

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

УТВЕРЖДЕНО

Постановление  
Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь  
13.02.2023 № 31

## **КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ «Трансплантация сердца (взрослое население)»**

### **ГЛАВА 1 ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ**

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

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

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

реципиент для ТС – пациент с терминальной стадией сердечной недостаточности (далее – СН) при неэффективности оптимально подобранной медикаментозной терапии или методов механической поддержки кровообращения, а также невозможности проведения альтернативных методов хирургического лечения СН, но обладающий потенциалом для достижения ремиссии заболевания и возобновления нормальной активной жизни после ТС.

4. Подготовка к ТС, хирургическое вмешательство, послеоперационное стационарное ведение и медицинское наблюдение в амбулаторных условиях в отдаленном сроке после ТС осуществляются врачами-специалистами государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Кардиология» Министерства здравоохранения Республики Беларусь (далее – РНПЦ «Кардиология»).

### **ГЛАВА 2 ВЫБОР И ПОДГОТОВКА РЕЦИПИЕНТА**

5. Критериями включения пациента в лист ожидания ТС являются:

5.1. наличие хронической СН и неблагоприятных факторов однолетней выживаемости без ТС менее 50 %:

функция выброса левого желудочка сердца менее 20 %;

давление заклинивания в легочной артерии более 25 мм.рт.ст.;

снижение максимального потребления кислорода менее 10 мл/кг/мин. на фоне максимальной медикаментозной поддержки;

концентрация натрия сыворотки крови менее 135 ммоль/л;

В-тип натрийуретического пептида более 400 пг/мл или N-концевой натрийуретический пептид более 2000 пг/мл;

прогрессирование сердечной кахексии;

ретрансплантация, обусловленная выраженной дисфункцией трансплантата;

5.2. конечная стадия СН (II Б-III стадии по классификации Василенко-Стражеско) с выраженным ограничением физической активности (III-IV функциональный класс (далее – ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (далее – NYHA) при неэффективности оптимально подобранной медикаментозной терапии или методов механической поддержки кровообращения, а также невозможности проведения иных методов хирургического вмешательства;

5.3. рефрактерная стенокардия и признаки тяжелой ишемии миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца, которые значительно ограничивают повседневную деятельность при невозможности проведения реваскуляризации методами коронарного шунтирования или чрескожной ангиопластики коронарных артерий;

5.4. рецидивирующие жизнеугрожающие нарушения ритма, рефрактерные к медикаментозной терапии, а также к электрофизиологическим методам лечения (катетерная абляция и (или) имплантация кардиовертера-дефибриллятора).

6. Критериями исключения пациента из листа ожидания ТС являются:

6.1. абсолютные:

возраст более 80 лет при наличии сопутствующих заболеваний, повышающих периоперационный риск и ограничивающих отдаленный прогноз;

легочная гипертензия с транспульмональным градиентом более 20 мм.рт.ст. или легочно-сосудистым сопротивлением более 5 единиц Вуда, рефрактерная к медикаментозной терапии (милринон, оксид азота, силденафил, бозентан) и (или) механической поддержке кровообращения;

сахарный диабет с повреждением органов-мишеней (наличие нефропатии, требующей заместительной почечной терапии; осложненной пролиферативной ретинопатии; синдрома диабетической стопы с наличием трофических язв и остеоартропатий);

онкологические заболевания с неблагоприятным прогнозом жизни в течение 5 лет (IV клиническая группа);

аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, ревматоидный артрит в конечной стадии или системный амилоидоз);

острые инфекционные заболевания (сепсис, туберкулез, лихорадка неясной этиологии, острые формы гепатитов В, С и иные), за исключением инфекционных осложнений, связанных с устройствами механической поддержки кровообращения;

острые нарушения мозгового кровообращения (в течение 30 дней до предполагаемого хирургического вмешательства);

инвалидизация пациентов вследствие нарушений мозгового кровообращения по шкале Рэнкина 4 степени (выраженное нарушение жизнедеятельности: неспособность ходить без посторонней помощи, неспособность справляться со своими физическими потребностями без посторонней помощи) и 5 степени (выраженное нарушение жизнедеятельности: пациент прикован к постели, наличие недержания мочи и кала, необходимость постоянной помощи и присмотра персонала);

заболевания центральной и периферической нервной системы, сопровождающиеся выраженным и стойким неврологическим дефицитом с выраженными нарушениями когнитивной и стато-локомоторной функции;

перенесенная инфаркт-пневмония в последние 6–8 недель;

хроническая болезнь почек 4–5 стадии со скоростью клубочковой фильтрации менее 15 мл/мин./1,73 м<sup>2</sup>, требующая заместительной почечной терапии;

острая печеночная недостаточность, терминальная стадия хронических диффузных заболеваний печени с прогрессированием в цирроз печени и нарушением синтетической функции печени;

нарушение жирового обмена с индексом массы тела более 40 кг/м<sup>2</sup>;

первичные заболевания легких с выраженными нарушениями функции внешнего дыхания с объемом форсированного выдоха за первую секунду (далее – ОФВ1) менее 1 л/мин.;

гемодинамически значимый атеросклероз брахиоцефальных и периферических артерий, сопровождающийся ишемией органов и тканей при невозможности хирургического и эндоваскулярного вмешательства;

кахексия. Критериями диагноза кахексии являются: документированное снижение массы тела более чем на 7,5–10 % от исходной; низкая масса тела (менее 70 % от идеальной) или индекс массы тела менее 16–17 кг/м<sup>2</sup> с наличием дополнительно 3 из 5 клинических признаков (снижение мышечной силы, слабость, анорексия,

астеническое телосложение, лабораторные показатели (высокие уровни С-реактивного белка (далее – СРБ), анемия, гипоальбуминемия);

наследственные и приобретенные нарушения гемостаза;

язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения;

инфицированность вирусом иммунодефицита человека (далее – ВИЧ);

неблагоприятный социальный статус;

психические расстройства (заболевания), при которых пациент не в состоянии контролировать свои эмоции, влечения и поведение;

психические расстройства (заболевания), связанные с употреблением наркотических средств, психотропных веществ, их аналогов;

активное курение либо отказ от курения составляет менее 6 месяцев;

6.2. относительные:

возраст более 70 лет при отсутствии значимых сопутствующих заболеваний, повышающих риск развития нежелательных событий в периоперационном периоде;

сахарный диабет (далее – СД) в стадии декомпенсации (гликированный гемоглобин более 9 %) до достижения субкомпенсации (гликированный гемоглобин менее 7,5 %);

нарушение жирового обмена с индексом массы тела 30–40 кг/м<sup>2</sup>;

хронические заболевания легких с нарушениями функции внешнего дыхания с ОФВ1 менее 40 %;

онкологические заболевания в стадии ремиссии (более 5 лет) с благоприятным прогнозом жизни;

хроническая ВИЧ-инфекция при условии наличия антител к ВИЧ в крови в случае отсутствия оппортунистических инфекций (в течение более 1 месяца), получающих комбинированную этиотропную противовирусную терапию (в течение более 3 месяцев), при отсутствии определяемой в крови РНК ВИЧ (в течение более 3 месяцев) и при отсутствии лимфопении (содержание в крови CD4-положительных клеток более 200 клеток/мкл в течение более 3 месяцев);

хроническая неактивная и разрешившаяся инфекция вируса гепатита В и С после проведения биопсии печени для исключения цирроза печени.

Окончательное решение о выборе метода лечения терминальной СН (медикаментозная терапия, включение в лист ожидания ТС, имплантация устройств механической поддержки кровообращения, интервенционные методы коррекции СН) принимается междисциплинарным врачебным консилиумом врачей-специалистов РНПЦ «Кардиология».

7. Распределение донорских органов основано на статусе приоритета реципиента: I А, I В, II.

Для отнесения пациента к статусу I А используются следующие критерии:

необходимость механической поддержки кровообращения с одним или большим количеством устройств вспомогательного кровообращения (полное искусственное сердце; лево- или правожелудочковый обход в течение менее 30 дней; внутриаортальная баллонная контрпульсация; экстракорпоральная мембранная оксигенация);

механическая поддержка кровообращения более 30 дней с существенными, связанными с устройством осложнениями;

искусственная вентиляция легких;

необходимость в непрерывной терапии высокими дозами инотропных лекарственных препаратов с постоянным контролем давления наполнения левого желудочка;

продолжительность жизни без пересадки менее 7 дней.

Для отнесения пациента к статусу I В используются следующие критерии:

необходимость в инотропной поддержке и (или) использовании одного из устройств вспомогательного кровообращения (использование обхода левого и (или) правого желудочка более 30 дней;

непрерывная инфузионная терапия инотропными лекарственными препаратами).

К статусу II относятся иные пациенты в листе ожидания, которые не соответствуют статусу I B или I A.

8. При отборе пациента для ТС учитывается статус приоритета реципиента (I A, I B или II), иммунологическая совместимость, продолжительность пребывания в листе ожидания, вес и рост, информация о перенесенных хирургических вмешательствах (включая системы механической поддержки кровообращения), инфекционный статус.

9. Критериями выбора «первоочередного» реципиента являются:

реципиент в статусе I A;

необходимость в комбинированной трансплантации 2-х и более органов;

ретрансплантация в случае острой реакции отторжения и дисфункции трансплантата.

При отказе реципиента от ТС в момент ее возможного выполнения, пациент переносится в конец листа ожидания.

10. Первичное обследование реципиента включает:

10.1. сбор жалоб и анамнеза, включая хирургический и трансфузионный анамнез (при возможности – количество трансфузий, дату переливания, вид препаратов крови), акушерский и аллергологический анамнез;

10.2. инструментально-диагностическое обследование:

электрокардиография (далее – ЭКГ), в том числе и суточное мониторирование ЭКГ;

эхокардиография (далее – ЭхоКГ) с оценкой размеров правых отделов сердца и расчетного индекса Вуда;

катетеризация правых отделов с проведением тонометрии (оценка показателей центральной гемодинамики (далее – ЦГД) с определением давления в легочной артерии, сопротивления легочного сосудистого русла и транспульмонального градиента) рекомендована всем потенциальным реципиентам с учетом соотношения риск-польза и конкретной клинической ситуации;

рентгенография органов грудной полости и (или) компьютерная томография (далее – КТ) органов грудной полости без контрастного усиления (при подозрении на тромбоэмболию легочной артерии – с контрастным усилением);

спирометрия;

ультразвуковое исследование (далее – УЗИ) брахиоцефальных артерий и артерий подвздошно-бедренного сегмента;

УЗИ артерий и вен нижних конечностей (по медицинским показаниям);

коронароангиография (по медицинским показаниям);

исследование функции внешнего дыхания (спирометрия) (по медицинским показаниям);

магнитно-резонансная томография (далее – МРТ) сердца и (или) эндомикардиальная биопсия у пациентов с неишемическим генезом кардиомиопатии;

фиброгастродуоденоскопия;

фиброколоноскопия и бронхоскопия (по медицинским показаниям);

УЗИ органов брюшной полости;

УЗИ щитовидной железы;

УЗИ предстательной железы (по медицинским показаниям);

МРТ головного мозга с сосудистой программой (для исключения наличия аневризм и артериовенозных мальформаций при геморрагическом инсульте в анамнезе);

электроэнцефалограмма головного мозга (при наличии судорожных эпизодов в анамнезе);

сцинтиграфия печени и (или) эластометрия печени и (или) КТ органов брюшной полости без (с) контрастным усилением (по медицинским показаниям);

тест 6-минутной ходьбы;

антропометрические данные (вес и рост);

10.3. лабораторное обследование:

определение группы крови по системам АВ0 и резус-фактора;

общий анализ крови;

общий анализ мочи и (или) анализ мочи по Нечипоренко;

анализ газов крови и ее кислотно-щелочного состояния;

биохимическое исследование крови: определение концентрации натрия, калия, хлора, кальция, глюкозы, мочевины, креатинина, общего белка, альбумина (по медицинским показаниям), общего билирубина, прямого (конъюгированного, связанного) билирубина, гамма-глутамилтранспептидазы (далее – ГГТП), щелочной фосфатазы, амилазы, мочевой кислоты, общих иммуноглобулинов (IgA, IgM и IgG), определение активности лактатдегидрогеназы (далее – ЛДГ), аспартатаминотрансферазы (далее – АсАТ), аланинаминотрансферазы (далее – АлАТ), а также по медицинским показаниям – цистатин С и нейтрофильный липокалин (далее – NGAL);

определение уровня мозгового натрийуретического пептида (далее – BNP или NT-proBNP);

определение уровня сывороточного железа, ферритина, трансферрина, латентной (ненасыщенной) железосвязывающей способности сыворотки крови, фолиевой кислоты, витамина В12 – при анемическом синдроме;

определение маркеров сердечного повреждения: общей креатинфосфокиназы (далее – КФК), миокардиальной фракции общей КФК (далее – КФК-МВ), миоглобина, высокочувствительного тропонина I (по медицинским показаниям);

определение белков «острой» фазы и маркеров воспаления: СРБ, фактор комплемента С3, фактор комплемента С4, антистрептолизин-О, ревматоидный фактор, прокальцитонин, пресепсин (по медицинским показаниям);

определение липидного спектра крови: общий холестерин, холестерин липопротеинов высокой плотности (далее – ХЛВП), холестерин липопротеинов низкой плотности (далее – ХЛНП), триглицериды, коэффициент атерогенности;

определение концентрации гормонов щитовидной железы: тиреотропного гормона (далее – ТТГ), свободного тироксина (далее – свободный Т<sub>4</sub>), свободного трийодтиронина; антител к тиреоидной пероксидазе (далее – антитела к ТПО), антител к рецепторам тиреотропного гормона (при наличии тиреотоксикоза);

суточный профиль глюкозы крови и исследование уровня гликированного гемоглобина с выполнением глюкозотолерантного теста (при уровне гликированного гемоглобина более 5,7 %);

определение антител класса IgG к глутаматдекарбоксилазе (анти-GAD) (при наличии нарушений толерантности к глюкозе у лиц до 35 лет для исключения СД I типа);

исследование показателей гемостаза: определение активированного частичного тромбопластинового времени (далее – АЧТВ), тромбинового времени (далее – ТВ), протромбинового времени (далее – ПТВ) с расчетом международного нормализованного отношения (далее – МНО), уровня фибриногена;

определение уровня антитромбина III и D-димеров, концентрации протеина С и протеина S (по медицинским показаниям);

исследование плазменных факторов (фактор II, фактор V и другие) (по медицинским показаниям);

исследование агрегации тромбоцитов (по медицинским показаниям);

тромбоэластография (по медицинским показаниям);

исследование фильтрационной функции почек: проведение пробы Реберга-Тареева (клиренс по эндогенному креатинину) и оценка скорости клубочковой фильтрации по креатинину (далее – СКФ);

реакция деструкции тучных клеток, реакция торможения миграции лейкоцитов и определение специфических IgE (при наличии лекарственной аллергии в анамнезе);

диагностика аутоиммунных заболеваний (по медицинским показаниям);

определение антител IgG к растворимой форме антигена клеток печени (Anti-SLA) с целью диагностики аутоиммунного гепатита и антимитохондриальных антител для исключения первичного билиарного цирроза печени (по медицинским показаниям);

диагностика антифосфолипидного синдрома (антитела IgG и IgM к бета-2-гликопротеину I, антитела IgG и IgM к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт, антитела IgG и IgM к фосфатидилсерину) (по медицинским показаниям);  
онкомаркеры (простатспецифический антиген и иные по медицинским показаниям);  
анализ кала на скрытую кровь (по медицинским показаниям);

10.4. бактериологическое обследование:

мазок из ротоглотки и носа для бактериологического исследования флоры, а в случае выделения золотистого стафилококка (*Staphylococcus aureus*) с обязательным определением чувствительности к оксациллину и (или) цефокситину (определение метициллинрезистентности) с целью определения необходимости ее санации;

мазок на патогенную кишечную флору из прямой кишки трехкратно;

бактериологическое исследование мочи;

бактериологическое исследование мокроты (по медицинским показаниям);

10.5. скрининг инфекционных заболеваний (иммуноферментным методом (далее – ИФА) или методом полимеразной цепной реакции (далее – ПЦР):

экспресс-ПЦР на носительство штаммов метициллинрезистентного золотистого стафилококка (далее – MRSA);

экспресс-ПЦР на носительство генов резистентности к карбапенемам;

серодиагностика методом ИФА цитомегаловирусной инфекции (далее – ЦМВ) – IgM, IgG;

серодиагностика методом ИФА Эпштейн-Барр-вирусной инфекции (далее – ВЭБ-инфекция) – IgM, IgG;

серодиагностика методом ИФА инфекции, вызванной вирусом простого герпеса (далее – ВПГ) 1, 2 и 6 типов – IgM, IgG;

серодиагностика методом ИФА возбудителей токсоплазмоза – IgM, IgG;

в случае выявления IgM (ЦМВ, ВЭБ-инфекция, ВПГ, токсоплазмоз) проводится диагностика инфекций методом ПЦР с последующей консультацией врача-инфекциониста с целью определения необходимости проведения соответствующей этиотропной терапии;

серодиагностика сифилиса методом ИФА;

качественная серодиагностика ВИЧ-инфекции;

серодиагностика парентеральных вирусных гепатитов В (HBsAg) и С (anti-HCV) методом ИФА. При положительном результате определения HBsAg дополнительно методом ИФА исследуются HBcoreAg, anti-HBsAg, методом ПЦР – ДНК вируса гепатита В. При положительном результате определения anti-HCV дополнительно методом ПЦР определяется РНК вирусного гепатита С. Проводится консультация врача-инфекциониста с целью определения необходимости проведения этиотропной терапии и определения медицинских противопоказаний к проведению хирургического вмешательства;

анализ мокроты и (или) мочи методом ПЦР на наличие возбудителя туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis*) (по медицинским показаниям);

серодиагностика аспергиллеза – определение антигена галактоманна в сыворотке крови, в бронхоальвеолярном лаваже методом ИФА (по медицинским показаниям);

этиотропная диагностика острого миокардита (качественное определение РНК вируса гриппа А и В, энтеровируса, антитела класса IgG к аденовирусу, ДНК в сыворотке крови парвовируса В19 (по медицинским показаниям);

10.6. иммунологические методы исследования в предтрансплантационном скрининге реципиентов и потенциальных доноров:

определение антигенов главного комплекса гистосовместимости (HLA-тканевое типирование) I класса (HLA-A, B) и II класса;

непосредственно перед ТС проведение прямого перекрестного теста с донорскими лимфоцитами (кросс-матч тест) для оценки иммунологической совместимости между донором и реципиентом. Если антидонорские антитела не обнаружены – кросс-матч тест отрицательный. При совпадении специфичностей HLA-антител с антигенами донора – кросс-матч тест положительный;

определение предсуществующих HLA-антител реципиента (антител к антигенам системы главного комплекса гистосовместимости) проводится при получении повторного положительного кросс-матч теста;

10.7. методы оценки психо-социального статуса:

клиническое интервью врача-психиатра-нарколога;

оценка эмоционально-аффективной сферы: шкала самооценки депрессии Цунга; индекс хорошего самочувствия; шкала тревожности Спилберга-Ханина; шкала безнадежности Бека; модифицированная шкала оценки риска суицида; тест-опросник для выявления проблемного употребления алкоголя; краткий общий опросник оценки статуса здоровья;

оценка когнитивной сферы: Монреальская шкала оценки когнитивных функций;

оценка личностных характеристик: личностный опросник «Мини-мульти»; тест для оценки приверженности к лечению;

10.8. консультации врачей-специалистов:

врача-стоматолога-терапевта с санацией очагов кариеса;

врача-акушера-гинеколога для женщин;

врача-уролога для мужчин (по медицинским показаниям);

врача-инфекциониста (по медицинским показаниям);

врача-психиатра и (или) врача-психотерапевта (по медицинским показаниям);

врача-невролога (по медицинским показаниям);

врача-нефролога (по медицинским показаниям);

врача-гастроэнтеролога (по медицинским показаниям);

врача-эндокринолога (по медицинским показаниям);

врача-гематолога (по медицинским показаниям);

врача-пульмонолога (по медицинским показаниям).

11. Периодичность выполнения исследований пациентам статуса II в период ожидания ТС:

11.1. измерение уровня BNP или NT-proBNP проводится каждые 3 месяца;

11.2. спирометрия:

выполняется каждые 6 месяцев при значительных изменениях в лечебном процессе (коррекция базовой терапии хронической СН (далее – ХСН), нарушений ритма сердца, снижение комплаентности, достижение компенсации сопутствующих хронических заболеваний);

пациент переносится в конец листа ожидания при длительном сохранении показателя максимального потребления кислорода более 14 мл/кг/мин.;

11.3. катетеризация правых отделов сердца с проведением тонометрии:

выполняется всем потенциальным реципиентам при включении в лист ожидания ТС, учитывая наличие абсолютных и относительных медицинских противопоказаний к выполнению данной манипуляции, а также соотношения риск-польза;

наличие признаков легочной гипертензии по результатам тонометрии правых отделов (систолическое давление в легочной артерии 50 и более мм.рт.ст., индекс легочного сопротивления 3 и более единиц Вуда, транспульмональный градиент 15 и более мм.рт.ст.) требует проведения теста с одним из вазодилататоров (милринон, ингаляционно оксид азота, нитропруссид натрия, простациклин и простагландины) с целью оценки реверсивности легочной гипертензии;

перед использованием вазодилататоров оценивается соотношение риск-польза и строго соблюдаются требования по режиму их дозирования и применения для снижения вероятности развития побочных реакций и токсических эффектов. Схемы проведения теста с вазодилататорами: милринон (раствор для инфузий, 1 мг/мл по 10 мл) (предпочтителен) – внутривенно болюсом в течение 15 минут в дозе 75 мкг/кг (0,075 мг/кг) массы тела пациента с последующей инфузией в дозе 0,5–0,75 мкг/кг/мин. продолжительностью до 120 минут; нитропруссид натрия (лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инфузий, 30 мг) – внутривенно в дозе 0,5–1,5 мкг/кг/мин. на протяжении до 10 минут; синтетический аналог простациклина – илопрост (раствор



для ингаляций, 10 мкг/мл 1 мл) – ингаляционно 2,5–5 мкг до 3–6 минут; илопрост (концентрат для приготовления раствора для инфузий, 20 мкг/мл по 1 мл) – внутривенно в дозе 0,5–2,0 нг/кг/мин. 30–60 минут; оксид азота (20-литровый баллон с ингаляционной смесью 1000 частей на миллион (ppm) NO+N<sub>2</sub>) – ингаляционно 20–80 ppm в течение до 10 минут;

при снижении легочной гипертензии (положительный результат теста с вазодилататором) рекомендуется оптимизировать проводимую медикаментозную терапию СН потенциальному реципиенту донорского сердца и контрольно выполнить тонометрию правых отделов сердца через 3–12 месяцев;

при фиксированной легочной гипертензии (отрицательный результат теста с вазодилататором – транспульмональный градиент 15 мм.рт.ст. и более и (или) индекс Вуда 3 и более единицы), по медицинским показаниям, возможно, оптимизировать медикаментозную терапию (в частности, коррекцию легочной гипертензии) с контрольным выполнением тонометрии правых отделов сердца через 3–6 месяцев;

при положительном результате теста с вазодилататором – продолжается подготовка потенциального реципиента к ТС; при отрицательном результате – рекомендовано исключить потенциального реципиента из листа ожидания ТС и рассмотреть возможность имплантации систем механической поддержки кровообращения (длительный имплантируемый левожелудочковый обход).

Медицинское наблюдение в амбулаторных условиях включает санацию хронических очагов инфекции; поддержание адекватного нутритивного статуса; психологическую подготовку; неукоснительное соблюдение пациентом назначений и рекомендаций медицинских работников; регулярный прием оптимальной медикаментозной терапии ХСН.

Частота плановых повторных визитов к врачу-кардиологу определяется клиническим течением основного заболевания и степенью декомпенсации СН.

Плановые обследования в амбулаторных условиях проводятся не реже 1 раза в 3 месяца и включают выполнение:

оценки клинического состояния, веса тела;

6-минутного теста ходьбы для оценки ФК ХСН;

электрокардиограммы;

суточного мониторирования ЭКГ (по медицинским показаниям);

ЭхоКГ (по медицинским показаниям);

общего анализа крови и мочи;

биохимического исследования крови: определение концентрации: натрия, калия, хлора, кальция, глюкозы, мочевины, креатинина, общего белка, альбумина (по медицинским показаниям), общего билирубина, прямого (конъюгированного, связанного) билирубина, ГГТП, щелочной фосфатазы, амилазы, мочевой кислоты, общих иммуноглобулинов (IgA, IgM и IgG), определение активности ЛДГ, АсАТ, АлАТ, а также по медицинским показаниям – цистатин С и NGAL;

определения уровня сывороточного железа, ферритина, трансферрина, латентной (ненасыщенной) железосвязывающей способности сыворотки крови, фолиевой кислоты, витамина В<sub>12</sub> – при анемическом синдроме;

определения белков «острой» фазы и маркеров воспаления: СРБ, фактор комплемента С3, фактор комплемента С4, антистрептолизин-О, ревматоидный фактор, прокальцитонин, пресепсин (по медицинским показаниям);

мазка из ротоглотки и носа для бактериологического исследования микрофлоры и решение вопроса о необходимости ее санации;

мазка на патогенную кишечную флору из прямой кишки;

бактериологического исследования мочи;

бактериологического исследования мокроты (по медицинским показаниям);

серодиагностики ЦМВ методом ИФА – IgM, IgG;

серодиагностики ВЭБ-инфекции методом ИФА – IgM, IgG;

серодиагностики инфекции, вызванной ВПГ 1 и 2 типа методом ИФА – IgM, IgG;

серодиагностики возбудителей токсоплазмоза методом ИФА – IgM, IgG;  
серодиагностики сифилиса – 1 раз в 6 месяцев;  
серодиагностики ВИЧ-инфекции – 1 раз в 6 месяцев;  
серодиагностики парентеральных вирусных гепатитов В (HBsAg) и С (anti-HCV) – 1 раз в 6 месяцев;  
анализа мокроты и (или) мочи методом ПЦР на наличие возбудителя туберкулеза (по медицинским показаниям) – 1 раз в 6 месяцев;  
определения антигена галактоманнана (по медицинским показаниям) – 1 раз в 6 месяцев.  
Медицинскими показаниями для госпитализации и стационарного лечения являются:  
неустановленная причина возникновения или ухудшения течения ХСН;  
проведение сложных диагностических и лечебных манипуляций (катетеризации правых отделов сердца с тонометрией, инфузия левосимендана);  
развитие рефрактерности к диуретической терапии и неэффективность оральных диуретиков;  
острые нарушения мозгового или коронарного кровообращения, тромбоэмболические осложнения;  
возникновение жизнеугрожающих или усугубление имеющихся нарушений ритма и проводимости;  
прогрессирование почечной и (или) печеночной недостаточности, осложняющих течение ХСН;  
необходимость проведения торакоцентеза и (или) лапароцентеза, заместительной почечной терапии;  
обострение сопутствующих заболеваний, ведущих к прогрессированию ХСН.  
Решение вопроса об оптимизации терапии ХСН и легочной гипертензии, внеочередном проведении тонометрии правых отделов сердца, исключения из листа ожидания и других методах хирургического и эндоваскулярного лечения СН рекомендовано принимать междисциплинарной командой врачей-специалистов РНПЦ «Кардиология».

### **ГЛАВА 3 ВЫБОР И ПОДГОТОВКА ДОНОРА**

12. Выбор донора для забора сердца основывается на критериях диагноза смерти головного мозга.

13. Критериями (кроме смерти головного мозга) включения донора для забора сердца являются:

стабильная гемодинамика при соответствующей нагрузке объемом и инотропной поддержке;

возраст младше 60 лет (предпочтительно);

отсутствие поражения коронарных артерий на основании результатов коронароангиографии (выполняется мужчинам старше 45 лет, женщинам – старше 50 лет) – относительный критерий;

отсутствие болезней сердца в анамнезе;

отсутствие сепсиса в анамнезе;

отсутствие злокачественных новообразований (исключение: первичная опухоль головного мозга);

отсутствие длительной (более 5 минут) остановки сердца;

отсутствие длительной гипотонии (среднее артериальное давление менее 60 мм.рт.ст. не более 3 часов);

отсутствие внутрисердечной инъекции лекарственного препарата.

14. Относительными медицинскими противопоказаниями к ТС являются:

возраст старше 60 лет (у мужчин);

алкогольная или никотиновая зависимость;  
наличие фактов риска: артериальная гипертензия (далее – АГ), СД, дислипидемия;  
высокая инотропная поддержка: норэпинефрин (раствор для инъекций внутривенно 1 мг/мл по 1 мл и 4 мл; концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения 2 мг/мл по 4 мл) внутривенно 0,2–0,6 мкг/кг/мин.; добутамин (лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инфузий, 250 мг) внутривенно 5–10 мкг/кг/мин.; допамин (концентрат для приготовления раствора для инфузий 5 мг/мл по 5 мл, 40 мг/мл по 5 мл) внутривенно 10–20 мкг/кг/мин.;  
отклонения на ЭКГ;  
изолированное 10-кратное повышение уровня сердечных ферментов (тропонин I, КФК-МВ) в крови;  
изменения на коронароангиографии;  
наличие первичных опухолей головного мозга.

15. Критериями исключения донора являются:  
смерть головного мозга не задокументирована;  
возраст старше 65 лет;  
гемодинамически значимые пороки сердца без возможности коррекции;  
гемодинамически значимые желудочковые аритмии;  
отклонения на ЭКГ (ишемия);  
множественные стенозирующие (более 75 %) поражения коронарных артерий по данным коронарографии;  
повышение уровня (более чем в 10 раз) сердечных ферментов в крови вместе с нестабильной гемодинамикой и наличием отклонений на ЭКГ или ЭхоКГ;  
травма сердца;

признаки тяжелого ишемического повреждения миокарда: неудовлетворительная функция желудочков сердца (по данным ЭхоКГ) без улучшения после восполнения объема и при соответствующей инотропной поддержке и (или): фракции выброса менее либо равно 40 %; фракции укорочения менее 25 %; гипертрофии стенки левого желудочка более 20 мм; значительное нарушение функции клапанного аппарата; признаки инфекционных заболеваний; неконтролируемый бактериальный сепсис; положительный маркер ВИЧ (anti-HIV, HIVAg, RNA-HIV); положительный маркер вируса гепатита В (HBsAg, DNA-HBV) или С (anti-HCV, RNA-HCV, HCVAg). Относится к реципиентам без данных маркеров вирусных гепатитов В и С;

смерть от отравления угарным газом и уровнем карбоксигемоглобина более 20 %;  
подтвержденные факты употребления наркотических средств, психотропных веществ, их аналогов.

16. После констатации смерти головного мозга потенциальный донор сердца подвергается скринингу в три этапа:

первый этап выполняется в отделении анестезиологии и реанимации организации здравоохранения, в которой находится потенциальный донор, и заключается в сборе точной информации относительно возраста пациента, роста, веса, пола, группы крови по системам АВ0 и резус-фактора, причины смерти, а также рутинных лабораторных данных, включая общие анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови, анализ газов крови и ее кислотно-щелочного состояния, иммунологической гистосовместимости с реципиентом по системе HLA, серологических исследований на инфекционные заболевания (ЦМВ (IgG и IgM), гепатиты В (HBsAg) и С (anti-HCV), ВИЧ (anti-HIV), туберкулез (ДНК M. tuberculosis), сифилис (anti-T. pallidum), токсоплазмоз (IgG и IgM);

второй этап скрининга, включающий дальнейшее исследование в поисках потенциальных медицинских противопоказаний, выполняется врачами-кардиохирургами или врачами-кардиологами. Определяется необходимая гемодинамическая поддержка, оценивается ЭКГ и ЭхоКГ, грудная рентгенография и насыщение кислородом артериальной крови. Коронароангиография выполняется пожилым донорам (мужчинам в возрасте старше 45 лет, женщинам старше 50 лет) или при наличии факторов риска

атеросклеротического поражения коронарных артерий (злоупотребление курением, СД, неблагоприятный семейный анамнез) – при наличии возможности;

третий этап скрининга донора происходит во время хирургического вмешательства по забору органа. Для подтверждения отсутствия дисфункции желудочков, клапанной патологии, перенесенного инфаркта или контузии миокарда вследствие тупой травмы груди выполняется прямая визуализация сердца. Для определения атеросклеротических бляшек пальпируются коронарные артерии. Если прямая экспертиза сердца неудовлетворительна, уведомляется организация здравоохранения, в которой находится реципиент, а врачи-кардиохирурги продолжают кардиоэктомиию с целью использования органа для заготовки пульмональных и аортальных аллографтов.

17. После диагностики смерти головного мозга, основное внимание уделяется функции других органов и проводится медицинское сопровождение умершего донора.

Протокол мониторинга донора, гарантирующий оптимальные условия подготовки органов, включает поддержку оптимальной перфузии органов и тканей, водно-электролитного баланса, адекватного уровня газов крови, нормальной температуры тела, медицинскую профилактику вторичных инфекций.

#### **ГЛАВА 4 ЗАБОР И КОНСЕРВАЦИЯ ДОНОРСКОГО ОРГАНА**

18. Забор органа выполняется из срединной стернотомии. Сердце осматривается и пальпируется для исключения патологии или ранения. Верхняя и нижняя полые вены, а также непарная вена мобилизуются по окружности. Аорта отделяется от легочной артерии.

19. При мультиорганном заборе проводится подготовка печени, поджелудочной железы, легких, почек для эксплантации. Внутривенно вводится гепарин из расчета 300 ЕД/кг. Непарная и верхняя полая вена дважды лигируются и отсекаются максимально далеко от правого предсердия. Нижняя полая вена пережимается над диафрагмой и отсекается. Дополнительное дренирование сердца осуществляется путем рассечения правой верхней легочной вены. Аорта пережимается на уровне брахиоцефального ствола. Остановка сердца достигается введением кардиоплегического раствора «Кустодиол» (раствор органопротекторный для перфузии, 1 литр, 2 литра) при температуре 4 °С в восходящую аорту из расчета 40 мл/кг (минимум 3 литра). После окончания кардиopleгии сердце поднимается за верхушку и на максимальном расстоянии от левого предсердия выделяются и пересекаются легочные вены. Затем сердце оттягивается вниз и на максимальном расстоянии от сердца отсекаются аорта и легочная артерия.

20. После окончания эксплантации, сердечный аллотрансплантат исследуется на наличие открытого овального окна, патологии клапанного аппарата. Трансплантат хранится при температуре 4 °С в 1 литре раствора «Кустодиол». Пакет с трансплантатом помещается последовательно в 2 пакета с 0,9 % раствором натрия хлорида при температуре 4 °С и затем в стерильный контейнер со льдом для транспортировки.

#### **ГЛАВА 5 ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ПОДГОТОВКА РЕЦИПИЕНТА, ОПЕРАТИВНАЯ ТЕХНИКА, ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД**

21. Предоперационная подготовка реципиента включает:

предварительное письменное информированное добровольное согласие пациента на сложное медицинское вмешательство;

ограничение приема пищи и жидкости и строгое их прекращение за два-три часа до хирургического вмешательства, прекращение приема лекарственных препаратов согласно рекомендациям врача-специалиста;

катетеризация периферической вены;

рентгенография органов грудной полости и (или) КТ органов грудной полости;

общий анализ крови и общий анализ мочи;  
анализ газов крови и ее кислотно-щелочного состояния;  
биохимическое исследование крови: определение концентрации натрия, калия, хлора, кальция, глюкозы, мочевины, креатинина, общего белка, альбумина (по медицинским показаниям), общего билирубина, прямого (конъюгированного, связанного) билирубина, ГГТП, щелочной фосфатазы, амилазы, мочевой кислоты, общих иммуноглобулинов (IgA, IgM и IgG), определение активности ЛДГ, АсАТ, АлАТ, а также по медицинским показаниям – цистатин С и NGAL;  
определение уровня BNP или NT-proBNP;  
определение уровня сывороточного железа, ферритина, трансферрина, латентной (ненасыщенной) железосвязывающей способности сыворотки крови, фолиевой кислоты, витамина В<sub>12</sub> – при анемическом синдроме;  
определение маркеров сердечного повреждения: общей креатинкиназы, креатинкиназы-МВ, миоглобина, высокочувствительного тропонина I (по медицинским показаниям);  
определение белков «острой» фазы и маркеров воспаления: СРБ, фактор комплемента С3, фактор комплемента С4, антистрептолизин-О, ревматоидный фактор, прокальцитонин, пресепсин (по медицинским показаниям);  
определение липидного спектра крови: общий холестерин, ХЛВП, ХЛНП, триглицериды, коэффициент атерогенности;  
исследование показателей гемостаза: определение АЧТВ, ТВ, ПТВ с расчетом МНО, уровня фибриногена;  
определение уровня антитромбина III и Д-димеров, концентрации протеина С и протеина S (по медицинским показаниям);  
исследование агрегации тромбоцитов (при приеме ацетилсалициловой кислоты и клопидогреля);  
тромбоэластография;  
проба Реберга и расчет СКФ;  
экспресс-ПЦР на носительство штаммов MRSA;  
экспресс-ПЦР на носительство генов резистентности к карбапенемам;  
ПЦР на токсоплазмоз, ЦМВ, ВЭБ-инфекцию, инфекцию, вызванную ВПГ 1, 2 и 6 типов при сроке предыдущего исследования более 3 месяцев;  
ИФА (антиген-тест) и ПЦР на коронавирусную инфекцию (SARS-Cov-2);  
ЭКГ;  
иммунологическое исследование: HLA-тканевое типирование I класса (HLA-A, B) и II класса донора сердечного трансплантата; проведение прямого перекрестного теста с донорскими лимфоцитами (кросс-матч тест) для оценки иммунологической совместимости между донором и реципиентом;  
очистительная клизма или очищение кишечника слабительным макрогол (порошок для приготовления раствора для приема внутрь (для внутреннего применения), 10 г) – по медицинским показаниям;  
непосредственно перед транспортировкой в операционную – бритье волосяного покрова триммером подмышечных впадин, кожи передней поверхности грудной клетки и живота, паховых областей.

## 22. Трансфузиологическое обеспечение включает:

определение группы крови по системам АВ0 и резус-фактора, а также определение групповой и индивидуальной совместимости для эритроцитсодержащей трансфузионной среды, свежезамороженной плазмы, концентрата тромбоцитов;  
прием лекарственных препаратов витамина К (по медицинским показаниям – прием антикоагулянта непрямого действия варфарина): фитоменадион (раствор для инъекций, 10 мг/мл по 1 мл) 10 мг внутривенно медленно в течение 3 минут;  
минимальное количество препаратов крови: эритроцитсодержащая трансфузионная среда – не менее 1500 мл; свежезамороженная плазма – не менее 2000 мл; концентрат

тромбоцитов – 10 взрослых доз (по медицинским показаниям); криопреципитат – не менее 20 доз; альбумин (раствор для инфузий, 50 мг/мл; 100 мг/мл; 200 мг/мл) 5–10 % – 600 мл.

23. Принципы анестезиологического пособия у пациентов с ТС:

инвазивный мониторинг проводится с учетом риска инфицирования; оротрахеальная интубация предпочтительнее назотрахеальной по причине возможности инфицирования носовой флорой;

в отсутствие почечной или печеночной недостаточности могут использоваться любые анестетики;

в определении глубины анестезии необходимо ориентироваться по уровню АД, а не по частоте сердечных сокращений (далее – ЧСС);

необходимо быть готовым к экстренному использованию вазоактивных лекарственных препаратов.

24. Ортопическая ТС выполняется по двум методикам: бипредсердной и бикавальной.

25. Послеоперационный период включает:

25.1. мониторинг за физиологическими особенностями аллотрансплантата. ТС приводит к пересечению симпатических и парасимпатических волокон, денервируя аллотрансплантат и изменяя его физиологию. Лишенный центрального влияния синусовый узел пересаженного сердца обеспечивает увеличенную по сравнению с нормой ЧСС в покое до 90–110 ударов в минуту. Изменение ЧСС и сердечного выброса в ответ на стресс (гиповолемия, гипоксия, анемия) происходит за счет гуморального фактора с небольшой задержкой, пока циркулирующие катехоламины не проявят положительный хронотропный эффект на пересаженное сердце. Анализ ЭКГ иногда выявляет второй зубец Р, происходящий из активированного предсердного остатка реципиента и увеличение его частоты может использоваться как ранний индикатор стресса. Денервация изменяет ответ сердца на внешние воздействия, действующие непосредственно через автономную нервную систему сердца. Вследствие истощения миокардиальных резервов катехоламинов, связанных с длительной инотропной поддержкой донора, аллотрансплантат часто требует высоких доз кардиотонических лекарственных препаратов;

25.2. коррекцию гемодинамики путем инфузии:

изопrenalина (раствор для инъекций внутривенно 0,2 мг/мл по 1 мл) внутривенно 0,001–0,01 мкг/кг/мин.;

эпинефрина (раствор для инъекций 1,8 (1,82) мг/мл по 1 мл) внутривенно 0,001–0,3 мкг/кг/мин.;

норэпинефрина (концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения 2 мг/мл по 4 мл; раствор для инъекций внутривенно 1 мг/мл по 1 мл, 1 мг/мл по 4 мл) внутривенно 0,01–1,0 мкг/кг/мин.;

добутамина (лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инфузий, 250 мг) внутривенно 1,0–20,0 мкг/кг/мин.

Коррекция гемодинамики, начинающейся в операционной, постепенно прекращается в течение 2–4 дней после восстановления нормальной функции миокарда аллотрансплантата;

25.3. коррекцию острой дисфункции трансплантата дополнительным внутривенным введением вазоактивных и инотропных лекарственных препаратов:

милринон (раствор для инфузий, 1 мг/мл по 10 мл) внутривенно 0,375–0,75 мкг/кг/мин.;

левосимендан (концентрат для приготовления раствора для инфузий 2,5 мг/мл по 5 мл) внутривенно 0,1–0,2 мкг/кг/мин.;

оксид азота (20-литровый баллон с ингаляционной смесью 1000 ppm NO+N<sub>2</sub>) ингаляционно, продлено 20–30 ppm;

нитропруссид натрия (лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инфузий, 30 мг) внутривенно 0,25–0,5 мкг/кг/мин.;

илопрост (концентрат для приготовления раствора для инфузий, 20 мкг/мл по 1 мл) внутривенно 0,5–2,0 мкг/кг/мин.;

илопрост (раствор для ингаляций, 10 мкг/мл по 1 мл) ингаляционно через небулайзер 10 мкг 4–8 раз в сутки.

При отсутствии эффекта от медикаментозного лечения необходимо применение вспомогательной механической поддержки кровообращения (внутриаортальная баллонная контрпульсация и (или) экстракорпоральная мембранная оксигенация). Ретрансплантация в таких ситуациях связана с очень высокой смертностью;

25.4. коррекцию нарушений ритма и проводимости. Синусовая брадикардия наблюдается более чем у половины больных. Первичным фактором риска для дисфункции синусового узла является длительная ишемия органа. Адекватная ЧСС достигается использованием инотропных лекарственных препаратов и эпикардиальной электрокардиостимуляцией. Большинство брадиаритмий купируются в течение 1–2 недель, хотя восстановление функции синусового узла может быть отсрочено у пациентов, получавших до хирургического вмешательства амиодарон. При постоянном мониторинговании ЭКГ у 60 % пациентов отмечаются желудочковые и наджелудочковые нарушения ритма. Аритмии (особенно фибрилляция-трепетание предсердий) в большинстве случаев являются предвестником острой реакции отторжения сердечного трансплантата (далее – РОТ);

25.5. коррекцию АГ. Среднее артериальное давление более 80 мм.рт.ст. значительно увеличивает постнагрузку левого желудочка и корректируется с помощью внутривенного введения вазодилататоров: глицерил тринитрат (концентрат для приготовления раствора для инфузий, 10 мг/мл по 2 мл, 5 мг/мл по 5 мл) внутривенно 0,5–2,0 мкг/кг/мин. или нитропруссид натрия (лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инфузий, 30 мг) внутривенно 0,25–0,5 мкг/кг/мин. Применение глицерил тринитрата связано с меньшим легочным шунтированием из-за относительного сохранения легочного гипоксического вазоконстрикторного рефлекса;

25.6. респираторную поддержку, которая ведется по тем же принципам, что и после обычных кардиохирургических вмешательств;

25.7. контроль функции почек. Дооперационная почечная дисфункция вследствие хронической СН и нефротоксический эффект ингибиторов кальциневрина увеличивают риск острого почечного повреждения. Целесообразность назначения и продолжения приема иммуносупрессивной терапии (далее – ИСТ) оценивается, исходя из клинической ситуации.

26. Изоляционно-ограничительные мероприятия послеоперационного периода в отношении пациентов после ТС предусматривают использование воздушных, капельных и контактных мер предосторожности в дополнение к стандартным. Соблюдение этих мер необходимо для медицинской профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи.

Реципиентов сердечного трансплантата в послеоперационном периоде рекомендуется размещать в одноместных или двухместных палатах.

Рекомендуется использование автоматически закрывающихся дверей для постоянного поддержания положительного давления между палатой пациента и коридором.

Дезинфекция объектов окружающей среды проводится трижды в день с использованием разрешенных дезинфицирующих препаратов.

Медицинские работники, родственники или иные посетители с признаками инфекционных заболеваний (лихорадка, признаки инфекций кожных покровов и верхних дыхательных путей, гриппоподобные симптомы, диарея, рвота и иные) или недавно контактировавшие с инфекционными больными отстраняются от контакта с такими пациентами.

Пациенты, стоящие в листе ожидания ТС, перенесшие ТС, а также члены их семей должны быть иммунизированы рекомендованными вакцинами.

## ГЛАВА 6

### ИСТ

27. ИСТ реципиентов сердца условно делится на индукционную, поддерживающую и терапию при отторжении трансплантата.

Индукционная ИСТ предполагает периоперационное назначение иммуносупрессоров, что позволяет существенно снизить риск отторжения или дисфункции донорского органа.

Поддерживающая ИСТ обеспечивает максимальную продолжительность жизни реципиента с функционирующим трансплантатом, что определяется адекватностью подавления аллоиммунного ответа и минимизацией риска побочных эффектов иммуносупрессивных лекарственных препаратов.

28. Схема ИСТ с последующим назначением циклоспорина:

28.1. ИСТ перед хирургическим вмешательством:

циклоспорин (раствор для внутреннего применения, раствор для приема внутрь, 100 мг/мл; капсулы по 25 мг, 50 мг, 100 мг) 4 мг/кг, внутрь;

микофенолата мофетил (капсулы по 250 мг; таблетки, покрытые оболочкой, по 500 мг) 1000 мг, внутрь;

28.2. ИСТ интраоперационно:

иммуноглобулин антиtimoцитарный кроличий (концентрат для приготовления раствора для инфузий, 20 мг/мл по 5 мл; лиофилизат для приготовления раствора для инфузий по 25 мг) 3 мг/кг вводится с началом искусственного кровообращения (далее – ИК) в контур аппарата ИК (далее – АИК) в виде инфузии или болюса;

метилпреднизолон (стерильный порошок (лиофилизат) для приготовления раствора для инъекций по 40 мг, 125 мг, 250 мг, 500 мг) 1000 мг (с учетом дозы, введенной в контур АИК), внутривенно, за 2–4 мин. до снятия зажима с аорты;

28.3. ИСТ в послеоперационном периоде:

28.3.1. 1-й день:

через 24 часа после первого введения – иммуноглобулин антиtimoцитарный кроличий (концентрат для приготовления раствора для инфузий, 20 мг/мл по 5 мл; лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 25 мг) 2,5 мг/кг, внутривенно в течение 4 часов;

через 4–6 часов после хирургического вмешательства – циклоспорин 1,5 мг/кг внутривенно или 4 мг/кг внутрь, каждые 12 часов;

микофенолата мофетил (капсулы по 250 мг; таблетки, покрытые оболочкой, по 500 мг) 1500 мг внутрь, каждые 12 часов;

метилпреднизолон (стерильный порошок (лиофилизат) для приготовления раствора для инъекций 40 мг, 125 мг, 250 мг, 500 мг) 1000 мг, внутривенно, однократно, за 30 минут до введения иммуноглобулина антиtimoцитарного кроличьего;

28.3.2. 2-й день:

циклоспорин (концентрат для раствора для инфузий, 50 мг/мл; раствор для внутреннего применения, раствор для приема внутрь, 100 мг/мл; капсулы по 25 мг, 50 мг, 100 мг) 1,5 мг/кг внутривенно или 4 мг/кг внутрь, каждые 12 часов;

микофенолата мофетил (капсулы по 250 мг; таблетки, покрытые оболочкой, по 500 мг) 1500 мг внутрь, каждые 12 часов;

метилпреднизолон (стерильный порошок (лиофилизат) для приготовления раствора для инъекций, 40 мг, 125 мг, 250 мг, 500 мг) 250 мг, внутривенно, каждые 6 часов;

28.3.3. 3-й день – 1-й год:

циклоспорин (капсулы по 25 мг, 50 мг, 100 мг) перорально, подбор дозы начинается с 50 мг каждые 12 часов с медленным увеличением дозы на 50–100 мг в сутки каждые 2–3 дня до достижения целевого уровня в плазме крови, назначается в соответствии с алгоритмом назначения поддерживающей ИСТ на основе циклоспорина, установленным согласно приложению 1;



микофенолата мофетил (капсулы по 250 мг; таблетки, покрытые оболочкой, по 500 мг) 1500 мг внутрь, каждые 12 часов;

преднизолон (таблетки по 5 мг) 1 мг/кг/сут., вся доза делится на два приема (2/3 суточной дозы утром и оставшаяся 1/3 суточной дозы до 14.00) и принимается внутрь в первую половину дня;

дальнейшее постепенное снижение дозы преднизолона до поддерживающего уровня 0,1–0,3 мг/кг/сут.

29. ИСТ с последующим назначением такролимуса:

29.1. ИСТ перед хирургическим вмешательством:

микофенолата мофетил (капсулы по 250 мг; таблетки, покрытые оболочкой, по 500 мг) 1000 мг, внутрь;

29.2. ИСТ интраоперационно:

иммуноглобулин антиtimoцитарный кроличий (концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/мл по 5 мл; лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 25 мг) 1,25 мг/кг, вводится в контур АИК за 10 минут до снятия зажима с аорты в виде болюса;

метилпреднизолон (стерильный порошок (лиофилизат) для приготовления раствора для инъекций 40 мг, 125 мг, 250 мг, 500 мг), внутривенно в виде болюса 500 мг до разреза кожи и 500 мг за 10 мин. до снятия зажима с аорты;

29.3. ИСТ в послеоперационном периоде:

29.3.1. 1-й день:

такролимус (концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения, 5 мг/мл) 0,5 мг, внутривенно в виде постоянной инфузии в течение суток или 0,5 мг внутрь каждые 12 часов (при условии отсутствия признаков полиорганной недостаточности и (или) активного инфекционного процесса);

микофенолата мофетил (капсулы по 250 мг; таблетки, покрытые оболочкой, по 500 мг) 1000 мг внутрь, каждые 12 часов;

метилпреднизолон (стерильный порошок (лиофилизат) для приготовления раствора для инъекций 40 мг, 125 мг, 250 мг, 500 мг) 150 мг, внутривенно, каждые 12 часов;

29.3.2. 2-й день:

такролимус 0,5–1,0 мг внутрь, каждые 12 часов (в зависимости от клинической ситуации) или 0,5–1,0 мг в виде постоянной внутривенной инфузии в течение суток;

микофенолата мофетил (капсулы по 250 мг; таблетки, покрытые оболочкой, по 500 мг) 1000 мг, внутрь, каждые 12 часов;

метилпреднизолон (стерильный порошок (лиофилизат) для приготовления раствора для инъекций 40 мг, 125 мг, 250 мг, 500 мг) 1000 мг, внутривенно, каждые 12 часов;

29.3.3. 3-й день – 1-й год:

такролимус (капсулы по 0,5 мг, 1 мг, 5 мг) перорально, подбор дозы начинается с 0,5 мг каждые 12 часов с медленным увеличением дозы на 0,5–1 мг в сутки каждые 2–3 дня до достижения целевого уровня в плазме крови, назначается в соответствии с алгоритмом назначения поддерживающей ИСТ терапия на основе такролимуса, установленным согласно приложению 2;

микофенолата мофетил (капсулы по 250 мг; таблетки, покрытые оболочкой, по 500 мг) 1000 мг, внутрь, каждые 12 часов;

преднизолон (таблетки по 5 мг) 1 мг/кг/сут., вся доза делится на два приема (2/3 суточной дозы утром и оставшаяся 1/3 суточной дозы до 14.00) и принимается внутрь в первую половину дня;

дальнейшее постепенное снижение дозы преднизолона до поддерживающего уровня.

30. Особенности назначения ингибиторов кальциневрина (циклоспорина и такролимуса):

использование лекарственных препаратов такролимуса, по сравнению с лекарственными препаратами циклоспорина, сопровождается более низким риском развития отторжения сердечного трансплантата и предпочтительно в следующих случаях: при положительном кросс-матч тесте; положительном тесте на предрасполагающие

антитела; в молодом возрасте (младше 35 лет); у пациентов с ишемической болезнью сердца и (или) известными нарушениями липидного обмена;

в раннем периоде после ТС, когда риск отторжения наибольший, циклоспорин и такролимус назначаются в высоких дозах, которые впоследствии могут снижаться;

при отсутствии возможности перорального приема циклоспорин и такролимус могут назначаться внутривенно. Доза такролимуса при внутривенном введении составляет примерно 1/5 (20 %) от подобранной пероральной суточной дозы;

с целью предсказуемости абсорбции лекарственные препараты принимаются натощак (за 1 час до еды или через 2 часа после приема пищи);

определение концентрации циклоспорина в крови проводится через 12 часов после его последнего приема у пациентов со стабильной функцией трансплантата или через 2 часа после приема в раннем послеоперационном периоде;

исследование концентрации такролимуса в крови проводится непосредственно перед приемом следующей суточной дозы лекарственного препарата через 12 часов (для стандартной формы) или 24 часа (для пролонгированной формы) после перорального приема лекарственного препарата;

достижение равновесной концентрации после коррекции дозы лекарственных препаратов происходит через 2–4 дня, поэтому в раннем посттрансплантационном периоде ее мониторинг в крови проводится 2–3 раза в неделю, а при поддерживающей терапии – 1–2 раза в месяц при нестабильном целевом уровне и 1 раз в месяц при подобранной целевой концентрации. В отдаленном сроке после ТС – 1 раз в 2–3 месяца или чаще в зависимости от клинической ситуации;

при переводе пациентов с лекарственных препаратов такролимуса, требующих двукратного приема, на лекарственный препарат пролонгированного действия (капсулы пролонгированного действия по 0,5 мг, 1 мг, 5 мг), с однократным суточным приемом определяются минимальные уровни лекарственного препарата перед конверсией и в течение последующих 2 недель;

при СКФ менее 0,5 мл/сек/1,73 м<sup>2</sup> ингибиторы кальциневрина не назначаются;

концентрация лекарственных препаратов в крови контролируется при любом изменении режима ИСТ, после коррекции дозы, при назначении или отмене лекарственных препаратов, влияющих на их метаболизм и фармакокинетику.

31. Принципы конверсии ИСТ с использованием ингибиторов кальциневрина (циклоспорина и такролимуса):

если на фоне приема целевых доз одного из ингибиторов кальциневрина развиваются отторжение трансплантата или нежелательные побочные эффекты, целесообразно рассмотреть возможность конверсии на другой лекарственный препарат;

развитие нефротоксичности ингибиторов кальциневрина не является основанием для замены одного лекарственного препарата другим;

начальная доза, выбранная на момент конверсии, подбирается индивидуально;

после отмены одного из ингибиторов кальциневрина другой назначается внутрь не раньше чем через 12 часов после отмены последнего;

при конверсии не требуется «прикрытие» глюкокортикоидными средствами (далее – ГКС).

32. Альтернативные схемы ИСТ:

32.1. назначение поликлональных антител:

иммуноглобулин антиtimoцитарный кроличий может использоваться для иммуносупрессии в некоторых клинических ситуациях (острое почечное повреждение, полиорганная недостаточность) и (или) при невозможности приема или введения такролимуса;

иммуноглобулин антиtimoцитарный кроличий (концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/мл по 5 мл; лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 25 мг) вводится в дозе 1,0–1,5 мг/кг, внутривенно в течение 5 часов под контролем клинического состояния пациента;

возможность продолжения инфузии иммуноглобулина антиtimoцитарного кроличьего определяется показателями общего анализа крови – уровень лейкоцитов более  $5 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоцитов более  $50 \times 10^{12}/\text{л}$  и лимфоцитов более  $0,4 \times 10^9/\text{л}$ ;

иммуноглобулин антиtimoцитарный кроличий не назначается при уровне тромбоцитов менее  $50 \times 10^{12}/\text{л}$  и (или) количестве лимфоцитов менее  $0,4 \times 10^9/\text{л}$ ;

иммуноглобулин антиtimoцитарный кроличий не назначается при концентрации такролимуса 10 и более нг/мл;

32.2. назначение лекарственных препаратов гуманизированных моноклональных антител – базиликсимаба с последующим назначением такролимуса:

интраоперационно – у взрослых реципиентов первая доза базиликсимаба (лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и (или) инфузий 20 мг) 20 мг внутривенно вводится до начала ИК, вторая доза – 20 мг вводится на 4 сутки после ТС;

метилпреднизолон, такролимус и лекарственный препарат микофеноловой кислоты (мофетила микофенолат) назначается по стандартной схеме;

иммуноглобулин антиtimoцитарный кроличий в случае индукции иммуносупрессии моноклональными антителами не назначается;

32.3. поддерживающая ИСТ с использованием ингибиторов пролиферативного сигнала – эверолимус (таблетки по 0,25 мг, 0,75 мг): спустя 6 месяцев после хирургического вмешательства ТС ингибиторы кальциневрина или антиметаболические лекарственные средства (лекарственные препараты микофеноловой кислоты) могут быть заменены на ингибиторы пролиферативного сигнала (сиролимус (таблетки по 0,5 мг, 1 мг, 2 мг) или его полусинтетическое производное эверолимус) с целью снижения риска развития побочных эффектов.

Протокол конверсии на эверолимус:

отменить лекарственный препарат микофеноловой кислоты (мофетила микофенолат);

назначить лекарственный препарат эверолимус (таблетки по 0,25 мг, 0,75 мг). Рекомендуемая начальная доза составляет 0,75 мг два раза в день внутрь (суммарная суточная доза – 1,5 мг). После начальной дозы последующие дозы эверолимуса подбираются в зависимости от рекомендуемой минимальной концентрации в крови 4–8 нг/мл;

при достижении целевой концентрации эверолимуса доза ингибитора кальциневрина (такролимус) снижается в 1,5–2 раза. Целевая минимальная концентрация лекарственного препарата такролимуса в крови составляет 3–6 нг/мл.

33. Особенностью назначения лекарственных препаратов микофеноловой кислоты (микофенолата мофетил) является назначение внутривенной инфузии в дозе 1000 мг каждые 12 часов при невозможности приема лекарственных препаратов микофеноловой кислоты внутрь.

В случае развития нежелательных реакций при приеме препаратов микофеноловой кислоты (микофенолата мофетил) осуществляются следующие действия:

при лейкопении с уровнем лейкоцитов менее  $5 \times 10^9/\text{л}$  суточная доза микофенолата мофетила уменьшается до 0,5–1,5 г под контролем уровня лейкоцитов в общем анализе крови;

при лейкопении с уровнем лейкоцитов менее  $2,5 \times 10^9/\text{л}$  временно отменяется микофенолата мофетил. Вопрос о возобновлении терапии решается индивидуально: при восстановлении уровня лейкоцитов в общем анализе крови и стабилизации клинического статуса;

наличие диареи, не прекращающейся после снижения дозы микофенолата мофетил, является медицинским показанием для конверсии с приема микофенолата мофетил на микофеноловую кислоту (таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, по 180 мг, 360 мг) в стандартной дозировке 1440 мг/сутки после конверсии;

поддерживающая ИСТ на основе лекарственных препаратов микофеноловой кислоты (микофенолата мофетил) назначается в соответствии с алгоритмом согласно приложению 3.

34. Особенности приема ГКС (преднизолон, метилпреднизолон):

утром назначается вся или большая часть суточной дозы ГКС (2/3 суточной), оставшаяся часть (1/3 суточной) принимается до 14.00. Для увеличения скорости всасывания ГКС, лекарственный препарат принимается натощак, за 30–40 мин. до приема пищи. При появлении признаков раздражения слизистой желудка, лекарственный препарат принимается после еды;

для постепенного снижения дозы ГКС (преднизолона) каждые 36–48 часов доза уменьшается на 5 мг/сут. до достижения суммарной дозы 20 мг/сут., затем через каждые 7–9 дней доза уменьшается на 2,5 мг/сут. до достижения дозы 10 мг/сут., затем каждые 12–14 дней суммарная доза преднизолона уменьшается на 1,25 мг/сут. до достижения дозы 5 мг/сут. Доза 5 мг/сут. принимается внутрь однократно утром длительно до 3–6 месяцев при высоком риске развития острого криза отторжения трансплантата или некупируемом кризе отторжения сердечного трансплантата;

у пациентов с низким риском развития отторжения трансплантата (отсутствие циркулирующих антител к лейкоцитарным антигенам человека (HLA), нерожавшие женщины, отсутствие эпизодов отторжения в анамнезе, лица старшего возраста) и при развитии нежелательных побочных эффектов системной терапии ГКС в течение 3–6 месяцев после ТС терапия ГКС может быть прекращена;

эквивалентные дозировки ГКС при пероральном введении 5 мг преднизолона соответствуют 4 мг метилпреднизолона; при внутривенном введении 5 мг преднизолона внутрь соответствуют 30 мг преднизолона внутривенно, 4 мг метилпреднизолона внутрь соответствуют 25 мг метилпреднизолона внутривенно;

дексаметазон не назначается в связи с высоким риском развития нежелательных реакций (развитие синдрома Кушинга), гидрокортизон не показан из-за высокой минералокортикоидной активности;

пульс-терапия ГКС для лечения острого криза отторжения трансплантата: метилпреднизолон (стерильный порошок (лиофилизат) для приготовления раствора для инъекций 40 мг, 125 мг, 250 мг, 500 мг) в суточной дозе 1000 мг, разделенной на 2 приема, вводится внутривенно капельно за 2–3 часа ежедневно в течение 3 дней. Лекарственный препарат разводится в 250 мл 0,9 % раствора натрия хлорида и вводится внутривенно утром в 08.00 и днем в 13.00;

на время проведения пульс-терапии метилпреднизолоном отменяется пероральный прием ГКС. После завершения пульс-терапии поддерживающая доза ГКС может быть сохранена на прежнем уровне или их доза может быть повышена с последующим снижением;

назначение ГКС (например, при пульс-терапии) может сопровождаться ускорением метаболизма ингибитора кальциневрина и снижением его концентрации в крови. После отмены или снижения дозы ГКС примерно у 60 % пациентов наблюдается повышение его концентрации в крови, что сопровождается острым нефротоксическим эффектом с ростом концентрации сывороточного креатинина. Поэтому при снижении дозы или отмене ГКС рекомендуются внеочередные определения концентрации такролимуса или циклоспорина, при значительном ее увеличении необходимо снижение дозы лекарственного препарата.

## ГЛАВА 7

### ДИАГНОСТИКА И МЕДИЦИНСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА РОТ

35. Основными факторами риска развития РОТ являются:

женский пол;

наличие высокого титра предрасполагающих HLA-антител.

36. В зависимости от времени возникновения различают:

острую РОТ – возникает в течение 1-го года после ТС, максимальный риск развития 1–3-й месяцы после операции;

позднюю РОТ – возникает более, чем через год после ТС;

персистирующую РОТ – 2 и более эпизода клеточной или гуморальной РОТ, возникшие последовательно в течение короткого периода времени.

37. Выделяется сверхострое, ускоренное острое отторжение, острое клеточное (далее – ОКО) и гуморальное отторжение (далее – ОГО), хроническое отторжение, проявляющееся болезнью коронарных артерий пересаженного сердца (далее – БКАПС).

Сверхострая РОТ развивается непосредственно в первые минуты после снятия зажима с аорты и проявляется развитием тяжелой тотальной СН.

Ускоренная РОТ наблюдается между 1-ми и 5-ми сутками после ТС и проявляется синдромом низкого сердечного выброса (сердечный индекс менее  $2 \text{ л/мин./м}^2$ ), что требует назначения инотропных и вазоактивных лекарственных препаратов.

ОКО и (или) ОГО развивается на 7–21 сутки после ТС и может протекать бессимптомно, а также с легкой, умеренной и тяжелой клинической симптоматикой.

Бессимптомная РОТ диагностируется при плановых эндомикардиальных биопсиях (далее – ЭМБ).

38. По течению выделяется легкая, умеренная и тяжелая РОТ.

Легкая РОТ может проявляться неспецифическими симптомами: общим недомоганием, утомляемостью, общей слабостью, обморочными состояниями, тошнотой, рвотой, субфебрильной температурой.

При умеренной и тяжелой РОТ у пациента появляется одышка в покое и при минимальных физических нагрузках, общая слабость, сердцебиение, нередко чувство страха. На фоне прогрессирования РОТ появляются признаки, патогномичные для синдрома низкого сердечного выброса и СН.

У ряда пациентов клиническим проявлением РОТ является развитие различных нарушений ритма и проводимости, а также может быть внезапная смерть.

39. Для постановки диагноза острой РОТ «золотым» стандартом является ЭМБ правого желудочка.

Оценка степени выраженности РОТ проводится на основании гисто- и иммуноморфологических исследований биоптатов миокарда согласно рекомендациям Международного Общества трансплантации сердца и легких (далее – ISHLT).

40. В классификации ОКО (ISHLT, 2004) выделяются следующие степени:

40.1. степень 1R:

периваскулярный и (или) интерстициальный мононуклеарный (лимфоциты и (или) макрофаги) инфильтрат (инфильтраты), который окружает, но «уважает» (не трогает, т. е. не повреждает) кардиомиоциты;

одиночный фокус мононуклеарных клеток, ассоциированных с повреждением миоцитов;

40.2. степень 2R:

наличие двух или более очагов мононуклеарной инфильтрации (лимфоциты и (или) макрофаги), ассоциированных с повреждением миоцитов;

инфильтраты обычно многоочаговые, умеренной протяженности, хорошо видны на малом увеличении;

очаги могут располагаться в нескольких или одном фрагменте эндомикарда (в последнем случае они должны быть разделены четкой зоной неизмененного миокарда);

могут присутствовать очаги 1R;

допускается наличие немногочисленных макрофагов;

могут встречаться единичные нейтрофилы и (или) эозинофилы, но отек и геморрагии недопустимы;

40.3. степень 3R:

диффузный, часто смешанный, воспалительный инфильтрат, хорошо заметный на малом увеличении, ассоциированный с распространенным повреждением миоцитов;

обычно в процесс вовлекаются несколько или все фрагменты, в последнем случае выраженность воспаления может варьировать;

в состав инфильтрата входят нейтрофилы и эозинофилы, лимфоциты и макрофаги, имеется интерстициальный отек и часто видны геморрагии, которые следует отличать от артефициальных, связанных с процедурой взятия биоптата, может иметь место васкулит.

41. Факторы риска ОГО:

женский пол;  
положительный кросс-матч тест;  
наличие высокого титра предрасполагающих НЛА-антител;  
ЦМВ-серопозитивность реципиента.

42. Иммуногистохимически диагноз ОГО основывается на выявлении фрагментов системы комплемента (С4d), макрофагов (CD 68-позитивных клеток). Положительное окрашивание С4d – линейное окрашивание капилляров в виде «пончика» или «эллипса», в зависимости от ориентировки среза.

Критерии оценки фрагмента системы комплемента С4d устанавливаются согласно приложению 4.

43. Классификация степени ОГО (далее – pAMR) миокарда, согласно рекомендациям ISHLT (2013), учитывает наличие иммуногистохимических и гистологических признаков отторжения:

pAMR 0 – отсутствие гистологических и иммунопатологических признаков ОГО;

pAMR 1 (H+) – наличие гистологических и отсутствие иммунопатологических признаков ОГО;

pAMR 1 (I+) – отсутствие гистологических и наличие иммунопатологических признаков ОГО;

pAMR 2 – наличие гистологических и иммунопатологических признаков ОГО;

pAMR 3 (тяжелое ОГО) – интерстициальные гемorragии, фрагментация капилляров, смешанная воспалительная инфильтрация, пикноз эндотелиальных клеток и (или) кариорексис с выраженным отеком и иммунопатологическими признаками ОГО.

44. Рекомендации по лечению ОГО и ОКО:

ЭМБ выполняется как можно раньше при подозрении на РОТ;

пациенты с клинической картиной РОТ госпитализируются, при наличии нарушений ЦГД переводятся в отделение интенсивной терапии;

внутривенная пульс-терапия ГКС является лекарственным препаратом первого выбора при наличии клинических симптомов РОТ независимо от степени тяжести отторжения;

пульс-терапия ГКС для лечения острого криза отторжения трансплантата: метилпреднизолон (стерильный порошок (лиофилизат) для приготовления раствора для инъекций 40 мг, 125 мг, 250 мг, 500 мг) в суточной дозе 1000 мг, разделенной на 2 приема, вводится внутривенно, капельно за 2–3 часа ежедневно в течение 3 дней. Лекарственный препарат разводится в 250 мл 0,9 % раствора натрия хлорида и вводится внутривенно в 08.00 и 13.00;

во всех случаях развития РОТ корректируется и (или) оптимизируется поддерживающая ИСТ: увеличиваются дозировки иммуносупрессантов (более медленное снижение дозы ГКС в течение нескольких недель и (или) месяцев после РОТ, повышение концентрации ингибиторов кальциневрина в крови, увеличение дозы препаратов микофеноловой кислоты); добавляется новый дополнительный компонент ИСТ или конверсия на другой лекарственный препарат (возобновляется прием ГКС, если ранее они были отменены, конверсия ингибиторов кальциневрина на ингибиторы пролиферативного сигнала); оценивается соблюдение пациентом режима приема лекарственных препаратов;

положительный эффект от проводимой терапии, как правило, заключается в регрессе клинических симптомов отторжения и полном или частичном восстановлении функции трансплантата;

проведение повторной пульс-терапии ГКС показано в том случае, если после первого трехдневного курса ГКС в суммарной дозе 3,0 г через 12–24 часа сохраняются клинические признаки РОТ и (или) дисфункция трансплантата, а в контрольной ЭМБ на 5-е–10-е сутки отсутствует гистологический регресс РОТ или оно переходит в более тяжелую степень;

РОТ классифицируется как стероидрезистентное, если второй курс пульс-терапии ГКС не дает положительного эффекта;

РОТ в двух или более последовательных ЭМБ, несмотря на проводимое лечение, трактуется как возвратное, или персистирующее отторжение;

при персистирующем и стероидорезистентном РОТ показано проведение цитолитической терапии поликлональными антителами;

протокол цитолитической терапии: иммуноглобулин антитимоцитарный кроличий (концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/мл по 5 мл; лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 25 мг) внутривенно в дозе 1,0–1,5 мг/кг в течение 5 часов под контролем клинического состояния пациента каждые 15 минут в течение 1-го часа и каждые 30 минут в течение 2-го часа. Продолжительность терапии зависит от состояния пересаженного органа и клинического ответа и обычно составляет от 5 до 14 дней;

премедикация перед введением цитолитической терапии: за 30 минут до введения иммуноглобулина антитимоцитарного кроличьего пациент получает метилпреднизолон (таблетки по 4 мг, 8 мг, 16 мг, 32 мг) перорально 40 мг или метилпреднизолон (суспензия для инъекций, 40 мг/мл по 1 мл, стерильный порошок (лиофилизат) для приготовления раствора для инъекций 40 мг) внутривенно 250 мг и дифенгидрамин (раствор для внутривенного и внутримышечного введения (для инъекций), 10 мг/мл по 1 мл; таблетки по 50 мг) 50 мг внутрь или внутривенно, а непосредственно перед введением и через 4 часа спустя – 500 мг парацетамола (раствор для инфузий, 10 мг/мл, по 50 мл, 10 мг/мл, по 100 мл; таблетки по 200 мг, 500 мг) внутривенно или перорально для предотвращения лихорадки;

при проведении цитолитической терапии возможны озноб, лихорадка, артралгии, реже анафилактические реакции и инфекционные осложнения. При проведении 5–14-дневного курса цитолитической терапии осуществляется обязательный ежедневный контроль показателей общего анализа крови для предотвращения развития агранулоцитоза. При снижении количества лейкоцитов менее  $3 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоцитов менее  $100 \times 10^{12}/\text{л}$  показано уменьшение дозы иммуноглобулина антитимоцитарного кроличьего вдвое;

на период введения цитолитической терапии поликлональными антителами доза ингибиторов кальциневрина снижается вдвое, а доза лекарственных препаратов микофеноловой кислоты снижается в два раза или временно отменяются, что позволяет снизить риск гематологических осложнений;

профилактическая антибактериальная терапия проводится одновременно с пульс-терапией ГКС и (или) цитолитической терапией поликлональными антителами, метотрексатом по схемам антибиотикопрофилактики бактериальных осложнений согласно приложению 5;

динамическое ЭхоКГ функции трансплантата на период лечения РОТ позволяет оценить ответ на проводимое лечение и определиться со сроками выполнения повторной ЭМБ и темпами отмены ГКС;

в случае отсутствия нарушения ЦД контрольная ЭМБ выполняется через 1–3 месяца после первого курса пульс-терапии; при сохранении клинических признаков РОТ и (или) дисфункции трансплантата в течение 12–24 часов после пульс-терапии контрольная ЭМБ выполняется на 5-е–10-е сутки;

в случае купирования клинических симптомов отторжения, удовлетворительных эхокардиографических параметров функции трансплантата выполнение ЭМБ может быть заменено проведением МРТ сердца. Для диагностики МРТ-критериев РОТ  $\geq 2R$  степени используется метод T2-картирования миокарда для определения отека миокарда в комбинации с оценкой фракции межклеточного объема (далее – ECV,%). Отсутствие повышения времени релаксации T2 миокарда (мс) и ECV свидетельствует о низкой вероятности наличия РОТ (совокупная чувствительность и специфичность МРТ в визуализации РОТ  $\geq 2R$  степени составляет около 86 % для метода T2-картирования). При наличии МРТ-критериев РОТ показано незамедлительное внеочередное выполнение ЭМБ.

45. Терапевтическая стратегия при ОКО:

сверхострая РОТ – ургентная ретрансплантация сердца, при отсутствии эффекта от проводимых мероприятий: инотропная и вазоактивная с механической поддержкой насосной функции трансплантата и пульс-терапией ГКС и (или) цитолитической терапией;

РОТ 1R асимптомная – не требует терапии, проводится оптимизация ИСТ;

РОТ 1R симптомная без нарушения ЦГД – пульс-терапия ГКС и оптимизация ИСТ;

РОТ 1R симптомная с нарушением ЦГД – при исключении других причин расценивается как ОГО: пульс-терапия ГКС с оптимизацией ИСТ; при сохранении нарушения ЦГД или переход РОТ в более тяжелую степень – повторная пульс-терапия ГКС и (или) цитолитическая терапия;

РОТ 2R асимптомная – пульс-терапия ГКС с оптимизацией ИСТ; при переходе РОТ в более тяжелую степень – повторная пульс-терапия ГКС и (или) цитолитическая терапия;

РОТ 2R асимптомная через 1 год после ТС – пульс-терапия ГКС (по медицинским показаниям – дисфункция трансплантата) с оптимизацией ИСТ;

РОТ 2R симптомная – пульс-терапия ГКС с оптимизацией ИСТ; при сохранении РОТ  $\geq$  2R степени – повторная пульс-терапия ГКС и (или) цитолитическая терапия;

РОТ 3R асимптомная – пульс-терапия ГКС с оптимизацией ИСТ; при отсутствии регресса РОТ – повторная пульс-терапия ГКС и (или) цитолитическая терапия;

РОТ 3R симптомная – пульс-терапия ГКС с оптимизацией ИСТ; при отсутствии регресса РОТ – повторная пульс-терапия ГКС и (или) цитолитическая терапия и (или) пульс-терапия метотрексатом;

персистирующая РОТ – цитолитическая терапия поликлональными антителами и (или) пульс-терапия метотрексатом с оптимизацией ИСТ.

46. Медицинская профилактика развития ОГО:

сведение к минимуму сенсбилизации или контакта с аллоантигенами потенциального реципиента донорского сердца;

недопущение неоправданных трансфузий крови, ее компонентов, а при необходимости их проведения использования крови, ее компонентов, обедненных лейкоцитами;

проведение обязательного прямого перекрестного теста с донорскими лимфоцитами непосредственно перед ТС.

47. Терапевтическая тактика ОГО:

плазмаферез или иммуносорбция (особенно в сочетании с нарушением ЦГД): замещение 1–2 объемов циркулирующей плазмы до 1–5 сеансов в неделю в течение 1–4 недель;

пульс-терапия ГКС;

цитолитическая терапия поли- и моноклональными антителами;

введение внутривенного иммуноглобулина (как правило, после сеансов плазмафереза, 1–3 раза в неделю в дозе 100–1000 мг/кг в течение 1–4 недели);

усиление поддерживающей ИСТ;

прием антикоагулянтных лекарственных препаратов.

При отсутствии эффекта от проводимых лечебных мероприятий при ОГО рассматривается вопрос об экстренной ретрансплантации, но прогноз последней неблагоприятен.

48. Факторы риска позднего острого отторжения:

наличие в анамнезе эпизодов острого отторжения;

сенсбилизация к HLA-антигенам;

женский пол;

эпизоды острого отторжения на сроке более 6 месяцев после ТС.

49. К дополнительным факторам риска позднего острого отторжения относятся:

субтерапевтические концентрации иммуносупрессантов в крови (недостаток иммуносупрессии);

низкая комплаентность пациентов;



позднее обращение за медицинской помощью в случае недооценки существующих клинических симптомов отторжения;  
некачественный мониторинг уровня иммуносупрессивных лекарственных препаратов в сыворотке реципиента.

## **ГЛАВА 8**

### **МЕДИЦИНСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ**

50. Источники инфекции после ТС могут быть эндогенными (латентная инфекция реципиента) и экзогенными (внутрибольничная или инфекция донорского органа). Наиболее опасные периоды развития инфекционных осложнений – первые 3 месяца после ТС и острые кризы отторжения и связанное с ними увеличение иммуносупрессии.

51. С целью предотвращения инфекционных осложнений кожи и мягких тканей проводится периоперационная антибиотикопрофилактика:

пациентам без риска инфицирования резистентными возбудителями (у которых в предшествующие 90 дней в анамнезе отсутствует антибиотикотерапия и не было контакта с системой здравоохранения) за 1 час до кожного разреза внутривенно вводится цефтриаксон (порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения (для инъекций), 1000 мг), внутривенно в дозе 2000 мг с последующим его введением каждые 12 часов;

пациентам с минимальным риском присутствия резистентных возбудителей (у которых в предшествующие 90 дней в анамнезе отсутствует антибиотикотерапия, но был контакт с системой здравоохранения без инвазивных процедур) за 1 час до кожного разреза внутривенно вводится эртапенем (лиофилизированный порошок (лиофилизат) для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения (для инфузий), 1000 мг), внутривенно в дозе 1000 мг с последующим его введением каждые 24 часа;

пациентам с риском присутствия резистентных возбудителей (в том числе, синегнойной палочки) (у которых в предшествующие 90 дней в анамнезе была антибиотикотерапия, был контакт с системой здравоохранения в анамнезе (госпитализация, дневной стационар) с выполнением инвазивных процедур), за 1 час до кожного разреза внутривенно назначается цефепим (порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения (для инъекций), 1000 мг), внутривенно в дозе 2000 мг с последующим его введением каждые 12 часов;

пациентам с тяжелой сопутствующей патологией (в том числе хроническая обструктивная болезнь легких, СД), антибиотикотерапией в анамнезе в предшествующие 90 дней, текущей длительной госпитализацией и (или) инфекцией, возникшей после инвазивных процедур в стационаре, по решению врачебного консилиума с участием врача-клинического фармаколога назначаются антибактериальные лекарственные препараты согласно локальному микробиологическому мониторингу;

пациентам, инфицированным MRSA-штаммами, дополнительно при сохраненной функции почек за 1 час до кожного разреза внутривенно назначается ванкомицин (порошок для приготовления раствора для инфузий, 1000 мг), внутривенно по 1000 мг каждые 12 часов, при нарушенной функции почек – тейкопланин (порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, 400 мг), внутривенно из расчета 6 мг/кг каждые 12 часов для первых 48 часов с последующей коррекцией дозы в зависимости от клиренса креатинина. При клиренсе креатинина 40–60 мл/мин. поддерживающая доза уменьшается в два раза, при клиренсе креатинина менее 40 мл/мин. – в три раза.

52. С целью предотвращения развития резистентности, нежелательных реакций и взаимодействий лекарственных препаратов, в кратчайшие сроки отменяются антибактериальные лекарственные препараты в послеоперационном периоде.

Критерии отмены антибиотика (далее – АБ) в раннем послеоперационном периоде:  
температура тела меньше 37,0 °С;  
отсутствие клинически значимых результатов бактериологических посевов, выполненных интраоперационно и в раннем послеоперационном периоде;  
отсутствие клинико-лабораторных и инструментальных данных в пользу генерализации инфекции.

53. Антибиотикопрофилактика бактериальных осложнений перед выполнением биопсии миокарда и во время проведения пульс-терапии и цитолитической терапии в раннем и отдаленном периоде после ТС осуществляется по схемам антибиотикопрофилактики бактериальных осложнений согласно приложению 5.

54. В послеоперационном периоде антибактериальная терапия не проводится без клинико-лабораторных признаков бактериальной инфекции. Наличие дренажей, центрального венозного катетера, эндотрахеальной трубки, трахеостомической канюли, мочевого катетера, электродов электрокардиостимулятора, а также случаи выделения патогенных или условно-патогенных микроорганизмов из вышеназванных инвазивных устройств без признаков инфекционного процесса не являются медицинским показанием для проведения антимикробной терапии. Поэтому перед назначением антимикробного лекарственного препарата врач-специалист оценивает вероятность инфекционной этиологии симптомов, объединяет их в синдром, устанавливает диагноз инфекции.

При наличии инфекционных осложнений до первого введения антимикробного лекарственного препарата производится забор биоматериала для бактериологического исследования. Обязательным является исследование биоматериалов из двух локусов: кровь из периферической вены и биоматериала из очага инфекции. В случае если очевидных или потенциальных очагов инфекции несколько, забор биоматериала осуществляется из всех предполагаемых локусов.

Взятие крови для микробиологического исследования осуществляется трехкратно из разных периферических вен с интервалом в 20–30 минут. Для забора крови не используются периферические и центральные венозные катетеры (кроме случаев дифференциальной диагностики катетер-ассоциированной инфекции, в таких случаях кровь берется одновременно из катетера и периферической вены). Если у пациента имеет место тяжелая инфекция, а для получения биоматериала из инфекционного очага требуется время (бронхоскопия, хирургическое вмешательство, инвазивная манипуляция), то антимикробный лекарственный препарат назначается сразу после забора крови на стерильность, а биоматериал из инфекционного локуса забирается при первой возможности.

55. Выбор антимикробного лекарственного препарата проводится с учетом наиболее вероятных возбудителей инфекции и их чувствительности с учетом локального микробиологического мониторинга в организации здравоохранения. При эмпирическом назначении АБ сохраняется вероятность избыточности или неэффективности, поэтому период ее проведения должен быть максимально коротким. После получения результатов бактериологических исследований оценивается возможность и целесообразность коррекции терапии.

Адекватная эмпирическая антимикробная терапия предполагает эффективное действие в отношении всех этиологически значимых возбудителей инфекции данной локализации в достаточной дозе с учетом риска инфицирования полирезистентными возбудителями и должна быть основана на данных локального микробиологического мониторинга.

Факторы риска инфекций, вызванных энтеробактериями, продуцентами бета-лактамаз расширенного спектра:

госпитализация в течение предшествующих 3 месяцев или текущая;  
прием АБ (цефалоспорины III–IV поколения, фторхинолоны) в течение предшествующих трех месяцев;  
гемодиализ;  
СД;

поездка за границу в течение последних 6 недель в регион с высоким уровнем антибиотикорезистентности (Индия, Китай, Греция, Италия, Испания, Африка).

Факторы риска инфекций, вызванных MRSA:

высокая распространенность MRSA в отделении организации здравоохранения, в котором находится пациент;

предшествующая (в течение 3 месяцев) госпитализация с выполнением хирургических и инвазивных процедур (особенно с имплантацией внутрисердечных устройств);

терапия АБ широкого спектра (фторхинолоны, цефалоспорины III-IV поколения);

наличие внутрисосудистого катетера;

назальное носительство MRSA;

наличие трофических язв или пролежней.

Факторы риска инфекций, вызванных полирезистентной синегнойной палочкой (*Pseudomonas aeruginosa*):

длительное нахождение в отделении анестезиологии и реанимации организации здравоохранения;

искусственная вентиляция легких больше 4-х суток;

стернотомия;

наличие бронхоэктазов;

наличие уретрального катетера.

Факторы риска инфекций, вызванных карбапенемрезистентными энтеробактериями:

предшествующая терапия карбапенемами;

высокая распространенность карбапенемрезистентных энтеробактерий в отделении организации здравоохранения, в котором находится пациент;

колонизация кишечника пациента карбапенемрезистентными энтеробактериями.

56. При выборе схемы терапии врач-специалист руководствуется медицинскими показаниями, способом применения и дозами, указанными в инструкции по медицинскому применению (листочке-вкладыше).

Схемы антимикробной терапии инфекций, вызванных грамположительными штаммами микроорганизмов, обладающих множественной устойчивостью к АБ, установлены согласно приложению 6.

57. Схемы антимикробной терапии инфекций, вызванных грамотрицательными штаммами микроорганизмов, обладающих множественной устойчивостью к АБ, установлены согласно приложению 7.

58. Выбор пути введения АБ определяется тяжестью состояния пациента, а также параметрами фармакокинетики и фармакодинамики лекарственного препарата. У пациентов в удовлетворительном и среднетяжелом состоянии предпочтителен пероральный прием лекарственного препарата. При тяжелом течении заболевания пациенты получают антимикробные лекарственные препараты внутривенно.

59. Оценка эффективности антимикробного лекарственного препарата проводится ежедневно. На основании динамики клинических и лабораторных показателей, маркеров бактериального воспаления (СРБ, прокальцитонин), выраженности органной недостаточности (шкала SOFA) решается вопрос о продолжении, усилении и окончании проводимой терапии.

60. При отсутствии эффекта исключается наличие недренированных или несанированных очагов инфекции (абсцесс, несостоятельность анастомоза, раневая инфекция и иные), проводится поиск новых очагов, оценивается вероятность неинфекционного генеза сохраняющихся симптомов, рассматривается вопрос о наличии небактериальной инфекции (системный микоз, вирусная инфекция). Коррекция эмпирического режима антибактериальной терапии проводится через 48–72 часа после начала лечения при отсутствии клинического улучшения и (или) выделения резистентного к проводимой терапии возбудителя. Исключение составляют случаи стремительного ухудшения состояния пациента или получение результатов микробиологического исследования, требующие коррекции антибактериальной терапии.

61. Длительность эффективной антимикробной терапии составляет не больше 7 суток, этого времени достаточно для уменьшения микробной массы ниже критического уровня. Исключения составляют бактериальный эндокардит, туберкулез, гнойный менингит, инфекции, вызванные неферментирующими полирезистентными грамотрицательными микроорганизмами, бактериемия, вызванная *Staphylococcus aureus*, кандидемия и инвазивный кандидоз.

62. Условия отмены АБ:

клинические признаки эффективности терапии;  
уменьшение проявлений синдрома системной воспалительной реакции;  
адекватная хирургическая санация очага инфекции;  
снижение уровня прокальцитонина до 90 % от исходного уровня или нормальных значений.

63. Пациенты, получающие ИСТ, являются группой повышенного риска по развитию инвазивных кандидозов.

Диагностика инвазивного кандидоза основана на выделении грибов рода кандиды (*Candida spp.*) из крови и других стерильных в норме локусов (цереброспинальная жидкость, биоптат и иные). Используется нестандартный метод диагностики инвазивного кандидоза – увеличивается объем крови для посева  $\geq 40$  мл в сутки для взрослого пациента. При выделении возбудителя инвазивного кандидоза определяется его вид и чувствительность *in vitro* стандартным методом.

Медицинским показанием для эмпирической терапии инвазивного кандидоза является лихорадка неясной этиологии продолжительностью более 4–6 суток, резистентная к адекватной терапии антибактериальными лекарственными препаратами широкого спектра действия в сочетании с наличием двух и более факторов риска (применение антибактериальных лекарственных средств, наличие центрального венозного катетера, хирургическое вмешательство на органах брюшной полости, полное парентеральное питание, применение ГКС или ИСТ). Лекарственные препараты выбора для эмпирической терапии: анидулафунгин (лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 100 мг), внутривенно первое введение 200 мг, затем по 100 мг каждые 24 часа, каспофунгин (порошок лиофилизированный (лиофилизат) для приготовления раствора для инфузий, 50 мг и 70 мг), внутривенно в первые сутки по 70 мг, затем по 50 мг каждые 24 часа, микафунгин (лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 100 мг), внутривенно по 100 мг каждые 24 часа, кроме менингита и эндофтальмита. При назначении эмпирической терапии инвазивного кандидоза заменяется центральный венозный катетер (не по проводнику), а также осуществляется посев крови ( $\geq 40$  мл в сутки для взрослого пациента), материал из возможных локусов инвазивного кандидоза и дистальный фрагмент центрального венозного катетера.

При выделении *Candida spp.* из стерильных в норме локусов (кровь, спинномозговая жидкость и иные) в течение 24 часов назначается противогрибковый лекарственный препарат и заменяется центральный венозный катетер (не по проводнику).

Анидулафунгин, каспофунгин и микафунгин являются лекарственными препаратами выбора для терапии всех вариантов инвазивного кандидоза, кроме менингита и эндофтальмита.

Триазольные лекарственные препараты (вориконазол, флуконазол) назначаются в случае выделения чувствительного к лекарственному препарату возбудителя при стабильном состоянии пациента, для лечения кандидозного менингита и эндофтальмита, для деэскалационной терапии после стабилизации пациента на фоне применения эхинокандина.

При неэффективности, токсичности или недоступности эхинокандинов применяется липосомальный амфотерицин В и липидный комплекс амфотерицина В. Амфотерицин В, позаконазол и итраконазол не рекомендованы для лечения инвазивного кандидоза.

Схемы лекарственной терапии инвазивных кандидозов и кандидемии установлены согласно приложению 8.

64. Пациенты после ТС являются группой повышенного риска по развитию аспергиллеза.

С целью медицинской профилактики и раннего выявления заболевания непосредственно перед ТС, затем один раз в неделю в течение первого месяца после ТС, далее один раз в месяц в течение первых 6 месяцев после ТС проводится определение антигена галактоманна. При повышении уровня антигена галактоманна без клинических признаков с целью медицинской профилактики заболевания ингаляционно назначается амфотерицин В по 6 мг каждые 8 часов.

Лечение инвазивного аспергиллеза: внутривенно или внутрь вориконазол в первый день по 6 мг/кг каждые 12 часов, затем по 4 мг/кг каждые 12 часов или каспофунгин внутривенно в первые сутки 70 мг, затем по 50 мг каждые 24 часа. Лекарственный препарат второй линии: липосомальный амфотерицин В внутривенно 3–5 мг/кг/сутки.

65. Медицинская профилактика ЦМВ проводится после установления серологического статуса согласно принадлежности донора и реципиента к группе риска:

- «Донор–/Реципиент–» – группа низкого риска;
- «Донор–/Реципиент+» – группа умеренного риска;
- «Донор+/Реципиент+» – группа высокого риска;
- «Донор+/Реципиент–» – группа очень высокого риска.

Схема медицинской профилактики ЦМВ в зависимости от группы риска установлена согласно приложению 9.

В случае отсутствия информации о ЦМВ-статусе донора реципиенту проводится медицинская профилактика валганцикловиром: если он серопозитивный – 1 месяц, если серонегативный – пациент относится к группе высокого риска развития ЦМВ, и проводится медицинская профилактика в течение 3 месяцев.

При назначении ганцикловира внутривенно ежедневно или через сутки контролируется уровень лейкоцитов и тромбоцитов. При снижении их числа более чем на 50 % по сравнению с исходным или при абсолютном числе лейкоцитов  $\leq 0,5 \times 10^9/\text{л}$  или тромбоцитов  $\leq 25 \times 10^9/\text{л}$  отменяется лекарственный препарат. Индуцированная ганцикловиром нейтропения, как правило, носит обратимый характер в течение 5–7 суток. После нормализации лабораторных показателей терапия возобновляется и при необходимости корректируются дозы.

66. Медицинская профилактика оппортунистических инфекций, вызванных *Pneumocystis jirovecii* (прежде всего, *Pneumocystis carinii*) и *Toxoplasma gondii*, в раннем послеоперационном периоде проводится сульфаметоксазол/триметопримом (таблетки по 400 мг сульфаметоксазола и 80 мг триметоприма) 480 мг каждые 12 часов до 3-х месяцев с учетом серологического статуса донора и реципиента.

67. Медицинская профилактика инфекционного эндокардита ввиду высокого риска его развития у пациентов после ТС включает профилактическое назначение антибактериальной терапии при всех стоматологических манипуляциях:

при отсутствии аллергии на  $\beta$ -лактамы назначается амоксициллин (таблетки, покрытые оболочкой, по 1000 мг), внутрь 2000 мг за 30–60 мин. до хирургического вмешательства или цефалексин (капсулы по 500 мг), внутрь 2000 мг за 30–60 мин. до хирургического вмешательства или цефазолин (порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, 1000 мг), внутривенно 1000 мг за 30–60 мин. до хирургического вмешательства или цефтриаксон (порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, 1000 мг), внутривенно 1000 мг за 30–60 мин. до хирургического вмешательства;

при аллергии на  $\beta$ -лактамы назначается клиндамицин (капсулы по 300 мг), внутрь 600 мг за 30–60 мин. до хирургического вмешательства.

## ГЛАВА 9

### ДИАГНОСТИКА И МЕДИЦИНСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ ОТДАЛЕННОГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА

68. Основные причины смерти после ТС:  
острая РОТ;

СН;  
БКАПС;  
инфекции;  
почечная недостаточность;  
онкологические заболевания.

РОТ и инфекции являются ведущими причинами смерти в течение первых трех лет после ТС, онкологические заболевания и БКАПС – в последующем периоде.

69. Факторы риска нежелательных событий в течение первого года после ТС включают дотрансплантационные факторы, периоперационные факторы, факторы риска, связанные с особенностями донора, и факторы послеоперационного периода.

Наиболее значимыми факторами риска нежелательных событий в течение первого года после ТС являются наличие сопутствующих заболеваний у реципиента в дотрансплантационном периоде (почечная недостаточность, периферический атеросклероз), возраст донора и реципиента, наличие гипертрофии миокарда левого желудочка или атеросклероза коронарных артерий донорского сердца, длительность ишемии сердечного трансплантата, повторная ТС, необходимость в механической поддержке кровообращения в периоперационном периоде, индекс массы тела реципиента, наличие почечно-печеночной недостаточности, легочной гипертензии и инфекций.

70. Факторы риска нежелательных событий в течение 5 лет после ТС, помимо указанных в пункте 69 настоящего клинического протокола, включают количество ТС, выполняемых трансплантологическим центром, развитие посттрансплантационного СД, наличие беременностей в анамнезе, несовместимость трансплантата по HLA антигенам и группе крови.

71. Одним из наиболее важных модифицируемых факторов риска нежелательных событий у реципиентов сердца является адекватность ИСТ. Необходим четкий мониторинг эффективности и безопасности ИСТ. При развитии специфических побочных действий целесообразно производить снижение дозы (замену) лекарственных препаратов при поддержании адекватного уровня иммуносупрессии.

72. Медицинская профилактика БКАПС или васкулопатий трансплантата включает:

72.1. строгий контроль факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (АГ, СД, гиперлипидемия, курение, нарушение жирового обмена), а также медицинскую профилактику ЦМВ;

72.2. ангиографическое исследование коронарных артерий. Первое коронароангиографическое исследование проводится в течение 1–2 месяцев после ТС с целью выявления возможных патологических изменений в донорском сердце, что особенно важно, если возраст донора старше 35 лет. В дальнейшем повторные коронароангиографические исследования проводятся с частотой 1–2 раза в год. При отсутствии прогрессирования изменений в коронарных артериях трансплантата в течение 5 лет после хирургического вмешательства, особенно у пациентов с почечной недостаточностью, повторные коронароангиографические исследования можно выполнять реже;

72.3. классификацию васкулопатии сердечного трансплантата (ISHLT, 2010):

ISHLT CAV 0 – незначимая: ангиографических изменений не выявлено;

ISHLT CAV 1 – легкая: стеноз ствола левой коронарной артерии (далее – ЛКА) <50 %, основных ветвей <70 % или любой ветви <70 %, включая диффузное сужение, без дисфункции трансплантата;

ISHLT CAV 2 – умеренная: стеноз ствола ЛКА >50 %, основных ветвей >70 % или любой ветви второго порядка >70 % без дисфункции трансплантата;

ISHLT CAV 3 – выраженная: стеноз ствола ЛКА >50 %, двух и более основных ветвей >70 % или любой ветви второго порядка >70 % во всех трех основных бассейнах, или ISHLT CAV 1, или ISHLT CAV 2 в сочетании с дисфункцией трансплантата, определяемая как фракция выброса левого желудочка <45 %, обычно в сочетании с нарушением его локальной сократимости, или признаки значимой рестриктивной диастолической дисфункции;

72.4. дополнительное внутрисосудистое ультразвуковое исследование коронарных артерий. Выявление увеличения толщины интимы коронарных артерий  $>0,5$  мм в течение 1-го года после ТС свидетельствует о высоком риске смерти или развитии гемодинамически значимых сужений просвета артерий трансплантата в течение следующих 5 лет;

72.5. измерение резерва коронарного кровотока и эндотелий-зависимой вазодилатации. Снижение резерва коронарного кровотока является предиктором развития васкулопатии трансплантата и нарушения сократительной функции желудочков трансплантата в течение последующих 2 лет;

72.6. неинвазивную диагностику васкулопатии трансплантата: радиоизотопные методы оценки перфузии миокарда, стресс-эхокардиографическое исследование с добутамином и тканевое доплеровское исследование сократительной функции миокарда.

73. Диагностика и лечение почечной дисфункции после ТС включает:

73.1. оценку факторов риска развития почечной недостаточности после ТС: наличие артериальной гипертензии; атеросклероза коронарных и (или) периферических артерий; СД; возраст старше 60 лет; женский пол; назначение высоких доз ингибиторов кальциневрина; сниженная функция почек у реципиента до хирургического вмешательства ТС;

73.2. оценку выделительной функции почек по величине показателя СКФ. Оценка СКФ выполняется пациентам после ТС не реже 1 раза в 6 мес.

Снижение выделительной функции почек характеризуется значениями показателя СКФ ниже  $30$  мл/мин./ $1,73$  м<sup>2</sup> и спустя 5 лет после ТС выявляется примерно у 10 % пациентов, сопровождаясь четырехкратным повышением риска смерти.

Ухудшение выделительной функции почек, характеризующееся снижением величины показателя СКФ на 30–50 %, развивается спустя первые 6 месяцев после ТС. Затем значение показателя СКФ стабилизируется или снижается более медленно;

73.3. снижение дозы ингибиторов кальциневрина до минимального уровня, необходимого для поддержания адекватной иммуносупрессии;

73.4. трансплантацию почки, после которой отдаленный прогноз существенно лучше, чем на фоне гемодиализа.

74. Диагностика и лечение АГ включает:

74.1. оценку факторов риска развития АГ после ТС:

прием ингибиторов кальциневрина (прием циклоспорина А в большей степени связан с развитием АГ, чем такролимуса);

прием ГКС;

нарушение барорефлексов (повышение активности) аорты и периферических артерий;

прогрессирование ригидности аорты и периферических артерий;

74.2. назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, при их непереносимости – блокаторов рецепторов к ангиотензину и антагонистов кальция. Комбинированная гипотензивная терапия предпочтительна ввиду использования более низких доз гипотензивных лекарственных препаратов, позволяющих минимизировать дозозависимые побочные реакции.

75. Диагностика и медицинская профилактика злокачественных новообразований включает:

75.1. оценку факторов риска развития новообразований в течение 5 лет после ТС: длительность периода времени, прошедшего после ТС; мужской пол; возраст реципиента старше 60 лет; длительная иммуносупрессия;

75.2. скрининговые методы диагностики злокачественных новообразований:

оценка изменений кожных покровов при каждом визите к врачу-специалисту;

пальпация лимфатических узлов при каждом визите к врачу-специалисту;

рентгенография органов грудной полости каждые 6 месяцев;

УЗИ органов брюшной полости каждые 12 месяцев;

гинекологический осмотр и маммография (женщинам старше 40 лет) каждые 12 месяцев;

урологический осмотр и исследование простатоспецифического антигена каждые 12 месяцев;

исследование крови на наличие ВЭБ-инфекции;

75.3. основные меры медицинской профилактики развития злокачественных новообразований:

индивидуализация и минимизация ИСТ;

минимизация инсоляции;

применение солнцезащитных средств;

использование методов самодиагностики новообразований.

76. Медицинская профилактика дислипидемии включает:

76.1. оценку факторов риска: прием кортикостероидов и ингибиторов кальциневрина (циклоспорина);

76.2. раннее назначение статинов (с 1–2 недели после ТС):

учитывая их фармакологическое взаимодействие с ингибиторами кальциневрина и имеющийся риск побочных эффектов, стартовые дозы статинов должны быть меньше, чем те, которые рекомендованы при гиперлипидемии в общей популяции пациентов;

правастатин (таблетки по 10 мг, 20 мг, 40 мг) 20–40 мг, симвастатин (таблетки по 10 мг, 20 мг, 40 мг) 10–20 мг, аторвастатин (таблетки по 10 мг, 20 мг, 40 мг) 10–20 мг, флувастатин (таблетки по 40 мг, 80 мг) 40–80 мг, ловастатин (таблетки по 20 мг, 40 мг) 20 мг, розувастатин (таблетки по 5 мг, 10 мг, 20 мг) 5–20 мг.

77. Диагностика и лечение СД включает:

77.1. оценку факторов риска:

«дотрансплантационных»: наследственная предрасположенность к СД, нарушенная толерантность к глюкозе, нарушение жирового обмена и метаболический синдром;

«посттрансплантационных»: ИСТ кортикостероидами и ингибиторами кальциневрина (на фоне приема такролимуса СД может развиваться чаще, чем на фоне приема циклоспорина А);

77.2. скрининговые исследования для выявления СД и его осложнений. Периодичность этих исследований определяется индивидуальными факторами риска пациента и особенностями ИСТ, но не реже одного раза в год;

77.3. медикаментозную терапию. Она проводится совместно с врачом-эндокринологом в соответствии с клиническими протоколами диагностики и лечения, утвержденными Министерством здравоохранения.

78. Диагностика, лечение и медицинская профилактика остеопороза включает:

78.1. оценку факторов риска развития остеопороза у пациентов с СН: кахексия, связанная с ХСН; сниженная подвижность и физическая активность; низкие уровни витамина Д в плазме крови; длительное назначение гепарина; длительный прием диуретиков; почечная недостаточность; вторичный гиперпаратиреоз;

78.2. проведение рентгеновского исследования позвоночника и денситометрического исследования поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости. Денситометрия минеральной плотности костной ткани показана всем реципиентам донорского сердца через год после ТС. Дальнейшее ежегодное обследование с оценкой минеральной плотности костной ткани показано пациентам, получающим ГКС, имеющим признаки остеопороза и принимающим бисфосфанаты. В дальнейшем денситометрическое исследование повторяется через каждые два–три года;

78.3. лечение остеопороза. Начинается до ТС. Лекарственными препаратами первой линии для лечения постменопаузального остеопороза, остеопороза у мужчин, остеопороза, развившегося на фоне приема кортикостероидов, являются бисфосфанаты. Бисфосфанаты в комбинации с лекарственными препаратами кальция и витамина Д предотвращают потерю костной ткани и снижают риск развития переломов у пациентов до и после ТС;

78.4. медицинскую профилактику остеопороза после ТС. В течение года показан профилактический прием бисфосфанатов на протяжении минимум первого года после ТС.



Если через год после ТС кортикостероиды отменены, минеральная плотность костной ткани в пределах нормальных значений (значение показателя  $T > 1,5$ ), лекарственные препараты бисфосфанатов могут быть отменены. Длительность непрерывного приема лекарственных препаратов бисфосфанатов не должна превышать 5 лет;

78.5. медицинскую профилактику остеопороза до и после ТС. Проводится адекватным количеством кальция (1000–1500 мг/сут. в зависимости от возраста и наличия менопаузы) и витамином Д (400–2000 МЕ/сут. для поддержания концентрации витамина Д в крови выше 30 нг/мл).

79. У пациентов, перенесших ТС, самыми частыми неврологическими осложнениями являются инфаркт головного мозга, преходящие судорожные пароксизмы, развитие энцефалопатии, инфекции центральной нервной системы, периферические нейропатии.

Головные боли, тремор, нарушения сна являются частыми побочными действиями ингибиторов кальциневрина. Побочные действия ингибиторов кальциневрина зависят от дозы и уменьшаются при снижении дозы лекарственного препарата.

Эпилептические припадки могут развиваться в периоперационном периоде вследствие локального ишемического повреждения головного мозга во время хирургического вмешательства, токсического побочного действия ингибиторов кальциневрина, метаболических нарушений или инфекционных осложнений.

Длительное назначение противосудорожной терапии используется редко. При наличии медицинских показаний к противосудорожной терапии, следует учитывать, что определенные противосудорожные лекарственные препараты (производные вальпроевой кислоты, карбамазепин) способны изменять метаболизм ингибиторов кальциневрина, что требует постоянного мониторинга их дозы и ее коррекции. При сохранении эпизодов эпилептических припадков и (или) обмороков на фоне уменьшения доз ингибиторов кальциневрина, они могут быть заменены на ингибиторы сигнала пролиферации.

Ингибиторы кальциневрина могут вызывать «синдром задней обратимой энцефалопатии», который проявляется головными болями, нарушениями зрения и обмороками и характеризуется появлением очаговых повреждений в кортикальном и субкортикальном слое головного мозга, выявляемых при помощи МРТ. Уменьшение дозы или отмена ингибиторов кальциневрина (или их замена на ингибиторы сигнала пролиферации) в большинстве случаев сопровождается купированием этого синдрома.

Заболевания периферической нервной системы могут развиваться как в раннем, так и в позднем периоде после ТС. Часто встречается компрессионно-ишемические мононейропатии различной локализации (малоберцовый и локтевой нерв), брахиальная плексопатия. Полинейропатия различной модальности (сенсорная, арефлекторная) может возникать у пациентов на фоне приема ИСТ, особенно при сопутствующем СД, почечной недостаточности.

80. Диагностика и лечение психических расстройств включает:

80.1. оценку факторов риска развития психических расстройств после ТС: наличие тревожно-депрессивных расстройств до ТС; недостаточная социальная поддержка; чрезмерно оптимистичные предоперационные ожидания; значительные изменения в семье и социальном окружении после ТС;

80.2. лечение депрессии и тревоги у пациентов после ТС.

Лекарственными препаратами первой линии являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (далее – СИОЗС): циталопрам (таблетки по 10 мг, 20 мг, 40 мг); эсциталопрам (таблетки по 10 мг); сертралин (таблетки по 50 мг); флувоксамин (таблетки по 50 мг, 100 мг), а также вортиоксетин (бринтелликс) (таблетки по 10 мг).

Бупропион из группы атипичных антидепрессантов не влияет на обратный захват серотонина и является альтернативой для пациентов с ТС, которые не переносят СИОЗС.

Трициклических антидепрессантов следует избегать у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями из-за токсических эффектов (нарушение проводимости, удлинение интервала QT, ортостатическая гипотензия, фибрилляция предсердий);

80.3. использование межличностной, когнитивно-поведенческой психотерапии, обучение методам снижения стресса, основанным на осознанности, методам саморегуляции.

81. Наиболее частыми медицинскими показаниями для ретрансплантации сердца являются: васкулопатия сердечного трансплантата; первичная дисфункция трансплантата; острая РОТ.

Тактика ведения пациентов после ретрансплантации сердца аналогична тактике ведения пациентов с первичной ТС.

## **ГЛАВА 10**

### **МЕДИЦИНСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ В ОТДАЛЕННОМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ**

82. Все пациенты после ТС пожизненно стоят на учете и наблюдаются в РНПЦ «Кардиология».

Постановка на учет в РНПЦ «Кардиология» не исключает необходимости медицинского наблюдения пациента по месту жительства (месту пребывания). Врачи-специалисты, наблюдающие пациента по месту жительства (месту пребывания), располагают информацией о необходимых плановых консультациях и госпитализациях в РНПЦ «Кардиология».

Реципиенты донорского сердца нуждаются в регулярных плановых обследованиях, которые включают обследования по месту жительства (месту пребывания) в амбулаторных условиях или в РНПЦ «Кардиология» и плановые обследования в стационарных условиях.

Частота повторных плановых визитов зависит от особенностей послеоперационного периода и количества времени, прошедшего после хирургического вмешательства.

При неосложненном течении послеоперационного периода повторные посещения врача-кардиолога в РНПЦ «Кардиология» выполняются через каждые 3–4 недели в течение первых 3-х месяцев, затем каждые 4–6 недель до 6 месяцев и в последующем через 6–8 недель в течение 1-го года после ТС. При неосложненном стабильном течении и в группе с низким риском развития РОТ – каждые 3–4 месяца в отдаленном периоде после ТС.

Повторные консультации и обследования могут проводиться чаще в случае развития осложнений или при наличии особенностей клинического или психосоциального статуса пациента.

Кратность основных лабораторно-инструментальных методов обследований и консультаций врачей-специалистов, проводимых в амбулаторных и стационарных условиях, у пациентов после ТС:

рентгенография и (или) КТ органов грудной клетки – через 1–3 месяца после хирургического вмешательства, затем 1 раз в год после ТС постоянно;

ЭКГ – каждые 2 недели первые 3 месяца, затем 1 раз в месяц до 1 года, затем 1 раз в 3 месяца постоянно;

УЗИ плевральных полостей и полости перикарда – каждые 2 недели первые 2–3 месяца (по медицинским показаниям);

ЭхоКГ (полный протокол) – через 3 и 12 месяцев после ТС, затем 1 раз в год в РНПЦ «Кардиология»;

суточное мониторирование ЭКГ – через 2–3 месяца после хирургического вмешательства, затем 1 раз в 6 месяцев после ТС постоянно;

УЗИ органов брюшной полости, почек и щитовидной железы – 1 раз в год постоянно;

УЗИ молочных желез и (или) маммография и консультация гинеколога (у женщин) – 1 раз в год постоянно;

УЗИ предстательной железы и консультация уролога (у мужчин) – 1 раз в год постоянно;

фиброгастродуоденоскопия (при наличии клинических проявлений поражения желудочно-кишечного тракта) – 1 раз в год постоянно;

колоноскопия (по медицинским показаниям) – 1 раз в год постоянно;

УЗИ брахиоцефальных артерий – 1 раз в год постоянно;

УЗИ артерий и вен нижних конечностей – 1 раз в год (по медицинским показаниям);

расчет СКФ по креатинину – 1 раз в 3 месяца постоянно;  
определение уровня иммуносупрессантов в крови (циклоsporин, такролимус, эверолимус) – первые 3–4 недели после выписки – 1 раз в неделю, затем 1 раз в 2 недели в течение первых 3-х месяцев, далее 1 раз в месяц до 12 месяцев; при стабильной целевой концентрации – каждые 3–4 месяца в отдаленном посттрансплантационном периоде постоянно;

общий анализ крови – в течение 2-х месяцев после выписки 1 раз в 2 недели, 1-й год после ТС – 1 раз в месяц, далее – 1 раз в 3 месяца постоянно;

общий анализ мочи – в течение 2-х месяцев после выписки 1 раз в 2 недели, 1-й год после ТС – 1 раз в месяц, далее – 1 раз в 3 месяца постоянно;

биохимическое исследование крови: определение концентрации натрия, калия, хлора, кальция, глюкозы, мочевины, креатинина, общего белка, альбумина (по медицинским показаниям), общего билирубина, прямого билирубина, ГГТП, щелочной фосфатазы, амилазы, мочевой кислоты, ЛДГ, АсАТ, АлАТ, цистатина С и NGAL (по медицинским показаниям), NT-проBNP (по медицинским показаниям), уровня сывороточного железа, ферритина, общей креатинкиназы, креатинкиназы-МВ, миоглобина, высокочувствительного тропонина Т (по медицинским показаниям) и маркеров воспаления (СРБ, прокальцитонин, пресепсин (по медицинским показаниям) – первые 3–4 недели после выписки 1 раз в неделю, затем 1 раз в 2 недели в течение первых 3-х месяцев, далее 1 раз в месяц до 12 месяцев. После года с момента ТС – 1 раз в 3 месяца постоянно;

липидный спектр крови: общий холестерин, ХЛВП, ХЛНП, триглицериды, коэффициент атерогенности – 1 раз в 3 месяца постоянно;

гормоны щитовидной железы: ТТГ, свободный Т4, антитела к ТПО – 1 раз в год. У пациентов, принимающих заместительную терапию, при гипотиреозе – 1 раз в 6 месяцев постоянно;

суточный профиль глюкозы крови и гликированный гемоглобин – 1 раз в неделю на период приема ГКС и снижения их дозы до минимальной поддерживающей или полной их отмены, затем контроль гликемического профиля и уровня гликированного гемоглобина через 3 месяца после отмены ГКС для уточнения наличия СД. При подтверждении диагноза СД – 1 раз в 6 месяцев, а при его исключении – 1 раз в год постоянно;

велозргометрическая проба и (или) спировелозргометрия и (или) тредмил-тест – через 1–2 месяца и в 12 месяцев после ТС, затем 2 раза в год для индивидуального подбора режима физических нагрузок, оценки эффективности медицинской реабилитации, объективизации физической работоспособности и трудового прогноза или по медицинским показаниям (диагностика БКАПС);

проведение ЭМБ с частотой, установленной согласно приложению 10. Кратность проведения ЭМБ может быть реже при условии отсутствия эпизодов РОТ, удовлетворительных ЭхоКГ параметров функции трансплантата, длительном стабильном поддержании целевого уровня иммуносупрессии, комплаентности пациента и регулируется врачом-кардиологом РНПЦ «Кардиология»;

МРТ сердечного трансплантата (по медицинским показаниям – для исключения РОТ при наличии клинических симптомов и ЭхоКГ признаков отторжения). При выявлении МРТ-критериев РОТ показано незамедлительное внеочередное выполнение ЭМБ;

КТ коронарных артерий и (или) коронароангиография с внутрисосудистым УЗИ коронарных артерий – исходно через 1–3 месяца после ТС для исключения коронарной патологии донорского сердца, затем при низком риске развития васкулопатии трансплантата – 1 раз в 1–2 года, при высоком риске развития васкулопатии трансплантата (СД, атеросклеротические изменения в коронарных артериях донорского сердца, реакции отторжения в анамнезе, дислипидемия на фоне адекватного медикаментозного лечения статинами) – 1 раз в год постоянно. При наличии признаков БКАПС по данным КТ-ангиографии коронарных артерий показано внеочередное выполнение коронароангиографии;

бактериологическое исследование биологических сред организма – в течение первого месяца кровь – 1 раз в неделю (при отсутствии признаков генерализованной

инфекции, по медицинским показаниям – чаще с забором для микологического исследования), моча – 1 раз в неделю, бронхоальвеолярный лаваж – каждый раз во время проведения бронхоскопии, дренажи, центральные венозные катетеры, другие девайсы – каждый раз после удаления, раны – при наличии признаков инфицирования. Бактериологическое исследование через 1 месяц после ТС – каждые 3 месяца до 1 года, затем 1 раз в 6 месяцев (по медицинским показаниям);

частота проведения серологических и вирусологических исследований после ТС установлена согласно приложению 11.

83. Госпитализация в отдаленном периоде после ТС проводится планово и по экстренным медицинским показаниям.

Основными задачами регулярной плановой госпитализации пациентов после ТС являются выявление признаков отторжения трансплантата, возможных нежелательных осложнений и проведение скрининга злокачественных новообразований. Плановая госпитализация должна быть не реже 1 раз в год.

Медицинские показания для экстренной госпитализации:

клинические и ЭхоКГ-признаки отторжения сердечного трансплантата и дисфункции трансплантата;

признаки острой или хронической ишемии сердечного трансплантата;

развитие артериальной гипотонии или снижение уровней систолического АД более чем на 20 мм.рт.ст. по сравнению с прежними уровнями;

подъем температуры до 38 °С в течение нескольких суток;

немотивированное снижение веса более чем на 1,0 кг в неделю или на 2–2,5 кг в течение неопределенного периода времени;

возникновение необходимости в выполнении любых хирургических и интервенционных вмешательствах;

жалобы на одышку и боли в грудной клетке вне зависимости от условий возникновения и купирования;

снижение показателя объема форсированного выдоха за 1 сек. более чем на 10 %;

длительно сохраняющиеся «неспецифические» симптомы, связанные с органами пищеварения: боли в животе, тошнота, рвота, диарея;

клинические признаки нарушения мозгового кровообращения, обморока или изменения когнитивного статуса.

Приложение 1  
к клиническому протоколу  
«Трансплантация сердца  
(взрослое население)»

### Алгоритм назначения поддерживающей ИСТ на основе циклоспорина

№ п/п	Период	Иммуносупрессивный лекарственный препарат		
		Циклоспорин	Микофенолата мофетил	Преднизолон
		раствор для приема внутрь, 100 мг/мл; капсулы 25 мг, 50 мг, 100 мг	капсулы 250 мг; таблетки, покрытые оболочкой, 500 мг	таблетки 5 мг
1	0–1 месяц	Подбор дозы начинается с 50 мг каждые 12 часов с медленным увеличением дозы на 50–100 мг в сутки каждые 2–3 дня до достижения целевого уровня в плазме крови 200–250 нг/мл	1,5 г 2 раза в сутки; 2 г/сут. – у пациентов с массой тела 60 кг и меньше	1 мг/кг с постепенным снижением дозы до 0,1–0,3 мг/кг/сут.
2	1–12 месяцев	200–250 нг/мл	1,5 г 2 раза в сутки; 2 г/сут. – у пациентов с массой тела 60 кг и меньше	0,1–0,3 мг/кг/сут. в 2 приема

3	1–2 год	150–200 нг/мл	1,0 г 2 раза в сутки; в индивидуальных случаях 1,5 г/сут.	0,1–0,3 мг/кг/сут. в 2 приема
4	3 год и дальше	100 нг/мл	1,0 г 2 раза в сутки; в индивидуальных случаях 1,5 г/сут.	0,1–0,3 мг/кг/сут. в 2 приема

Приложение 2  
к клиническому протоколу  
«Трансплантация сердца  
(взрослое население)»

### Алгоритм назначения поддерживающей ИСТ терапия на основе такролимуса

№ п/п	Период	Иммуносупрессивный лекарственный препарат		
		Такролимус	Микофенолата мофетил	Преднизолон
		капсулы 0,5 мг, 1 мг, 5 мг	капсулы 250 мг; таблетки, покрытые оболочкой, 500 мг	таблетки 5 мг
1	0–1 месяц	Подбор дозы начинается с 0,5 мг каждые 12 часов внутрь с медленным увеличением дозы на 0,5–1 мг в сутки каждые 2–3 дня до достижения целевого уровня в плазме крови 9–15 нг/мл; 15–20 нг/мл при положительном кросс-матч тесте	1,0 г 2 раза в сутки	1 мг/кг с постепенным снижением дозы до поддерживающей дозы 5 мг/сут.
2	1–3 месяц	9–12 нг/мл; 12–15 нг/мл при положительном кросс-матч тесте и высоком риске отторжения трансплантата	1,0 г 2 раза в сутки	Постепенное снижение дозы до поддерживающей дозы 5 мг/сут.
3	3–6 месяцев	9–12 нг/мл; 12–15 нг/мл при положительном кросс-матч тесте и высоком риске отторжения трансплантата	1,0 г 2 раза в сутки	5 мг/сут. постоянно при высоком риске отторжения трансплантата; отмена – при низком риске развития отторжения трансплантата
4	6–12 месяцев	8–10 нг/мл; 10–15 нг/мл при положительном кросс-матч тесте и высоком риске отторжения трансплантата	1,0 г 2 раза в сутки; в индивидуальных случаях 0,5–1,5 г/сут.	Отменяется при низком риске отторжения трансплантата
5	1 год и дальше	6–8 нг/мл – при низком риске развития отторжения трансплантата	1,0 г 2 раза в сутки; в индивидуальных случаях 0,5–1,5 г/сут.	Отменяется при низком риске отторжения трансплантата

Приложение 3  
к клиническому протоколу  
«Трансплантация сердца  
(взрослое население)»

### Алгоритм назначения поддерживающей ИСТ на основе лекарственных препаратов микофеноловой кислоты (микофенолата мофетил)

№ п/п	Комбинация иммуносупрессивных лекарственных препаратов	Форма выпуска, дозировка	Целевой уровень микофенолата мофетил в крови	Целевой уровень ингибиторов кальциневрина в крови
1	Микофенолата мофетил в комбинации с циклоспорином	Микофенолата мофетил (капсулы 250 мг; таблетки, покрытые оболочкой, 500 мг); циклоспорин (капсулы 25 мг, 50 мг, 100 мг)	1-й год – 3 г/сут.; у пациентов с массой тела 60 кг и меньше – 2 г/сут.; 2-й год и далее – 2 г/сут.; в индивидуальных случаях – 1,0–1,5 г/сут.	Уровни циклоспорина: 1-й год – 200–250 нг/мл; 2-й год – 150–200 нг/мл; 3-й год и далее – 100 нг/мл

2	Микофенолата мофетил в комбинации с такролимусом	Микофенолата мофетил (капсулы 250 мг; таблетки, покрытые оболочкой, 500 мг); такролимус (капсулы 0,5 мг, 1 мг, 5 мг)	1-й год и далее – 2 г/сут.; в индивидуальных случаях – 0,5–1,5 г/сут.; в случае положительного кросс-матч теста или позитивного теста на предсуществующие антитела в первый год препарат назначается в дозе 3 г/сут.	Уровни такролимуса: 1-й год – 8–10 нг/мл; 10–15 нг/мл при положительном кросс-матч тесте; 2-й год и далее – 6–8 нг/мл
---	--	--	--	---

Приложение 4  
к клиническому протоколу  
«Трансплантация сердца  
(взрослое население)»

### Критерии оценки фрагмента системы комплемента C4d

№ п/п	Локализация	Результат	Интерпретация результата
1	Распределение C4d в капиллярах	0: при <10 % окрашивании; 1: при 10–50 % «очаговом» окрашивании; 2: при >50 % мультифокальном или диффузном окрашивании	Отрицательный – при результатах 0, 1; положительный – при результате 2 (при учете, что интенсивность окрашивания как минимум слабая)
2	Интенсивность окрашивания C4d в капиллярах	0: нет окрашивания или сомнительное окрашивание; 1: слабое позитивное окрашивание; 2: сильное позитивное окрашивание	Отрицательный – при результате 0; положительный – при результатах 1, 2
3	Распределение внутрисосудистых макрофагов	0: при <10 % макрофагов; 1: при 10–50 % «очаговых» макрофагах; 2: при >50 % мультифокальных или диффузных макрофагах	Отрицательный – при результате 0; положительный – при результатах 1, 2 (независимо от интенсивности окрашивания)

Приложение 5  
к клиническому протоколу  
«Трансплантация сердца  
(взрослое население)»

### Схемы антибиотикопрофилактики бактериальных осложнений

№ п/п	Фоновое клиничко-лабораторное состояние реципиента	Рекомендуемый лекарственный препарат и схема его введения при выполнении биопсии миокарда	Рекомендуемый лекарственный препарат и схема его введения при проведении пульс-терапии и цитолитической терапии
<b>1. Ранний послеоперационный период</b>			
1.1	Нет признаков инфекции, не получает АБ, MRSA(–)	Цефазолин <sup>1</sup> внутривенно: 1,0 г – при массе тела меньше 70 кг; 2,0 г – при массе тела больше 70 кг, но меньше 120 кг; 3,0 г – при массе тела больше 120 кг. АБ вводится струйно медленно. Первое введение за 30 минут до манипуляции, затем каждые 8 ч в течение 48 ч	Цефтриаксон <sup>2</sup> внутривенно по 2,0 г каждые 12 ч
1.2	Нет признаков инфекции, не получает АБ, MRSA(+)	При нормальной функции почек: ванкомицин <sup>3</sup> внутривенно 1 г за 2 ч до процедуры, инфузия в течение 1 ч, затем каждые 12 ч в течение 48 ч; при сниженной функции почек: тейкопланин <sup>4</sup> внутривенно за 2 ч до манипуляции в течение 30 минут вводится 400 мг с последующим введением каждые 12 ч в течение двух суток	Линезолид <sup>5</sup> внутривенно или внутрь по 600 мг каждые 12 ч или продолжить ванкомицин (тейкопланин)

1.3	Нет признаков инфекции, не получает АБ, MRSA(+)	При нормальной функции почек: ванкомицин внутривенно 1 г за 2 ч до манипуляции, инфузия в течение 1 ч, затем каждые 12 ч в течение 48 ч; при сниженной функции почек: тейкопланин внутривенно за 2 ч до манипуляции в течение 30 минут вводится 400 мг с последующим введением каждые 12 ч в течение двух суток	Линезолид внутривенно или внутрь по 600 мг каждые 12 ч или продолжить ванкомицин (тейкопланин)
1.4	Есть признаки инфекции, получает АБ, MRSA(-)	Продолжить проводимую терапию	Индивидуальный режим с учетом безопасности для реципиента и адекватной антимикробной активности против наиболее вероятных возбудителей инфекций потенциально опасных для данного пациента с учетом результатов бактериологического мониторинга и лекарственного анамнеза
1.5	Есть признаки инфекции, получает АБ, MRSA(+)	Продолжить проводимую терапию, решить вопрос о целесообразности назначения ванкомицина, тейкопланина или линезолида на 48 ч	Индивидуальный режим с учетом безопасности для реципиента и адекватной антимикробной активности против наиболее вероятных возбудителей инфекций потенциально опасных для данного пациента с учетом результатов бактериологического мониторинга и лекарственного анамнеза. Решить вопрос о целесообразности назначения ванкомицина, тейкопланина или линезолида
<b>2. Поздний послеоперационный период</b>			
2.1	Нет признаков инфекции, не получает АБ, MRSA(-)	Цефазолин внутривенно: 1,0 г – при массе тела меньше 70 кг; 2,0 г – при массе тела больше 70 кг, но меньше 120 кг; 3,0 г – при массе тела больше 120 кг. АБ вводится струйно медленно. Первое введение за 30 минут до манипуляции, затем каждые 8 ч в течение 48 ч	Цефтриаксон внутривенно по 2,0 г каждые 12 часов
2.2	Нет признаков инфекции, не получает АБ, MRSA(+)	При нормальной функции почек: ванкомицин внутривенно 1 г за 2 ч до манипуляции, инфузия в течение 1 ч, затем каждые 12 ч в течение 48 ч; при сниженной функции почек: тейкопланин внутривенно за 2 ч до манипуляции в течение 30 минут вводится 400 мг с последующим введением каждые 12 ч в течение двух суток	Индивидуальный режим с учетом безопасности для реципиента и адекватной антимикробной активности против наиболее вероятных возбудителей инфекций потенциально опасных для данного пациента с учетом результатов бактериологического мониторинга и лекарственного анамнеза
2.3	Признаки внебольничной инфекции, MRSA(-)	Моксифлоксацин <sup>6</sup> внутривенно или внутрь по 400 мг каждые 24 ч	Эртапенем внутривенно по 1 г за 1 ч до манипуляции, затем каждые 24 часа
2.4	Признаки внебольничной инфекции, MRSA+	Моксифлоксацин внутривенно или внутрь по 400 мг каждые 24 ч совместно при нормальной функции почек с ванкомицином внутривенно 1 г за 2 ч до манипуляции, инфузия в течение 1 ч, затем каждые 12 ч в течение 48 ч или при сниженной функции почек с тейкопланином внутривенно за 2 ч до манипуляции в течение 30 минут вводится 400 мг с последующим	Индивидуальный режим с учетом безопасности для реципиента и адекватной антимикробной активности против наиболее вероятных возбудителей инфекций потенциально опасных для данного пациента с учетом результатов бактериологического мониторинга и лекарственного анамнеза

		введением каждые 12 ч в течение двух суток	
2.5	Тяжелое состояние, MRSA статус неизвестен, поступает в стационар из дома, в последние три месяца не было госпитализаций, инвазивных процедур	Эртапенем <sup>7</sup> внутривенно по 1 г за 1 ч до манипуляции, затем каждые 24 ч в течение 48 ч совместно при нормальной функции почек с ванкомицином внутривенно 1 г за 2 часа до манипуляции, инфузия в течение 1 ч, затем каждые 12 ч в течение 48 ч или при сниженной функции почек с тейкопланином внутривенно за 2 ч до манипуляции в течение 30 минут вводится 400 мг с последующим введением каждые 12 ч в течение двух суток	Индивидуальный режим с учетом безопасности для реципиента и адекватной антимикробной активности против наиболее вероятных возбудителей инфекций потенциально опасных для данного пациента с учетом результатов бактериологического мониторинга и лекарственного анамнеза
2.6	Тяжелое состояние, MRSA статус неизвестен, поступает в стационар из дома, в последние три месяца были госпитализации и (или) инвазивные процедуры	Цефепим <sup>8</sup> внутривенно по 2 г за 1 ч до манипуляции, затем каждые 12 ч в течение 48 ч совместно при нормальной функции почек с ванкомицином внутривенно 1 г за 2 ч до манипуляции, инфузия в течение 1 ч, затем каждые 12 ч в течение 48 ч или при сниженной функции почек с тейкопланином внутривенно за 2 ч до манипуляции в течение 30 минут вводится 400 мг с последующим введением каждые 12 ч в течение двух суток	Индивидуальный режим с учетом безопасности для реципиента и адекватной антимикробной активности против наиболее вероятных возбудителей инфекций потенциально опасных для данного пациента с учетом результатов бактериологического мониторинга и лекарственного анамнеза

<sup>1</sup> Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения (для внутримышечного введения), 1000 мг.

<sup>2</sup> Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения (для инфузий), 1000 мг.

<sup>3</sup> Порошок для приготовления раствора для инфузий, 1000 мг.

<sup>4</sup> Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, 400 мг.

<sup>5</sup> Раствор для инфузий, 2 мг/мл 300 мл.

<sup>6</sup> Раствор для инфузий, 1,6 мг/мл 250 мл; таблетки, покрытые оболочкой, 400 мг.

<sup>7</sup> Лиофилизированный порошок (лиофилизат) для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения (для инфузий), 1000 мг.

<sup>8</sup> Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения (для инъекций), 1000 мг.

Приложение 6  
к клиническому протоколу  
«Трансплантация сердца  
(взрослое население)»

### Схемы антимикробной терапии инфекций, вызванных грамположительными штаммами микроорганизмов, обладающих множественной устойчивостью к АБ

№ п/п	Международное непатентованное наименование лекарственного препарата	Форма выпуска, дозировка	Схема терапии	Примечание
1. Инфекции, вызванные MRSA				
1.1	Ванкомицин	Порошок для приготовления раствора для инфузий, 1000 мг	Внутривенно по 1,0 г каждые 12 ч в течение 60 минут	При минимальной подавляющей концентрации (далее – МПК) ванкомицина $\leq 1$ мг/мл стандартный режим дозирования;



				при МПК ванкомицина $\geq 1$ мг/мл увеличение дозы по решению врачебного консилиума: нагрузочная доза 25–30 мг/кг, затем по 15–20 мг/кг каждые 8–12 часов; коррекция режима дозирования на основании лекарственного мониторинга
1.2	Даптомицин	Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 500 мг	Внутривенно 6 мг/кг каждые 24 часа в течение 30 минут	При бактериальном эндокардите по решению врачебного консилиума увеличение дозы до 8–12 мг/кг/сут.; при бактериальном эндокардите, ассоциированном с имплантацией внутрисердечных устройств, по решению врачебного консилиума возможна комбинация с цефтаролином фосамилом
1.3	Линезолид	Раствор для инфузий, 2 мг/мл 300 мл	Внутривенно по 600 мг каждые 12 ч в течение 30 минут	Применение при бактериемии, инфекционном эндокардите не оптимально
1.4	Тейкопланин	Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, 400 мг	Внутривенно по 800 мг каждые 12 ч в течение 30 минут для 5 инъекций, затем по 12 мг/кг каждые 24 ч в течение 30 минут	При инфекционном эндокардите первые 5 инъекций по 12 мг/кг каждые 12 ч, затем по 12 мг/кг каждые 24 ч
1.5	Тигециклин	Порошок для приготовления раствора для инфузий, 50 мг	Внутривенно первая нагрузочная доза 100 мг в течение 60 минут, затем по 50 мг каждые 12 ч в течение 60 минут	Возможно применение в виде монотерапии при смешанных инфекциях, вызванных MRSA и грамотрицательными микроорганизмами, чувствительными к тигециклину
1.6	Цефтаролина фосамил	Порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, 600 мг	Внутривенно по 600 мг каждые 12 ч в течение 60 минут	В случае тяжелого сепсиса, септического шока по решению врачебного консилиума доза может быть увеличена до 600 мг каждые 8 ч
<b>2. Инфекции, вызванные ванкомицинрезистентными энтерококками (VRE)</b>				
2.1	Даптомицин	Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 500 мг	Внутривенно 10– 12 мг/кг каждые 24 ч в течение 30 минут	Учитывая превышение дозировки, назначается по решению врачебного консилиума
2.2	Линезолид	Раствор для инфузий, 2 мг/мл 300 мл	Внутривенно по 600 мг каждые 12 ч в течение 30 минут	Применение при бактериемии, инфекционном эндокардите не оптимально
2.3	Тигециклин	Порошок для приготовления раствора для инфузий, 50 мг	Внутривенно первая нагрузочная доза 100 мг в течение 60 минут, затем по 50 мг каждые 12 ч в течение 60 минут	Возможно применение в виде монотерапии при инфекциях, вызванных грамотрицательными микроорганизмами, чувствительными к тигециклину

Приложение 7  
к клиническому протоколу  
«Трансплантация сердца  
(взрослое население)»

**Схемы антимикробной терапии инфекций, вызванных грамотрицательными штаммами микроорганизмов, обладающих множественной устойчивостью к АБ**

№ п/п	Международное непатентованное наименование лекарственного препарата	Форма выпуска, дозировка	Схема терапии	Примечание
1. Базовые лекарственные препараты для лечения инфекций, вызванных карбапенем-резистентными штаммами Enterobacterales ( <i>Klebsiella</i> spp., <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacter</i> spp. и иными)				
1.1	Дорипенем	Порошок для приготовления раствора для инфузий, 500 мг	Внутривенно перед первой инфузией нагрузочная доза 1 г болюсно, затем по 1 г каждые 8 ч в течение 240 минут	Применение схемы возможно при МПК меропенема <32 мг/л; превышение максимальной суточной дозы в первые сутки допустимо по решению врачебного консилиума
1.2	Имипенем/Циластатин	Порошок для приготовления раствора для внутривенного введения (для инфузий), 500 мг/500 мг	Внутривенно по 1 г (по имипенему) каждые 6 ч в течение 180 минут	При инфекциях, вызванных штаммами чувствительными к имипенему
1.3	Меропенем	Порошок для приготовления раствора для внутривенного введения (для инъекций), 1000 мг	Внутривенно перед первой инфузией нагрузочная доза 2 г болюсно, затем по 2 г каждые 8 ч в течение 180 минут	Применение возможно при МПК меропенема <32 мг/л; превышение максимальной суточной дозы в первые сутки допустимо по решению врачебного консилиума
1.4	Тигециклин	Порошок для приготовления раствора для инфузий, 50 мг	Внутривенно первая нагрузочная доза 100 мг в течение 60 минут, затем по 50 мг каждые 12 ч в течение 60 минут	В комбинированном режиме, в том числе с карбапенемами; в случае сепсиса, септического шока по решению врачебного консилиума возможно применение высоких доз: внутривенно первая нагрузочная доза 200 мг, затем по 100 мг каждые 12 часов
1.5	Цефтазидим/Авибактам	Порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, 2000 мг/500 мг	Внутривенно по 2000 мг/500 мг каждые 8 часов в течение 120 минут	При инфекциях, продуцирующих карбапенемазы групп КРС и (или) ОХА-48
2. Лекарственные препараты для комбинации с базовыми лекарственными препаратами, используемыми для лечения инфекций, вызванных карбапенем-резистентными штаммами Enterobacterales ( <i>Klebsiella</i> spp., <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacter</i> spp. и иными)				
2.1	Амикацин	Порошок лиофилизированный (порошок) для приготовления раствора	Внутривенно 20–30 мг/кг каждые 24 ч в течение 30 минут	По решению врачебного консилиума, учитывая превышение дозы, рекомендованной в инструкции

		для внутривенного и внутримышечного введения (для инъекций), 500 мг		по медицинскому применению (листке-вкладыше)
2.2	Колистин	Порошок для приготовления раствора для внутривенного введения и ингаляций, 2000000 МЕ	Внутривенно нагрузочная доза 12000000 МЕ в течение 60 минут, затем через 24 ч по 2000000–3000000 МЕ каждые 8–12 ч в течение 60 минут	–
2.3	Эртапенем	Лиофилизированный порошок (лиофилизат) для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения (для инфузий), 1000 мг	Внутривенно по 1 г каждые 24 ч в течение 30 минут	Может быть добавлен к меропенему
3. Базовые лекарственные препараты для лечения инфекций, вызванных карбапенемрезистентными штаммами <i>Pseudomonas aeruginosa</i>				
3.1	Дорипенем	Порошок для приготовления раствора для инфузий, 500 мг	Внутривенно перед первой инфузией нагрузочная доза 1 г болюсно, затем по 1 г каждые 8 ч в течение 240 минут	Применение возможно при МПК меропенема <32 мг/л в составе комбинированной терапии; превышение максимальной суточной дозы в первые сутки допустимо по решению врачебного консилиума
3.2	Имипенем/Циластатин	Порошок для приготовления раствора для внутривенного введения (для инфузий), 500 мг/500 мг	Внутривенно по 1 г (по имипенему) каждые 6 ч в течение 180 минут	При инфекциях, вызванных <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , чувствительных к имипенему
3.3	Меропенем	Порошок для приготовления раствора для внутривенного введения (для инъекций), 1000 мг	Внутривенно перед первой инфузией нагрузочная доза 2 г болюсно, затем по 2 г каждые 8 ч в течение 180 минут	Применение возможно при МПК меропенема <32 мг/л; превышение максимальной суточной дозы в первые сутки допустимо по решению врачебного консилиума
3.4	Цефтазидим/Авибактам	Порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, 2000 мг/500 мг	Внутривенно по 2000 мг/500 мг каждые 8 часов в течение 120 минут	При наличии чувствительности <i>in vitro</i> возможно проведение монотерапии
4. Лекарственные препараты для комбинации с базовыми лекарственными препаратами, используемыми для лечения инфекций, вызванных карбапенемрезистентными штаммами <i>Pseudomonas aeruginosa</i>				
4.1	Амикацин	Порошок лиофилизированный (порошок) для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения (для инъекций), 500 мг	Внутривенно 20–30 мг/кг каждые 24 ч в течение 30 минут	По решению врачебного консилиума, учитывая превышение дозы, рекомендованной в инструкции по медицинскому применению (листке-вкладыше)

4.2	Колистин	Порошок для приготовления раствора для внутривенного введения и ингаляций, 2000000 МЕ	Внутривенно нагрузочная доза 120000 МЕ в течение 60 минут, затем через 24 ч по 2000000–3000000 МЕ каждые 8–12 ч в течение 60 минут	–
5. Базовые лекарственные препараты для лечения инфекций, вызванных карбапенемрезистентными штаммами <i>Acinetobacter spp.</i>				
5.1	Ампициллин/сульбактам	Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения (для инъекций), 1000 мг/500 мг	Внутривенно по 1 г (по сульбактаму) каждые 6 ч	Только в составе комбинированной терапии
5.2	Дорипенем	Порошок для приготовления раствора для инфузий, 500 мг	Внутривенно перед первой инфузией нагрузочная доза 1 г болюсно, затем по 1 г каждые 8 ч в течение 240 минут	Применение возможно при МПК меропенема <32 мг/л в составе комбинированной терапии; превышение максимальной суточной дозы в первые сутки допустимо по решению врачебного консилиума
5.3	Имипенем/Циластатин	Порошок для приготовления раствора для внутривенного введения (для инфузий), 500 мг/500 мг	Внутривенно по 1 г (по имипенему) каждые 6 ч в течение 180 минут	При инфекциях, вызванных штаммами чувствительными к имипенему в составе комбинированной терапии
5.4	Меропенем	Порошок для приготовления раствора для внутривенного введения (для инъекций), 1000 мг	Внутривенно перед первой инфузией нагрузочная доза 2 г болюсно, затем по 2 г каждые 8 ч в течение 180 минут	Применение возможно при МПК меропенема <32 мг/л в составе комбинированной терапии; превышение максимальной суточной дозы в первые сутки допустимо по решению врачебного консилиума
5.5	Тигециклин	Порошок для приготовления раствора для инфузий, 50 мг	Внутривенно первая нагрузочная доза 100 мг в течение 60 минут, затем по 50 мг каждые 12 ч в течение 60 минут	Может быть использован в комбинированном режиме, в том числе с карбапенемами; в случае сепсиса, септического шока по решению врачебного консилиума возможно применение высоких доз: внутривенно первая нагрузочная доза 200 мг, затем по 100 мг каждые 12 ч
6. Лекарственные препараты для комбинации с базовыми лекарственными препаратами, используемыми для лечения инфекций, вызванных карбапенемрезистентными штаммами <i>Acinetobacter spp.</i>				
6.1	Амикацин	Порошок лиофилизированный (порошок) для приготовления раствора для внутривенного	Внутривенно 20–30 мг/кг каждые 24 ч в течение 30 минут	По решению врачебного консилиума, учитывая превышение дозы, рекомендованной в инструкции по медицинскому

		и внутримышечного введения (для инъекций), 500 мг		применению (листка-вкладыше)
6.2	Колистин	Порошок для приготовления раствора для внутривенного введения и ингаляций, 2000000 МЕ	Внутривенно нагрузочная доза 12000000 МЕ в течение 60 минут, затем через 24 ч по 2000000–3000000 МЕ каждые 8–12 ч в течение 60 минут	–
6.3	Тигециклин	Порошок для приготовления раствора для инфузий, 50 мг	Внутривенно первая нагрузочная доза 100 мг в течение 60 минут, затем по 50 мг каждые 12 ч в течение 60 минут	Может быть использован в комбинированном режиме, в том числе с карбапенемами; в случае сепсиса, септического шока по решению врачебного консилиума возможно применение высоких доз: внутривенно первая нагрузочная доза 200 мг, затем по 100 мг каждые 12 ч

Приложение 8  
к клиническому протоколу  
«Трансплантация сердца  
(взрослое население)»

### Схемы лекарственной терапии инвазивных кандидозов и кандидемии

№ п/п	Международное непатентованное наименование лекарственного препарата	Форма выпуска, дозировка	Схема терапии	Примечание
1	Анидулафунгин	Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 100 мг	Внутривенно в первые сутки 200 мг, затем по 100 мг каждые 24 ч	Лекарственный препарат выбора для эмпирической и целенаправленной терапии
2	Вориконазол	Лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инфузий, 200 мг	Внутривенно или внутрь в первые сутки 6 мг/кг каждые 12 ч, затем по 4 мг/кг каждые 12 ч	Чувствительные <i>Candida spp.</i> , менингит, эндофтальмит, дезэскалационная терапия
3	Каспофунгин	Порошок лиофилизированный (лиофилизат) для приготовления раствора для инфузий, 50 мг и 70 мг	Внутривенно в первые сутки 70 мг, затем по 50 мг каждые 24 ч	Лекарственный препарат выбора для эмпирической и целенаправленной терапии
4	Липидный комплекс амфотерицина В	Концентрат (липидный комплекс) для приготовления раствора для внутривенного введения, 5 мг/мл 10 мл и 5 мг/мл 20 мл	Внутривенно 5 мг/кг/сут.	Лекарственный препарат 2 линии при неэффективности, токсичности или недоступности эхинокандинов
5	Микафунгин	Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 50 мг и 70 мг	Внутривенно по 100 мг каждые 24 ч	Лекарственный препарат выбора для эмпирической и целенаправленной терапии
6	Флуконазол	Раствор для инфузий, 2 мг/мл 100 мл	Внутривенно или внутрь 12 мг/кг/сут. в первый день, затем по 6 мг/кг/сутки	Возбудитель <i>Candida albicans</i> или другие чувствительные <i>Candida spp.</i> , менингит, эндофтальмит, дезэскалационная терапия

Приложение 9  
к клиническому протоколу  
«Трансплантация сердца  
(взрослое население)»

### Схема медицинской профилактики ЦМВ в зависимости от группы риска

№ п/п	Группа риска	Схема лечения	Примечание
1	Донор+/Реципиент–	Ганцикловир <sup>9</sup> внутрь по 1 г каждые 8 ч или валганцикловир <sup>10</sup> внутрь 900 мг каждые 24 ч в течение 3 месяцев или ганцикловир внутривенно по 5–10 мг/кг/сут. в течение 1–3 месяцев	Прием лекарственных препаратов начинается в первые 24 часа; при положительных ПЦР результатах – повторная оценка вирусемии каждые 2 недели до двух последовательных отрицательных результатов
2	Донор+/Реципиент+; Донор–/Реципиент+	Ганцикловир внутрь по 1 г каждые 8 ч или валганцикловир внутрь 900 мг каждые 24 ч в течение 3 месяцев или ганцикловир внутривенно по 5–10 мг/кг/сут. в течение 1–3 месяцев	Прием лекарственных препаратов начинается в первые 24–48 часов; при положительных ПЦР результатах – повторная оценка вирусемии каждые 2 недели до двух последовательных отрицательных результатов
3	Донор–/Реципиент–	Ацикловир <sup>11</sup> внутрь по 800 мг/сут.	Прием лекарственных препаратов начинается в первые 24–48 часов и продолжается в течение 1 месяца

<sup>9</sup> Порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инфузий, 500 мг.

<sup>10</sup> Таблетки, покрытые оболочкой, 450 мг.

<sup>11</sup> Таблетки, покрытые оболочкой, 400 мг.

Приложение 10  
к клиническому протоколу  
«Трансплантация сердца  
(взрослое население)»

### Частота проведения ЭМБ

№ п/п	Риск развития РОТ	Кратность выполнения ЭМБ после выписки из стационара
1	РОТ <1R степени без пульс-терапии ГКС в раннем послеоперационном периоде:	
1.1	пациенты с низким риском развития РОТ	в 3–6 месяцев, далее при отсутствии РОТ – по медицинским показаниям
1.2	пациенты с высоким риском развития РОТ	в 3 месяца, далее при отсутствии РОТ – в 6–12 месяцев, затем 1 раз в год 3 года, далее при отсутствии РОТ – по медицинским показаниям
2	РОТ ≥2R степени с пульс-терапией ГКС в раннем послеоперационном периоде:	
2.1	пациенты с низким риском развития РОТ	в 3 месяца, далее при купировании РОТ – в 6–12 месяцев, затем 1 раз в год 3 года, далее при отсутствии РОТ – по медицинским показаниям
2.2	пациенты с высоким риском развития РОТ	через 1 месяц после пульс-терапии, далее при купировании РОТ – через 3 месяца, далее при отсутствии РОТ – через 6–12 месяцев, затем 1 раз в год 5 лет, далее при отсутствии РОТ – по медицинским показаниям <sup>12</sup>

<sup>12</sup> Проведение рутинной ЭМБ через 5 лет после ТС не обосновано, проводится в зависимости от клинической ситуации и степени риска развития поздней реакции отторжения.

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 вирусемии 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,