

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель Министра

Ю.Л.Горбич

2024 г.



Регистрационный № 153-1223

**МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ С
ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БИМЕДИЦИНСКОГО КЛЕТОЧНОГО
ПРОДУКТА НА ОСНОВЕ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ
КЛЕТОК, СПОСОБНЫХ К ДИФФЕРЕНЦИРОВКЕ В
ЭНДОМЕТРИАЛЬНО-ДЕЦИДУАЛЬНОМ НАПРАВЛЕНИИ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет»,
государственное научное учреждение «Институт биофизики и клеточной
инженерии НАН Беларуси»

АВТОРЫ: д-р. мед. наук, проф. Михалевич С.И., канд. биол. наук, доц.
Полешко А.Г., Креер С.А.

Минск, 2024

В настоящей инструкции по применению (далее – инструкция) изложен метод лечения невынашивания беременности с применением биомедицинского клеточного продукта (БМКП), изготовленного по ТУ ВУ 100217351.027-2024, или аналога, состоящего из аутологичных клеток стволовых мезенхимальных человека, способных к дифференцировке в эндометриально-децидуальном направлении (эд-МСК). Метод может быть использован в комплексе медицинских услуг, направленных на лечение невынашивания беременности, обусловленного гипоплазией эндометрия, внутриматочными синехиями, которые в последующем приводят к бесплодию. Метод предназначен для врачей-акушеров-гинекологов, оказывающих специализированную акушерско-гинекологическую помощь на III и IV технологических уровнях в амбулаторных или стационарных условиях.

1 Показания к применению

Клинический диагноз по Международной классификации болезней матки (МКБ - 10): невынашивание беременности (N96), обусловленное гипоплазией эндометрия, внутриматочными синехиями (N85.6), которые в дальнейшем приводят к бесплодию (N97).

Клиническая классификация: течение процесса – хроническое.

2 Противопоказания к применению:

2.1 невынашивание беременности, не ассоциированное с тонким эндометрием;

2.2 гипер- или гипогонадотропная недостаточность функции яичников;

2.3 гиперандрогенемия любого происхождения;

2.4 пациенты с врожденными аномалиями половых органов: агенезия и аплазия матки (Q 51.0), двурогая матка (Q51.3), однорогая матка (Q51.4), врожденный свищ между маткой и пищеварительным и мочевым трактами (Q 51.7), другие врожденные аномалии тела и шейки матки (Q 51.8), врожденная аномалия тела и шейки матки неуточненная (Q 51.9);

2.5 наличие острых или хронических в стадии обострения инфекционных и неинфекционных заболеваний;

2.6 наличие аутоиммунных заболеваний;

2.7 наличие аллергических реакций в стадии обострения, установленная гиперчувствительность к любому компоненту исследуемых БМКП и носителей;

2.8 постоянная терапия цитостатиками, гормонами;

2.9 наличие в анамнезе злокачественных и/или доброкачественных опухолей;

2.10 психические расстройства и расстройства поведения, наркотическая и/или алкогольная зависимость.

3 Перечень необходимых изделий медицинского назначения, медицинской техники, лекарственных средств, биомедицинских клеточных продуктов и др.:

3.1 ультразвунографический аппарат для выполнения стандартного исследования органов малого таза;

3.2 комплект хирургического инструментария, необходимого для выполнения операций для эксплантации эндометрия, гистероскопии, гистерорезектоскопии;

3.3 стерильная пробирка типа Фалькон объемом 50 мл с герметично завинчивающейся крышкой, содержащая 30 мл питательной среды α -MEM с антибиотиками: пенициллин (1500 Ед), стрептомицин (1,5 гр);

3.4 БМКП, изготовленный по ТУ ВУ 100217351.027-2024, или аналог, контрольные показатели которого должны соответствовать следующим характеристикам и нормам: внешний вид – однородная, опалесцирующая жидкость белого цвета, допускается желтоватый оттенок (взвесь клеток в растворе натрия хлорида 0,9% для инъекций); морфология клеток – клетки во взвеси округлой формы, при переносе в культуральный пластиковый флакон адгезируются к его нижней поверхности, образуя монослой из фибробластоподобных клеток веретеновидной или/и полигональной формы без признаков цитодеструкции; жизнеспособность клеток – не менее 85%; фенотип клеток – CD44 ($\geq 80\%$); CD73 ($\geq 90\%$); CD90 ($\geq 90\%$); CD105 ($\geq 90\%$); SUSD2 ($\geq 30\%$); CD146 ($\geq 30\%$); CD34 ($\leq 5\%$); CD45 ($\leq 3\%$); отсутствие контаминации БМКП бактериями, грибами; количество клеток – не менее 20×10^6 ;

3.5 термоизолирующий транспортный контейнер, поддерживающий температуру $+37\text{ }^\circ\text{C}$ и позволяющий транспортировать пробирку типа Фалькон объемом 50 мл;

3.6 инсулиновый шприц объемом 0,3 мл, содержащий БМКП для проведения кожного теста;

3.7 антисептики для обработки рук врача (септоцид Р или иные), наружных половых органов пациента (хлоргексидин, повидон-йод или иные), антибиотики для профилактики воспалительных реакций,

вызванных процедурой введения БМКП пациенту (цефазолин, азитромицин или иные);

3.8 катетеры Фолея двухходовые СН 8-10;

3.9 шприцы объемом 2 и 5 мл;

3.10 зажим для пуповины новорожденного.

4 Описание технологии использования метода

Метод, изложенный в настоящей инструкции, состоит из нескольких последовательных этапов.

4.1 Подготовка пациента к лечению

На данном этапе проводится хирургическое вмешательство по эксплантации эндометрия методом аспирационной биопсии в соответствии с инструкцией по применению от 27.12.2011 № 100-1011 «Методика забора материала для исследования при аспирационной биопсии эндометрия» с целью получения из него БМКП по ТУ ВУ 100217351.027-2024. Эксплантация эндометрия пациента, проводится в условиях операционной с соблюдением правил асептики, объем эксплантата составляет не менее 1 см³. Доставка биоптата эндометрия изготовителю БМКП проводится в стерильной пробирке типа Фалькон объемом 50 мл с герметично завинчивающейся крышкой, содержащей 30 мл питательной среды α -МЕМ с антибиотиками: пенициллин (1500 Ед), стрептомицин (1,5 гр) в термоизолирующем транспортном контейнере, поддерживающим температуру +37 °С.

4.2 Изготовление и хранение БМКП

Через 30 дней и более после получения биологического материала изготовитель поставляет БМКП с аналитическим паспортом и инструкцией по применению исполнителю. Изготовитель БМКП уведомляет исполнителя о возможности его поставки за 7 дней до введения, дополнительно информируя о поставке в день введения за 2 часа до планируемого времени введения.

Справочно. При невозможности заказчиком принять и использовать БМКП, заказчик должен уведомить об этом производителя не позднее, чем за 2 часа до планируемого времени введения для возможности его хранения изготовителем в специальных температурных условиях в лаборатории до возникновения возможности использования БМКП.

4.3 Подготовка пациента к введению БМКП

Подготовка пациента осуществляется согласно клиническому протоколу от 19.02.2018 № 17 «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии».

За 1 сутки до введения БМКП выполняются все этапы гистероскопии/гистерорезектоскопии (ГС/ГРС) (в соответствии с Гистероскопия, гистерорезектоскопия : учебно-методическое пособие / Л. Ф. Можейко, И. А. Гузей. – Минск : БГМУ, 2017).

4.4 Введение БМКП

После передачи БМКП изготовителем заказчику допускается временное его хранение до введения и во время проведения кожного теста в защищенном от влаги и света месте при температуре от +5 °С до +10 °С не более 12 часов и при температуре от +10 °С до +30 °С – не более 4 часов с момента изготовления БМКП. Перед вскрытием содержимое пробирки следует перемешать переворачиванием. После вскрытия пробирки клетки должны быть использованы немедленно.

4.4.1 Перед первым введением БМКП для предотвращения возможных аллергических реакций проводят кожный тест, для чего инсулиновым шприцем объемом 0,3 мл, предварительно наполненным БМКП, вводят подкожно в область медиальной поверхности предплечья 0,1 мл БМКП и наблюдают 30 минут за состоянием пациента. Во время кожного теста БМКП сохраняется в стерильных условиях операционной в защищенном от влаги и света месте при температуре от +18 °С до +25 °С. Через 30 минут при отсутствии системных и местных реакций проводят введение БМКП.

4.4.2 В асептических условиях на гинекологическом кресле шейка матки фиксируется пулевыми щипцами в зеркалах, в полость матки вводится двухходовый катетер Фолея Ch 8-10, фиксируется в полости матки с помощью дилатации баллона, через катетер вводится на раневую поверхность матки БМКП. Пулевые щипцы извлекаются. Катетер в течение 24 часов фиксируется в полости матки, закрепленный зажимом для пуповины новорожденного на 2 см ниже наружного зева.

4.4.3 После введения БМКП пациент в течение 24 часов находится в горизонтальном положении. Термометрия проводится ежедневно. Через 24 часа после введения БМКП удаляется катетер и осуществляется взятие крови для выполнения общего ее анализа.

4.5 Оценка эффективности метода лечения невынашивания беременности с применением БМКП

Проводится определение состояния эндометрия и полости матки через 1, 2, 3, 6 месяцев после введения БМКП методом УЗИ органов малого таза (оценивается толщина, равномерность и структура эндометрия). Клеточная терапия считается эффективной в случае отсутствия гипоплазии эндометрия, минимизации спаечных процессов в матке и отсутствию синехий. В случае неэффективности единоразового использования метода лечения рекомендуется повторная ГС/ГРС с последующим введением БМКП.

5 Возможные осложнения или ошибки при выполнении и пути их устранения

5.1 Аллергическая реакция на повидон-йод. Руководствуются клиническими протоколами оказания медицинской помощи при возникновении анафилактических состояний «Экстренная медицинская помощь пациентам с анафилаксией», «Диагностика и лечение системной токсичности при применении местных анестетиков», утвержденными постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 50 от 01.06.2017.

5.2 Гипертермический синдром. Руководствуются клиническим протоколом «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии», утвержденным постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 17 от 19.02.2018.

Точное соблюдение всех пунктов, изложенных в инструкции, позволяет исключить осложнения и побочные эффекты, связанные с использованием метода.