

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель Министра

Ю.Л.Горбич

« 13 » 12 2024 г.

Регистрационный № 055-0624



**МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПОСТКОВИДНЫМ
СИНДРОМОМ, ВКЛЮЧАЮЩИМ ДИССОМНИЧЕСКИЕ
НАРУШЕНИЯ, С ПРИМЕНЕНИЕМ БИОМЕДИЦИНСКОГО
КЛЕТОЧНОГО ПРОДУКТА НА ОСНОВЕ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ
СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ОБОНЯТЕЛЬНОЙ ВЫСТИЛКИ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ: государственное учреждение «Республиканский клинический медицинский центр» Управления делами Президента Республики Беларусь», государственное научное учреждение «Институт биофизики и клеточной инженерии Национальной академии наук Беларуси»

АВТОРЫ: д-р. мед. наук, проф. Абельская И.С., д-р. мед. наук, проф. Смычек В.Б., канд. мед. наук Малков А.Б., Комкова Р.А., канд. биол. наук, доц. Антоневиц Н.Г., Гурбо В.Э., канд. мед. наук, доц. Гончаров А.Е.

Минск, 2024

УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

CD – кластер дифференцировки (cluster of differentiation)

БМКП – биомедицинский клеточный продукт на основе аутологичных мезенхимальных стволовых клеток обонятельной выстилки

МКБ-10 – международная классификация болезней 10-го пересмотра

ОРИ – острая респираторная инфекция

ФБР – фосфатный буферный раствор

В настоящей инструкции по применению (далее – инструкция) изложен метод лечения постковидного синдрома, включающего диссомнические нарушения (код по МКБ-10 – U09.9), с использованием БМКП, который может быть использован в комплексе медицинских услуг, направленных на лечение пациентов с диагнозом U09.9 (код по МКБ-10). Метод применяется по решению консилиума врачей.

Инструкция предназначена для врачей-неврологов, иных врачей-специалистов, оказывающих медицинскую помощь пациентам с постковидным синдромом, включающим диссомнические нарушения, в амбулаторных, и (или) стационарных условиях, и (или) в отделениях дневного пребывания.

1 Показания к применению

Пациенты старше 18 лет, страдающие постковидным синдромом, включающим диссомнические нарушения (код по МКБ-10 – U09.9)

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 планируемого введения БМКП.
5. Наличие онкологических заболеваний в анамнезе.

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 (Дульбекко ФБР, не содержащий ионов кальция и магния, с антибиотиком (гентамицин 100 мкг/мл) и антимикотиком (амфотерицин В 10 мкг/мл), стерильная пробирка вместимостью 20–30 мл, шприц инъекционный вместимостью 1 мл.

3.2 Изделия медицинского назначения и медицинская техника, необходимые для выполнения внутривенного капельного введения БМКП: шприц стерильный инсулиновый однократного применения вместимостью 1 мл с иглой, шприц стерильный вместимостью 10 мл с иглой однократного применения, катетер внутривенный 22G с инъекционным портом, трансфузионно-инфузионная УМС-1-1 однократного применения с иглой 0,8×40, 100 мл 0,9 % раствора хлорида натрия (полимерный контейнер), лейкопластырь медицинский, вата медицинская гигроскопическая (стерильная), дезинфицирующий раствор, средства индивидуальной защиты.

3.3 Оборудование для проведения полисомнографического исследования – полисомнографическая система SOMNOlab 2 (Lowenstein-Weinmann, Германия) или аналог.

3.4. Шкалы и опросники для оценки клинического состояния пациента: индекс выраженности инсомнии, Питтсбургский опросник оценки качества сна, шкала сонливости Epworth, шкала Шихана, шкала Бека, опросник САН, тест на раздражительность по Раймонду Новако.

3.4 БМКП, внесенный в Государственный реестр БМКП Республики Беларусь (БМКП «Клетки стволовые мезенхимальные» ТУ

ВУ 100217351.004-2014 изм. №1, № БМКП-7.103082/2012), или другой БМКП, соответствующий следующим требованиям:

концентрация мезенхимальных стволовых клеток: не менее 1 млн в 1 мл транспортируемой жидкости;

количество жизнеспособных клеток: не менее 90%;

подлинность: экспрессия CD90 не менее 90%, CD105 – не менее 90%, CD45 – менее 3%, CD31 – менее 3%;

стерильность: отсутствие контаминации микробами и дрожжеподобными грибами.

4 Взятие, хранение и транспортировка биоматериала

На первом этапе подготовки к лечению постковидного синдрома, включающего диссомнические нарушения, проводится первичный общеклинический осмотр, включающий в себя: сбор жалоб и анамнеза заболевания, тестирование пациента с использованием шкал и опросников (см. пункт 3.4.) для оценки клинического состояния пациента с целью верификации симптомов заболевания до терапии БМКП и динамического наблюдения для дальнейшего определения эффективности лечения. Проведение общего анализа крови и биохимического анализа крови с целью верификации заболеваний, влияющих на клиническое состояние пациента.

Далее подается заявка организации-изготовителю на производство БМКП (Приложение 1). За 1–1,5 месяца до планируемого введения БМКП пациент приглашается в медицинский кабинет для взятия биологического материала (образец ткани обонятельной выстилки слизистой оболочки из области средней носовой раковины). Взятие образца ткани обонятельной выстилки 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 Дульбекко ФБР, не содержащего ионов кальция и магния, с антибиотиком (гентамицин 100 мкг/мл) и антимикотиком (амфотерицин В 10 мкг/мл). Пробирку с биологическим материалом транспортируют изготовителю для производства БМКП в течение 12 часов со времени взятия при температуре +4... +8 °С.

5 Транспортировка и хранение БМКП

5.1 БМКП транспортируется в медицинское учреждение для проведения процедуры и хранится в защищенном от влаги и света месте. Срок годности БМКП со времени изготовления составляет не более 12 ч при температуре +5... +10 °С, не более 4 ч – при температуре +10... +30 °С. Замораживание БМКП не допускается.

5.2 К каждой единице БМКП прилагается одна инструкция по применению и аналитический паспорт, содержащий информацию о соответствии предъявляемым требованиям по количеству содержащихся мезенхимальных стволовых клеток, показателям подлинности, жизнеспособности и стерильности.

6. Технология использования метода

Введение БМКП осуществляется 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 вместимостью 1 мл отбирают 0,1 мл БМКП и вводят подкожно в область медиальной поверхности предплечья. Наблюдают за состоянием пациента в течение 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

Пациенту устанавливают катетер. Пробирку с БМКП переворачивают несколько раз для равномерного распределения суспензии клеток и обрабатывают крышку ватой, смоченной дезинфицирующим средством. После чего оставшуюся в пробирке суспензию БМКП отбирают стерильным шприцем вместимостью 10 мл и переносят в полимерный контейнер, содержащий 100 мл 0,9 % раствора хлорида натрия, тщательно перемешивают. При оседании клеток во время введения (образование опалесцирующей зоны внизу контейнера) дополнительно перемешивают содержимое контейнера. БМКП вводят однократно внутривенно с соблюдением правил асептики и антисептики в дозе из расчета не менее $1,0 \times 10^6$ МСК ОВ на кг массы тела пациента. Введение проводят через внутрисосудистый катетер 22G с использованием трансфузионно-инфузионной УМС-1-1 со скоростью инфузии 60 мл/ч. После введения БМКП пациент должен находиться под наблюдением медперсонала не менее 3-х часов. При отсутствии жалоб повторный общеклинический осмотр проводится через 3-е суток.

6.3 Контроль эффективности

Контроль эффективности проводимого лечения осуществляют через 2–3 месяца.

Критериями эффективности лечения являются:

1. улучшение клинического состояния пациента согласно опросникам:

индекс выраженности инсомнии: снижение в среднем на 1 и более баллов до и после введения БМКП считать эффективным;

Питтсбургский опросник оценки качества сна: время отхода ко сну на 1 час ранее и/или приближение к оптимальному времени (23.00), уменьшение времени засыпания на 10 мин от изначального уровня, сдвиг времени пробуждения более чем на 30 мин в сторону увеличения, увеличение времени сна на 1 час и более, уменьшение приема снотворных препаратов на 2 раз/неделю, снижение частоты пробуждений более чем 1 раз/ночь считать эффективным;

шкала сонливости Epworth: уменьшение степени сонливости в 2 раза считать эффективным;

шкала Шихана: снижение уровня тревоги на 30% и более считать эффективным;

шкала Бека: снижение уровня депрессии на 30% и более считать эффективным;

опросник САН: динамика улучшения настроения и активности более чем на 20 баллов считать эффективным;

тест на раздражительность по Раймонду Новако: снижение раздражительности более 20% считать эффективным.

2. Полисомнографическое исследование:

2.1 улучшение показателей архитектуры сна в сравнении с показателями до лечения с использованием БМКП (при наличии изначальных патологических показателей): увеличение REM сна на 20%, уменьшение количества микропробуждений на 30% и более; уменьшение латентности засыпания на 30% и более, увеличение общего времени сна на 30 мин и более считать эффективным;

2.2 улучшение показателей дыхательных нарушений в сравнении с показателями до лечения с использованием БМКП (при наличии изначальных патологических показателей): уменьшение количества респираторных событий (индекса апноэ/гипопноэ) на 20% считать эффективным;

2.3 улучшение показателей сердечной деятельности в сравнении с показателями до лечения с использованием БМКП (при наличии изначальных патологических показателей): улучшение показателя вариабельности сердечного ритма на 10% и более считать эффективным.

Эффективность лечения постковидного синдрома, включающего диссомнические нарушения, оценивать положительно при сочетанном улучшении клинического состояния пациента согласно двум и более опросникам и улучшению показателей согласно полисомнографическому исследованию по одному и более показателю.

В случае эффективности проведенного лечения постковидного синдрома, включающего диссомнические нарушения, с использованием БМКП повторяют курс лечения через 6 месяцев.

В случае неэффективности метода – прекращают его использование.

7 Перечень возможных осложнений или ошибок при выполнении и пути их устранения

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

Осложнения, связанные с катетеризацией периферической вены и нарушением правил асептики при введении БМКП (гематома, инфильтрация, флебит и тромбоз вены, септицемия, сепсис), подлежат лечению в соответствии с клиническими протоколами, утвержденными Министерством здравоохранения Республики Беларусь.

Кому: учреждение-изготовитель

Адрес:

От кого: мед. учреждение – заказчик

Адрес:

ЗАЯВКА

на изготовление БМКП «Клетки мезенхимальные стволовые»

ТУ ВУ _____

с целью клеточной терапии

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

Количество терапевтических доз:

Сведения о пациенте:	
Идентификационный номер пациента:	
Диагноз:	
Масса тела пациента:	
Требуемое количество МСК:	
Результаты исследования 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.