

ПОСТАНОВЛЕНИЕ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
13 февраля 2023 г. № 31

Об утверждении клинических протоколов

На основании абзаца девятого части первой статьи 1 Закона Республики Беларусь от 18 июня 1993 г. № 2435-ХП «О здравоохранении», подпункта 8.3 пункта 8 и подпункта 9.1 пункта 9 Положения о Министерстве здравоохранения Республики Беларусь, утвержденного постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 28 октября 2011 г. № 1446, Министерство здравоохранения Республики Беларусь **ПОСТАНОВЛЯЕТ:**

1. Утвердить:
 - клинический протокол «Трансплантация почки (взрослое население)» (прилагается);
 - клинический протокол «Трансплантация сердца (взрослое население)» (прилагается);
 - клинический протокол «Трансплантация печени (взрослое и детское население)» (прилагается);
 - клинический протокол «Симультанная трансплантация поджелудочной железы и почки (взрослое население)» (прилагается);
 - клинический протокол «Трансплантация легких (взрослое население)» (прилагается);
 - клинический протокол «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (взрослое население)» (прилагается);
 - клинический протокол «Трансплантация донорских тканей при заболеваниях и повреждениях органа зрения (взрослое и детское население)» (прилагается).

2. Признать утратившими силу:
 - приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 5 января 2010 г. № 6 «Об утверждении некоторых клинических протоколов трансплантации органов и тканей человека»;
 - приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 28 декабря 2012 г. № 1540 «О внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 5 января 2010 г. № 6».

3. Настоящее постановление вступает в силу после его официального опубликования.

Министр

Д.Л.Пиневиц

СОГЛАСОВАНО

Брестский областной
исполнительный комитет

Витебский областной
исполнительный комитет

Гомельский областной
исполнительный комитет

Гродненский областной
исполнительный комитет

Могилевский областной
исполнительный комитет

Минский областной
исполнительный комитет

Приложение
к клиническому протоколу
«Симультанная трансплантация
поджелудочной железы и почки»

**Шкала оценки пригодности трансплантата поджелудочной железы
(P-PASS)***

№ п/п	Характеристики донора	1 балл	2 балла	3 балла
1	Возраст, годы	<30	30–40	>40
2	ИМТ (кг/м ²)	<20	20–25	>25
3	Длительность нахождения в отделении анестезиологии и реанимации, дни	<3	3–7	>7
4	Остановка сердечной деятельности, минуты	Нет	Да, <5	Да, >5
5	Натрий, ммоль/л	<155	155–160	>160
6	Амилаза, Ед/л или	<130	130–390	>390
7	Липаза, Ед/л	<160	160–480	>480
8	Норадреналин или	Нет	<0.05	>0.05
9	добутамин/допамин (мкг/кг/мин.)	Нет	<10	>10
10	Общее кол-во баллов	9	18	27

* Шкала P-PASS имеет прогностическую ценность для оценки пригодности поджелудочной железы на разных этапах алгоритма распределения. Сумма баллов 18 и более определяет большие риски неблагоприятных исходов.

УТВЕРЖДЕНО

Постановление
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
13.02.2023 № 31

**КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ
«Трансплантация легких (взрослое население)»**

**ГЛАВА 1
ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ**

1. Настоящий клинический протокол устанавливает общие требования к объему оказания медицинской помощи до, во время и после трансплантации легких пациентам в возрасте старше 18 лет с заболеваниями легких (шифры по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра – D86.0 Саркоидоз легких; E84 Кистозный фиброз; E88.0 Нарушения обмена белков плазмы, не классифицированные в других рубриках; I27.0 Первичная легочная гипертензия; J43 Эмфизема; J44 Другая хроническая обструктивная легочная болезнь; J47 Бронхоэктазия; J84 Другие интерстициальные легочные болезни; T86 Отмирание и отторжение пересаженных органов и тканей).

2. Требования настоящего клинического протокола являются обязательными для государственных организаций здравоохранения.

3. Для целей настоящего клинического протокола используются основные термины и их определения в значениях, установленных Законом Республики Беларусь «О здравоохранении», Законом Республики Беларусь от 4 марта 1997 г. № 28-З «О трансплантации органов и тканей человека».

4. Подготовка к трансплантации, выполнение хирургического вмешательства, последующие обследование и лечение в раннем и позднем послеоперационном периоде,

медицинское наблюдение в амбулаторных условиях (по вопросам, касающимся патологии трансплантатов и связанных с ними осложнений) осуществляется врачами-специалистами специализированных отделений трансплантации организаций здравоохранения.

ГЛАВА 2 ОБСЛЕДОВАНИЕ РЕЦИПИЕНТА И ДОНОРА

5. При включении реципиента в лист ожидания осуществляются следующие диагностические мероприятия: клиническое обследование; объективные методы исследования; функционально-инструментальные и лабораторные методы исследования; консультации врачей-специалистов по профилю сопутствующей патологии (врача-стоматолога-терапевта; врача-оториноларинголога; врача-акушера-гинеколога; врача-эндокринолога; врача-невролога; врача-нефролога; врача-фтизиатра; врача-онколога; врача-гематолога и иных); психосоциальный скрининг.

К клиническому обследованию относятся:

сбор анамнеза жизни и заболевания: основные жалобы (в том числе субъективная оценка пациентом функциональных возможностей дыхательной системы и зависимости от кислородотерапии); число госпитализаций по поводу обострений основного заболевания (более 3–4 раз в год);

анамнез: трансфузионный; аллергологический; семейный; наследственный; акушерский и гинекологический; перенесенные хирургические вмешательства; предшествующие трансплантации;

медицинский осмотр с оценкой состояния органов и систем, психосоциального статуса.

К объективным методам исследования относятся:

определение роста, массы тела, индекса массы тела, окружности грудной клетки на уровне мечевидного отростка (каждые 6 месяцев);

шестиминутный тест ходьбы; определение высоты правой и левой плевральных полостей – расстояния между верхней точкой тени купола диафрагмы и верхней точкой купола плевральной полости;

определение расстояния между правым и левым реберно-диафрагмальными углами.

К функционально-инструментальным исследованиям относятся:

спирометрия (каждые 3 месяца);

спироэргометрия (по медицинским показаниям);

пульсоксиметрия;

электрокардиография (далее – ЭКГ), холтеровское мониторирование ЭКГ (по медицинским показаниям);

фибробронхоскопия (1 раз в 12 месяцев или по медицинским показаниям);

мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки (далее – ОГК) с высоким разрешением (1 раз в 12 месяцев или по медицинским показаниям);

исследование диффузионной способности легких (по медицинским показаниям);

вентиляционно-перфузионное сканирование (по медицинским показаниям);

рентгенография ОГК в двух проекциях без масштабирования (1 раз в 6 месяцев или по медицинским показаниям); ультразвуковое исследование (далее – УЗИ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства (1 раз в 12 месяцев);

фиброгастродуоденоскопия (1 раз в 12 месяцев или по медицинским показаниям);

УЗИ щитовидной железы;

УЗИ сонных, позвоночных артерий, артерий и вен нижних конечностей (1 раз в 12 месяцев);

коронарография у лиц старше 45 лет (по медицинским показаниям);

биопсия легкого с гистологическим исследованием ткани (по медицинским показаниям);

электромиография (по медицинским показаниям);

денситометрия (по медицинским показаниям);

эхокардиография трансторакальная (чреспищеводная – по медицинским показаниям);
тонометрия правых отделов сердца (по медицинским показаниям).
К лабораторным исследованиям относятся:
исследование газового состава артериальной крови в покое при дыхании комнатным воздухом (1 раз в 3 месяца или по медицинским показаниям);
HLA-типирование с определением всех аллелей HLA-A, HLA-B, HLA-DR, исследование панели активных анти-HLA антител (1 раз в 3 месяца);
определение группы крови (по системе АВ0), резус-фактора, иммунных антител к антигенам эритроцитов;
общий анализ крови (далее – ОАК);
общий анализ мочи (далее – ОАМ);
скорость клубочковой фильтрации;
биохимический анализ крови (далее – БАК): общий белок, альбумин, общий билирубин, прямой билирубин, мочевины, креатинин, глюкоза, аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза, креатинкиназа, лактатдегидрогеназа, калий, натрий, кальций, хлор, С-реактивный белок (далее – СРБ);
дополнительные показатели БАК (по медицинским показаниям): α 1-антитрипсин, миоглобин, сывороточное железо, трансферрин, насыщение трансферрина, гаптоглобин, ферритин, глюкозотолерантный тест, гликированный гемоглобин, маркеры хронического алкоголизма: этилглюкоронид, карбогидрат – дефицитного трансферрина, фосфор, магний, иммунологические маркеры: иммуноглобулины (далее – Ig) класса G, A, M; система комплемента: C3, C4, C1q; кардиомаркеры: тропонин, креатинфосфокиназа-MB (активность и массовая концентрация);
исследования системы гемостаза;
первичный гемостаз (количество тромбоцитов, агрегация тромбоцитов, фактор Виллебранда);
вторичный гемостаз: активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время по Квику, международное нормализованное отношение, фибриноген (по Клаусу), тромбиновое время, антитромбин III; дополнительное исследование гемостаза: компьютерная тромбоэластометрия;
гормоны щитовидной железы: тиреотропный гормон, свободный тироксин, свободный трийодтиронин, антитела к тиреопероксидазе;
маркеры метаболизма костной ткани: остеокальцин, кальцитонин;
исследование маркеров инфицирования токсоплазмозом антитела класса IgM и IgG;
исследование маркеров инфицирования цитомегаловирусом антитела класса IgM и IgG;
исследование маркеров инфицирования вирусом Эпштейн-Барр антитела класса IgG к раннему антигену (EA IgG), антитела класса IgG к ядерному антигену (EBNA IgG), антитела класса IgM к капсидному антигену (VCA IgM);
исследование маркеров вируса иммунодефицита человека (далее – ВИЧ-инфекция) (HIVAg/anti-HIV);
исследование маркеров инфицирования вирусом простого герпеса 1 и 2 (anti-HSV1 IgM и anti-HSV2 IgM);
исследование маркеров инфицирования вирусом опоясывающего лишая (anti-VZV IgM и anti-VZV IgG);
исследование маркеров инфицирования вирусным гепатитом В (HBsAg, anti-HBs, anti-HBcore);
исследование маркеров инфицирования вирусным гепатитом С (anti-HCV);
серологическое исследование на маркеры сифилиса методом иммуноферментного анализа (далее – ИФА) или реакция микропреципитации;
бактериологическое исследование мочи на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы (1 раз в 3 месяца или по медицинским показаниям);

бактериологическое исследование мокроты, отделяемого из зева и носа на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы (1 раз в 3 месяца или по медицинским показаниям);

бактериологическое исследование кала на патогенную кишечную флору (1 раз в 3 месяца или по медицинским показаниям).

Психосоциальный скрининг включает:

выявление вредных привычек (табакокурение) и (или) зависимости от психоактивных веществ (никотиновая зависимость, зависимость от алкоголя) и (или) наркотических средств, психотропных веществ, булимии, анорексии (у женщин);

первичная беседа с пациентом: общая оценка психического и соматического состояния (психосоциальный статус);

сбор информации от близких родственников: психические расстройства (заболевания), диагностика которых требует рассмотрения целесообразности включения пациента в список ожидания: тяжелые депрессии с отсутствием мотивации к лечению; попытка суицида в анамнезе; пограничные психические расстройства; расстройства личности; фобические расстройства;

диагностика аффективных и связанных со стрессом расстройств;

первичная беседа с пациентом (общая оценка психического и соматического состояния);

оценка соответствия диагностическим критериям той или иной формы аффективного, связанного со стрессом расстройства.

6. При прибытии на место забора органа врачи-специалисты бригады забора (далее – бригада забора) производят у умершего донора:

6.1. изучение истории заболевания:

сбор информации о перенесенных заболеваниях и хирургических вмешательствах, о наследуемых заболеваниях;

анамнез табакокурения;

6.2. объективное обследование донора:

общий осмотр и осмотр грудной клетки, определение признаков травмы: кровоподтеки; подкожная эмфизема;

6.3. инструментальную диагностику:

фибробронхоскопия с целью: оценки анатомии; определения признаков аспирации; определения признаков травмы легкого и трахеобронхиального дерева; оценки наличия секрета, его характера и количества; забора мокроты для исследования: окраска по Граму, бактериоскопия, подсчет количества нейтрофилов в поле зрения мазка мокроты [x 400]; при необходимости – санация;

изучение рентгенографий ОГК: выполняется утром и вечером с момента установления диагноза смерти головного мозга и до момента принятия решения о пригодности легких для трансплантации (интраоперационно); рентгенография ОГК выполняется после проведения фибробронхоскопии, санации;

компьютерная томография ОГК (при наличии технической возможности);

6.4. лабораторную диагностику:

перед принятием решения о выезде бригады забора производятся следующие лабораторные исследования:

определение группы крови по системе АВ0 и резус-фактор;

кросс-матч тест;

HLA-типирование;

определение титра антител к HLA;

ОАК;

ОАМ;

БАК: общий белок, альбумин, общий билирубин, прямой билирубин, мочевины, креатинин, глюкоза, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза, креатинкиназа, лактатдегидрогеназа, калий, натрий, кальций, хлор, СРБ;

- коагулограмма;
- бактериоскопическое исследование мокроты;
- посев мокроты на микрофлору и антибиотикограмма;
- кислотно-щелочное состояние артериальной крови на 100 % кислороде. Забор артериальной крови для определения кислотно-основного состояния (далее – КОС) производится после 10–15 минут дыхания 100 % кислородом, как минимум 2 раза в сутки с момента установления смерти головного мозга и до момента принятия решения о пригодности легких (интраоперационно), а при необходимости чаще;
- скрининг инфекционных заболеваний:
- антитела класса IgG к вирусу герпеса человека типа 8;
- исследование маркеров ВИЧ-инфекции (HIVAg/anti-HIV);
- исследование маркеров инфицирования вирусным гепатитом В (HBsAg, anti-HBs);
- исследование маркеров инфицирования вирусным гепатитом С (anti-HCV);
- серологическое исследование на маркеры сифилиса методом ИФА или реакция микропреципитации;
- 6.5. постоянный мониторинг:
 - температуры тела, артериального давления, центрального венозного давления, ЭКГ, уровня насыщения крови кислородом (далее – SpO₂), почасового диуреза;
 - определение уровня глюкозы крови, КОС артериальной крови, определение концентрации электролитов в крови каждые 4 часа или по медицинским показаниям. Забор КОС артериальной крови производится после 5–10 минут дыхания 100 % кислородом, как минимум 2 раза в сутки с момента установления смерти головного мозга и до момента принятия решения о пригодности легких (интраоперационно), при необходимости чаще;
- 6.6. оценку критериев пригодности умершего донора для эксплантации легких:
 - констатированная смерть головного мозга;
 - возраст менее 55 лет (в остальных случаях решается в индивидуальном порядке);
 - стабильность гемодинамики при соответствующей нагрузке объемом и инотропной поддержкой;
 - срок интубации менее 5 дней;
 - отсутствие травмы ОГК;
 - отсутствие признаков аспирации или сепсиса;
 - отсутствие злокачественного новообразования в анамнезе (кроме рака кожи, высокодифференцированных первичных опухолей головного мозга при условии отсутствия вентрикулярно-системного шунта, краниотомии в анамнезе);
 - отсутствие гнойной мокроты, патогенных микроорганизмов в мокроте при окраске по Граму; менее 15 нейтрофилов в поле зрения [x400];
 - отсутствие патологических изменений (отек легкого, множественные инфильтративные тени, гидропневмоторакс) на рентгенограммах ОГК за период кондиционирования потенциального донора;
 - индекс оксигенации больше 300 мм рт. ст., при фракции кислорода во вдыхаемом воздухе равно к 100 %, положительное давление конца выдоха 5 см. водного столба, дыхательные объем 6–8 мл/кг. Более низкие значения данного показателя на этапе первичного информирования о наличии потенциального донора не являются поводом для отказа от эксплантации легких, а лишь требуют оптимизации параметров гемодинамики и вентиляции. При пограничных значениях индекса оксигенации при дыхании 100 % кислородом возможен забор кислотно-щелочного состояния артериальной крови на 100 % кислороде из левого предсердия (во время интраоперационной оценки);
 - отсутствие признаков ВИЧ-инфекции, вируса гепатита В, вируса гепатита С, сифилиса;
 - отсутствие в анамнезе хронических заболеваний легких и бронхов – туберкулеза;
- 6.7. оценку оптимальных параметров вентиляции легочного донора:
 - пиковое давление на вдохе не более 30 мм рт. ст. при адекватном дыхательном объеме;

дыхательный объем 8–10 мл/кг идеальной массы тела умершего донора;
фракция вдыхаемого кислорода не более 40–50 % (при SpO₂ не менее 95 %);
частота дыхания 6–18 в минуту.

ГЛАВА 3 ТЕХНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДОНОРСКОГО ЭТАПА

7. На этапе эксплантации донорского легкого (легких) выполняется бронхоскопия, лаваж трахеобронхиального дерева, забор промывных вод для бактериологического исследования: из контейнеров со льдом извлекается 4 пакета (по 2,8 л) с консервирующим раствором; готовится раствор простагландина E1 500 мкг на 20 мл; готовится перфузионный консервирующий раствор: в два пакета с консервирующим раствором (2000 мл) вводится 250 мкг простагландина E1, по 3 мл раствора бикарбоната натрия 8,4 %; в два других пакета вводится по 3 мл раствора 8,4 % бикарбоната натрия.

8. При отдельной эксплантации сердца и легкого (легких):

выполняется срединная стернотомия, после установки ранорасширителя вскрываются обе плевральные полости, производится визуальное и пальпаторное исследование легкого (легких), бронхов и сосудов на наличие повреждений, ателектазированных участков легочной ткани, булл, диффузной эмфиземы, опухолей;

врач-анестезиолог-реаниматолог по просьбе врача-хирурга отключает интубационную трубку от вентилятора, производится исследование легкого (легких) при отключении вентиляции; отсутствие спадения легкого является признаком накопления жидкости в легочной интерстиции, пневмонии или обструкции мелких дыхательных путей; одиночные патологические очаги в паренхиме легкого удаляются с помощью линейных сшивающих аппаратов, проводится срочное морфологическое исследование; макроскопически измененные внутригрудные лимфоузлы также подлежат удалению и срочному морфологическому исследованию;

восстанавливается вентиляция легких, производится продольное вскрытие париетальной плевры, перикард берется на держалки; после завершения ревизии врач-хирург, производивший ее, сообщает в государственное учреждение «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» (далее – ГУ «МНПЦ ХТиГ») информацию, касающуюся пригодности органов для трансплантации, ориентировочное время готовности донорских органов к отправке; мобилизуются восходящая аорта на протяжении, достаточном для наложения зажима, мобилизуются полые вены и берутся на держалки; производится введение гепарина в дозе 300 Ед/кг массы тела; канюлируется аорта для проведения кардиopleгии (при одновременном заборе сердца); канюлируется легочный ствол; удаляются все центральные венозные катетеры системы верхней полой вены (далее – ВПВ); ВПВ лигируется, на дистальный отрезок нижней полой вены (далее – НПВ) накладывается прямой зажим, НПВ над ним пересекается; накладывается зажим на аорту, в нее быстро вводится холодный кардиopleгический раствор (при заборе сердца); ВПВ пересекается и выполняется декомпрессия. Момент выполнения декомпрессии – время начала ишемии легких.

Возможны следующие способы декомпрессии:

вскрытие или иссечение ушка левого предсердия;

широкий разрез спереди и медиальнее от левых легочных вен. При таком способе сердце отводится вперед кверху и медиальнее с открытием доступа к венечному синусу, левому предсердию и легочным венам, что требует раннего принятия решения бригадой забора о точном месте разделения левого предсердия;

разрез в области Ватерсоновой борозды и декомпрессия с помощью отсоса, проведенного в НПВ;

одновременно с кардиopleгией проводится пульмоноплегия: в легочный ствол вводится 6 литров или в объеме 50–60 мл/кг консервирующего раствора (Perfadex, Euro-Collins, LangProtect), охлажденного до температуры 4 °С, со скоростью 15 мл/кг/мин. на протяжении 4–6 минут. Во время ее проведения контролируется положение конца

пульмоноплегической канюли, которая должна находиться в легочном стволе, обеспечивая адекватную перфузию обоих легких. Давление, при котором осуществляется пульмоноплегия, не должно превышать 35 мм.рт.ст (пакет с консервирующим раствором находится на высоте 190–200 см. от пола или 30–40 см. над уровнем легочного ствола);

проводится медицинская профилактика формирования ателектазов легких: жидкость и кровь, поступающая в полость перикарда, постоянно аспирируется, а в полость перикарда заливается ледяной раствор Рингера; в плевральные полости немедленно заливается ледяной раствор Рингера с ледяной шугой;

во время кардио- и пульмоноплегии продолжается искусственная вентиляция легких (далее – ИВЛ) атмосферным воздухом с использованием половинного дыхательного объема; по завершении плегических инфузий и местных холодовых аппликаций из грудной полости аспирируются все растворы;

при отдельной эксплантации сердца и легких выполняется *in situ* разделение сердца и легких. После завершения введения плегических растворов сердце отводится кпереди и остроконечным скальпелем выполняется левосторонняя атриотомия, затем левое предсердие рассекается ножницами: вокруг места впадения в левое предсердие легочных вен оставляется манжетка стенки предсердия шириной минимум 0,5 см. Пересекается легочный ствол, восходящая аорта. Сердце удаляется из грудной клетки. Врач-кардиохирург покидает зону операционного стола и занимается подготовкой донорского сердца для транспортировки;

через устья легочных вен в каждую вену с помощью катетера Фолея вводится минимум по 250 мл консервирующего раствора до того момента, пока отделяемое из легочных артерий не будет чистым;

поперечно рассекается задний листок перикарда. Пересекаются легочные связки. Выделяется легочный блок в предпищеводной плоскости до уровня карины. Пересекается аорта ниже отхождения левой подключичной артерии. Пересекаются структуры переднего средостения (ВПВ, плечеголовые вены, плечеголовный ствол) до обнажения передней стенки трахеи, трахея мобилизуется по всей окружности на уровне 4–5 хрящевых колец над кариной;

легкие раздуваются половинным дыхательным объемом атмосферным воздухом и после извлечения интубационной трубки трахея прошивается в максимально высокой точке линейным сшивающим аппаратом. Затем трахея повторно прошивается линейным сшивающим аппаратом ниже и пересекается между двумя линиями механического шва;

после изъятия двулегочный комплекс оборачивается стерильными салфетками и помещается в стерильный пластиковый пакет, заполненный консервирующим раствором (около 1 литра) при температуре 2 °С – 4 °С; из пакета удаляется воздух, пакет перевязывается стерильной тесьмой и помещается в другой пакет, который заполняется стерильным ледяным раствором. Второй пакет, после удаления воздуха, также перевязывается тесьмой и помещается в третий пакет, заполненный стерильным охлажденным раствором до 4 градусов. Пакет герметично перевязывается тесьмой. Донорские легкие, упакованные в пакеты, помещаются в отдельный пластиковый контейнер-термос, заполненный крошкой льда, для транспортировки ГУ «МНПЦ ХТиГ»;

поскольку легкие и сердце являются самыми восприимчивыми к ишемическому повреждению органами, бригада забора, выполнявшая их эксплантацию, покидает операционную до завершения процесса забора других донорских органов и в закрытии ран участия не принимает;

координатор связывается с ГУ «МНПЦ ХТиГ» и сообщает ориентировочное время прибытия трансплантата.

9. Подготовка донорских легких к трансплантации производится непосредственно в операционной, где выполняется трансплантация легких.

В стерильных условиях двулегочный комплекс извлекается из пакета и помещается на стерильный столик. Билатеральный легочный блок разделяется на правый и левый; удаляется входящий в состав легочного блока перикард, участок дуги аорты, лимфоузлы корня легкого и бифуркационные лимфоузлы; манжетка левого предсердия, содержащая

места впадения легочных вен, рассекается на две равные части вертикально; легочный ствол пересекается в месте слияния легочных артерий; левый главный бронх прошивается и пересекается в области левого трахеобронхиального угла 2 раза и пересекается между линиями аппаратного шва; при работе с эксплантированными легкими не следует стремиться к полному удалению перикарда и всех лимфоузлов, сохраняется манжетка перикарда вокруг корня легкого шириной 1,5–2 см, отдельные правильной формы лимфоузлы. Органокomплекс транспортируется ГУ «МНПЦ ХТиГ».

При выполнении лобарных трансплантаций производится изъятие двулегочного комплекса по стандартной методике, редукция объема производится в ГУ «МНПЦ ХТиГ» во время выполнения подготовки органа к трансплантации.

ГЛАВА 4

ВЫБОР ДОСТУПА И ТЕХНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПО ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЛЕГКИХ

10. Реципиент госпитализируется в торакальное отделение ГУ «МНПЦ ХТиГ» с прохождением медицинского осмотра врача-терапевта, выполнением ЭКГ и компьютерной томографии ОГК в приемном отделении.

После госпитализации пациенту выполняются: ОАК, БАК, коагулограмма, определение группы крови и резус-фактора, анализы крови на маркеры ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов В и С, первичный медицинский осмотр врача-хирурга и врача-анестезиолога-реаниматолога; оформляется медицинская карта стационарного пациента и берется предварительное письменное информированное добровольное согласие на сложное медицинское вмешательство.

Перед подачей в операционную пациенту выполняется гигиенический душ и обработка.

11. Реципиент подается в операционную по согласованию и после интраоперационной оценки легких бригадой забора, ответственный врач-хирург, который вызвал реципиента, подтверждает зарезервированные в отделении переливания крови трансфузионные среды: (эритроцитарная масса, свежемороженая плазма, концентрат тромбоцитов, криопреципитат).

Во время предоперационной подготовки реципиент получает минимальное количество лекарственных препаратов:

эритроцитарная масса – 3000 мл;

свежемороженая плазма – 3000 мл;

альбумин – 1000 мл;

концентрат тромбоцитов – 10 доз;

криопреципитат – 30 доз.

На реципиентском этапе трансплантации легких:

осуществляется доступ и укладка реципиента (пациент находится в положении лежа на спине с поднятыми руками);

стандартным доступом при билатеральной трансплантации легких в основном выбирается поперечная стернотомия с билатеральной переднебоковой торакотомией в 4–5 межреберье (clamshell); применяется двусторонняя торакотомия;

проводится пневмонэктомия;

во время хирургического вмешательства, на всех этапах кроме этапа работы на «открытом» бронхе, используется аппарат для сбора и аутореинфузии крови «cell saver»;

выполняется поочередная двусторонняя трансплантация легких, которая признана «золотым» стандартом выполнения хирургического вмешательства: суть ее заключается в выполнении пневмонэктомии с одной стороны, имплантации донорского легкого и повторении хирургического вмешательства на другой. Выбор первичной стороны имплантации легкого основывается на данных обследования до хирургического вмешательства, первым удаляется легкое с худшими перфузионными показателями.

Выполняется пробное пережатие легочной артерии для определения переносимости манипуляции без применения экстракорпоральных систем поддержания гемодинамики и оксигенации (далее – ЭКМО). При выделении легочной связки контролируется сохранение диафрагмального, возвратного гортанного и блуждающего нервов, разделяются плевральные сращения, выделяются структуры корня легкого, берутся на держалки легочная артерия, верхняя и нижняя легочные вены, производится выделение легочных вен и артерии на всем протяжении. Легочные сосуды перевязываются, прошиваются или пережимаются зажимом и пересекаются с сохранением максимально возможной их длины. После пережатия бронха сшивающим аппаратом можно снимать зажимы с периферических отрезков сосудов корня легкого, выделявшаяся при этом кровь собирается в «cell saver», легочная артерия мобилизуется до достаточной длины для наложения зажима Сатинского, пересекается перикард вокруг легочных вен с целью мобилизации участка левого предсердия, проводится гемостаз в плевральной полости;

донорское легкое извлекается из контейнера, помещается на полотенце, присыпанное слоем крошки льда, подготавливается к имплантации (back table);

донорский бронх раскрывается, аспирируется его содержимое, выполняется бактериальный посев и лаваж бронхиального дерева. Бронх укорачивается с сохранением одного-двух хрящевых полуколец проксимальнее места отхождения бронха верхней доли с оставлением более длинной мембранозной части, не следует стремиться к достижению полной скелетизации структур корня, часть перикарда и отдельные некрупные лимфоузлы остаются в составе имплантируемого легочного блока, представляя собой хороший пластический материал. Предсердная манжетка укорачивается настолько, насколько необходимо;

в плевральную полость переносится донорское легкое, соответствующее стороне хирургического вмешательства, продолжается его локальное охлаждение следяной крошкой на протяжении всего времени наложения анастомозов. Мобилизуется главный реципиентский бронх, при этом следует избегать излишней его скелетизации, под него кладется салфетка с целью ограничения просвета бронха от окружающих тканей. С отступом от края бронха на переднюю стенку накладывается держалка 8-образным швом (ПДС – монофиламентный синтетический рассасывающийся шовный материал 3-0). С помощью скальпеля пересекается передняя полуокружность стенки бронха, слизистая мембранозной стенки пересекается скальпелем, остальные слои коагулятором, производится смена отсоса. На этом этапе «cell saver» не используется, производится санация культи бронха.

Учитывая риск развития ишемии в зоне бронхиального анастомоза, максимально иссекается главный бронх донорского легкого с целью уменьшения зоны ишемии – техника «короткого донорского бронха». Наиболее используемые техники образования анастомоза – это узловой шов бронха, непрерывный шов одной нитью и комбинированная техника, при которой мембранозная часть сшивается непрерывным швом (пролен 4-0 с 2 иглами), а хрящевая часть аппроксимируется 8-образными швами пролен 3-0. Анастомоз укрывается перибронхиальными тканями с целью отграничения от сосудистых анастомозов 2–4 шва. После завершения бронхиального анастомоза следует приступить к сосудистым анастомозам. Порядок наложения сосудистых анастомозов значения не имеет и зависит от личного предпочтения врача-хирурга, как правило, используется непрерывный шов монофиламентной нерассасывающейся нитью.

Венозный анастомоз накладывается между предсердной площадкой с устьями легочных вен и левым предсердием реципиента. После открытия перикарда вокруг реципиентской легочной вены, на левое предсердие накладывается зажим Сатинского, культи легочных вен реципиента вскрываются, мост между легочными венами пересекается и образуется единая площадка для анастомоза, которая анастомозируется с остатком донорского предсердия непрерывным швом с использованием полипропиленовой нити (4-0 или 3-0). Концы нити не завязываются до начала реперфузии легкого. При выявлении недостаточной стенки вены, в качестве пластического материала используется донорский перикард.

При анастомозе легочной артерии легочная артерия умершего донора обрезается для сопоставления по длине и минимизации перегибов, анастомозируется наложением непрерывного шва с использованием полипропиленовой нити 5-0 или 4-0. Шов завязывается с заполнением просвет артерии физиологическим раствором.

При выполнении реперфузии первым этапом приоткрывается зажим легочной артерии, из легочной вены выделяется воздух и консервирующий раствор. Открывается зажим на легочной вене, через не завязанный шов выделяется кровь из левого предсердия, после чего завязывается шов легочной вены с целью медицинской профилактики воздушной эмболии, вымывания консервирующего раствора. Зажим на легочной артерии приоткрывается на 1/3, а через 2–3 минуты окончательно снимается. Производится контроль гемостаза, после чего медленно нагнетается воздух в пересаженное легкое. Аналогичные действия выполняются на другой стороне после достижения стабильности гемодинамики, а также адекватной вентиляции и оксигенации.

При редукции объема легочного трансплантата при выявлении несоответствия объема пересаженного трансплантата объемам плевральной полости реципиента, выполняется редукция объема трансплантата путем широких краевых резекций S3, S4 или лобэктомии.

При дренировании и ушивании (зашивании) раны после тщательного гемостаза в плевральную полость устанавливаются два дренажа: первый – впереди структур корня легкого через контрапертуру в 6 межреберье по среднеключичной линии; второй укладывается на диафрагму до заднего реберно-диафрагмального синуса через контрапертуру в 6 межреберье по передней подмышечной линии. Ушивание раны: накладывается по 3 перикостальных шва с каждой стороны, один из которых рядом с грудиной, другой проволочный шов для сопоставления грудины. Мягкие ткани ушиваются послойно.

Подключение к ЭКМО производится по результатам пробы с пережатием легочной артерии и на любом этапе хирургического вмешательства, включая этап вводного наркоза, при развитии неконтролируемой гемодинамической и дыхательной недостаточности, возникшей на любом этапе хирургического вмешательства.

Перед транспортировкой пациента в отделение анестезиологии и реанимации в условиях операционной выполняется фибробронхоскопия с целью эндоскопической оценки состояния бронхиального анастомоза и санации бронхов.

ГЛАВА 5 ПЕРИОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД

12. Индукционная иммуносупрессивная терапия назначается по схеме иммуносупрессивной терапии пациентов после трансплантации легких, установленной согласно приложению:

базиликсимаб*. Лекарственный препарат назначается в суммарной дозе 40 мг, разделенной на 2 введения по 20 мг внутривенно (далее – в/в); первое введение проводится интраоперационно за 60–120 минут до трансплантации легких; второе введение 20 мг лекарственного препарата базиликсимаб* проводится на 4-й послеоперационный день (далее – ПОД); от введения второй дозы следует воздержаться в случае развития острого отторжения легочного трансплантата или развития реакций повышенной чувствительности на введение первой дозы; допустимо введение второй дозы лекарственного препарата позже 4 суток в случае выраженной абсолютной лимфопении, сепсисе;

метилпреднизолон по 500 мг перед реперфузией каждого легочного трансплантата соответственно (по 250 мг перед реперфузией каждого легочного трансплантата соответственно для пациентов с муковисцидозом) в/в капельно через центральный венозный катетер в течение 60 минут;

такролимус. Начало приема на 3 ПОД в дозе 2 мг 2 раза в сутки внутрь с наращиванием концентрации путем постепенного увеличения ежедневной дозировки

с шагом 1 мг до целевой терапевтической концентрации; контроль концентрации не чаще 1 раза в 3 дня; целевой уровень концентрации в течение первого года – 10–15 нг/мл (10–12 нг/мл у пациентов с муковисцидозом), по истечении 1 года после хирургического вмешательства – 10–12 нг/мл;

циклоспорин применяется при непереносимости и нейротоксичности такролимуса в качестве альтернативного ингибитора кальциневрина, начальная дозировка – 2–3 мг/кг с момента трансплантации легких в качестве 24-часовой в/в инфузии или в дозировке 1–1,5 мг/кг в качестве 4-часовой инфузии 2 раза в день, продолжается до того момента, пока пациент сможет перорально принимать лекарственные препараты. Дозировка регулируется до целевых значений с помощью лекарственного мониторинга концентрации; поддерживающая дозировка составляет 3–5 мг/кг 2 раза в день в таблетированной форме либо суспензии; циклоспорин может быть назначен в/в для тех пациентов, кто не способен принимать лекарственные препараты внутрь; в/в доза составляет примерно 30 % от обычной пероральной дозы, что связано с особенностями биодоступности; ввиду значительной вариабельности абсорбции и узкого терапевтического окна, необходимо периодически определять концентрацию циклоспорина в крови; целевые уровни варьируются от 250 до 350 нг/мл в течение первого года после трансплантации и 200–300 нг/мл в последующие года соответственно. В связи с указанными особенностями фармакокинетики расчет дозы циклоспорина основывается на увеличении концентрации лекарственного препарата после его приема спустя 2 или 3 часа и соответствует C₂ и C₃ уровням. Целевой концентрацией является поддержание уровня C₂ от 900 до 1200 нг/мл в течение первого года после трансплантации. Циклоспорин метаболизируется печенью посредством цитохром P450 3A4, таким образом может взаимодействовать с лекарственными препаратами, чей метаболизм также связан с цитохромом P450 3A.

13. Антибактериальная терапия:

интраоперационно назначается пиперациллин+тазобактам в дозе 4,5 г в/в в течение часа и далее каждые 6 часов до окончания хирургического вмешательства;

дополнительно при наличии высокого инфекционного риска, а также на основании актуальных результатов определения чувствительности микрофлоры к антибактериальным лекарственным препаратам назначаются ципрофлоксацин 400 мг 3 раза в сутки в/в; линезолид 600 мг 2 раза в сутки в/в; меропенем 2 г через 8 часов в/в или иные антибактериальные лекарственные препараты соответственно микробиологическим исследованиям;

реципиентам с муковисцидозом (или с другими инфекционно-опосредованными заболеваниями) интраоперационно начинается антибактериальная терапия, основанная на данных микробиологического анализа мокроты реципиента и (или) антибактериальных схем, используемых в последнюю госпитализацию, из не менее 2 антибактериальных лекарственных препаратов. В зависимости от длительности хирургического вмешательства, производится повторное введение данных лекарственных препаратов интраоперационно с учетом их фармакокинетики. В послеоперационном периоде реципиенты продолжают получать начатую интраоперационно антибактериальную терапию;

при получении данных микробиологического исследования бронхоальвеолярного лаважа и (или) мокроты донора или реципиента в послеоперационном периоде, производится коррекция антибактериальной терапии, основанная на данном анализе, в случае отсутствия снижения клинических и лабораторных маркеров воспаления;

антибактериальная терапия отменяется не ранее 10 дней после хирургического вмешательства при отсутствии клинических и лабораторных данных за продолжающийся воспалительный процесс (отсутствие лихорадки, уровень СРБ в крови менее 10 мг/л, отсутствие рентгенологических признаков инфильтрации).

14. Учитывая ранний послеоперационный период, ИВЛ-ассоциированные факторы риска инфекционных осложнений, нарушение механизмов мукоцилиарного клиренса, связь дыхательных путей с внешней средой, лекарственную иммуносупрессию,

обязательным является совместное назначение ингаляционных форм антибактериальных лекарственных препаратов:

раствор гентамицина 160 мг 2 раза в сутки через небулайзер;

при эскалации противомикробной терапии на основании бактериологического исследования назначается раствор колистина 1–2 млн МЕ 2 раза в сутки;

с целью медицинской профилактики бронхоспазмов за 30 минут до начала ингаляции антибактериальными лекарственными препаратами производится ингаляция бронходилататорами: беродуал (фенотерол 500 мкг/ипратропия бромид 250 мкг) – 1 мл, что соответствует 20 каплям раствора для ингаляций, 4 раза в день через небулайзер; отмена назначения бронходилататоров производится после отмены ингаляционных антибактериальных и (или) противогрибковых лекарственных препаратов;

при микробиологическом исследовании производится соответствующая коррекция ингаляционной терапии и (или) системной АБ терапии;

отмена ингаляционного антибактериального лекарственного препарата производится через 2 недели после выписки из стационара при отрицательных результатах бактериологического исследования мокроты;

в качестве муколитического лекарственного препарата назначается раствор амброксола 30 кап 2 раза в сутки ингаляционно через небулайзер.

15. В качестве основного профилактического противогрибкового лекарственного препарата сразу после трансплантации при переводе пациента в отделение анестезиологии и реанимации липидная форма амфотерицина В ингаляционно назначается в дозе 50 мг 2 раза в сутки либо 100 мг 1 раз в сутки, пока пациенту проводится ИВЛ, после экстубации назначается 50 мг в сутки в течение 4–5 дней после трансплантации легких, далее при выписке пациента из стационара на амбулаторное лечение назначается в дозе 25–50 мг в сутки один раз в неделю в течение 12 недель с момента хирургического вмешательства; при наличии медицинских показаний курс лечения можно продлить больше 12 недель;

с целью медицинской профилактики бронхоспазма за 30 минут до начала ингаляции липидной формы амфотерицина В производится ингаляция бронходилататорами: беродуал (фенотерол 500 мкг/ипратропия бромид 250 мкг) – 1 мл, что соответствует 20 каплям раствора для ингаляций, 4 раза в день через небулайзер. Отмена назначения бронходилататоров производится после отмены ингаляционных антибактериальных и (или) противогрибковых лекарственных препаратов;

при кандидозном стоматите назначается нистатин 1,5 млн. 2 раза в сутки внутрь, разжевывая;

при наличии признаков системного грибкового поражения, инвазивной грибковой инфекции или при получении положительных результатов посев на грибы рода *Aspergillus*, показано назначение системной противогрибковой терапии раствором вориконазола (200 мг, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инфузий) в/в в насыщающей дозе (первые 24 ч) 6 мг/кг каждые 12 ч и далее в поддерживающей дозе (после первых 24 ч) 4 мг/кг 2 раза в день. Следует иметь в виду лекарственное взаимодействие с одновременным назначением ингибиторов кальциневрина, проявляющееся в повышении концентрации последних в крови и необходимости соответственной коррекции назначаемой дозы иммуносупрессивных лекарственных препаратов, а также более частого лекарственного мониторинга;

при соответствующих результатах чувствительности грибковой инфекции к антифунгальным лекарственным препаратам в качестве альтернативы, а также при лечении в амбулаторных условиях назначается итраконазол (капсулы по 100 мг) в дозе 200 мг 2 раза в сутки. Длительность назначения лекарственного препарата зависит от клинической картины и результатов лабораторных исследований;

в качестве второй линии антифунгальной терапии при неэффективности или резистентности к вориконазолу или итраконазолу применяется анидулафунгин (100 мг порошка анидулафунгина для приготовления раствора для инфузии) в/в в нагрузочной дозе 100 мг в первые сутки и далее по 50 мг в сутки в течение 7–14 суток либо дольше при наличии медицинских показаний.

16. Сопутствующая терапия:

интенсивная терапия (прессорная, гемотрансфузионная);

гастропротекторная: с целью медицинской профилактики повреждения желудочно-кишечного тракта во время нахождения реципиента в отделении анестезиологии и реанимации назначается двойная антисекреторная терапия: омепразолом (порошок лиофилизированный для приготовления раствора для в/в введения) в дозе 40 мг в/в на ночь и фамотидином (лиофилизат для приготовления раствора для в/в введения, 20 мг) в/в 2 раза в сутки. После стабилизации состояния и перевода в хирургическое отделение проводится однокомпонентная антисекреторная терапия, зависящая от выбора лекарственного препарата микофеноловой кислоты в поддерживающей иммуносупрессивной терапии. При приеме мофетила микофенолата назначается фамотидин в таблетках 20 мг 2 раза в сутки внутрь, при приеме микофеноловой кислоты – омепразол в капсулах по 40 мг на ночь внутрь;

гемостатическая, противотромботическая терапия.

17. Нозологически обусловленная терапия:

у реципиентов с панкреатической недостаточностью (муковисцидоз с панкреатической недостаточностью) с момента начала перорального приема пищи назначается заместительная терапия панкреатином в тех же дозировках, которые принимались до начала хирургического вмешательства;

пациентам с муковисцидозом назначается урсодезоксихолиевая кислота в дозе 250–500 мг 3 раза в сутки внутрь;

у реципиентов с сахарным диабетом в условиях отделения анестезиологии и реанимации проводится заместительная терапия короткодействующим инсулином под контролем уровня глюкозы в крови. При переводе в хирургическое отделение возобновляется терапия, предшествующая хирургическому вмешательству, под контролем уровня глюкозы в крови, при этом уровень концентрации глюкозы в крови должен составлять от 5 до 7 ммоль/л.

18. В случае отрицательных результатов анализа ПЦР на цитомегаловирусную инфекцию во время госпитализации и при выписке реципиента из стационара назначается профилактическая доза валганцикловира (900 мг внутрь 1 раз в сутки). Профилактическая дозировка принимается 3–6 месяцев после назначения и отменяется в случае отрицательных результатов ПЦР на цитомегаловирусную инфекцию.

При положительных результатах ПЦР на цитомегаловирусную инфекцию в крови назначается лечебная противовирусная терапия ганцикловиром в дозировке 5 мг/кг массы тела реципиента в/в 2 раза в день с последующим переходом на прием валганцикловира 900 мг внутрь 2 раза в сутки. Лечебная доза противовирусных лекарственных препаратов назначается до получения двух отрицательных результатов исследований на ДНК цитомегаловируса с интервалом между исследованиями не менее трех недель, после этого пациенту назначается профилактическая дозировка валганцикловира 900 мг внутрь 1 раз в сутки. Профилактическая доза принимается в течение 3 месяцев после назначения.

В качестве медицинской профилактики развития пневмоцистной пневмонии назначается ко-тримоксазол (сульфаметоксазол 400 мг/триметоприм 80 мг) в дозе 480 мг внутрь 3 раза в неделю (понедельник-среда-пятница) или 960 мг 2 раза в неделю (суббота-воскресенье). При выраженных явлениях нефропатии у реципиента допускается назначение ко-тримоксазола в дозе 480 мг внутрь 2 раза в неделю (суббота-воскресенье) или отмена лекарственного препарата с ежемесячным контролем развития пневмоцистной пневмонии.

ГЛАВА 6 ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД

19. Поддерживающая иммуносупрессивная терапия:

метилпреднизолон в таблетированной форме назначается в дозе 0,1 мг/кг в сутки утром внутрь, начиная с 10 ПОД, или с началом терапии микофенолата мофетила;

такролимус: начало приема на 3 ПОД в дозе 2 мг 2 раза в сутки внутрь с наращиванием концентрации путем постепенного увеличения ежедневной дозировки с шагом 1 мг. Контроль концентрации проводится не чаще 1 раза в 3 дня. Целевой уровень концентрации в течение первого года после трансплантации – 10–15 нг/мл (10–12 нг/мл у пациентов с муковисцидозом), по истечению 1 года после хирургического вмешательства 10–12 нг/мл;

циклоспорин: при непереносимости такролимуса (в том числе нейротоксичности) в качестве альтернативного ингибитора кальциневрина может применяться циклоспорин; вводная доза циклоспорина 2–3 мг/кг назначается с момента трансплантации легких в качестве 24-часовой продленной инфузии или в 1–1,5 мг/кг в качестве 4-часовой инфузии 2 раза в день и продолжается до момента, когда пациент сможет перорально принимать лекарственный препарат. Доза регулируется до целевых значений путем периодического лабораторного определения концентрации лекарственного препарата в крови. Поддерживающая пероральная доза составляет 3–5 мг/кг 2 раза в день в таблетированной форме либо суспензии. Циклоспорин может быть назначен в/в для тех пациентов, кто не способен принимать лекарственные препараты внутрь, в/в доза составляет примерно 30 % от обычной пероральной дозы, что связано с особенностями биодоступности. Ввиду значительной вариабельности абсорбции и узкого терапевтического окна, необходимо лабораторно определять лекарственную концентрацию в крови, целевые уровни C_0 (концентрация лекарственного препарата в крови накануне приема утренней дозы) варьируются от 250 до 350 нг/мл в течение первого года после трансплантации и 200–300 нг/мл в последующие года соответственно;

микофенолата мофетил (капсулы 250 мг; таблетки, покрытые оболочкой, 500 мг) и микофеноловая кислота (таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой, 180 мг и 360 мг): старт терапии на 10–14 ПОД, начальная дозировка составляет 250 мг микофенолата мофетила или 180 мг микофеноловой кислоты 2 раза в сутки внутрь. В последующие 7 дней производится контроль общего состояния реципиента на наличие признаков энтеротоксичности, осуществляется контроль лейкоцитарной формулы в ОАК. При отсутствии значимых изменений в течение трех суток (учащение стула до диареи, лейкопения) доза увеличивается в два раза, до 500 мг и 360 мг соответственно. Проводится второй контрольный период, при наличии побочных проявлений лекарственного препарата, производится снижение дозы до предыдущего уровня либо полная отмена лекарственного препарата, при хорошей переносимости – увеличение до целевых терапевтических доз: 1000 мг и 720 мг соответственно, с проведением третьей контрольной оценки. Пациентам с муковисцидозом преимущественно назначается микофеноловая кислота ввиду наличия энтеральной недостаточности, в случае непереносимости при стартовой дозировке, рекомендуется смена лекарственного препарата. В случаях снижения дозировки, повторное увеличение проводится через три–четыре недели. При назначении лекарственных препаратов микофеноловой кислоты дозировка метилпреднизолона снижается до 0,1 мг/кг внутрь 1 раз в день;

эверолимус** (таблетки 0,25 мг и 0,75 мг). Лекарственный препарат назначается не ранее 3 месяцев от даты трансплантации при условии отсутствия осложнений со стороны бронхиальных анастомозов в виде их несостоятельности. Прием эверолимуса** осуществляется перед едой либо во время приема пищи, но каждый день в одинаковое время суток, начиная с дозы 2 мг 2 раза в день с интервалом в 12 часов. Первое определение концентрации осуществляется через 3–4 суток после начала приема, следующее – через 5–7 дней после достижения терапевтической концентрации. У пациентов с нарушенной функцией печени доза лекарственного препарата уменьшается вдвое. При одновременном приеме лекарственных препаратов циклоспорин, азолы, блокаторы кальциевых каналов и макролиды (кларитромицин, азитромицин) и эверолимуса** требуется уменьшение дозировки последнего с более частым мониторингом концентрации в крови. Одновременный прием такролимуса и эверолимуса** не приводит к взаимодействию и изменению концентраций обоих

лекарственных препаратов. Для лекарственного мониторинга эверолимуса** производится определение концентрации лекарственного препарата в крови каждые 5–7 дней до достижения равновесной терапевтической концентрации C_0 (концентрация лекарственного препарата в крови накануне приема утренней дозы) в пределах 5–8 нг/мл в течение первого года после хирургического вмешательства и далее в пределах 4–6 нг/мл в течение последующих. Необходимо рассматривать использование эверолимуса** в качестве альтернативы в составе трехкомпонентной схемы поддерживающей иммуносупрессивной терапии в следующих случаях: почечное повреждение; появление или прогрессирование хронического отторжения легочного трансплантата или наличие синдрома облитерирующего бронхиолита (констриктивного бронхиолита); рецидивирующая ЦМВ-инфекция или другие побочные эффекты предыдущей схемы иммуносупрессии (нейротоксичность, лейкопения, лимфопролиферативные заболевания).

20. Медицинская профилактика остеопороза, гипوماгнемии: в момент выписки реципиентам назначаются поливитаминные комплексы с обязательным содержанием кальция, магния и витамина группы D.

При развитии дислипидемического синдрома назначается диета с ограничением количества животных жиров. При сохранении высоких уровней холестерина, триглицеридов в крови реципиентам назначается терапия статинами: розувастатин в начальной дозе 5 мг в сутки внутрь или аторвастатин 10 мг в сутки внутрь с корректировкой дозы под контролем БАК, липидограммы.

При развитии синусовой тахикардии назначается ивабрадин в дозе 5 мг 2 раза в сутки внутрь под контролем ЧСС, при необходимости доза повышается на 2,5 мг (целевой уровень 60–90 ударов в минуту). Противопоказан с одновременным приемом сильных ингибиторов изоферментов системы цитохрома P450 3A4 (противогрибковые лекарственные средства (вориконазол, итраконазол), макролидные антибиотики (кларитромицин, эритромицин)), при необходимости возможно добавление β -адреноблокаторов внутрь (бисопролол 5 мг 2 раза в сутки с последующей коррекцией).

При развитии артериальной гипертензии начинается терапия ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (лизиноприл 10 мг утром, эналаприл 10 мг утром) внутрь; при необходимости возможно добавление β -адреноблокаторов внутрь (бисопролол 5 мг 2 раза в сутки с последующей коррекцией).

При развитии нефропатии с ростом уровня мочевины и креатинина в сыворотке крови назначается диета с низким содержанием белка, рекомендуется рассмотрение вопроса о снижении дозы или отмене нефротоксичных лекарственных препаратов (антибактериальных). В случае невозможности или прогрессирования нефропатии с ростом уровня мочевины и креатинина в сыворотке крови, назначаются кетоаналоги аминокислот. При дальнейшем прогрессировании нефропатии рекомендовано снижение дозы или отмена такролимуса, назначение эверолимуса** в качестве альтернативного иммуносупрессанта.

* Назначается по решению врачебного консилиума (off-label). Используется в крупных мировых трансплантационных центрах с доказанной (на основании мультицентровых рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых исследований) эффективностью, в качестве индукционной иммуносупрессивной терапии при аллотрансплантации легких, обеспечивая таким образом уменьшение риска острого отторжения.

** Назначается по решению врачебного консилиума (off-label). Обладает антипролиферативным и антифиброblastическим эффектами; используется для медицинской профилактики отторжения трансплантата при трансплантации почек, сердца, печени; в крупных мировых трансплантационных центрах используется с доказанной (на основании мультицентровых рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых исследований) эффективностью в качестве иммуносупрессанта при аллотрансплантации легких, обеспечивая таким образом уменьшение риска острого отторжения и замедление прогрессивного фиброза, который приводит к хроническому отторжению легочного трансплантата и стенозу бронхиальных анастомозов.

ГЛАВА 7 МЕДИЦИНСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

21. Перед выпиской пациенту на руки выдается выписной эпикриз, схема приема иммуносупрессантов, график плановых врачебных консультаций в ГУ «МНПЦ ХТиГ», рекомендации по диете. Пациенты обучаются приемам самоконтроля и регистрации симптомов, предполагающих неотложную связь с врачами-специалистами торакального отделения ГУ «МНПЦ ХТиГ» (признаки дисфункции трансплантата и присоединения бактериальной или вирусной инфекции).

22. После выписки пациента в течение 3 месяцев в ГУ «МНПЦ ХТиГ» или в организациях здравоохранения по месту жительства (месту пребывания) осуществляется медицинский осмотр пациентов в амбулаторных условиях 1 раз в 2 недели с целью контроля концентрации такролимуса или циклоспорина А в крови, биохимического анализа крови, функции внешнего дыхания, а также определения медицинских показаний для инструментальных, бактериологических и вирусологических обследований.

23. Через 3 месяца после выписки пациента при стабильном состоянии плановые медицинские осмотры и контроль концентрации такролимуса или циклоспорина А в крови осуществляются в амбулаторных условиях в ГУ «МНПЦ ХТиГ» или в организациях здравоохранения по месту жительства (месту пребывания) 1 раз в 1–2 месяца (до 12 месяцев после трансплантации) и 1 раз в три месяца через 1 год после трансплантации при стабильном течении.

24. Выписка рецептов для получения иммуносупрессивных лекарственных препаратов осуществляется врачами-специалистами торакального отделения ГУ «МНПЦ ХТиГ».

Приложение
к клиническому протоколу
«Трансплантации легких
(взрослое население)»

Схема иммуносупрессивной терапии пациентов после трансплантации легких

№ п/п	ПОД	Иммуносупрессивная терапия
1	0 («нулевой» ПОД – это календарные сутки, в которые закончилось хирургическое вмешательство)	метилпреднизолон по 500 мг в/в на реперфузию каждого легочного трансплантата; при наличии у пациента тяжелой микробной флоры с множественной лекарственной чувствительностью – редукция дозы до 250 мг на реперфузию каждого легочного трансплантата и базиликсимаб 20 мг в/в
2	1	метилпреднизолон 250 мг в/в
3	2	метилпреднизолон 125 мг в/в
4	3	метилпреднизолон 75 мг в/в и такролимус 2 мг 2 раза в день per os
5	4–9	метил-преднизолон 0,2 мг/кг per os и такролимус 2 мг 2 раза в день per os (коррекция дозы по концентрации C_0 с медленным повышением до 10–12 нг/мл) и базиликсимаб 20 мг в/в
6	10–14 (зависит от наличия факторов риска острого иммунологического повреждения легких (предсуществующие трансплантации, предыдущие иммунологические заболевания и иные))	метилпреднизолон 0,1 мг/кг per os и старт терапии микофенолата мофетил 250(180) мг 2 раза в день per os, повышение дозы по 250 мг еженедельно до стандартной 1000 мг 2 раза в день при отсутствии признаков энтеротоксичности (диарея, тошнота). Для пациентов с муковисцидозом стандартным препаратом желательно применять микофеноловую кислоту (старт с 180 мг, добавлять по 180 мг, до стандартной 720 мг 2 раза в день по тем же правилам) и такролимус 2 мг 2 раза в день per os (коррекция дозы по концентрации C_0 с медленным повышением до 10–12 нг/мл) с 14 ПОД в течение 1 года после трансплантации концентрация

		такролимуса в пределах 12–15 нг/мл, при этом возможны индивидуальные колебания в сторону снижения при наличии побочных эффектов на фоне терапии
7	90 и далее	эверолимус (начало терапии при необходимости)

УТВЕРЖДЕНО

Постановление
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
13.02.2023 № 31

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ

«Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (взрослое население)»

ГЛАВА 1 ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

1. Настоящий клинический протокол устанавливает общие требования к объему оказания медицинской помощи до, во время и после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (далее – ТГСК) пациентам в возрасте старше 18 лет.

2. Требования настоящего клинического протокола являются обязательными для государственных организаций здравоохранения.

3. Для целей настоящего клинического протокола используются основные термины и их определения в значениях, установленных Законом Республики Беларусь «О здравоохранении», Законом Республики Беларусь от 4 марта 1997 г. № 28-З «О трансплантации органов и тканей человека», а также следующие термины и их определения:

режим кондиционирования – протокол высокодозной полихимиотерапии (далее – ПХТ), проводимый непосредственно накануне ТГСК и предусматривающий назначение миелоаблативных доз цитостатических лекарственных препаратов (далее – цитостатики) и (или) лучевой терапии с целью достижения высокого уровня иммуносупрессии (при аллогенной ТГСК (далее – алло-ТГСК)) и полной эрадикации кроветворения реципиента перед введением ему гемопоэтических стволовых клеток (далее – ГСК) костного мозга (далее – КМ) или периферической крови. От адекватности иммуносупрессии реципиента зависят приживление трансплантата и вероятность его отторжения после алло-ТГСК;

ТГСК – использование трансфузии взвеси ГСК с целью предотвращения фатальной депрессии кроветворения, обусловленной назначением реципиенту максимально переносимых (миелоаблативных) доз цитостатиков и (или) лучевой терапии. Технология ТГСК заключается в проведении предтрансплантационной иммуносупрессивной химиотерапии или лучевой терапии, а также комплекса сопроводительной терапии, которая сделала бы максимально безопасной течение перитрансплантационного и посттрансплантационного периода;

HLA-типирование – определение HLA-антигенов с целью выявления совместимой пары «донор-реципиент». Антигены HLA-системы I класса кодируются 17 генами, которые подразделяются на локусы A, B и C. В состав антигенов HLA-системы II класса входит D-регион, специфичность которого определяют 15 генов, в свою очередь разделенные на субрегионы DR, DQ, DP, DN и DO. Наиболее важным из них при алло-ТГСК является субрегион DR. Идентичность донора с реципиентом по HLA-системе I и II классов свидетельствует о наличии полностью совместимого донора. Несовпадение по 1, 2 и 3 антигенам HLA-системы указывает на частичную совместимость;

HLA – человеческий лейкоцитарный антиген.

4. Подготовка к ТГСК осуществляется врачами-специалистами государственного учреждения «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» (далее – ГУ «МНПЦ ХТиГ»).