

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

«УТВЕРЖДАЮ»

Первый заместитель Министра

\_\_\_\_\_ Д.Л. Пиневиц

«*25*» \_\_\_\_\_ *мая* 2016 г.

Регистрационный № *101-1116*



**МЕТОД ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОСТРОМ  
ПОЧЕЧНОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ  
ПЕЧЕНИ С ПРИМЕНЕНИЕМ АЛЛОГЕННЫХ  
МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ:

Учреждение здравоохранения «9-я городская клиническая  
больница» г. Минска

АВТОРЫ: д.м.н., проф. Руммо О.О., к.м.н., доцент Кривенко С.И.,  
к.м.н. Коротков С.В., к.м.н., доцент Щерба А.Е., к.м.н., доцент Калачик  
О.В., д.м.н., доцент Федорук А.М., к.м.н., доцент Юдина О.А., Коритко  
А.А., к.б.н. Дедюля Н.И., Примакова Е.А., Назарова Е.А., Петровская  
Е.Г., Смольникова В.В., Гриневиц В.Ю., Кирсева А.И., Жур К.В.,  
Лебедь О.А., Носик А.В.

Минск, 2016

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра

\_\_\_\_\_ Д.Л. Пиневиц

25.11.2016

Регистрационный № 101-1116

**МЕТОД ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ  
ПРИ ОСТРОМ ПОЧЕЧНОМ ПОВРЕЖДЕНИИ  
ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ С ПРИМЕНЕНИЕМ  
АЛЛОГЕННЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК**

инструкция по применению

**УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК:** Учреждение здравоохранения «9-я городская клиническая больница» г. Минска

**АВТОРЫ:** д-р мед. наук, проф. О.О. Руммо, канд. мед. наук, доц. С.И. Кривенко, канд. мед. наук С.В. Коротков, канд. мед. наук, доц. А.Е. Щерба, канд. мед. наук, доц. О.В. Калачик, д-р мед. наук, доц. А.М. Федорук, канд. мед. наук, доц. О.А. Юдина, А.А. Коритко, канд. биол. наук Н.И. Дедюля, Е.А. Примакова, Е.А. Назарова, Е.Г. Петровская, В.В. Смольникова, В.Ю. Гриневиц, А.И. Киреева, К.В. Жур, О.А. Лебедь, А.В. Носик

Минск 2016

В настоящей инструкции по применению изложен метод иммуносупрессивной терапии после трансплантации печени с применением аллогенных мезенхимальных стволовых клеток (далее — МСК), который может быть использован в оказании медицинских услуг, направленных на повышение эффективности трансплантации печени у пациентов с острым почечным повреждением.

В настоящее время трансплантация печени является единственным эффективным методом лечения пациентов с терминальными диффузными и некоторыми очаговыми опухолевыми поражениями печени. Современная иммуносупрессивная терапия в большинстве случаев обеспечивает хорошую долгосрочную функцию трансплантатов и выживаемость после операции.

Риск развития осложнений при приеме иммуносупрессантов послужил предпосылкой для разработки методики иммуносупрессивной терапии с использованием МСК при трансплантации печени как эффективного иммуномодулятора с целью улучшения результатов лечения пациентов после трансплантации печени.

Инструкция рассчитана на врачей-трансплантологов, врачей-нефрологов, врачей-гастроэнтерологов, врачей лабораторной диагностики, врачей анестезиологов-реаниматологов, а также иных врачей-специалистов организаций здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях пациентам после трансплантации печени.

## **ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, СРЕДСТВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ**

Для терапии пациентов после трансплантации печени используется биомедицинский клеточный продукт «Клетки мезенхимальные человека ТУ ВУ 100660677.001», рег. № ИМ-7.101480, регистрационный номер: Мн-7.117650-1402 от 29.05.2014 или другой биомедицинский клеточный продукт аллогенных МСК, соответствующий требованиям, изложенным в таблице.

### ***Характеристика вводимого биомедицинского клеточного продукта***

Наименование показателя	Характеристика и норма	Метод контроля
Внешний вид	Прозрачная жидкость беловатого цвета без посторонних включений	Контроль внешнего вида клеток проводится визуально
Количество клеток, клеток/кг, не менее	от $0,5 \times 10^6$ до $2,0 \times 10^6$	Определение количества клеток в камере Горяева с уксусной кислотой
Количество жизнеспособных клеток, %, не менее	90	Определение количества жизнеспособных клеток по исключению трипанового синего
Подлинность клеток (иммунофенотипическая характеристика)	CD 90+, CD 105+, CD 13+, CD 44+, CD 73+, CD 54+, CD 29+, CD 9+, CD 34-, CD 45-, HLA-	Определение иммунофенотипа мезенхимальных клеток в клеточном продукте по экспрессии ими

	DR-	поверхностных антигенов методом проточной цитофлуориметрии
Стерильность	Стерильно	Определение стерильности клеток осуществляется с использованием автоматического гемокультиватора
Наличие Anti-CMV	Отсутствуют	Определение наличия anti-CMV в клетках методом иммуноферментного анализа

### **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

1. Развитие острого почечного повреждения после трансплантации печени, требующее отсроченного назначения такролимуса.
2. Развитие острой нефротоксичности при приёме такролимуса в послеоперационном периоде.
3. Развитие лейкопении вследствие побочного эффекта лекарственных средств микофеноловой кислоты (микофеноловая кислота, микофенолат мофетил).

### **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ**

1. Тяжелое состояние пациента, требующее протезирования витальных функций (ИВЛ, вазопрессорная поддержка).
2. Инфекционные осложнения (перитонит, пневмония, сепсис, цитомегаловирусная инфекция).
3. Кровотечение.
4. Релапаротомия.

### **Критерии острого почечного повреждения после трансплантации печени**

1. Олигурия (темп диуреза менее 0,5 мл/1 кг/ч в течение 12 ч и более).
2. Повышение уровня креатинина более чем в 2 раза и снижение скорости клубочковой фильтрации более чем на 50% от исходного уровня.
3. Необходимость в почечно-заместительной терапии.

### **Критерии острой нефротоксичности при назначении такролимуса**

Рост уровня креатинина, мочевины в крови и снижение скорости клубочковой фильтрации после начала приёма препарата или повышения его дозировки.

### **Критерии лейкопении для начала терапии МСК**

Снижение уровня лейкоцитов ниже 2 тыс./мкл, что требует отмены лекарственных средств микофеноловой кислоты.

## **ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА**

Введение МСК проводится в несколько этапов.

### *Первое введение*

Развитие острого почечного повреждения при трансплантации печени на 4-е сут после операции либо диагностике токсичного действия такролимуса и/или лейкопении требует внутривенного выполнения первого введения суспензии аллогенных МСК в количестве 2 млн клеток/кг массы пациента в течение 20 мин.

Целевая концентрация такролимуса поддерживается на уровне не более 3 нг/мл.

### *Второе введение*

Проводится через 4 сут после первого. Внутривенно вводится 1 млн клеток/кг массы тела.

При восстановлении почечной функции (креатинин <115 мкмоль/л, мочевины <8,3 ммоль/л, СКФ >50 мл/мин) и/или нормализации уровня лейкоцитов (более 3 тыс./мкл) терапию МСК можно прекратить.

При сохранении отклонений от нормы этих показателей проводится третье и четвертое введение аллогенных МСК в дозе 0,5 млн клеток/кг с интервалом 4 сут на каждое введение.

При восстановлении почечной функции доза такролимуса увеличивается до поддержания целевой концентрации препарата в крови 5–7 нг/мл.

При купировании лейкопении возобновляется прием препаратов микофеноловой кислоты в суточной дозе 1000 мг/сут.

### **Прекращение терапии МСК**

1. Активная системная инфекция.
2. Развитие раннего острого отторжения.
3. Начало терапии лимфоплецирующими лекарственными средствами.