

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 11  
к клиническому протоколу  
«Трансплантация сердца  
(взрослое население)»

**Частота проведения серологических и вирусологических исследований после ТС**

№ п/п	Вид исследования	Кратность		
		0–6 месяцев	7–12 месяцев	>12 месяцев
1	ПЦР <sup>13</sup> на ЦМВ (при «+» результате проводят количественное определение на фоне лечения) в зависимости от серологического статуса донора и реципиента			
1.1	Донор – / Реципиент –	1 раз в 3 мес.	1 раз в 3 мес.	1 раз в 3 мес.
1.2	Донор – / Реципиент +	1 раз в 3 мес.	1 раз в 3 мес.	1 раз в 6 мес.
1.3	Донор + / Реципиент +	1 раз в 2 нед.	1 раз в мес.	1 раз в 6 мес.
1.4	Донор + / Реципиент –	1 раз в 2 нед.	1 раз в мес.	1 раз в 6 мес.
1.5	без медицинской профилактики	0–3 мес. – 1 раз в нед.; 4–6 мес. – 1 раз в мес.	1 раз в 3 мес.	1 раз в 3 мес.
2	ПЦР <sup>13</sup> на ВЭБ			
2.1	Донор + / Реципиент –	1 раз в мес.	1 раз в мес.	1 раз в 3 мес.
2.2	Донор + / Реципиент + Донор – / Реципиент + Донор – / Реципиент –	1 раз в мес.	1 раз в 3 мес.	1 раз в 3 мес.
3	ПЦР <sup>13</sup> на токсоплазмоз			
3.1	Донор + / Реципиент –	1 раз в мес.	1 раз в мес.	1 раз в 3 мес.
3.2	Донор + / Реципиент + Донор – / Реципиент + Донор – / Реципиент –	1 раз в 3 мес.	по медицинским показаниям	по медицинским показаниям
4	ИФА на Ig M и Ig G ЦМВ, ВЭБ, ВПГ 1 и 2 тип, токсоплазмоз			
4.1	для серонегативных реципиентов	1 раз в 3 мес.	1 раз в 3 мес.	1 раз в 6 мес.
5	HBsAg, anti-HCV			
5.1	для серонегативных реципиентов	1 раз в 6 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в 12 мес.
6	ПЦР ВПГ 1 и 2 тип			
6.1	для серонегативных реципиентов	по медицинским показаниям	по медицинским показаниям	по медицинским показаниям
7	ИФА на антиген галактоманна			
7.1	для серонегативных реципиентов	1 месяц – 1 раз в нед.; далее – 1 раз в мес.	по медицинским показаниям	по медицинским показаниям

<sup>13</sup> При положительных ПЦР результатах – повторная оценка вирусии каждые 2 недели до двух последовательных отрицательных результатов.

УТВЕРЖДЕНО

Постановление  
Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь  
13.02.2023 № 31

**КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ  
«Трансплантация печени  
(взрослое и детское население)»**

**ГЛАВА 1  
ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ**

1. Настоящий клинический протокол устанавливает требования к объему оказания медицинской помощи до, во время и после трансплантации печени (далее – ТП) пациентам (взрослое и детское население) с терминальной стадией хронических диффузных заболеваний печени, врожденными метаболическими поражениями печени,

врожденной атрезией желчных протоков и первичным и вторичным опухолевым поражением печени.

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. № 28-3 «О трансплантации органов и тканей человека», Законом Республики Беларусь от 19 ноября 1993 г. № 2570-ХП «О правах ребенка», а также следующие термины и их определения:

лист ожидания ТП – электронный документ регистрации пациента, нуждающегося в ТП, прошедшего ряд обязательных обследований, не имеющего медицинских противопоказаний к хирургическому вмешательству и давшего предварительное письменное информированное добровольное согласие на его проведение в порядке, установленном законодательством о здравоохранении;

ТП – хирургическое вмешательство, заключающееся в удалении пораженного заболеванием, мутацией, аномалией или опухолью органа и пересадке реципиенту печени, полученной от другого человека (аллотрансплантация). Донором печени может выступать живой родственный донор (родственная ТП) или человек с диагностированной смертью головного мозга и бьющимся сердцем (ТП от умершего донора).

4. Подготовка пациентов в возрасте 18 лет и более к ТП, выполнение хирургического вмешательства, последующие обследование и лечение в раннем и позднем послеоперационном периоде, медицинское наблюдение пациента в амбулаторных условиях осуществляется врачами-специалистами государственного учреждения «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» (далее – ГУ «МНПЦ ХТиГ»), организаций здравоохранения областного уровня.

Подготовка пациентов в возрасте до 18 лет к ТП, обследование в послеоперационном периоде, медицинское наблюдение в амбулаторных условиях осуществляется врачами-специалистами ГУ «МНПЦ ХТиГ», учреждения здравоохранения «Городская детская инфекционная клиническая больница», государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр детской хирургии», детскими и детскими инфекционными организациями здравоохранения областного уровня.

Выполнение хирургического вмешательства пациентам в возрасте до 18 лет, последующие обследование и лечение в раннем и позднем послеоперационном периоде, медицинское наблюдение в амбулаторных условиях (по вопросам, касающимся патологии трансплантата и связанных с ним осложнений) осуществляется врачами-специалистами ГУ «МНПЦ ХТиГ».

5. ТП выполняется в следующих вариантах:

ортотопическая трансплантация целого органа;

ортотопическая трансплантация редуцированной печени (во время подготовки трансплантата резецируется и удаляется часть печени, другая часть, подходящая по размерам и анатомическим критериям, подлежит пересадке реципиенту);

трансплантация разделенной на две части печени двум реципиентам;

вспомогательная ТП, выполняется путем трансплантации части печени донора и сохранения другой части (доли) печени реципиента для временной поддержки функции печени при ожидаемом благоприятном прогнозе острой печеночной недостаточности (далее – ПН) и для замещения генетически детерминированной отсутствующей метаболической или синтетической функции;

ортотопическая трансплантация части печени от живого донора. Ортотопическая трансплантация части печени от живого донора, редуцированной до соответствия размерам брюшной полости реципиента (применяется в педиатрической практике у маловесных несовершеннолетних пациентов (далее, если не указано иное, – дети),

для которых размеры левой латеральной секции слишком велики). Редукция части печени донора показана при ожидаемом отношении массы трансплантата к массе тела реципиента 4 % и более, толщине левой латеральной секции донора 7 см и более. Возможны анатомическая и неанатомическая редукция в данном случае вплоть до размеров, соответствующих одному сегменту печени (моносегментарная);

трансплантация в составе мультиорганного комплекса или кластерная трансплантация. В данном случае используются условия сосудистой анатомии, объединяющие несколько органов в один кластер;

трансплантация двух органов единым блоком (композиционная);

трансплантация двух разделенных органов (некомпозиционная);

ТП с ренопортальной транспозицией. Применяется как возможная лечебная опция портальной венозной реваскуляризации трансплантата печени у пациентов с распространенным тромбозом портальной системы, стенозом и окклюзией воротной вены (далее – ВВ), но наличием гемодинамически значимого спонтанного сплено-рениального шунта;

ТП с шунто-портоанастомозом. Применяется как возможная лечебная опция портальной венозной реваскуляризации трансплантата печени у пациентов с распространенным тромбозом портальной системы, стенозом и окклюзией ВВ в отсутствие гемодинамически значимого спонтанного сплено-рениального шунта, но при наличии анатомически подходящей коллатеральной (шунтирующей) вены бассейна портальной системы (как правило, коронарной вены);

ТП с мезопортальным анастомозом. Применяется как возможная лечебная опция портальной венозной реваскуляризации трансплантата печени у пациентов с распространенным тромбозом портальной системы, стенозом и окклюзией ВВ в отсутствие гемодинамически значимого спонтанного сплено-рениального и коронарного шунта;

ТП печени с кавопортальной транспозицией. Применяется как единственная лечебная опция портальной венозной реваскуляризации трансплантата печени у пациентов с распространенным тромбозом портальной системы, стенозом и окклюзией ВВ в отсутствие гемодинамически значимого спонтанного сплено-рениального и другого шунта и отсутствии условий для анастомоза верхней брыжеечной вены;

ТП с артериализацией ВВ. Может быть применена как метод смешанной (венозно-артериальной) портальной реваскуляризации при отсутствии возможности стандартной или неанатомической (из аорты, желудочно-сальниковой, гастродуоденальной, селезеночной артерии) артериальной реваскуляризации, любого вида венозной портальной реваскуляризации.

Все виды неанатомических, нестандартных артериальных и венозных реваскуляризаций сопровождаются высоким техническим и операционным риском и являются предметом согласования с ведущими врачами-специалистами или проводятся по решению врачебного консилиума.

Выбор способа ТП определяется конкретной клинической ситуацией, ожидаемой пользой и объективными периоперационными рисками.

## **ГЛАВА 2 МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И МЕДИЦИНСКИЕ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ТП**

6. Медицинскими показаниями к ТП являются наличие необратимого заболевания печени с прогнозом жизни менее 2–4 лет, отсутствие других методов лечения, а также наличие хронического заболевания печени, значительно снижающего качество жизни и трудоспособность пациента, или прогрессирующее заболевание печени с ожидаемой продолжительностью жизни меньшей, чем в случае ТП.

7. ТП показана при следующих заболеваниях:

7.1. острая декомпенсация цирроза печени любой этиологии, ассоциированная с 1 или более признаками: вновь возникший асцит в течение 2 недель, первый эпизод или

рецидив острой печеночной энцефалопатии (далее – ПЭП), острое гастроинтестинальное кровотечение в сочетании с бактериальной инфекцией любой локализации. Острой декомпенсации предшествует системная воспалительная реакция. Сопровождается риском летальности 6 % в течение 1 месяца без ТП. Прогноз выживаемости оценивается по шкале CLIF.

Клиническое течение после острой декомпенсации представлено:

последующим развитием острой на фоне хронической ПН (1-летняя летальность без ТП 53–67 %);

нестабильной декомпенсацией цирроза с последующей повторной госпитализацией без развития острой на фоне хронической ПН (далее – ACLF);

стабильной декомпенсацией, которая не требует повторной госпитализации и не ведет к ACLF;

7.2. прогрессирующая неострая декомпенсация цирроза печени любой этиологии. Проявляется медленным развитием асцита; поддающаяся амбулаторной медикаментозной коррекции ПЭП 1–2 степени по классификации (шкале) тяжести течения ПЭП West Haven или выше; прогрессирующей гипербилирубинемией при нехолестатических циррозах. Прогноз выживаемости оценивается по шкалам Child-Pugh, в баллах модели терминальной стадии заболевания печени взрослых, калиброванных по уровню натрия в сыворотке крови (далее – MELD и MELD-Na), и педиатрических баллах терминальной стадии заболевания печени для пациентов младше 12 лет (далее – PELD);

7.3. острая на фоне хронической ПН – острая ПН, возникающая у пациента с хронической патологией печени в виде фиброза или цирроза, определяемая как острая декомпенсация с недостаточностью одного, двух, трех и более органов или систем (печеночная, почечная, церебральная, дыхательная, циркуляторная, гемостатическая) – ACLF-1, ACLF-2, ACLF-3, чему предшествует системная воспалительная реакция. Сопровождается риском летальности 22–77 % в течение 1 месяца без ТП. Прогноз выживаемости оценивается по шкале CLIF;

7.4. острая (фульминантная) ПН в результате вирусных гепатитов, острого токсического гепатита при отравлении гепатотоксическим ядом, (грибов и иными), острого токсического (лекарственного) гепатита, острой жировой дистрофии печени беременных или ассоциированных с артериальной гипертензией поздних гестозах (HELLP, преэклампсия, эклампсия) и тяжелого их осложнения – разрыва печени, иных (парвовирус В-19), в том числе, неустановленных причин острой ПН. Прогноз выживаемости и медицинские показания к ТП оцениваются по критериям Kings College, Clichy или по совокупности клинико-лабораторных признаков.

Критерии университетской клиники Kings College касаются парацетамол-ассоциированной ПН и других причин ПН.

Критерии парацетамол-ассоциированной ПН включают: рН <7,3 или международное нормализованное отношение (далее – МНО) >6,5, креатинин сыворотки крови >327 мкмоль/л, ПЭП III–IV степени.

На другие причины ПН указывают следующие критерии: МНО >6,5 или три из следующих переменных: возраст <10 или >40 лет; причина – гепатит, за исключением гепатитов А и В, или идиосинкразический лекарственный гепатит; продолжительность желтухи до ПЭ >7 дней; МНО >3,5; билирубин сыворотки крови >300 мкмоль/л.

Критерии университетской клиники Clichy: наличие ПЭП; уровень фактора свертывания <20 % у пациентов <30 лет; <30 % у пациентов ≥30 лет;

7.5. стабильная декомпенсация цирроза печени (признаки декомпенсации – рефрактерный асцит, гепаторенальный синдром, варикозные гастроинтестинальные кровотечения, гипонатриемия, рецидивирующие ПЭП и желтуха, прогрессирование балла Child-Pugh или MELD) любой этиологии;

7.6. нестабильная декомпенсация цирроза печени любой этиологии. Ассоциирована с персистирующим, но нестабильным системным воспалением и ведет к последующему эпизоду острой декомпенсации в течение 1 года. Сопровождается 1-летней летальностью 21–35 %. Прогноз выживаемости оценивается по шкалам Child-Pugh, MELD и MELD-Na;

7.7. врожденные аномалии развития внутрипеченочных желчных протоков:  
билиарная атрезия с исходом в цирроз печени и ПН;  
врожденный идиопатический фиброз печени при декомпенсации;  
болезнь Кароли при билобарном поражении, рецидивирующем холангите и сепсисе, подозрении на малигнизацию;

гамартоматоз печени при риске малигнизации;

поликистоз печени при значительном увеличении печени, значительном ухудшении качества жизни, осложнениях портальной гипертензии, возникновении ПН, стойком выраженном болевом синдроме; инвалидизации пациента, приводящей к утрате трудоспособности и снижению качества жизни ввиду выраженной гепатомегалии;

7.8. врожденные нарушения метаболизма:

прогрессирующий внутрипеченочный семейный холестаза. ТП показана при прогрессировании заболевания в цирроз печени, ПН, некорректируемом кожном зуде, задержке роста, но в зависимости от вида мутаций и их сочетания ТП может не полностью облегчить симптомы или осложниться рецидивом заболевания;

семейная гиперхолестеринемия;

$\alpha$ -1-антитрипсина дефицит (носители аллелей ZZ и SZ);

болезнь Вильсона;

тирозинемия;

0, I, III, VI, IX типы гликогеноза;

гемохроматоз;

7.9. неонатальный (гигантоклеточный) гепатит с исходом в цирроз печени и ПН;

7.10. первичный билиарный цирроз (далее – ПБЦ);

7.11. вторичный билиарный цирроз;

7.12. первичный склерозирующий холангит (далее – ПСХ) при развитии стойкой гипербилирубинемии, неконтролируемой эндобилиарным стентированием или баллонной пластикой, неконтролируемых рецидивах холангита, холангиогенном сепсисе, ПН;

7.13. синдром Киари и Бадда-Киари с ПН или прогрессированием в декомпенсированный цирроз печени;

7.14. доброкачественные опухоли печени:

гемангиоматоз в случае симптоматического множественного нерезектабельного билобарного поражения; стойкого выраженного болевого синдрома; инвалидизации пациента, приводящей к утрате трудоспособности и снижению качества жизни ввиду выраженной гепатомегалии;

аденоматоз в случае крупных и множественных гепатоцеллюлярных аденом, не подлежащих резекции печени (нерезектабельных), с кровотечением или разрывом в анамнезе; в случае малигнизации или с риском малигнизации аденом по данным динамики уровня альфа-фетопротеина, размеров и количества, иммуногистохимической (далее – ИГХ) окраски на  $\beta$ -катенин; стойкого выраженного болевого синдрома; инвалидизации пациента, приводящей к утрате трудоспособности и снижению качества жизни ввиду выраженной гепатомегалии;

прочие доброкачественные опухоли печени;

7.15. болезнь Рандю-Ослера с локализованным или преимущественным поражением печени и декомпенсацией функции печени;

7.16. первичные злокачественные опухоли печени:

7.16.1. гепатоцеллюлярный рак печени (далее – ГЦР). ТП показана:

при отсутствии внепеченочного распространения опухоли, поражения регионарных лимфоузлов и сосудистой инвазии (опухолевой тромбоз или опухолевая окклюзия ВВ и ее ветвей, инвазия в печеночные вены и нижнюю полую вену), ограниченной по размеру и количеству узлов, опухоль в печени и уровне альфа-фетопротеина менее 400 нг/мл. Для оценки размеров и количества узлов опухоли в печени используются стандартные критерии (Миланские, 1996 г.), которые включают 1 опухолевый узел до 5 см или 3 узла до 3 см каждый; расширенные критерии (университетская клиника Сан-Франциско (далее – UCSF), 2001 г.), которые включают 1 опухолевый узел до 6,5 см или 3 узла

до 4,5 см каждый; критерии Up-to-7, которые включают сумму количества узлов с диаметром наибольшего из узлов равную менее 7;

при достижении уменьшения размеров опухолевых узлов в печени до Миланских или UCSF критериев по модифицированным критериям ответа солидных опухолей на лечение (далее – mRECIST) и при условии уменьшении уровня альфа-фетопротеина менее 400 нг/мл путем локорегиональной терапии (химиоэмболизация печеночной артерии, термоабляция, лучевая абляция), если эти показатели исходно не соответствовали критериям включения с подтверждением отсутствия метастазирования методом позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (далее – ПЭТ-КТ) с холин-содержащим радиофармацевтическим лекарственным препаратом (далее – РФП) или 18-фтордезоксиглюкозой (далее – 18-ФДГ) в случае превышения общего диаметра очагов опухоли в печени более 10 см;

при соответствии Миланским критериям включения и уровне альфа-фетопротеина менее 400 нг/мл в случае местного рецидива в печени, ранее резецированной хирургическим путем опухоли;

7.16.2. гепатобластома. ТП показана при нерезектабельной опухоли (мультифокальное поражение по системе оценки распространения опухоли (далее – PRETEXT) перед лечением – PRETEXT III, IV), кроме:

случаев внепеченочных химиорезистентных и нерезектабельных метастазов; сочетания химиорезистентности и прогрессирования после радикального хирургического вмешательства;

7.16.3. эпителиоид-гемангио-эндотелиома печени при множественном, билобарном, нерезектабельном поражении;

7.16.4. периферическая холангиокарцинома в сочетании с циррозом печени в стадии T1aN0M0 по международной классификации стадий злокачественных новообразований и размере опухоли до 2 см, отсутствии прогрессирования в течение 6 и более месяцев медицинского наблюдения или системной терапии;

7.16.5. холангиоцеллюлярная карцинома проксимальных внепеченочных протоков (опухоль Клатскина) нерезектабельная или при невозможности прогнозировать безопухолевый проксимальный и радиальный край резекции, при условии отсутствия внепеченочного (в том числе, и региональных лимфоузлов) поражения, подтвержденного методом мультиспиральной компьютерной томографии с внутривенным болюсным контрастированием (далее – МСКТ) и ПЭТ-КТ с 18-ФДГ, при отсутствии внутривенных метастазов, размере опухолевого масс-эффекта менее 3 см, распространения опухоли по общему печеночному протоку не ниже пузырного протока и после выполнения стереотаксической лучевой терапии на область опухоли (45–60 Гр). Медицинские показания в данном случае индивидуальны с учетом других факторов риска прогрессирования, онкологической целесообразности и прогноза для жизни с и без ТП;

7.17. метастатическое поражение печени:

7.17.1. метастазы нейроэндокринных опухолей. Медицинские показания к ТП включают:

наличие множественных билобарных нерезектабельных метастазов с поражением менее 50 % паренхимы печени;

отсутствие внепеченочного поражения по данным МСКТ, магнитной резонансной томографии (далее – МРТ), сцинтиграфии, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (далее – ОФЭКТ-КТ) или ПЭТ-КТ;

отсутствие накопления РФП при ПЭТ-КТ в лимфоузлах ранее РФП-положительных за 6 месяцев до рассмотрения ТП;

радикальное удаление первичного очага;

высокой или умеренной дифференцировке (индекс пролиферативной активности с ИГХ окраской на Ki-67 менее 20 %);

наличие радиологического ответа и стабилизация по данным МСКТ или МРТ на системную терапию или химиоэмболизацию печеночной артерии (если таковые были применены) в течение 6 предшествующих рассмотрению медицинских показаний месяцев;

7.17.2. множественные билобарные нерезектабельные метастазы рака толстой кишки, за исключением прямой кишки:

при отсутствии внепеченочного поражения, подтвержденного методом ПЭТ-КТ с 18-ФДГ;

после радикального удаления первичной опухоли в толстой кишке в сроки не менее 12 месяцев до рассмотрения медицинских показаний к пересадке печени, 10 % уменьшения или стабилизации по критериям оценки mRECIST по данным МСКТ, МРТ и (или) уменьшении функционального объема опухоли по данным ПЭТ-КТ с 18-ФДГ в результате химиотерапевтического лечения в течение 6 месяцев, предшествующих рассмотрению медицинских показаний.

Индивидуальные факторы лучшего прогноза, принимаемые во внимание, включают: отсутствие мутации гена KRAS-A146, BRAF в первичной опухоли или метастазах печени, размер наибольшего метастаза менее 10 см при менее, чем 30 метастазах в печени, и менее 5 см при общем количестве более 30 метастазов в печени, уровень ракового эмбрионального антигена (далее – РЭА) менее 80 нг/мл.

Наличие солитарных резектабельных метастазов в легких являются предметом индивидуального решения.

Двухэтапный подход с резекцией и вспомогательной трансплантацией левой латеральной секции печени (от умершего или родственного донора) и последующей завершающей правосторонней расширенной гемигепатэктомией также является предметом индивидуального решения;

7.18. вторичный склерозирующий холангит, в том числе в результате некорректируемых билиарных стриктур и васкулобилиарного повреждения;

7.19. альвеококкоз при наличии признаков нерезектабельности.

8. Ретрансплантация печени показана:

при потере функции трансплантата в результате первичного нефункционирования трансплантата, тромбоза печеночной артерии, ВВ, острого гуморального отторжения;

при развитии фиброза и цирроза или хронической дисфункции трансплантата печени в результате хронического дуктопеченочного отторжения, билиарных осложнений, рецидива и de novo вирусных гепатитов, аутоиммунных поражений печени – ПСХ, ПБЦ, аутоиммунный гепатит (далее – АИГ).

9. Иные медицинские показания к ТП:

кистозный фиброз печени (муковисцидоз);

болезнь Неймана-Пика;

эритропоэтическая протопорфирия;

синдром Криглера-Найяра;

I тип гипероксалурии;

нарушения цикла синтеза мочевины;

гемофилия А, в случае развития гемохроматоза и цирроза печени;

постнекротический (после ишемического и токсического гепатита) фиброз и цирроз печени;

криптогенный цирроз печени;

алкогольный цирроз печени (в исходе алкогольной болезни печени) с учетом медицинских противопоказаний;

цирроз в исходе неалкогольного стеатогепатита.

10. Медицинскими противопоказаниями к ТП являются:

10.1. абсолютные:

тяжелые некурабельные поражения сердечной (фракция выброса левого желудочка менее 40 %, тяжелая диастолическая дисфункция миокарда, тяжелая клапанная патология, некорректируемая коронарная патология, нестабильные аритмии), сосудистой, дыхательной системы, некорректируемый сахарный диабет, другие тяжелые сопутствующие заболевания, некорректируемые ТП;

низкий функциональный статус пациента (4 балла по шкале Восточной кооперативной онкологической группы) в случае хронической печеночной патологии;

полиорганная недостаточность с выраженной нестабильностью гемодинамики; необратимое поражение головного мозга (атоническая кома, смерть головного мозга);

умеренные и тяжелые формы легочной гипертензии: среднее давление легочной артерии по данным чреспищеводной эхокардиографии (далее – ЧПЭХО) 35 мм.рт.ст., систолическое давление легочной артерии по ЧПЭХО или инвазивное давление правого желудочка – 45 мм.рт.ст. и более при отсутствии эффекта от лекарственной терапии;

деменция, психические и поведенческие расстройства, составляющие основу непонимания пациентом характера хирургического вмешательства, его необходимости, рисков, а также прогноза и необходимости пожизненного приема иммуносупрессантов и медицинского наблюдения у врача-специалиста;

неподдающиеся специфической терапии острые инфекции и обострения хронических инфекций;

наркомания;

психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя и (или) потреблением наркотических средств, психотропных веществ, их аналогов;

неспособность выдержать период медицинской реабилитации не менее, чем 6 месяцев у пациента с циррозом печени и синдромом зависимости, вызванным употреблением алкоголя;

возврат к употреблению алкоголя во время нахождения в листе ожидания ТП;

синдром приобретенного иммунодефицита (далее – СПИД);

внепеченочные и метастатические злокачественные опухоли. Не являются медицинскими противопоказаниями немеланомные раки кожи, неинвазивный рак мочевого пузыря, папиллярный рак щитовидной железы;

сепсис и бактериемия;

10.2. относительные:

диффузный тромбоз вен портальной системы (тип IV по классификации Yerdel, 2010 г.). Индивидуально может быть обсуждена мультиорганная ТП с учетом известных дополнительных периперационных рисков;

сочетанный тромбоз нижней полой и вен портальной системы;

тяжелая гипоксия в результате гепатопульмонального синдрома (парциальное давление кислорода в артериальной крови менее 50 %) или комбинация ее с легочной гипертензией;

инфицирование вирусом иммунодефицита человека (далее – ВИЧ) без СПИД;

активная билиарная инфекция при ПСХ, болезни Кароли, ишемической холангиопатии (диффузные некоррегируемые неанастомотические внутривнутрипеченочные желчные стриктуры) трансплантата печени с множественными холангиогенными абсцессами, при васкулобилиарных повреждениях гепатодуоденальной связи;

злокачественные опухоли, радикальное лечение которых завершено менее 2 лет до момента рассмотрения медицинских показаний к ТП.

### **ГЛАВА 3 ВЫБОР И ОБСЛЕДОВАНИЕ РЕЦИПИЕНТА**

11. Подбор пациентов к ТП и отказ от ее выполнения определяются медицинскими показаниями и медицинскими противопоказаниями к ТП.

12. При принятии решения о ТП пациент включается в лист ожидания, оформляется медицинское заключение о необходимости ТП.

13. Лист ожидания – специфическая информация, характеризующая реципиентов, поставленных на учет. Основной функцией листа ожидания является учет индивидуальных факторов риска донора и реципиента, приоритизация выполнения ТП реципиентам и оптимизация соответствия донорского органа конкретному реципиенту на основании: медицинского статуса, возраста, антропометрических данных донора и реципиента, степени ПН, групповой АВ0 совместимости, качества донорского органа в зависимости от категории срочности реципиентов.

Лист ожидания ТП включает: идентификационный номер пациента; паспортные данные; адрес; номер телефона; рост, вес; диагноз пациента; аллергологический и инфекционный анамнез; инструментальные обследования, данные лабораторных исследований и консультации смежных врачей-специалистов; медицинский статус пациента.

Медицинский статус пациента определяется:

критическим состоянием пациента, ургентными медицинскими показаниями к ТП; баллом MELD и MELD-Na для взрослых и PELD для пациентов младше 12 лет; наличием факторов риска, не учитываемых баллом MELD: ПЭП, рецидивирующее кровотечение из вен пищевода и желудка, гепато-пульмональный синдром, рефрактерный асцит и гепаторенальный синдром, анемия тяжелой степени при отсутствии эффекта от терапевтической коррекции, опухолевое поражение печени, необходимость комбинированной пересадки комплексов печень–почка и (или) печень–легкие.

14. Обследование реципиента включает:

общий анализ крови: уровень гемоглобина, количество лейкоцитов, тромбоцитов, гематокрит, средний объем эритроцитов;

общий анализ мочи: уровень белка, количество лейкоцитов, эритроцитов, удельный вес;

биохимическое исследование крови: определение концентрации общего белка, альбумина, билирубина, креатинина, глюкозы, мочевины, холестерина, уровень активности гамма-глутамилтранспептидазы (далее – ГГТ) и щелочной фосфатазы (далее – ЩФ), С-реактивного белка (далее – СРБ), цистатина С и скорости клубочковой фильтрации (далее – СКФ) по цистатину С или эндогенному креатинину, определение концентрации электролитов крови (калий, натрий, кальций, хлор); определение параметров кислотно-щелочного состояния (далее – КОС), уровень активности аланинаминотрансферазы (далее – АЛАТ), уровень активности аспартатаминотрансферазы (далее – АсАТ), лактат-дегидрогеназы (далее – ЛДГ);

определение групп крови по системам АВ0 и резус-фактора, уровня антигрупповых антител при организации разногрупповой ТП по ургентным медицинским показаниям. В последнем случае титр анти-А и анти-В антител менее 1:32 ассоциирован с приемлемым операционным иммунологическим риском;

HLA-типирование II класса (HLA-DR) и определение предсуществующих HLA антител при разногрупповой родственной ТП;

иммуноферментный анализ (далее – ИФА) на поверхностный антиген вируса гепатита В (HbsAg) и суммарные антитела к core-антигену вируса гепатита В;

полимеразная цепная реакция (далее – ПЦР) на ДНК вируса гепатита В (при положительном HBsAg и антителам к core-антигену гепатита В – анти-HBc);

ИФА на анти-HBc Ig класса М и суммарные Ig;

ИФА на антиген-е вируса гепатита В – HBeAg (при положительном HBsAg);

ИФА на антитела к HBeAg (далее – anti-HBe) при положительном HBsAg;

ИФА на антитела к вирусу гепатита D (далее – anti-HDV) класса IgM и G (при положительном HBsAg);

ПЦР на РНК вируса гепатита D (при положительном ИФА);

ИФА на антитела к вирусу гепатита С (далее – anti-HCV);

ПЦР на РНК вируса гепатита С при положительном ИФА;

ИФА на антитела к вирусу Эпштейн-Барр (далее – ВЭБ) класса IgM и IgG (по медицинским показаниям);

ИФА на антитела к цитомегалловirusу (далее – ЦМВ) класса IgM и IgG (по медицинским показаниям);

ИФА на антиген ВИЧ (HIV-Ag) и ИФА на антитела к ВИЧ (anti-HIV);

ПЦР на РНК ВИЧ при положительной ИФА;

ПЦР на коронавирус SARS-COVID-19 в эпидемический период;

бактериологическое исследование слизистых оболочек ануса и мочи у пациентов с декомпенсированным циррозом, низким физическим и функциональным статусом,

кахексией или саркопенией, анамнезом госпитальной инфекции и предшествующих интервенций и госпитализаций;

- электрокардиография (далее – ЭКГ);
- эхокардиография (далее – ЭхоКГ);
- спирография (по медицинским показаниям);
- сцинтиграфия миокарда;
- коронарография;
- ретроградная холангиография или магнитнорезонансная-холангиография при подозрении на склерозирующий холангит (первичный, вторичный, в том числе IgG4-ассоциированный), васкулобилиарное повреждение, болезнь Кароли, опухоль Клатскина, неанастомотические стриктуры трансплантата как медицинское показание к ретрансплантации и для оценки анатомических условий билиарной реконструкции при родственной трансплантации части печени;
- эндоскопические исследования: фиброгастродуоденоскопия (далее – ФГДС), колоноскопия (по медицинским показаниям);
- МСКТ органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием;
- рентгенография органов грудной полости или КТ грудной клетки;
- онкомаркеры:  $\alpha$ -фетопротеин (далее – АФП), карбогидратный (углеводный) антиген 19-9 (далее – СА-19-9), РЭА, простат-специфический антиген, карбогидратный (углеводный) 125 (далее – СА-125);
- исследование показателей гемостаза (далее – коагулограмма): определение активированного частичного тромбопластинового времени (далее – АЧТВ), протромбинового времени (далее – ПТВ), МНО, протромбинового времени (далее – ПВ), определение концентрации фибриногена, степени угнетения Ха фактора свертывания крови у пациентов, которым назначены низкомолекулярные гепарины;
- доплерография печени;
- биопсия печени и почки (по медицинским показаниям);
- бактериологическое, цитологическое и биохимическое исследование асцитической жидкости (при подозрении на спонтанный бактериальный перитонит (далее – СБП), злокачественную этиологию асцита);
- маркеры АИГ: антинуклеарные антитела (далее – ANA), антитела к растворимому печеночному антигену (далее – SLA/LP), антимитохондриальные антитела (далее – AMA M2), антитела к гликопротеину-210 (далее – gp-210), антитела к sp-100 антигену, антинейтрофильные антитела (далее – ANCA), антитела к микросомам печени и почек (далее – anti-LKM-1), антитела к цитозольному антигену печени LC-1, f-актин;
- уровень прокальцитонина у пациентов с синдромом системного воспалительного ответа (далее – ССВО);
- клиренс эндогенного креатинина и СКФ;
- консультации врача-гастроэнтеролога, врача-психотерапевта (по медицинским показаниям), врача-инфекциониста (по медицинским показаниям), врача-иммунолога (по медицинским показаниям), врача-гематолога (по медицинским показаниям), врача-эндокринолога (по медицинским показаниям), врача-хирурга, врача-трансплантолога, врача-анестезиолога-реаниматолога;
- консультация в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» Министерства здравоохранения Республики Беларусь для генетического тестирования при подозрении на наследственные и генетические заболевания (болезнь Вильсона-Коновалова, фиброзный кистоз или муковисцидоз, дефицит-альфа-1-антитрипсина, гемохроматоз, прогрессирующий и доброкачественный рецидиварующий семейный внутрипеченочный холестаз, гипероксалурия, нефронофтиз, митохондриальная деплегция, тирозинемия, галактоземия, цитрулинемия);
- ОФЭКТ-КТ по медицинским показаниям у пациентов с метастазами нейроэндокринного рака в печень, ПЭТ у пациентов гепатоцеллюлярной карциномой в стадии T2-3N0M0 и «Барселонскими» критериями (далее – BCLC-B), метастазами рака толстой кишки, центральной холангиокарциномой (опухолью Клатскина).

15. Сцинтиграфия миокарда показана для:

диагностики атеросклеротического поражения коронарных артерий (наличие, локализация, распространенность);

оценки степени стеноза коронарных артерий и его влияния на регионарную перфузию миокарда;

оценки жизнеспособности миокарда (ишемические или рубцовые изменения, прогноз об улучшении функции после реваскуляризации);

предоперационной оценки степени риска перед ортотопической ТП у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, а также у пациентов с высоким риском развития коронарных осложнений;

контроля и оценки эффективности лечения после коронарной реваскуляризации и медикаментозной терапии сердечной недостаточности (далее – СН) или стенокардии.

16. Коронарография показана:

в случае наличия высоких кардиоваскулярных рисков по данным клинического и неинвазивного обследования (ЭКГ, Эхо-КГ, холтеровский мониторинг, сцинтиграфия миокарда), особенно в случае сахарного диабета, артериальной гипертензии, курения;

пациентам со спонтанной ишемией миокарда или ишемией при минимальных физических нагрузках с изменениями на ЭКГ и (или) нарушениями перфузии по данным изотопных исследований;

пациентам с фракцией выброса левого желудочка менее 40 % в сочетании с застойной СН с наличием злокачественных аритмий;

при невозможности выполнения нагрузочных тестов, фракции выброса левого желудочка менее 45 %;

пациентам с нестабильной стенокардией, вариантной стенокардией, постинфарктной стенокардией, стенокардией напряжения III-IV функционального класса, хронической СН вследствие систолической дисфункции и наличия зон нарушения локальной сократимости левого желудочка и (или) данных сцинтиграфии, указывающих на наличие обратимой ишемии миокарда, хронической СН вследствие аневризмы левого желудочка или других механических осложнений инфаркта миокарда;

пациентам, перенесшим реанимационные мероприятия по поводу внезапной сердечной смерти, или у которых наблюдаются эпизоды продолжительной (более 30 с) пароксизмальной мономорфной желудочковой тахикардии или неустойчивой (менее 30 с) пароксизмальной полиморфной желудочковой тахикардии;

при остановке сердца невыясненной причины;

при возвратной стенокардии или выявлении критериев высокого коронарного риска при неинвазивных исследованиях в течение 9 месяцев после выполнения чрескожной реваскуляризации;

пациентам после чрескожного коронарного вмешательства с подозрением на рестеноз в течение 1-го месяца при отсутствии жалоб и с критериями высокого коронарного риска по данным неинвазивных исследований;

при возвратной стенокардии в течение 12 месяцев после проведения хирургического вмешательства коронарного шунтирования;

при возвратной стенокардии, возникшей в срок более 1 года после хирургического вмешательства коронарного шунтирования, при отсутствии критериев высокого риска по данным неинвазивных исследований;

пациентам после хирургического вмешательства коронарного шунтирования, с отсутствием жалоб, но с выявленным ухудшением по данным неинвазивных исследований, без критериев высокого коронарного риска;

при выявлении критериев высокого риска по данным неинвазивных тестов в любом сроке после реваскуляризации.

17. Медицинские показания для многофазной спиральной КТ органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием для оценки медицинских показаний и анатомических условий реваскуляризации трансплантата печени:

наличие опухоли, ее КТ-идентификация, оценка эффективности неадьювантного лечения;

лигаментотомия чревного ствола (далее – ЧС) при его лигаментозном стенозе связкой *ligamentum arcuatum medianum*;

анастомоз с аортой реципиента при стенозе или окклюзии ЧС;

анастомоз с селезеночной артерией (далее – СА) реципиента при стенозе общей печеночной артерии;

лигирование СА при синдроме обкрадывания печеночной артерии;

конфлюэнто-порто, шунтопорто-анастомоз, мезопортоанастомоз с *jump*-графтом, при стенозе и тромбозе ВВ;

ренопортоанастомоз при стенозе и тромбозе ВВ и спонтанном спленоренальном шунте;

кавапортоанастомоз при стенозе и тромбозе ВВ;

идентификация преуденальной ВВ при билиарной атрезии;

идентификация прерывания нижней полой вены (далее – НПВ) при билиарной атрезии;

волюметрия и определение толщины левой латеральной секции (далее – ЛЛС) при родственной ТП для оценки отношения веса графта к расчетному («идеальному») весу печени реципиента (показатель более 40–50 % для взрослых), отношения веса графта к весу реципиента (0,8–4 %, взрослые и дети) и отношения толщины ЛЛС к глубине брюшной полости по срединной плоскости (показатель разницы, не требующий применения редукции трансплантата – не более 2 см для детей).

18. По завершении обследования врачебный консилиум принимает решение о наличии медицинских показаний или медицинских противопоказаний к ТП и постановке или отказе в постановке в лист ожидания.

#### **ГЛАВА 4 ПОДГОТОВКА ПАЦИЕНТА К ТП**

19. При лечении пациентов с асцитом назначается комбинация диуретической терапии, включающей спиронолактон (таблетки, покрытие оболочкой, 25, 50, 100 мг) перорально в суточной дозе 50–400 мг/сут., в один или два приема в 8:00 и 12:00 и петлевые диуретики (фуросемид, таблетки 40 мг, перорально в суточной дозе 20–80 мг/сут. в один или два приема в 8:00 и 12:00; торасемид, таблетки 5, 10, 20 мг, преорально в суточной дозе 10–40 мг/сут. в один или два приема в 8:00 и 12:00) с поддержанием соотношения дозы спиронолактон: фуросемид 1:0,2–0,4.

У пациентов с рефрактерным асцитом в дополнение к диуретической терапии назначается трансфузия альбумина (раствор для инфузии, 5 %, 10 %, 20 % по 50, 100, 200 мл, в разовой дозе 100–200 мл раствора). Трансфузия альбумина назначается также при СБП, парацентезе и гепаторенальном синдроме. Трансфузия повышенных доз альбумина и целевое значение альбумина в крови более 25 г/л не сопровождается дополнительной пользой в отношении снижения летальности, частоты инфекционных осложнений и дисфункции почек.

Выполнение парацентеза и (или) медицинские показания к установке внутripеченочного портосистемного шунта (далее – TIPS) рассматривается для пациентов с рефрактерным асцитом при неэффективности диуретической терапии и трансфузии альбумина, дыхательной недостаточности, потребности в ингаляции кислорода.

Специфические медицинские противопоказания к TIPS: острая и острая на фоне хронической декомпенсация функции печени, наличие энцефалопатии любого генеза, легочной гипертензии более 40 мм.рт.ст., критически тяжелое состояние на фоне интенсивной терапии, полиорганная дисфункция и недостаточность, нестабильная гемодинамика, неконтролируемая системная инфекция и сепсис, опухоли печени, поликистозная болезнь печени.

Факторы риска осложнений TIPS: возраст более 60 лет, плохо контролируемый сахарный диабет, гепатопетальный кровоток по ВВ, низкий функциональный статус, тромбоцитопения менее 20. Выполнение парацентеза при рефрактерном асците

сопровождается риском развития парацетез-индуцированной циркуляторной дисфункции (гипотензии) особенно у пациентов с декомпенсированным циррозом.

Пациентам с большим печеночным гидротораксом, сопровождающимся признаками дыхательной недостаточности, выполняется плевральная пункция. При необходимости многократных повторных пункций, учитывая риск инфекционных осложнений, может быть рассмотрена установка TIPS при отсутствии специфических медицинских противопоказаний к нему.

20. Все пациенты с циррозом печени и асцитом подвержены риску развития СБП. Частота развития данного осложнения среди пациентов амбулаторного профиля составляет 1,5–3,5 %, стационарного – 10 %.

СБП проявляется локальными (болью в животе, рвотой, диареей, динамической кишечной непроходимостью) и системными признаками (ССВО, Синдром полиорганной недостаточности (далее – СПОН), острая декомпенсация функции печени или острая на фоне хронической ПН с церебральной дисфункцией и гипотензией).

Диагностические критерии: количество нейтрофилов в асцитической жидкости более 250 в 1 мл. При бактериологическом исследовании асцита в 60 % случаев выявляются грамотрицательные бактерии (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*).

Лечение: эмпирическая антибактериальная терапия первой линии – цефалоспорины третьего поколения по 2 г внутривенно каждые 12 часов. Эффективность составляет около 90 %. У пациентов высокого риска наличия мультирезистентной микрофлоры (длительно находящиеся на стационарном лечении, пациенты отделений реанимации) эмпирическая антибактериальная терапия назначается согласно преобладающей микрофлоре по данным микробиологического мониторинга.

21. Первичная медицинская профилактика кровотечений из вен пищевода и (или) желудка (изолированный варикоз вен желудка или гастроэзофагеальный варикоз) показана при:

степени варикоза 2–3 по классификации международной согласительной конференции по портальной гипертензии BAVENO VI (извитые варикозные вены без сосудистых знаков, пролабирующие и занимающие меньше или больше 1/3 просвета пищевода);

любой степени варикоза у пациентов с декомпенсированным циррозом печени класса тяжести Child-Pugh C и рефрактерным асцитом;

любой степени варикоза с наличием эндоскопических признаков высокого риска – сосудистых знаков на венах или порто-системном градиенте давления (между давлением заклинивания и свободным давлением печеночных вен) 12 мм.рт.ст. и более.

Первичная медицинская профилактика кровотечений из вен пищевода и (или) желудка включает назначение:

ингибиторов протонной помпы (пантопразол, таблетки, покрытые оболочкой 20 и 40 мг, перорально в суточной дозе 20–40 мг однократно в 20:00 или в два приема – в 8:00 и 20:00) или блокаторов H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов (фамоцидин, таблетки, покрытые оболочкой 20 и 40 мг, перорально 40 мг/сут. в 20:00 или в два приема – в 8:00 и 20:00);

бета-адреноблокаторов (пропранолол, таблетки 10 и 40 мг, в дозе 10–80 мг/сут в два приема – в 8:00 и 20:00 или карведилол, капсулы 6,25 мг или таблетки 12,5 мг в дозе 6,25–12,5 мг/сут. в два приема – в 8:00 и 20:00 до снижения частоты сердечных сокращений (далее – ЧСС) на 25 % от исходной, но не ниже 55–60 ударов в минуту. Назначение бета-адреноблокаторов не показано у пациентов с низким средним артериальным давлением (далее – АД) и низким сердечным индексом, характерными для декомпенсированного цирроза класса Child-Pugh C и пациентов с рефрактерным асцитом, у пациентов с СБП и гепаторенальным синдромом. Бета-адреноблокаторы отменяются пациентам с рефрактерным асцитом и гипотензией менее 90 мм.рт.ст. систолического АД, с гипонатриемией менее 130 ммоль/л и острым почечным повреждением. Пациентам с компенсированным циррозом печени, которые не могут

принимать бета-адреноблокаторы из-за нежелательных явлений (далее – НЯ) назначаются симвастатин (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг перорально) в суточной дозе 20–40 мг однократно или в комбинации с уменьшенной до 1/2 и меньше, но переносимой пациентом дозой бета-адреноблокаторов;

эндоскопического склерозирования и (или) лигирования вен пищевода.

22. Вторичная медицинская профилактика (рецидива) кровотечений из вен пищевода и (или) желудка включает:

назначение ингибиторов протонной помпы или блокаторов H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов в соответствии с пунктом 21 настоящего клинического протокола;

назначение бета-адреноблокаторов в соответствии с пунктом 21 настоящего клинического протокола;

эндоскопическое склерозирование и (или) лигирование вен пищевода;

TIPS при отсутствии специфических медицинских противопоказаний к нему;

превентивный TIPS у пациентов высокого риска рецидива и летального исхода – Child-Pugh B, осложненные кровотечением, Child-Pugh-C (менее 14 баллов), с портосистемным градиентом давления более 20 мм.рт.ст.

23. Коррекция коагулопатии определяется клинической ситуацией.

При активном продолжающемся кровотечении необходим контроль уровня тромбоцитов, фибриногена и выполнение тромбоэластометрии (далее – ТЭМ) или контроль МНО, если ТЭМ недоступно. Медицинским показанием к трансфузии криопреципитата плазмы крови при циррозе печени в случае активного кровотечения является концентрация фибриногена менее 1,5 г/л. Предпочтительна коррекция дефицита фибриногена под контролем ТЭМ.

Расчет дозы криопреципитата проводится по формулам:

5 единиц криопреципитата увеличивают A10 в FIBTEM на 2 мм до целевого A10 равного 10 мм или количество единиц криопреципитата = масса тела (кг)/5.

Доза вводимой свежемороженой плазмы (далее – СЗП) определяется из расчета 10–15 мл на 1 кг массы тела пациента предпочтительно под контролем ТЭМ, так как значения МНО могут не отражать формирования сгустка *in vivo*.

Лекарственные препараты, содержащие витамин К, назначаются внутривенно в случае возможного дефицита (мальнутриция, холестаз, прием варфарина). Разовая доза составляет 10 мг продленной инфузией за 30–60 минут.

Коррекция коагулопатии при предстоящем плановом вмешательстве зависит от степени риска процедуры.

Процедуры низкого риска (торакоцентез, парацентез, постановка ЦВК под УЗИ контролем, ФЭГДС с лигированием варикозно-расширенных вен) не требуют коррекции коагулопатии, так как риск процедуры меньше, чем риск, связанный с трансфузией при использовании наименьшей иглы, УЗИ-навигации.

Для процедур высокого риска (хирургические вмешательства, люмбальная пункция) показано ведение согласно подходу к активному кровотечению, препараты крови вводятся непосредственно перед процедурой.

24. Коррекция тромбоцитопении у пациентов с гиперспленизмом не требуется, за исключением неотложных и экстренных хирургических вмешательств. В данном случае выполняется трансфузия тромбоцитов из расчета 1 доза ( $0,5 \times 10^{11}$ ) на 10 кг массы тела до достижения уровня тромбоцитов в общем анализе крови  $50\text{--}80 \times 10^9/\text{л}$ . Для коррекции тромбоцитопении менее  $10\text{--}20 \times 10^9/\text{л}$  после исключения лимфо- и миело-пролиферативных заболеваний в ожидании ТП назначается тромбопоэтин (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг) в дозе 25 мг/сут. один раз в день, с целью оценки резерва повышения их уровня для выполнения хирургического вмешательства в условиях меньшего хирургического риска.

25. Диагностика и коррекция ПЭП:

25.1. скрытая ПЭП:

критерии: минимальная ПЭП и класс I по West Haven;

диагностика: протекает без дезориентации и дрожательного тремора; диагностируется по психометрическим тестам в области внимания, исполнительских функций, визуально-пространственной координации, психомоторной реакции;

лечение: пробиотики, содержащие *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium infantis* (линекс, капсулы 280 мг, по 2 капсулы 2–3 раза в день), цинк-содержащие пищевые добавки (цинка сульфат, таблетки, покрытые оболочкой, 124 мг, перорально в суточной дозе 300–600 мг в один или два приема), лактулоза (сироп, 667–669 мг/мл, 15–250 мл во флаконе) внутрь по 20–50 мл 1–3 раза в сутки (цель – получение 2–4 пассажа мягкого стула в сутки), рифаксимин (таблетки, покрытые оболочкой, в дозе 600–1600 мг в сутки в два приема);

25.2. явная ПЭП:

критерии: класс II-IV по West Haven;

диагностика: дезориентация, дрожательный тремор, угнетение сознания;

лечение: L-орнитин-L-аспартат (таблетки шипучие или гранулы для приготовления раствора, 1,5–3 г) перорально по 9–18 г в сутки в два приема, лактулоза внутрь по 20–50 мл 1–3 раза в сутки (цель – получение 2–4 пассажа мягкого стула в сутки) и (или) в клизме в объеме 300 мл вместе с 700 мл 0,9 % физиологического раствора хлорида натрия (при классе III-IV по West Haven), рифаксимин в дозе 600–1600 мг в сутки или метронидазол (таблетки 250 мг) перорально 500 мг 2–3 раза в сутки, трансфузия альбумина (раствор для инфузии, 5 %, 10 %, 20 % по 50, 100, 200 мл) в суточной дозе 50–200 мл раствора и плазмаферез для госпитализированных пациентов с рефрактерной ПЭП.

26. Лечение пациентов с аутоиммунными и холестатическими заболеваниями печени осуществляется согласно клиническому протоколу «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения», утвержденному постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 1 июня 2017 г. № 54, и рекомендациям международных ассоциаций (Европейская ассоциация изучения заболеваний печени – EASL, Американская ассоциация изучения заболеваний печени – AASLD, референсная европейская сеть по лечению редких заболеваний печени – ERN RARE-LIVER; всемирная группа изучения ПБЦ – Global PBC Study Group).

Первая линия лечения АИГ с явлениями фиброза и компенсированного цирроза печени включает:

урсодезоксихолевую кислоту (далее – УДХК, капсулы 250 мг) перорально в дозе 18–20 мг/кг/сут.;

преднизолон (таблетки 5 мг) или метилпреднизолон (таблетки 4, 8, 16 мг) перорально в два приема в 8:00 и 12:00 в стартовой суточной дозе 0,5 мг/кг с уменьшением дозы при условии снижения концентрации АсАТ и АлАТ (контроль каждые 2–4 недели) до 5 мг/сут. в течение 6 месяцев от начала лечения при условии нормализации концентрации АсАТ, АлАТ и IgG в плазме крови;

азатиоприн (таблетки 50 мг) перорально в стартовой суточной дозе 1 мг/кг в два приема в 8:00 и 20:00, вводится в схему лечения через 2–4 недели после начала терапии глюкокортикостероидов (далее – ГКС) с целью снижения дозы ГКС.

Недостаточный эффект лечения (недостижение в течение 6 месяцев нормализации концентрации АсАТ, АлАТ и IgG в плазме крови и (или) индекса активности гепатита 3 и менее баллов из 18 по Knodell R.G.) в пределах первой линии терапии требует поддержания дозы преднизолона 5–10 мг/сут. перорально и увеличения дозы азатиоприна до 2 мг/кг перорально в два приема в 8:00 и 20:00. При этом необходимо исключить:

низкую комплаентность пациента;

аномальный метаболизм азатиоприна (низкий уровень 6-тиогуанин трифосфата менее 220 пмоль на  $8 \times 10^8$  эритроцитов или нормальный уровень среднего объема эритроцитов в общем анализе крови при условии исключения дефицита железа);

альтернативные диагнозы: ПСХ и ПБЦ при маркерах холестаза; гепатотоксичность азатиоприна, которая обусловлена вторым основным метаболитом азатиоприна 6-метилмеркаптопурином; стеатогепатит по данным УЗИ, биопсии печени и при

соответствии лабораторному паттерну – нормальное значение ЩФ, повышение ГГТ, АлАТ > АсАТ; ЦМВ- и ВЭБ-инфекции.

Гепатотоксичность азатиоприна подтверждается биопсией печени и клиническими признаками – улучшением показателей АсАТ и АлАТ после отмены и их ухудшением при повторном назначении азатиоприна.

При недостаточном ответе на терапию или при появлении признаков гепатотоксичности назначается аллопуринол в комбинации с азатиоприном. Доза азатиоприна уменьшается до 1/4 от предыдущей дозы, и назначается аллопуринол (таблетки 100 и 300 мг) перорально в стартовой дозе 100 мг в сутки, механизм действия которого блокирует метаболизм азатиоприна в 6-метилмеркаптопурин. Целевая суточная доза аллопуринола составляет 2–3 мг/кг массы тела.

Вторая линия лечения АИГ с явлениями фиброза и компенсированного цирроза печени включает назначение меркаптопурина или микофенолата мофетила (далее – ММФ) вместо азатиоприна. Меркаптопурин (таблетки 25 мг) назначаются перорально в стартовой суточной дозе 0,5–1 мг/кг массы тела. Пациентам с непереносимостью азатиоприна и меркаптопурина назначаются ММФ (капсулы 250 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг) перорально в стартовой дозе 500 мг 2 раза в сутки, с увеличением дозы до 1 г 2 раза в сутки; у детей ММФ назначаются с дозы 5 мг/кг массы тела 2 раза в сутки до максимальной дозы 20 мг/кг массы тела 2 раза в сутки.

Третья линия лечения АИГ с явлениями фиброза и компенсированного цирроза печени включает кальциневриновые ингибиторы (далее – КНИ) или ритуксимаб или инфликсимаб, плазмаферез. Назначение этих лекарственных препаратов требует индивидуальной оценки риска инфекционных осложнений и пользы ремиссии АИГ.

Инфликсимаб (лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 100 мг) назначается внутривенно в дозе 5 мг/кг/сут. на 0, 2, 6 неделе и затем каждые 4–8 недель.

Ритуксимаб назначается внутривенно в дозе 1000 мг для взрослых и 375 мг/м<sup>2</sup> детям однократно на 0 и 2 неделе лечения, а затем каждые 6–12 месяцев в случае повышения значений АсАТ и АлАТ. Пациентам, которые получают третью линию терапии ритуксимабом, контролируется уровень CD20+ В-лимфоцитов.

Лечение ПБЦ включает УДХК перорально в дозе 18–20 мг/кг/сут. При отсутствии эффекта (нет снижения значений ЩФ, ГГТ, билирубина) назначается комбинация УДХК и фенофибрата (таблетки, покрытые оболочкой, 145 мг) 145 мг/сут. перорально.

Лечение ПСХ включает УДХК перорально в дозе 18–20 мг/кг/сут. и эндобилиарную баллонную пластику или стентирование при наличии доминантной стриктуры по данным МРХПГ или РХГ.

Дифференциальная диагностика ПСХ проводится с IgG4-ассоциированным склерозирующим холангитом (далее – IgG4-АСХ) без вовлечения поджелудочной железы (изолированный IgG4-АСХ). Оба заболевания имеют схожее клиническое и МРХПГ/РХГ-проявление, но IgG4-АСХ имеет лучший прогноз без ТП. Диагноз IgG4-АСХ основывается на отличном от ПСХ МРХПГ-паттерне стриктуры и желчного дерева, вовлечении поджелудочной железы (аутоиммунный панкреатит), 2-х и более кратном повышении уровня IgG4 в плазме крови, отсутствии сочетания с язвенным колитом, ИГХ определении в печени и биоптате желчного протока экспрессии IgG4 и хорошим (в отличие от ПСХ) клиническим ответом на лечение ГКС. ГКС при IgG4-АСХ назначается в виде метипреднизолона или преднизолона, перорально в начальной дозе 40 мг/сут. Доза ГКС постепенно уменьшается на 10 % каждые 2 недели до достижения 10 мг/сут. В такой дозе лечение поддерживается не менее 3 месяцев, а затем адаптируется к состоянию пациента. Контроль эффективности и правильности диагноза по изменению паттерна контрольной МРХПГ через 1–3 месяца.

Наличие у пациента предполагаемого или доказанного АИГ и острой декомпенсации функции печени является основанием для назначения пульс-терапии ГКС (1–10 мг/кг/сут. в течение 3 суток со снижением на 1/2 дозы ежедневно до 20–40 мг/сут.), терапевтического плазмафереза и медицинским показанием к ТП.

27. Пациентам с изнуряющим кожным зудом, возникшим на фоне высоких доз УДХК, выполняется коррекция дозы до 1/2–1/4 от исходной вплоть до отмены. Пациентам с кожным зудом на фоне ПБЦ, ПСХ, АИГ назначается УДХК в дозах до 18–20 мг/кг/сут.

Госпитализированным пациентам с изнуряющим кожным зудом назначается рифампицин (капсулы 150 мг) в суточной дозе 150–300 мг, длительностью до 1 месяца, под контролем уровня билирубина (отменяется при прогрессировании гипербилирубинемии), можно в комбинации с УДХК.

Госпитализированным и амбулаторным пациентам с изнуряющим кожным зудом может быть назначен сертралин (таблетки, покрытые оболочкой 25, 50, 100 мг) в дозе 50–100 мг/сут. в один или два приема.

Пациентам с изнуряющим кожным зудом на фоне ПСХ и наличием доминантной хиларной или стриктурой гепатикохоледоха выполняется эндобилиарная баллонная пластика или стентирование.

28. Пациентам с циррозом печени в исходе вирусного гепатита В показано медицинское наблюдение у врача-инфекциониста по месту жительства (месту пребывания) и назначение противовирусной терапии (далее – ПВТ) гепатита В с целью элиминации вирусной нагрузки до менее 200 МЕ/мл в предтрансплантационном периоде.

Пациентам с декомпенсированным циррозом, urgentными медицинскими показаниями и с неблагоприятными индивидуальными факторами риска цирроза ТП выполняется в порядке, установленном листом ожидания, независимо от начала ПВТ гепатита В.

Пациентам HBs-Ag и anti-HBs–негативным, с уровнем anti-HBs менее 50 Ед/л, у которых после ТП нет признаков рецидива вирусного гепатита В в 3-месячный срок после хирургического вмешательства назначается рекомбинантная HBs-Ag-вакцина типа Engerix.

Медицинская профилактика реактивации гепатита В в зависимости от статуса донора и реципиента проводится согласно приложению 1.

29. Пациентам с циррозом печени в результате хронического вирусного гепатита С, имеющим медицинские показания к ТП, начинается ПВТ ингибиторами протеаз прямого действия в зависимости от генотипа вируса независимо от степени компенсации функции печени, так как раннее начало терапии ведет к стабилизации или улучшению функции печени и общего статуса пациента в большинстве случаев и позволяет избежать urgentной операции и выполнить ТП с меньшими периоперационными рисками.

Пациенту с декомпенсированным циррозом ТП выполняется в порядке, установленном листом ожидания, и с учетом индивидуальных факторов риска независимо от начала ПВТ гепатита С.

Выполнение хирургического вмешательства по ТП в период проведения ПВТ гепатита С может быть сопряжено с перерывом в приеме лекарственных препаратов реципиентом сроком на 1–2 дня, что не ведет к ухудшению результата лечения и достижению устойчивого вирусологического ответа.

Срок выполнения ТП пациентам с гепатоцеллюлярной карциномой и циррозом определяется их индивидуальными рисками, онкологическим и обусловленным степенью компенсации функции печени статусом, независимо от начала ПВТ гепатита С.

Если реципиент не может завершить ПВТ или сроки выполнения хирургического вмешательства диктуются наличием гепатоцеллюлярной карциномой и тяжестью состояния реципиента, ТП выполняется на фоне виремии.

Пациентам с рецидивом гепатита С после ТП ПВТ показана после стабилизации пациента, начиная с 1 месяца после проведения хирургического вмешательства.

30. ТП может быть показана при гликогенозах, сопровождающихся гипогликемией (тип 0, I, III, VI, IX, XI), в том числе с лактат-ацидозом (тип Ia, Ib) и формированием цирроза печени (тип IV).

Ведение пациента с гликогенозом осуществляет врач-педиатр, врач – детский эндокринолог и в зависимости от типа гликогеноза ведение включает диетическую коррекцию гипогликемии, коррекцию ацидоза, гиперурикемии (тип I), железодефицита

(тип Ib), нейтропении (тип Ib), воспалительных заболеваний кишечника (тип Ib). Для коррекции гипогликемии в возрасте от 6 месяцев–2 лет назначается перорально раствор глюкозы каждые 2–3,5 часа, а в возрасте от 6 месяцев–2 лет до 8 лет – кукурузный крахмал перорально каждые 3–5 часов.

Расчет начальной дозы кукурузного крахмала осуществляется по формуле:  $y = 0,0014x^3 - 0,214x^2 + 10,411x - 9,084$ ; где  $y$  – потребность в глюкозе мг/кг/мин.,  $x$  – вес в кг.

Дальнейшее дозирование кукурузного крахмала осуществляется из расчета достижения уровня глюкозы более 4 ммоль/л и лактата менее 2,2 моль/л.

У детей в возрасте старше 8 лет гипогликемия лечится из расчета потребности 10–11 г глюкозы в час.

Медицинские показания для ТП при гликогенозах:

неконтролируемая гипогликемия и ацидоз, осложненные рецидивирующим судорожным синдромом;

трансформация в цирроз с или без ГЦР (тип III, VI и IX);

прогрессирующий нерезектабельный аденоматоз печени с высоким риском трансформации в ГЦР (прогрессирующий размер и количество аденом, увеличение АФП, положительная ИГХ-окраска на  $\beta$ -катенин);

выраженная задержка психоэмоционального и физического развития.

31. Пациентам с циррозом печени в исходе болезни Вильсона-Коновалова показано медицинское наблюдение у врача-гастроэнтеролога, врача-невролога по месту жительства (месту пребывания), лечение осуществляется согласно клиническому протоколу «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения», назначаются медь-элиминирующие лекарственные препараты (пеницилламин, цинка сульфат) с индивидуальным подбором дозы под контролем врача-гастроэнтеролога. Вероятность наличия болезни Вильсона при наличии мутации в гене АТР7В в спорных случаях определяется по шкале Leipzig.

Наличие у пациента предполагаемой или доказанной болезни Вильсона и острой декомпенсации функции печени является основанием для назначения ГКС, терапевтического плазмафереза, медицинским противопоказанием к назначению пеницилламина и медицинским показанием к ТП.

32. Тактика ведения пациентов с множественным гепатоцеллюлярным маденоматозом (далее – ГЦА) зависит от пола. Вне зависимости от размера новообразования мужчинам с ГЦА рекомендуется хирургическое вмешательство (резекция печени) в связи со значительным риском малигнизации новообразования. Женщинам рекомендуется избегать использования комбинированных оральных контрацептивов и контролировать массу тела.

Ведущим фактором риска малигнизации и разрыва является размер очагов, а не их количество. Следует ориентироваться на самый крупный из имеющихся очагов. Рекомендуется проводить повторные МРТ-исследования с контрастированием каждые 6 месяцев.

При ГЦА более 5 см или увеличивающейся в диаметре на 20 % и более рассматривается вариант хирургического или эндоваскулярного вмешательства независимо от молекулярного или гистологического подтипа ГЦА в связи с риском малигнизации и возникновения кровотечения.

33. Пациентам с абдоминальным болевым синдромом и изнуряющим дискомфортом, вызванным гепатомегалией и увеличением объема печени более 4000 мл (или более 3200 мл/м роста) в результате аутосомно-доминантного поликистоза печени возможно назначение аналогов соматостатина:

октреотид (раствор для инъекций, ампулы по 0,001 %, 0,005 % 1 мл) внутримышечно в дозе 20–40 мг каждые 28 дней;

октреотид ацетат (флаконы по 10, 20, 30 мг) внутримышечно 20–30 мг каждые 28 дней;

ланреотид (раствор для инъекций в шприцах по 60, 90, 120 мг) подкожно один раз в месяц в дозе 60–120 мг в месяц.

Режим дозирования любого из аналогов соматостатина включает чередование лечебного и «выходного» цикла длительностью 3–6 месяцев каждый для предотвращения лекарственной резистентности. Общая длительность лечения составляет до 2,5–3 лет.

Для купирования рефрактерного болевого синдрома возможны аспирационная склеротерапия доминирующих кист диаметром более 5 см и лапароскопическая фенестрация. Ориентир для лекарственной терапии или хирургического вмешательства – уменьшение объема печени более чем на 100 мл, что ассоциировано с объективным уменьшением болевого синдрома. Контроль общего объема кист осуществляется методом УЗИ или МРТ каждые 6–12 месяцев. Контроль объема печени осуществляется методом КТ- или МРТ-волюметрии.

34. Для диагностики, стадирования и оценки прогноза ГЦР применяются системы данных, изображений и отчета по исследованию печени – LI-RADS, TNM и BCLC соответственно.

Ведение пациента с T1-2N0M0 ГЦР со стандартными Миланскими или BCLC-0-A критериями (размер одиночной опухоли не более 5 см или до 3 опухолевых узлов с диаметром наибольшего из них не более 3 см и отсутствием инвазии в сосуды, уровнем АФП не более 400 нг/мл) до ТП может включать локорегионарную терапию в режиме моста к ТП в виде термоабляции или химиоэмболизации ветвей печеночной артерии с доксорубицином или лучевой абляции (SBRT) и последующую оценку эффективности и контроль прогрессирования по критериям mRECIST методом МСКТ или МРТ через 3 месяца. ТП показана при отсутствии морфологического (МСКТ, МРТ) и серологического (АФП) прогрессирования.

Ведение пациента с T2-3N0M0 ГЦР с расширенными UCSF критериями (одиночный узел менее 6,5 см в диаметре или не более трех узлов до 4,5 см каждый, но не более 8 см в общей сумме, уровнем АФП не более 400 нг/мл), BCLC-B критериями (более 3 опухолевых узлов с общим диаметром менее 10 см), Up-to-7 критериями (сумма количества и максимального размера не превышает 7) до ТП включает локорегионарную терапию в режиме понижения стадии в виде термоабляции и (или) химиоэмболизации ветвей печеночной артерии с доксорубицином и (или) лучевой абляции (SBRT) и последующую оценку эффективности и контроль прогрессирования по критериям mRECIST методом МСКТ или МРТ через 3 месяца. ТП показана при достижении стандартных критериев по mRECIST и отсутствии морфологического (МСКТ, МРТ) и серологического (АФП или PIVKA-II) прогрессирования.

Ведение пациента с T2-3N0M0 ГЦР с расширенными BCLC-B критериями (более 3 опухолевых узлов с общим диаметром более 10 см) до ТП включает оценку avidности к 18-ФДГ методом ПЭТ (неблагоприятный прогностический признак рецидива и прогрессирования), локорегионарную терапию в режиме понижения стадии в виде термоабляции и (или) химиоэмболизации ветвей печеночной артерии с доксорубицином и (или) лучевой абляции (SBRT) и последующую оценку эффективности и контроль прогрессирования по критериям mRECIST методом МСКТ или МРТ через 3 месяца. ТП показана при достижении стандартных критериев по mRECIST и отсутствии морфологического (МСКТ, МРТ), серологического (АФП или PIVKA-II) прогрессирования, уменьшении функционального объема опухоли по данным ПЭТ с 18-ФДГ или холином.

35. При билиарной атрезии ведение детей направлено на коррекцию синдрома мальабсорбции, осложнений портальной гипертензии, асцита, гипонатриемии, холангита и основывается на мультидисциплинарном взаимодействии врача-педиатра, врача-гастроэнтеролога, врача-детского хирурга. Для коррекции синдрома мальабсорбции, белково-энергетической недостаточности разрабатывается план по поддержке и улучшению нутритивного статуса, основанный на рациональном энтеральном питании, а в случае неэффективности – парентеральном питании. Задержка прибавки в весе,

несмотря на нутритивную поддержку (включая энтеральное питание с постановкой назогастрального зонда или парентеральное питание), является основанием для ТП.

Медицинскими показаниями к ТП при билиарной атрезии являются: цирроз и (или) все виды декомпенсации функции печени, рецидивирующий холангит. Для детей, перенесших портоэнтеростомию (операцию Касаи), неразрешающаяся желтуха после хирургического вмешательства и наличие рецидивирующих холангитов является основанием для ТП.

36. С целью онкоскрининга на гепатоцеллюлярную или холангиоцеллюлярную карциному при циррозах печени любой этиологии назначаются УЗИ органов брюшной полости и определение уровня АФП каждые 6 месяцев. В случае выявления очаговоподобной или опухолеподобной патологии или повышения АФП назначаются МРТ или КТ брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием. Полученные результаты стратифицируются по системе оценки LIRADS. Выявление гепатоцеллюлярной карциномы требует уточнения стадии и оценки медицинских показаний к ТП в стадии T1-3N0M0, BCLC-0-B. Выявление периферической холангиокарциномы требует уточнения стадии и оценки медицинских показаний к ТП в стадии T1aN0M0.

37. При подозрении на тяжелую форму легочной гипертензии выполняется катетеризация правых отделов сердца. При выявлении среднего давления в легочной артерии по ЧПЭХО 35 мм.рт.ст. и более, систолического давления легочной артерии по ЧПЭХО или инвазивное давление правого желудочка – 45 мм.рт.ст. и более назначается специфическая лекарственная терапия. При отсутствии эффекта от терапии ТП противопоказана.

38. Для коррективки показателя MELD, выявления вновь возникших факторов риска, оценки эффективности поддерживающей терапии у пациентов, находящихся в листе ожидания ТП, показано консультирование врачами-специалистами консультативного кабинета, врачом-гастроэнтерологом отделения трансплантации ГУ «МНПЦ ХТиГ» не менее 1 раза в 3–6 месяцев в зависимости от тяжести состояния пациента и выраженности симптомов.

## **ГЛАВА 5 ВЫБОР И ПОДГОТОВКА ДОНОРА**

39. Потенциальными донорами для ТП могут быть умершие доноры при соответствии следующим критериям:

- возраст менее 65 лет;
- отсутствие гипоксемии;
- отсутствие гипотензии: среднее АД >60 мм.рт.ст. или отсутствие эпизодов систолического давления менее 60 мм.рт.ст. длительностью более 1 часа, дозировка допамина меньше 14 мкг/кг/мин.;
- отсутствие остановки сердца и сердечно-легочной реанимации;
- уровень натрия в плазме крови меньше 165 ммоль/л;
- уровень АсАТ и АлАТ менее 3 норм;
- крупнокапельная жировая дистрофия печени донора менее 40 %;
- время холодовой ишемии менее 14 часов.

Исходя из urgentных медицинских показаний с целью экстренного спасения жизни пациента по решению врачебного консилиума (если отсутствует контакт с реципиентом и нет связи с близкими родственниками) печень может быть пересажена от HBsAg-положительного и (или) HCV-положительного донора.

Исходя из баланса риска смерти в ожидании ТП и пользы от проведенной ТП донорская печень от HBsAg-отрицательного, но анти-HBc-положительного умершего донора может быть пересажена реципиенту с любым статусом HbsAg, анти-HBs и анти-HBc с длительной медицинской профилактикой реактивации гепатита В в зависимости от статуса донора и реципиента согласно приложению 1.

Медицинскими противопоказаниями к ТП не являются: немеланомные опухоли кожи (базально-клеточный рак, плоскоклеточный рак) умершего донора; рак матки и шейки матки in-situ; первичные опухоли головного мозга I-II класса риска трансмиссии по ВОЗ 2016 г.; излеченное онкологическое заболевание с безрецидивным периодом 5 и более лет.

В остальных случаях возможность использования органа от умершего донора с установленным диагнозом злокачественной опухоли определяется по решению врачебного консилиума с учетом индивидуального риска летального исхода реципиента без срочной ТП и с учетом индивидуального риска трансмиссии злокачественной опухоли от умершего донора реципиенту по актуальным опубликованным данным и с информированием реципиента и его семьи об этих рисках.

40. Эксплантация печени происходит во время мультиорганного забора в государственных организациях здравоохранения районного, областного и республиканского уровней.

41. Перед хирургическим вмешательством по забору печени умершему донору оказывается медицинская помощь в объеме, установленном приложением 1 к клиническому протоколу «Медицинское сопровождение умершего донора (взрослое население)», утвержденному постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 15 февраля 2022 г. № 11.

42. Принципы и критерии подбора умершего донора для клинической ТП:

42.1. совместимость по группам крови системы эритроцитарных антигенов АВ0 между умершим донором и реципиентом;

42.2. АВ0 – несовместимая ТП возможна:

при urgentной ТП;

при планировании родственной ТП с предшествующим снижением титра анти-А, В антител ниже 1:32 путем плазмафереза или иммуноабсорбции, назначения ингибитора кальциневрина такролимуса, ММФ, моноклональных антител типа ритуксимаб;

42.3. антропометрическое соответствие между умершим донором и реципиентом;

42.4. качество трансплантата определяется путем анализа причин смерти умершего донора, соматического состояния умершего донора на момент смерти головного мозга, длительности и эффективности интенсивной терапии до диагностики смерти головного мозга, адекватности кондиционирования после диагностики смерти головного мозга, макроскопических признаков печени до и после флешинга, качества консервации трансплантата, длительности холодовой ишемии.

43. С целью уменьшения риска развития тяжелой формы послеоперационной дисфункции и нефункционирования трансплантата, ишемической холангиопатии (неанастомотических билиарных стриктур), острого почечного повреждения и острого отторжения необходимо:

43.1. соблюдать разумный баланс между рисками умершего донора и операционными рисками реципиента и избегать применения маргинальных трансплантатов печени у реципиентов старше 70 лет, с ожирением (ИМТ более 35 кг/м<sup>2</sup>), сахарным диабетом и ИБС с коронаросклерозом, физической слабостью, саркопенией и мальнутрицией, ФВ менее 55 % при ЭхоКГ, давлением в легочной артерии более 35–40 мм.рт.ст., РаО<sub>2</sub> <60 мм.рт.ст. при гипоксемии шунтирования;

43.2. применять машинную перфузию трансплантата, полученного от маргинального умершего донора:

в возрасте старше 60 лет с ожирением ИМТ более 35 кг/м<sup>2</sup> или жировым гепатозом более 30 % с ожидаемым временем холодовой ишемии более 8 часов;

с сывороточным уровнем натрия более 165 ммоль/л в течение более 1 суток;

с гипотензией (среднее АД менее 50–60 мм.рт.ст. или систолическое давление менее 60 мм.рт.ст. длительностью более 1 часа), вазопрессорной поддержкой допамина больше 14 мкг/кг/мин. или остановкой сердца и сердечно-легочной реанимацией, повышением уровня АЛАТ более 170 ЕД/л, АсАТ более 140 ЕД/л в исследовании, предшествующем забору печени;

с баллом шкалы баланса рисков  $\geq 9$  в комбинации с ожирением (ИМТ более 35 кг/м<sup>2</sup>) или жировым гепатозом более 30 %;

43.3. не комбинировать риски: у умерших доноров старше 65 лет избегать использования аллографта в сочетании с атеросклерозом печеночной артерии, жировым гепатозом более 30 %, ожидаемым временем холодной ишемии графта более 6 часов, гипотензией и гипоксемией, превышением нормальных показателей АсАТ и АлАТ, длительной (более 7 суток) искусственной вентиляцией легких (далее – ИВЛ);

43.4. после остановки сердца и сердечно-легочной реанимации у умершего донора планировать ТП с коротким периодом общей и тепловой ишемии графта у реципиента с меньшим баллом MELD/MELD-Na;

43.5. при трансплантации, разделенной на две части печени двум реципиентам, планировать сокращение срока транспортировки и времени холодной ишемии.

44. Родственными живыми донорами печени не могут быть:

лица, не являющиеся супругом (супругой) или близкими родственниками реципиента;

несовершеннолетние лица;

лица, признанные в установленном порядке недееспособными, а также лица, страдающие психическими расстройствами (заболеваниями);

лица, у которых обнаружены заболевания, являющиеся опасными для жизни и здоровья реципиента;

беременные женщины;

дети-сироты и дети, оставшиеся без попечения родителей.

45. Требования к потенциальному живому донору:

возраст не старше 50 лет;

отсутствие в анамнезе данных об онкопатологии, сахарном диабете, тромбоэмболии легочной артерии, тромбозах, отсутствие декомпенсированных артериальной гипертензии, заболеваний сердца, хронической обструктивной болезни легких, активного туберкулеза, хронической болезни почек, заболеваний печени, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, отсутствие назначения психотропных лекарственных препаратов (учет в наркологическом диспансере);

отсутствие в анамнезе данных о наличии вредных привычек (употребление алкоголя, курение).

Перед хирургическим вмешательством по забору органа потенциальному живому донору выполняются обследования:

общие (рост, вес);

расчет площади поверхности тела:

площадь поверхности тела (м<sup>2</sup>) = 0,425 x вес (кг) x 0,725 x рост (см) x 0,007 184;

калькуляция стандартного (расчетного) объема печени (далее – SLV):

SLV (мл) = 706,2 x площадь поверхности тела (м<sup>2</sup>) + 2,4;

индекс массы тела;

определение группы крови по системам АВО и резус-фактора;

лимфоцитарный кросс-матч с реципиентом;

биохимическое исследование крови: определение концентрации общего белка, альбумина, билирубина, креатинина, глюкозы, мочевины, холестерина, уровень активности ГГТ и ЩФ, СРБ, цистатина С и СКФ по цистатину С или эндогенному креатину (MDRD, Cockcroft-Gault), определение концентрации электролитов крови (калия, натрия, кальция, хлора), определение параметров КОС, уровень активности АлАТ, АсАТ, ЛДГ;

общий анализ крови: уровень гемоглобина, количество лейкоцитов, тромбоцитов, гематокрит, средний объем эритроцитов;

общий анализ мочи: уровень белка, количество лейкоцитов, эритроцитов, удельный вес мочи;

исследование показателей гемостаза: определение АЧТВ, ПВ, МНО, определение концентрации фибриногена, уровня анти-Ха у пациентов, которым назначены низкомолекулярные гепарины;

скрининг на тромбофилии: активность АТ-III; активность протеина С, S, гомоцистеин, активность факторов V, VIII, определение мутаций генов факторов свертывания II и V при наличии анамнестических указаний на тромбофилию; кардиолипидные и антифосфолипидные антитела;

аутоимунные маркеры (анти-LKM, ANA, AMA M2, gp210, sp100, анти-SMA, SLA/LP, LC-1);

ИФА на HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, anti-HCV;

ПЦР на HBV-DNA (при положительном HBsAg и anti-HBc);

ИФА на HBeAg и на anti-HBe (при положительном HBsAg);

ИФА на anti-HDV IgMG (при положительном HBsAg);

ПЦР на HDV-RNA (при положительном ИФА);

ИФА на anti-HCV;

ПЦР на HCV-RNA (при положительном ИФА);

ИФА на ВЭБ IgM и IgG и ЦМВ IgM и IgG (индивидуально);

ИФА на ВИЧАg и ИФА на anti-ВИЧ;

ПЦР на ВИЧ-RNA при положительном ИФА;

ПЦР на SARS-COVID-19 в эпидемический период;

метаболизм железа (при анемии);

скрининг на генетическую патологию при исключении других причин повышения билирубина, АсАТ, АлАТ, ЩФ, ГГТ и повышения жесткости печени или минимального фиброза печени, не противоречащих донорству (индивидуально): дефицит  $\alpha$ -1антитрипсина, гемохроматоз, муковисцидоз, уровень церулоплазмина, сывороточная медь, суточная моча на медь;

исследование онкомаркеров АФП, СА-19-9, СА-125, СА-15-3, РЭА, ПСА по медицинским показаниям;

осмотр кожных покровов;

осмотр молочных желез, маммография (по медицинским показаниям);

цитологическое исследование соскоба шейки матки (по медицинским показаниям);

пальцевое исследование прямой кишки по медицинским показаниям;

кал на скрытую кровь по медицинским показаниям;

тест на беременность (определение хорионического гонадотропина) перед хирургическим вмешательством;

Эхо-КГ;

спирография;

МСКТ ОБП высокой разрешающей способности для оценки анатомии ВВ, печеночных вен и артерий;

КТ-вольтометрия резецируемой и остающейся части печени;

калькуляция объема остатка печени (не менее 35 % от SLV донора);

калькуляция отношения веса графта к весу реципиента (нормальный диапазон от 0,8 % до 4 %);

МРТ – холангиография для оценки анатомии правого и левого долевого протока;

рентгенография или КТ органов грудной клетки;

биопсия печени показана, если анти Нbc-положительный донор, ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup> и (или) повышение жесткости печени по эластометрии, отклонения в биохимическом анализе крови и системе гемостаза.

46. Донорство части печени исключено:

при наличии в анамнезе недавнего злокачественного новообразования, тромбоэмболии легочной артерии, тромбозов в сочетании с маркерами тромбофилии и антифосфолипидного синдрома;

при наличии в анамнезе сахарного диабета и гиперхолестеринемии (исключено донорство правой доли печени);

любом заболевании или состоянии, создающем высокий операционный и анестезиологический риски;

хроническом заболевании с прогнозируемым клинически значимым обострением или любом заболевании донора, требующем незамедлительного лечения;

беременности.

47. Положительный лифоцитарный кросс-матч не исключает донорство, но повышает риск острого отторжения трансплантата печени.

48. Выявление только анти-НВс не является медицинским противопоказанием к донорству, но требует оценки жесткости печени методом эластометрии и (или) биопсии для исключения фиброза.

49. Выявление стеатогепатита по клинико-морфологическим признакам является медицинским противопоказанием к донорству и медицинским показанием к специфической терапии. Выявление стеатоза более 30 % без стеатогепатита требует комплекса мер по снижению веса, включающих оптимизацию диеты с ограничением суточного калоража и дозированные физические нагрузки.

50. Прогнозирование трансплантата малого размера при отношении веса графта к весу реципиента менее 0,8 % требует интраоперационной оценки риска и модуляции портального кровотока путем:

измерения инвазивного давления в ВВ после реперфузии;

перевязки селезеночной артерии при давлении в ВВ более 15 мм.рт.ст.;

спленэктомии или формирования гемипортоанастомоза при давлении в ВВ более 20 мм.рт.ст.

51. Прогнозирование трансплантата большого размера при отношении веса графта к весу реципиента более 4 %, несоответствии размеров и формы графта брюшной полости педиатрического реципиента требует интраоперационной редукции аллографта путем неанатомической (формированием гиперредуцированного графта) или анатомической (резекция сегмента III) редукции.

## **ГЛАВА 6 ГЕПАТЭКТОМИЯ У ДОНОРА И ТП РЕЦИПИЕНТУ**

52. Мультиорганный забор включает следующие этапы:

хирургический доступ;

подготовительная препаровка;

подготовка к флашингу консервирующим раствором (за 25 минут внутривенно вводится 25000 Ед нефракционированного гепарина);

перфузия (флашинг) консервирующим раствором на основе гистидин-триптофан-кетоглутората (Кустодиол или аналоги), лактобионовой кислоты (UW или аналоги), полиэтиленгликоля (Servator, Plegistore + или аналоги);

при трансплантации разделенной на две части печени двум реципиентам варианты разделения включают классический – по границе левой латеральной секции, при этом расширенная правая доля, сегменты 4–5–6–7–8, подлежит пересадке взрослому реципиенту, а левая латеральная секция, сегменты 2 и 3 – реципиенту детского возраста, сегмент 1 удаляется; и разделение на анатомические правую и левую доли; характер разделения, классическое или на доли, определяется весом реципиентов; разделение возможно *in situ* (во время хирургического вмешательства в организации здравоохранения, в которой выполняется забор органов), и *ex situ* (во время хирургического вмешательства в ГУ «МНПЦ ХТиГ»);

извлечение печени и подвздошных вен и артерий.

Во время транспортировки орган сопровождает паспорт донорской печени, который заполняется оперирующим врачом-хирургом (врачом-трансплантологом).

53. Во время препарирования органа *ex situ* отдельно выполняется перфузия ВВ консервирующим раствором под гравитационным давлением 40 см водного столба в объеме 500 мл и печеночной артерии под давлением 50 мм.рт.ст. в объеме 500 мл. Отмывка сосудистого русла печени выполняется путем перфузии ВВ и печеночной артерии 5 % раствором альбумина по 100 мл в каждый сосуд или желатин-содержащим

плазмазамещающим раствором или 0,9 % раствором натрия хлорида. Перфузия редуцированного графта, графта от умершего донора в возрасте до 13 лет или живого родственного донора консервирующим раствором выполняется в объеме, трехкратно превышающем объем графта.

54. Гипотермическая машинная перфузия органа осуществляется в случаях, указанных в пункте 42 настоящего клинического протокола. Машинная перфузия может выполняться во время хирургического вмешательства препарирования органа или после нее. Длительность манипуляции составляет от 30 минут до 2 часов. Перфузию можно проводить с или без дополнительной оксигенации консервирующего раствора.

55. При ТП от живого донора донорский этап выполняется по правилам резекции печени.

56. Хирургическое вмешательство по ТП включает:

обработку операционного поля с применением клеящих накожных композиций для предотвращения контаминации и стерильную обкладку;

подготовку к работе аппарата для аутоотрансфузии крови и электрохирургического генератора для моно- и биполярной коагуляции;

доступ J-образный или по Р. Калне или бикостальный;

ревизию органов брюшной полости;

мобилизацию печени, включая выделение над- и подпеченочного отделов НПВ; общей, собственной, правой и левой печеночной артерии, гастродуоденальной артерии, гепатикохоледоха и ВВ;

выбор методики гепатэктомии и ТП – «классическая» ТП с резекцией позадипеченочного отдела НПВ; ТП с кава-кавальная пластикой (латеро-латеральный анастомоз между НПВ донора и реципиента по J. Belghiti) или «Piggy-back» (термино-латеральный анастомоз между НПВ донора и реципиента по Tzakis);

проведение ТП и выбор реперфузии – антеградная последовательная портально-артериальная, одновременная артерио-портальная реперфузия, ретроградной кавальной реперфузия;

формирование билио-билиарного или билио-дигестивного анастомозов;

завершение хирургического вмешательства, УЗИ проходимости сформированных анастомозов, контроль гемо- и билиостаза, дренирование брюшной полости и шов операционной раны.

## ГЛАВА 7

### АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ И ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ВО ВРЕМЯ ТП

57. Периоды анестезиологического обеспечения:

период I – гепатэктомия;

период II – агепатический период;

период III – реперфузия имплантированного органа;

период IV – неогепатический.

58. Перечень лекарственных препаратов для обеспечения анестезиологического пособия при ТП:

антибактериальная профилактика – цефазолин (порошок для приготовления раствора для внутривенного или внутримышечного введения, 1 г) внутривенно 1–2 г за 0,5–1 часа до хирургического вмешательства однократно, затем 1–2 г – через 6–8 часов интраоперационно, может быть использован другой антибактериальный лекарственный препарат, в зависимости от ранее имевшихся результатов бактериологического исследования биологических жидкостей и чувствительности;

гипнотики – тиопентал-натрия (порошок лиофилизированный (лиофилизат) для приготовления раствора для внутривенного введения (для инъекций), 0,5 г или 1 г в одном флаконе) 3–5 мг/кг внутривенно, пропофол (эмульсия для инфузий (для внутривенного введения) 10 мг/мл) 2–2,5 мг/кг внутривенно, мидазолам (раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 5 мг/мл) 2,5–5 мг внутривенно;

миорелаксанты – суксаметония иодид (раствор для внутривенного введения, 20 мг/мл) 1,5 мг/кг внутривенно, атракуриум безилата (раствор для внутривенного введения, 10 мг/мл) 0,5 мг/кг внутривенно, цисатракуриум безилат (раствор для внутривенного введения, 10 мг/мл) 0,15 мг/кг внутривенно;

ингаляционные анестетики – изофлюран (жидкость для ингаляций, флакон 100 или 250 мл), севофлюран (жидкость для ингаляций, флакон 100 или 250 мл);

опиоидные анальгетики – фентанил (раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 0,05 мг/мл) 1–3 мкг/кг внутривенно, раствор суфentanила (раствор для инъекций, 50 мкг/мл) 0,5–2 мкг/кг внутривенно;

симпатомиметики – эпинефрин гидрохлорид (раствор для инъекций, 1 мг/мл) 0,03–0,3 мкг/кг/мин., норэпинефрин битартрат (концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения, 2 мг/мл), 0,03–0,3 мкг/кг/мин., эфедрин гидрохлорид (раствор для инъекций, 50 мг/мл) 0,03–0,3 мкг/кг/мин., изопреналин (раствор 0,5 % и 1 % для внутривенного введения), 0,5–1 мл 0,5 % или 1 % раствора, добутамин гидрохлорид (лиофилизат для приготовления раствора для инфузии, 250 мг/флаконе) 5–15 мкг/кг/мин.;

холинолитики – раствор атропина (раствор для инъекций, 1 мг/мл) 0,3–0,6 мг внутримышечно или подкожно;

ингибиторы протеолиза – апротинин (лиофилизат для приготовления раствора для внутривенных инъекций, 10000 КИЕ/мл) 500000 КИЕ внутривенно, транексамовая кислота (раствор для внутривенного введения 50 мг/мл), 1 г внутривенно;

ГКС – метилпреднизолон (лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, 1000 мг) 500 мг внутривенно в течение 30 минут до включения печеночного трансплантата в системный кровоток;

моноинсулин (раствор для инъекций, 100 ЕД/мл), 0,1 Ед/кг внутривенно;

калия хлорид 7,5 % (раствор для внутривенного введения, 75 мг/мл), 5–10 мл/час;

натрия гидрокарбонат 8,4 % (раствор для внутривенного введения, 84 мг/мл), 100 мл внутривенно;

кальций хлористый 10 % (раствор для внутривенного введения, 100 мг/мл) 10 мл внутривенно, кальция глюконат 10 % (раствор для внутривенного введения, 100 мг/мл), 20 мл внутривенно;

маннитол (раствор для инфузий, 150 мг/мл) в дозе 0,5 г/кг внутривенно капельно, фуросемид (раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 10 мг/мл), 40 мг;

фибриноген (порошок лиофилизированный (лиофилизат) для приготовления раствора для внутривенного введения (для инъекций), 0,5 г или 1 г в одном флаконе) 25–50 мг/кг внутривенно;

концентрат II, VII, X, XI факторов протромбинового комплекса (далее – КПК) (порошок лиофилизированный (лиофилизат) для приготовления раствора для внутривенного введения (для инъекций), 280–760 МЕ фактора свертывания крови II, 180–480 МЕ фактора свертывания крови VII, 360–600 МЕ фактора свертывания крови X, 500 МЕ фактора свертывания крови XI, 260–620 МЕ протеина С человеческого, 240–640 МЕ протеина S, в одном флаконе), лекарственный препарат антитромбина-III (далее – АТ-III) (порошок лиофилизированный (лиофилизат) для приготовления раствора для внутривенного введения (для инъекций), 500 МЕ во флаконе). КПК в дозе 1 ЕД/кг повышает активность IX фактора на 1 %; фактора II на 2 %; фактора VII на 1 %; фактора X на 1,7 %. Расчет необходимой дозы производится по ПТИ или по тому фактору свертывания (II, VII, IX, X), чья активность наименьшая. При этом активность этого фактора после коррекции должна быть выше 30 % (оптимально – выше 40 %). При ПТИ менее 40 % назначается КПК в дозе 20 ЕД/кг или 140 ЕД; при ПТИ менее 20 % назначается КПК в дозе 40 ЕД/кг или 280 ЕД. Расчет дозы АТ-III: 1 ЕД/кг повышает активность на 1 %; цель – выше на 10–20 %, чем ПТИ, или на 5–10 % выше активности факторов II и X;

инфузионные среды – раствор натрия хлорида (раствор для инфузий, 9 мг/мл), раствор Рингера, раствор Лактосоля; раствор альбумина (раствор для инфузий, 50 мг/мл,

100 мг/мл, 200 мг/мл) внутривенно капельно; растворы желатина (раствор для инфузий, 500 мл); глюкоза 5 % и 10 % по 500 мл;

гемотрансфузионное обеспечение:

лейкодеплецированная СЗП или Октаплас – 10 доз к началу гепатэктомии и 10 доз резервированной для использования по ходу операции, возмещение дефицита факторов свертывания из расчета 15–25 мл/кг;

эритроцитная масса (лейкодеплецированная или обедненная лейкоцитами и тромбоцитами) (далее – ЭМОЛТ) – 5–10 доз к началу гепатэктомии и 5–10 доз резервированной для использования по ходу хирургического вмешательства. Цель гемотрансфузии – достичь содержания гемоглобина в пределах 100 г/л и гематокрита – более 30 %;

тромбоциты – 10–20 доз в зависимости от медицинских показаний. Медицинские показания для переливания концентрата тромбоцитов: уровень тромбоцитов менее  $50 \times 10^9/\text{л}$ , клиническая функциональная неполноценность тромбоцитов (диффузная кровоточивость; назначение ацетилсалициловой кислоты и клопидогреля менее, чем за 3 суток до хирургического вмешательства; данные ротационной ТЭМ) и наличие петехий. Дозировка – 1 доза ( $0,5 \times 10^{11}$ ) на 10 кг массы тела на одно переливание;

криопреципитат – не менее 30 доз (при коррекции гипофибриногемии введение криопреципитата 1–2 дозы на 10 кг массы тела).

59. У пациентов с циррозом печени класса тяжести Child-Pugh B-C и явной (класс II и выше по West Haven) энцефалопатией премедикация не требуется ввиду нарушения функции рецепторов  $\gamma$ -аминомасляной кислоты и повышения уровня ингибиторных нейротрансмиттеров.

Пациентам с признаками скрытой (минимальная и класс I по West Haven) ПЭП, клинически протекающей без дезориентации и дрожательного тремора, пациентам с компенсированным циррозом и гепатоцеллюлярной карциномой можно назначить мидазолам (раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 5 мг/мл) 2,5–5 мг внутривенно.

Лекарственные препараты для медицинской профилактики «стрессовых язв» – ранитидин гидрохлорид (раствор для инъекций, 25 мг/мл), 50 мг внутривенно или пантапрозол (порошок лиофилизированный (лиофилизат) для приготовления раствора для внутривенного введения (для инъекций), 40 мг в одном флаконе) 40 мг внутривенно.

60. Интраоперационное ведение пациента включает:

60.1. подготовку к общей анестезии:

поддержание температуры воздуха в операционном зале не менее 22 °С;

укладку в операционной на обогревающий матрац, позиция на спине, гелевые подушки под голову, крестец, пятки, два термоодеяла (верх и низ) с подключенными фенами;

базовый гемодинамический мониторинг ЧСС, неинвазивного АД, ЭКГ, SpO<sub>2</sub>;

катетеризацию периферической вены 14 или 16 G;

внутривенное введение цефалоспорины 3-го поколения внутривенно, с последующим интраоперационным введением этих лекарственных препаратов через 4 часа;

преоксигенацию 100 % кислородом;

60.2. индукцию в анестезию:

внутривенное введение метамизола натрия (раствор для инъекций, 500 мг в 1 мл) 1000–2000 мг внутривенно;

внутривенное введение фентанила (раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 0,05 мг/мл) 1–3 мкг/кг внутривенно или раствора суфентанила (раствор для инъекций, 50 мкг/мл) 0,5–2 мкг/кг внутривенно;

внутривенное введение тиопентала-натрия (порошок лиофилизированный (лиофилизат) для приготовления раствора для внутривенного введения (для инъекций), 0,5 г или 1 г в одном флаконе) 3–5 мг/кг внутривенно или пропофола (эмульсия для инфузий (для внутривенного введения) 10 мг/мл) 2–2,5 мг/кг внутривенно или мидазолама (раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 5 мг/мл) 0,1–0,15 мг/кг;

внутривенное введение суксаметония иодида (раствор для внутривенного введения, 20 мг/мл) 1,5 мг/кг внутривенно или атракуриума безилата (раствор для внутривенного введения, 10 мг/мл) 0,5 мг/кг внутривенно, цисатракуриума безилата (раствор для внутривенного введения, 10 мг/мл) 0,15 мг/кг внутривенно;

предпочтительна быстрая последовательная индукция с приемом Селика (давление на престневидный хрящ для предотвращения регургитации во время индукции в анестезию);

оротрахеальная интубация;

введение дексаметазона натрия фосфата (раствор для внутривенного введения, 4 мг/мл) 8 мг внутривенно;

60.3. мероприятия после индукции:

проведение инфузионной терапии: кристаллоиды вводятся только во время индукции в анестезию (максимально 500 мл), в дальнейшем возмещение потерь жидкости лейкодеплецированной СЗП или Октапласом. При возмещении кровопотери соотношение эритроцитарной массы к СЗП равно 1:2. Целевое значение уровня гемоглобина 100 мг/л, гематокрита – более 30 %, центрального венозного давления (далее – ЦВД) не выше 10 см водного столба (оптимально до 5 см водного столба);

обеспечение центрального венозного доступа – четырехпросветный центральный венозный катетер и катетер большого диаметра (интродьюссер 7-8 Fg либо диализный катетер);

установку катетера в лучевую артерию и контроль инвазивного АД, или артериального катетера в бедренную артерию для мониторинга показателей центральной гемодинамики по методике транспульмональной термодиллюции (далее – PICCO) при необходимости;

гемодинамический мониторинг: ЧСС, АД неинвазивное, АД инвазивное, давление в легочной артерии (по медицинским показаниям), постоянное ЦВД, ЭКГ в 3-х отведениях с контролем смещения сегмента ST, SpO<sub>2</sub>, газовый мониторинг и мониторинг параметров вентиляции;

мониторинг температуры: ректальной или пищеводной или в мочевом пузыре ассоциированным с термодатчиком катетером Фолея;

мониторинг глубины медикаментозной седации при проведении общей эндотрахеальной анестезии по BIS;

контроль сердечного выброса методом PICCO-plus или по технологии Сван-Ганца;

контроль диуреза катетером Фолея с системой почасового контроля диуреза;

введение назогастрального зонда;

защиту глаз с помощью специального геля и заклеивания пластырем;

подготовку систем быстрой инфузии (типа Rapid Infusion Pump, Fast Flow Fluid Warmer, Level 1); аппарата для аутоотрансфузии крови (типа C.A.T.S.); аппаратов подогрева инфузионных сред, размораживания компонентов крови;

60.4. проведение лабораторных исследований:

определение параметров КОС;

коагулограммы;

определение факторов свертывания (II, V, VII, X, AT-III);

тромбоэластограммы;

биохимического исследования крови: определение концентрации общего белка, альбумина, билирубина, креатинина, глюкозы, мочевины, уровня активности ГГТ и ЩФ, электролитов крови (калия, натрия, кальция, хлора), уровня активности АлАТ, АсАТ при необходимости;

общего анализа крови с подсчетом количества тромбоцитов крови.

61. Поддержание анестезии:

вентиляция – низкопоточковая анестезия воздушно-кислородной смесью (2:1) с ингаляционным анестетиком севофлюран (жидкость для ингаляций, флакон 100 или 250 мл) MAC (Minimum Alveolar Concentration) 0,8–1,2 или изофлюран (жидкость для ингаляций, флакон 100 или 250 мл) MAC 0,5–1,2 под контролем показателей BIS.

Необходимо избегать применения закиси азота. ИВЛ: концентрация углекислого газа в конце выдоха 35–45 мм.рт.ст., положительное давление в конце выдоха 3–10 см водного столба;

обязательный газовый мониторинг – кислорода, углекислого газа и анестетика – на вдохе и выдохе, пульсоксиметрия;

анальгезия – фентанил или суфентанил, титрование шприцевым насосом;

миорелаксация – атракуриум безилат или цисатракуриум, титрование шприцевым насосом.

62. Период I – гепатэктомия – начинается с кожного разреза, оканчивается удалением печени реципиента.

В периоде I могут возникать следующие проблемы:

кровотечение из операционной раны и через шунты;

гемодинамические нарушения, включая вторичные аритмии, в результате манипуляций на нижней полой вене, снижение венозного возврата и компрессии перикарда вследствие тракции печени. С учетом низкого общего периферического сосудистого сопротивления у пациентов с ПН, гепаторенальным синдромом и полиорганной дисфункцией рекомендуется раннее применение вазопрессоров, лекарственный препарат выбора – норэпинефрин битартрат (концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения, 2 мг/мл), 0,03–0,3 мкг/кг/мин. через шприцевой дозатор;

олигоурия – оптимизация волемии (возрастание объема инфузии), маннитол (раствор для инфузий, 150 мг/мл) в дозе 0,5 г/кг внутривенно капельно, фуросемид (раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 10 мг/мл), 40 мг, норэпинефрин битартрат (концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения, 2 мг/мл), 0,03–0,3 мкг/кг/мин. через шприцевой дозатор для поддержания давления;

гипоксемия – устраняется увеличением фракции кислорода во вдыхаемой смеси и увеличением положительного давления в конце выдоха;

гипотермия – коррегируется поддержанием оптимальной температуры в операционной, введением подогретых растворов через системы типа Level 1, использованием подогреваемых матрацев и обдувом теплым воздухом туловища и конечностей. Минимально допустимая температура тела пациента 34 °С;

гиперкалиемия – устраняется введением растворов, в которых отсутствует калий (раствор натрия хлорида (раствор для инфузий 9 мг/мл), раствор гелофузина (раствор для инфузий, 500 мл) внутривенно, введением раствора хлорида кальция 10 % (раствор для внутривенного введения, 100 мг/мл) 10 мл внутривенно, кальция глюконат 10 % (раствор для внутривенного введения, 100 мг/мл), 20 мл внутривенно; раствор моноинсулина (раствор для инъекций, 100 ЕД/мл), 0,1 ЕД/кг внутривенно, раствор гидрокарбоната натрия 8,4 % (раствор для внутривенного введения, 84 мг/мл), 100 мл внутривенно;

гипокальциемия – устраняется введением лекарственных препаратов кальция для поддержания сердечного выброса и АД при снижении уровня кальция менее 1 ммоль/л. Необходим контроль длительности интервала QT на ЭКГ;

метаболический ацидоз – коррегируется раствором гидрокарбоната натрия 8,4 % 100 мл внутривенно; при pH менее 7,35 и BE (дефиците оснований) менее 10. Под контролем плазменного уровня натрия, необходимо избегать резкого увеличения концентрации натрия при гипонатриемии. При выраженной гипонатриемии интраоперационно применяются продленные методики почечно-заместительной терапии (CVVHDF – продленная вено-венозная гемодиализация);

анемия – коррекция с помощью трансфузий ЭМОЛТ или эритроцитарной массы совместимой по системам АВ0 и резус-фактору через лейкоцитарные фильтры, использование аппарата для аутоотрансфузии крови (при кровопотере более 600 мл, хирургическая техника, гемодилуция), при массивной гемотрансфузии инактивация цитрата – внутривенное введение препаратов кальция. Важно поддерживать гематокрит

не ниже 30 %, проводить контроль гемоглобина непосредственно в операционной, оптимальный показатель гемоглобина 100 г/л;

расстройство коагуляции – предотвращается тщательным хирургическим гемостазом на всех этапах хирургического вмешательства, переливанием лейкодеплецированной СЗП или СЗП, криопреципитата, коррекцией дефицита факторов свертывания (фибриноген, концентрат факторов II, V, VII, лекарственного препарата АТ-III, внимание к соотношению фактора VII и АТ-III (примерно равная активность и не менее 30 %), контролем тромбоэластограммы, переливанием тромбоцитарной массы (по медицинским показаниям, оптимальный уровень тромбоцитов не менее  $50 \times 10^9/\text{л}$ ).

В периоде гепатэктомии с профилактической целью вводятся ингибиторы протеолиза – транексамовая кислота (раствор для внутривенного введения, 50 мг/мл) 1 г внутривенно, и антибиотики – цефазолин (порошок для приготовления раствора для внутривенного или внутримышечного введения, 1 г) 1–2 г каждые 6–8 часов внутривенно.

В периоде гепатэктомии осуществляется следующий лабораторный контроль:

определение параметров КОС;

ротационная ТЭМ;

биохимическое исследование крови: определение концентрации общего белка, альбумина, билирубина, креатинина, глюкозы, мочевины, уровень активности ГГТ и ЩФ, электролитов крови (калия, натрия, кальция, хлора); уровень активности АлАТ и АсАТ по медицинским показаниям;

общий анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов крови.

63. Период II – агепатический период – начинается с пережатия печеночной артерии, нижней полой и ВВ, оканчивается реперфузией донорской печени.

С началом агепатического периода прекращается инфузия фентанила.

В периоде II могут возникать следующие проблемы:

гемодинамические нарушения – устраняются проведением инфузионной терапии на фоне инфузии через перфузор норэпинефрина в малых дозах – 0,05 мкг/кг/мин., коррекцией гиповолемии СЗП, переливанием эритроцитарной массы при гемоглобине менее 100 мг/л. Инфузионная терапия проводится под контролем АД, ЦВД. Непосредственно перед реперфузией при адекватной объемной нагрузке и сохраняющемся среднем АД менее 70 мм.рт.ст. увеличивается доза вводимого через перфузор норэпинефрина;

ацидоз – коррекция проводится аналогично периоду I;

гипокальциемия – коррекция проводится аналогично периоду I;

гиперкалиемия – устраняется инсулинотерапией раствор моноинсулина 0,1 Ед/кг внутривенно, введением лекарственных препаратов кальция – раствора хлорида кальция 10 % 10 мл внутривенно, раствора кальция глюконата 10 % 20 мл внутривенно за 5–10 мин. до реперфузии. Умеренная гипокалиемия желательна на этой стадии для предотвращения последующей гиперкалиемии. Риск гиперкалиемии значительно ниже при использовании при консервации печеночного графта раствора «Кустодиол», чем консервирующих сред «UW», «Eurocolins»;

гипотермия – коррекция проводится аналогично периоду I;

анемия – коррекция проводится аналогично периоду I;

коррекция коагуляции проводится аналогично периоду I;

олигоурия, анурия – предупреждается поддержанием почечного кровотока для исключения некроза почечных канальцев, устраняется коррекцией объема переливаемой жидкости, маннитолом, норэпинефрином для поддержания давления, при необходимости продленной веновенозной гемодиализацией;

гипогликемия – устраняется введением концентрированных растворов глюкозы (20 %, 40 %) с инсулином, введением 500 мг метилпреднизолона за 30 минут до реперфузии.

В агепатическом периоде осуществляется следующий лабораторный контроль:

определение параметров КОС с электролитами (ежечасно и непосредственно перед реперфузией);

ротационная ТЭМ в начале агепатического периода и через 40 минут;  
общий анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов после остановки кровотечения и по медицинским показаниям.

64. Постреперфузионный период может сопровождаться постреперфузионным синдромом, что проявляется резким снижением температуры тела, брадикардией, различными изменениями сердечного выброса, увеличением ЦВД, давления заклинивания легочной артерии, снижением ОПСС, сердечного выброса.

Необходимо вернуться к нормовентиляции по низкому потоку после возвращения к норме уровня парциального давления углекислого газа в артериальной крови.

В этом периоде могут возникать следующие проблемы:

гипотензия, сердечно-сосудистый коллапс – устраняется введением норэпинефрина 0,5–1 мкг/кг болюсно, атропина (раствор для инъекций, 1 мг/мл) 0,5–1 мг внутривенно болюсно, инфузионной терапией, направленной на коррекцию потерь. При адекватной объемной нагрузке и сохраняющемся среднем АД менее 50 мм.рт.ст. увеличивается доза норэпинефрина, титруемого через перфузор;

гиперкалиемия – при рН менее 7,35 устраняется введением раствора гидрокарбоната натрия 8,4 % (раствор для внутривенного введения, 84 мг/мл), 100 мл внутривенно, раствора кальция хлорида 10 % 10 мл внутривенно или раствора кальция глюконата 10 % 20 мл внутривенно, раствора моноинсулина 0,1 Ед/кг внутривенно, почечно-заместительной терапией;

ацидоз – при рН менее 7,35 устраняется введением раствора гидрокарбоната натрия 8,4 % 100 мл внутривенно;

гипотермия – после реперфузии температура может снижаться на 1 градус; после того, как донорская печень начинает функционировать, температура поднимается;

воздушная эмболия, остановка сердца – проводится полный комплекс реанимационных мероприятий;

расстройство коагуляции – коррекция проводится аналогично периоду I.

В постреперфузионном периоде осуществляется следующий лабораторный контроль:

определение параметров КОС с электролитами ежечасно, за 15 минут до и через 15 минут после реперфузии;

тромбоэластограмма через 10 и 90 минут после реперфузии;

общий анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов после остановки кровотечения и по медицинским показаниям.

65. Транспортировка пациента из операционной осуществляется в сопровождении врача-анестезиолога-реаниматолога на специализированной кровати с функциями поддержания и мониторинга основных показателей жизнедеятельности (транспортная ИВЛ, мониторинг инвазивное АД, ЭКГ, SpO<sub>2</sub>). В пути проводится ИВЛ кислородно-воздушной смесью, инфузия кардиотоников (норэпинефрина). При транспортировке необходимо иметь лекарственные препараты в готовом для введения состоянии для оказания реанимационного пособия. Передача пациента в отделение анестезиологии и реанимации осуществляется непосредственно врачу-анестезиологу-реаниматологу.

## **ГЛАВА 8**

### **ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТА ПОСЛЕ ТП В ОТДЕЛЕНИИ АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАЦИИ**

66. Неинвазивный мониторинг включает:

ЭКГ – ежечасно, запись на ленту – 1 раз в сутки при скомпрометированном кардиоанамнезе;

пульсоксиметрию – ежечасно;

измерение частоты дыхания – каждые 2–3 часа в зависимости от состояния пациента;

измерение АД – каждые 2–3 часа в зависимости от состояния пациента;  
учет диуреза – катетер Фолея со стерильным мочеприемником для измерения почасового диуреза, через 2 часа;

контроль отделяемого из дренажей. Дренажи пронумеровать, учет отделяемого по каждому дренажу в отдельности;

потребление жидкости per os – учет после каждого приема, учет отделяемого по назогастральному зонду;

температура тела – контроль через 6 часов.

67. Инвазивный мониторинг включает:

ЦВД – каждые 2–6 часов. Цель – нормоволемия с небольшим отрицательным гидробалансом, оценка ЦВД, исходя из клинической картины, без допущения крайних значений;

определение инвазивного АД – первые 12 часов после хирургического вмешательства и при нестабильной гемодинамике – ежечасно. После стабилизации состояния, при отсутствии кровотечения, при хорошей функции графта – удаление артериального катетера. Перед удалением катетера за 2 часа останавливается внутривенный нефракционированный гепарин или не вводятся низкомолекулярные гепарины при планируемом извлечении.

68. Лабораторный контроль:

общий анализ крови (гемоглобин, гематокрит) с подсчетом количества тромбоцитов, лейкоцитов с подсчетом лейкоцитарной формулы – 1 раз в сутки;

гемоглобин, эритроциты, тромбоциты – через 24 часа в течение первых 3 суток, по медицинским показаниям – чаще;

АсАТ, АлАТ, ЛДГ, ЩФ, ГГТ, амилаза, электролиты крови (калий, натрий, кальций, хлор при отсутствии контроля КОС) и мочевины, креатинин – через 12 часов в течение первых суток, затем по медицинским показаниям, но не реже, чем раз в 24 часа; гликемия – через 6 часов, СРБ – 1 раз в сутки, цистатин С – опционально, не чаще 1 раза в сутки, уровень прокальцитонина – при скомпрометированном инфекционном анамнезе в первые сутки, дальше в динамике по медицинским показаниям;

КОС – через 6 часов первые 3 суток при нахождении в отделении анестезиологии и реанимации;

гемостаз – коагулограмма (активированное время свертывания крови, АЧТВ, МНО, ПТВ, фибриноген, АТ-III) в течение первых суток – через 12 часов, далее 1 раз в сутки; факторы свертывания (уровень факторов II, V, VII, X,), ротационная ТЭМ – по медицинским показаниям (дисфункция трансплантата, отторжение, кровотечение, тромбозы сосудов графта), концентрация анти-Ха – по необходимости. Забор крови спустя 4 часа после введения низкомолекулярных гепаринов;

концентрация иммуносупрессанта в крови: такролимус – ежедневно в 8:00, циклоспорин А – ежедневно в 8:00.

69. Инфекционный контроль:

посев на стерильность и чувствительность к антибиотикам из периферической вены, ЦВК, дренажей, мочевого катетера в течение всего периода пребывания в отделении трансплантации по медицинским показаниям;

при подозрении на грибковую инфекцию – микроскопия мокроты, мазка ротоглотки и манановый, галактоманановый тест, при отрицательном результате – бета-D-глюкановый тест.

70. Инструментальный контроль:

УЗИ органов брюшной полости – 1 сутки через 8–12 часов, далее – 1 раз в сутки при отсутствии urgentных ситуаций;

рентгенография ОГК – в первые 12 часов после хирургического вмешательства, далее – по медицинским показаниям.

71. Лечение:

71.1. стол – питье через час после экстубации, при плановом течении послеоперационного периода печеночный стол через 12–24 часа после экстубации;

71.2. ИВЛ до стабилизации гемодинамики, хорошей функции трансплантата печени и почек, отсутствии кровотечения. Седация, продленная на шприцевых дозаторах: пропофол (эмульсия для внутривенного введения, 50–200 мкг/кг/мин. контроль триглицеридов при длительной седации) и фентанил (раствор для внутривенных и внутримышечных инъекций, 50 мкг/мл, 50–200 мкг/час под контролем клинического эффекта).

Далее – кислородотерапия по медицинским показаниям (целевая сатурация 90 % и более).

Кандидатам на перевод на спонтанное дыхание проводится 3-минутный тест спонтанного дыхания. Хорошо переносящие 3-минутный спонтанный тест проходят 30-минутный тест.

Пациенты в раннем послеоперационном периоде, восстановившиеся до 8 и более баллов по шкале Aldrete, могут быть безопасно экстубированы и переведены на спонтанное дыхание увлажненным кислородом через носовые катетеры при отсутствии медицинских показаний к проведению респираторной поддержки и (или) поддержанию проходимости дыхательных путей.

Медицинские показания к бактериологическому исследованию мокроты:  
длительность нахождения интубационной трубки более 24 часов;  
новые или прогрессирующие инфильтраты на рентгенограмме легких;  
наличие минимум двух из перечисленных критериев: температура более 38 °С; лейкоцитоз более  $10 \times 10^9/\text{л}$ ; гнойная мокрота.

Все длительно пребывающие на ИВЛ пациенты нуждаются в постановке желудочного зонда (орогастральное введение предпочтительнее из-за меньшего риска возникновения осложнений).

Для гигиены трахео-бронхиального дерева и аспирации секрета у пациентов, находящихся на ИВЛ, используются одноразовые наборы для санации, состоящие из одноразового катетера, стерильных перчаток и стерильного 0,9 % раствора натрия хлорида;

71.3. антибактериальная терапия стартовая (при отсутствии роста микроорганизмов в посевах до хирургического вмешательства) – не проводится при отсутствии скомпромитированного инфекционного анамнеза.

Дальнейшая антибактериальная терапия осуществляется по результатам посевов либо клинической картине.

При продленной ИВЛ показано рутинное назначение ингаляционных антибиотиков: гентамицин (раствор для внутривенно введения, 40 мг/мл, 2 мл) 80 мг 2–3 раза в сутки, колистин (порошок для приготовления раствора для внутривенно введения и ингаляций, 2 000 000 МЕ/флакон) 500 000–1 000 000 МЕ 2–3 раза в сутки с предварительным назначением ингаляционных селективных бета-адреномиметиков.

Если пациент имеет балл MELD 20 и более, декомпенсированный цирроз, низкий физический и функциональный статус, кахексию или саркопению, анамнез госпитальной инфекции и предшествующих интервенций и госпитализаций может быть рассмотрено назначение селективной деконтаминации кишечника в послеоперационном периоде в течение 3 суток с использованием комбинации лекарственных препаратов: гентамицина 160 мг, колистина 1 000 000 МЕ, амфотерицина В (лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 50 000 Ед/фл.) 50 000 Ед 3 раза в сутки в зонд или *per os*;

71.4. медицинская профилактика кандидозов показана в случае наличия одного или более из следующих факторов риска: длительное или повторное хирургическое вмешательство, ретрансплантация, почечная недостаточность, требующая проведения диализа, большой объем трансфузий (более 40 единиц продуктов крови, включая тромбоциты, эритроцитарную массу и автотрансфузии), вскрытие просвета ЖКТ (гепатикоюностомия, перфорация стенки кишки при разделении плотных спаек), колонизация кандидами в периоперационный период.

Показано назначение флуконазола (раствор для инфузий, 2 мг/мл, 100 мл, капсулы 150 мг) 400 мг в сутки внутрь через рот или внутривенно.

Эхинокандины или липосомальный амфотерицин В (концентрат для приготовления раствора для инфузий, 5 мг/мл, 20 мл) внутривенно используются в случае высокого клинического подозрения на инфекции, связанные не с *Candida albicans*, или при непереносимости флуконазола. Продолжительность медицинской профилактики составляет 1–4 недели в зависимости от факторов риска и их персистенции.

Факторами риска развития аспергиллеза после ТП являются: повторные хирургические вмешательства и ретрансплантация, почечная недостаточность, требующая проведения диализа в течение 7 дней после ТП, высокие дозы ГКС.

Противогрибковая терапия проводится по результатам лабораторных и микробиологических исследований согласно общепринятым подходам и полученным данным о резистентности;

71.5. медицинская профилактика пневмоцистной пневмонии – котримоксазол перорально (таблетки 480 мг) 480 мг 3 раза в неделю;

71.6. анальгезия – по требованию и до достижения клинического эффекта: метамизол натрия (раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 500 мг/мл, 2 мл, таблетки 500 мг) 500–1000 мг до 4 раз в сутки, тримеперидин (раствор для инъекций, 20 мг/мл, 1 мл) 20 мг внутривенно до 4 раз в сутки, морфин (раствор для инъекций, 10 мг/мл, 1 мл) 2–10 мг до 2–3 раз в сутки;

71.7. гастропротекция: пантопразол (лиофилизированный порошок для приготовления раствора для внутривенного введения, 40 мг) 20–40 мг/сут., эзомепразол (лиофилизированный порошок для приготовления раствора для внутривенного введения, 40 мг) 20–40 мг/сут.;

71.8. лечение портосистемной энцефалопатии:

L-орнитин-L-аспартат (концентрат для приготовления раствора для инфузий 500 мг/мл, 10 мл) – 24 мл/сут. путем продленной инфузии за 24 часа;

лактоза (сироп, 667–669 мг/мл, 15–250 мл во флаконе) в зонд 30 мл через 6–8 часов до достижения 2–4 пассажей мягкого стула в сутки;

рифаксимин (таблетки, 200 мг) в дозе 800–1600 мг/сут.;

очистительная клизма, содержащая 300 мл лактулозы вместе с 700 мл 0,9 % раствора NaCl.

71.9. гепатопротекция:

S-аденозилметионин (порошок для приготовления раствора для инъекций, 500 мг в флаконе) внутривенно 500–1000 мг/сут. в течение 2–5 суток;

N-Ацетил-L-цистеин (раствор для инъекций и ингаляций, 100 мг/мл, 3 мл) в дозе 25–100 мг/кг внутривенно каждые 6–8 часов у пациентов с клиникой тяжелой ранней дисфункцией трансплантата (AcAT >3000 Ед/л в 1 сутки после хирургического вмешательства, гемодинамически нестабильных, с замедленной, более 12 часов элиминацией лактата).

71.10. антикоагулянты:

если в первые 8 часов послеоперационного периода нет признаков кровотечения, уровень тромбоцитов составляет более  $20 \times 10^9/\text{л}$ , назначаются низкомолекулярные гепарины на срок до 7–10 суток после ТП в профилактической дозировке;

в случае скомпрометированной почечной функции и невозможности мониторинга анти-Ха назначается нефрационированный гепарин внутривенно продленно на сутки инфузوماдом в дозе 70 ЕД/кг/сут., либо 5000 ЕД подкожно 3 раза в сутки;

отмена или отложенное назначение низкомолекулярных гепаринов показаны при тромбоцитопении  $20 \times 10^9/\text{л}$  и меньше, признаках кровотечения (геморрагическое отделяемое по дренажам, падение уровня гемоглобина) перед инвазивным вмешательством (плевральная пункция, биопсия, эндоскопическая папиллосфинктеротомия);

71.11. стимуляция диуреза:

спиронолактон (таблетки, 25 мг, 50 мг) до 400 мг/сут. при отсутствии острого повреждения почек;

фуросемид (раствор для инъекций, 10 мг/мл, 2 мл) болюсно 20–160 мг внутривенно каждые 6 часов или титрование до необходимого эффекта;

индапамид (таблетка, 2,5 мг) 2,5–5 мг/сут.

Избегать назначения калий-сберегающих диуретиков при остром повреждении почек.

Отмена диуретиков у пациентов, находящихся на гемодиализе, продленной почечно-заместительной терапии;

71.12. трансфузия крови, ее компонентов проводится согласно следующим целевым значения гемоглобина:

для пациентов после коронарного шунтирования и пациентов с активной ишемией миокарда – если гемоглобин снижается ниже 80 г/л;

для остальных пациентов – если гемоглобин снижается ниже 70 г/л.

При наличии медицинских показаний проводится трансфузия следующих компонентов и препаратов крови:

ЭМОЛТ или лейкодеплецированная эритроцитарная масса – гемотрансфузия производится при снижении гемоглобина ниже 80 г/л. Не используется обычная эритроцитарная масса;

лейкодеплецированная СЗП – при трансфузии ориентироваться на дефицит факторов свертывания крови, наличие активного кровотечения;

криопреципитат – при трансфузии следует ориентироваться на дефицит факторов свертывания крови (2 МЕ F VIII/1 кг веса на одно ведение), уровень фибриногена (менее 1 г/л), наличие активного кровотечения, наличие ДВС;

тромбоцитарная масса – при уровне тромбоцитов менее  $20 \times 10^9/\text{л}$  без кровотечения, уровень  $30 \times 10^9/\text{л}$  при наличии кровотечения, при хирургическом вмешательстве – уровень  $50 \times 10^9/\text{л}$ ;

концентрат факторов свертывания II, V, VII, X – при дефиците факторов свертывания с нежелательной волемиической нагрузкой (гиперволемиа, острое повреждение почек, ОПН);

поддержание альбумина крови не менее 25 г/л, при потерях по дренажам показана трансфузия 3–5 г альбумина на каждый 1 л потерянной жидкости (раствор для инфузий, 50 мг/мл, 100 мг/мл, 200 мг/мл, 250 мг/мл);

71.13. общие меры по предупреждению развития делирия у пациентов с ОТП в отделениях анестезиологии и реанимации: плановое назначение мелатонина (таблетка, 3 мг) 3–6 мг на ночь, беруши и маски для сна ночью, следует избегать ненужных ночных раздражителей (частые измерения АД манжеткой, неврологический осмотр), использование привычных пациенту очков, слуховых приборов, физическая терапия и ранняя мобилизация при стабильном состоянии.

72. Экстракорпоральные методы детоксикации в послеоперационном периоде:

72.1. терапевтический плазмообмен (далее – ТПО) – применение целесообразно в случаях развития преимущественно гуморального отторжения в сочетании с иммуносупрессивной терапией (далее – ИСТ) с целью удаления циркулирующих антител и образующихся с их участием иммунных комплексов.

Индивидуально по решению врачебного консилиума ТПО может быть дополнительно рекомендован при: тяжелом реперфузионном поражении с системными проявлениями (в том числе, энцефалопатией), ранней дисфункции трансплантата, комплексной интенсивной терапии понтинного миелолиза.

Объем удаляемой плазмы – 1,0–1,5 ОЦП. Антикоагуляция – АСД-А либо гепарин. Замещение – с учетом исходной волемии (90–120 %). Основной компонент сред замещения (от 80 %) – одноклеточная СЗП, желателно патогенредуцированная, обедненная лейкоцитами (либо стандартизированная – «Октаплас ЛГ»); дополнительно – альбумин в изотонических концентрациях, кристаллоиды (опционно). Кратность сеансов ТПО и временной интервал между ними определяются индивидуально, анализом клинико-лабораторного мониторинга пациента (ежедневно либо через 1–3 дня в зависимости от клинического эффекта). Многократные ежедневные ТПО требуют коррекции и контроля эффективных концентраций используемых одновременно лекарственных препаратов. Имеется вероятность метаболического «рикошета» и риск анафилактикоидных реакций и трансфузий-ассоциированных поражений легких;

72.2. биоспецифическая гемосорбция (далее – ГС) с использованием полимиксин-содержащего сорбента («ЛПС-гемо»). Может применяться при развитии в послеоперационном периоде инфекционных осложнений, вызванных грамотрицательной флорой. Повышает (в том числе, за счет связывания фрагментов липополисахаридов микробной стенки) эффективность фармакологического контроля течения инфекционно-токсического шока; позволяет в значительной степени редуцировать дозы вазопрессоров. Сорбент имеет высокую гемосовместимость и достаточную сорбционную емкость. Антикоагуляция в ряде случаев не требуется, при необходимости – нефракционированный гепарин (10–30 МЕ/кг). Объем перфузии за сеанс – 1,0–1,5 ОЦК. Кратность хирургических вмешательств ГС – в соответствии с изменениями гемодинамической ситуации и лабораторного мониторинга маркеров воспаления (в том числе, СРБ, уровень прокальцитонина). Может выполняться в изолированном режиме, одновременно с хирургическими вмешательствами ППЗТ с использованием общего контура кровопроводящих магистралей либо по медицинским показаниям сочетаться с ТПО;

72.3. биоспецифическая ГС с использованием триптофан-содержащего сорбента. Механизм лечебного действия основан на способности триптофана избирательно связываться с субклассами иммуноглобулина G. Может применяться при купировании гуморального отторжения трансплантата в сочетании с протоколами иммуносупрессии, комбинироваться с ТПО. Также характеризуется высокой гемосовместимостью, минимальной потребностью в дополнительной антикоагуляции. Объем перфузии за сеанс – 1,0–1,5 ОЦК. Количество манипуляций – индивидуально по решению врачебного консилиума (ежедневно, через день) в зависимости от длительности и выраженности реакции отторжения.

## ГЛАВА 9 ИСТ

73. ИСТ включает: индукцию, поддержание иммуносупрессии и терапию острого и хронического отторжения.

74. Индукция иммуносупрессии осуществляется лекарственным препаратом базиликсимаб (флаконы, порошок для приготовления раствора для инъекций, 10 и 20 мг) внутривенно в течение 40 минут однократно (0 сутки после ТП) или двукратно (0 и 4 сутки после ТП).

Первое введение выполняется после завершения хирургического вмешательства (0-е сутки). Разовая доза для взрослых составляет 20 мг, для детей и пациентов с весом менее 35 кг – 10 мг.

Второе введение (4-е сутки или позже) базиликсимаба требуется при наличии медицинских противопоказаний к назначению ММФ (лейкопения, рвота, динамическая кишечная непроходимость, диарея) и такролимуса (острое почечное повреждение, нефротоксичность).

При проведении ТП пациентам высокого инфекционного риска (20 и более баллов по шкале MELD, контаминация слизистых оболочек, полостей, мочевого пузыря, ран или дренажей полирезистентной бактериальной флорой, эпизод СБП до ТП, саркопения, СПОН) индукция симулектом не выполняется.

75. Поддержание иммуносупрессии осуществляется следующими лекарственными препаратами:

75.1. основным лекарственным препаратом является такролимус. Такролимус для однократного приема (в 8:00 и 20:00) применяется в течение 2–4 недель после хирургического вмешательства с целью подбора дозы, предотвращающей отторжение с последующим переходом на такролимус для однократного приема (в 8:00). Назначается такролимус (капсулы 0,5, 1 и 5 мг) перорально в первые или последующие сутки после ТП при условии нормальной или при восстановлении функции почек (диуреза и разрешения азотемии). Стартовая доза такролимуса составляет 1–2 мг/сут или 0,05–0,1 мг/кг

для взрослых с постепенным увеличением дозы на 1–2 мг/сут. каждые 2–3 дня до достижения целевой концентрации.

Целевая концентрация зависит от отсутствия НЯ (нефротоксичности, хронической почечной недостаточности, сахарного диабета, артериальной гипертензии), достижения нормализации значений АсАТ и АлАТ, ЩФ и ГГТ (отсутствием отторжения), комбинирования с другими иммуносупрессантами или клеточной терапией. Варианты дозовых режимов и целевых концентраций, отличающиеся площадью под кривой суммарной дозы такролимуса включают:

агрессивная минимизация (4 нг/мл на 1 месяце и 3 нг/мл после);

минимизация (4–6 нг/мл на 1 месяце и 4 нг/мл после);

стандартный режим (7–10 нг/мл на 1 месяце и 6–8 нг/мл после);

высокодозный режим (>10 нг/мл на 1 месяце и >8 нг/мл после).

Равновесная концентрация такролимуса достигается через 2-е суток после изменения дозы.

Отсроченное на несколько суток назначение такролимуса показано при остром почечном повреждении и высоком риске септических осложнений, который имеется в ранние сроки у пациентов после ретрансплантации, после ТП в условиях полиорганной дисфункции и септических осложнений, гемодинамически нестабильных пациентов с инвазивной вентиляцией легких и заместительной почечной терапией.

Отмена такролимуса может быть рассмотрена при его концентрации более 15 нг/мл, остром почечном повреждении и олигурии, судорожном синдроме (в этом случае такролимус заменяется циклоспорином или эверолимусом) задней обратимой энцефалопатии, тромботической микроангиопатии, тяжелой степени артериальной гипертензии, тяжелой полинейропатии.

При внутривенном введении такролимуса концентрат для внутривенной инфузии разводится 5 % раствором декстрозы или 0,9 % раствором натрия хлорида. При наличии выраженной почечной недостаточности (в результате гепаторенального синдрома, острого почечного повреждения) назначение такролимуса может быть отсрочено на 5–10 и более дней;

75.2. ГКС: преднизолон, метилпреднизолон назначается по схеме использования метилпреднизолона по протоколу согласно приложению 2.

При ТП реципиенту с синдромом перехлеста или АИГ по достижении суточной дозы в 16 мг метилпреднизолона или 15 мг преднизолона доза сохраняется с последующим отсроченным, спустя 3 месяца, снижением дозы при условии нормальных значений АсАТ и АлАТ;

75.3. ММФ назначается с 4-х суток при уровне лейкоцитов более  $3,5 \times 10^9/\text{л}$  в дозе 1000 мг/сут. в 2 приема в 10 часов утра и в 22 часов вечера. Длительность назначения – 3–6 месяцев.

НЯ лекарственного препарата включают лейкопению, тошноту, рвоту и диарею. Если количество лейкоцитов снижается ниже  $2 \times 10^9/\text{л}$ , то ММФ отменяется. При плохой переносимости (тошнота, рвота) осуществляется переход на 3–4-кратный прием в сутки или доза редуцируется. Отменяется ММФ при диарее, кишечном кровотечении, сепсисе, некоррегируемом НЯ (рвоте).

С 5–7-х суток наращивается доза до 1 г в сутки. Доза более 1 г в сутки необходима для лечения клеточного и гуморального отторжения (до 2–3 г в сутки с учетом НЯ), а также при наличии медицинских противопоказаний к кальций-невриновым ингибиторам.

Длительность назначения ММФ более 6 месяцев необходима при наличии НЯ на фоне приема КНИ (нефротоксичность, неврологические, сахарный диабет, артериальная гипертензия) и ХБП;

75.4. азатиоприн назначается вместо ММФ в случае некоррегируемых НЯ последнего, перорально в 2 приема в стартовой суточной дозе 50–100 мг или 1–2 мг/кг/сут. Пациентам с АИГ азатиоприн назначается исходно вместо ММФ;

75.5. альтернативой такролимусу является базовый иммуносупрессант циклоспорин А (капсулы 25, 50, 100 мг). Используется при непереносимости такролимуса, неврологических осложнениях на фоне приема такролимуса (судорожный синдром, энцефалопатия). Назначается с 1–5 суток после ТП в зависимости от функции почки и показателей азотемии перорально в стартовой дозе 100 мг 2 раза в сутки в 08.00 и 20.00. Целевая концентрация 100–250 нг/мл.

76. По решению врачебного консилиума возможна индивидуализация схемы ИСТ в случае наличия медицинских противопоказаний или побочных эффектов от назначения указанных лекарственных препаратов. Иммуносупрессивные лекарственные препараты относятся к лекарственным препаратам с узким терапевтическим индексом (90–111 %). Переход между различными формами и лекарственными препаратами в рамках одной лекарственной формы (на генерические) может быть иницировано только с учетом подтвержденной фармацевтической (доза, лекарственная форма) и фармакокинетической эквивалентности (биоэквивалентности) генерического аналога оригинальному лекарственному препарату.

77. ИСТ в особых случаях:

77.1. терапия острого отторжения:

при уровне значений АсАТ и АлАТ менее 200 Ед/л применяется тактика усиления ИСТ путем увеличения дозы ММФ до 2–3 г/сут; конверсии с циклоспорина на такролимус; перехода на высокодозный режим такролимуса; увеличения суточной дозы ГКС до 24–32 мг;

при отсутствии эффекта от усиления ИСТ или уровне значений АсАТ и АлАТ более 200–300 Ед/л показана пульс-терапия метилпреднизолоном 500 мг/сут. или 10 мг/кг внутривенно в течение 3-х последовательных дней и последующей 1/2 редукцией дозы по схеме использования метилпреднизолона по протоколу согласно приложению 2. После завершения пульс-терапии выполняется биопсия печени для контроля эффективности терапии;

при неэффективности пульс-терапии возможен повторный 3-дневный курс пульс-терапии метилпреднизолоном с соответствующей 1/2 редукцией дозы по схеме использования метилпреднизолона по протоколу согласно приложению 2. После завершения второго курса пульс-терапии выполняется повторная биопсия печени для контроля эффективности терапии;

77.2. терапия хронического отторжения:

осуществляется конверсия с циклоспорина на такролимус, усиление ИСТ (микофеноловая кислота перорально до 2–3 г/сут.; метилпреднизолон перорально в дозе 4–20 мг/сут.), добавление четвертого иммуносупрессанта (эверолимус перорально до 4–6 мг/сут.), диагностика и лечение ЦМВ-инфекции, рецидива ПСХ, АИГ, вирусных гепатитов, гепатотоксичности;

дозы всех указанных иммуносупрессантов адаптируются к уровню АсАТ, АлАТ, ЩФ, ГГТ (чем выше, тем больше), эффекту от проводимой терапии (редуцируются при достижении положительной динамики АсАТ, АлАТ, ЩФ, ГГТ), но комбинируют из соображения индивидуальных НЯ каждого иммуносупрессанта (меньшая доза КНИ у пациента с ХБП, или меньшая доза ГКС у пациента с сахарным диабетом, или меньшая доза эверолимуса у пациента с гиперлипидемией, или меньшая доза ММФ у пациента с лейкопенией, тошнотой и диареей и инфекционным осложнением);

77.3. пациентам, которым ТП была выполнена по поводу злокачественного новообразования печени (гепатоцеллюлярная карцинома, холангиоцеллюлярная карцинома, гепатобластома, эпителиоидгемангиоэндотелиома, метастазы нейроэндокринных опухолей и колоректального рака), такролимус назначается в дозовом режиме «минимизация» или «агрессивная минимизация», с 90-х послеоперационных суток планируется конверсия с КНИ (такролимус, циклоспорин) на mTOR-ингибиторы типа эверолимус;

77.4. эверолимус (таблетки 0,25 и 0,75 мг) назначаются вместо такролимуса и циклоспорина перорально в дозе 2–3 мг в день в два приема, до достижения целевой концентрации в крови 5–7 нг/мл:

пациентам, у которых на фоне приема КНИ (такролимус, циклоспорин) развивается почечная дисфункция, не коррегируемая снижением дозы КНИ, в сроки 3 месяца после ТП и до истечения первого года после ТП (до наступления морфологических изменений почек и по происшествии периода наиболее высокого риска острого отторжения);

при заместительной почечной терапии, спустя 7 дней и более после ТП;

пациентам с судорожным синдромом и задней обратимой энцефалопатией в любые сроки после ТП;

пациентам с тромботической микроангиопатией в любые сроки после ТП;

тяжелой степенью артериальной гипертензии;

тяжелой полинейропатией;

в случаях, когда ТП выполнена по поводу злокачественных новообразований печени.

Медицинским показанием для отмены эверолимуса является анасарка.

Медицинскими противопоказаниями для назначения эверолимуса являются продолжающиеся хирургические осложнения.

На решение о назначении эверолимуса не оказывает влияния инфекционный статус (бактериальные и грибковые инфекции), предтрансплантационная тяжесть пациента, вид предтрансплантационной органной недостаточности;

77.5. при проведении ТП пациентам высокого инфекционного риска, при сопутствующей почечной патологии (гепаторенальный синдром 1 и 2 типа, хроническая болезнь почек), при лейкопении (уровень лейкоцитов в общем анализе крови менее  $3 \times 10^9$ /мл) на этапе индукции иммуносупрессии интраоперационно может быть выполнена локальная иммунотерапия аллогенными мезенхимальными стволовыми клетками. Мезенхимальные стволовые клетки вводятся непосредственно в ВВ трансплантата. Введение начинается на этапе портальной реперфузии трансплантата печени после снятия зажима с ВВ и запуска кровотока. Объем клеточного продукта составляет  $20 \times 10^6$  клеток в 20 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Инфузия осуществляется через венозный катетер 16G со скоростью введения 2 мл/мин.;

77.6. у пациентов с системным воспалительным ответом доза всех иммуносупрессантов снижается, а ММФ временно отменяется. У пациентов с сепсисом и СПОН отменяются все иммуносупрессанты, в таких случаях для поддержания иммунотолерантности могут быть оставлены ГКС (метилпреднизолон 20 мг/сут. внутривенно взрослым и 1–8 мг/сут. внутривенно пациентам в возрасте 5 месяцев – 12 лет).

78. ИСТ у детей и пациентов весом менее 35 кг:

78.1. индукция ИСТ осуществляется лекарственным препаратом базиликсимаб, однократно (0 сутки) или двукратно (0 и 4 сутки).

Первое введение (0-е сутки) выполняется после завершения хирургического вмешательства внутривенно инфузوماتом в течение 40 мин. в дозе 10 мг.

Второе введение (4-е и более сутки) базиликсимаба, 10 мг, требуется при наличии медицинских противопоказаний к назначению ММФ (лейкопения, рвота, динамическая кишечная непроходимость, диарея) и такролимуса (острое почечное повреждение, нефротоксичность);

78.2. поддерживающая ИСТ у детей осуществляется такролимусом и циклоспорином.

Стартовая доза такролимуса составляет 0,5–1 мг/сут перорально или до 0,2–0,3 мг/кг с постепенным увеличением дозы на 0,1–0,2 мг/сут. каждые 2–3 дня до достижения целевой концентрации.

Стартовая доза циклоспорина составляет 10–15 мг/кг/сут. Целевая концентрация 100–250 нг/мл;

78.3. первое введение метилпреднизолона осуществляется внутривенно во время хирургического вмешательства перед реперфузией в дозе 10 мг/кг. Далее доза ежедневно снижается на 1/2 до достижения 0,25 мг/кг или 2 мг/сут., назначается перорально в один прием утром во время приема пищи. С 10 суток после хирургического вмешательства

и до 1–3 месяцев после хирургического вмешательства метилпреднизолон назначается перорально в дозе 0,125 мг/кг или 1 мг/сут. в один прием утром во время приема пищи;

78.4. ММФ детям назначается для купирования отторжения в разовой дозе 300–600 мг/м<sup>2</sup> площади тела перорально 2 раза в сутки.

## ГЛАВА 10 ЛЕЧЕНИЕ И МЕДИЦИНСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

79. Медицинская профилактика пневмоцистной пневмонии (возбудитель *Pneumocystis carinii*) проводится ко-тримоксазолом (таблетки, 120, 240, 480 мг) перорально или в назогастральный зонд ежедневно по 480 мг/сут. взрослым в течение 6 месяцев. Детям ко-тримоксазол назначается перорально или в назогастральный зонд в суточной дозе 120–240 мг в течение 12 месяцев. Если креатинин крови  $\geq 160$  ммоль/л, та же дозировка назначается через день.

80. Медицинская профилактика ЦМВ-инфекции после ТП проводится пациентам высокого риска ЦМВ-опосредованного острого отторжения, идиопатического посттрансплантационного гепатита и рецидива АИГ. К этой группе относятся следующие пациенты:

с неизлеченным на момент ТП вирусным гепатитом С;

с ПСХ, как медицинским показанием к ТП;

с АИГ, как медицинским показанием к ТП;

после пульс-терапии ГКС по поводу острого отторжения с высоким риском рецидива отторжения (ГКС-резистентное отторжение, отторжение у пациента с HCV, ПСХ, АИГ).

Назначается валганцикловир (таблетки, покрытые оболочкой 450 мг) в течение 3-х месяцев в суточной дозе 900 мг при нормальной функции почек и у пациентов без лейкопении. Пациентам в возрасте до 3 лет профилактическая доза составляет 15 мг/кг 1 раз в сутки, перорально или по формуле:

педиатрическая доза = 7 x площадь поверхности тела x клиренс креатинина.

Превентивная терапия ЦМВ-инфекции проводится остальным пациентам, а также пациентам после пульс-терапии ГКС по поводу острого отторжения. Медицинским показанием является положительный результат ПЦР исследования на РНК или ДНК ЦМВ. Частота выполнения ПЦР определяется индивидуально или при клинических признаках ЦМВ-болезни. Длительность контроля ПЦР ЦМВ-инфекции после ТП составляет 3 месяца. При получении положительного результата ПЦР исследования назначается валганцикловир в дозе 1800 мг/сут. при нормальной функции почек и у пациентов без лейкопении или ганцикловир (лиофилизат для приготовления раствора для инфузии, 500 мг, 10 мл) внутривенно в дозе 5 мг/кг каждые 12 часов. Длительность терапии – до получения отрицательного результата ПЦР на ЦМВ.

Детям в возрасте до 3 лет лечебная доза валганцикловира составляет 15 мг/кг 2 раза в сутки, перорально или по формуле:

педиатрическая доза = 7 x площадь поверхности тела x клиренс креатинина.

Лечение ЦМВ-заболевания осуществляется пациентам с ЦМВ гепатитом, пневмонией, гастроэнтеритом, ретинитом, энцефалитом, нефритом, ЦМВ-синдромом (лихорадка более 38 °С, лейкопения или нейтропения, тромбоцитопения, повышение АсАТ и АлАТ более 2 норм). Назначается ганцикловир внутривенно в дозе 5 мг/кг каждые 12 часов при нормальной функции почек или валганцикловир в дозе 1800 мг/сут. при нормальной функции почек и у пациентов без лейкопении. Длительность лечения – до разрешения симптомов и получения отрицательного результата ПЦР на ЦМВ.

Детям в возрасте до 3 лет лечебная доза валганцикловира составляет 15 мг/кг 2 раза в сутки, перорально или по формуле:

педиатрическая доза = 7 x площадь поверхности тела x клиренс креатинина.

## ГЛАВА 11 ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТА ПОСЛЕ ТП

81. Задачами ведения пациента после ТП являются поддержание уровня и состава ИСТ в балансе между риском отторжения и НЯ иммуносупрессантов, контроля функции трансплантата, управление рисками НЯ иммуносупрессантов, медицинской профилактики и диагностики оппортунистической инфекции (пневмоцистная пневмония, грибковая инфекция, ЦМВ-инфекция, инфекция вирусом простого герпеса, ВЭБ-инфекция), контроля и лечения рецидива и de-novo патологии печени.

Лекарственные препараты после ТП назначаются по ориентировочной схеме с учетом НЯ иммуносупрессантов, установленных согласно приложению 3.

Наиболее частые НЯ иммуносупрессантов включают нефротоксичность, лейкопению, тошноту, диарею, остеопению, гиперхолестеринемию, артериальную гипертензию, сахарный диабет.

82. Нефротоксичность КНИ диагностируется по повышению уровня мочевины и креатинина при отсутствии других причин острого почечного повреждения. Контроль данного нежелательного явления и эффективности лечения осуществляется по уровню креатинина или СКФ по цистатину С. Для купирования нефротоксичности необходимы:

минимизация дозы и уменьшение целевой концентрации такролимуса;

восполнение глубины иммуносупрессии комбинацией лекарственных препаратов без нефротоксичности (ММФ, азатиоприн, эверолимус (1 мг эверолимуса эквивалентен 0,6 мг такролимуса, целевая концентрация эверолимуса 6–9 нг/мл), метилпреднизолон);

возврат к полной дозе такролимуса возможен при нормализации уровня мочевины, креатинина или СКФ;

в случае трансформации нефротоксичности в ХБП необходимо поддержание целевой концентрации такролимуса на низком уровне, 0,5–2 нг/мл или отмена КНИ. Возникновение острого отторжения на таком фоне требует проведения пульс-терапии, назначения комбинации других иммуносупрессантов, клеточной терапии мезенхимальными стволовыми клетками.

83. Хирургические аспекты ведения пациента после ТП включают диагностику и коррекцию стеноза артериального анастомоза и окклюзии печеночной артерии, тромбоза печеночной артерии, стеноза ВВ, билиарных стриктур, стеноза кавального анастомоза, диагностику de novo злокачественных новообразований скрининговыми методами УЗИ, ФГДС, колоноскопии и уточняющими методами МСКТ и МРТ с МРХПГ, ПЭТ.

84. Пациенты с аутоиммунной патологией (ПСХ, АИГ, ПБЦ) имеют повышенный риск как острого клеточного отторжения в первые 1–2 месяца, так и позднего острого отторжения через 3–6 месяцев после ТП. Не менее 50 % пациентов, ТП которым выполнена по поводу ПСХ, испытывают один и более эпизодов отторжения в первые несколько недель после хирургического вмешательства. Наличие у пациента, перенесшего ТП, по поводу ПСХ язвенного колита повышает риск острого отторжения до 70–87 % по сравнению с 36–41 % у пациентов без язвенного колита. При этом повторные эпизоды отторжения повышают риск рецидива ПСХ и развития хронического отторжения у пациентов с ПСХ и АИГ.

85. Повышение уровней АсАТ и АлАТ требует диагностики следующих причин:

первичное нефункционирование трансплантата – значение аминотрансферраз превышает 5000 Ед/л в 1–2 сутки после ТП и сопровождается всеми признаками острой ПН и СПОН;

тяжелая ранняя дисфункция трансплантата – значение аминотрансферраз превышает 3000 Ед/л в 1–2 сутки после ТП и сопровождается выпадением отдельных функций печени при сохранности других;

тромбоз, критический стеноз, в том числе, перегиб (кинкинг) печеночной артерии – проявляется резким необъяснимым повышением аминотрансферраз и ЛДГ до тысяч Ед/л в первые 30 суток после ТП;

острое клеточное отторжение – чаще всего в сроки вторая неделя – 3-й месяц после ТП;

синдром обкрадывания печеночной артерии – первая неделя после ТП;

сепсис и ишемический гепатит – проявляется резким повышением аминотрансфераз до сотен–тысяч Ед/л и непропорционально большим уровнем ЛДГ, следует за септическим и (или) геморрагическим и (или) циркуляторным шоком и выраженной вазопрессорной поддержкой в любые сроки;

ЦМВ-инфекция – на 2–3-й месяц после ТП;

герпетический гепатит встречается редко, является диагнозом исключения, протекает с высоким (до нескольких тысяч Ед/л) повышением уровней АсАТ и АлАТ на 2–3-й неделе после ТП, практически без холестаза и требует исключения сосудистых осложнений (тромбоз печеночной артерии, ВВ), острого отторжения и ЦМВ-гепатита. Повышению уровней АсАТ и АлАТ обычно предшествует гипертермия до 38–39 °С, высыпания на слизистых и коже у 30 % пациентов. Диагноз подтверждается по данным морфологического исследования биоптата печени, при котором выявляются внутриядерные включения, положительные на герпес при ИГХ и ПЦР крови на вирус простого герпеса. Терапия включает назначение ацикловира внутривенно в дозе 10–15 мг/кг каждые 8–12 часов и ганцикловира (для исключения возможности одновременной ЦМВ-инфекции) внутривенно в дозе, адаптированной к СКФ по инструкции по медицинскому применению (листку-вкладышу) лекарственного препарата (при нормальной СКФ – 5 мг/кг/сут.).

86. Повышение уровней билирубина, ЩФ и ГГТ требует диагностики следующих причин:

тяжелая ранняя дисфункция трансплантата, которая сопровождается значениями аминотрансфераз более 3000 Ед/л в ранние сроки после ТП;

острое гуморальное отторжение;

билиарные стриктуры – начиная с 5–7 суток после ТП;

рецидив и de novo аутоиммунные заболевания печени (ПСХ, АИГ, ПБЦ);

хроническое (дуктопеническое) отторжение.

87. Объем обследования для оценки риска рецидива злокачественного новообразования зависит от стадии заболевания.

ГЦР в стадии T1-2N0M0 в пределах стандартных Миланских или BCLC-0-A критериев требует определения уровня онкомаркеров АФП, СА-19-9, РЭА и выполнения МСКТ или МРТ органов брюшной полости с внутривенным болюсным усилением и КТ органов грудной полости каждые 6 месяцев в течение двух лет после ТП и далее ежегодно.

ГЦР в стадии T2-3N0M0 в пределах расширенных UCSF, BCLC-B с общим диаметром до и более 10 см и Up-to-7 критериев требует определения уровня онкомаркеров АФП, СА-19-9, РЭА и выполнения МСКТ или МРТ органов брюшной полости с внутривенным болюсным усилением и КТ органов грудной полости каждые 3 месяца в течение первого года, каждые 6 месяцев в течение второго года после ТП и далее ежегодно.

Метастазы нейроэндокринного рака требуют определения уровня онкомаркеров хромогранина А и РЭА, выполнения МСКТ или МРТ органов брюшной полости с внутривенным болюсным усилением и КТ органов грудной полости каждые 3 месяца в течение первого года, каждые 6 месяцев в течение второго года после ТП и далее ежегодно.

Метастазы колоректального рака и опухоль Клатскина требуют определения уровня онкомаркеров СА-19-9, РЭА и выполнения МСКТ или МРТ органов брюшной полости с внутривенным болюсным усилением и КТ органов грудной полости каждые 3 месяца в течение первого года, каждые 6 месяцев в течение второго года после ТП и далее ежегодно.

## ГЛАВА 12 ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

88. Ведение пациента при первичном нефункционировании трансплантата:

диагностика: первые 7 суток после ТП – гипокоагуляция, гипотермия, гипогликемия, метаболический лактат-ацидоз, гипербилирубинемия, АсАТ и АлАТ более 5000 Ед/л, кома, СПОН, нестабильная гемодинамика;

причины: массивный некроз печени в результате ишемически-реперфузионного повреждения маргинального графта (с расширенными критериями) и сверхострое гуморальное отторжение;

лечение: ретрансплантация. Возможно выполнение срочной гепатэктомии с наложением временного портокавального шунта в ожидании ретрансплантации. Частота 1,4–8,4 %. В ожидании ретрансплантации лечение включает симптоматическую поддерживающую гепатотропную и заместительную терапию, включая трансфузию альбумина, N-Ацетил-L-цистеина (раствор для инъекций и ингаляций, 100 мг/мл, 3 мл) в дозе 25–100 мг/кг внутривенно каждые 6–8 часов, интенсивную терапию и методы детоксикации (плазмаферез, продленная веновенозная гемодиализация).

89. Ведение пациента при ранней дисфункции трансплантата (плохая начальная функция трансплантата, ранняя гипофункция трансплантата, маргинальная функция или отсроченная функция):

диагностика по критериям K.Olthoff, 2010 г.: билирубин  $\geq 171$  мкмоль/л на 7 послеоперационный день; МНО  $\geq 1,6$  на 7 послеоперационный день; уровень АлАТ или АсАТ  $> 2000$  Ед/л в течение первых 7 послеоперационных дней или критериям MEAF или L-GrAFT. Тяжелая форма ранней дисфункции отличается повышением уровней АлАТ или АсАТ  $> 3000$  Ед/л в течение первых 7 послеоперационных дней (критерии P. Salvalaggio, 2012);

причины: субмассивной апоптоз и (или) некроз гепатоцитов в результате ишемически-реперфузионного повреждения графта;

лечение включает симптоматическую поддерживающую гепатотропную и заместительную терапию, включая трансфузию альбумина, N-Ацетил-L-цистеина (раствор для инъекций и ингаляций, 100 мг/мл, 3 мл) в дозе 25–100 мг/кг внутривенно каждые 6–8 часов, интенсивную терапию и методы детоксикации (плазмаферез, продленная веновенозная гемодиализация). При прогрессировании СПОН показана ретрансплантация. Частота 8–25 %.

90. Ведение пациента при внутрибрюшном кровотечении в послеоперационном периоде:

причины: недостаточный гемостаз во время хирургического вмешательства, кровотечение из сосудистого анастомоза, диафрагмы, подкапсульной гематомы печени, эрозия сосуда в результате воспаления, коагулопатия в результате первичного нефункционирования и ранней дисфункции трансплантата;

диагностика: отрицательная динамика уровня гемоглобина и гематокрита крови, отделяемого по дренажам и содержания гемоглобина в них; гипотензия, тахикардия, тахипноэ; данные УЗИ или МСКТ брюшной полости в пользу скоплений жидкости и сгустков; бледность кожных покровов, снижение почасового диуреза;

медицинские показания к релапаротомии: темп поступления крови по дренажу более 100 мл/час (при стабильном состоянии пациента медицинское наблюдение возможно до суммарного количества 500 мл), прогрессирующая потребность в трансфузии эритроцитарной массы, гипотензия и потребность в вазопрессорах, не разрешающийся СПОН, удаление больших объемов сгустков при остановившемся кровотечении;

при плохо контролируемом кровотечении во время хирургического вмешательства допускается тампонада окологепаточного пространства брюшной полости марлевыми салфетками или тампонами с гемостатической целью с последующим удалением их во время плановых санаций брюшной полости. На область сосудистых и билиарных анастомозов, раневых поверхностей могут быть применены лекарственные средства

с местно гемостатическим эффектом (фибриновый клей, лекарственные препараты на основании оксиглюкозы, «Тахокомб» и иные). При паренхиматозном кровотечении гемостаз достигается с использованием аргон-усиленной коагуляции, клеевых композиций («Тахокомб», «Суржиселл» гемостатическая губка и иные), салфеток с горячим физиологическим раствором для временного тампонирования области кровотечения. Кровотечение из разорвавшейся подкапсульной гематомы останавливается путем резекции отслоенной капсулы и аргон-усиленной коагуляции декапсулированной поверхности печени;

кровотечение из сосуда останавливается прошиванием (пролен 5-6-7/0 в зависимости от размера сосуда и источника кровотечения);

при кровотечении в результате нарушения гемостаза хирургическая остановка кровотечения сочетается с системной коррекцией гемостаза (транексамовая кислота, криопреципитат, СЗП или КПК, тромбоциты) на основании данных лабораторных и ротационной ТЭМ и исследования системы гемостаза.

91. Ведение пациента при тромбозе печеночной артерии:

причины: субоптимальная техника анастомоза, стеноз, перегиб печеночной артерии, диссекция интимы;

клинические признаки: ухудшение общего состояния пациента, появление признаков СПОН, дисфункции или недостаточности функции печени (увеличение уровня билирубина; активности АлАТ, АсАТ и ЛДГ до нескольких тысяч Ед/л за сутки, увеличение концентрации лактата, увеличение ПВ, появление энцефалопатии, гипотермии, гипогликемии); несостоятельность билиарного анастомоза и желчные затеки, абсцессы печени, сепсис, неанастомотические стриктуры желчных протоков и диффузная ишемическая холангиопатия в сроки 1–2 неделя от тромбоза и в более отдаленный период после хирургического вмешательства;

диагностика: УЗИ с доплерографией; селективная ангиография, МСКТ. В 30 % случаев тромбоз артерии остается незамеченным в виду маскирования клиники другими причинами дисфункции трансплантата;

лечение в ранние сроки (1–3 месяца) и при симптоматическом тромбозе включает ревизию, тромбэктомия и формирование нового анастомоза интраоперационно (возможно использование сосудистого аллогraftа подходящего диаметра); эндоваскулярную коррекцию (тромбаспирация, баллонная пластика, стентирование); ретрансплантацию. В сроки более года после ТП и при бессимптомном выявлении старого тромбоза печеночной артерии восстановление магистрального артериального кровоснабжения трансплантата печени необязательно. В последнем случае при целиакографии или мезентерикографии могут быть выявлены спонтанные артериальные коллатерали, кровоснабжающие трансплантат через область ворот и капсулу печени.

92. Ведение пациента при тромбозе ВВ:

причины: перегиб и перекрут ВВ в области анастомоза;

диагностика: резкое ухудшение состояния пациента, СПОН или ПН, нарастание и (или) появление асцита;

лечение: эндоваскулярная коррекция (тромбаспирация, баллонная пластика, стентирование).

93. Ведение пациента при перитоните после ТП:

причины: несостоятельность билиодигестивного анастомоза и инфицирование желчного затека, инфицирование послеоперационной гематомы, послеоперационный панкреатит, перфорация острой язвы желудка и (или) двенадцатиперстной кишки, СБП до ТП, присоединение другой хирургической патологии (острый аппендицит, перфорация дивертикула, мезентериальный тромбоз и иные);

диагностика: динамическая кишечная непроходимость, увеличение дебита по желудочному зонду более 200 мл/сут., нетолерантность энтерального питания, прогрессирование маркеров ССВО, СПОН, патологическое отделяемое по дренажам. Типичная клиника (боли в животе, напряжение мышц, перитонеальная симптоматика) после ТП и у пациентов на ИВЛ стерта. На первое место выступает общая симптоматика эндотоксикоза, ССВО и СПОН;

лечение: релапаротомия, санация, назоинтестинальная интубация, устранение причины, применение системы отрицательного давления, программированная релапаротомия, дренирование отграниченных жидкостных скоплений и абсцессов под контролем УЗИ.

94. Ведение пациента при желудочно-кишечном кровотечении:

причины: острые язвы ЖКТ, кровотечение из степлерного шва или межкишечного анастомоза кишечной петли по Ру, гемобилия, кровотечение из варикозных вен пищевода и желудка, кровотечение из зоны папиллосфинктеротомии, аррозивное кровотечение из псевдоаневризм печеночной или гастродуоденальной артерии в просвет ЖКТ;

учет анамнестических и клинических данных: указание на гастродуоденальные язвы и опухоли, портальную гипертензию и цирроз печени, хронический панкреатит, кисты поджелудочной железы, гемофилию и гемобластозы с риском критической тромбоцитопении, назначение антикоагулянтов (дабигатран, ривароксабан, варфарин, нефракционированного и низкомолекулярных гепаринов) и дезагрегантов (ацетилсалициловая кислота, клопидогрель, тикагрелор); коагулопатия в результате первичного нефункционирования и ранней дисфункции трансплантата;

диагностика: отрицательная динамика уровня гемоглобина, тромбоцитов и гематокрита крови, характера отделяемого по желудочному зонду; гипотензия, тахикардия, тахипноэ; данные ФГДС и колоноскопии; данные МСКТ брюшной полости в пользу экстравазации контрастного вещества в просвет ЖКТ; бледность кожных покровов, снижение почасового диуреза;

медицинская профилактика: гипосекреторная терапия ингибиторами протонной помпы или блокаторами H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов; контроль анти-Ха при терапии низкомолекулярными гепаринами; контроль МНО при терапии варфарином; контроль АЧТВ при терапии нефракционированным гепарином; контроль ПТВ при терапии дабигатраном; контроль ASPI, ADP и TRAP в агрегатограмме при терапии дезагрегантами; заместительная терапия гипокоагуляции;

лечение: эндоскопический гемостаз; при кровотечении из варикозных вен пищевода – постановка зонда Сенгстакена-Блэкмора, склерозирование (химическая коагуляция) или лигирование варикозных вен пищевода, октреотид (раствор для инъекций, ампулы по 0,001 %, 0,005 % 1 мл) в дозе 25–50 мкг/ч внутривенно инфузоматом или 600–1200 мкг/сут. в течение 3–5 суток от начала кровотечения;

при кишечных кровотечениях и не установленной (после ФГДС, МСКТ, колоноскопии) этиологии назначают октреотид в дозе 25–50 мкг/ч внутривенно инфузоматом или 600–1200 мкг/сут. в течение 3–5 суток от начала кровотечения;

при всех локализациях кровотечений: коррекция гипокоагуляции (транексамовая кислота, криопреципитат, СЗП или КПК, тромбоциты) и анемии (эритроцитарная масса);

эндоваскулярное лечение в объеме эмболизации ветвей гастродуоденальной, селезеночной, печеночной артерий при псевдоаневризмах и аррозивных кровотечениях, гемобилии и вирсунгоррагии; эмболизации коронарной и ретрогастральных варикозных вен при портальном кровотечении; стентирования стент-графтом селезеночной, печеночной артерии, верхней брыжеечной артерии при псевдоаневризмах и аррозивных кровотечениях, гемобилии и вирсунгоррагии.

95. Ведение пациента при несостоятельности билиарного анастомоза:

факторы риска: ишемия донорского края отсечения гепатикохоледоха в результате чрезмерной его длины, длительного периода общей (более 12 часов) и тепловой (более 80 минут) ишемии, особенно при ТП от донора с расширенными критериями и от возрастного донора, ургентная ТП гемодинамически нестабильному пациенту или пациенту со СПОН (при острой фульминантной ПН, при ретрансплантации, тромбозе печеночной артерии и ишемической билиопатии), сильное натяжение сформированного анастомоза, стриктура терминального отдела холедоха или Фатерова соска в результате хронического панкреатита – исключаются путем зондирования дистального отдела холедоха пуговчатым зондом или зондом Долиотти до «проваливания» последнего в двенадцатиперстную кишку;

медицинская профилактика состоит в укорочении донорского холедоха до уровня мягких тканей гепатодуоденальной связки (выполняется осторожно, с учетом анатомии правой печеночной артерии), сокращение времени ишемии на этапе донорской гепатэктомии;

диагностика: болевой синдром, перитонеальная симптоматика, динамическая кишечная непроходимость, появление желчи в дренаже из брюшной полости, выявление при фистулографии через желчный дренаж и при РХГ затека контрастного вещества, ССВО, сепсис;

медицинские показания к хирургическому вмешательству: дебит желчи более 300 мл/сут., клиника перитонита – показана релапаротомия; при диагностике ишемической холангиопатии и деструкции внепеченочных желчных протоков с желчным затеком показано чрескожное дренирование затека под контролем УЗИ и отсроченное эндобилиарное стентирование или открытое хирургическое вмешательство с билиарной реконструкцией или дренированием зоны деструкции дренажем Кера. Интраоперационная тактика включает ушивание несостоятельности (пролен 5-0 или 6-0 отдельными узловыми швами), резекцию области анастомоза с повторным формированием анастомоза, гепатикоюноанастомоз при стриктуре дистального отдела холедоха, дренирование по Керу и разобщение билиодигестивного анастомоза с наружным дренированием гепатикуса и ушиванием тощей кишки;

при небольшом дебите желчи и отсутствии признаков перитонита проводится динамическое наблюдение с регулярным контролем УЗИ, ретроградная или МР-холангиография и эндоскопическое транспапиллярное стентирование пластиковыми стентами.

96. Ведение пациента при центральном понтинном миелинолизе (далее – ЦПМ) или синдроме осмотической демиелинизации:

факторы риска: длительный период хронической гипонатриемии в случае ее быстрой коррекции, резкие колебания уровня натрия и осмолярности, тяжелая ПН, лекарственная нейротоксичность, кровотечение, инфекционные осложнения;

клиническая диагностика: псевдобульбарный синдром, центральный парез лицевой мускулатуры, тетрапарез, асимметрия по типу гемисиндрома без выраженных глазодвигательных нарушений. При распространении миелинолиза более дорсально к покрывке моста развиваются нарушение конвергенции, нистагм, парез отводящего нерва, миоз. При тяжелом течении ЦПМ может проявляться «locked-in» синдромом. ЦПМ может проявляться изолированными нарушениями поведения, эмоциональной лабильностью. Диагностика ЦПМ основывается на клинической картине, которая развивается на фоне колебания уровня натрия и осмолярности крови, МРТ головного мозга;

лабораторная диагностика основывается на биохимическом исследовании крови и ликвора, выявлении повышения маркеров демиелинизации – основного белка миелина и антимиелин-ассоциированного гликопротеина, при отсутствии повышения уровня белка S100 и нейронспецифической энolahзы;

лечение ЦПМ включает внутривенное введение нормального иммуноглобулина человека в дозе 0,4 г/кг ежедневно в течение 5 дней, лечебный среднеобъемный плазмаферез, пульс-терапию ГКС.

97. Ведение пациента при билиарных стриктурах, анастомотических и неанастомотических:

диагностика по лабораторным признакам цитолиза и холестаза, данным УЗИ (билиарная гипертензия) и МРХПГ и РХГ (билиарная гипертензия и визуализация стриктур);

лечение: чрескожное чреспеченочное и наружно-внутреннее дренирование как мост к эндобилиарному стентированию ретроградному транспапиллярному или по методике Рандеву; открытая билиарная реконструкция.

98. Ведение пациента при стенозе артериального анастомоза (в том числе, перегиб печеночной артерии):

скрининг: доплерометрия в установленные сроки после хирургического вмешательства, подозрение возникает при визуализации собственно стеноза, падении индекса резистентности менее 0,4 и линейной скорости кровотока менее 25 см/сек.;

диагностика: УЗИ с доплерометрией, ангиография, МСКТ;

лечение: чрескожная эндоваскулярная ангиопластика и стентирование. В случае невозможности стентирования возможна повторное хирургическое вмешательство и открытая реконструкция;

после стентирования назначается дезагрегантная терапия: ацетилсалициловая кислота (таблетки, покрытые оболочкой 75 мг) перорально в стартовой суточной дозе 75 мг и клопидогрель (таблетки, покрытые оболочкой 75 мг) перорально в стартовой суточной дозе 75 мг в течение 3–6 месяцев согласно инструкции по медицинскому применению (листка-вкладышу) для стента;

в случае медицинских показаний к отмене дезагрегантной терапии необходимо учитывать наибольший естественный риск тромбоза стента в течение месяца после установки.

99. Ведение пациента при стенозе анастомоза ВВ:

диагностируется по признакам портальной гипертензии: спленомегалия и тромбоцитопения в поздние сроки, данные УЗИ и МСКТ во все сроки после ТП, а также по данным ангиографии (градиент давления на анастомозе более 3 мм.рт.ст.);

лечение в объеме эндоваскулярного стентирования требуется при стенозе 70 % и более просвета анастомоза;

после стентирования назначается антикоагулянтная терапия в виде низкомолекулярных гепаринов в профилактической дозе, которые при стабилизации состояния пациента заменяются на ривароксабан (таблетки, покрытые оболочкой, 10, 15, 20 мг) перорально 10–20 мг в сутки или дабигатрана этексилат (только при нормальной функции печени; капсулы 110 и 150 мг) перорально 110–150 мг в сутки или варфарин (таблетки 2,5, 3 и 5 мг) перорально в стартовой суточной дозе 2,5 мг до достижения значения МНО в диапазоне 2–3 в течение 3 месяцев.

100. Ведение пациента при стенозе НПВ:

стеноз НПВ на уровне верхнего кавального анастомоза в ранние сроки проявляется повышенной потребностью в инфузионной терапии, вазопрессорной поддержке и асцитом; в поздние сроки – асцитом и гидротораксом;

диагностика: МСКТ, каваграфия (визуализация стеноза и градиент инвазивного давления на анастомозе более 3 мм.рт.ст.);

лечение: если диагностирован во время хирургического вмешательства, показано формирование нового анастомоза; во все остальные сроки при наличии указанной симптоматики показано эндоваскулярное стентирование. После эндоваскулярного стентирования назначается антикоагулянтная терапия в виде низкомолекулярных гепаринов в профилактической дозе, которые при стабилизации состояния пациента заменяются на ривароксабан перорально 10–20 мг в сутки или дабигатрана этексилат (только при нормальной функции печени) перорально 110–150 мг в сутки или варфарин перорально в стартовой суточной дозе 2,5 мг до достижения значения МНО в диапазоне 2–3 в течение 3 месяцев.

## **ГЛАВА 13**

### **ОТТОРЖЕНИЕ ТРАНСПЛАНТАТА ПЕЧЕНИ**

101. Острое клеточное отторжение клинически и лабораторно протекает как гепатит с повышением уровней АсАТ и АлАТ, ЩФ, ГГТ и билирубина. Типичные сроки развития 5 сутки–3-й месяц после ТП или в любые сроки при вынужденном снижении дозы КНИ и глубины иммуносупрессии или при утрате комплаентности пациента.

Факторами риска являются концентрация такролимуса <7 нг/мл в течение первых 15 суток после хирургического вмешательства. Подверженные группы реципиентов: АИГ,

ПСХ, низкий балл MELD. Позднее острое отторжение возникает у части пациентов, при плановой отмене компонентов ИСТ (ГКС, ММФ), то есть в сроки 3–6 месяцев после ТП и более. Позднее клеточное отторжение чаще случается у пациентов с аутоиммунной причиной ТП (ПСХ, ПБЦ, АИГ), хуже поддается лечению, требует введения до 4-х компонентов ИСТ, включая mTOR-ингибиторы, и морфологически сопровождается центральным венулитом, а при неэффективности лечения – прогрессирующими фиброзом, холестаазом и дуктопенией.

Перед началом терапии отторжения исключаются другие причины повышения АсАТ и АлАТ, а именно: ишемически-реперфузионное повреждение, артериальные, билиарные, септические осложнения – в ранние сроки после ТП (1 месяц); вирусные гепатиты В, С, АИГ, герпес I и II типа – в более поздние сроки. Проведение пульс-терапии у пациентов с гепатитом С безопасно, учитывая эффективность лечения ингибиторами протеаз прямого действия.

Перед началом терапии выполняется биопсия печени (необходимый уровень тромбоцитов более  $50-80 \times 10^9/\text{л}$ , МНО менее 1,5; отменяются гепарин, варфарин и клопидогрель, если назначены). Морфологически характеризуется триадой Сновена: лимфоцитарно-эозинофильными портальными инфильтратами, воспалением и дегенерацией желчных протоков, венулитами центральных вен и стадирована по индексу активности отторжения Vanff на легкое (1–3 балла), умеренное (4–6) и тяжелое (7–9).

Лечение: пульс-терапия метилпреднизолоном ежедневно в дозе 10 мг/кг/сут. или 500 мг/сут. взрослому в течение трех последовательных дней, 5 мг/кг/сут. на 4-е сутки и 2,5 мг/кг/сут. на 5-е сутки с последующим переходом на пероральную дозу 20–24 мг/сут. метилпреднизолона. При отсутствии эффекта после завершения пульс-терапии выполняется биопсия печени для оценки эффективности и исключения альтернативных диагнозов.

Доза ММФ при отсутствии медицинских противопоказаний и НЯ повышается до 2 г/сут.

Циклоспорин, если был назначен, заменяется на такролимус. Доза такролимуса при отсутствии медицинских противопоказаний и НЯ увеличивается до получения целевой концентрации 10–12 нг/мл.

При неэффективности пульс-терапии исключаются другие причины повышения АсАТ и АлАТ (септическая дисфункция печени, ишемически-реперфузионное повреждение, артериальные и билиарные осложнения; вирусные гепатиты В, С, АИГ, герпес I и II типа, хроническое отторжение, ЦМВ-инфекция и гепатит).

После неэффективной пульс-терапии возможно проведение второго курса пульс-терапии по той же схеме с последующей биопсией печени.

При неэффективности пульс-терапии диагностируется стероид-резистентное острое отторжение, что требует назначения лейкодеплецирующей терапии антитимоцитарным глобулином с учетом септических рисков (концентрат для приготовления раствора для инфузий, флаконы 2 % 5 мл) внутривенно в дозе 3–5 мг/кг/сут. в течение 5–10 дней (4-х часовая инфузия в 250 мл 0,9 % раствора хлорида натрия), или клеточной терапии мезенхимальными клетками, или добавление иммуносупрессанта с другим механизмом действия (например, эверолимус).

Проведение пульс-терапии требует вторичной медицинской профилактики ЦМВ-инфекции. Частота стероид-резистентного острого отторжения – 10 % от всех Т-клеточных отторжений.

102. Острое гуморальное отторжение клинически проявляется холестаазом (прогрессивный ежедневный рост уровней билирубина, ЩФ, ГГТ) наряду с повышением титра анти-АВ0 антител в динамике и в тяжелых, поздно диагностированных случаях – ПН. Уровни АсАТ, АлАТ и ЛДГ могут оставаться в норме или незначительно повышаться в динамике при остром гуморальном отторжении, обусловленном вновь образованными донор-специфическими антителами.

Факторы риска: тяжелая ранняя дисфункция трансплантата вследствие ишемически-реперфузионного повреждения, повреждение острым клеточным отторжением, аутоиммунная этиология цирроза печени, многоорожавшие женщины, многочисленные гемотрансфузии до ТП, ретрансплантация. Срок появления признаков такого отторжения обычно 3–5 суток после хирургического вмешательства и позже, а частота достигает 10–15 % в указанной категории пациентов.

Сверхострое гуморальное отторжение обусловлено наличием высокого титра предрасполагающих донор-неспецифических антилейкоцитарных антител, АВ0-несовместимостью, аутоиммунной этиологией цирроза печени, может развиваться у многоорожавших женщин, у пациентов, имевших многочисленные гемотрансфузии до ТП, при ретрансплантации.

Клиника имеет картину острой ПН: гемодинамическая нестабильность, острое почечное повреждение, ацидоз, прекращение элиминации лактата, коагулопатия, церебральная дисфункция. Лабораторно сопровождается непропорциональным повышением уровней билирубина, ЛДГ, ЩФ, ГГТ и в меньшей степени – АсАТ и АлАТ. Клинически не отличается от тромбоза печеночной артерии (оба состояния морфологически протекают в виде инфаркта печени) и от первичного нефункционирования трансплантата печени. Развивается в первые часы и сутки после хирургического вмешательства. От тяжелого ИРП отличается прогрессирующей (а не регрессирующей) картиной ПН, СПОН и прогрессирующим ухудшением показателей АсАТ и (или) АлАТ, ЛДГ, МНО, лактата, ацидоза.

Диагноз острого гуморального отторжения требует исключения: септической дисфункции трансплантата, тромбоза ВВ и печеночной артерии методом УЗИ или МСКТ; механической желтухи методом УЗИ и (или) МРХПГ. Подтверждение диагноза в сомнительных случаях по биопсии печени.

Терапия может быть начата до результатов биопсии печени, включает высокообъемный плазмаферез, пульс-терапию ГКС в дозе 10 мг/кг/сут. трижды с последующим уменьшением дозы на 4-е сутки до 5 мг/кг/сут. (или 250 мг метилпреднизолона взрослым) и 2,5 мг/кг/сут. (или 125 мг/кг/сут. метилпреднизолона взрослым) на 5-е сутки от начала, внутривенно нормальный иммуноглобулин человека в дозе 0,2–0,5 г/кг/сут. до курсовой дозы 1,5–2 г и ММФ (назначается или увеличивается доза с учетом НЯ и рисков до 1,5–3 г/сут.). С учетом рисков септических осложнений может быть рассмотрено применение ритуксимаба (концентрат для приготовления раствора для инфузий 500 мг/50 мл или 100 мг/10 мл) в разовой дозе 500 мг взрослым и 375 мг/м<sup>2</sup> детям, в виде продленной внутривенной инфузии в течение 40–60 мин., один раз в неделю до положительного эффекта или появления медицинских противопоказаний, или достижения курсовой дозы 4 инфузий. Частота данного осложнения – 1 %.

103. Хроническая реакция отторжения характеризуется прогрессирующей желтухой, холестатическим биохимическим профилем, связанным с облитеративной артериопатией и постепенной прогрессирующей потерей желчных протоков (исчезновение желчных протоков – bile duct vanishing syndrome).

Факторами риска являются неизлеченные острые отторжения, повторные острые отторжения, субоптимальная иммуносупрессия, позднее клеточное отторжение.

Синтетическая функция печени, как правило, долго остается интактной. Пациент может чувствовать себя удовлетворительно и единственным признаком является гипербилирубинемия, повышение активности ЩФ и ГГТ. В ряде случаев хроническое отторжение может протекать быстро.

Диагноз основывается на данных морфологического исследования:  
прогрессивное повреждение бассейна печеночной артерии;  
потеря желчных капилляров в портальных трактах;  
потеря желчных протоков в 50 % и более портальных трактов;  
потеря мелких артерий в портальных трактах;  
концентрическая интимальная гиперплазия и гладкомышечная гиперплазия артерий (облитеративная артериопатия);

истончение стенок артерий, появление субинтимальных пенистых клеток, а также периваскулярного фиброза;

центролобулярный холестаз, интрасинусоидальные пенистые клетки, небольшие очаги ацидофильных некрозов, атрофия гепатоцитов 3-й, периферальной зоны, их баллонирование, перивенулярный склероз.

Терапия хронического отторжения основана на 4-х компонентной схеме иммуносупрессии: такролимус, ММФ или азатиоприн, ГКС, mTOR-ингибиторы, последние особенно показаны при наличии облитеративной артериопатии. Проводится мониторинг и лечение ЦМВ-инфекции. В случае развития цирроза или признаков декомпенсации функции печени показана постановка пациента в лист ожидания ретрансплантации.

## ГЛАВА 14 МЕДИЦИНСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА И ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТА С РЕЦИДИВОМ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ

104. Факторы риска рецидива АИГ:  
возраст менее 42 лет на момент ТП;  
ранняя отмена ГКС;  
использование ММФ, а не азатиоприна, как второго компонента поддерживающей иммуносупрессии;  
активный гепатит в нативной печени по данным морфологического исследования эксплантационной печени;  
HLA DR3 или DR4 реципиент;  
мужской пол реципиента (связано с более вероятным носительством HLA A1-B8-DR3) и несоответствие пола донора и реципиента;  
высокий уровень IgG в плазме крови перед ТП.

Подозрение на рецидив АИГ возникает при значительном повышении уровня АсАТ, АлАТ, повышении уровня ГГТ и ЩФ, общего билирубина в сроки несколько месяцев–лет после ТП. Рецидив АИГ может маскировать или сочетаться с острым или хроническим отторжением. Диагностические критерии включают: повышение АсАТ, АлАТ, повышение уровня IgG в плазме крови, выявление антител anti-SMA, ANA, SLA/LP, LC-1 (АИГ I типа), anti-LKM (АИГ II типа), данные биопсии печени в пользу интерфейсного гепатита.

Медицинская профилактика рецидива: длительное назначение ГКС в схеме ИСТ.

Лечение пациентов с рецидивом АИГ включает:

увеличение дозы ГКС до 0,5–1 мг/кг/сут. или комбинации ГКС и азатиоприна (1–2 мг/кг/сут. взрослые и дети). Рефрактерное течение АИГ требует конверсии с ММФ на азатиоприн, смены КНИ (такролимус на циклоспорин) или конверсии с КНИ на эверолимус. Для лечения рефрактерного рецидива возможно применение плазмафереза и ритуксимаба. Для поддержания ремиссии в качестве альтернативы преднизолону или метилпреднизолону может быть использован будесонид (3–9 мг/сут.), что сопровождается меньшей частотой системных НЯ ГКС.

105. Фактор риска рецидива ПБЦ – меньшее количество несовпадений HLA-A, В и DR антигенов донора и реципиента.

Критерии диагноза рецидива ПБЦ:

морфологические (лимфоплазматитарные инфильтраты, эпителиоидные гранулемы, повреждение желчных протоков);

персистенция AMA, sp100, gp210;

персистенция Ig M;

исключение других причин повышения АсАТ, АлАТ, ЩФ и ГГТ.

ИСТ у пациентов после ТП по поводу ПБЦ основывается на комбинации циклоспорина и азатиоприна или ММФ. Превентивное назначение УДХК снижает риск рецидива ПБЦ. Лечение рецидива включает назначение УДХК в дополнении к ИСТ.

106. Факторы риска рецидива ПСХ включают рецидивирующие и стероид-резистентные острые клеточные отторжения, ЦМВ-инфекцию, персистенцию симптомов язвенного колита, требующих назначения кортикостероидов.

Диагностические критерии рецидива ПСХ включают: ТП по поводу ПСХ, характерная картина при холангиографии (внутри- и внепеченочные стриктуры в сроки более 90 дней после ТП), морфологические признаки (фиброзирующий холангит с нерегулярным просветом, фибро-облитеративные поражения больших протоков с или без дуктопении, фиброз или цирроз, гепатит). Все патогномичные признаки имеются у менее 10 % пациентов.

Критерии исключения: тромбоз или стеноз печеночной артерии, хроническое дуктопеническое отторжение, неанастомотические стриктуры в сроки менее 90 дней после ТП, АВ0-несовместимая ТП.

Медицинская профилактика рецидива включает профилактическую схему предупреждения ЦМВ-инфекции, агрессивную терапию эпизодов острого отторжения и обострения язвенного колита.

Лечение рецидива включает назначение УДХК в дополнение к иммуносупрессии и стентирование (или баллонную дилатацию) доминантных стриктур.

107. Рецидивы HCV и HBV-инфекции могут манифестировать, начиная с 3–6 месяцев после ТП.

Для лечения рецидива гепатита В назначается ПВТ с целью предупреждения или предотвращения развития клинически значимого фиброза и цирроза трансплантата.

## **ГЛАВА 15 МЕДИЦИНСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ**

108. Факторы риска злокачественных новообразований: инсоляция и светлая кожа, курение, употребление алкоголя, жировой гепатоз, ожирение, сахарный диабет, язвенный колит и болезнь Крона, глубина ИСТ, главным образом КНИ, предраковые заболевания и дисплазии до или на момент ТП: пищевод Барретта, дисплазия шейки матки, полипы желудка и толстой кишки; инфекция *H. Pylori*, ВЭБ, папилломавирус человека. Поддержание концентрации такролимуса более 10 нг/мл в течение первых 3 месяцев и первого года после ТП ассоциирована с риском рака кожи, толстой кишки, рецидива ГЦР. ММФ и эверолимус не ассоциированы с dnС.

Факторы риска развития *de novo* злокачественных новообразований установлены согласно приложению 4.

109. Медицинская профилактика злокачественных новообразований основана на исключении или минимизации модифицируемых факторов риска. Скрининг злокачественных новообразований в посттрансплантационном периоде включает ежегодно: консультацию врача-дерматолога; КТ или рентгенографию органов грудной полости для курильщиков с анамнезом курения до ТП в течение 15 лет или дозой более 20 сигарет в день; колоноскопию ежегодно со случайной биопсией слизистой оболочки для пациентов с язвенным колитом или болезнью Крона; колоноскопию каждые 3–5 лет для пациентов с ПСХ без язвенного колита или болезни Крона; колоноскопию каждые 5 лет для пациентов старше 50 лет с ТП по поводу NASH и ГЦР; скрининг рака предстательной, молочной железы, рака шейки матки в течение всей жизни по рекомендациям для общей популяции; мониторинг вiremии ВЭБ у детей на первом году после ТП.

110. Хирургическое лечение и радиотерапия всех злокачественных новообразований и рецидива злокачественных новообразований осуществляется согласно общепринятому подходу. Системная терапия требует индивидуализации с учетом лекарственного взаимодействия, риска токсичности, фебрильной нейтропении и отторжения (для иммунотерапии).

111. При ТП по поводу ГЦР, гепатобластомы, опухоли Клатскина, колоректальных и нейроэндокринных метастазов и эпителиоидгемангиоэндотелиомы печени риск рецидива зависит от соответствия опухоли стандартным или расширенным критериям, эффективности локорегионарной и системной терапии и прогрессирования в ожидании ТП. Общей для всех тактикой является минимизация дозового режима КНИ с включением в схему ИСТ mTOR-ингибиторов в сроки до 90 дней после ТП.

## **ГЛАВА 16 ПОСЛЕТРАНСПЛАНТАЦИОННЫЕ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

112. Выделяются 6 подклассов послетрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний (далее – ПТЛПЗ): 3 типа недеструктивных ПТЛПЗ (лимфоплазмоцитарная гиперплазия, инфекционное мононуклеозоподобное ПТЛПЗ и фолликулярная гиперплазия), полиморфное ПТЛПЗ, мономорфное ПТЛПЗ (В-клеточного, Т-клеточного и естественно-киллерного-клеточного типа) и классическая лимфома Ходжкина. Связь с наличием ВЭБ наблюдается в большинстве случаев недеструктивных ПТЛПЗ, более чем в 90 % случаев полиморфных ПТЛПЗ и лимфом Ходжкина и в половине случаев мономорфных ПТЛПЗ.

Диагностика включает УЗИ, КТ, МРТ, ПЭТ и морфологическое исследование.

113. Клинические проявления:

наиболее часто поражаются область головы и шеи, а также желудочно-кишечный тракт;

лимфаденопатия (65 % всех проявлений), лихорадка, потеря веса, боли в животе, тонзиллит, ночная потливость, инфекции верхних дыхательных путей, диарея;

клинический синдром неотличимый от мононуклеоза с лихорадкой и лимфаденопатией;

отек миндалин с острой обструкцией верхних дыхательных путей;

острая кишечная непроходимость или перфорация полого органа;

лимфоидная пролиферация в трансплантате, напоминающая крупноклеточные лимфомы.

Реже встречаются лимфома головного мозга, легких, почек, сепсис и СПОН.

Большинство очагов представлены поликлональными клетками. Быстротечные (фульминантные) формы встречаются редко. Иногда развивается моноклональное агрессивное поражение, требующее антилимфомной терапии.

114. Хирургическое лечение показано при локализованных технически удалимых формах.

При распространенных формах лечение включает:

1-я линия – редукция ИСТ. Как правило, сопровождается клеточным отторжением. ИСТ поддерживается за счет комбинации с эверолимусом. Определяется наличие виремии ВЭБ и назначается вальганцикловир или ганцикловир. Одновременно выполняется иммунофенотипирование для уточнения медицинских показаний к терапии ритуксимабом;

2-я линия – прогрессирование заболевания требует полной отмены ИСТ. Возможно поддержание ИСТ эверолимусом. Специфическое лечение лимфом определяет врач-гематолог в зависимости от морфологического заключения.

## **ГЛАВА 17 ВОССТАНОВЛЕНИЕ И МЕДИЦИНСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ**

115. Восстановление пациентов включает: режим, диету, медицинскую профилактику инфекций, психотерапевтическую поддержку пациентов после хирургического вмешательства.

116. При легком течении после ТП пациент выписывается на 12–14 сутки после хирургического вмешательства. При осложненном течении лечение в стационарных условиях может длиться до 3–5 месяцев. Перед выпиской пациенту на руки выдается выписной эпикриз, схема приема иммуносупрессантов, график плановых врачебных консультаций ГУ «МНПЦ ХТиГ», рекомендации по диете. Пациенты обучаются приемам самоконтроля и регистрации симптомов, предполагающих неотложную связь с врачами-специалистами консультативного кабинета ГУ «МНПЦ ХТиГ» (признаки дисфункции трансплантата и присоединения бактериальной или вирусной инфекции).

117. После выписки в первые 3 месяца необходим медицинский осмотр пациентов в амбулаторных условиях в ГУ «МНПЦ ХТиГ» или в организациях здравоохранения по месту жительства (месту пребывания) каждые 2 недели для контроля концентрации такролимуса или циклоспорина А в крови, биохимического анализа крови, оценки медицинских показаний для инструментальных, бактериологических и вирусологических обследований.

118. 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 месяц (до 12 месяцев после ТП).

119. Через год после ТП контрольные обследования в амбулаторных условиях в ГУ «МНПЦ ХТиГ» или в организациях здравоохранения по месту жительства (месту пребывания) проводятся 1 раз в три месяца.

Приложение 1  
к клиническому протоколу  
«Трансплантация печени  
(взрослое и детское население)»

### Медицинская профилактика реактивации гепатита В в зависимости от статуса донора и реципиента

№ п/п	Статус донора	Статус реципиента	Естественный риск HBV реактивации	Лечение
1	HbsAg отр и anti-HBc полож	HbsAg отр и anti-HBc отр и anti-HBs отр	33–100 %	Энтекавир или тенофовир длительно, потенциально пожизненно
2	HbsAg отр и anti-HBc полож	HbsAg отр и anti-HBc отр и anti-HBs полож HbsAg отр и anti-HBc полож и anti-HBs полож	0–18 %	Энтекавир или тенофовир длительно. Могут быть отменены при anti-HBs >100 Ед/л
3	HbsAg отр и anti-HBc полож или anti-HBc отр	HbsAg полож	100 %	Энтекавир или тенофовир пожизненно

Приложение 2  
к клиническому протоколу  
«Трансплантация печени  
(взрослое и детское население)»

### Схема использования метилпреднизолона по протоколу

№ п/п	Время применения	Дозы и путь введения
1	В агепатический период	500 мг внутривенно или 10 мг/кг
2	0 сутки после хирургического вмешательства	250 мг внутривенно или 5 мг/кг
3	1 сутки после хирургического вмешательства	125 мг внутривенно или 2,5 мг/кг

4	2 сутки после хирургического вмешательства	80 мг внутривенно или 1,25 мг/кг
5	3–7 сутки после хирургического вмешательства	16–20 мг/сут. внутрь
6	8–14 сутки после хирургического вмешательства	12–16 мг/сут. внутрь
7	15–21 сутки после хирургического вмешательства	8 мг/сут. внутрь
8	22–28 сутки после хирургического вмешательства	4 мг/сут. внутрь

Приложение 3  
к клиническому протоколу  
«Трансплантация печени  
(взрослое и детское население)»

### НЯ иммуносупрессантов

№ п/п	НЯ	Такролимус	Циклоспорин	mTOR-ингибиторы	Микофеноловая кислота	Азатиоприн	Кортикостероиды
1	Нефротоксичность	++ гиперкалиемия гипомагниемия	++ гиперкалиемия гипомагниемия	+ протеинурия	-	-	-
2	Сахарный диабет	++	+	-	-	-	++
3	Дислипидемия	+	+	++	-	-	+
4	Артериальная гипертензия	++	++	+	-	-	+
5	Увеличение массы тела	+	+	-	-	-	++
6	Миелодепрессия	+	+	++	++	++	-
7	Инфекционные осложнения	+	+	+	+	+	+
8	Неврологические побочные реакции	++	+	-	-	-	+
9	Гастроинтестинальные побочные реакции	+	+	+	++	+	+
10	Остеопороз	+	+	-	-	-	+
11	Нарушение заживления раны	-	-	++	-	-	+
12	Риск развития злокачественных новообразований	+	+	-	+	+	-
13	Категория риска для беременных	C	C	C	D тератогенный эффект	D	C
14	Дерматологические побочные реакции	+ выпадение волос	+ избыточный рост волос гиперплазия десен	+ сыпь эрозии слизистой рта	-	-	+ гирсутизм

Приложение 4  
к клиническому протоколу  
«Трансплантация печени  
(взрослое и детское население)»

### Факторы риска развития de novo злокачественных новообразований

№ п/п	Злокачественное новообразование/локализация	Фактор риска
1	Кожа	возраст >40 лет; мужской пол; тип кожи; воздействие солнечных лучей; курение; алкогольная этиология цирроза; ПСХ как этиологический фактор, приведший к ТП; ИСТ на основе циклоспорина
2	Саркома Капоши	усиленная иммуносупрессия; инфицирование вирусом герпеса 8-го типа

3	ПТЛПЗ	дети и возраст >50 лет; инфицирование ВЭБ; усиленная иммуносупрессия; использование антитимоцитарного иммуноглобулина; ИСТ на основе циклоспорина; инфицирование вирусом гепатита С
4	Рак легких	курение; алкогольная этиология цирроза печени, как медицинское показание к ТП
5	Рак головы и шеи	курение; алкогольная этиология цирроза печени, как медицинское показание к ТП
6	Рак пищевода и желудка	алкогольная этиология цирроза печени, как медицинское показание к ТП; пищевод Барретта
7	Колоректальный рак	ПСХ; воспалительные заболевания толстой кишки
8	De novo ГЦР	возврат основного заболевания печени в трансплантате

УТВЕРЖДЕНО

Постановление  
Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь  
13.02.2023 № 31

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ

«Симультанная трансплантация поджелудочной железы и почки  
(взрослое население)»

### ГЛАВА 1 ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

1. Настоящий клинический протокол устанавливает общие требования к объему оказания медицинской помощи до, во время и после симультанной трансплантации поджелудочной железы и почки пациентам старше 18 лет с хронической болезнью почек, стадия 5 (шифр по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра (далее – МКБ-10) – N18.5) в сочетании с сахарным диабетом I типа (далее – СД I типа) (шифр по МКБ-10 – E10).

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, нефрологии и гемодиализа организаций здравоохранения.

### ГЛАВА 2 МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И МЕДИЦИНСКИЕ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ СИМУЛЬТАННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ПОЧКИ

5. Медицинскими показаниями для симультанной трансплантации поджелудочной железы и почки являются:

инсулинозависимый СД I типа;