

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель Министра

Е.Н. Кроткова

2024 г.

Регистрационный № 110-1123



МЕТОД КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ
ПАЦИЕНТОВ С ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ
ЛЕГКИХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОРОТКИХ РЕЖИМОВ
ХИМИОТЕРАПИИ И БИМЕДИЦИНСКОГО КЛЕТОЧНОГО
ПРОДУКТА НА ОСНОВЕ АУТОЛОГИЧНЫХ
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, гематологии и иммунологии»

АВТОРЫ: Солодовникова В.В., к.б.н., доцент Исайкина Я.И., член-корреспондент НАН Беларуси, д.м.н., профессор Гуревич Г.Л., Ветушко Д.А., к.м.н., доцент Яцкевич Н.В., к.м.н., доцент Глинская Т.Н., Будник О.А., Кудлач Н.И., д.м.н., профессор Скрыгина Е.М.

Минск, 2024

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель Министра

_____ Е.Н. Кроткова

_____ 2024 г.

Регистрационный № 110-1123

МЕТОД КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ
ПАЦИЕНТОВ С ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ
ЛЕГКИХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОРОТКИХ РЕЖИМОВ
ХИМИОТЕРАПИИ И БИОМЕДИЦИНСКОГО КЛЕТОЧНОГО
ПРОДУКТА НА ОСНОВЕ АУТОЛОГИЧНЫХ
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, гематологии и иммунологии»

АВТОРЫ: Солодовникова В.В., к.б.н., доцент Исайкина Я.И., член-корреспондент НАН Беларуси, д.м.н., профессор Гуревич Г.Л., Ветушко Д.А., к.м.н., доцент Яцкевич Н.В., к.м.н., доцент Глинская Т.Н., Будник О.А., Кудлач Н.И., д.м.н., профессор Скрыгина Е.М.

Минск, 2024

В настоящей инструкции по применению (далее – инструкция) изложен метод комбинированного лечения пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких, который может быть использован в комплексе медицинских услуг, направленных на лечение пациентов с туберкулезом. Метод комбинированного лечения сочетает одновременное проведение короткого курса химиотерапии противотуберкулезными лекарственными препаратами (ПТЛП) и введение биомедицинского клеточного продукта (БМКП) на основе аутологичных мезенхимальных стромальных клеток (МСК).

Инструкция предназначена для врачей-фтизиатров и иных врачей-специалистов организаций здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь пациентам с лекарственно-устойчивым туберкулезом в стационарных условиях.

1. Показания к применению

Туберкулез легких (A15.0) с устойчивостью как минимум к рифампицину.

Возраст пациента от 18 до 65 лет.

2. Противопоказания к применению

Беременность или лактация.

Тяжелые острые и хронические сопутствующие заболевания.

Аутоиммунные и аллергические заболевания в фазе обострения.

Удлинение интервала QT, скорректированный по частоте сердечных сокращений (QT с поправкой по формуле Фредерика), ≥ 500 мс.

Туберкулез нервной системы.

Милиарный туберкулез.

Туберкулез костей и суставов.

Применение ПТЛП входящих в короткие режимы лечения в течение одного месяца в анамнезе.

3. Перечень необходимых медицинских изделий:

Иглы для костномозговой пункции.

Вакутайнеры по 10 мл с сухим гепарином.

Катетер (G16-18).

БМКП «Клетки мезенхимальные стволовые костного мозга человека» ТУ ВУ 600395123.001-2014 или аналогичный по характеристикам биомедицинский клеточный продукт.

4. Технология применения метода

Пациенту с бактериологически подтвержденным диагнозом ЛУ-ТБ (после выполнения быстрых молекулярно-генетических тестов – GeneXpert и/или LPA, позволяющих определить модель лекарственной чувствительности к изониазиду, рифампицину и фторхинолонам), назначают следующие короткие режимы лечения, с учетом модели лекарственной чувствительности. Назначение схем лечения проводит Республиканский консилиум по множественно лекарственно-устойчивым формам туберкулеза (приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 15.03.2012 № 286).

При наличии устойчивости к рифампицину и подтвержденной чувствительности к фторхинолонам назначается следующая схема лечения на 9 месяцев: бедаквилин, левофлоксацин, линезолид, клоfazимин, циклосерин.

При наличии устойчивости к рифампицину и неизвестной устойчивости к фторхинолонам назначается следующая схема лечения на 6 месяцев: бедаквилин, линезолид, претоманид, моксифлоксацин.

При наличии устойчивости к рифампицину и подтвержденной устойчивости к фторхинолонам назначается следующая схема лечения на 6 месяцев: бедаквилин, линезолид, претоманид, клоfazимин.

При наличии устойчивости к рифампицину и подтвержденной устойчивости к фторхинолонам, при ограниченном туберкулезном процессе без распада, назначается следующая схема лечения на 6 месяцев: бедаквилин, линезолид, претоманид.

Прием ПТЛП осуществляется ежедневно 7 раз в неделю под контролем медицинского персонала.

На первой неделе приема ПТЛП пациенту проводится пункция костного мозга по стандартной процедуре (Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 13.02.2023 № 31 «Об утверждении клинических протоколов») с целью получения БМКП, технологическая процедура получения готового к введению БМКП занимает 4-8 недель.

Для применения используют БМКП «Клетки мезенхимальные стволовые костного мозга человека ТУ ВУ 600395123.001-2014» или аналогичный БМКП, полученный согласно утвержденным организациями здравоохранения ТУ по его производству и отвечающий следующим органолептическим, цитологическим параметрам и показателям микробиологической чистоты (Таблица 1).

Таблица 1 – Надлежащие характеристики БМКП «Клетки мезенхимальные стволовые костного мозга человека ТУ ВУ 600395123.001-2014» или аналога.

Наименование показателя	Характеристика и норма
Внешний вид	Однородная суспензия беловатого цвета без посторонних включений
Количество клеток, клеток/мл, не менее	1×10^6
Количество жизнеспособных клеток, %, не менее	90
Подлинность клеток (иммунофенотип клеток)	CD90+, CD 105+, CD73+ >90% CD 34, CD 45, CD14 < 2%
Стерильность	Стерильно

Введение БМКП. Время от снятия БМКП с флаконов до внутривенного введения пациенту с ЛУ-ТБ составляет не более 2 часов. Проведение инфузии БМКП осуществляется в организациях здравоохранения в порядке, установленном актами законодательства Республики Беларусь. Доза БМКП составляет $0,55 - 2,2 \times 10^6$ /кг. БМКП вводят внутривенно капельно в течение 10 минут. После инфузии БМКП проводят мониторинг общего состояния пациента в условиях отделения интенсивной терапии и реанимации не менее 2-х часов. При отсутствии признаков ухудшения общего состояния и развития нежелательных реакций после введения БМКП, пациента переводят в туберкулезное отделение.

После завершения курса противотуберкулезного лечения проводится мониторинг мокроты раз в 6 месяцев на протяжении 2-х лет, согласно действующему приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 7 декабря 2021 г. № 1542 «О диспансерном наблюдении пациентов противотуберкулезных организаций здравоохранения».

5. Перечень возможных осложнений и ошибок при выполнении и пути их устранения

Этапы проведения	Осложнения и ошибки при выполнении	Пути устранения
Подбор пациентов для проведения терапии МСК	Терапия пациентов с противопоказаниями, перечисленными в п. 2	Соблюдение правил подбора пациентов, установленных настоящей инструкцией
Пункция костного мозга	Аллергическая реакция на местный анестетик (лидокаин, новокаин) во время пункции костного мозга	Коррекция осложнений проводится в соответствии с действующими клиническими протоколами
	Нарушение правил пункции	Соблюдать установленные инструкции
	Нестерильные пробирки для костного мозга. Использование неподходящего антикоагулянта	В качестве антикоагулянта допускается использование только гепарина
	Нарушение сроков хранения биоматериала	Срок хранения костного мозга не более 5 ч
Подготовка БМКП на основе аутологичных МСК и контроль их качества	Контаминация микроорганизмами	Соблюдения правил асептической работы с культурами клеток
Введение аутологичных МСК	Трансфузионная реакция в течение первых суток после внутривенного введения клеток, проявляющаяся повышением температуры до 37,5°C и гриппоподобным состоянием	Коррекция осложнений проводится в соответствии с действующими клиническими протоколами