

<https://doi.org/10.34883/PI.2024.14.4.010>



Никитченко Д.Ю.¹, Девялтовская М.Г.¹ , Потапнев М.П.², Терешкович Н.В.¹

¹ Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий, Минск, Беларусь

Опыт применения мезенхимальных стромальных клеток у недоношенного ребенка с нарушением психоневрологического развития

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн, сбор материала, обработка, написание текста – Никитченко Д.Ю.; концепция, анализ, редактирование, написание текста – Девялтовская М.Г., Потапнев М.П.; анализ, редактирование, написание текста – Терешкович Н.В.

Подана: 12.08.2024

Принята: 26.08.2024

Контакты: dacanik54@gmail.com

Резюме

В представленном клиническом случае продемонстрированы результаты клеточной терапии аутологичными мезенхимальными стромальными клетками (МСК) пуповины человека глубоко недоношенного ребенка, имевшего выраженное отставание в психоневрологическом развитии и повреждения структур головного мозга (перивентрикулярное кровоизлияние и перивентрикулярную лейкомаляцию). Введение биомедицинского клеточного продукта «Клетки мезенхимальные стромальные (пуповины) человека» (аутологичные) осуществлялись на 27-е сутки жизни и в возрасте 2 месяцев 9 дней жизни. Реакции на введение МСК не наблюдалось. Применение аутологичных МСК пуповины в терапии недоношенного ребенка показало свою эффективность и безопасность. Наблюдалась выраженная положительная динамика в психоневрологическом развитии пациента и минимизации структурных повреждений головного мозга.

Ключевые слова: недоношенные дети, мезенхимальные стромальные клетки, клеточная терапия, психоневрологическое развитие, повреждение структур головного мозга

Dariya Y. Nikitchanka¹, Margarita G. Devyaltovskaya¹ ✉, Michael P. Potapnev², Natalia V. Tereshkovich¹

¹ Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk, Belarus

² Republican Scientific and Practical Center of Transfusiology and Medical Biotechnologies, Minsk, Belarus

The Experience of Using Mesenchymal Stromal Cells in a Premature Baby with Impaired Neuropsychiatric Development

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study design concept, collection of information; analysis of materials, text writing – Nikitchanka D.; study design concept, analysis of materials, text writing, text editing – Devyaltovskaya M., Potapnev M.; analysis, editing, text writing – Tereshkovich N.

Submitted: 12.08.2024

Accepted: 26.08.2024

Contacts: dacanik54@gmail.com

Abstract

In the presented clinical case, the results of cell therapy with autologous mesenchymal stromal cells (MSCs) of the human umbilical cord of a deeply premature baby who had a pronounced lag in neuropsychiatric development and damage to brain structures (periventricular hemorrhage and periventricular leukomalacia) were demonstrated. The injection of the biomedical cell product "Human mesenchymal stromal (umbilical cord) cells" (autologous) was carried out on the 27th day of life and at the age of 2 months and 9 days of life. There was no reaction to the injection of MSC. The use of autologous umbilical cord MSCs in the therapy of a premature baby has shown its effectiveness and safety. There was a pronounced positive dynamic in the neuropsychiatric development of the patient and minimization of structural brain damage.

Keywords: premature infants, mesenchymal stromal cells, cell therapy, neuropsychiatric development, damage to brain structures

■ ВВЕДЕНИЕ

Мезенхимальные стромальные клетки (МСК) человека представляют собой культивируемые мультипотентные стволовые клетки, способные обновляться и дифференцироваться в различные ткани в условиях *in vitro* под влиянием соответствующих стимулов. МСК имеют потенциал дифференциации *in vitro* и секретируют трофические биоактивные факторы *in vivo* [1].

Среди различных методов лечения терапия МСК считается наиболее перспективной с точки зрения этики, безопасности и применения в клинической практике. Первоначально ожидалось, что МСК смогут эффективно использоваться для регенерации клеток и тканей из-за их потенциала мультилинейной дифференцировки. Однако недавно было продемонстрировано, что благоприятные эффекты терапии МСК опосредуются паракринными механизмами.

Многие исследования продемонстрировали плейотропные, противовоспалительные, антиапоптотические, антиоксидантные и антифибротические эффекты терапии стволовыми клетками на различных животных моделях внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК); бронхолегочной дисплазии (БЛД) и гипоксически-ишемической энцефалопатии (ГИЭ). Результаты применения клеточной терапии у недоношенных детей, родившихся в сроке гестации 22–32 недели, показали ее высокую эффективность при коррекции психоневрологического развития [2]. Данные свидетельствуют о том, что терапия стволовыми клетками может стать новым методом лечения в неонатологии, педиатрии и детской неврологии [3].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Продемонстрировать результаты клеточной терапии аутологичными МСК (пуповины) человека недоношенного ребенка, имевшего выраженное отставание в психоневрологическом развитии, повреждения структур головного мозга, и провести анализ литературы по данной проблеме.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Представлено описание клинического случая применения клеточной терапии аутологичными МСК пуповины человека недоношенного ребенка, имевшего выраженное отставание в психоневрологическом развитии, повреждения структур головного мозга, родившегося и проходившего стационарное лечение в Республиканском научно-практическом центре «Мать и дитя» (РНПЦ «Мать и дитя») г. Минска. Для публикации получено письменное согласие законного представителя ребенка. Республиканским научно-практическим центром трансфузиологии и медицинских биотехнологий произведен персонифицированный биомедицинский клеточный продукт на основе аутологичных МСК пуповины.

Обследование и лечение пациента проводилось согласно клиническому протоколу «Оказание медицинской помощи в неонатологии», утвержденному постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 34 от 18.04.2022.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Ребенок М. родился 11.01.2023 в РНПЦ «Мать и дитя». Мальчик от 2-й беременности, после применения вспомогательных репродуктивных технологий. Настоящая беременность протекала на фоне рубцовой деформации шейки матки. Во время беременности мать перенесла острую респираторную вирусную инфекцию в сроке беременности 5–6, 14–15, 25–26 недель, кольпит в 16 недель. Женщина была госпитализирована в РНПЦ «Мать и дитя» в сроке беременности 25–26 недель с диагнозом «преждевременный разрыв плодных оболочек, единственная артерия пуповины». Проведена профилактика синдрома дыхательных расстройств (РДС) на 26-й неделе беременности. Роды вторые, преждевременные, в сроке беременности 190 дней путем операции экстренного кесарева сечения в головном предлежании по показаниям со стороны матери и плода.

Ребенок М. родился в сроке гестации 27 недель и 1 день с массой тела 860 г, что является экстремально низкой массой тела, ростом 34 см, окружностью головы 24 см,

окружностью груди 23 см, оценкой по шкале Апгар 6 баллов на 1-й минуте жизни. На 1-й минуте жизни пациент переведен на искусственную вентиляцию легких.

Состояние ребенка М. при рождении оценено как очень тяжелое, обусловленное умеренной асфиксией, респираторным дистрессом (экспираторные шумы, западение грудной клетки на вдохе с одновременным возникновением напряжения крыльев носа, цианоз при дыхании воздухом, ослабление дыхания в легких и крепящие хрипы при аускультации, нарастающая потребность в дополнительной оксигенации после рождения). В родильном зале были проведены реанимационные мероприятия: масочная вентиляция мешком Амбу, на 2-й минуте жизни выполнена интубация трахеи, введено 180 мг порактанта альфа эндотрахеально однократно. Для дальнейшего лечения и наблюдения ребенок переведен в отделение анестезиологии и реанимации (с палатами для новорожденных детей) (ОАиР (ПНД)).

Состояние пациента в ОАиР (ПНД) оценивалось как тяжелое, обусловленное легочно-сердечной недостаточностью на фоне РДС, внутриутробным инфицированием, недоношенностью, незрелостью. Рефлексы новорожденного угнетены, мышечный тонус и двигательная активность снижены. При исследовании структур головного мозга методом нейросонографии (НСГ) в первые сутки жизни отмечалась незрелость; на 5-е сутки жизни визуализировались тромбы в полостях боковых желудочков, на уровне передних рогов – небольшие субэпендимальные гематомы с обеих сторон – признаки перивентрикулярного кровоизлияния 2-й степени. При проведении НСГ на 15-е сутки жизни и на 22-е сутки жизни определялись признаки незрелости, перивентрикулярное кровоизлияние 3-й степени (субэпендимальные гематомы с обеих сторон: справа – гематома размером 21х6 мм, в ней киста диаметром 7 мм, слева – киста в стадии частичного лизиса размером 9х5 мм). При проведении рентгенографии органов грудной клетки выявлены признаки пневмонии в верхней и нижней долях левого легкого, интерстициальный отек. При обследовании методом эхокардиографии обнаружен открытый артериальный проток 4 мм в диаметре с интенсивным аорто-легочным сбросом. У ребенка выявлен врожденный порок сердца (ВПС): множественные дефекты межпредсердной перегородки (два дефекта, 2,5 мм и 1,5 мм в диаметре) по краям аневризмы средней трети межпредсердной перегородки с лево-правым шунтом. Дилатация правого предсердия. Снижение сократительной функции миокарда левого желудочка. Легочная гипертензия. В биохимическом анализе крови маркеров воспалительного ответа не обнаружено. Посевы на микрофлору и чувствительность к антибиотикам из 3 локусов роста не дали.

На 27-е сутки жизни пациент осмотрен врачом – детским неврологом. Констатируется снижение мышечного тонуса и двигательной активности ребенка. Рефлексы новорожденного снижены, быстро угасают.

С учетом неврологической симптоматики и многочисленных повреждений головного мозга, на основании решения консилиума и получения информированного согласия матери мальчику М. на 27-е сутки жизни произведено введение биомедицинского клеточного продукта «Клетки мезенхимальные стромальные (пуповины) человека» (аутологичные) в дозе 1 млн клеток (1 млн клеток на 1 кг массы тела) внутривенно на фоне стандартного лечения. Масса тела ребенка на момент введения составила 980 граммов. Реакции на введение МСК не наблюдалось.

Пациент М. переведен из ОАиР (ПНД) в педиатрическое отделение для новорожденных в возрасте 1 месяц 8 суток жизни в тяжелом состоянии для дальнейшего лечения и наблюдения с диагнозом: «энцефалопатия недоношенного тяжелой степени смешанного генеза с бульбарными нарушениями. Перивентрикулярная лейкомаляция, атрофические изменения мозолистого тела. Ретинопатия недоношенных обоих глаз, агрессивная форма, состояние после лазеркоагуляции сетчатки. БЛД, новая форма, средней степени тяжести. Вторичный множественный дефект межпредсердной перегородки. Врожденная пневмония, затяжное течение, реконвалесцент. Дыхательная недостаточность 1-й степени, обструктивный синдром (купирован), гиперволемия малого круга кровообращения (купирована). Бактериемия (купирована). Неонатальная гипопроотеинемия (купирована). Анемия недоношенного тяжелой степени (купирована). Двусторонние каликоэктазии. Ювенильные гемангиомы левого бедра и спины слева. Недоношенность 190 дней (27 недель и 1 день гестации). Экстремально низкая масса тела при рождении».

При осмотре пациента врачом – детским неврологом в возрасте 1 месяца 12 дней выставлен диагноз: «энцефалопатия недоношенного смешанного генеза, тяжелой степени, синдром угнетения. Перивентрикулярное кровоизлияние 3-й ст., перивентрикулярная лейкомаляция, субэпендимальная киста, незрелость головного мозга». По данным НСГ в возрасте 1 месяц 2 дня выявлено множество перивентрикулярных сливающихся кист, субэпендимальные кисты (больше справа, в диаметре до 10 мм, слева – мелкие субэпендимальные кисты), тромбы в полостях боковых желудочков. С целью нейропротекции пациенту назначен холина альфосцерат в дозе 0,3 мл (250 мг/мл) внутривенно 1 раз в день в течение 10 дней. С целью улучшения метаболических процессов ребенок получал левокарнитин в дозе 0,3 мл (100 мг/мл) внутривенно 2 раза в день в течение 10 дней.

До начала клеточной терапии выполнена оценка нервно-психического развития по 5 классам функций с учетом скорректированного возраста пациента. Использовалась шкала «Функциональная диагностика психоневрологического развития детей 1-го года жизни» [4]. В баллах оценивался уровень развития грубой моторики, тонкой моторики, перцепции, довербального и социального развития. Отставание в развитии относительно нормы на 50% и более оценивалось как выраженное; от 50 до 25% – умеренно выраженное; 25% и менее – легкое. Уровень психоневрологического развития у ребенка М. был равен 46% от возрастной нормы, что определялось как выраженное отставание в психоневрологическом развитии. Умеренно выраженное отставание наблюдалось в развитии перцепции, социальном развитии, выраженное – в развитии грубой моторики и довербальном развитии.

Через 1 месяц после введения МСК в возрасте 1 месяца 26 дней жизни врач – детский невролог отметил положительную динамику в нервно-психическом статусе ребенка: улучшение спонтанной двигательной активности. Выставлен диагноз: «задержка психомоторного развития вследствие энцефалопатии недоношенного (ЭПН) и недоношенности 27 недель». Перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ) (по данным НСГ, выполненном в 1 месяц жизни ребенка, перивентрикулярно, на фоне тканей повышенной эхогенности, визуализировались множественные анэхогенные образования, сливающиеся между собой; тромботические массы в просвете желудочков). У ребенка М. в возрасте 2 месяцев 10 дней на НСГ отмечались перивентрикулярно с обеих сторон, во всех отделах на фоне тканей повышенной эхогенности

множественные разнокалиберные, сливающиеся между собой кисты, субэпендимально справа определялась киста 5 мм, слева – 3 мм. С целью уточнения диагноза назначена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга. При проведении МРТ головного мозга в возрасте 2 месяца 18 дней: визуализировались МРТ-признаки перивентрикулярной лейкомаляции в стадии кистозной трансформации, больше справа, субэпендимальная киста справа в стадии кистообразования, атрофические изменения мозолистого тела.

С целью коррекции психоневрологического развития, с учетом структурных изменений головного мозга, на основании решения консилиума и получения информированного согласия матери мальчику М. в возрасте 2 месяцев 9 дней произведено повторное введение МСК в дозе 4 млн клеток (2 млн клеток на 1 кг массы тела) внутривенно на фоне стандартного лечения. Ребенок наблюдался врачом в условиях процедурного кабинета в течение 1 часа, затем в условиях отделения в течение суток после введения МСК. Реакции на введение МСК не наблюдалось.

Выполнена оценка нервно-психического развития у пациента М. в возрасте 2 месяцев 9 дней по 5 классам функций с учетом скорректированного возраста. Уровень психоневрологического развития был равен 80% от возрастной нормы. Умеренно выраженное отставание в психоневрологическом развитии наблюдалось при оценке показателей довербального развития.

Для дальнейшего выхаживания и медицинской реабилитации ребенок М. переведен в учреждение здравоохранения «Брестская областная детская больница» с диагнозом: «энцефалопатия недоношенного тяжелой степени смешанного генеза. Перивентрикулярная лейкомаляция, атрофические изменения мозолистого тела. Ретинопатия недоношенных обоих глаз, агрессивная форма, состояние после лазерокоагуляции сетчатки. ВПС: вторичный множественный дефект межпредсердной перегородки. БЛД, новая форма, средней степени тяжести. Врожденная пневмония, затяжное течение, реконвалесцент. Бактериемия (купирована). Неонатальная гипопроотеинемия (купирована). Гиперферментемия (купирована). Неонатальная желтуха. Анемия недоношенного тяжелой степени (состояние после гемокоррекции 13.01.2023 г., 27.01.2023 г., 07.03.2023 г.). Двусторонние каликоэктазии. Ювенильные гемангиомы левого бедра и спины слева. Недоношенность 190 дней (27 недель и 1 день гестации). Экстремально низкая масса тела при рождении. Постконцептуальный возраст 40 недель».

В возрасте 4 месяцев ребенок М. планово госпитализирован в РНПЦ «Мать и дитя» в педиатрическое отделение для детей с перинатальной патологией нервной системы с врожденной и наследственной патологией на курс медицинской реабилитации и лечения.

При поступлении состояние пациента было удовлетворительным, вес 3550 г, окружность головы 34,5 см (при рождении – 24 см), окружность груди 33,5 см. Мальчик прослеживал за предметами, демонстрировал зрительное и слуховое сосредоточение. На громкий звук смыкал веки. Громко кричал. Зрачки были равновелики. Очаговой симптоматики не отмечалось. Оральные рефлексы вызывались. Определялся повышенный мышечный тонус. Наблюдалась спастичность кистей, приведение больших пальцев рук. В тазобедренных суставах отмечалось полное разведение. Вызывались рефлексы Бабинского, защитный рефлекс, рефлекс опоры, лабиринтный установочный с элементами лабиринтного тонического. Наблюдалась

высокие, с расширением рефлексогенных зон сухожильно-периостальные рефлексы. Менингеальные симптомы отсутствовали.

Была проведена инструментальная диагностика. При электроэнцефалографии зарегистрированы диффузные изменения дизритмического характера. При проведении НСГ в возрасте 4 месяцев обнаружены эхопризнаки субэпендимальной кисты слева (2,5 мм в диаметре), перивентрикулярной кисты справа (4 мм в диаметре). При исследовании структур головного мозга выявлена четкая положительная динамика. У ребенка в возрасте 4 месяцев относительно 2 месяцев жизни визуализировалось отсутствие признаков перивентрикулярной лейкомаляции и атрофических изменений мозолистого тела.

Выполнена оценка нервно-психического развития по 5 классам функций с учетом скорректированного возраста. Уровень психоневрологического развития у мальчика М. в возрасте 4 месяцев был равен 92% от возрастной нормы, что оценивается как нормальное нервно-психическое развитие. Таким образом, пациент в возрасте 4 месяцев не имел показаний для введения МСК.

Таким образом, у мальчика М. в возрасте 4 месяцев по сравнению с возрастом 2 месяцев жизни отмечена выраженная положительная динамика в психомоторном и физическом развитии (с учетом степени недоношенности), в данных нейровизуализации.

Из педиатрического отделения для детей с перинатальной патологией нервной системы РНПЦ «Мать и дитя» ребенок выписан через 2 недели на амбулаторно-поликлинический этап с улучшением с диагнозом: «задержка темпов общего развития вследствие ЭПН и недоношенности 27 недель. ВПС: вторичный множественный дефект межпредсердной перегородки. БЛД, новая форма, средней степени тяжести. Ретинопатия, 2 фаза, состояние после лазерокоагуляции сетчатки. Двусторонние каликоэктазии. Ювенильные гемангиомы левого бедра и спины слева. Экстремально низкая масса тела при рождении».

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Во всем мире примерно один из десяти младенцев рождается недоношенным. У 30% детей, рожденных в сроке гестации от 28 до 32 недель, формируется инвалидность, обусловленная детским церебральным параличом, нарушением когнитивных функций, психическими расстройствами. Даже младенцы, рожденные в сроке гестации от 32 до 37 недель (т. е. «поздние недоношенные»), имеют повышенный риск неонатальной смертности и заболеваемости, в последующие годы более высокий риск развития церебрального паралича и снижения когнитивных функций [5].

Несмотря на последние достижения в области реанимации и интенсивной терапии новорожденных, ВЖК и БЛД у недоношенных детей и ГИЭ у недоношенных и доношенных новорожденных остаются основными причинами смертности и заболеваемости. Разработка новых безопасных и эффективных методов лечения для улучшения исходов указанных заболеваний является неотложной и важной задачей [3].

В многочисленных исследованиях было показано, что терапия МСК эффективно улучшает функции нервной системы и помогает в эндогенном восстановлении мозга, это демонстрирует клинический случай, представленный в статье [6].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У ребенка М. в динамике четко прослеживался положительный эффект применения клеточной терапии, обусловленный механизмами действия МСК. В результате введения МСК пуповины нервно-психическое развитие в возрасте 4 месяцев жизни соответствовало норме, наблюдалась выраженная положительная динамика в состоянии структур головного мозга. Данный клинический случай показывает эффективность применения клеточной терапии при коррекции нарушений психоневрологического развития у глубоко недоношенного ребенка.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rodríguez-Fuentes D.E., Fernández-Garza L.E., Samia-Meza J.A., et al. Mesenchymal Stem Cells Current Clinical Applications: A Systematic Review. *Arch Med Res.* 2021;52(1):93–101. doi: 10.1016/j.arcmed.2020.08.006.
2. Devyaltovskaya M.G., Nikitchanko D.Y., Potapnev M.P. et al. The First Experience of Application the Umbilical Cord-Derived Human Autologous Mesenchymal Stromal Cells for the Rehabilitation Therapy of Premature Infants with Extremely Low Body Weight and Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Bull Exp Biol Med.* 2022;174(1):142–146. doi: 10.1007/s10517-022-05663-4.
3. Ahn S.Y., Park W.S., Sung S.J., et al. Mesenchymal stem cell therapy for intractable neonatal disorders. *Pediatr Neonatol.* 2021;62(1):16–S21. doi: 10.1016/j.pedneo.2020.11.007
4. Devyaltovskaya M.G. Consequences of pre- and perinatal brain injury in children: diagnostics, early prognosis, rehabilitation Minsk Publishing house «BGU». 2015 (In Russian)
5. Van Steenwinckel J., Bokobza C., Laforge M., et al. Key roles of glial cells in the encephalopathy of prematurity. *Glia.* 2024;72(3):475–503. doi: 10.1002/glia.24474
6. Vaes J.E.G., van Kammen C.M., Trayford C., et al. Intranasal mesenchymal stem cell therapy to boost myelination after encephalopathy of prematurity. *Glia.* 2021;69(3):655–680. doi: 10.1002/glia.23919