

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель Министра

Ю.Л.Горбич

2024 г.

Регистрационный №137-1223

**МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПОЛИПОЗНОЙ
ДЕГЕНЕРАЦИЕЙ СИНУСА С ПРИМЕНЕНИЕМ
БИМЕДИЦИНСКОГО КЛЕТОЧНОГО ПРОДУКТА НА
ОСНОВЕ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК
ОБОНЯТЕЛЬНОЙ ВЫСТИЛКИ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ: государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр
оториноларингологии»; государственное научное учреждение
«Институт биофизики и клеточной инженерии Национальной
академии наук Беларуси»

АВТОРЫ: д.м.н., профессор Еременко Ю.Е., к.б.н., доц. Антоневиц
Н.Г., Ниделько А.А., Гурбо В.Э., к.м.н., доц. Чекан В.Л., к.м.н., доц.
Шулепова Э.А., Шестакова Е.В., к.м.н., доц. Гончаров А.Е.

Минск, 2024

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

CD – кластер дифференцировки

HLA – человеческий лейкоцитарный антиген

БМКП – биомедицинский клеточный продукт на основе аутологичных или аллогенных мезенхимальных стволовых клеток обонятельной выстилки с улучшенными иммуносупрессивными и противовоспалительными свойствами

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

МКБ-10 – международная классификация болезней 10-го пересмотра

ОВ – обонятельная выстилка

ОРИ – острая респираторная инфекция

ПДС – полипозная дегенерация синуса

В настоящей инструкции по применению (далее – инструкция) изложен метод лечения ПДС с использованием БМКП, который может быть использован в комплексе медицинских услуг, направленных на лечение пациентов с ПДС (код по МКБ-10: J33.1).

Метод применяется по решению консилиума врачей в случае клинической неэффективности лечения ПДС в соответствии с клиническим протоколом «Диагностика и лечение пациентов с оториноларингологическими заболеваниями (взрослое население)», утвержденному постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 01.06.2017 г. №49.

Инструкция предназначена для врачей-оториноларингологов, иных врачей-специалистов, оказывающих медицинскую помощь пациентам с ПДС в амбулаторных и (или) стационарных условиях, и (или) в отделениях дневного пребывания.

1 Показания к применению

1. Код заболевания по МКБ-10 J33.1.
2. Возраст пациентов старше 18 лет.

2 Противопоказания к применению

1. Беременность и кормление грудью.
2. Любые заболевания, при которых пациент не способен полноценно сотрудничать с лечащим врачом, соблюдать его предписания.
3. Положительные тесты на ВИЧ, гепатит В или гепатит С, сифилис.
4. Наличие ОРИ в день введения БМКП.
5. Противопоказания, соответствующие таковым для применения изделий медицинского назначения и лекарственных

средств, необходимых для реализации метода, изложенного в инструкции.

6. Онкологические заболевания.

3 Перечень необходимых изделий медицинского назначения, медицинской техники, лекарственных средств и БМКП

3.1 Изделия медицинского назначения, медицинская техника и лекарственные средства, необходимые для выполнения биопсии слизистой оболочки средних носовых ходов: микрощипцы ушные полипные, прямые (по Гартману), диаметр рабочей части 3 мм; носовое зеркало, многоразовое; перевязочный материал (вата медицинская, марлевые турунды шириной 1 см и длиной 10 см); раствор лидокаина 10%; сосудосуживающие капли (раствор нафазолина 0,1% или ксилометазолина 0,1%, или оксиметазолина 0,1%), жесткий торцевой эндоскоп (0°), стерильная пробирка с 5 мл транспортной среды (раствор DPBS с антибиотиком (гентамицин 100 мкг/мл) и антимикотиком (амфотерицин В 10 мкг/мл)), стерильная пробирка, шприц инъекционный объемом 1 мл.

3.2 БМКП, внесенный в Государственный реестр БМКП Республики Беларусь или другой БМКП, соответствующий следующим требованиям:

количество клеток: не менее 5×10^6 ;

количество жизнеспособных клеток: не менее 90%;

подлинность (иммунофенотипическая характеристика клеток): экспрессия CD90 ($\geq 90\%$); CD105 ($\geq 90\%$); CD73 ($\geq 90\%$); CD45 ($\leq 3\%$); CD31 ($\leq 3\%$); HLA-DR ($\leq 3\%$);

иммунобиологические свойства (улучшенные иммуносупрессивные и противовоспалительные свойства): экспрессия одной или двух коингибиторных молекул CD273 и CD274

выше в сравнении с мезенхимальными стволовыми клетками ОВ, непраймированными фактором некроза опухоли- α (ФНО- α);

стерильность: отсутствие контаминации микробами и дрожжеподобными грибами.

4 Взятие, хранение и транспортировка биоматериала

На первом этапе подготовки к лечению ПДС с использованием БМКП подается заявка организации-изготовителю на производство БМКП (Приложение 1).

В случае введения аутологичных мезенхимальных стволовых клеток ОВ пациент за 1–1,5 месяца до планируемого введения БМКП приглашается в медицинский кабинет для взятия биологического материала (образец ткани ОВ слизистой оболочки носа из области средней носовой раковины). Взятие образца ткани ОВ пациента проводят под местной аппликационной анестезией раствором лидокаина 10% или общей анестезией после анемизации слизистой оболочки полости носа сосудосуживающими каплями (раствор нафазолина 0,1% или ксилометазолина 0,1%, или оксиметазолина 0,1%), размер биоптатов от 5 до 20 мм³. Биоптат помещают в стерильную пробирку с 5 мл транспортной среды (раствор DPBS с антибиотиком (гентамицин 100 мкг/мл) и антимикотиком (амфотерицин В 10 мкг/мл)), которую предоставляет изготовитель. Пробирка с биологическим материалом транспортируется изготовителем для производства БМКП в течение 12 часов с момента взятия при температуре +4... +8 °С.

5 Транспортировка и хранение БМКП

5.1 БМКП транспортируется изготовителем в медицинское учреждение для проведения процедуры и хранится в защищенном от влаги и света месте при температуре +4... +25 °С не более 12 ч со

времени изготовления. Замораживание БМКП не допускается. Изготовитель уведомляет медицинскую организацию о готовности БМКП за 1 неделю до планируемого введения с целью подготовки пациента для планового введения.

5.2 К каждой единице БМКП прилагается одна инструкция по применению и аналитический паспорт, содержащий информацию о соответствии предъявляемым требованиям по количеству содержащихся клеток, количеству жизнеспособных клеток, показателям подлинности, иммунобиологическим свойствам (улучшенные иммуносупрессивные и противовоспалительные свойства) и стерильности.

6 Технология использования метода

Введение БМКП осуществляется во время операции (эндоскопической полисинусотомии) или в срок до 6 месяцев после нее в амбулаторных и (или) стационарных условиях, и (или) в отделении дневного пребывания.

6.1 Проведение кожного теста

При первом применении БМКП для предотвращения возможных аллергических реакций немедленного типа проводят кожный тест. Пробирку с БМКП переворачивают несколько раз для равномерного распределения суспензии клеток и обрабатывают крышку с помощью ваты, смоченной дезинфицирующим средством. После чего инсулиновым стерильным шприцем однократного применения объемом 1 мл отбирают 0,1 мл БМКП и вводят подкожно в область медиальной поверхности предплечья. Наблюдают за состоянием пациента в течение не менее 30 минут. При отсутствии системных и местных реакций проводят дальнейшее введение БМКП. При наличии системных и местных аллергических реакций пациенту

оказывают необходимую медицинскую помощь, дальнейшее проведение лечения прекращают.

6.2 Введение БМКП

Пробирку с БМКП переворачивают несколько раз для равномерного распределения суспензии клеток и обрабатывают крышку с помощью ваты, смоченной дезинфицирующим средством. После чего оставшуюся суспензию БМКП в пробирке отбирают стерильным шприцем однократного применения объёмом 1 мл для введения пациенту.

Введение БМКП осуществляется под местной аппликационной анестезией раствором лидокаина 10% или общей анестезией после анемизации слизистой оболочки полости носа сосудосуживающими каплями (раствор нафазолина 0,1% или ксилометазолина 0,1%, или оксиметазолина 0,1%) под контролем эндоскопа. По две единичные дозы БМКП (1 ед доза – не менее 5 млн клеток) вводят в каждую половину носа: сначала обкалывают с одной стороны слизистую оболочку полости носа (область средних носовых раковин, латеральная стенка полости носа, верхние отделы перегородки носа, верхний отдел нижних носовых раковин) по периметру всей площади вышеуказанного участка, затем таким же образом другую сторону.

После введения БМКП пациент находится под наблюдением медперсонала в амбулаторных условиях и (или) в отделении дневного пребывания не менее 2 часов; в случае введения БМКП во время операции (в стационарных условиях) – не менее 1 суток.

6.3 Контроль эффективности

Контроль эффективности проводимого лечения осуществляют в через 3-6 месяцев и через 1 год после введения БМКП.

Критериями эффективности лечения являются:

1. субъективная оценка улучшения состояния пациента по ринологическим симптомам (улучшение носового дыхания, улучшение обоняния, снижение количества отделяемого из полости носа, носоглотки);

2. улучшение состояния полости носа суммарно по данным эндоскопического исследования по шкале Лунд-Кеннеди (таблица)

Таблица – Шкала Лунд-Кеннеди для оценки состояния полости носа по данным эндоскопического исследования

Признак	0 баллов	1 балл	2 балла
Полипы	Отсутствуют	В пределах среднего носового хода	В полости носа
Отек слизистой оболочки	Отсутствует	Незначительный /умеренный	Полипозно изменена
Выделения из носа	Отсутствуют	Слизистые	Густые и/или слизисто-гнойные

При количестве баллов от 0 до 6 – метод лечения ПДС с использованием БМКП оценивать как эффективный.

При баллах от 7 до 12 – метод лечения ПДС с использованием БМКП оценивать как неэффективный;

3. снижение значения удельного веса лимфоцитов или сохранение их минимального значения по данным риноцитограммы по сравнению с удельным весом лимфоцитов до использования БМКП.

Эффективность лечения ПДС с использованием БМКП считать как хорошую при наличии у пациента трех критериев,

удовлетворительную – двух критериев. При наличии только одного критерия эффективности лечение ПДС с использованием БМКП можно оценивать как малоэффективное.

В случае клинической эффективности лечения ПДС при первичном использовании БМКП рекомендовано проведение однократного повторного лечения БМКП при проведении эндоскопической полисинусотомии или в срок до 6 месяцев после эндоскопической полисинусотомии.

В случае клинической неэффективности применения БМКП продолжают лечение в соответствии с клиническим протоколом «Диагностика и лечение пациентов с оториноларингологическими заболеваниями (взрослое население)», утвержденному постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 01.06.2017 г. №49.

7 Перечень возможных ошибки или осложнений при выполнении метода и пути их устранения:

После введения БМКП в течение 1–3 суток допускаются отечность, изменение цвета в месте введения БМКП, субфебрилитет. Лечение не требуется.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Кому: учреждение-изготовитель

Адрес:

От кого: мед. учреждение –заказчик

Адрес:

ЗАЯВКА

на изготовление БМКП «Клетки мезенхимальные стволовые с улучшенными иммуносупрессивными и противовоспалительными свойствами»

ТУ ВУ _____

с целью клеточной терапии

в рамках отдельного заказа (договор) № _____ от «____» 20 ____ г.

Количество терапевтических доз:

Сведения о пациенте:	
Идентификационный номер пациента:	
Диагноз:	
Вид трансплантации (аутологичная/аллогенная):	
Результаты обследования на:	
наличие маркеров инфицирования вирусом иммунодефицита (антиген ВИЧ-1, анти-ВИЧ 1,2)	отрицательное
наличие маркера вируса гепатита В (антиген HBsAg)	отрицательное
наличие маркера вируса гепатита С (анти-ВГС);	отрицательное
наличие серологических маркеров сифилиса	отрицательное

Должностное лицо _____

Подпись

Лечащий врач _____

Подпись

« ____ » _____ 20 ____ г.