

29 марта 17		
Static brain 3D MAC		
3D-SSP Regional hypometabolism (Z-Score)		
Normals File: GE2 FDG Under 60		
Normalized By Pons		
Cortical Regions	R/L	Mean
Parietal Association	R	-0,92
	L	0,18
Temporal Association	R	-1,89
	L	-0,38
Frontal Association	R	-1,79
	L	-0,57
Occipital Association	R	-1,76
	L	0,06
Posterior Cingulate	R	0,07
	L	1,22
Anterior Cingulate	R	-0,82
	L	-0,54
Medial Frontal	R	-1,00
	L	0,91
Medial Parietal	R	-0,59
	L	0,83
Sensorimotor	R	-0,99
	L	0,48
Visual	R	-1,88
	L	0,56
Caudate Nucleus	R	-3,03
	L	-1,14
Cerebellum	R	-1,54
	L	-1,59
Vermis	R	-0,97
	L	-0,48
Pons	R	-0,01
	L	-0,01
Average Association	R	-1,70
	L	-0,40
Average Cerebral	R	-0,59
	L	-0,59
Global Average	R	-0,66
	L	-0,66

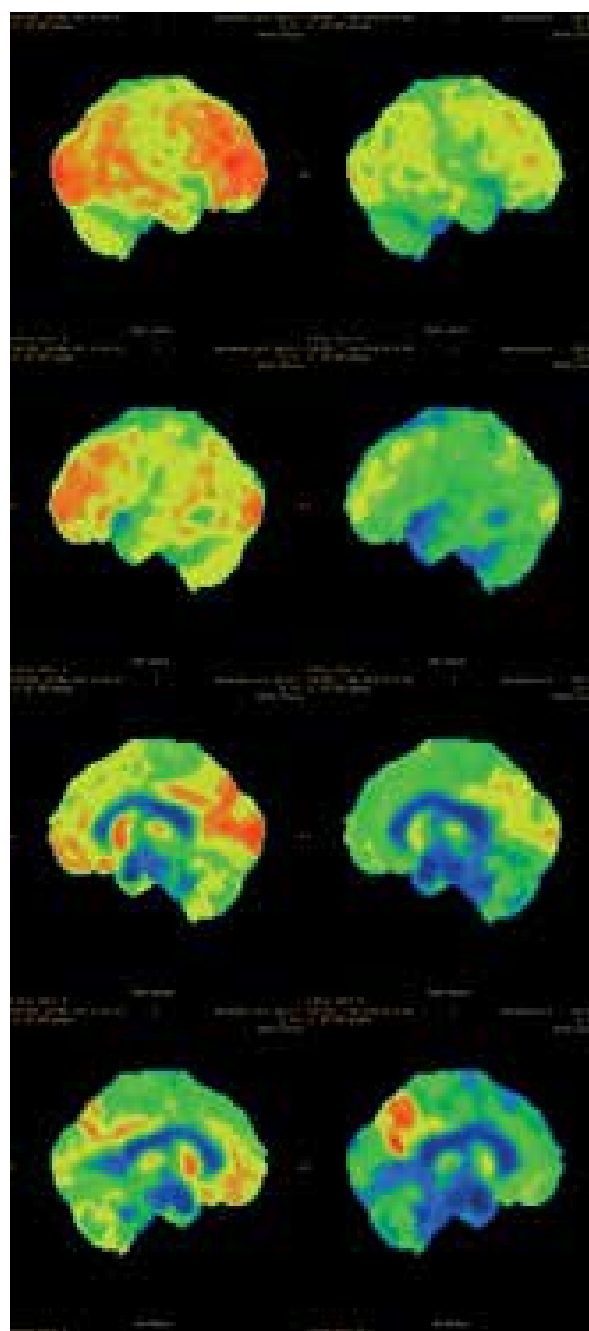


Рисунок 5. Результаты исследования головного мозга пациентки С., 24 года, методом ПЭТ/КТ с радиофармпрепаратом F^{18} фтордезоксиглюкозой после первого курса введения аутологических мезенхимальных стволовых клеток костного мозга.

Figure 5. Brain PET-CT scan using the F^{18} radiopharmaceutical fluorodeoxyglucose; Patient S., 24 years old after the first treatment with autologous mesenchymal stem cells from the bone marrow.

На ЭЭГ от 15.07.2017 вновь отмечалось усиление эпилептиформной активности. Количество спайков в левой височной области повысилось до 10-15 в мин. Разрядов билатерально-синхронной эпилептиформной активности зарегистрировано не было. Сохранялась патологическая структура максимальных значений средней когерентности, вновь появилась частотно-пространственная инверсия альфа-ритма (см. рис. 2).

Вторая трансплантация АМСК КМ

С учетом данных клинических, ЭЭГ и ПЭТ/КТ-данных принято решение о проведении второго курса лечения с применением АМСК КМ в стационаре РНПЦ психического здоровья в сентябре 2017 г. В отделении было зарегистрировано семь генерализованных тонических приступов (учащение приступов пациентка связывала с отсутствием леветирацетама).

Таблица 3. Культура аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга для внутривенного введения от 14 сентября 2017 г.**Table 3.** Culture of autologous mesenchymal stem cells from the bone marrow for intravenous administration (September 14, 2017).

Показатель	Норма по ТУ ВУ 190572781.038	Результаты испытаний
Внешний вид	Суспензия клеток в слегка опалесцирующей бесцветной жидкости	Соответствует
Объем суспензии клеток	5 мл	5 мл
Содержание клеток в суспензии	Не менее $35,0 \times 10^6$	$110,0 \times 10^6$
Жизнеспособность клеток	Не менее 95%	98%
Упаковка	Бутылки стеклянные ТУ У 26.-0476374	Соответствует
Маркировка	На этикетке должны быть указаны: название производителя, название продукта, количество клеток, дата изготовления, срок годности	Соответствует
Срок годности	Не более 2 ч с момента выдачи	Время выдачи: 09 ч 30 мин 14.09.2017 г. годен до: 11 ч 30 мин. 14.09.2017 г.
Хранение	При температуре от 4°C до 10°C	
Транспортировка	В контейнере для транспортировки крови при температуре от 4°C до 10°C	

Оперативное вмешательство

Культура АМСК КМ введена в объеме 20 мл с количественным содержанием клеток 110×10^6 внутривенно медленно 14.09.2017 г. (табл. 3).

Эндолюмбально введена культура АМСК КМ 19.09.2017 г. в объеме 5 мл с количественным содержанием клеток 10×10^6 (табл. 4).

Введение клеточных культур пациентка перенесла без осложнений. Выписана из стационара через два дня.

Катамнез

После повторной трансплантации АМСК КМ генерализованные судорожные приступы прекратились полностью.

Данные ПЭТ КТ

С целью оценки функционального состояния головного мозга по данным метаболической активности проведена повторная ПЭТ/КТ с ФДГ 07.02.2018 г. через 5 мес. после второго курса введения АМСК КМ. Полученные данные

Таблица 4. Культура аутологичных нейроиндуцированных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга для введения в спинномозговую жидкость методом люмбальной пункции от 19 сентября 2017 г.**Table 4.** Culture of autologous neuroinduced bone marrow mesenchymal stem cells for injection into the cerebrospinal fluid using the lumbar puncture method (September 19, 2017).

Показатель	Норма по ТУ ВУ 190572781.038	Результаты испытаний
Внешний вид	Суспензия клеток в слегка опалесцирующей бесцветной жидкости	Соответствует
Объем суспензии клеток	5 мл	5 мл
Содержание клеток в суспензии	Не менее $5,0 \times 10^6$	$10,0 \times 10^6$
Жизнеспособность клеток	Не менее 95%	98%
Упаковка	Во флаконы из трубки стеклянной для лекарственных средств	Соответствует
Маркировка	На этикетке должны быть указаны: название производителя, название продукта, количество клеток, дата изготовления, срок годности	Соответствует
Срок годности	Не более 2 ч с момента выдачи	Время выдачи: 08 ч 10 мин 19.03.2017 г. годен до: 10 ч 10 мин 19.03.2017 г.
Хранение	При температуре от 4°C до 10°C	
Транспортировка	В контейнере для транспортировки крови при температуре от 4°C до 10°C	

7 февраля 18		
Static brain 3D MAC		
3D-SSP Regional hypometabolism (Z-Score)		
Normals File: GE2 FDG Under 60		
Normalized By Pons		
Cortical Regions	R/L	Mean
Parietal Association	R	-2,39
	L	-0,81
Temporal Association	R	-2,30
	L	0,14
Frontal Association	R	-2,51
	L	-0,68
Occipital Association	R	-2,19
	L	-0,44
Posterior Cingulate	R	-0,44
	L	-0,82
Anterior Cingulate	R	-1,00
	L	-0,67
Medial Frontal	R	-2,03
	L	0,24
Medial Parietal	R	-2,73
	L	-3,90
Sensorimotor	R	-3,01
	L	-0,64
Visual	R	-2,36
	L	0,11
Caudate Nucleus	R	-3,20
	L	-1,14
Cerebellum	R	-1,88
	L	-1,52
Vermis	R	-1,07
	L	-0,72
Pons		0,04
Average Association	R	-2,43
	L	-0,43
Average Cerebral		-1,25
		-1,22

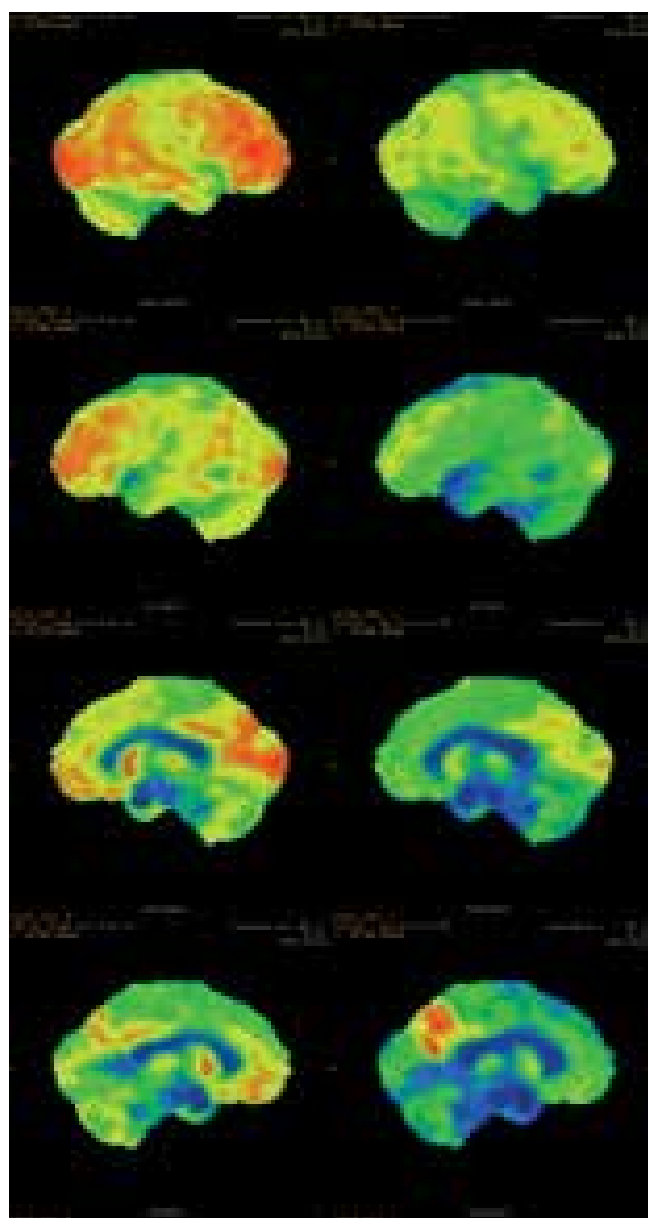


Рисунок 6. Результаты исследования головного мозга пациентки С., 24 года, методом ПЭТ/КТ с радиофармпрепаратом F^{18} фтордезоксиглюкозой в динамике после второго курса введения аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга.

Figure 6. Brain PET-CT scan with the F^{18} radiopharmaceutical fluorodeoxyglucose; Patient S., 24 years old after the second treatment with autologous mesenchymal stem cells from the bone marrow.

о метаболизме радиофармпрепарата в динамике и при сопоставлении с относительными референтными регионами свидетельствуют в пользу стабилизации (стремлению к референтным значениям) метаболической активности в заинтересованных зонах: в левой теменной, височной и затылочной долях (**рис. 6**). Контрольное ПЭТ/КТ-исследование выполнено в идентичных условиях, что является обязательным требованием для оценки динамики (исследование проведено на одном и том же сканере, с одинаковой введенной активностью, с соблюдением временных параметров протокола исследования).

Данные ЭЭГ

На ЭЭГ от 01.02.2018 г. после второго курса введения стволовых клеток пароксизмальной активности не зарегистрировано (**рис. 7**). На ЭЭГ сохранялся дезорганизованный альфа-ритм с пиковой частотой 12,5 Гц при диффузном усилении бета-активности. Его частотно-пространственная структура в значительной степени нормализовалась (**рис. 8**). Отмечалась также редукция патологической структуры максимальных значений средней когерентности в виде треугольника (**рис. 9**).

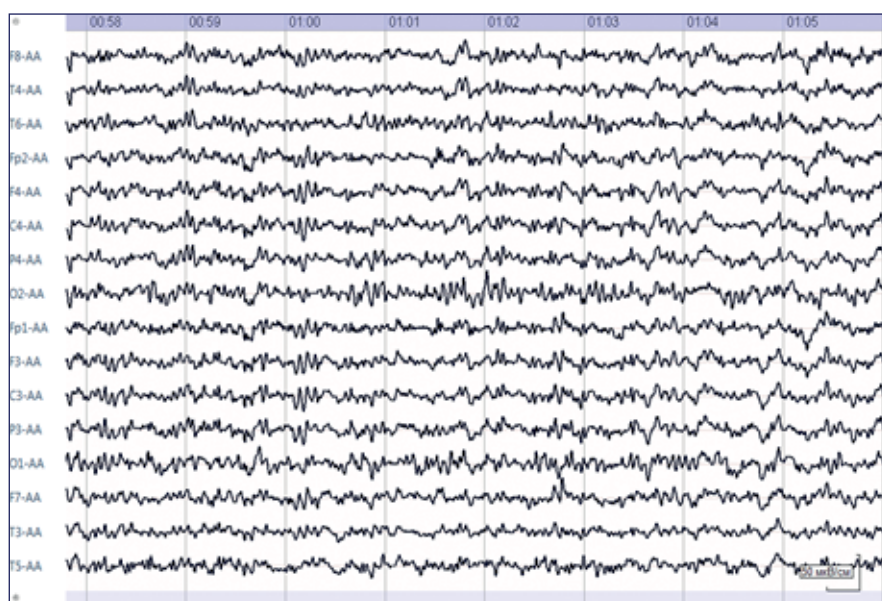


Рисунок 7. ЭЭГ после повторной имплантации стволовых клеток.

Figure 7. EEG after re-implantation of stem cells.

Данные психологического обследования

При повторном психологическом исследовании в марте 2018 г., после второго курса введения АМСК КМ, у пациентки улучшилось функционирование оперативной памяти, то есть приблизилось к норме. Значимые отличия наблюдались сразу же после комбинированного лечения. Внимание на протяжении выполнения задания оставалось устойчивым до и после комбинированного введения АМСК КМ. Уровень функционирования когнитивных процессов остался стабильным. Значимые изменения показателя уровня госпитальной тревожности отсутствовали. При ис-

следовании долговременной памяти, работоспособности, госпитальной депрессии и тревожности у пациентки статистически значимых изменений до и после комбинированного введения АМСК КМ не обнаружено.

Медикаментозная терапия

Во время комбинированного лечения дозы противосудорожных лекарственных средств не менялись. Пациентка принимает топирамат 0,05×3 раза в день; вальпроат натрия – 0,3×3 раза в день; леветирацетам – 0,25×2 раза в день.

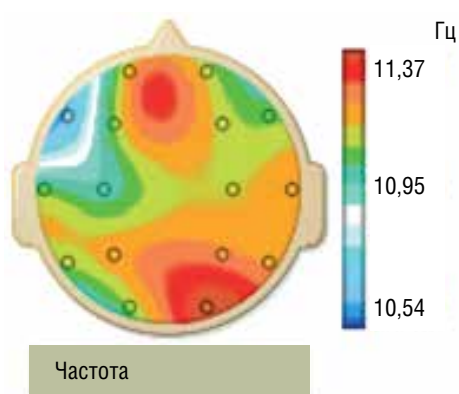


Рисунок 8. Частотно-пространственная структура альфа-ритма с тенденцией к нормализации (альфа-ритм максимальной частоты располагается преимущественно в затылочной области, а минимальной частоты – в лобной).

Figure 8. Frequency-spatial structure of the alpha rhythm with a trend to normalization (the alpha rhythm of the maximal frequency is located mainly in the occipital region, and that of the minimal frequency - in the frontal region).

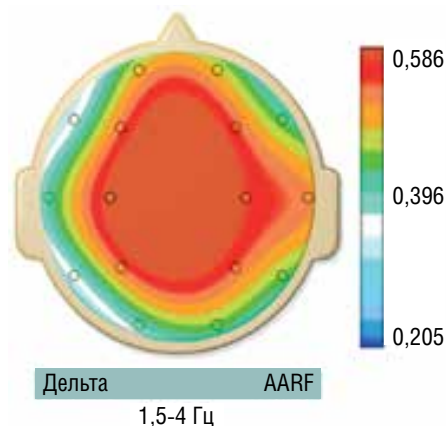


Рисунок 9. Редукция патологической структуры когерентности в виде «эпилептического треугольника» (максимальные значения средней когерентности представлены в виде ромба).

Figure 9. Reduction in the abnormal coherence shaped as an "epileptic triangle" (the maximal values of the mean coherence are presented as a rhombus).

В результате повторной имплантации стволовых клеток было достигнуто значительное улучшение как клинической картины, так и данных визуальной и компьютерной ЭЭГ.

Заключение / Conclusion

Проведенное исследование показало, что у пациентки отмечались вторично-генерализованные тоникоклонические и тонические судорожные приступы вследствие перинатальной патологии на фоне развившейся фармакорезистентности к противосудорожным лекарственным средствам. Проведенное комбинированное лечение с применением АМСК КМ значительно улучшило состояние пациентки: генерализованные тоникоклонические и тонические судорожные приступы прекратились. Наблюдается ремиссия в течение 10 мес. после повторного введения

АМСК КМ. Пациентка восстановилась в университете и получила диплом. Работает преподавателем в гимназии. В настоящее время отмечаются единичные простые парциальные моторные приступы в виде клонических подергиваний мимической мускулатуры лица, губ — до двух раз в месяц. Продолжает принимать поддерживающую противосудорожную лекарственную терапию.

Приведенное наблюдение показывает эффективность комбинированной терапии, включающей противосудорожные лекарственные средства и аутологичные мезенхимальные стволовые клетки костного мозга.

Дополнительная информация

Пациентка предоставила письменное информированное согласие на первую и вторую трансплантацию АМСК КМ.

Литература:

1. Киссин М. Я. Клиническая эпилептология. М. 2009; 256 с.
2. Шершевер А. С. Хирургическое лечение эпилепсии. Екатеринбург. 2005; 144 с.
3. Вермель А. Е. Стволовые клетки: общая характеристика и перспективы применения в клинической практике. *Клиническая медицина*. 2004; 1 (5): 11.
4. Квачева З. Б., Вотяков В. И., Титов Л. П. и др. Стволовые клетки. Перспективы их применения в медицине. *Медицинский журнал*. 2005; 4: 4-6.
5. Климович В. Б. Иммуномодулирующая активность мезенхимальных стромальных (стволовых) клеток. *Медицинская иммунология*. 2014; 16 (2): 107-126.
6. Chu K., Kim M., Jung K. H. et al. Human neural stem cell transplantation reduces spontaneous recurrent seizures following pilocarpine-induced status epilepticus in adult rats. *Brain Res*. 2004; 1023 (2): 213-221. DOI: 10.1016/j.brainres.2004.07.045.
7. Leal M. M., Costa-Ferre Z. S., Souza B. S., Azevedo C. M., Carvalho T. M., Kaneto C. M., et al. Early transplantation of bone marrow mononuclear cells promotes neuroprotection and modulation of inflammation after status epilepticus in mice by paracrine mechanisms. *Neurochem Res*. 2014; 39: 259-68. DOI: 10.1007/s11064-013-1217-7.
8. Способ лечения пациента с фармакорезистентной симптоматической эпилепсией / Потапнев М. П., Докукина Т. В., Космачева С. М., Хлебкозав Ф. П., Махров М. В., Игнатенко С. И., Мисюк Н. Н., Королевич П. П., Слобина Е. Л., Марчук С. А., Докукина В. В., Шамрук И. В. Патент на изобретение BLR 22169 04.01.2014.
9. Докукина Т. В., Потапнев М. П., Космачева С. М., Хлебкозав Ф. П., Слобина Е. Л., Голубева Т. С., Мисюк Н. Н., Махров М. В., Шамрук И. В., Королевич П. П., Мартыненко А. И., Быченко И. В., Будько Т. О. Клеточная терапия эпилепсии. Клинико-иммунологические аспекты. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2018; 10 (1): 35-51. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.1.035-051.
10. Hlebokazov F., Dakukina T., Makhrov M., Korolevich P., Misyuk N., Dakukina V., Shamruk I., Slobina E., Marchuk S., Ihnatsenko S., Kosmacheva S., Potapnev M., Goncharova N., Shakhbazov A. Treatment of refractory epilepsy patients with autologous mesenchymal stem cells reduces seizure frequency: an open label study. *Advances in Medical Sciences*. 2017; 62 (2): 273-279. DOI: 10.1016/j.advms.2016.12.004.
11. Космачева С. М., Хлебкозав Ф. П., Докукина Т. В., Игнатенко С. И., Шамрук И. В., Слобина Е. Л., Гончарова Н. В., Северин И. Н., Потапнев М. П. Клеточная терапия симптоматической эпилепсии с использованием аутологичных мезенхимальных стволовых клеток. *Вестник гематологии*. 2017; 13 (3): 44-45.
1. Kissin M.Ya. Clinical epileptology. Moscow. (in Russ.). 2009; 256 s.
2. Shershever A.S. Surgical treatment of epilepsy (in Russ.). Ekaterinburg. 2005; 144 s.
3. Vermeil' A.E. Stem cells: general characteristics and prospects for use in clinical practice. *Klinicheskaya meditsina* (in Russ.). 2004; 1 (5): 11.
4. Kvacheva Z.B., Votyakov V.I., Titov L.P. et al. Stem cells. Prospects for their use in medicine. *Meditsinskii zhurnal*. (in Russ.). 2005; 4: 4-6.
5. Klimovich V.B. Immunomodulating activity of mesenchymal stromal (stem) cells. *Meditsinskaya immunologiya*. (in Russ.). 2014; 16 (2): 107-126.
6. Chu K., Kim M., Jung K.H. et al. Human neural stem cell transplantation reduces spontaneous recurrent seizures following pilocarpine-induced status epilepticus in adult rats. *Brain Res*. 2004; 1023 (2): 213-221. DOI: 10.1016/j.brainres.2004.07.045.
7. Leal M.M., Costa-Ferre Z.S., Souza B.S., Azevedo C.M., Carvalho T.M., Kaneto C.M., et al. Early transplantation of bone marrow mononuclear cells promotes neuroprotection and modulation of inflammation after status epilepticus in mice by paracrine mechanisms. *Neurochem Res*. 2014; 39: 259-68. DOI: 10.1007/s11064-013-1217-7.
8. A method of treating a patient with pharmacoresistant symptomatic epilepsy / Potapnev M.P., Dokukina T.V., Kosmacheva S.M., Khlebokazov F.P., Makhrov M.V., Ignatenko S.I., Misyuk N.N., Korolevich P.P., Slobina E.L., Marchuk S.A., Dokukina V.V., Shamruk I.V. Patent for invention BLR 22169 04.01.2014. (in Russ.).
9. Dokukina T.V., Potapnev M.P., Kosmacheva S.M., Hlebokazov F.P., Slobina E.L., Golubeva T.S., Misyuk N. N., Mahrov M.V., Shamruk I.V., Korolevich P.P., Martynenko A.I., Bychenko I.V., Bud'ko T.O. Cell-therapy of epilepsy. Clinical and immunological aspects. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoaniya / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. (in Russ.). 2018; 10 (1): 35-51. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.1.035-051.
10. Hlebokazov F., Dakukina T., Makhrov M., Korolevich P., Misyuk N., Dakukina V., Shamruk I., Slobina E., Marchuk S., Ihnatsenko S., Kosmacheva S., Potapnev M., Goncharova N., Shakhbazov A. Treatment of refractory epilepsy patients with autologous mesenchymal stem cells reduces seizure frequency: an open label study. *Advances in Medical Sciences*. 2017; 62 (2): 273-279. DOI: 10.1016/j.advms.2016.12.004.
11. Kosmacheva S.M., Hlebokazov F.P., Dokukina T.V., Ignatenko S.I., Shamruk I.V., Slobina E.L., Goncharova N.V., Severin I.N., Potapnev M.P. Cell therapy for symptomatic epilepsy using autologous mesenchymal stem cells. *Vestnik gematologii*. (in Russ.). 2017; 13 (3): 44-45.

Сведения об авторах:

Хлебоказов Фёдор Петрович – к.м.н., ведущий научный сотрудник, Республиканский научно-практический центр психического здоровья.

Докукина Татьяна Васильевна – д.м.н., заместитель директора по научной работе, Республиканский научно-практический центр психического здоровья. Тел: +375172898160. E-mail: polak0208@mail.ru.

Парамонова Наталья Юрьевна – врач радионуклидной диагностики, Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова.

Готто Светлана Ивановна – заведующая лабораторией позитронно-эмиссионной томографии с кабинетом рентгенокомпьютерной диагностики, врач радионуклидной диагностики, Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова.

Хвостова Ирина Игоревна – к.м.н., заместитель директора по медицинской части (по психиатрии), Республиканский научно-практический центр психического здоровья.

Мисюк Николай Николаевич – д.м.н., главный научный сотрудник, Республиканский научно-практический центр психического здоровья.

Мартыненко Александр Ильич – научный сотрудник, врач психиатр-нарколог, врач-психолог, Республиканский научно-практический центр психического здоровья.

Слобина Елена Леонидовна – к.м.н., старший научный сотрудник, Российский научный центр рентгенорадиологии. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7657-7496>.

Шамрук Ирина Викторовна – врач-невролог, Республиканский научно-практический центр психического здоровья.

About the authors:

Fedor P. Khlebokazov – MD, PhD, Leading Researcher, Republican Scientific and Practical Center of Mental Health.

Tat'yana V. Dokukina – MD, PhD, Deputy Director for Research, Republican Scientific and Practical Center of Mental Health. E-mail: polak0208@mail.ru.

Natal'ya Yu. Paramonova – MD, Expert in Radionuclide Diagnostics, Alexandrov Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology.

Svetlana I. Gotto – MD, Head of the PET and CT Unit, Expert in Radionuclide Diagnostics, Alexandrov Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology.

Irina I. Khvostova – MD, PhD, Deputy Director for Medicine (Psychiatry), Republican Scientific and Practical Center of Mental Health.

Nikolai N. Misyuk – MD, PhD, Chief Researcher, Republican Scientific and Practical Center of Mental Health.

Aleksandr I. Martynenko – MD, Psychiatrist & Psychologist, Researcher at the Republican Scientific and Practical Center of Mental Health.

Elena L. Slobina – MD, PhD, Senior Researcher, Scientific Center of X-ray Radiology. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7657-7496>.

Irina V. Shamruk – MD, Neurologist, Republican Scientific and Practical Center of Mental Health.