

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель Министра

Д.Л. Пиневич

14 декабря 2018 г.

Регистрационный № 173-1218

МЕТОД КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ
С ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДВУКРАТНОГО ВВЕДЕНИЯ АУТОЛОГИЧНЫХ
МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК
инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ - РАЗРАБОТЧИКИ:

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр
пульмонологии и фтизиатрии»,

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский
университет»,

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр
детской онкологии, гематологии и иммунологии»

АВТОРЫ:

Варвара Валерьевна Солодовникова, к.м.н., доцент Александр Егорович
Скрягин, к.б.н. Янина Ивановна Исайкина, д.м.н. Елена Михайловна
Скрягина

Минск, 2018

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра

_____ Д. Л. Пиневич

14.12.2018

Регистрационный № 173-1218

**МЕТОД КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ
С ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДВУКРАТНОГО ВВЕДЕНИЯ АУТОЛОГИЧНЫХ
МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ: ГУ «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии», УО «Белорусский государственный медицинский университет», ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии»

АВТОРЫ: В. В. Солодовникова, канд. мед. наук, доц. А. Е. Скрягин, канд. биол. наук Я. И. Исайкина, д-р мед. наук Е. М. Скрягина

Минск 2018

В настоящей инструкции по применению (далее — инструкция) представлен метод комплексного лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза (ЛУ-ТБ) легких с использованием двукратного введения аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК).

Инструкция предназначена для врачей-фтизиатров, врачей анестезиологов-реаниматологов и иных врачей-специалистов организаций здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях, и разработана с целью повышения эффективности терапии пациентов с ЛУ-ТБ.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, СРЕДСТВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

1. Иглы для костно-мозговой пункции.
2. Вакутайнеры по 10 мл с сухим гепарином.
3. Катетер (G16-18).
4. Биомедицинский клеточный продукт «Клетки мезенхимальные стволовые костного мозга человека» ТУ ВУ 600395123.001-2014 (БКП) или аналогичный по характеристикам биомедицинский клеточный продукт.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

ЛУ-ТБ — туберкулез с устойчивостью как минимум к изониазиду и рифампицину, а также с возможной устойчивостью к инъекционным противотуберкулезным лекарственным средствам (ПТЛС) и к представителю группы фторхинолонов (левофлоксацин, моксифлоксацин).

ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Возраст пациента до 18 или свыше 65 лет.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

1. Беременность или лактация.
2. Тяжелые острые и хронические сопутствующие заболевания.
3. Аутоиммунные и аллергические заболевания в фазе обострения.
4. Пациенты, находящиеся на паллиативном лечении.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

Метод комплексного лечения ЛУ-ТБ с использованием двукратного введения аутологичного БКП проводится на фоне противотуберкулезной терапии согласно модели лекарственной устойчивости и решению Республиканского консилиума по МЛУ-ТБ.

Принятие решения о применении аутологичного БКП пациентам с ЛУ-ТБ

Пациенту с бактериологически подтвержденным диагнозом ЛУ-ТБ (после выполнения быстрых молекулярно-генетических тестов — GeneXpert и LPA, позволяющих определить модель лекарственной чувствительности к изониазиду, рифампицину, этамбутолу, аминогликозидам/циклопептидам и фторхинолонам) назначают ПТЛС с учетом модели лекарственной чувствительности. После этого осуществляют введение БКП.

Для применения может быть использован БКП «Клетки мезенхимальные стволовые костного мозга человека ТУ ВУ 600395123.001-2014» или аналогичный БКП, полученный согласно утвержденным организациями здравоохранения ТУ по его производству и отвечающий следующим органолептическим, цитологическим параметрам и показателям микробиологической чистоты:

Наименование показателя	Характеристика и норма
Внешний вид	Однородная суспензия беловатого цвета без посторонних включений
Количество клеток, клеток/мл, не менее	2×10^6
Количество жизнеспособных клеток, %, не менее	90
Подлинность клеток (иммунофенотип клеток)	CD90+, CD 105+, CD73+ > 90 % CD 34, CD 45, CD14 < 2 %
Стерильность	Стерильно

Время от снятия БКП с флаконов до внутривенного введения пациенту ЛУ-ТБ составляет не более 2 ч. Инфузия БКП осуществляется в организациях здравоохранения в порядке, установленном актами законодательства Республики Беларусь. Доза БКП составляет $0,55-2,2 \times 10^6$ /кг в первое и второе введение. БКП вводят внутривенно капельно в течение 10 мин. Повторно аутологичный БКП вводят через 1–1,5 мес. после первичного введения. После инфузии БКП проводят мониторинг общего состояния пациента с определением частоты дыхания, пульса, артериального давления, температуры тела в условиях ОИТР не менее 2 ч. Затем пациентов переводят в туберкулезное отделение.

ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

1. Аллергическая реакция на местный анестетик (лидокаин, новокаин) во время забора костного мозга.

2. Трансфузионная реакция в течение 1-х сут после внутривенного введения клеток, проявляющаяся повышением температуры до $37,5$ °С и гриппоподобным состоянием.

С учетом результатов проведенных исследований при правильном выполнении всех пунктов настоящей инструкции риск возникновения осложнений чрезвычайно мал.

Критерии эффективности повторного введения биомедицинского клеточного продукта пациентам с ЛУ-ТБ

1. Более ранние сроки абациллирования пациентов микроскопически и методом посева на плотные питательные среды (40 % пациентов были абациллированы после 2 мес. лечения, 60 % — после 3 мес.).

2. Более выраженная положительная рентгенологическая динамика в виде рассасывания инфильтративных изменений, уплотнения очагов и уменьшения/закрытия полостей распада в первые 6 мес. лечения.

3. Снижение количества нежелательных явлений (тошнота, рвота, токсическая нефропатия, удлинение интервала QTcF, тромбоцитопения, анемия, повышение показателей АСАТ и АЛАТ, гипокалиемия, эозинофилия), возникающих на фоне применения противотуберкулезных лекарственных средств.