



**«НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В МЕДИЦИНЕ:
ОТ ТЕОРИИ К ПРАКТИКЕ»**

**СБОРНИК НАУЧНЫХ ТРУДОВ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ,
ПОСВЯЩЕННОЙ 85-ЛЕТИЮ БелМАПО**

25 НОЯБРЯ 2016 ГОДА

Минск, БелМАПО
2016

УДК 61:001.8(476)(082)

ББК 5:72я43

Н 34

Редакционная коллегия:

Герасименко М.А., ректор БелМАПО, д.м.н., профессор (председатель)
Гаин Ю.М., проректор по научной работе, д.м.н., профессор (зам. председателя),
Калинина Т.В., проректор по учебной работе, к.м.н., доцент,
Руцкая Т.А., проректор по лечебной работе, к.м.н., доцент

Рецензенты:

Гвоздь Н.Г., к.м.н., доцент,
Борис А.М., к.м.н., доцент,
Родцевич О.Г., к.м.н., доцент,
Чуканов А.Н., к.м.н., доцент,
Владимирская Т.Э., к.б.н.

Н 34

Научные исследования в медицине: от теории к практике : сб. науч. тр. /МЗ РБ, БелМАПО /под ред. д.м.н., проф. М.А. Герасименко [и др.]. – Минск : БелМАПО, 2016. – 871 с.

ISBN 978-985-584-055-9

В сборнике представлены материалы научно-практической конференции, посвященной 85-летию государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования». Статьи посвящены актуальным проблемам, стратегии и перспективам развития последипломного образования, медицинской науки и практического здравоохранения в Республике Беларусь, России и других странах СНГ.

Сборник предназначен для врачей-специалистов, научных, педагогических работников, аспирантов и соискателей ученой степени.

УДК 61:001.8(476)(082)

ББК 5:72я43

ISBN 978-985-584-055-9

© БелМАПО, 2016

2. Falcini F., Cimaz R. Juvenile rheumatoid arthritis // Curr. Opin. Rheumatol. – 2000. – Vol. 12. – P.415-419.
3. Кардиология и ревматология детского возраста / Под ред. Г.А. Самсыгиной и проф. М.Ю. Щербаковой. – М.: ИД Медпрактика. – М., 2004. – 735 с.
4. Angotti C. Immunology of cutaneous lupus erythematosus. Clinics in Dermatology 2004; 22:105-12
5. Педиатрия. Курс лекций /Л.М.Беляева. – М.: Мед.лит., 2011. – 568 с.
6. Чижевская И.Д., Беляева Л.М. Ревматические болезни у детей / И.Д. Чижевская, Л.М. Беляева. – Минск: БелМАПО, 2016 – 202 с.

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В
ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С АТАКТИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ
ДЕТСКОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛИЧА**

*Л.В. Шалькевич¹, О.В. Алейникова², Я.И. Исайкина², А.Н. Яковлев³, Д.В. Дрогайцева¹,
Ю.В. Тришина³*

¹*Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск*

²*РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии, д. Боровляны;*

³*Минский городской центр медицинской реабилитации детей с психоневрологическими
заболеваниями, г. Минск*

Введение. Детский церебральный паралич (ДЦП) является непрогрессирующим заболеванием центральной нервной системы (ЦНС), реализация которого происходит у лиц с гетерогенной генетической предрасположенностью вследствие воздействия различных провоцирующих перинатальных патологических факторов. Ведущими клиническими симптомами данного заболевания являются разнообразные двигательными нарушениями, задержки психического развития и, нередко, судороги. В Республике Беларусь в конце 2014 г. общая заболеваемость ДЦП среди детей от 0 до 17 лет составила 231 случай на 100 тысяч населения. Разработка новых методик лечения детей с ДЦП представляет собой одно из наиболее перспективных направлений детской неврологии, поскольку данное заболевание приводит не только к инвалидизации пациентов, но также ограничивает трудовую деятельность лиц, осуществляющими уход за ними. На сегодняшний день имеется достаточное большое количество методик для реабилитации детей со спастическими формами ДЦП, но явно недостаточное для лечения пациентов с атактическими нарушениями. Одним из перспективных методов, направленных на восстановительную терапию детей с этим видом двигательных нарушений, является стволово-клеточная терапия.

Эффективность и безопасность стволовой терапии была доказана в преклинических испытаниях на моделях животных с моторными нарушениями, что дает возможность использовать клеточные технологии в лечении пациентов с ДЦП [1, 2]. Наибольший интерес для лечения ДЦП в настоящее время вызывают мезенхимальные стволовые клетки (МСК), поскольку они обладают рядом преимуществ по сравнению с другими клеточными линиями: легкость их получения из малого объема костного мозга донора, высокий пролиферативный и регенеративный потенциал полученного трансплантата, способность к специфической направленной миграции в область повреждения.

Важным аспектом является и продемонстрированная безопасность трансплантации МСК костного мозга в педиатрической практике (аутоиммунные заболевания и лейкозы). В ЦНС действие МСК направлено на усиление роста ткани и уменьшение области повреждения, воспаления и демиелинизации, мобилизацию эндогенных нейрональных клеток-предшественников [3], стимуляцию сосудобразования [4] и восстановление роста аксонов [5]. Несмотря на то, что нервные клетки имеют эктодермальное происхождение, рядом исследователей опубликованы положительные результаты получения их из МСК *in vitro*, что связано с экспрессией в МСК пронеурального гена *Ngn1*, ответственного за синтез нейрогена 1, который активизирует развитие МСК по нейрогенному пути, а также экспрессией в МСК нестина, β_3 -тубулина, MAP-2 [6]. Проведение нейральной дифференцировки МСК *in vitro* с применением комплекса ростовых факторов способствует значительному повышению экспрессии вышеописанных генов.

В клинических исследованиях у пациентов с ДЦП применяют два способа введения стволовых клеток: интратекальное или внутривенное. Интратекальное введение безопасно и способствует максимальной инкорпорации МСК в ЦНС [7]. При проведении внутривенной инфузии МСК также было определено, что данный метод безопасен, эффективен, и способствует улучшению моторной функции пациентов с ДЦП [8, 9]. Однако на сегодняшний день ни один из этих способов введения не является приоритетным. Нами предложен комбинированный способ введения клеток в организм, состоящий из последовательных внутривенной и интратекальной инфузий донорских МСК.

Цель работы – изучить эффективность и безопасность аллогенных МСК в комплексном лечении пациентов с атактическими формами ДЦП с позиций доказательной медицины, используя аппаратный метод контроля (стабилометрический комплекс).

Материалы и методы. В основную группу вошли два пациента с атактическими формами ДЦП, в группу сравнения, которая была сформирована по принципу случай-контроль (один пациент из основной группы / два пациента из контрольной) - четыре пациента с ДЦП, которым МСК не вводили. Все дети обеих групп были сопоставимы по возрасту, характеру и выраженности двигательных нарушений, и получили единый курс реабилитации.

Было получено 4 трансплантата МСК для двух пациентов: два трансплантата недифференцированных МСК для внутривенного введения и два – индуцированных к нейрогенной дифференцировке МСК для интратекального введения. Биотрансплантат аллогенных МСК создавался для каждого пациента индивидуально.

Для внутривенного введения МСК были выделены из мононуклеарных клеток (МНК) костного мозга двух доноров (родители пациентов с ДЦП) и экспансированы *in vitro* до нужного клеточного объема (в зависимости от массы тела каждого из двух детей) методом культивирования в ростовой среде. Для получения аллотрансплантата недифференцированных МСК использовали костный мозг, из которого были получены МНК.

Имунофенотипический анализ трансплантата недифференцированных МСК после экспансии *in vitro* был проведен для каждого из двух пациентов и представлен в таблице 1.

Таблица 1 – Иммунофенотип трансплантата недифференцированных МСК для внутривенного введения пациентам с ДЦП

Пациенты (n=2)	ЖСП (%)	CD90 + (%)	CD73+ (%)	CD105+ (%)	CD45+/CD14+/CD34+ (%)
1	98	НО	НО	НО	НО
2	99	93	98,2	94,6	0,3

Оценка результатов иммунофенотипического анализа показала, что трансплантат для внутривенного введения каждого из пациентов состоит из клеток, экспрессирующих мезенхимальные маркеры CD90, CD105, CD73. Жизнеспособность клеток в ауто трансплантате МСК составляла 98% - 99%. Таким образом, иммунофенотипические характеристики и показатели жизнеспособности клеток свидетельствовали о высокой чистоте и качестве трансплантата недифференцированных МСК.

Анализ иммунофенотипических характеристик нейроиндуцированных МСК был проведен в трансплантатах, приготовленных для 2-х пациентов, и свидетельствовал, что при краткосрочном культивировании в среде с индукторами нейрогенеза более 85% клеток экспрессируют мезенхимальные маркеры CD90, CD105, CD73. Результаты представлены в таблица 2.

Таблица 2 – Иммунофенотип трансплантата недифференцированных МСК для внутривенного введения пациентам с ДЦП

Пациенты (n=2)	ЖСП (%)	CD90 + (%)	CD73+ (%)	CD105+ (%)	CD45+/CD14+/CD34+ (%)
1	99	НО*	НО	НО	НО
2	98	96,4	96,7	96,6	0,6

Примечание - *НО – не определено.

Перед и после проведения трансплантации МСК все пациенты основной группы, и пациенты контрольной группы, проходили предварительное обследование, состоящее из соматического и неврологического осмотров, а также параклинического метода диагностики - стабилотрии. Ни у одного пациента каких-либо посттрансплантационных нарушений зарегистрировано не было. Комплекс лечебных мероприятий на базе учреждения здравоохранения «Минский городской центр медицинской реабилитации детей с психоневрологическими заболеваниями» включал в себя проведение общего массажа и лечебной физической культуры, роботизированной локомоторной тренировки, занятия с психологом, логопедом и физиотерапевтическое лечение.

Результаты и их обсуждение. В работе для исследования эффективности комплексной реабилитации использовался аппаратный метод контроля - стабилография на компьютерном стабилоанализаторе «Стабилан-01» в пред- и посттрансплантационном периоде у пациентов основной группы и в начале курса реабилитации и по окончании его у пациентов контрольной группы.

При проведении стабилотрии для оценки статической устойчивости (способность удерживать вертикальную позу) были взяты два критерия: скорость перемещения центра давления с закрытыми и открытыми глазами. Уменьшение данных показателей говорит об улучшении статокинетической способности пациента. Результаты анализа данных два пациента основной и четыре пациента контрольной групп представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Сравнительная оценка стабилотрии пациентов основной группы с пациентами контрольной группы

Показатель	Основная группа (два человека)			Контрольная группа (четыре человека)		
	До курса реабилитаци и с транспланта цией МСК	После курса реабилитаци и с транспланта цией МСК	Изменен ие показате ля, %	До курса реабилит ации без транспла нтации МСК	После курса реабилит ации без транспла нтации МСК	Изменен ие показате ля, %
Скорость перемещения центра давления (закрытые глаза), мм/сек	44,8±1,5	23,4±1,4	28,8	27±1,4	16,9±1,6	10,1
Скорость перемещения центра давления (открытые глаза), мм/сек	35,4±1,5	21,7±1,3	13,7	28,3±1,7	18,9±1,3	9,4

В основной группе данный показатель уменьшился в среднем на 13,7 при пробе с открытыми глазами (в контрольной группе уменьшился на 9,4). Более существенное его уменьшение отмечается при проведении пробы с закрытыми глазами: в основной группе – он уменьшился в среднем на 28,8, в то время, как в контрольной группе он снизился в среднем лишь на 10,1. Тем самым, улучшение статической устойчивости у пациентов после трансплантации МСК в виде уменьшения скорости перемещения центра давления с закрытыми глазами в 2,85 раз, а с открытыми глазами в 1,4 раза выше, чем у пациентов контрольной группы, что свидетельствует о более значительных результатах лечения у пациентов основной группы.

Выводы. Использование МСК в комплексном лечении пациентов с атактическими формами ДЦП является эффективным и безопасным, что подтверждается данными, полученными при проведении стабилотрии до и после введения в сравнении с контрольной группой пациентов. Улучшение такого показателя как скорость перемещения центра давления отмечено как у детей, которым вводились аллогенные МСК, так и у тех детей, которым эта процедура проведена не была, однако степень ее выраженности у детей основной группы была объективно выше.

USE OF MESENCHYMAL STEM CELLS IN RECOVERY TREATMENT IN PATIENTS WITH ATACTIC FORMS OF CEREBRAL PALSY

L.V. Shalkevich, O.V. Aleynikova, Ya.I. Isaykina, A.N. Yakovlev, D.V. Drahaitsova, Y.V. Trishina

Results of application of mesenchymal stem cells (MSCs) on 2 patients with atactic forms of cerebral palsy (CP) are presented in article. The control group was made by 4 patients with CP and comparable parameters on age and neurologic disturbance. The technique of the two-stage transplantation consisted of the introduction of undifferentiated MSCs via intravenous infusion and intrathecal introduction of neuroinduced MSCs. As objective efficiency control methods of the carried-out therapy stabilometry is used. For objectification of the received results of efficiency of therapy the stabilometriya was used. According to

stabilometry there is noted improvement of static stability in patients after transplantation of MSKs in the form of increasing the velocity of the center of pressure with closed eyes in 2.85 times, and with open eyes it is higher 1.4 times compared with the patients of the control group.

Литература:

1. Rosenkranz K, Kumbruch S, Tenbusch M, Marcus K, Marschner K, Dermietzel R, Meier C. Transplantation of human umbilical cord blood cells mediated beneficial effects on apoptosis, angiogenesis and neuronal survival after hypoxic-ischemic brain injury in rats. *Cell and Tissue Research*.2012; 348(3):429–438.doi:10.1007/s00441-012-1401-0.
2. Li Y, Tu L, Chen D, Jiang R, Wang Y, Wang S. Study on functional recovery of hypoxic-ischemic brain injury by Rg1-induced NSCs. *China Journal of Chinese Materia Medica*.2012;37(4):509–514.doi:10.4268/cjcmm20120420.
3. Hunt J, Cheng A, Hoyles A, Jervis E, Morshead CM. Cyclosporin A has direct effects on adult neural precursor cells. *Journal of Neuroscience*.2010;30(8):2888–2896.doi:10.1523/jneurosci.5991-09.2010.
4. Karimi-Abdolrezaee S, Eftekharpour E, Wang J, Schut D, Fehlings MG. Synergistic effects of transplanted adult neural stem/progenitor cells, chondroitinase, and growth factors promote functional repair and plasticity of the chronically injured spinal cord. *Journal of Neuroscience*.2010;30(5):1657–1676.doi:10.1523/jneurosci.3111-09.2010.
5. Kranza A, Wagner DC, Kamprad M, Scholz M, Schmidta UR, Nitzsche F, Abermane Z, Emmricha F, Riegelsbergera UM, Boltzea J. Transplantation of placenta-derived mesenchymal stromal cells upon experimental stroke in rats. *Brain Research*.2010;1315:128–136.doi:10.1016/j.brainres.2009.12.001.
6. Sung-Soo K, Seung-Wan Y, Tae-Seok P, Seung-Cheol A, Han-Seong J, Ji-Won K, Da-Young C, Kyung-Gi C, Seung UK, Youngbuhm H, Jong-Eun L, Soo-Yeol L, Young-Don L, HaeyoungSK. Neural induction with neurogenin1 increases the therapeutic effects of mesenchymal stem cells in the ischemic brain. *Stem Cells*.2008;26(9):2217-2228.doi:10.1634/stemcells.2008-0108.
7. Mazzini L, Mareschi K, Ferrero I, Miglioretti M, Stecco A, Servo S, Carriero A, Monaco F, Fagioli F. Mesenchymal stromal cell transplantation in amyotrophic lateral sclerosis: a long-term safety study. *Cytotherapy*.2012;14(1):56-60.doi:10.3109/14653249.2011.613929.
8. Li M, Yu A, Zhang F, Dai GH, Cheng H, Wang X, An Y. Treatment of one case of cerebral palsy combined with posterior visual pathway injury using autologous bone marrow mesenchymal stem cells. *Journal of Translational Medicine*. 2012;10(1):100.doi:10.1186/1479-5876-10-100.
9. Wang X1, Cheng H, Hua R, Yang J, Dai G, Zhang Z, Wang R, Qin C, An Y. Effects of bone marrow mesenchymal stromal cells on gross motor function measure scores of children with cerebral palsy: a preliminary clinical study. *Cytotherapy*.2013;15(12):1549-1562.doi:10.1016/j.jcyt.2013.06.001.

ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЖЕВАТЕЛЬНОЙ МУСКУЛАТУРЫ У ПАЦИЕНТОВ С ПАРАФУНКЦИЯМИ ЖЕВАТЕЛЬНЫХ МЫШЦ

И.Е. Шотт¹, В.П. Кавецкий¹, В.И. Долин²

¹*Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск*

²*Витебский государственный медицинский университет, г. Витебск*

Введение. Парафункциями жевательных мышц называется активизация жевательной системы вне осуществления специфических функций, таких как жевание, глотание и речь. Как дневная, так и ночная парафункциональная активность, включающая стирание, скрежетание либо сжатие зубов называется бруксизмом [1].

При бруксизме возникают силы до 10 раз превосходящие силы жевательной нагрузки. В связи с этим следствием заболевания могут быть: разрушение твёрдых тканей зубов и стоматологических