

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель Министра

Д.Л.Пиневиц

2018 г.

Регистрационный 159-1118



**МЕТОД КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ С
ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДВУХКРАТНОГО ВВЕДЕНИЯ
АУТОЛОГИЧНЫХ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ
МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ - РАЗРАБОТЧИКИ:

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

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

АВТОРЫ:

К. м. н. Лицкевич Лариса Владимировна, д. м. н., профессор Гуревич Геннадий Львович, к. б. н. Шпаковская Наталья Савельевна, к. м. н. Скрягин Александр Егорович, д. м. н. Скрягина Елена Михайловна, к.б.н. Исайкина Янина Ивановна, Солодовникова Варвара Валерьевна, Лях Елена Геннадьевна

Минск, 2018

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель министра

_____ Д. Л. Пиневиц

14.12.2018

Регистрационный № 159-1118

**МЕТОД КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
ДВУХКРАТНОГО ВВЕДЕНИЯ АУТОЛОГИЧНЫХ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ
МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ: ГУ «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии», ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии»

АВТОРЫ: канд. мед. наук Л. В. Лицкевич, д-р мед. наук, проф. Г. Л. Гуревич, канд. биол. наук Н. С. Шпаковская, канд. мед. наук А. Е. Скрягин, д-р мед. наук Е. М. Скрягина, канд. биол. наук Я. И. Исайкина, В. В. Солодовникова, Е. Г. Лях

Минск 2018

В настоящей инструкции по применению (далее — инструкция) представлен метод комплексного лечения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) с использованием двукратного введения аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК), который может быть использован в комплексе медицинских услуг, направленных на лечение пациентов с ХОБЛ в возрасте от 18 до 65 лет.

Инструкция предназначена для врачей-пульмонологов, врачей анестезиологов-реаниматологов и иных врачей-специалистов организаций здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь пациентам в стационарных условиях.

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 или аналогичный по характеристикам биомедицинский клеточный продукт.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Тяжелое течение ХОБЛ с частыми (3–4 раза в год) обострениями и малообратимой бронхиальной обструкцией с ОФВ₁ не менее 30 %.

ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДА

Возраст пациента до 18 и свыше 65 лет.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

1. Беременность и лактация.
2. Тяжелые острые и хронические сопутствующие заболевания.
3. Хронический алкоголизм, наркомания.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

Метод комплексного лечения пациентов с ХОБЛ с использованием двукратного введения аутологичных ММСК проводится на фоне базисной терапии в стадии обострения ХОБЛ (приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 768 от 05.07.2012) и реализуется следующим образом:

Этап 1. Принятие решения о применении биомедицинского клеточного продукта «Клетки мезенхимальные стволовые костного мозга человека ТУ ВУ 600395123.001-2014» для лечения пациентов с ХОБЛ в возрасте от 18 до 65 лет.

Для применения может быть использован биомедицинский клеточный продукт «Клетки мезенхимальные стволовые костного мозга человека ТУ ВУ 600395123.001-2014» или аналогичный биомедицинский клеточный продукт, полученный согласно утвержденным учреждениями 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 приготовления биомедицинского клеточного продукта — не более 2 ч до введения парентерально пациенту с ХОБЛ.

Этап 2. Первичная инфузия аутологичных ММСК пациентам с ХОБЛ.

Введение ММСК пациентам с использованием биомедицинских клеточных продуктов осуществляется в организациях здравоохранения в порядке, установленном актами законодательства Республики Беларусь.

1. Для проведения процедуры первичной инфузии ММСК пациентов переводят в ОИТР, где осуществляют мониторинг жизненно важных функций (электрокардиограмма, артериальное давление, пульс, частота дыхания, температура тела, SpO₂ — сатурация артериальной крови). С учетом возможной интенсивной терапии пациенты должны воздержаться от приема пищи и жидкости в течение 2 ч перед повторной инфузией.

2. Пациентам устанавливают катетер (G16-18) в периферическую вену.

3. Суспензию ММСК в дозе 0,7–1,5 x10⁶/кг вводят внутривенно медленно в течение 10 мин однократно.

4. Продолжают визуальный мониторинг кожных покровов, общего состояния пациента с определением частоты дыхания, пульса, артериального давления, температуры тела, при необходимости (при первоначальном значении сатурации артериальной крови менее 95 %) мониторинг кислотно-основного состояния артериальной крови в условиях ОИТР не менее 2 ч. Проводят оценку безопасности введения ММСК.

5. Переводят пациентов в пульмонологическое отделение с контролем общего анализа мочи и крови на следующее утро.

Этап 3. Наблюдение за пациентом.

После введения клеток пациенты должны находиться в условиях стационара 5–7 дней. Проводится клиническая оценка состояния пациента ежедневно в течение недели для определения эффективности лечения.

Этап 4. Решение о повторной инфузии ММСК принимает врач-пульмонолог на основании ухудшения общего самочувствия пациента, соответствующего обострению воспалительного процесса на фоне постоянной базисной терапии согласно степени тяжести ХОБЛ.

Критерии назначения повторной инфузии ММСК:

- улучшение клинико-лабораторных показателей и толерантности к физической нагрузке, стабилизация ХОБЛ после первичной инфузии ММСК;
- ухудшение состояния, соответствующее обострению ХОБЛ

Этап 5. В среднем через 4–6 мес., в состоянии обострения ХОБЛ проводят повторную инфузию ММСК с использованием биомедицинского клеточного продукта «Клетки мезенхимальные стволовые костного мозга человека ТУ ВУ 600395123.001-2014». Повторно вводят пациенту с ХОБЛ ММСК в процессе мониторинга его общего состояния с определением частоты дыхания, пульса, артериального давления, температуры тела в условиях ОИТР аналогично первой ТММСК. Биомедицинский клеточный продукт вводят внутривенно медленно в течение 10 мин. Мониторинг общего состояния после инфузии ММСК проводят не менее 2 ч, оценивают безопасность введения ММСК. Затем пациентов переводят в пульмонологическое отделение (действия аналогично этапу 3).

ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

1. Аллергическая реакция на местный анестетик (лидокаин, новокаин).
2. Трансфузионная реакция в течение первых суток после внутривенного введения клеток, проявляющаяся повышением температуры до 37,5 °С и гриппоподобным состоянием.
3. Учитывая результаты проведенных исследований, при правильном выполнении всех пунктов настоящей инструкции, риск возникновения осложнений чрезвычайно мал.

КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПОВТОРНОГО ВВЕДЕНИЯ ММСК ПАЦИЕНТАМ С ХОБЛ

Критериями эффективности лечения являются:

- улучшение общего состояния: уменьшение жалоб на одышку (на 1–2 балла по шкале MRC), общую слабость, выраженности кашля. Стабилизация сатурации в покое;
- снижение степени обструктивных нарушений (до 12 % от должных значений);
- повышение толерантности к физической нагрузке по данным теста с 6-минутной ходьбой (увеличение пройденной дистанции в метрах на 10–40 % от исходного уровня) при отсутствии эпизодов десатурации;
- снижение активности воспалительного процесса (улучшение общего состояния, уменьшение уровня СРБ);
- повышение интегральных показателей качества жизни (психического и физического здоровья) по опроснику SF-36.