

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-ХІІ «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.Пиневич

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

Минский городской
исполнительный комитет

Государственный пограничный
комитет Республики Беларусь

Комитет государственной безопасности
Республики Беларусь

Министерство внутренних дел
Республики Беларусь

Министерство обороны
Республики Беларусь

Министерство по чрезвычайным
ситуациям Республики Беларусь

Национальная академия наук Беларуси

Управление делами Президента
Республики Беларусь

УТВЕРЖДЕНО

Постановление
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
13.02.2023 № 31

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

ГЛАВА 1 **ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ**

1. Настоящий клинический протокол устанавливает общие требования к объему оказания медицинской помощи до, во время и после трансплантации почки пациентам в возрасте старше 18 лет с хронической болезнью почек (далее – ХБП) (шифр по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра – N18).

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

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

донор-специфические антитела (далее – ДСА) – предшествующие антитела, возникающие у реципиента к HLA-антигенам конкретного донора;

живой родственный донор – лицо, находящееся в кровном родстве, имеющее с реципиентом общих предков до прадеда и прабабки включительно, усыновители (удочерители), усыновленные (удочеренные) дети, пасынки, падчерицы;

лист ожидания почечного трансплантата – документ регистрации пациента, нуждающегося в трансплантации почки, прошедшего ряд обязательных обследований, не имеющего медицинских противопоказаний к хирургическому вмешательству;

предсуществующие антитела (далее – анти-HLA) – иммуноглобулины класса G, образование которых связано с предшествующей сенсibilизацией несовместимыми HLA в результате гемотрансфузий, трансплантаций, беременностей. У всех реципиентов определяется значение анти-HLA, выраженное в процентах панель реактивных антител;

прямая перекрестная проба на совместимость (далее – кросс-матч тест) – проводится in vitro между лимфоцитами донора и сывороткой крови реципиента посредством реакции комплемент-зависимой цитотоксичности. Положительная реакция указывает на наличие предсуществующих антител и высокий риск развития сверхострого отторжения. Положительный кросс-матч тест является медицинским противопоказанием к проведению пересадки почки;

трансплантация почки (далее – Тх) – хирургическое вмешательство, заключающееся в пересадке человеку почки, полученной от другого человека (аллотрансплантация). Донором почки может выступать живой донор или человек с диагностированной смертью головного мозга и бьющимся или небьющимся сердцем (умерший донор);

ХБП – поражение почек любой этиологии длительностью более 3 месяцев, которое проявляется нарушением их структуры и (или) функции. Выделяются следующие стадии (далее – С) ХБП на основании расчетной или измеренной скорости клубочковой фильтрации (далее – СКФ, мл/мин./1,73 м²) с использованием сывороточного креатинина и (или) цистатина Ц:

С 1 – СКФ >90 мл/мин./1,73 м²;

С 2 – СКФ 60–89 мл/мин./1,73 м²;

С 3а – СКФ 45–59 мл/мин./1,73 м²;

С 3б – СКФ 30–44 мл/мин./1,73 м²;

С 4 – СКФ 15–29 мл/мин./1,73 м²;

С 5 – СКФ <15 мл/мин./1,73 м²;

HLA-типирование – определение человеческих лейкоцитарных антигенов (далее – HLA) с целью выявления наиболее совместимой пары реципиент-донор (HLA подразделяются на два класса: I класс включает HLA-A, HLA-B и HLA-C; II класс – HLA-DR, HLA-DP и HLA-DQ. Для подбора почечного трансплантата используются антигены I класса HLA-A и HLA-B и II класса HLA-DR).

4. Подготовка к Тх, выполнение хирургического вмешательства, последующие обследование и лечение в раннем и позднем послеоперационном периоде, медицинское наблюдение на амбулаторном этапе (по вопросам, касающимся патологии трансплантата и связанных с ним осложнений) осуществляется врачами-специалистами специализированных отделений трансплантации, нефрологии и гемодиализа на базе организаций здравоохранения.

5. Для лечения пациентов рекомендованы базовые схемы фармакотерапии, включающие основные фармакотерапевтические группы лекарственных препаратов (далее – ЛП).

ЛП представлены по международным непатентованным наименованиям, а при их отсутствии – по химическим наименованиям по систематической или заместительной номенклатуре, с указанием лекарственной формы и дозировки.

В каждой конкретной ситуации в интересах пациента решением врачебного консилиума объем диагностики и лечения может быть расширен с использованием методов, не включенных в настоящий клинический протокол.

ГЛАВА 2

МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И МЕДИЦИНСКИЕ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ Тх

6. Медицинским показанием для Тх является развитие ХБП С5, требующей замещения функции почек с помощью диализных технологий, или снижение СКФ менее 20 мл/мин./1,73 м² (менее 30 мл/мин./1,73 м² в случае симультанной мультиорганной трансплантации) при двукратном определении с временным промежутком не менее 3 месяцев при планировании додиализной Тх.

7. Медицинскими противопоказаниями к Тх являются:

7.1. абсолютными:

необратимые или некурабельные злокачественные новообразования;

септическое состояние;

положительный кросс-матч тест;

тяжелые психические расстройства (заболевания), умственная отсталость, необратимое повреждение головного мозга с потерей интеллекта;

тяжелые хронические заболевания, при которых проведение Тх не приведет к увеличению продолжительности и качества жизни или наоборот может ускорить развитие неблагоприятного исхода, если не показаны симультанные трансплантации сердце-почка или печень-почка, легкие-почка, иные;

7.2. относительными:

злокачественные новообразования после проведенного лечения с развитием стойкой ремиссии по истечении сроков ожидания от развития ремиссии онкологического заболевания до Тх согласно приложению 1 (возможность проведения Тх определяется совместно с врачом-онкологом; время ожидания после развития ремиссии зависит от вида опухолевого процесса, его стадии, варианта и объема проведенного лечения);

острые инфекционные заболевания;
несовместимость по группе крови с донором;
высокосенсибилизированные реципиенты;
отсутствие приверженности к лечению;
аутоиммунные заболевания при сохранении высокой степени активности;
хронические инфекционные заболевания (заболевание, вызванное вирусом иммунодефицита человека (далее – ВИЧ), вирусные гепатиты, туберкулез в стадии ремиссии);

нескорректированные аномалии органов мочеполовой системы, послужившие причиной развития ХБП С5;

нарушения питания: избыточная масса тела с индексом массы тела (далее – ИМТ) выше 34 и недостаточная масса тела с ИМТ ниже 18;

задержка психического развития, неразрешимые психосоциальные проблемы (отсутствие адекватного ухода со стороны законных представителей).

ГЛАВА 3 ОБСЛЕДОВАНИЕ РЕЦИПИЕНТА

8. При включении реципиента в лист ожидания проводятся обязательное и дополнительное обследования, консультации врачей-специалистов по профилю сопутствующей патологии.

9. К обязательным методам обследования реципиента относятся:
определение группы крови по системам АВ0 и резус-фактора, антиэритроцитарных антител;

HLA-типирование I класса (HLA-A, B) и II класса (HLA-DRB1);
определение предсуществующих анти-HLA антител с периодичностью 1 раз в 3 месяца;

общий анализ крови (далее – ОАК);
общий анализ мочи (далее – ОАМ) с микроскопией осадка при сохраненном диурезе;
биохимическое исследование крови: уровень мочевины, креатинина, глюкозы, холестерина, общего белка, кальция, фосфора, калия, натрия, хлора, билирубина, трансаминаз, С-реактивного белка (далее – СРБ), активность щелочной фосфатазы (далее – ЩФ);

расчет СКФ;
исследование показателей гемостаза: активированного частичного тромбопластинового времени (далее – АЧТВ), фибриногена, протромбинового времени (далее – ПВ) с расчетом международного нормализованного отношения (далее – МНО);

определение суточной протеинурии при сохраненном диурезе;
бактериологическое исследование мочи при сохраненном диурезе (в случае выявления роста уropатогенной флоры проводится санация мочевых путей до получения трех подряд отрицательных посевов, набранных с интервалом не менее одной недели; в случае анурии и наличии в анамнезе рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей – проведение бактериологического исследования промывных вод мочевого пузыря трижды с интервалом в одну неделю);

фиброгастроскопия (далее – ФГДС);
электрокардиограмма (далее – ЭКГ);
эхокардиография (далее – ЭхоКГ);
ультразвуковое исследование (далее – УЗИ) органов брюшной полости (далее – ОБП) и почек;

УЗИ щитовидной железы;

УЗИ с доплерографией подвздошных сосудов;

рентгенография органов грудной полости (далее – ОГП);

определение уровня IgG и IgM методом иммуноферментного анализа (далее – ИФА) к токсоплазме, цитомегаловирусу (далее – ЦМВ), вирусу простого герпеса 1 и 2 типа (далее – ВПГ 1 и 2 тип), вирусу Эпштейн-Барр (далее – ВЭБ), вирусу Варицелла-Зостер (далее – ВЗВ);

поверхностный антиген вируса гепатита В (далее – HBsAg), антитела к вирусу гепатита С (далее – анти-HCV);

серологическое исследование на сифилитическую инфекцию;

обнаружение антител к ВИЧ;

кожный туберкулиновый тест (реакция Манту);

определение простатспецифического антигена (далее – ПСА) мужчинам старше 50 лет;

консультация врача-акушера-гинеколога;

консультация врача-кардиолога;

консультация врача-стоматолога-терапевта.

10. К дополнительным методам обследования реципиента относятся:

определение в крови протеина С и S, антитромбина III, маркеров антифосфолипидного синдрома (далее – АФС) у пациентов с тромбозами в анамнезе;

исследование аллельных вариантов генов фактора Лейдена V (G1691A) методом полимеразной цепной реакции (далее – ПЦР); протромбина II (G20210A) с целью исключения врожденных тромбофилий;

определение белков системы комплемента C3 и C4 в крови при наличии клинических признаков заболеваний, связанных с нарушением функционирования системы комплемента;

генетическое исследование с целью выявления дефектных генов, кодирующих составляющие системы комплемента (факторы H, I, B, мембранный кофакторный протеин, тромбомодулин, компонент C3), определение антител к фактору H для пациентов с гемолитико-уремическим синдромом (далее – аГУС);

маркеры аутоиммунных заболеваний: определение уровня антинуклеарных антител (далее – АНА), антител к двуспиральной дезоксирибонуклеиновой кислоте (далее – анти-дсДНК), антинейтрофильных цитоплазматических антител (далее – АНЦА), антител к миелопероксидазе (далее – анти-МПО), антител к протеиназе 3 (далее – анти-ПР-3), антител к гломерулярной базальной мембране (далее – анти-ГБМ) для пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани и системными васкулитами;

гликированный гемоглобин (далее – Hb), гликемический профиль для пациентов с сахарным диабетом;

количественное определение дезоксирибонуклеиновой кислоты (далее – ДНК), рибонуклеиновой кислоты (далее – РНК) методом ПЦР у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В и (или) С;

бактериологическое исследование мокроты при наличии хронического заболевания легких;

компьютерная томография (далее – КТ) ОБП и малого таза для пациентов с поликистозом почек;

холтеровское мониторирование ЭКГ у пациентов с нарушениями работы сердца по данным ЭКГ и (или) перенесших инфаркт миокарда;

перфузионная сцинтиграфия миокарда в сочетании с нагрузочными пробами для пациентов старше 50 лет при наличии сахарного диабета, для пациентов старше 60 лет с продолжительностью лечения программным диализом более 5 лет, для всех пациентов с нарушениями локальной сократимости миокарда по данным ЭхоКГ и (или) ишемическими изменениями на ЭКГ, для всех пациентов, перенесших стентирование коронарных артерий;

коронароангиография при наличии симптомной ишемической болезни сердца, умеренного или высокого риска коронарных событий по данным перфузионной сцинтиграфии миокарда, при наличии фракции выброса левого желудочка менее 50 % по данным ЭхоКГ, для пациентов, перенесших хирургическое вмешательство по аорто-коронарному шунтированию;

полисомнография при стойком ИМТ более 45, систолическом давлении в легочной артерии более 45 мм.рт.ст, при шкале для расчета риска обструктивного апноэ сна более 5 баллов;

профиль артериального давления (далее – АД) или суточное мониторирование АД у пациентов с признаками некорректируемой артериальной гипертензии;

компьютерная, магнитно-резонансная ангиография сосудов головного мозга у пациентов с поликистозной болезнью почек и семейным или личным анамнезом нарушения мозгового кровообращения.

11. Консультации врачей-специалистов по профилю сопутствующей патологии:

врача-ревматолога (для пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани и системными васкулитами);

врача-гематолога (для пациентов с заболеваниями крови);

врача-гастроэнтеролога (для пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта);

врача-инфекциониста (для пациентов с вирусным гепатитом В и (или) С, ВИЧ);

врача-эндокринолога (для пациентов с сахарным диабетом, заболеваниями щитовидной железы);

врача-невролога (для пациентов с неврологическими заболеваниями);

врача-уролога (при нарушении мочеиспускания, рецидивирующей инфекции мочевых путей, наличии изменений со стороны мочевыводящих путей и мочевого пузыря на УЗИ);

врача-онколога (для пациентов, перенесших онкологическое заболевание);

врача-оториноларинголога (при апноэ сна);

врача-хирурга (при ИМТ более 34);

врача-диетолога (при ИМТ менее 18);

врача-нейрохирурга (при наличии внутричерепной сосудистой патологии).

ГЛАВА 4

Тх ОТ ЖИВОГО ДОНОРА

12. Лица, которые не могут быть живыми донорами, указаны в статье 7 Закона Республики Беларусь «О трансплантации органов и тканей человека».

13. Медицинскими противопоказаниями для живого донорства являются:

13.1. абсолютные:

беременность;

заболевания почек с нарушением их структуры и (или) функции;

наличие стойкой протеинурии выше 0,25 г/сутки;

сахарный диабет;

стойкое снижение СКФ ниже 60 мл/мин.;

наличие заболеваний, являющихся опасными для жизни и здоровья донора и (или) реципиента;

наличие психического заболевания;

наличие тяжелых хронических заболеваний;

13.2. относительные:

возраст донора старше 65 лет;

стойкое снижение СКФ в пределах 60–89 мл/мин.;

наличие стойкой протеинурии в пределах 0,15–0,25 г/сутки;

микрогематурия;

артериальная гипертензия;

онкологическое заболевание в стадии ремиссии;

нарушения питания: избыточная масса тела с ИМТ выше 34 и недостаточная масса тела с ИМТ ниже 18.

14. К обязательным методам обследования живого донора относятся:

определение группы крови по системам АВ0 и резус-фактора, антиэритроцитарных антител;

HLA-типирование I класса (HLA-A, B) и II класса (HLA-DRB1);

кросс-матч тест;

ОАК;
 ОАМ с микроскопией осадка;
 биохимическое исследование крови: уровень креатинина, мочевины, глюкозы, холестерина, кальция, фосфора, калия, натрия, хлора, СРБ, активность ЩФ;
 исследование показателей гемостаза: АЧТВ, фибриногена, ПВ с расчетом МНО;
 определение суточной протеинурии;
 определение ПСА мужчинам старше 50 лет;
 бактериологическое исследование мочи;
 определение уровня IgG и IgM методом ИФА к токсоплазме, ЦМВ, ВПГ 1 и 2 типа, ВЭБ, ВЗВ;
 HBsAg, анти-HCV;
 серологическое исследование на сифилитическую инфекцию;
 обнаружение антител к ВИЧ;
 определение концентрации глюкозы в сыворотке крови натощак;
 гликированный Hb;
 исследование фильтрационной функции почек – проведение пробы Реберга-Тареева (клиренс по эндогенному креатинину) или оценка СКФ по клиренсу экзогенных веществ: этилендиаминтетрауксусная кислота, диэтилентриаминопентауксусная кислота, радиоактивного иона йода;
 радиоизотопная ренография (далее – РРГ) или нефросцинтиграфия;
 ЭКГ (для доноров старше 50 лет – ЭКГ с нагрузкой);
 профиль АД;
 ЭхоКГ;
 УЗИ ОБП, почек, мочевого пузыря;
 УЗИ предстательной железы (для мужчин), органов малого таза (для женщин);
 УЗИ щитовидной железы;
 рентгенография ОГП;
 КТ с ангиографией (далее – КТА) ОБП и забрюшинного пространства или ангиография почечных сосудов;
 консультации врачей-специалистов по профилю сопутствующей патологии (врача-кардиолога, врача-анестезиолога-реаниматолога, врача-акушера-гинеколога (тест на беременность) для женщин).

15. К дополнительным методам обследования живого донора относятся:

виртуальный кросс-матч тест;
 тест с дитиотреитолом в случае положительного кросс-матч теста;
 консультации врачей-специалистов по профилю сопутствующей патологии (врача-ревматолога (для пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани и системными васкулитами), врача-гематолога (для пациентов с заболеваниями крови), врача-гастроэнтеролога (для пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта), врача-инфекциониста (для пациентов с вирусным гепатитом В и (или) С), врача-эндокринолога (для пациентов с заболеваниями щитовидной железы), врача-невролога (для пациентов с неврологическими заболеваниями), врача-уролога (при нарушении мочеиспускания, рецидивирующей инфекции мочевых путей, наличии изменений со стороны мочевыводящих путей и мочевого пузыря на УЗИ), врача-онколога (для пациентов, перенесших онкологическое заболевание), врача-хирурга (при ИМТ более 34), врача-диетолога (при ИМТ менее 18)).

16. В случае высокого титра анти-HLA антител, наличия высокого титра АВ0-антител, наличия положительного кросс-матч теста – рассматривается возможность перекрестной трансплантации.

ГЛАВА 5

КРИТЕРИИ ОТБОРА УМЕРШИХ ДОНОРОВ ПОЧЕК ДЛЯ Тх

17. Потенциальным умершим донором почек для трансплантации является пациент, находящийся в отделении анестезиологии и реанимации, с несовместимыми с жизнью повреждениями головного мозга или крайне неблагоприятным прогнозом текущего тяжелого состояния вследствие:

тяжелой черепно-мозговой травмы;
массивного аневризматического субарахноидального или внутримозгового кровоизлияния;
обширного ишемического нарушения мозгового кровообращения с отеком и дислокацией головного мозга;
первичных неоперабельных неметастизирующих опухолей головного мозга;
гипоксического и ишемического повреждения головного мозга при длительной сердечно-легочной реанимации или асфиксии, кроме случаев ятрогенного повреждения.

18. Медицинскими противопоказаниями для забора почек от умершего донора являются:

18.1. абсолютные медицинские противопоказания:
возраст донора младше 5 лет, старше 70 лет;
бактериальный сепсис;
активная инфекция вирусной или бактериальной этиологии;
хронические заболевания почек;
олигурическая острая почечная недостаточность;
верифицированные злокачественные новообразования (за исключением примитивных первичных опухолей центральной нервной системы – глиобластома, астроцитомы, медуллобластома и некоторых неметастизирующих опухолей кожи (базалиома));

18.2. относительные медицинские противопоказания:
возраст старше 65 лет;
артериальная гипертензия;
неолигурическая острая почечная недостаточность;
сахарный диабет;
прикрытая перфорация кишечника;
продолжительная холодовая ишемия;
неудовлетворительное состояние гемодинамики (гипотензия при систолическом АД ниже 50–60 мм ртутного столба, олигурия в течение 24–48 часов, введение больших доз инотропных ЛП).

ГЛАВА 6

ЭКСПЛАНТАЦИЯ ПОЧЕК У УМЕРШЕГО ДОНОРА С БЬЮЩИМСЯ СЕРДЦЕМ

19. После констатации смерти головного мозга:
выполняется срединная или крестообразная лапаротомия;
мобилизуется правая половина толстой кишки и 12-перстная кишка по Кохеру;
выделяется бифуркация аорты;
лигируется нижняя мезентериальная артерия;
идентифицируются и выделяются глубоко в тазу мочеточники (без взятия на держалку, которая нарушает отток мочи) с сохранением при этом достаточного количества ткани на них;

интубируются брюшная аорта или одна из наружных подвздошных артерий медицинским изделием серийного производства «Магистраль для перфузии органов при эксплантации у умершего донора СКМ-9 однократного применения» или аналогичным изделием медицинского назначения;

лигируются контрлатеральная подвздошная артерия, верхняя мезентериальная артерия (при изолированном заборе почек);

накладывается зажим на печеночную связку;

лигируется брюшная аорта под диафрагмой проксимальнее чревного ствола;

интубируется нижняя полая вена медицинским изделием серийного производства «Магистраль для перфузии органов при эксплантации у умершего донора СКМ-9 однократного применения» или аналогичным изделием медицинского назначения;

налаживается закрытая перфузионная система и начинается перфузия изолированного участка брюшной аорты, содержащей устья почечных артерий, охлажденным (температура от 0 до +4 °С) консервирующим раствором или проводится последовательная перфузия 0,9 % раствором натрия хлорида (раствор для инфузий 9 мг/мл)

и консервирующим раствором. Для поверхностного охлаждения используется замороженный 0,9 % раствор натрия хлорида (раствор для инфузий 9 мг/мл);

почки широко мобилизуются, удаляются с участками аорты, нижней полой вены, мочеточниками и помещаются в консервирующий раствор для транспортировки в отделение трансплантации в системе тающего льда.

20. При перфузии после эксплантации: аорта и нижняя полая вена мобилизуются и пережимаются дистально на уровне бифуркации и проксимально под диафрагмой; почки широко мобилизуются и удаляются единым блоком с участками аорты и нижней полой вены между зажимами. Почки помещаются в систему тающего стерильного льда, продольно рассекается аорта, идентифицируются устья почечных артерий, через которые проводится перфузия 2–3 литрами охлажденного консервирующего раствора (температура от 0 до +4 °С). Затем почки помещаются в консервирующий раствор для транспортировки в отделение трансплантации в системе тающего льда.

21. Медикаментозные назначения умершему донору: непосредственно перед эксплантацией используются высокие дозы метилпреднизолона (лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, 1000 мг) 500–1000 мг внутривенно капельно (далее – в/в кап.) медленно на 0,9 % растворе натрия хлорида (раствор для инфузий 9 мг/мл), маннитол (раствор для инфузий 150 мг/мл) в дозе 1 г/кг в/в кап., проводится системная антикоагуляция: гепарин (раствор для внутривенного (далее – в/в) и подкожного (далее – п/к) введения 5000 МЕ/мл) в дозе 10000–30000 ЕД в/в, за 10 мин. до начала перфузии рекомендуется ввести 1500000 МЕ стрептокиназы (порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций 750000 МЕ или 1500000 МЕ) в/в для освобождения микроциркуляторного русла почки от форменных элементов крови и с целью медицинской профилактики инфекционных осложнений антибактериальные ЛП: меропенем (порошок для приготовления раствора для в/в введения, 0,5 г, 1 г) 500 мг–1000 мг в/в.

ГЛАВА 7

ЭКСПЛАНТАЦИЯ ПОЧЕК У УМЕРШЕГО ДОНОРА С НЕБЬЮЩИМСЯ СЕРДЦЕМ

22. В палате интенсивной терапии после констатации смерти донора на фоне прекращения самостоятельной сердечной деятельности, но при продолжающемся наружном массаже сердца, в условиях соблюдения асептики и антисептики проводится открытый доступ к правой бедренной артерии. В артерию вводится двухбаллонный катетер на максимальную длину. Раздувается дистальный баллон катетера и проводится тракция катетера в дистальном направлении таким образом, чтобы раздутый дистальный баллон зафиксировался на бифуркации аорты. Раздувается проксимальный баллон катетера и начинается перфузия охлажденным консервирующим раствором. В первый пакет с перфузионным раствором добавляется 1500000 МЕ стрептокиназы (порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций 750000 МЕ или 1500000 МЕ) и 25000 ЕД гепарина (раствор для в/в и п/к введения 5000 МЕ/мл). Используется раствор для консервации органов в объеме 8–10 л либо 6–8 литров 0,9 % раствора натрия хлорида (раствор для инфузий 9 мг/мл) с последующим введением 2 литров консервирующего раствора.

23. Одновременно начинается транспортировка умершего донора в операционную, где бригада врачей-трансплантологов проводит эксплантацию почек.

При отсутствии технической возможности начать холодовую перфузию почек в палате интенсивной терапии в течение 5–10 минут умерший донор с небьющимся сердцем транспортируется в операционную с продолжением при этом наружного массажа сердца и искусственной вентиляции легких. Дальнейшие мероприятия по эксплантации почек выполняются по методике перфузии и забора почек «на месте» согласно пункту 20 настоящего клинического протокола.

ГЛАВА 8

ЭКСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ У ЖИВОГО ДОНОРА

24. При эксплантации почки у живого донора выполняется лапароскопическая донорская нефрэктомия из чрезбрюшинного доступа в положении пациента «лежа на боку», противоположному стороне удаления почки.

После создания пневмоперитонеума и установки 3-, 5- и 10-миллиметровых портов широко по боковому карману до перекреста мочеточника с подвздошными сосудами вскрывается задний листок париетальной брюшины. Часть толстой кишки, соответствующая стороне хирургического вмешательства, опускается в медиальном направлении. Далее мобилизуется мочеточник вместе с гонадными сосудами на уровне нижней (средней) трети. После этого устанавливается 4- или 5-мм порт для отведения мочеточника вверх (латерально). В случае правосторонней нефрэктомии дополнительно используется 5-й порт (5 мм) для установки ретрактора правой доли печени.

При правосторонней нефрэктомии нижняя полая вена локализуется книзу от мочеточника и выделяется в краниальном направлении (к почке) по боковой стенке. Гонадная вена клипируется у устья на протяжении и пересекается между клипсами.

Сосуды почки выделяются, начиная с почечной вены, от места ее впадения в нижнюю полую вену. Возле левой почечной вены клипируется и пересекается надпочечниковая вена. После этого выделяется верхний полюс почки и проводится полная мобилизация сосудов и задней поверхности почки с применением ультразвукового скальпеля. Затем клипируются раздельно и пересекаются гонадные сосуды и мочеточник в дистальной части. Последним этапом является клипирование почечной артерии и почечной вены с последующим отсечением и быстрым извлечением почки через дополнительный разрез на линии бикини.

На усмотрение врача-хирурга, в зависимости от наличия раневого отделяемого, в ложе удаленной почки устанавливается дренажная трубка через дополнительный разрез. Рана послойно ушивается; дренаж из послеоперационной области удаляется на 1–3 сутки после хирургического вмешательства, если количество отделяемого составляет менее 100 мл в сутки.

25. Непосредственно перед эксплантацией вводится фуросемид (раствор для в/в и внутримышечного (далее – в/м) введения, 10 мг/мл), в/в 1 мг/кг однократно.

26. Почка помещается в систему тающего стерильного льда. Через устье почечной артерии начинается перфузия охлажденным консервирующим раствором (температура от 0 до +4 °С). Используется 2–3 литра консервирующего раствора. Почка помещается в консервирующий раствор для последующей трансплантации.

27. Медицинская профилактика бактериальной инфекции:
цефазолин (порошок для приготовления раствора для в/в или в/м введения, 1 г) в/в 1–2 г за 0,5–1 час до хирургического вмешательства однократно, затем 0,5–1 г – через 6–8 часов в течение первых суток после хирургического вмешательства.

28. В послеоперационном периоде выполняется: ОАК, ОАМ с микроскопией осадка, биохимическое исследование крови (уровень общего белка, мочевины, креатинина, глюкозы, калия, натрия, хлора, СРБ), УЗИ ложа удаленной почки.

ГЛАВА 9

ПРИНЦИПЫ АЛЛОКАЦИИ ДОНОРСКИХ ПОЧЕК И ВЕДЕНИЯ ЭЛЕКТРОННОЙ ФОРМЫ «РЕСПУБЛИКАНСКИЙ ЛИСТ ОЖИДАНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА ПОЧКИ»

29. Лист ожидания трансплантата почки ведется в бумажной и электронной форме в виде электронной базы «Республиканский лист ожидания трансплантата почки» (далее – электронная база).

30. В электронную базу вносятся данные обследований пациентов врачами-специалистами диализных центров, отделений нефрологии либо центров трансплантации.

При направлении потенциального реципиента на врачебный консилиум в больницу организацию областного или республиканского уровня заполняются блоки «Картотека», содержащий паспортные данные пациентов с указанием их контактных данных, «Клиническая информация», включающий в себя блок иммунологических данных пациентов и клинической информации, «Обследования», содержащий данные

инструментальных обследований, «Консультации», включающий заключения врачей-специалистов.

31. Врачебный консилиум в больничной организации областного или республиканского уровня проводится не реже 1 раза в месяц. В состав врачебного консилиума включаются:

- врач-нефролог;
- врач-анестезиолог-реаниматолог;
- врач-хирург (врач-трансплантолог);
- заместитель главного врача (директора) по курации;

при необходимости в состав консилиума могут привлекаться врачи-специалисты иных специальностей.

В ходе врачебного консилиума оценивается состояние здоровья и пригодность пациента к постановке в лист ожидания.

По результатам проведения врачебного консилиума выносятся одно из следующих заключений:

- «пригоден»;
- «пригоден с ограничениями»;
- «временно не пригоден»;
- «не пригоден».

В заключении врачебного консилиума определяется частота скрининга факторов риска сердечно-сосудистых осложнений либо иных обследований при нахождении реципиента в листе ожидания трансплантата почки.

Заключение врачебного консилиума вносится в блок «Заключение консилиума» электронной базы.

32. Подбор приоритизированного списка наиболее подходящих реципиентов для имеющегося донорского органа из листа ожидания трансплантата почки осуществляется на основании медицинских и социальных принципов:

32.1. социальные принципы:

- учет длительности нахождения в листе ожидания;
- учет территориальной принадлежности донора и реципиента;
- приоритет высокосенсибилизированным реципиентам почки;
- повышение шансов на трансплантацию почки у пациентов с редким («неполным») фенотипом;

- приоритет детям;

- приоритет пациентам, нуждающимся в трансплантации нескольких органов;

32.2. медицинские принципы:

- баланс потенциала выживаемости трансплантата почки и реципиента;
- стратифицированный учет степени гистосовместимости между донором и реципиентом;

- сокращение сроков консервации (холодовой ишемии) трансплантата почки;

- создание приоритетных условий трансплантации для пациентов с необходимостью экстренной Тх;

- учет прогноза начальной функции трансплантата почки с использованием калькулятора начальной функции трансплантата почки, который учитывает 8 признаков, ассоциированных с донором, и 3 признака, ассоциированных с реципиентом;

- введение управляемых возрастных ограничений для умерших доноров поджелудочной железы.

33. После ввода и сохранения необходимой информации о доноре в электронной базе проводится подбор реципиентов, подходящих для трансплантации имеющегося органа.

ГЛАВА 10

ПОДГОТОВКА РЕЦИПИЕНТА К Тх

34. Хирургическая подготовка реципиента к Тх включает следующие мероприятия:

34.1. предтрансплантационная нефрэктомия выполняется при:

- отсутствии достаточного пространства для трансплантата почки;

наличии осложнений (инфицирование кисты, разрыв кисты с гематурией или без нее), болевого синдрома у пациентов с аутосомно-доминантным поликистозом почек;

хронических инфекционных заболеваний почек первичного и вторичного генеза при наличии риска возможного инфицирования после трансплантации;

подозрении на почечно-клеточный рак или уротелиальные злокачественные новообразования;

34.2. хирургическое лечение при дисфункции нижних мочевых путей:

при наличии мочевого пузыря малой емкости с высоким внутривезикулярным давлением в случае неэффективности консервативной терапии с целью увеличения функциональной емкости пузыря и (или) перевода ригидного гипертоничного пузыря в неактивный резервуар с последующей чистой интермиттирующей катетеризацией показано хирургическое вмешательство – аугментация мочевого пузыря сегментом кишки (энтероцистоаугментация) или расширенным мочеточником (уретероцистоаугментация);

при невозможности трансуретральной катетеризации с целью создания канала для катетеризации показаны хирургические вмешательства: континентная цистокутанеостомия с использованием аппендикса (операция Митрофанова) или с использованием подвздошной кишки (операция Монти);

при наличии цистостомы вследствие инфравезикальной обструкции с целью налаживания проходимости нижних мочевых путей и устранения потенциального источника хронической инфекции показана трансуретральная резекция с последующим удалением цистостомы.

35. Высокосенсибилизированным пациентам (уровень анти-HLA антител >60 %) с множественными положительными кросс-матч тестами с потенциальными донорами и пациентам с наличием АВ0-несовместимости с живым донором выполняется десенсибилизирующее лечение реципиентов, ожидающих трансплантацию почки, по алгоритму согласно приложению 2.

36. Пациентам с атипичным аГУС проводится оценка риска рецидива заболевания после трансплантации. Пациентам со средним и высоким риском возврата аГУС в трансплантат проводится медицинская профилактика экулизумабом возврата аГУС в почечный трансплантат в зависимости от факторов риска по алгоритму согласно приложению 3.

В плане подготовки к профилактическому применению экулизумаба проводится вакцинация против менингококковой, пневмококковой и гемофильной инфекции типа b.

37. Непосредственно перед трансплантацией почки от живого донора или умершего донора проводятся следующие диагностические мероприятия:

37.1. обязательные методы обследования:

проведение кросс-матч теста для пары реципиент-донор;

определение группы крови по системам АВ0 и резус-фактора, антиэритроцитарных антител;

ОАК;

ОАМ с микроскопией осадка при сохраненном диурезе;

исследование кислотно-основного состояния (далее – КОС);

HBsAg, анти-HCV;

комплекс серологических реакций на сифилис;

обнаружение антител к ВИЧ;

ЭКГ;

биохимическое исследование крови: уровень общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, глюкозы, кальция, фосфора, калия, натрия, хлора, билирубина, печеночных трансаминаз, СРБ;

исследование показателей гемостаза: АЧТВ, фибриногена, ПВ с расчетом МНО;

бактериологическое исследование эффлюента консервирующего раствора почечного трансплантата до окончательного флашинга и после его окончания;

37.2. дополнительные методы обследования:

определение уровня тропонина;

определение прокальцитонина;

ЭхоКГ;

коронарография;
бактериологическое исследование крови, мочи, отделяемого из носа и зева, у пациентов, получающих лечение перитонеальным диализом (далее – ПД), исследование диализирующего перитонеального раствора и места выхода ПД-катетера на кожу;
микроскопия осадка диализирующего перитонеального раствора для пациентов на ПД;
рентгенография ОГП;
КТ ОГП;
диагностика коронавирусной инфекции COVID-19: определение антигена SARS-CoV-2 в назофаренгиальном мазке, РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР в назофаренгиальном мазке или анти-SARS-CoV-2 антител в крови.

38. Фармакотерапия:

38.1. иммуносупрессивные ЛП:

такролимус (капсулы 0,5 мг, 1 мг, 5 мг) внутрь 0,1 мг/кг/сутки или циклоспорин (капсулы 25 мг, 50 мг, 100 мг) внутрь 2,5 мг/кг 2 раза в сутки за два дня до хирургического вмешательства (только для реципиента при Tx от живого донора);

38.2. медицинская профилактика бактериальной инфекции: цефазолин (порошок для приготовления раствора для в/в или в/м введения, 1 г) в/в 1–2 г за 0,5–1 часа до хирургического вмешательства однократно, затем 0,5–1 г – через 6–8 часов в течение первых суток после хирургического вмешательства, может быть использован другой антибактериальный ЛП, в зависимости от ранее имевшихся результатов бактериологического исследования биологических жидкостей и чувствительности.

39. Проведение внепланового сеанса гемодиализа показано пациентам с избыточной гидратацией и (или) гиперкалиемией (уровень сывороточного калия более 5,5 ммоль/л и (или) наличие ЭКГ признаков гиперкалиемии);

реципиенту, получающему лечение ПД, перед подачей в операционный блок показано слить диализирующий перитонеальный раствор из брюшной полости.

ГЛАВА 11

ОПИСАНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА. ХИРУРГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ Tx

40. Перед хирургическим вмешательством в асептических условиях выполняется установка уретрального катетера Фолея.

41. После широкой обработки операционного поля проводится экстраперитонеальный или интраперитонеальный доступ (при третьей и последующих по очереди трансплантациях). При экстраперитонеальном доступе разрезом в виде «клюшки» по Гибсону в правой или левой половине живота послойно, параректально открывается забрюшинное пространство. При интраперитонеальном доступе вскрывается брюшная полость. У пациентов с имплантированным перитонеальным катетером при интраперитонеальном доступе производится его удаление.

42. Сегменты наружной (общей, внутренней) подвздошной артерии и наружной подвздошной вены мобилизуются на достаточном протяжении для облегчения формирования соответствующих сосудистых анастомозов без натяжения при окончательном позиционировании трансплантированной почки; до момента включения сосудистых анастомозов в кровоток почка охлаждается путем наружной ирригации охлажденным физиологическим раствором; лимфатические сосуды вдоль подвздошных сосудов перевязываются, клипируются или коагулируются.

43. Накладываются следующие варианты сосудистых анастомозов:

почечная вена и наружная (общая) подвздошная вена по типу «конец в бок»;
почечная вена и нижняя полая вена по типу «конец в бок» (при интраперитонеальном доступе);

почечная артерия и наружная (общая) подвздошная артерия по типу «конец в бок»;

почечная артерия и внутренняя подвздошная артерия по типу «конец в конец»;

почечная артерия и аорта по типу «конец в бок» (при интраперитонеальном доступе).

После рециркуляции донорской почки в кровоток реципиента проводится ее согревание путем наружной ирригации нагретым физиологическим раствором и гемостаз

коагуляцией и (или) прошиванием источников кровотечения. Возможно применение дополнительных гемостатических губок.

44. Дистальный конец мочеточника трансплантата спатулируется в продольном направлении и вшивается в верхушку мочевого пузыря по Личу-Грегуару или Барри. Необходимость установки внутреннего мочеточникового стента при экстраперитонеальном расположении определяется врачом-хирургом с учетом эластичности стенки слизистой мочевого пузыря и других факторов. При интраперитонеальном расположении аллогraftа почки рекомендуется устанавливать внутренний мочеточниковый стент размером 4–6 Ch, длиной 14–18 см. Проводится контроль гемостаза; рана орошается раствором противогрибкового антибактериального ЛПП и (или) водного раствора антисептика.

45. На усмотрение врача-хирурга в зависимости от наличия раневого отделяемого в ложе трансплантированной почки устанавливается дренажная трубка через дополнительный разрез, рана послойно ушивается.

46. Дренаж из послеоперационной области удаляется на 1–4 сутки после хирургического вмешательства, если количество отделяемого составляет менее 200 мл в сутки (при экстраперитонеальной методике) или менее 400 мл при (интраперитонеальной трансплантации); мочевой пузырь остается с дренажем (катетер Фолея) в течение 5–7 суток после хирургического вмешательства; мочеточниковый внутренний стент удаляется через 30 дней после Тх.

ГЛАВА 12

АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ И ИНФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПО Тх

47. Медицинскими показаниями для трансфузии компонентов крови при выполнении хирургического вмешательства по Тх являются:

уровень Hb ниже 70 г/л у пациентов без сопутствующей патологии;

уровень Hb 80–90 г/л у пациентов с сопутствующей кардиоваскулярной патологией;

уровень Hb ниже 100 г/л у пациентов с декомпенсированной сердечно-сосудистой недостаточностью.

48. Фармакотерапия при выполнении хирургического вмешательства по Тх:

мидазолам (раствор для в/в и в/м введения, 5 мг/мл) – 5 мг в/м за 2 часа до хирургического вмешательства;

ранитидин гидрохлорид (раствор для инъекций, 25 мг/мл) – 50 мг в/в за 2 часа до хирургического вмешательства.

49. Методом выбора анестезии при выполнении хирургического вмешательства по Тх является общая эндотрахеальная сбалансированная анестезия (далее – ОЭТА) в комбинации с одним из методов регионарного обезболивания. Вид регионарного компонента зависит от тяжести сопутствующей патологии, которая оценивается по классификации Американского общества анестезиологов (далее – ASA).

Предпочтительными являются следующие сочетания:

4-й класс по ASA – ОЭТА с интратекальным введением раствора морфина гидрохлорида (раствор для инъекций, 10 мг/мл или раствор для эпидурального и интратекального введения морфин-спинал 1 мг/мл) – 100–400 мкг интратекально;

3-й класс по ASA – ОЭТА и регионарная анестезия с блокадой поперечного пространства живота либо инфильтрация краев раны: раствор ропивакаина (раствор для инъекций 2 мг/мл, 7,5 мг/мл, 10 мг/мл) 20 мл, раствор кирокаина (раствор для инъекций, 5 мг/мл) 20 мл, раствор бупивакаина гидрохлорида (раствор для инъекций, 5 мг/мл) 20 мл.

50. В отдельных ситуациях допустимо использование комбинации ОЭТА с эпидуральной анестезией, выполнение паравerteбральной блокады следующими анестетиками:

50.1. дозы используются для интраоперационного введения:

раствор ропивакаина (раствор для инъекций 2 мг/мл, 7,5 мг/мл, 10 мг/мл) 15–20 мл, раствор кирокаина (раствор для инъекций, 5 мг/мл) 15–20 мл, раствор бупивакаина (раствор для инъекций, 5 мг/мл) 15–20 мл;

50.2. дозы используются для послеоперационного введения:

раствор ропивакаина (раствор для инъекций 2 мг/мл, 7,5 мг/мл, 10 мг/мл) 15–20 мл, раствор кирокаина (раствор для инъекций, 5 мг/мл) 15–20 мл, раствор бупивакаина (раствор для инъекций, 5 мг/мл) 15–20 мл.

51. Мониторинг основных параметров гомеостаза при выполнении хирургического вмешательства по Тх:

51.1. периферический венозный доступ и манжета для измерения АД накладываются на противоположную руку от руки с артерио-венозной фистулой;

51.2. обязательный мониторинг базовых параметров включает:

ЭКГ;

уровень кислорода крови;

неинвазивное АД;

фракция кислорода во вдыхаемом воздухе, уровень углекислого газа в конце выдоха;

непрерывный мониторинг центрального венозного давления (далее – ЦВД), предпочтительно мониторинг нейромышечной проводимости;

мониторинг глубины седации во время медикаментозного сна выполняется на усмотрение врача-специалиста;

мониторинг показателей центральной гемодинамики, давления в легочной артерии с использованием технологий (PiCCO Plus, катетер Сван-Ганца, транспищеводная ЭхоКГ) при тяжелой кардиомиопатии с дисфункцией левого желудочка, тяжелой легочной гипертензии;

51.3. интраоперационный лабораторный мониторинг включает исследование КОС, уровня глюкозы крови, электролитов крови и Hb (минимум дважды за время оперативного вмешательства: перед реперфузией почечного трансплантата и после нее).

52. Индукция анестезии при выполнении хирургического вмешательства по Тх включает следующие мероприятия:

оценка состояния верхних дыхательных путей и расчет индекса трудной интубации по шкале МОСКВА-td;

ведение по протоколу трудной интубации при признаках трудной интубации (0 баллов (трудности не ожидаются) – стандартная ларингоскопия; 1–2 балла (возможна трудная интубация) – стандартная ларингоскопия с использованием улучшенного положения Джексона, BURP-маневра; 3–4 балла (высокая вероятность трудной интубации) – видеоларингоскопия, у пациентов с сахарным диабетом – быстрая последовательная индукция; 5 баллов и более (облигатно трудная интубация) – фиброоптическая интубация в сознании с сохраненным спонтанным дыханием).

Фармакотерапия при отсутствии признаков трудной интубации и сахарного диабета:

раствор фентанила (раствор для в/в и в/м введения, 0,05 мг/мл) 1–3 мкг/кг в/в или раствора суфентанила (раствор для инъекций, 50 мкг/мл) 0,5–2 мкг/кг в/в с/без раствором мидазолама (раствор для в/в, в/м и ректального введения, 5 мг/мл) 2,5–5 мг в/в.

Фармакотерапия по медицинским показаниям:

раствор атропина (раствор для инъекций, 1 мг/мл) 0,3–0,6 мг в/м или п/к, раствор лидокаина (раствор для в/в введения, 10 мг/мл или 20 мг/мл) 1,5 мг/кг в/в;

релаксант для интубации при уровне сывороточного калия <5,5 ммоль/л – раствор суксаметония йодид (раствор для в/в введения, 20 мг/мл) 1,5 мг/кг в/в, при уровне калия >5,5 ммоль/л – предоперационная коррекция сеансом гемодиализа, использование раствора атракурия безилата (раствор для в/в введения, 10 мг/мл) 0,5 мг/кг в/в или раствора рокурония бромид (раствор для в/в введения, 10 мг/мл) 0,6 мг/кг в/в;

индукция – раствор тиопентала натрия (порошок лиофилизированный (лиофилизат) для приготовления раствора для в/в введения (для инъекций), 0,5 г или 1 г в одном флаконе) 3–5 мг/кг в/в или пропофол (эмульсия для инфузий (для в/в введения) 10 мг/мл) 2–2,5 мг/кг в/в.

53. Мероприятия, выполняемые после введения в анестезию, при выполнении хирургического вмешательства по Тх:

постановка (предпочтительнее под УЗ-контролем) 2- или 3-просветного центрального венозного катетера (далее – ЦВК) (устанавливается во внутреннюю яремную вену на контралатеральной АВ-фистуле стороне);

налаживание инвазивного мониторинга ЦВД.

54. Поддержание анестезии при выполнении хирургического вмешательства по Тх: низкопоточковая анестезия кислород-воздух севофлюран/изофлюран, поток свежего газа 1–2 л/мин. Возможно проведение тотальной в/в анестезии пропофолом по целевой концентрации;

обезболивание раствором фентанила 50–150 мкг через 10–30 мин. в/в или раствором суфентанила 25–50 мкг;

миорелаксация раствором атракурия безилата (раствор для в/в введения, 10 мг/мл) 0,15–0,25 мг/кг в/в по требованию или через шприцевой дозатор со скоростью 5–10 мкг/кг/мин. или раствором рокурония бромид (раствор для в/в введения, 10 мг/мл) в/в болюсно по требованию 0,15 мг/кг или через шприцевой дозатор со скоростью 5–6 мкг/кг/мин.

55. Инфузионная терапия при выполнении хирургического вмешательства по Тх: раствор натрия хлорида (раствор для инфузий 9 мг/мл), раствор альбумина (раствор для инфузий, 50 мг/мл, 100 мг/мл; 200 мг/мл) в/в кап.;

использование плазмозамещающих и перфузионных растворов из группы декстранов и ЛП гидроксиэтилкрахмала 1–2 поколения противопоказаны.

56. Основные медицинские мероприятия, выполняемые перед реперфузией почечного трансплантата:

достижение целевых показателей гемодинамики перед реперфузией трансплантата: СистАД >120 мм рт. ст., ЦВД >8 мм рт. ст.;

мониторинг КОС;

введение раствора маннита (раствор для инфузий, 150 мг/мл) 100 мл в/в.

57. Начало проведения иммуносупрессивного протокола:

введение индукционного иммуносупрессивного ЛП осуществляется в соответствии с вариантами иммуносупрессивной терапии в зависимости от иммунологического статуса реципиента согласно приложению 4;

метилпреднизолон (лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, 1000 мг) 500 мг в/в в течение 30 минут до включения почечного Тх в системный кровоток.

58. В ранний постреперфузионный период и после окончания хирургического вмешательства по Тх врачу-специалисту необходимо:

исключить механические причины олигурии;

оценить проходимость мочевого катетера;

скорректировать гиповолемию, гипотензию;

компенсировать диурез физиологическим раствором хлорида натрия (раствор для инфузий 9 мг/мл) (под контролем электролитов крови и мочи).

При компенсации диуреза физиологическим раствором хлорида натрия (раствор для инфузий 9 мг/мл) объем инфузии должен соответствовать:

объему диуреза, если последний составляет <500 мл/час;

2/3 объема диуреза, если 500 мл/час <диурез <1500 мл/час;

1/2 объема диуреза, если диурез >1500 мл/час.

59. После пробуждения пациента на операционном столе выполняется экстубация, осуществляется перевод в отделение анестезиологии и реанимации.

60. Послеоперационное обезболивание включает:

при продленных методах регионарной анестезии – продолжается введение ЛП:

неопиоидные анальгетики (парацетамол (раствор для инфузий, 10 мг/мл) в/в не более 4 г за сутки, а в отсутствии полученного диуреза – в/в не более 3 г за сутки или раствор метамизола натрия (раствор для в/в и в/м введения, 500 мг/мл) в/в 2 г через 6–8 часов);

опиоидные анальгетики (морфин (раствор для инъекций, 10 мг/мл) 5 мг в/в или п/к назначается по требованию или в режиме пациентом контролируемой аналгезии).

Использование ЛП из группы нестероидных противовоспалительных ЛП (далее – НПВП) не рекомендуется.

ГЛАВА 13

ВЕДЕНИЕ РЕЦИПИЕНТА ПОСЛЕ Тх (ДЕНЬ 0)

61. К обязательным методам обследования реципиента после Тх относятся:

рентгенография ОГП после катетеризации внутренней яремной или подключичной вены с целью контроля расположения ЦВК и возможных осложнений манипуляции;
мониторинг массы тела, АД, ЧСС, ЧД, суточного диуреза и отделяемого по дренажам;
ОАК;
КОС;
ОАМ с микроскопией осадка при наличии диуреза;
биохимическое исследование крови: концентрация общего белка, мочевины, креатинина, глюкозы, кальция, калия, натрия, хлора, билирубина, печеночных трансаминаз, СРБ;

УЗИ с доплерографией почечного трансплантата.

62. К дополнительным методам обследования реципиента после Тх относятся бактериологическое исследование крови, мочи, отделяемого из дренажей, носа и зева, места выхода ПД-катетера или ЦВК на кожу.

63. Фармакотерапия реципиента после Тх включает:

базисную иммуносупрессивную терапию в соответствии с вариантами иммуносупрессивной терапии в зависимости от иммунологического статуса реципиента согласно приложению 4;

инфузионную терапию: натрия хлорид 0,9 % (раствор для инфузий 9 мг/мл) в/в кап. с целью поддержания ЦВД на уровне 5–8 см. вод. ст., используя при его снижении инфузии раствора альбумина (раствор для инфузий, 5 %, 10 %, 20 %) и (или) его аналоги в/в кап. медленно в течение 1 часа;

медицинскую профилактику тромботических осложнений у реципиентов почечного трансплантата согласно приложению 5;

фуросемид (раствор для в/в и в/м введения, 10 мг/мл) в начальной дозе 40–60 мг с увеличением суточной дозы до 160 мг. При сохраняющейся олигоанурии (диурез менее 400 мл/сут.) в течение 24 часов или развитии полиурии, или признаков дегидратации фуросемид отменяется;

коррекцию анемии с использованием переливания эритроцитарной массы, обедненной лейкоцитами, или отмытых эритроцитов (медицинские показания: продолжающееся кровотечение; уровень Hb менее 70 г/л; уровень Hb выше 70 г/л при наличии клинических признаков анемии (тахикардии, неадекватного кислородного обеспечения тканей));

медицинскую профилактику язвенного повреждения желудочно-кишечного тракта (пантопразол (лиофилизированный порошок для приготовления раствора для в/в введения 40 мг): 40 мг/сут. в/в 1 раз в день или ранитидин (раствор для инъекций 25 мг/мл) 25–50 мг/сут.);

седацию и обезболивание;

купирование артериальной гипертензии ЛП, применяемыми при гипертоническом кризе у реципиентов трансплантата почки, согласно приложению 6.

ГЛАВА 14

ВЕДЕНИЕ РЕЦИПИЕНТА ПОСЛЕ Тх (1–3 СУТКИ)

64. К обязательным методам обследования реципиента после Тх (1–3 сутки) относятся:

ОАК – выполняется не реже 1 раза в сутки;

КОС – выполняется не реже 1 раза в сутки;

ОАМ с микроскопией осадка при наличии диуреза – выполняется не реже 1 раза в сутки;

биохимическое исследование крови: уровень общего белка, мочевины, креатинина, глюкозы, кальция, калия, натрия, хлора, СРБ – выполняется не реже 1 раза в сутки;

исследование показателей гемостаза: АЧТВ, фибриногена, ПВ с расчетом МНО – выполняется однократно;

контроль концентрации такролимуса (циклоsporина) в крови через 12 (24) часа после последнего приема (далее – С0) – выполняется на 3 сутки после Тх;

определение методом ИФА IgG и IgM к ЦМВ, ВЭБ, ВЗВ проводится для ранее серонегативных пациентов;

УЗИ трансплантата с доплеровским исследованием сосудов – выполняется однократно.

65. К дополнительным методам обследования реципиента после Тх (1–3 сутки) относятся:

биохимическое исследование крови: уровень цистатина Ц, магния, фосфора, кальция, альбумина, лактатдегидрогеназы (далее – ЛДГ), гаптоглобина, печеночных трансаминаз, билирубина;

определение прокальцитонина;

определение белков системы комплемента С3 и С4 в крови;

определение уровня липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (далее – NGAL) в моче;

биохимический анализ отделяемого из дренажа, установленного в область послеоперационной раны.

66. Базисная иммуносупрессивная терапия проводится в соответствии с вариантами иммуносупрессивной терапии в зависимости от иммунологического статуса реципиента согласно приложению 4.

67. Фармакотерапия реципиента после Тх (1–3 сутки) включает:

медицинскую профилактику тромботических осложнений у реципиентов почечного трансплантата согласно приложению 5;

медицинскую профилактику язвенного повреждения желудочно-кишечного тракта: пантопразол (таблетки, 40 мг) 40 мг 1 раз в сутки внутрь или фамотидин (таблетки, 20 мг, 40 мг) 20–40 мг 1 раз сутки внутрь.

68. Медицинская профилактика инфекционных осложнений осуществляется при: пневмоцистной пневмонии – сульфаметоксазол/триметоприм (таблетки, 400 мг сульфаметоксазола / 80 мг триметоприма) 480 мг в сутки;

грибковой инфекции – нистатин (таблетки, 250 тыс. ЕД, 500 тыс. ЕД) по 500000 ЕД 3–4 раза в день внутрь – разжевывать;

ЦМВ-инфекции – валганцикловир (таблетки, 450 мг) 1–2 таблетки в сутки внутрь в соответствии с рекомендуемыми дозами ганцикловира, валганцикловира и валацикловира с учетом состояния почечной функции, оцененной по СКФ согласно приложению 7.

69. Дополнительная симптоматическая терапия включает:

инфузионную терапию в соответствии с пунктом 55 настоящего клинического протокола;

антигипертензивную терапию (группами выбора являются дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, бета-адреноблокаторы, ЛП центрального действия, альфа-адреноблокаторы);

седацию и обезболивание в соответствии с пунктом 60 настоящего клинического протокола.

ГЛАВА 15

ВЕДЕНИЕ РЕЦИПИЕНТА ПОСЛЕ Тх (С 4 СУТОК ДО ВЫПИСКИ ИЗ СТАЦИОНАРА)

70. К обязательным методам обследования реципиента после Тх (с 4 суток до выписки из стационара) относятся:

ОАК – 2–3 раза в неделю;

ОАМ с микроскопией осадка при наличии диуреза – 2–3 раза в неделю;

биохимическое исследование крови: уровень общего белка, мочевины, креатинина, глюкозы, кальция, калия, натрия, хлора, СРБ – 2–3 раза в неделю;

расчет СКФ – 2–3 раза в неделю;

исследование показателей гемостаза: АЧТВ, фибриногена, ПВ с расчетом МНО – 1 раз в неделю;

контроль концентрации такролимуса (циклоспорина) в крови (C0) – 2–3 раза в неделю до момента достижения целевых значений;

УЗИ трансплантата с доплерографией – 1 раз в неделю.

71. К дополнительным методам обследования реципиента после Тх (с 4 суток до выписки из стационара) относятся:

КОС;

биохимическое исследование крови: уровень цистатина Ц, магния, фосфора, кальция, альбумина, ЛДГ, гаптоглобина, печеночных трансаминаз, билирубина, ферритина, процента насыщения трансферрина;

прокальцитонин;

определение белков системы комплемента С3 и С4 в крови;

определение NGAL в моче;

бактериологическое исследование крови, мочи, отделяемого из носа и зева, места выхода ПД-катетера или ЦВК на кожу;

определение суточной протеинурии или отношения альбумина к креатинину в утренней пробе мочи;

КТ почечного трансплантата;

КТА сосудов почечного трансплантата;

сцинтиграфия почечного трансплантата с фармакологическими пробами;

гистологическое исследование трансплантата при наличии медицинских показаний для проведения биопсии трансплантата почки, установленных в перечне согласно приложению 8.

72. Фармакотерапия реципиента после Тх (с 4 суток до выписки из стационара) включает:

базисную иммуносупрессивную терапию в соответствии с вариантами иммуносупрессивной терапии в зависимости от иммунологического статуса реципиента согласно приложению 4;

медицинскую профилактику тромботических осложнений у реципиентов почечного трансплантата согласно приложению 5;

ацетилсалициловую кислоту (таблетки, 75 мг, 150 мг) 75 мг внутрь 1 раз в сутки, у пациентов с уровнем тромбоцитов больше 500×10^9 доза увеличивается до 150 мг;

медицинскую профилактику язвенного повреждения желудочно-кишечного тракта: пантопразол (таблетки, 40 мг) 40 мг 1 раз в сутки внутрь или фамотидин (таблетки, 20 мг, 40 мг) 20–40 мг 1 раз сутки внутрь.

73. Медицинская профилактика инфекционных осложнений у реципиента после Тх (с 4 суток до выписки из стационара) осуществляется при:

пневмоцистной пневмонии – сульфаметоксазол/триметоприм (таблетки, 400 мг сульфаметоксазола / 80 мг триметоприма) 480 мг в сутки;

грибковой инфекции – нистатин (таблетки, 250 тыс. ЕД, 500 тыс. ЕД) по 500000 ЕД 3–4 раза в день внутрь – разжевывать;

ЦМВ-инфекции – валганцикловир (таблетки, 450 мг) 1–2 таблетки в сутки внутрь в соответствии с рекомендуемыми дозами ганцикловира, валганцикловира и валакцикловира с учетом состояния почечной функции, оцененной по СКФ согласно приложению 7.

74. При отсроченной функции трансплантата (необходимость проведения диализа в течение первой недели после Тх) на 7 сутки после Тх необходимо:

отменить мофетила микофенолат (далее – ММФ)/микофеноловую кислоту/азатиоприн, снизить дозу ингибитора кальциневрина на 50 %, начать введение иммуноглобулина антиtimoцитарного кроличьего (лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инфузий, 25 мг) в/в 1–2 мг/кг/сутки ежедневно в течение 10–14 дней. При раннем восстановлении функции почечного трансплантата (3–4 сутки) иммуноглобулин антиtimoцитарный кроличий должен быть продолжен минимум до 7 дней;

за 3 дня до отмены иммуноглобулина антиtimoцитарного кроличьего назначить такролимус (циклоспорин) в дозе, достаточной для целевого базового уровня в сыворотке крови в соответствии с вариантами иммуносупрессивной терапии в зависимости от иммунологического статуса реципиента согласно приложению 4, если функция трансплантата восстановилась; после окончания терапии иммуноглобулином антиtimoцитарным кроличьим возобновить терапию ММФ/микофеноловой

кислотой/азатиоприном в соответствии с вариантами иммуносупрессивной терапии в зависимости от иммунологического статуса реципиента согласно приложению 4.

ГЛАВА 16

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОТТОРЖЕНИЯ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

75. К обязательным методам обследования при отторжении почечного трансплантата относятся:

- ОАК;
- ОАМ с микроскопией осадка;
- биохимическое исследование крови: уровень общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, глюкозы, кальция, калия, натрия, хлора, магния, СРБ;
- расчет СКФ;
- суточная протеинурия или отношение альбумина к креатинину в утренней пробе мочи;
- контроль концентрации такролимуса (циклоспорина) в крови (C0);
- определение ДНК полиомавирусов человека 1 типа (далее – ВК) и 2 типа (далее – JC) методом ПЦР в моче и крови;
- определение ДНК ЦМВ методом ПЦР в крови;
- УЗИ трансплантата с доплерографией;
- гистологическое исследование трансплантата.

76. К дополнительным методам обследования при отторжении почечного трансплантата относятся:

- определение ДСА;
- определение белков системы комплемента C3 и C4 в крови;
- определение NGAL в моче;
- определение количества субпопуляций Т- и В-лимфоцитов;
- проведение пробы Реберга-Тареева (клиренс по эндогенному креатинину).

77. Фармакотерапия при отторжении почечного трансплантата проводится в соответствии с вариантами лечения отторжения почечного трансплантата согласно приложению 9.

78. Медицинская профилактика инфекционных осложнений осуществляется при:

ЦМВ – валганцикловир (таблетки, 450 мг) 1 таблетка внутрь с учетом СКФ согласно приложению 7 в течение 3 месяцев;

пневмоцистной пневмонии – сульфаметоксазол/триметоприм (таблетки, 400 мг сульфаметоксазола / 80 мг триметоприма) 480 мг в сутки в течение 3 месяцев.

ГЛАВА 17

ХИРУРГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ Тх

79. К хирургическим осложнениям после Тх относятся:

- лимфоцеле ложа трансплантата;
- уринома;
- стриктура мочеточника трансплантата;
- стеноз артерии почечного трансплантата;
- пузырно-мочеточниковый рефлюкс в почечный трансплантат;
- тромбоз сосудов почечного трансплантата (артериальный и венозный);
- кровотечение в ложе трансплантата почки;
- эвентрация;
- послеоперационная вентральная грыжа.

80. К обязательным методам обследования при лимфоцеле ложа трансплантата относятся:

- ОАК;
- ОАМ с микроскопией осадка;
- биохимическое исследование крови: уровень общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, глюкозы, кальция, калия, натрия, хлора, магния, СРБ;
- расчет СКФ;

УЗИ трансплантата и околопочечного пространства;
определение концентрации креатинина в содержимом полости предполагаемого лимфоцеле;
определение клеточного состава (наличие лейкоцитов, эритроцитов) в содержимом полости предполагаемого лимфоцеле;
бактериологическое исследование содержимого полости предполагаемого лимфоцеле.

К дополнительным методам обследования при лимфоцеле ложа трансплантата относятся:

КТ трансплантата и околопочечного пространства, органов малого таза;
в/в урография и цистография;
ретроградная цистография;
фистулография полости предполагаемого лимфоцеле.

К методам лечения при лимфоцеле ложа трансплантата относятся:

чрескожное пункционное опорожнение (в том числе и повторное) полости предполагаемого лимфоцеле;

дренирование полости лимфоцеле с периодической ирригацией склерозантами: повидон йод (раствор для наружного применения, 10 мг/мл), этиловый спирт (раствор для наружного применения, 72,9 мл) 10–20 мл 1–2 раза в неделю;

выполнение лапароскопической или «открытой» фенестрации полости лимфоцеле в брюшную полость (в том числе и повторной) при неэффективности малоинвазивных хирургических манипуляций при отсутствии инфекционных осложнений;

проведение антибактериальной терапии в зависимости от результатов бактериологического исследования содержимого полости лимфоцеле при наличии инфекционных осложнений.

81. К обязательным методам обследования при уриноме относятся:

ОАК;

ОАМ с микроскопией осадка;

биохимическое исследование крови: уровень общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, глюкозы, кальция, калия, натрия, хлора, магния, СРБ;

расчет СКФ;

УЗИ трансплантата и околопочечного пространства;

определение концентрации креатинина в содержимом полости предполагаемого мочевого затека;

определение клеточного состава (наличие лейкоцитов, эритроцитов) в содержимом полости предполагаемого мочевого затека;

бактериологическое исследование содержимого полости предполагаемого мочевого затека;

бактериологическое исследование мочи.

К дополнительным методам обследования при уриноме относятся:

КТ трансплантата и околопочечного пространства, органов малого таза;

в/в урография и цистография;

ретроградная цистография в двух проекциях;

ретроградная и (или) атеградная уретеропиелография.

Методы лечения уреномы при наличии дефекта:

мочевого пузыря выполняется хирургическое вмешательство по ушиванию дефекта стенки мочевого пузыря с дренированием его уретральным катетером до 10 дней;

мочеточника почечного трансплантата в нижней трети выполняется хирургическое вмешательство – реуретеронеоцистоанастомоз или операция Боари. Альтернативно – уретероуретероанастомоз с использованием нативного мочеточника по типу «конец в бок» или «конец в конец» с последующей нефрэктомией нативной почки (при наличии остаточного диуреза до трансплантации);

мочеточника почечного трансплантата в проксимальной части выполняется антеградное или ретроградное стентирование мочеточника трансплантата на срок 14–45 дней. При недостаточном дренировании с использованием мочеточникового стента дополнительно выполняется пункционная нефростомия почечного трансплантата

и катетеризация мочевого пузыря уретральным катетером. При неэффективности выполняется операция Боари или уретероуретероанастомоз с использованием нативного мочеточника по типу «конец в бок» или «конец в конец» с последующей нефрэктомией нативной почки (при наличии остаточного диуреза до трансплантации);

лоханки почечного трансплантата выполняется пункционная чрескожная нефростомия в сочетании с дренированием окружающих тканей дополнительными дренажными трубками на срок не более 3 месяцев. При неэффективности выполняется пиелоуретеростомия, операция Боари или пиеловезикостомия.

82. К обязательным методам обследования при стриктуре мочеточника трансплантата относятся:

ОАК;

ОАМ с микроскопией осадка;

биохимическое исследование крови: уровень общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, глюкозы, кальция, калия, натрия, хлора, магния, СРБ;

расчет СКФ;

УЗИ трансплантата и мочевого пузыря;

бактериологическое исследование мочи;

в/в урография почечного трансплантата, его мочеточника и мочевого пузыря, или КТ почечного трансплантата, его мочеточника и мочевого пузыря, или при сохраненном диурезе и уровне сывороточного креатинина не более 200 мкмоль/л КТА с выполнением отсроченной урографии почечного трансплантата и мочевого пузыря.

К дополнительным методам обследования при стриктуре мочеточника трансплантата относятся:

РРГ, нефросцинтиграфия с фармакологической пробой с фуросемидом;

антеградная или ретроградная уретеропиелостигмография;

определение ДНК вирусов ВК, JC методом ПЦР в моче и крови.

Методами лечения стриктуры мочеточника трансплантата являются:

при дистальном локальном (до 3 см) стенозе мочеточника почечного трансплантата проводится хирургическое вмешательство – выполняется резекция стриктуры мочеточника и реимплантация мочеточника в стенку мочевого пузыря со стентированием вновь образованного уретероцистоанастомоза;

при отсутствии технической возможности для открытого хирургического вмешательства выполняется антеградная баллонная дилатация (баллонная дилатационная уретеротомия) или оптическая уретеротомия со стентированием мочеточника полиуретановым или нитиновым стентом;

при наличии протяженного (свыше 3 см) стеноза выполняется антеградная баллонная дилатация (баллонная дилатационная уретеротомия) или оптическая уретеротомия со стентированием мочеточника полиуретановым или нитиновым стентом;

при неэффективности указанных методов выполняется операция Боари или уретероуретероанастомоз с использованием нативного мочеточника по типу «конец в бок» или «конец в конец» с последующей нефрэктомией нативной почки (при наличии остаточного диуреза до трансплантации).

83. К обязательным методам обследования при стенозе артерии почечного трансплантата относятся:

ОАК;

ОАМ с микроскопией осадка;

биохимическое исследование крови: уровень общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, глюкозы, кальция, калия, натрия, хлора, магния, СРБ;

расчет СКФ;

УЗИ с доплерографией трансплантата.

К дополнительным методам обследования при стенозе артерии почечного трансплантата относятся:

КТА трансплантата;

РРГ, нефросцинтиграфия с фармакологической пробой с каптоприлом;

магнитно-резонансная томография (далее – МРТ) трансплантата;

чрескожная селективная ангиография артерии трансплантата.

Методом лечения стеноза артерии почечного трансплантата является чрескожное эндоваскулярное стентирование артерии трансплантата.

84. К обязательным методам обследования при пузырно-мочеточниковом рефлюксе в почечный трансплантат относятся:

ОАК;

ОАМ с микроскопией осадка;

биохимическое исследование крови: уровень общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, глюкозы, кальция, калия, натрия, хлора, магния, СРБ;

расчет СКФ;

бактериологическое исследование мочи;

УЗИ трансплантата и мочевого пузыря;

микционная цистография.

К дополнительным методам обследования при пузырно-мочеточниковом рефлюксе в почечный трансплантат относятся:

комплексное уродинамическое исследование;

РРГ, нефросцинтиграфия;

КТ трансплантата и мочевого пузыря;

МРТ трансплантата и мочевого пузыря.

Методами лечения пузырно-мочеточникового рефлюкса в почечный трансплантат являются:

цистоскопия с эндовезикальной антирефлюксной защитой с использованием объемобразующей субстанции;

реимплантация мочеточника трансплантата с применением антирефлюксной методики при неэффективности малоинвазивной терапии.

85. К обязательным методам обследования при тромбозе сосудов почечного трансплантата (артериального и венозного) относятся:

ОАК;

ОАМ с микроскопией осадка;

биохимическое исследование крови: уровень общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, глюкозы, кальция, калия, натрия, хлора, магния, СРБ;

расчет СКФ;

исследование показателей гемостаза: АЧТВ, фибриногена, ПВ с расчетом МНО;

УЗИ с доплерографией трансплантата.

К дополнительным методам обследования при тромбозе сосудов почечного трансплантата (артериального и венозного) относятся:

КТА почечного трансплантата;

РРГ, нефросцинтиграфия;

МРТ трансплантата;

чрескожная селективная ангиография сосудов трансплантата;

определение в крови протеина С и S, антитромбина III;

маркеры АФС;

исследование аллельных вариантов генов фактора Лейдена V (G1691A) методом ПЦР; протромбина II (G20210A).

При тромбозе сосудов почечного трансплантата (артериального и венозного) необходимо хирургическое вмешательство. Ангиографическая тромбэктомия или открытое хирургическое вмешательство могут быть успешно применены в течение первых 12 часов с момента тромбоза. В случае неэффективности показано удаление трансплантата.

86. К обязательным методам обследования при кровотечении в ложе трансплантата почки относятся:

ОАК;

ОАМ с микроскопией осадка;

биохимическое исследование крови: уровень общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, глюкозы, кальция, калия, натрия, хлора, магния, СРБ;

расчет СКФ;

исследование показателей гемостаза: АЧТВ, фибриногена, ПВ с расчетом МНО;

УЗИ трансплантата и околопочечного пространства;

КТ трансплантата, ОБП и малого таза.

К дополнительным методам обследования при кровотечении в ложе трансплантата почки относятся:

КТА трансплантата, ОБП и малого таза;

МРТ трансплантата, ОБП и малого таза;

чрескожная селективная ангиография сосудов трансплантата.

При больших гематомах или при активном кровотечении требуется хирургическое дренирование. После хирургического дренирования рекомендуется проверить состояние пузырно-мочеточникового анастомоза.

87. К обязательным методам обследования при эвентрации относятся:

ОАК;

ОАМ с микроскопией осадка;

биохимическое исследование крови: уровень общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, глюкозы, кальция, калия, натрия, хлора, магния, СРБ;

расчет СКФ;

УЗИ трансплантата и околопочечного пространства;

КТ трансплантата, ОБП и малого таза.

К дополнительным методам обследования при эвентрации относятся:

КТА трансплантата, ОБП и малого таза;

МРТ трансплантата, ОБП и малого таза.

Методом лечения эвентрации является ушивание раны с тщательной ревизией брюшной полости, антибактериальной и антисептической обработкой, резекцией выпавшего сальника и поврежденных участков кишки. При рецидивирующей эвентрации эффективна установка синтетических эксплантатов.

88. К обязательным методам обследования при послеоперационной вентральной грыже относятся:

ОАК;

ОАМ с микроскопией осадка;

биохимическое исследование крови: уровень общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, глюкозы, кальция, калия, натрия, хлора, магния, СРБ;

расчет СКФ;

УЗИ трансплантата и околопочечного пространства.

К дополнительным методам обследования при послеоперационной вентральной грыже относятся:

КТ трансплантата;

ОБП и малого таза;

МРТ трансплантата;

ОБП и малого таза.

Методом лечения послеоперационной вентральной грыжи является герниопластика местными тканями или синтетической сеткой.

ГЛАВА 18

МЕДИЦИНСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЗА РЕЦИПИЕНТОМ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

89. Медицинское наблюдение за реципиентом почечного трансплантата в амбулаторных условиях осуществляется в соответствии с алгоритмом медицинского наблюдения пациента с трансплантатом почки в консультативном кабинете в амбулаторных условиях согласно приложению 10.

90. К обязательным методам обследования пациента при плановом визите в консультативный кабинет относятся:

ОАК;

ОАМ с микроскопией осадка;

биохимическое исследование крови: уровень общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, мочевой кислоты, глюкозы, кальция, калия, натрия, хлора, магния, СРБ;

расчет СКФ;

контроль концентрации такролимуса (циклоспорина) в крови (C0);

определение суточной протеинурии или отношения альбумина к креатинину в утренней пробе мочи не менее 1 раза в первый месяц после Тх, затем – не менее 1 раза в 3 месяца в первые 12 месяцев после Тх, далее – 1 раз в год.

91. К дополнительным методам обследования пациента при плановом визите в консультативный кабинет относятся:

ОАК с подсчетом лейкоцитарной формулы;
маркеры обмена железа: ферритин, процент насыщения трансферрина;
уровень паратгормона в крови;
исследование показателей гемостаза: определение АЧТВ, фибриногена, ПВ с расчетом МНО;
контроль концентрации такролимуса (циклоsporина) в крови через 2 часа после приема (C2);
определение ДНК вирусов ВК, JC методом ПЦР в моче и крови;
HBsAg, анти-HCV;
определение уровня IgG и IgM методом ИФА к токсоплазме, ЦМВ, ВПГ 1 и 2 типа;
ПЦР к ВЭБ, ВЗВ, ЦМВ, ВПГ 1 и 2 тип;
обнаружение антител к ВИЧ;
серологическое исследование на сифилитическую инфекцию;
бактериологическое исследование мочи;
гликированный Hb;
уровень фолатов, В12 в крови;
уровень анти-HLA антител;
определение ДСА (виртуальный кросс-матч тест) в соответствии с частотой определения ДСА (виртуальный кросс-матч тест), установленной согласно приложению 11;
УЗИ (с доплерографией) трансплантата;
РРГ или нефросцинтиграфия с (без) фармакологическими пробами;
микционная цистография;
КТ трансплантата;
МРТ трансплантата.

92. Иммуносупрессивная терапия осуществляется в соответствии с вариантами иммуносупрессивной терапии в зависимости от иммунологического статуса реципиента согласно приложению 4.

93. Медицинская профилактика осуществляется для предотвращения следующих инфекционных осложнений:

пневмоцистной пневмонии – сульфаметоксазол/триметоприм (таблетки, 400 мг сульфаметоксазола / 80 мг триметоприма) 480 мг в сутки – в течение 6 месяцев;

грибковой инфекции – нистатин (таблетки, 250 тыс. ЕД, 500 тыс. ЕД) по 500000 ЕД 3–4 раза в день внутрь – разжевывать – в течение месяца;

ЦМВ-инфекции – валганцикловир (таблетки, 450 мг) 1–2 таблетки в сутки внутрь с учетом СКФ согласно приложению 7 в течение 3 месяцев в случае, если реципиент серопозитивен (положительный IgG к ЦМВ), в течение 6 месяцев, если реципиент серонегативен (отрицательный IgG к ЦМВ).

94. Для медицинской профилактики тромбообразования назначается ацетилсалициловая кислота (таблетки, 75 мг, 150 мг) 75 мг внутрь 1 раз в сутки не менее 3 месяцев (у пациентов с уровнем тромбоцитов больше $500 \times 10^9/\text{л}$ доза увеличивается до 150 мг).

95. Для медицинской профилактики язвенного повреждения желудочно-кишечного тракта назначается пантопразол (таблетки, 40 мг) 40 мг 1 раз в сутки или фамотидин (таблетки, 20 мг, 40 мг) 20–40 мг 1 раз в сутки внутрь не менее 3 месяцев.

ГЛАВА 19

ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У РЕЦИПИЕНТОВ

ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

96. К инфекционным осложнениям у реципиентов почечного трансплантата относятся:

инфекция мочевых путей;

ЦМВ-инфекция;
полиомавирусная инфекция.

97. К обязательным методам обследования при инфекции мочевых путей относятся:

ОАК;

ОАМ с микроскопией осадка;

бактериологическое исследование мочи;

биохимическое исследование крови: уровень общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, глюкозы, кальция, калия, натрия, хлора, магния, билирубина, печеночных трансаминаз, СРБ;

расчет СКФ.

К дополнительным методам обследования при инфекции мочевых путей относятся:

прокальцитонин;

бактериологическое исследование крови;

бактериологическое исследование мочи на микобактерии туберкулеза;

УЗИ трансплантата;

микционная цистография;

КТ трансплантата;

в/в урография с цистографией;

МРТ трансплантата;

консультация врача-акушера-гинеколога;

консультация врача-уролога.

Методы лечения инфекции мочевых путей зависят от варианта инфекции мочевых путей, степени выраженности интоксикации, сохранности функции трансплантата.

При цистите:

1-я линия терапии: нитрофурантоин (таблетки, 50 мг, 100 мг) 50–100 мг 4 раза в сутки, внутрь в течение 5 дней, или фуразидин (таблетки, 50 мг; капсулы, 25 мг и 50 мг) 50–100 мг 3 раза в сутки, внутрь в течение 5 дней или фосфомицина трометамол (порошок для приготовления раствора для принятия внутрь, 3 г/пакет) 3 г однократно;

альтернативные схемы: цефалоспорины 1–4 поколений, внутрь в течение 3–5 дней, триметоприм/сульфаметоксазол (таблетки, триметоприм 80 мг/сульфаметоксазол 400 мг) 160/800 мг 2 раза в сутки внутрь в течение 7 дней.

При инфекции мочевыводящих путей без установленной локализации:

эмпирическая антибактериальная терапия: цефтриаксон (порошок для приготовления раствора для инфузий, 2 г/флакон) 2–4 г в сутки в/в, или цефотаксим (порошок для приготовления раствора для в/в и в/м введения, 0,5 г и 1 г) 1–4 г 3 раза в сутки в/в, или цефепим (порошок для приготовления раствора для в/в и в/м введения, 0,5 г и 1 г) 1–2 г 2 раза в сутки в/в, или ципрофлоксацин (раствор для инфузий 0,8 мг/мл и 2 мг/мл) 400 мг 2 раза в сутки в/в, или левофлоксацин (раствор для инфузий 5 мг/мл) 500 мг 1 раз в сутки в/в;

этиотропная антибактериальная терапия проводится по результатам бактериологического исследования мочи суммарно до 14 дней.

При пиелонефрите трансплантата:

эмпирическая антибактериальная терапия: цефтриаксон (порошок для приготовления раствора для инфузий, 2 г/флакон) 2–4 г в сутки в/в, или цефотаксим (порошок для приготовления раствора для в/в и в/м введения, 0,5 г и 1 г) 4 г 3 раза в сутки в/в, или цефепим (порошок для приготовления раствора для в/в и в/м введения, 0,5 г и 1 г) 1–2 г 2 раза в сутки в/в, или ципрофлоксацин (раствор для инфузий 0,8 мг/мл и 2 мг/мл) 400 мг 2 раза в сутки в/в, или левофлоксацин (раствор для инфузий 5 мг/мл) 500 мг 1 раз в сутки в/в;

этиотропная антибактериальная терапия проводится по результатам бактериологического исследования мочи суммарно до 14 дней;

посиндромная терапия: коррекция электролитных нарушений, синдрома интоксикации.

При осложненном пиелонефрите трансплантата (необструктивном), уросепсисе:

отмена ММФ/микофеноловой кислоты/азатиоприна при тяжелом состоянии, полная отмена иммуносупрессивной терапии при крайне тяжелом состоянии пациента до нормализации биохимических маркеров воспаления и общего состояния пациента;

антибактериальная терапия: цефтриаксон 2–4 г в сутки в/в, или цефотаксим 4 г 3 раза в сутки в/в, или цефепим 2 г 2–3 раза в сутки в/в, или пиперациллин/тазобактам (порошок для приготовления раствора для инфузий, пиперациллин 4 г/тазобактам 0,5 г) 4,5 г 3–4 раза в сутки в/в, или меропенем (порошок для приготовления раствора для в/в введения, 0,5 г, 1 г) 2 г 3 раза в сутки в/в, или цефтазидим/авибактам (порошок для приготовления раствора для инфузий, цефтазидим 2 г/авибактам 0,5 г) 2,5 г 3 раза в сутки в/в или имипенем/циластатин (порошок для приготовления раствора для инфузий, имипенем 0,5 г/циластатин 0,5 г) 1 г 3–4 раза в сутки в/в;

этиотропная антибактериальная терапия проводится по результатам бактериологического исследования крови и мочи суммарно до 21 дня;

посиндромная терапия: коррекция электролитных нарушений, синдрома интоксикации;

при неэффективности проводимой антибактериальной терапии, прогрессирующем ухудшении состояния пациента – трансплантатэктомия.

При осложненном пиелонефрите трансплантата (обструктивном):

восстановление оттока мочи из почечного трансплантата;

катетеризация мочевого пузыря;

стентирование мочеточника трансплантата и (или) нефростомия почечного трансплантата;

эмпирическая антибактериальная терапия: цефтриаксон (порошок для приготовления раствора для инфузий, 2 г/флакон) 2–4 г в сутки в/в, или цефотаксим (порошок для приготовления раствора для в/в и в/м введения, 0,5 г и 1 г) 1–4 г 3 раза в сутки в/в, или цефепим (порошок для приготовления раствора для в/в и в/м введения, 0,5 г и 1 г) 1–2 г 2 раза в сутки в/в, или ципрофлоксацин (раствор для инфузий 0,8 мг/мл и 2 мг/мл) 400 мг 2 раза в сутки в/в, или левофлоксацин (раствор для инфузий 5 мг/мл) 500 мг 1 раз в сутки в/в;

этиотропная антибактериальная терапия проводится по результатам бактериологического исследования мочи суммарно до 14 дней.

Медицинская профилактика при рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей проводится с учетом результатов бактериологического исследования мочи.

98. К обязательным методам обследования при ЦМВ-инфекции относятся:

ОАК;

ОАМ с микроскопией осадка;

биохимическое исследование крови: уровень общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, глюкозы, кальция, калия, натрия, хлора, магния, билирубина, печеночных трансаминаз, СРБ;

расчет СКФ;

определение ДНК ЦМВ методом ПЦР в крови.

К дополнительным методам обследования при ЦМВ-инфекции относятся:

определение уровня IgG и IgM методом ИФА к ЦМВ;

УЗИ ОБП;

рентгенография ОГП;

определение ЦМВ при микроскопии или иммуногистохимическом исследовании в биопсийной ткани слизистой ЖКТ;

ФГДС;

КТ ОГП;

КТ ОБП.

Фармакотерапия ЦМВ-инфекции:

ганцикловир (лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 500 мг) 5 мг/кг в/в 2 раза в сутки или валганцикловир (таблетки, покрытые оболочкой, 450 мг) 900 мг 2 раза в сутки внутрь, с коррекцией дозы на почечную функцию согласно приложению 7 в течение 2–4 недель до 2-х отрицательных анализов ПЦР ДНК ЦМВ с интервалом в 1 неделю.

99. К обязательным методам обследования при полиомавирусной инфекции относятся:

ОАК;

ОАМ с микроскопией мочи;

определение суточной протеинурии или отношение альбумина к креатинину в утренней пробе мочи;

биохимическое исследование крови: уровень общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, глюкозы, кальция, калия, натрия, хлора, магния, билирубина, печеночных трансаминаз, СРБ;

расчет СКФ;

определение ДНК вирусов ВК, JC методом ПЦР в моче (при вирурии выполняется определение ДНК методом ПЦР в крови, при выявлении ВК вiremии исследование повторяется 1 раз в 2 недели до исчезновения вiremии).

К дополнительным методам обследования при полиомавирусной инфекции относятся:

гистологическое исследование трансплантата;

иммуногистохимическое исследование ткани трансплантата с применением анти-SV-40 антител;

Фармакотерапия полиомавирусной инфекции проводится при вiremии более 10000 копий/мл: снижение дозы ММФ/микофеноловой кислоты/азатиоприна на 50 % либо полная отмена, при отсутствии эффекта – конверсия такролимуса на циклоспорин с дальнейшим снижением дозы циклоспорина на 30–50 %.

ГЛАВА 20

ХРОНИЧЕСКИЕ ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

100. К обязательным методам обследования при вирусном гепатите В (далее – ВГВ) относятся:

определение ДНК ВГВ методом ПЦР в крови;

биохимическое исследование крови: уровень общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, билирубина, печеночных трансаминаз, глюкозы, кальция, калия, натрия, хлора, магния, СРБ;

расчет СКФ;

ОАК;

ОАМ с микроскопией осадка;

определение суточной протеинурии или отношение альбумина к креатинину в утренней пробе мочи;

консультация врача-инфекциониста.

К дополнительным методам обследования при ВГВ относятся:

определение уровня альфа-фетопротеина (далее – АФП);

УЗИ печени с доплерографией сосудов;

гистологическое исследование печени;

гистологическое исследование трансплантата;

КТ ОБП;

ультразвуковая транзитная эластометрия печени.

Противовирусное (этиотропное) лечение реципиентов почечного трансплантата с ВГВ осуществляется в соответствии с клиническим протоколом «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с хроническими вирусными гепатитами В и С», утвержденным постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 19 марта 2019 г. № 19.

101. К обязательным методам обследования при вирусном гепатите С (далее – ВГС) относятся:

определение РНК ВГС методом ПЦР в крови;

биохимическое исследование крови: уровень общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, билирубина, печеночных трансаминаз, глюкозы, кальция, калия, натрия, хлора, магния, СРБ;

расчет СКФ;

ОАК;

ОАМ с микроскопией осадка;

определение суточной протеинурии или отношение альбумина к креатинину в утренней пробе мочи;

консультация врача-инфекциониста.

К дополнительным методам обследования при ВГС относятся:

генотипирование ВГС;

определение уровня АФП;

УЗИ печени с доплерографией сосудов;

гистологическое исследование печени;

гистологическое исследование трансплантата;

КТ ОБП;

ультразвуковая транзитная эластометрия печени.

Противовирусное (этиотропное) лечение реципиентов почечного трансплантата с ВГС осуществляется в соответствии с клиническим протоколом «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с хроническими вирусными гепатитами В и С». Через 1 неделю после инициации лечения и не менее 1 раза в месяц на период проведения этиотропного лечения реципиентом почечного трансплантата выполняются плановые визиты в консультативный кабинет с контролем лабораторных показателей, указанных в пункте 90 настоящего клинического протокола.

Предпочтение отдается дотрансплантационной эрадикации вируса.

ГЛАВА 21

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ, СВЯЗАННЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК И ДЛИТЕЛЬНЫМ ПРИЕМОМ ИММУНОДЕПРЕССАНТОВ

102. К осложнениям, связанным с хронической болезнью почек и длительным приемом иммунодепрессантов, возникающим у реципиентов почечного трансплантата, относятся:

артериальная гипертензия;

посттрансплантационный сахарный диабет;

гиперурикемия;

минерально-костные нарушения;

ренальная анемия;

онкологические и лимфопролиферативные заболевания после Тх.

103. К обязательным методам обследования при артериальной гипертензии относятся: биохимическое исследование крови: уровень общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, билирубина, печеночных трансаминаз, глюкозы, кальция, калия, натрия, хлора, СРБ;

расчет СКФ;

определение суточной протеинурии или отношение альбумина к креатинину в утренней пробе мочи;

УЗИ с доплерографией трансплантата.

К дополнительным методам обследования при артериальной гипертензии относятся:

РРГ, нефросцинтиграфия с фармакологической пробой с каптоприлом;

КТА трансплантата;

ангиография сосудов трансплантата;

контроль концентрации такролимуса (циклоспорина) в крови (C0);

консультация врача-кардиолога.

Лечение реципиентов почечного трансплантата с артериальной гипертензией гипотензивными ЛП осуществляется в соответствии с клиническим протоколом диагностики и лечения болезней, характеризующихся повышенным кровяным давлением, утвержденным постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 6 июня 2017 г. № 59 (группами выбора являются дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, бета-адреноблокаторы, ЛП центрального действия, альфа-адреноблокаторы).

Целью лечения является достижение целевых показателей АД $\leq 130/80$ мм рт. ст.

104. К обязательным методам обследования при посттрансплантационном сахарном диабете относятся:

определение уровня гликемии натощак;

биохимическое исследование крови: уровень общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, билирубина, печеночных трансаминаз, глюкозы, кальция, калия, натрия, хлора, СРБ;

определение суточной протеинурии или отношение альбумина к креатинину в утренней пробе мочи;

консультация врача-эндокринолога.

К дополнительным методам обследования при посттрансплантационном сахарном диабете относятся:

определение уровня гликированного Hb;

контроль концентрации такролимуса (циклоспорина) в крови (C0).

Лечение назначается реципиенту почечного трансплантата врачом-эндокринологом.

При трудно купируемой гипергликемии – снижение дозы глюкокортикоидов до минимальной поддерживающей за 3 месяца. При отсутствии эффекта от снижения (отмены) дозы глюкокортикоидов рассматривается конверсия с такролимуса на циклоспорин.

105. К обязательным методам обследования при гиперурикемии относятся:

определение уровня мочевой кислоты;

биохимическое исследование крови: уровень общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, билирубина, печеночных трансаминаз, глюкозы, кальция, калия, натрия, хлора, СРБ.

Фармакотерапия:

аллопуринол (таблетки, 100 мг, 150 мг, 200 мг) 100–200 мг 1 раз в сутки внутрь или фебуксостат (таблетки 80 мг, 120 мг) 80–120 мг 1 раз в сутки внутрь. При совместном приеме аллопуринола и азатиоприна необходимо снижение дозы последнего на 50 %.

106. Рекомендуемые целевые значения лабораторных показателей минерального-костного обмена у реципиентов почечного трансплантата с учетом его функции не должны превышать нормальных значений согласно приложению 12.

К обязательным методам обследования при минерально-костных нарушениях относятся:

определение уровня паратиреоидного гормона (далее – ПТГ) – через 6 и 12 месяцев после Тх, далее измерение проводится 1 раз в год реципиентам с уровнем ПТГ, не соответствующим функции почечного трансплантата, и (или) с СКФ <60 мл/мин.;

определение уровня кальция и фосфора – 1 раз в 3 месяца;

определение активности ЩФ – 1 раз в год.

К дополнительным методам обследования при минерально-костных нарушениях относятся:

рентгеновская абсорбционная денситометрия с целью определения минеральной плотности костной ткани;

УЗИ паращитовидных желез;

сцинтиграфия паращитовидных желез с радиофармацевтическим ЛП на основе Tc-99m;

консультация врача-эндокринолога.

При минерально-костных нарушениях осуществляется медикаментозная коррекция дефицита витамина Д (<30 нг/мл) – эргокальциферол (раствор масляный для внутреннего применения)/холекальциферол (капли для приема внутрь) 2000–3000 МЕ в сутки под контролем уровня витамина Д в крови.

Медицинскими показаниями для хирургического лечения минерально-костных нарушений являются:

неэффективная медикаментозная терапия, ПТГ >1000 пг/мл;

некорригируемая гиперкальциемия с (без) кальцификатами в почечном трансплантате при стойко повышенном уровне ПТГ.

107. Ренальная анемия – снижение уровня Hb у мужчин ниже 130 г/л, у женщин детородного возраста и лиц старше 70 лет – ниже 120 г/л.

К обязательным методам обследования при ренальной анемии относятся:

ОАК;

ОАМ;

определение маркеров обмена железа: ферритин, процент насыщения трансферрина – не менее 1 раза в 3 месяца (целевые уровни показателей обмена железа у реципиентов почечного трансплантата установлены согласно приложению 13);

биохимическое исследование крови: уровень общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, билирубина, печеночных трансаминаз, глюкозы, кальция, калия, натрия, хлора, СРБ.

К дополнительным методам обследования при ренальной анемии относятся:

контроль концентрации такролимуса (циклоспорина) в крови (C0);

гаптоглобин, ЛДГ, шистоциты;

определение уровня витамина В12, фолиевой кислоты;

диагностика в соответствии с клиническим протоколом «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения», утвержденным постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 1 июня 2017 г. № 54.

При лечении ренальной анемии используются следующие методы:

пероральные ЛП железа применяются в дозах, обеспечивающих поступление элементарного железа в количестве не более 200 мг/сутки, разделенных на 2–3 приема до достижения целевых значений; при парентеральном пути введения доза используемого ЛП железа составляет 50–1000 мг элементарного железа в/в в течение 1–4 недель до достижения целевых значений сывороточного ферритина;

лечение эритропоэзстимулирующими ЛП рекомендуется начинать не ранее, чем через 3 месяца после Тх, у пациентов с целевым уровнем ферритина, процента насыщения трансферрина и уровнем Hb ниже 100 г/л;

при необходимости гемотрансфузии у реципиентов почечного трансплантата используется эритроцитсодержащие среды с наименьшей антигенной нагрузкой: обедненная лейкоцитами эритроцитная масса, отмытые эритроциты.

108. При онкологических и лимфопролиферативных заболеваниях после Тх:

лечение онкологического заболевания, возникшего de novo проводится врачом-онкологом;

решение о редукции иммуносупрессивных ЛП принимается в зависимости от индивидуальных особенностей пациента в каждом конкретном случае;

лечение лимфопролиферативных заболеваний осуществляется врачом-онкологом. При этом показано уменьшение дозы иммуносупрессивных ЛП.

ГЛАВА 22

ВОЗВРАТ ИЛИ ВОЗНИКНОВЕНИЕ DE NOVO ГЛОМЕРУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

109. К обязательным методам обследования при гломерулярных заболеваниях почечного трансплантата относятся:

ОАМ;

определение суточной протеинурии или отношения альбумина к креатинину в утренней пробе мочи;

биохимическое исследование крови: уровень общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, билирубина, печеночных трансаминаз, глюкозы, кальция, калия, натрия, хлора, СРБ;

гистологическое исследование трансплантата.

110. К дополнительным методам обследования при гломерулярных заболеваниях почечного трансплантата относятся:

определение белков системы комплемента C3 и C4 в крови;

определение гаптоглобина, ЛДГ, шистоциты;

определение антител к рецептору фосфолипазы A2;

определение маркеров аутоиммунных заболеваний: АНА, анти-дсДНК, АНЦА, анти-МПО, анти-ПР-3, анти-ГБМ;

определение HBsAg, анти-HCV;

консультация врача-гематолога;

консультация врача-ревматолога.

111. Методами лечения гломерулярных заболеваний почечного трансплантата являются:

фокально-сегментарный гломерулосклероз – плазмаобмен с объемом замещающей плазмы 1–1,5 ОЦК не менее 9 процедур в режиме первые 3 ежедневно, затем 3 раза в неделю в течение 2 недель;

мембранозная нефропатия – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (далее – иАПФ) или блокаторы рецептора ангиотензина II (далее – БРА) в максимально переносимых дозах;

иммуноглобулин А нефропатия при протеинурии $>0,5$ г/сутки – использование иАПФ или БРА в максимально переносимой дозе с целевыми цифрами систолического АД не выше 120 мм рт.ст.;

аГУС – экулизумаб (концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл) 900 мг в/в кап. 1 раз в неделю в течение 4 недель, затем – 1200 мг в/в кап. через неделю после завершения курса индукции (5-я неделя терапии), далее – 1200 мг в/в кап. каждые 2 недели. Длительность лечения зависит от индивидуального ответа пациента на терапию, динамики клинических и лабораторных показателей. Перед применением экулизумаба проводится вакцинация против менингококковой, пневмококковой и гемофильной инфекции типа b либо, при необходимости срочного начала лечения, медицинская профилактика антибактериальными ЛП, проникающими через гематоэнцефалический барьер. В случае невозможности применения экулизумаба показано проведение плазмафереза (с заменой 1–1,5 объемов плазмы за каждый сеанс) первые 5 дней – ежедневно, далее 5 раз в неделю – 2 недели, далее через день 3 раза в неделю – 2 недели, затем частота зависит от клинико-лабораторного ответа.

ГЛАВА 23

ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

112. Идеальным временем для беременности является второй и более год после выполненной Тх почки при стабильной функции трансплантата, постоянной иммуносупрессивной терапии, а также при отсутствии признаков отторжения трансплантата, артериальной гипертензии и протеинурии.

113. При планировании и во время беременности реципиента почечного трансплантата осуществляется коррекция иммуносупрессивной терапии:

отмена ММФ/микофеноловой кислоты и m-TOR-ингибиторов (эверолимус) на этапе планирования беременности или при установлении беременности с переводом на азатиоприн (таблетки, 50 мг) в дозе до 2 мг/кг/сут.;

уровень концентрации такролимуса (циклоспорина) на всем сроке беременности должен соответствовать целевым значениям, установленным в соответствии с вариантами иммуносупрессивной терапии в зависимости от иммунологического статуса реципиента согласно приложению 4.

114. К обязательным методам обследования реципиента почечного трансплантата во время беременности относятся:

медицинское наблюдение врача-акушера-гинеколога;

ОАК 1 раз в месяц в I и II триместре, 2 раза в месяц в III триместре;

ОАМ с микроскопией осадка 1 раз в месяц в I и II триместре, 2 раза в месяц в III триместре;

биохимическое исследование крови: уровень общего белка, билирубина, холестерина, мочевины, креатинина, мочевой кислоты, альбумина, глюкозы, калия, натрия, хлора, кальция, магния 1 раз в месяц в I и II триместре, 2 раза в месяц в III триместре;

проведение пробы Реберга-Тареева 1 раз в триместр;

контроль концентрации такролимуса (циклоспорина) в крови (C₀) 1 раз в месяц в I и II триместре, 2 раза в месяц в III триместре;

определение суточной протеинурии 1 раз в триместр;

бактериологическое исследование мочи 1 раз в месяц в I и II триместре, 2 раза в месяц в III триместре;

УЗИ с доплерографией трансплантата – при первом визите, далее – 1 раз в месяц в III триместре.

115. К дополнительным методам обследования реципиента почечного трансплантата во время беременности относятся:

исследование показателей гемостаза: АЧТВ, фибриногена, ПВ с расчетом МНО;
консультация врача-уролога.

ГЛАВА 24

УТРАТА ФУНКЦИИ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

116. При стойком снижении функции почечного трансплантата – СКФ ниже 20 мл/мин., определенной дважды с интервалом не менее 3 месяцев показано обследование пациента для повторной Тх и (или) подготовка к началу диализотерапии.

117. У реципиентов с наличием почечного трансплантата, начинающих диализ, показана редукция иммуносупрессии:

полная отмена ММФ/микофеноловой кислоты/азатиоприна;
снижение дозы ингибиторов кальцинейрина на 25 % еженедельно до полной отмены;
глюкокортикоиды отменяются после ингибиторов кальцинейрина по 1 мг в месяц до полной отмены.

118. Медицинскими показаниями к трансплантэктомии являются:
первично не функционирующий трансплантат;
сверхострое отторжение;
утрата функции трансплантата в течение первого года;
артериальный и венозный тромбоз;
развитие острого отторжения трансплантата на фоне редукции иммуносупрессии;
рецидивирующие инфекции мочевых путей;
протеинурия нефротического уровня, резистентная к проводимой патогенетической терапии.

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

Сроки ожидания от развития ремиссии онкологического заболевания до Тх¹

№ п/п	Локализация онкологического процесса	Стадия онкологического процесса	Длительность ожидания
1	Колоректальный рак	T1	Не менее 2 лет
		T2	
		T3	Не менее 5 лет
		T4	Трансплантация противопоказана
2	Рак легкого	Tis-T2	Не менее 5 лет
3	Рак щитовидной железы (папиллярный, фолликулярный, медулярный)	Стадия 1	Не требует ожидания
		Стадия 2	Не менее 2 лет
		Стадия 3	Не менее 5 лет
		Стадия 4	Трансплантация противопоказана
4	Рак щитовидной железы недифференцированный		Трансплантация противопоказана
5	Рак яичка	Tis, T1	Не менее 2 лет
		T2-T4	Не менее 5 лет
6	Рак предстательной железы	Глисон <6	Не требует ожидания
		Глисон 7	Не менее 2 лет
		Глисон 8-10	Не менее 5 лет
7	Рак шейки матки	Tis	Не менее 2 лет
		T1	Не менее 5 лет
8	Рак тела матки	T1	Не менее 2 лет

		T2	Не менее 5 лет
9	Рак мочевого пузыря	Tis-T1	Не требует ожидания
		T2	Не менее 2 лет
10	Рак почки	T1a	Не требует ожидания
		T1b-T2	Не менее 2 лет
		T3	Не менее 5 лет
11	Лимфома Ходжкина	Стадия 1	Не менее 2 лет
		Стадия 2-4	Не менее 5 лет
12	Неходжкинские лимфомы	Стадия 1	Не менее 2 лет
		Стадия 2-4	Не менее 5 лет
13	Рак кожи (базальноклеточный, плоскоклеточный)	Стадия 0-2	Не требует ожидания
14	Меланома кожи	Стадия 0-2	Не менее 5 лет
		Стадия 3-4	Трансплантация противопоказана

¹ В случаях, не указанных в настоящей таблице, решение о возможности Тх, сроках ожидания принимается совместно с врачом-онкологом.

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

Алгоритм десенсибилизирующего лечения реципиентов, ожидающих трансплантацию почки

№ п/п	Иммунологический статус реципиента почечного трансплантата	Лечение
1	Высоко сенсibilизированные пациенты (уровень анти-HLA антител >60 %) с множественными положительными кросс-матч тестами с потенциальными донорами	Ритуксимаб (концентрат для приготовления раствора для инъекций, 500 мг, 1000 мг) 375 мг/м ² площади тела в/в кап. однократно за 2–4 недели до плазмафереза. За неделю до плазмафереза назначается тройная схема иммуносупрессии до выполнения Тх: такролимус (капсулы, 0,5 мг, 1 мг, 5 мг) – 0,1 мг/кг/сут. внутрь (для достижения уровня такролимуса в крови 10–15 нг/мл); микофеноловая кислота (таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой, 180 мг, 360 мг) 720 мг 2 раза в сутки внутрь или микофенолата мофетил (таблетки покрытые пленочной оболочкой, 500 мг) 1000 мг 2 раза в сутки внутрь; преднизолон (таблетки, 5 мг) 20 мг 1 раз внутрь или метилпреднизолон (таблетки, 4 мг, 16 мг) 16 мг 1 раз в день внутрь. Сеансы плазмафереза или иммуноадсорбции проводятся до снижения уровня антител менее 10 % и (или) отрицательного кросс-матч теста
2	AB0-несовместимость между донором-реципиентом	Ритуксимаб (концентрат для приготовления раствора для инъекций, 500 мг, 1000 мг) 375 мг/м ² площади тела в/в кап. однократно за 4 недели до Тх. За 13 дней до Тх назначается тройная схема иммуносупрессии до выполнения Тх: такролимус (капсулы, 0,5 мг, 1 мг, 5 мг) – 0,1 мг/кг/сут. внутрь (для достижения уровня такролимуса в крови 8–12 нг/мл); микофеноловая кислота (таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой, 180 мг, 360 мг) 360 мг 3 раза в сутки внутрь или микофенолата мофетил (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг) 500 мг 3 раза в сутки внутрь; преднизолон (таблетки, 5 мг) 15 мг 1 раз внутрь или метилпреднизолон (таблетки, 4 мг, 16 мг) 12 мг 1 раз

		в день внутрь; за 6 дней до Тх выполняется 4 сеанса антиген-специфической иммуноадсорбции и накануне хирургического вмешательства иммуноглобулин человека нормальный для внутрисосудистого введения (раствор нормального человеческого иммуноглобулина 50 мг/мл для инфузий) 0,5 г/кг в/в кап однократно; после Тх выполняется 3 сеанса антиген-специфической иммуноадсорбции 1 раз в 3 дня в течение 9 дней, продолжается иммуносупрессия в том же объеме в течение 30 дней
--	--	---

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

Алгоритм медицинской профилактики экулизумабом возврата аГУС в почечный трансплантат в зависимости от факторов риска

№ п/п	Риск возврата аГУС в трансплантат	Фактор риска	Режим дозирования экулизумаба (концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл)	Длительность медицинской профилактики
1	Высокий	Мутации CFH, CFB, C3, CFH/CFHR1-5, рецидивы аГУС в анамнезе, семейная форма аГУС	День 0 (не менее чем за 1 час до реперфузии органа) – 900 мг в/в кап.; день 1 – 900 мг в/в кап.;	Введение экулизумаба показано в течение всего срока функционирования трансплантата
2	Средний	Изолированные мутации CFI, мутации с неизученными эффектами, неидентифицированные мутации, персистирующие низкие титры анти FH-антител	день 8 – 900 мг в/в кап.; далее – 1 раз в 2 недели 1200 мг в/в кап.	Через 12 месяцев после Тх может быть предпринята контролируемая попытка отмены в отсутствие рецидивов
3	Низкий	Изолированные мутации MCP, нулевые титры анти FH-антител в течение длительного времени		Медицинская профилактика не показана

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

Варианты иммуносупрессивной терапии в зависимости от иммунологического статуса реципиента

№ п/п	Иммунологический статус реципиента	Индукционная терапия	Базисная и поддерживающая терапия ²
1	Сверхвысокий риск отторжения (анти-HLA выше 60 %)	антитимоцитарный иммуноглобулин (кроличий) (лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 25 мг) 2 мг/кг/сут в/в кап. в течение 3 дней (1 введение непосредственно в операционной до начала или во время Тх); ритуксимаб (концентрат для приготовления раствора для инъекций, 500 мг, 1000 мг) 375 мг/м ² площади тела в/в кап. однократно; высокообъемный плазмаферез (далее – ПФ) 4 сеанса (1 сеанс до и 3 сеанса после трансплантации)	такролимус (капсулы, 0,5 мг, 1 мг, 5 мг) 0,1–0,15 мг/кг внутрь для поддержания концентрации 10–12 нг/мл в крови 1–2 раза в день в течение 6 месяцев после Тх, затем концентрации такролимуса в крови снижаются до 8–10 нг/мл, поддерживаются ежедневно; микофеноловая кислота (таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой, 180 мг, 360 мг) 720 мг 2 раза в сутки внутрь или микофенолата мофетил (таблетки покрытые пленочной оболочкой, 500 мг) 1000 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно;

			при массе тела пациента ≥ 60 кг преднизолон (таблетки, 5 мг) 20 мг 1 раз внутрь или метилпреднизолон (таблетки, 4 мг, 16 мг) 16 мг внутрь 1 раз в день, а при массе тела пациента ≤ 60 кг преднизолон (метилпреднизолон) 15 мг (12 мг) внутрь 1 раз в день в течение 2-х месяцев, затем снижение дозы преднизолон (метилпреднизолон) по 2,5 мг (2 мг) в месяц до поддерживающей дозы 5 мг (4 мг) ежедневно
2	Высокий риск отторжения (анти-HLA 30–59 %)	антитимоцитарный кроличий иммуноглобулин (лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 25 мг) 2 мг/кг/сут. в/в в течение 3 дней (1 введение непосредственно в операционной до начала или во время Тх); или алемтузумаб (концентрат для приготовления раствора для инфузий, 30 мг/мл) 30 мг в/в кап, однократно	такролимус (капсулы, 0,5 мг, 1 мг, 5 мг) 0,1 мг/кг внутрь для поддержания концентрации 10–12 нг/мл в крови 1–2 раза в день в течение 6 месяцев после Тх, затем концентрации такролимуса в крови снижаются до 8–10 нг/мл, поддерживаются ежедневно; микофеноловая кислота (таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой, 180 мг, 360 мг) 720 мг 2 раза в сутки внутрь или микофенолата мофетил (таблетки покрытые пленочной оболочкой, 500 мг) 1000 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно; при массе тела пациента ≥ 60 кг преднизолон (таблетки, 5 мг) 20 мг 1 раз внутрь или метилпреднизолон (таблетки, 4 мг, 16 мг) 16 мг внутрь 1 раз в день, а при массе тела пациента ≤ 60 кг преднизолон (метилпреднизолон) 15 мг (12 мг) внутрь 1 раз в день в течение 2 месяцев, затем снижение дозы преднизолон (метилпреднизолон) по 2,5 мг (2 мг) в месяц до поддерживающей дозы 5 мг (4 мг) ежедневно
3	Средний риск отторжения (анти-HLA 10–29 % или наличие 4–6 несовпадений по HLA антигенам при анти-HLA 0–9 %)	Базиликсимаб (лиофилизат для приготовления раствора для инъекций/инфузий 20 мг в комплекте с растворителем) 20 мг в/в в течение 20–30 минут в хорошо перфузируемую периферическую вену (разводится на 50–100 мл 5 % раствора глюкозы или 0,9 % раствора NaCl, вводится за 20–30 минут) дважды: 1-я доза – непосредственно в операционной до начала или во время Тх), 2-я доза – на 4-й день после хирургического вмешательства	такролимус (капсулы, 0,5 мг, 1 мг, 5 мг) 0,1 мг/кг внутрь для поддержания концентрации 8–10 нг/мл в крови 1–2 раза в день в течение 6 месяцев после Тх, затем концентрации такролимуса в крови снижаются до 8–6 нг/мл, поддерживаются ежедневно; микофеноловая кислота (таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой, 180 мг, 360 мг) 720 мг 2 раза в сутки внутрь или микофенолата мофетил (таблетки покрытые пленочной оболочкой, 500 мг) 1000 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно; при массе тела пациента ≥ 60 кг преднизолон (таблетки, 5 мг) 20 мг 1 раз внутрь или метилпреднизолон (таблетки, 4 мг, 16 мг) 16 мг внутрь 1 раз в день, а при массе тела пациента ≤ 60 кг преднизолон (метилпреднизолон) 15 мг (12 мг) внутрь 1 раз в день в течение 2-х месяцев, затем снижение дозы преднизолон

			(метилпреднизолон) по 2,5 мг (2 мг) в месяц до поддерживающей дозы 5 мг (4 мг) ежедневно
4	Низкий риск отторжения (наличие от 0 до 3 несовпадений по HLA антигенам при анти-HLA 0–9 %)	Базиликсимаб (лиофилизат для приготовления раствора для инъекций/инфузий 20 мг в комплекте с растворителем) 20 мг в/в в течение 20–30 минут в хорошо перфузируемую периферическую вену (разводится на 50–100 мл 5 % раствора глюкозы или 0,9 % раствора NaCl) дважды: 1-я доза – непосредственно в операционной до начала или во время Тх), 2-я доза – на 4-й день после хирургического вмешательства	циклоsporин (капсулы, 25, 50 мг) 2,5 мг/кг внутрь 2 раза/сут. до базового уровня в крови 150–250 нг/мл в течение 12 месяцев, затем концентрация в крови поддерживается в пределах 75–150 нг/мл постоянно; микофеноловая кислота (таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой, 180 мг, 360 мг) 720 мг 2 раза в сутки внутрь или микофенолата мофетил (таблетки покрытые пленочной оболочкой, 500 мг) 1000 мг 2 раза в сутки в течение 3-х месяцев, но если были эпизоды отторжения, то продолжается 6 месяцев, далее замена на азатиоприн (таблетки, 50 мг) 1,5 мг/кг/сут., внутрь 1 раз в сутки ежедневно; при массе тела пациента ≥ 60 кг преднизолон (таблетки, 5 мг) 20 мг 1 раз внутрь или метилпреднизолон (таблетки, 4 мг, 16 мг) 16 мг внутрь 1 раз в день, а при массе тела пациента ≤ 60 кг преднизолон (метилпреднизолон) 15 мг (12 мг) внутрь 1 раз в день в течение 2 месяцев, затем снижение дозы преднизолон (метилпреднизолон) по 2,5 мг (2 мг) в месяц до поддерживающей дозы 2,5–5 мг (2–4 мг); или такролимус (капсулы, 0,5 мг, 1 мг, 5 мг) 0,1 мг/кг внутрь для поддержания концентрации 6–8 нг/мл в крови 1–2 раза в день, ежедневно; микофеноловая кислота (таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой, 180 мг, 360 мг) 720 мг 2 раза в сутки внутрь или микофенолата мофетил (таблетки покрытые пленочной оболочкой, 500 мг) 1000 мг 2 раза в сутки ежедневно; при массе тела пациента ≥ 60 кг преднизолон (таблетки, 5 мг) 20 мг 1 раз внутрь или метилпреднизолон (таблетки, 4 мг, 16 мг) 16 мг внутрь 1 раз в день, а при массе тела пациента ≤ 60 кг преднизолон (метилпреднизолон) 15 мг (12 мг) внутрь 1 раз в день в течение 2 месяцев, затем снижение дозы преднизолон (метилпреднизолон) по 2,5 мг (2 мг) в месяц до полной отмены

² По решению врачебного консилиума возможна индивидуализация схемы иммуносупрессивной базисной терапии в случае наличия медицинских противопоказаний или нежелательных реакций на ЛП. Иммуносупрессивные ЛП относятся к ЛП с узким терапевтическим индексом. Переключение между различными лекарственными формами и ЛП в рамках одного международного непатентованного

наименования (или одной фармакотерапевтической группы – при необходимости) на «воспроизведенный ЛП (генерик)» или «гибридный ЛП» или «биоаналогичный ЛП (биоаналог, биоподобный ЛП, биосимиляр)» может быть инициировано только врачом-трансплантологом по медицинским показаниям с учетом подтвержденной фармацевтической (доза, лекарственная форма) и фармакокинетической эквивалентности (биоэквивалентности) оригинальному ЛП.

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

Медицинская профилактика тромботических осложнений у реципиентов почечного трансплантата

№ п/п	Антикоагулянт	Режим дозирования
1	Гепарин (раствор для в/в и п/к введения 5000 МЕ/мл)	5000 МЕ п/к каждые 8–12 часов
2	Надропарин натрия (раствор для в/в и п/к введения 9500 МЕ анти Ха-факторной активности/мл)	0,3 мл п/к 1 раз в сутки
3	Дальтепарин натрия (раствор для инъекций 2500 МЕ анти Ха-факторной активности / 0,2 мл)	2500 МЕ п/к 1 раз в сутки
4	Эноксапарин натрия (раствор для инъекций 2000 МЕ анти Ха-факторной активности / 0,2 мл)	0,2 МЕ п/к 1 раз в сутки
5	Бемипарин натрия (раствор для инъекций 2500 МЕ анти Ха-факторной активности / 0,2 мл)	2500 МЕ п/к 1 раз в сутки

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

ЛП, применяемые при гипертоническом кризе у реципиентов трансплантата почки

№ п/п	ЛП	Форма выпуска	Режим дозирования
1	Каптоприл	Таблетки 25 мг, 50 мг	25–50 мг сублингвально ³
2	Пропранолол	Таблетки 40 мг	40 мг сублингвально
3	Нифедипин	Таблетки 10 мг, 20 мг	10 мг или 20 мг разжевать, повторить через 20–30 минут
4	Моксонидин	Таблетки 0,2 мг, 0,4 мг	0,2–0,4 мг сублингвально
5	Доксазозин	Таблетки 2 мг, 4 мг	2–4 мг внутрь
6	Гексаметония бензосульфат	Раствор для инъекций 25 мг/мл – 1 мл	В/в медленно под контролем АД: 20 мг в течение 2 минут, затем 20–80 мг в/в медленно; п/к или в/м 12,5–25 мг (0,5–1 мл). При необходимости возможны повторные инъекции до 3–4 раз/сутки
7	Клонидин	Таблетки 0,15 мг Раствор для инъекций 0,1 мг/мл – 1 мл	0,15 мг и 0,30 мг сублингвально В/в кап. со скоростью 2 мл/мин. Предварительно развести в 10–20 мл 0,9 % раствора хлорида натрия
8	Урапидил	Раствор для в/в введения 5 мг/мл – 5 мл (25 мг в ампуле). Раствор для в/в введения 5 мг/мл – 10 мл (50 мг в ампуле). Раствор для в/в введения 5 мг/мл – 20 мл (100 мг в ампуле)	В/в медленно под контролем АД: стартовая доза – 10–50 мг, при отсутствии ответа в течение 5 мин. после введения ЛП – повторное введение в дозе 10–50 мг. Для дальнейшего поддержания АД показано проведение инфузии в/в кап. или вливание с помощью шприцевого инфузионного насоса. Приготовление раствора для инфузии в/в кап.: 250 мг урапидила (2 ампулы по 100 мг урапидила и 1 ампула по 50 мг урапидила) разводят в 500 мл растворителя. Приготовление раствора для шприцевого инфузионного насоса: 100 мг урапидила

			набирается в шприцевой инфузионный насос и разводится до объема 50 мл одним из совместимых растворителей. Совместимые растворители для разведения: раствор натрия хлорида 9 мг/мл (0,9 %) для инфузий; раствор декстрозы 50 мг/мл (5 %), раствор декстрозы 100 мг/мл (10 %). Рекомендуемая начальная максимальная скорость инфузии составляет 2 мг/мин. Средняя поддерживающая доза составляет 9 мг/ч, учитывая, что при разведении 250 мг урапидила в 500 мл раствора для инфузий 1 мг = 44 каплям = 2,2 мл
--	--	--	--

³ Может применяться не ранее чем через 3 месяца после Тх.

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

Рекомендуемые дозы ганцикловира, валганцикловира и валацикловира с учетом состояния почечной функции, оцененной по СКФ

№ п/п	Наименование ЛП	СКФ, мл/мин.	Лечебная доза	Поддерживающая доза
1	Ганцикловир (порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инфузий, 500 мг), в/в	≥70	5,0 мг/кг каждые 12 часов	5,0 мг/кг каждые 24 часа
		60–69	2,5 мг/кг каждые 12 часов	2,5 мг/кг каждые 24 часа
		25–49	2,5 мг/кг каждые 24 часа	1,25 мг/кг каждые 24 часа
		10–24	1,25 мг/кг каждые 24 часа	0,625 мг/кг каждые 24 часов
		<10	1,25 мг/кг 3 раза в неделю после гемодиализа	0,625 мг/кг 3 раза в неделю после гемодиализа
2	Валганцикловир (таблетки, покрытые оболочкой, 450 мг), внутрь	≥60	900 каждые 12 часов	900 мг 1 раз в день
		40–59	450 мг каждые 12 часов	450 мг 1 раз в день
		25–39	450 мг один раз в день	450 мг 1 раз в 2 дня
		10–24	450 мг один раз в 2 дня	450 мг 2 раза в неделю
		<10	200 мг 3 раза в неделю после гемодиализа	100 мг 3 раза в неделю после гемодиализа
3	Валацикловир (таблетки, покрытые оболочкой, 450 мг), внутрь	>75	2000 мг 4 раза в день	
		51–75	1500 мг 4 раза в день	
		26–50	1500 мг 3 раза в день	
		10–25	1500 мг 2 раза в день	
		<10	1500 мг один раз в день	

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

ПЕРЕЧЕНЬ

медицинских показаний для проведения биопсии трансплантата почки

1. Морфологическая оценка пересаживаемого органа непосредственно до выполнения Тх с целью определения последующего прогноза его функции.
2. Отсроченная функция почечного Тх на 5–7 сутки после Тх.
3. Диагностика субклинического отторжения через 3–4 месяца и (или) 1 год после Тх.

4. Повышение уровня креатинина более чем на 25 % от минимального уровня креатинина крови после выполненной Тх без видимых объективных причин.

5. Стойкий изолированный мочевого синдром, нефротический синдром или нефритический синдром.

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

Варианты лечения отторжения почечного трансплантата

№ п/п	Вид отторжения	Варианты лечения
1	Острое клеточное отторжение согласно классификации Banff 1-2a (по данным гистологического исследования)	Метилпреднизолон (лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, 1000 мг) 500 мг (250 мг, если масса тела пациента ≤ 45 кг) в/в 1 раз в сутки в течение 3 дней
2	Острое клеточное отторжение, стероид-резистентное или Banff 2b-3 (по данным гистологического исследования)	Антитимоцитарный кроличий иммуноглобулин (лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 25 мг) 3–4 мг/кг/сутки в течение 4-8 часов в/в кап. через центральную вену 7-10 дней. С целью медицинской профилактики нежелательных реакций за 30 минут вводится дексаметазон (раствор для инъекций, 4 мг/мл) 4 мг в/в и 1 г парацетамола (таблетки, 500 мг) внутрь, за 15 минут хлоропирамин (раствор для в/в и в/м введения, 20 мг/мл) 1 мл. На период лечения ММФ/микофеноловая кислота/азатиоприн отменяются; 3–6 сеансов плазмафереза (далее – ПФ) с заменой 1–1,5 объемов плазмы на каждый сеанс через день или сеансы иммуноадсорбции
3	Острое гуморальное отторжение	Раннее (до 30 дней после Тх): метилпреднизолон (лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, 1000 мг) 500 мг (250 мг, если масса тела пациента ≤ 45 кг) в/в 1 раз в сутки в течение 3–6 дней; ПФ или иммуноадсорбция с заменой 1-1,5 объемов плазмы на каждый сеанс 4–6 сеансов ежедневно или через день; иммуноглобулин человека нормальный для внутрисосудистого введения (раствор нормального человеческого иммуноглобулина для инфузий, 50 мг/мл) 100–200 мг/кг в/в после каждого сеанса ПФ или однократно 2 г/кг после последнего сеанса ПФ. При неэффективности: ритуксимаб (концентрат для приготовления раствора для инъекций, 500 мг, 1000 мг) 375 мг/м ² площади тела в/в кап. однократно в конце курса ПФ. Позднее (более 30 дней после Тх): оптимизация иммуносупрессивной терапии: такролимус (капсулы, 0,5 мг, 1 мг, 5 мг) 0,1 мг/кг в сутки внутрь (для достижения уровня такролимуса в крови не менее 8 нг/мл); ММФ (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг) 1000 мг 2 раза в сутки внутрь или микофеноловая кислота (таблетки, кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой, 180 мг, 360 мг) 720 мг 2 раза в сутки внутрь; преднизолон (таблетки, 5 мг) 15 мг 1 раз в сутки внутрь или метилпреднизолон (таблетки, 4 мг, 16 мг) 12 мг 1 раз в день внутрь с последующим постепенным снижением дозы до поддерживающей – 4 мг
4	Хроническое (активное) гуморальное отторжение	Усиление иммуносупрессивной терапии: такролимус (капсулы, 0,5 мг, 1 мг, 5 мг) 0,1 мг/кг в сутки внутрь (для достижения уровня такролимуса в крови не менее 5 нг/мл); ММФ (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг) 1000 мг 2 раза в сутки внутрь или микофеноловая кислота (таблетки, кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой, 180 мг, 360 мг) 720 мг 2 раза в сутки внутрь; добавляется (в случае отсутствия в базисной схеме иммуносупрессивной терапии пациента глюкокортикоидов) преднизолон (таблетки, 5 мг) 5 мг 1 раз в сутки внутрь или метилпреднизолон (таблетки, 4 мг, 16 мг) 4 мг 1 раз в сутки внутрь

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

**Алгоритм медицинского наблюдения пациента с трансплантатом почки
в консультативном кабинете в амбулаторных условиях**

№ п/п	Сроки Тх, месяц	Частота визитов
1	До 1	не менее 1 раз в неделю
2	От 1 до 3	не менее 1 раз в 2 недели
3	От 4 до 12	не менее 1 раз в месяц
4	Более 12	не менее 1 раз в 3 месяца

Приложение 11
к клиническому протоколу
«Трансплантация почки
(взрослое население)»

Частота определения ДСА (виртуальный кросс-матч тест)

№ п/п	Группа иммунологического риска	Частота определения после Тх
1	Низкий и средний	через 6, 12 месяцев, далее ежегодно
2	Высокий и сверхвысокий	через 2 недели, затем 1, 3, 6, 12 месяцев, далее ежегодно

Приложение 12
к клиническому протоколу
«Трансплантация почки
(взрослое население)»

**Рекомендуемые целевые значения лабораторных показателей минерального-
костного обмена у реципиентов почечного трансплантата с учетом его функции**

№ п/п	СКФ, мин.	Фосфор крови, ммоль/л	Кальций крови, ммоль/л	ПТГ крови, пг/мл
1	>45 мл/мин.	0,8–1,45	2,1–2,6	Не более двух значений верхней границы нормы
2	<45 мл/мин.	0,8–1,45	2,1–2,6	Не более трех значений верхней границы нормы

Приложение 13
к клиническому протоколу
«Трансплантация почки
(взрослое население)»

Целевые уровни показателей обмена железа у реципиентов почечного трансплантата

№ п/п	Параметр	Оптимальное значение
1	Ферритин (мкг/л)	100–500
2	Насыщение трансферрина сыворотки, %	30–40
3	Число гипохромных эритроцитов, %	<6

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-З «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 м², 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/м²;

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/м² 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/м²;

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 В или I А.

8. При отборе пациента для ТС учитывается статус приоритета реципиента (I А, I В 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 А;

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) эндомиокардиальная 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 B12 – 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 Т₄), 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 Д-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, В) 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. спировелоэргометрия:

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, простаглицлин 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 простаглицлина – 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+N₂) – 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 В₁₂ – 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 ЭхоЭКГ;

травма сердца;

признаки тяжелого ишемического повреждения миокарда: неудовлетворительная функция желудочков сердца (по данным ЭхоЭКГ) 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 кардиоэктомии 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 В₁₂ – 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. Ортотопическая 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.;

добутamina (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:

милрион (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+N₂) ингаляционно, продленно 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 нг/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 электрокардиостимуляции. 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 мониторингировании 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 анти timoцитарный 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 предсуществующие 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 м² 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 антитимоцитарный кроличий может использоваться для иммуносупрессии в некоторых клинических ситуациях (острое почечное повреждение, полиорганная недостаточность) и (или) при невозможности приема или введения такролимуса;

иммуноглобулин антитимоцитарный 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 антитимоцитарного 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 антитимоцитарный 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 антитимоцитарный 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 антитимоцитарный 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 ROT – возникает более, чем через год после ТС;
персистирующую ROT – 2 и более эпизода клеточной или гуморальной ROT, 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 ROT развивается непосредственно в первые минуты после снятия зажима с аорты и проявляется развитием тяжелой тотальной СН.

Ускоренная ROT наблюдается между 1-ми и 5-ми сутками после ТС и проявляется синдромом низкого сердечного выброса (сердечный индекс менее 2 л/мин./м²), 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 ROT диагностируется при плановых эндомикардиальных биопсиях (далее – ЭМБ).

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

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

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

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

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

Оценка степени выраженности ROT 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 эндомиокарда (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 HLA-антител;

ЦМВ-серопозитивность реципиента.

42. Иммуногистохимически диагноз ОГО основывается на выявлении фрагментов системы комплемента (C4d), макрофагов (CD 68-позитивных клеток). Положительное окрашивание C4d – линейное окрашивание капилляров в виде «пончика» или «эллипса», в зависимости от ориентировки среза.

Критерии оценки фрагмента системы комплемента C4d устанавливаются согласно приложению 4.

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

rAMR 0 – отсутствие гистологических и иммунопатологических признаков ОГО;

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

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

rAMR 2 – наличие гистологических и иммунопатологических признаков ОГО;

rAMR 3 (тяжелое ОГО) – интерстициальные геморрагии, 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 ЦГД 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 сенсибилизации 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;

сенсибилизация 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 °C;

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 вышеперечисленных 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 (листке-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. Исключение 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 кандида (*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 ≥ 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 (≥ 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 галактоманнана. При повышении уровня антигена галактоманнана 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 β -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 β -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 м² 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 такролимус);

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 бисфосфонаты. 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 бисфосфонаты. Бисфосфонаты 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 бисфосфонатов 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 бисфосфонатов могут быть отменены. Длительность непрерывного приема лекарственных препаратов бисфосфонатов 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-MB, 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 вмешательств;

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 внутри, 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 внутри 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

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
1. Ранний послеоперационный период			
1.1	Нет признаков инфекции, не получает АБ, MRSA(–)	Цефазолин ¹ 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 ² внутривенно по 2,0 г каждые 12 ч
1.2	Нет признаков инфекции, не получает АБ, MRSA(+)	При нормальной функции почек: ванкомицин ³ 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 ⁴ внутривенно за 2 ч до манипуляции в течение 30 минут вводится 400 мг с последующим введением каждые 12 ч в течение двух суток	Линезолид ⁵ 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
2. Поздний послеоперационный период			
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.	Цефтриаксон внутривенно по 2,0 г каждые 12 часов

		АБ вводится струйно медленно. Первое введение за 30 минут до манипуляции, затем каждые 8 ч в течение 48 ч	
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 ⁶ 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 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
2.5	Тяжелое состояние, MRSA статус неизвестен, поступает в стационар из дома, в последние три месяца не было госпитализаций, инвазивных процедур	Эртапенем ⁷ 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 ⁸ 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

¹ Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения (для внутримышечного введения), 1000 мг.

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

³ Порошок для приготовления раствора для инфузий, 1000 мг.

⁴ Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, 400 мг.

⁵ Раствор для инфузий, 2 мг/мл 300 мл.

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

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

⁸ 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 ≤ 1 мг/мл стандартный режим дозирования; при МПК ванкомицина ≥ 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	Внутривенно по 600 мг каждые 12 ч в течение 60 минут	В случае тяжелого сепсиса, септического шока по решению врачебного консилиума доза

		раствора для инфузий, 600 мг		может быть увеличена до 600 мг каждые 8 ч
2. Инфекции, вызванные ванкомицинрезистентными энтерококками (VRE)				
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 (Klebsiella spp., Escherichia coli, Enterobacter spp. и иными)				
2.1	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 (листка-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	Ллиофилизированный 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 Pseudomonas aeruginosa				
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 Pseudomonas aeruginosa, 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 in vitro возможно проведение монотерапии
4. Лекарственные препараты для комбинации с базовыми лекарственными препаратами, используемыми для лечения инфекций, вызванных карбапенемрезистентными штаммами Pseudomonas aeruginosa				

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, рекомендации 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</i> spp.				
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</i> spp.				

6.1	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)
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	Леофилизат 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	Леофилизированный 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, дескалационная терапия
3	Каспофунгин	Порошок леофилизированный (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	Леофилизат 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 Candida albicans или другие чувствительные Candida spp., менингит, эндофтальмит, деэскалационная 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 ⁹ внутрь по 1 г каждые 8 ч или валганцикловир ¹⁰ 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 виремии 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 виремии каждые 2 недели до двух последовательных отрицательных результатов
3	Донор–/Реципиент–	Ацикловир ¹¹ внутрь по 800 мг/сут.	Прием лекарственных препаратов начинается в первые 24–48 часов и продолжается в течение 1 месяца

⁹ Порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инфузий, 500 мг.

¹⁰ Таблетки, покрытые оболочкой, 450 мг.

¹¹ 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 ¹²

¹² 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 ¹³ 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 ¹³ 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 ¹³ 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 галактоманнана			
7.1	для серонегативных реципиентов	1 месяц – 1 раз в нед.; далее – 1 раз в мес.	по медицинским показаниям	по медицинским показаниям

¹³ При положительных ПЦР результатах – повторная оценка вiremии каждые 2 недели до двух последовательных отрицательных результатов.

УТВЕРЖДЕНО

Постановление
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
13.02.2023 № 31

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

ГЛАВА 1 ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

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

заболеваний печени, врожденными метаболическими поражениями печени, врожденной атрезией желчных протоков и первичным и вторичным опухолевым поражением печени.

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

3. Для целей настоящего клинического протокола используются основные термины и их определения в значениях, установленных Законом Республики Беларусь «О здравоохранении», Законом Республики Беларусь от 4 марта 1997 г. № 28-З «О трансплантации органов и тканей человека», Законом Республики Беларусь от 19 ноября 1993 г. № 2570-ХП «О правах ребенка», а также следующие термины и их определения:

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

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

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

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

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

5. ТП выполняется в следующих вариантах:

ортотопическая трансплантация целого органа;

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

трансплантация разделенной на две части печени двум реципиентам;

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

ортотопическая трансплантация части печени от живого донора. Ортотопическая трансплантация части печени от живого донора, редуцированной до соответствия размерам брюшной полости реципиента (применяется в педиатрической практике у маловесных несовершеннолетних пациентов (далее, если не указано иное, – дети), для которых размеры левой латеральной секции слишком велики). Редукция части печени донора показана при ожидаемом отношении массы трансплантата к массе тела реципиента 4 % и более, толщине

левой латеральной секции донора 7 см и более. Возможны анатомическая и неанатомическая редукция в данном случае вплоть до размеров, соответствующих одному сегменту печени (моносегментарная);

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

трансплантация двух органов единым блоком (композиционная);

трансплантация двух разделенных органов (некомпозиционная);

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

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

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

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

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

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

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

ГЛАВА 2

МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И МЕДИЦИНСКИЕ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ТП

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

7. ТП показана при следующих заболеваниях:

7.1. острая декомпенсация цирроза печени любой этиологии, ассоциированная с 1 или более признаками: вновь возникший асцит в течение 2 недель, первый эпизод или рецидив острой печеночной энцефалопатии (далее – ПЭП), острое гастроинтестинальное кровотечение в сочетании с бактериальной инфекцией любой локализации. Острой декомпенсации предшествует системная воспалительная реакция. Сопровождается риском

летальности 6 % в течение 1 месяца без ТП. Прогноз выживаемости оценивается по шкале CLIF.

Клиническое течение после острой декомпенсации представлено:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

7.7. врожденные аномалии развития внутрипеченочных желчных протоков:

билиарная атрезия с исходом в цирроз печени и ПН;

врожденный идиопатический фиброз печени при декомпенсации;

болезнь Кароли при билобарном поражении, рецидивирующем холангите и сепсисе, подозрении на малигнизацию;

гамартоматоз печени при риске малигнизации;

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

7.8. врожденные нарушения метаболизма:

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

семейная гиперхолестеринемия;

α -1-антитрипсина дефицит (носители аллелей ZZ и SZ);

болезнь Вильсона;

тирозинемия;

0, I, III, VI, IX типы гликогеноза;

гемохроматоз;

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

7.10. первичный билиарный цирроз (далее – ПБЦ);

7.11. вторичный билиарный цирроз;

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

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

7.14. доброкачественные опухоли печени:

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

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

прочие доброкачественные опухоли печени;

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

7.16. первичные злокачественные опухоли печени:

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

при отсутствии внепеченочного распространения опухоли, поражения регионарных лимфоузлов и сосудистой инвазии (опухолевой тромбоз или опухолевая окклюзия ВВ и ее ветвей, инвазия в печеночные вены и нижнюю полую вену), ограниченной по размеру и количеству узлов, опухоль в печени и уровне альфа-фетопротейна менее 400 нг/мл. Для оценки размеров и количества узлов опухоли в печени используются стандартные критерии (Миланские, 1996 г.), которые включают 1 опухолевый узел до 5 см или 3 узла до 3 см каждый; расширенные критерии (университетская клиника Сан-Франциско (далее – UCSF), 2001 г.), которые включают 1 опухолевый узел до 6,5 см или 3 узла до 4,5 см каждый; критерии Up-to-7, которые включают сумму количества узлов с диаметром наибольшего из узлов равную менее 7;

при достижении уменьшения размеров опухолевых узлов в печени до Миланских или UCSF критериев по модифицированным критериям ответа солидных опухолей на лечение (далее – mRECIST) и при условии уменьшении уровня альфа-фетопротейна менее 400 нг/мл путем локорегиональной терапии (химиоэмболизация печеночной артерии, термоабляция, лучевая абляция), если эти показатели исходно не соответствовали

критериям включения с подтверждением отсутствия метастазирования методом позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (далее – ПЭТ-КТ) с холин-содержащим радиофармацевтическим лекарственным препаратом (далее – РФП) или 18-фтордезоксиглюкозой (далее – 18-ФДГ) в случае превышения общего диаметра очагов опухоли в печени более 10 см;

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

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

случаев внепеченочных химиорезистентных и нерезектабельных метастазов;

сочетания химиорезистентности и прогрессирования после радикального хирургического вмешательства;

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

7.16.4. периферическая холангиокарцинома в сочетании с циррозом печени в стадии T1aNO M0 по международной классификации стадий злокачественных новообразований и размере опухоли до 2 см, отсутствии прогрессирования в течение 6 и более месяцев медицинского наблюдения или системной терапии;

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

7.17. метастатическое поражение печени:

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

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

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

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

радикальное удаление первичного очага;

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

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

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

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

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

химиотерапевтического лечения в течение 6 месяцев, предшествующих рассмотрению медицинских показаний.

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

Наличие солитарных резектабельных метастазов в легких являются предметом индивидуального решения.

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

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

7.19. альвеококкоз при наличии признаков нерезектабельности.

8. Ретрансплантация печени показана:

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

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

9. Иные медицинские показания к ТП:

кистозный фиброз печени (муковисцидоз);

болезнь Неймана-Пика;

эритропоэтическая протопорфирия;

синдром Криглера-Найяра;

I тип гипероксалурии;

нарушения цикла синтеза мочевины;

гемофилия А, в случае развития гемохроматоза и цирроза печени;

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

криптогенный цирроз печени;

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

цирроз в исходе неалкогольного стеатогепатита.

10. Медицинскими противопоказаниями к ТП являются:

10.1. абсолютные:

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

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

полиорганная недостаточность с выраженной нестабильностью гемодинамики;

необратимое поражение головного мозга (атоническая кома, смерть головного мозга);

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

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

неподдающиеся специфической терапии острые инфекции и обострения хронических инфекций;

наркомания;

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

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

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

синдром приобретенного иммунодефицита (далее – СПИД);

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

сепсис и бактериемия;

10.2. относительные:

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

сочетанный тромбоз нижней полой и вен портальной системы;

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

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

активная билиарная инфекция при ПСХ, болезни Кароли, ишемической холангиопатии (диффузные некоррегируемые неанастомотические внутripеченочные желчные стриктуры) трансплантата печени с множественными холангиогенными абсцессами, при васкулотобилиарных повреждениях гепатодуенальной связки;

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

ГЛАВА 3 ВЫБОР И ОБСЛЕДОВАНИЕ РЕЦИПИЕНТА

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

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

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

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

Медицинский статус пациента определяется:

критическим состоянием пациента, срочными медицинскими показаниями к ТП;

баллом MELD и MELD-Na для взрослых и PELD для пациентов младше 12 лет;

наличием факторов риска, не учитываемых баллом MELD: ПЭП, рецидивирующее кровотечение из вен пищевода и желудка, гепато-пульмональный синдром, рефрактерный асцит и гепаторенальный синдром, анемия тяжелой степени при отсутствии эффекта от терапевтической коррекции, опухолевое поражение печени, необходимость комбинированной пересадки комплексов печень–почка и (или) печень–легкие.

14. Обследование реципиента включает:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ПЦР на РНК вируса гепатита С при положительном ИФА;

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

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

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

ПЦР на РНК ВИЧ при положительной ИФА;

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

бактериологическое исследование слизистых оболочек ануса и мочи у пациентов с декомпенсированным циррозом, низким физическим и функциональным статусом, кахексией или саркопенией, анамнезом госпитальной инфекции и предшествующих интервенций и госпитализаций;

электрокардиография (далее – ЭКГ);

эхокардиография (далее – ЭхоКГ);

спирография (по медицинским показаниям);

сцинтиграфия миокарда;

коронарография;

ретроградная холангиография или магнитнорезонансная-холангиография при подозрении на склерозирующий холангит (первичный, вторичный, в том числе IgG4-ассоциированный), васкулобилиарное повреждение, болезнь Кароли, опухоль Клатскина, неанастомотические стриктуры трансплантата как медицинское показание к ретрансплантации и для оценки анатомических условий билиарной реконструкции при родственной трансплантации части печени;

эндоскопические исследования: фиброгастродуоденоскопия (далее – ФГДС), колоноскопия (по медицинским показаниям);

МСКТ органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием;
рентгенография органов грудной полости или КТ грудной клетки;

онкомаркеры: α -фетопротеин (далее – АФП), карбогидратный (углеводный) антиген 19-9 (далее – СА-19-9), РЭА, простат-специфический антиген, карбогидратный (углеводный) 125 (далее – СА-125);

исследование показателей гемостаза (далее – коагулограмма): определение активированного частичного тромбопластинового времени (далее – АЧТВ), протромбинового времени (далее – ПТВ), МНО, протромбинового времени (далее – ПВ), определение концентрации фибриногена, степени угнетения Ха фактора свертывания крови у пациентов, которым назначены низкомолекулярные гепарины;

доплерография печени;

биопсия печени и почки (по медицинским показаниям);

бактериологическое, цитологическое и биохимическое исследование асцитической жидкости (при подозрении на спонтанный бактериальный перитонит (далее – СБП), злокачественную этиологию асцита);

маркеры АИГ: антинуклеарные антитела (далее – ANA), антитела к растворимому печеночному антигену (далее – SLA/LP), антимитохондриальные антитела (далее – AMA M2), антитела к гликопротеину-210 (далее – gp-210), антитела к sp-100 антигену, антинейтрофильные антитела (далее – ANCA), антитела к микросомам печени и почек (далее – anti-LKM-1), антитела к цитозольному антигену печени LC-1, f-актин;

уровень прокальцитонина у пациентов с синдромом системного воспалительного ответа (далее – ССВО);

клиренс эндогенного креатинина и СКФ;

консультации врача-гастроэнтеролога, врача-психотерапевта (по медицинским показаниям), врача-инфекциониста (по медицинским показаниям), врача-иммунолога (по медицинским показаниям), врача-гематолога (по медицинским показаниям), врача-эндокринолога (по медицинским показаниям), врача-хирурга, врача-трансплантолога, врача-анестезиолога-реаниматолога;

консультация в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» Министерства здравоохранения Республики Беларусь для генетического тестирования при подозрении на наследственные и генетические заболевания (болезнь Вильсона-Коновалова, фиброзный кистоз или муковисцидоз, дефицит-альфа-1-антитрипсина, гемохроматоз, прогрессирующий и доброкачественный рецидиварующий семейный внутрипеченочный холестаз, гипероксалурия, нефронофтиз, митохондриальная деплегия, тирозинемия, галактоземия, цитрулинемия);

ОФЭКТ-КТ по медицинским показаниям у пациентов с метастазами нейроэндокринного рака в печень, ПЭТ у пациентов гепатоцеллюлярной карциномой в стадии T2-3N0M0 и «Барселонскими» критериями (далее – BCLC-B), метастазами рака толстой кишки, центральной холангиокарциномой (опухолью Клатскина).

15. Сцинтиграфия миокарда показана для:

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

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

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

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

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

16. Коронарография показана:

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

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

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

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

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

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

при остановке сердца невыясненной причины;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

анастомоз с аортой реципиента при стенозе или окклюзии ЧС;

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

лигирование СА при синдроме обкрадывания печеночной артерии;

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

ренопортоанастомоз при стенозе и тромбозе ВВ и спонтанном спленоренальном шунте;

кавапортоанастомоз при стенозе и тромбозе ВВ;

идентификация предуоденальной ВВ при билиарной атрезии;

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

волюметрия и определение толщины левой латеральной секции (далее – ЛЛС) при родственной ТП для оценки отношения веса графта к расчетному («идеальному») весу печени реципиента (показатель более 40–50 % для взрослых), отношения веса графта к весу

реципиента (0,8–4 %, взрослые и дети) и отношения толщины ЛЛС к глубине брюшной полости по срединной плоскости (показатель разницы, не требующий применения редукции трансплантата – не более 2 см для детей).

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

ГЛАВА 4 ПОДГОТОВКА ПАЦИЕНТА К ТП

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

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

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

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

Факторы риска осложнений TIPS: возраст более 60 лет, плохо контролируемый сахарный диабет, гепатопетальный кровоток по ВВ, низкий функциональный статус, тромбоцитопения менее 20. Выполнение парацентеза при рефрактерном асците сопровождается риском развития парацентез-индуцированной циркуляторной дисфункции (гипотензии) особенно у пациентов с декомпенсированным циррозом.

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

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

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

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

Лечение: эмпирическая антибактериальная терапия первой линии – цефалоспорины третьего поколения по 2 г внутривенно каждые 12 часов. Эффективность составляет около

90 %. У пациентов высокого риска наличия мультирезистентной микрофлоры (длительно находящиеся на стационарном лечении, пациенты отделений реанимации) эмпирическая антибактериальная терапия назначается согласно преобладающей микрофлоре по данным микробиологического мониторинга.

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

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

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

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

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

- ингибиторов протонной помпы (пантопразол, таблетки, покрытые оболочкой 20 и 40 мг, перорально в суточной дозе 20–40 мг однократно в 20:00 или в два приема – в 8:00 и 20:00) или блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов (фамоцидин, таблетки, покрытые оболочкой 20 и 40 мг, перорально 40 мг/сут. в 20:00 или в два приема – в 8:00 и 20:00);

- бета-адреноблокаторов (пропранолол, таблетки 10 и 40 мг, в дозе 10–80 мг/сут в два приема – в 8:00 и 20:00 или карведилол, капсулы 6,25 мг или таблетки 12,5 мг в дозе 6,25–12,5 мг/сут. в два приема – в 8:00 и 20:00 до снижения частоты сердечных сокращений (далее – ЧСС) на 25 % от исходной, но не ниже 55–60 ударов в минуту. Назначение бета-адреноблокаторов не показано у пациентов с низким средним артериальным давлением (далее – АД) и низким сердечным индексом, характерными для декомпенсированного цирроза класса Child-Pugh C и пациентов с рефрактерным асцитом, у пациентов с СБП и гепаторенальным синдромом. Бета-адреноблокаторы отменяются пациентам с рефрактерным асцитом и гипотензией менее 90 мм.рт.ст. систолического АД, с гипонатриемией менее 130 ммоль/л и острым почечным повреждением. Пациентам с компенсированным циррозом печени, которые не могут принимать бета-адреноблокаторы из-за нежелательных явлений (далее – НЯ) назначаются симвастатин (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг перорально) в суточной дозе 20–40 мг однократно или в комбинации с уменьшенной до 1/2 и меньше, но переносимой пациентом дозой бета-адреноблокаторов;

- эндоскопического склерозирования и (или) лигирования вен пищевода.

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

- назначение ингибиторов протонной помпы или блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов в соответствии с пунктом 21 настоящего клинического протокола;

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

- эндоскопическое склерозирование и (или) лигирование вен пищевода;

- TIPS при отсутствии специфических медицинских противопоказаний к нему;

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

23. Коррекция коагулопатии определяется клинической ситуацией.

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

Расчет дозы криопреципитата проводится по формулам:

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

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

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

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

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

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

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

25. Диагностика и коррекция ПЭП:

25.1. скрытая ПЭП:

критерии: минимальная ПЭП и класс I по West Haven;

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

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

25.2. явная ПЭП:

критерии: класс II–IV по West Haven;

диагностика: дезориентация, дрожательный тремор, угнетение сознания;

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

26. Лечение пациентов с аутоиммунными и холестатическими заболеваниями печени осуществляется согласно клиническому протоколу «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения», утвержденному постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 1 июня 2017 г. № 54, и рекомендациям международных ассоциаций (Европейская ассоциация изучения заболеваний печени – EASL, Американская ассоциация изучения заболеваний печени – AASLD, референсная

европейская сеть по лечению редких заболеваний печени – ERN RARE-LIVER; всемирная группа изучения ПБЦ – Global PBC Study Group).

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

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

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

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

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

низкую комплаентность пациента;

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

альтернативные диагнозы: ПСХ и ПБЦ при маркерах холестаза; гепатотоксичность азатиоприна, которая обусловлена вторым основным метаболитом азатиоприна 6-метилмеркаптопурином; стеатогепатит по данным УЗИ, биопсии печени и при соответствии лабораторному паттерну – нормальное значение ЩФ, повышение ГГТ, АлАТ > АсАТ; ЦМВ- и ВЭБ-инфекции.

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

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

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

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

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

Ритуксимаб назначается внутривенно в дозе 1000 мг для взрослых и 375 мг/м² детям однократно на 0 и 2 неделе лечения, а затем каждые 6–12 месяцев в случае повышения значений АсАТ и АлАТ. Пациентам, которые получают третью линию терапии ритуксимабом, контролируется уровень CD20+ В-лимфоцитов.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ведение пациента с гликогенозом осуществляет врач-педиатр, врач – детский эндокринолог и в зависимости от типа гликогеноза ведение включает диетическую коррекцию гипогликемии, коррекцию ацидоза, гиперурикемии (тип I), железодефицита (тип Ib), нейтропении (тип Ib), воспалительных заболеваний кишечника (тип Ib). Для коррекции гипогликемии в возрасте от 6 месяцев–2 лет назначается перорально раствор глюкозы каждые 2–3,5 часа, а в возрасте от 6 месяцев–2 лет до 8 лет – кукурузный крахмал перорально каждые 3–5 часов.

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

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

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

Медицинские показания для ТП при гликогенозах:

неконтролируемая гипогликемия и ацидоз, осложненные рецидивирующим судорожным синдромом;

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

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

выраженная задержка психоэмоционального и физического развития.

31. Пациентам с циррозом печени в исходе болезни Вильсона-Коновалова показано медицинское наблюдение у врача-гастроэнтеролога, врача-невролога по месту жительства (месту пребывания), лечение осуществляется согласно клиническому протоколу «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения», назначаются медь-элиминирующие лекарственные препараты (пеницилламин, цинка сульфат) с индивидуальным подбором дозы под контролем врача-гастроэнтеролога. Вероятность наличия болезни Вильсона при наличии мутации в гене ATR7B в спорных случаях определяется по шкале Leipzig.

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

32. Тактика ведения пациентов с множественным гепатоцеллюлярным аденоматозом (далее – ГЦА) зависит от пола. Вне зависимости от размера новообразования мужчинам с ГЦА рекомендуется хирургическое вмешательство (резекция печени) в связи со значительным риском малигнизации новообразования. Женщинам

рекомендуется избегать использования комбинированных оральных контрацептивов и контролировать массу тела.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ведение пациента с T2-3N0M0 ГЦР с расширенными BCLC-B критериями (более 3 опухолевых узлов с общим диаметром более 10 см) до ТП включает оценку avidности к 18-ФДГ методом ПЭТ (неблагоприятный прогностический признак рецидива

и прогрессирования), локорегионарную терапию в режиме понижения стадии в виде термоабляции и (или) химиоэмболизации ветвей печеночной артерии с доксорубицином и (или) лучевой абляции (SBRT) и последующую оценку эффективности и контроль прогрессирования по критериям mRECIST методом МСКТ или МРТ через 3 месяца. ТП показана при достижении стандартных критериев по mRECIST и отсутствии морфологического (МСКТ, МРТ), серологического (АФП или РІVKA-II) прогрессирования, уменьшении функционального объема опухоли по данным ПЭТ с 18-ФДГ или холином.

35. При билиарной атрезии ведение детей направлено на коррекцию синдрома мальабсорбции, осложнений портальной гипертензии, асцита, гипонатриемии, холангита и основывается на мультидисциплинарном взаимодействии врача-педиатра, врача-гастроэнтеролога, врача-детского хирурга. Для коррекции синдрома мальабсорбции, белково-энергетической недостаточности разрабатывается план по поддержке и улучшению нутритивного статуса, основанный на рациональном энтеральном питании, а в случае неэффективности – парентеральном питании. Задержка прибавки в весе, несмотря на нутритивную поддержку (включая энтеральное питание с постановкой назогастрального зонда или парентеральное питание), является основанием для ТП.

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

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

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

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

ГЛАВА 5

ВЫБОР И ПОДГОТОВКА ДОНОРА

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

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

крупнокапельная жировая дистрофия печени донора менее 40 %;
время холодовой ишемии менее 14 часов.

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

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

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

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

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

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

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

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

42.2. АВ0 – несовместимая ТП возможна:

при urgentной ТП;

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

42.3. антропометрическое соответствие между умершим донором и реципиентом;

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

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

43.1. соблюдать разумный баланс между рисками умершего донора и операционными рисками реципиента и избегать применения маргинальных трансплантатов печени у реципиентов старше 70 лет, с ожирением (ИМТ более 35 кг/м²), сахарным диабетом и ИБС с коронаросклерозом, физической слабостью, саркопенией и мальнутрицией, ФВ менее 55 % при ЭхоКГ, давлением в легочной артерии более 35–40 мм.рт.ст., РаО₂ <60 мм.рт.ст. при гипоксемии шунтирования;

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

в возрасте старше 60 лет с ожирением ИМТ более 35 кг/м² или жировым гепатозом более 30 % с ожидаемым временем холодовой ишемии более 8 часов;

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

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

с баллом шкалы баланса рисков ≥ 9 в комбинации с ожирением (ИМТ более 35 кг/м²) или жировым гепатозом более 30 %;

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

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

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

44. Родственными живыми донорами печени не могут быть:

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

несовершеннолетние лица;

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

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

беременные женщины;

дети-сироты и дети, оставшиеся без попечения родителей.

45. Требования к потенциальному живому донору:

возраст не старше 50 лет;

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

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

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

общие (рост, вес);

расчет площади поверхности тела:

площадь поверхности тела (м²) = 0,425 x вес (кг) x 0,725 x рост (см) x 0,007 184;

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

SLV (мл) = 706,2 x площадь поверхности тела (м²) + 2,4;

индекс массы тела;

определение группы крови по системам АВ0 и резус-фактора;

лимфоцитарный кросс-матч с реципиентом;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ПЦР на HDV-RNA (при положительном ИФА);

ИФА на anti-HCV;

ПЦР на HCV-RNA (при положительном ИФА);

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

ИФА на ВИЧАg и ИФА на anti-ВИЧ;

ПЦР на ВИЧ-RNA при положительном ИФА;

ПЦР на SARS-COVID-19 в эпидемический период;

метаболизм железа (при анемии);

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

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

осмотр кожных покровов;

осмотр молочных желез, маммография (по медицинским показаниям);

цитологическое исследование соскоба шейки матки (по медицинским показаниям);

пальцевое исследование прямой кишки по медицинским показаниям;

кал на скрытую кровь по медицинским показаниям;

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

Эхо-КГ;

спирография;

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

КТ-вольтометрия резецируемой и остающейся части печени;

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

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

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

рентгенография или КТ органов грудной клетки;

биопсия печени показана, если анти Нbc-положительный донор, ИМТ более 30 кг/м² и (или) повышение жесткости печени по эластометрии, отклонения в биохимическом анализе крови и системе гемостаза.

46. Донорство части печени исключено:

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

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

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

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

беременности.

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

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

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

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

измерения инвазивного давления в ВВ после реперфузии;

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

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

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

ГЛАВА 6

ГЕПАТЭКТОМИЯ У ДОНОРА И ТП РЕЦИПИЕНТУ

52. Мультиорганный забор включает следующие этапы:

хирургический доступ;

подготовительная препаровка;

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

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

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

извлечение печени и подвздошных вен и артерий.

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

53. Во время препарирования органа *ex situ* отдельно выполняется перфузия ВВ консервирующим раствором под гравитационным давлением 40 см водного столба в объеме 500 мл и печеночной артерии под давлением 50 мм.рт.ст. в объеме 500 мл. Отмывка сосудистого русла печени выполняется путем перфузии ВВ и печеночной артерии

5 % раствором альбумина по 100 мл в каждый сосуд или желатин-содержащим плазмазамещающим раствором или 0,9 % раствором натрия хлорида. Перфузия редуцированного графта, графта от умершего донора в возрасте до 13 лет или живого родственного донора консервирующим раствором выполняется в объеме, трехкратно превышающем объем графта.

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

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

56. Хирургическое вмешательство по ТП включает:

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

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

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

ревизию органов брюшной полости;

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

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

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

формирование билио-билиарного или билио-дигестивного анастомозов;

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

ГЛАВА 7

АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ И ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ВО ВРЕМЯ ТП

57. Периоды анестезиологического обеспечения:

период I – гепатэктомия;

период II – агепатический период;

период III – реперфузия имплантированного органа;

период IV – неогепатический.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

инфузионные среды – раствор натрия хлорида (раствор для инфузий, 9 мг/мл), раствор Рингера, раствор Лактосоля; раствор альбумина (раствор для инфузий, 50 мг/мл, 100 мг/мл, 200 мг/мл) внутривенно капельно; растворы желатина (раствор для инфузий, 500 мл); глюкоза 5 % и 10 % по 500 мл;

гемотрансфузионное обеспечение:

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

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

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

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

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

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

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

60. Интраоперационное ведение пациента включает:

60.1. подготовку к общей анестезии:

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

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

базовый гемодинамический мониторинг ЧСС, неинвазивного АД, ЭКГ, SpO₂;

катетеризацию периферической вены 14 или 16 G;

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

преоксигенацию 100 % кислородом;

60.2. индукцию в анестезию:

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

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

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

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

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

оротрахеальная интубация;

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

60.3. мероприятия после индукции:

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

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

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

гемодинамический мониторинг: ЧСС, АД неинвазивное, АД инвазивное, давление в легочной артерии (по медицинским показаниям), постоянное ЦВД, ЭКГ в 3-х отведениях с контролем смещения сегмента ST, SpO₂, газовый мониторинг и мониторинг параметров вентиляции;

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

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

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

контроль диуреза катетером Фолея с системой почасового контроля диуреза;

введение назогастрального зонда;

защиту глаз с помощью специального геля и заклеивания пластырем;

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

60.4. проведение лабораторных исследований:

определение параметров КОС;

коагулограммы;

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

тромбоэластограммы;

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

общего анализа крови с подсчетом количества тромбоцитов крови.

61. Поддержание анестезии:

вентиляция – низкотоковая анестезия воздушно-кислородной смесью (2:1) с ингаляционным анестетиком севофлюран (жидкость для ингаляций, флакон 100 или 250 мл) MAC (Minimum Alveolar Concentration) 0,8–1,2 или изофлюран (жидкость для ингаляций, флакон 100 или 250 мл) MAC 0,5–1,2 под контролем показателей BIS. Необходимо избегать применения закиси азота. ИВЛ: концентрация углекислого газа в конце выдоха 35–45 мм.рт.ст., положительное давление в конце выдоха 3–10 см водного столба;

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

анальгезия – фентанил или суфентанил, титрование шприцевым насосом;

миорелаксация – атракуриум безилат или цисатракуриум, титрование шприцевым насосом.

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

В периоде I могут возникать следующие проблемы:

кровотечение из операционной раны и через шунты;

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

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

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

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

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

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

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

анемия – коррекция с помощью трансфузий ЭМОЛТ или эритроцитарной массы совместимой по системам АВ0 и резус-фактору через лейкоцитарные фильтры, использование аппарата для аутоотрансфузии крови (при кровопотере более 600 мл, хирургическая техника, гемодилюция), при массивной гемотрансфузии инактивация цитрата – внутривенное введение препаратов кальция. Важно поддерживать гематокрит не ниже 30 %, проводить контроль гемоглобина непосредственно в операционной, оптимальный показатель гемоглобина 100 г/л;

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

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

В периоде гепатэктомии осуществляется следующий лабораторный контроль:

определение параметров КОС;

ротационная ТЭМ;

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

общий анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов крови.

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

С началом агепатического периода прекращается инфузия фентанила.

В периоде II могут возникать следующие проблемы:

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

ацидоз – коррекция проводится аналогично периоду I;

гипокальциемия – коррекция проводится аналогично периоду I;

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

гипотермия – коррекция проводится аналогично периоду I;

анемия – коррекция проводится аналогично периоду I;

коррекция коагуляции проводится аналогично периоду I;

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

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

В агепатическом периоде осуществляется следующий лабораторный контроль:

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

ротационная ТЭМ в начале агепатического периода и через 40 минут;

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

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

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

В этом периоде могут возникать следующие проблемы:

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

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

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

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

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

расстройство коагуляции – коррекция проводится аналогично периоду I.

В постреперфузионном периоде осуществляется следующий лабораторный контроль: определение параметров КОС с электролитами ежечасно, за 15 минут до и через 15 минут после реперфузии;

тромбоэластограмма через 10 и 90 минут после реперфузии;

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

65. Транспортировка пациента из операционной осуществляется в сопровождении врача-анестезиолога-реаниматолога на специализированной кровати с функциями поддержания и мониторинга основных показателей жизнедеятельности (транспортная ИВЛ, мониторинг инвазивное АД, ЭКГ, SpO₂). В пути проводится ИВЛ кислородно-воздушной смесью, инфузия кардиотоников (норэпинефрина). При транспортировке необходимо иметь лекарственные препараты в готовом для введения состоянии для оказания реанимационного пособия. Передача пациента в отделение анестезиологии и реанимации осуществляется непосредственно врачу-анестезиологу-реаниматологу.

ГЛАВА 8

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТА ПОСЛЕ ТП В ОТДЕЛЕНИИ АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАЦИИ

66. Неинвазивный мониторинг включает:

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

пульсоксиметрию – ежечасно;

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

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

учет диуреза – катетер Фолея со стерильным мочеприемником для измерения почасового диуреза, через 2 часа;

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

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

температура тела – контроль через 6 часов.

67. Инвазивный мониторинг включает:

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

определение инвазивного АД – первые 12 часов после хирургического вмешательства и при нестабильной гемодинамике – ежечасно. После стабилизации состояния, при отсутствии кровотечения, при хорошей функции графта – удаление артериального катетера. Перед удалением катетера за 2 часа останавливается внутривенный

нефракционированный гепарин или не вводятся низкомолекулярные гепарины при планируемом извлечении.

68. Лабораторный контроль:

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

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

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

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

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

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

69. Инфекционный контроль:

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

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

70. Инструментальный контроль:

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

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

71. Лечение:

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

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

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

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

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

Медицинские показания к бактериологическому исследованию мокроты:

длительность нахождения интубационной трубки более 24 часов;

новые или прогрессирующие инфильтраты на рентгенограмме легких;
наличие минимум двух из перечисленных критериев: температура более 38 °С;
лейкоцитоз более $10 \times 10^9/\text{л}$; гнойная мокрота.

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

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

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

Дальнейшая антибактериальная терапия осуществляется по результатам посевов либо клинической картине.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

эзомеразол (лиофилизированный порошок для приготовления раствора для внутривенного введения, 40 мг) 20–40 мг/сут.;

71.8. лечение портосистемной энцефалопатии:

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

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

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

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

71.9. гепатопротекция:

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

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

71.10. антикоагулянты:

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

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

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

71.11. стимуляция диуреза:

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

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

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

Избегать назначения калий-сберегающих диуретиков при остром повреждении почек.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

72. Экстракорпоральные методы детоксикации в послеоперационном периоде:

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

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

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

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

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

ГЛАВА 9

ИСТ

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

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

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

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

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

75. Поддержание иммуносупрессии осуществляется следующими лекарственными препаратами:

75.1. основным лекарственным препаратом является такролимус. Такролимус для однократного приема (в 8:00 и 20:00) применяется в течение 2–4 недель после хирургического вмешательства с целью подбора дозы, предотвращающей отторжение с последующим переходом на такролимус для однократного приема (в 8:00). Назначается такролимус (капсулы 0,5, 1 и 5 мг) перорально в первые или последующие сутки после ТП при условии нормальной или при восстановлении функции почек (диуреза и разрешения азотемии). Стартовая доза такролимуса составляет 1–2 мг/сут или 0,05–0,1 мг/кг для взрослых с постепенным увеличением дозы на 1–2 мг/сут. каждые 2–3 дня до достижения целевой концентрации.

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

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

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

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

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

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

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

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

При внутривенном введении такролимуса концентрат для внутривенной инфузии разводится 5 % раствором декстрозы или 0,9 % раствором натрия хлорида. При наличии выраженной почечной недостаточности (в результате гепаторенального синдрома, острого

почечного повреждения) назначение такролимуса может быть отсрочено на 5–10 и более дней;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

77. ИСТ в особых случаях:

77.1. терапия острого отторжения:

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

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

при неэффективности пульс-терапии возможен повторный 3-дневный курс пульс-терапии метилпреднизолоном с соответствующей 1/2 редукцией дозы по схеме использования метилпреднизолона по протоколу согласно приложению 2. После

завершения второго курса пульс-терапии выполняется повторная биопсия печени для контроля эффективности терапии;

77.2. терапия хронического отторжения:

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

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

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

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

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

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

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

пациентам с тромботической микроангиопатией в любые сроки после ТП;

тяжелой степенью артериальной гипертензии;

тяжелой полинейропатией;

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

Медицинским показанием для отмены эверолимуса является анасарка.

Медицинскими противопоказаниями для назначения эверолимуса являются продолжающиеся хирургические осложнения.

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

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

77.6. у пациентов с системным воспалительным ответом доза всех иммуносупрессантов снижается, а ММФ временно отменяется. У пациентов с сепсисом и СПОН отменяются все иммуносупрессанты, в таких случаях для поддержания

иммунотолерантности могут быть оставлены ГКС (метилпреднизолон 20 мг/сут. внутривенно взрослым и 1–8 мг/сут. внутривенно пациентам в возрасте 5 месяцев – 12 лет).

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

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

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

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

78.2. поддерживающая ИСТ у детей осуществляется такролимусом и циклоспорином.

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

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

78.3. первое введение метилпреднизолона осуществляется внутривенно во время хирургического вмешательства перед реперфузией в дозе 10 мг/кг. Далее доза ежедневно снижается на 1/2 до достижения 0,25 мг/кг или 2 мг/сут., назначается перорально в один прием утром во время приема пищи. С 10 суток после хирургического вмешательства и до 1–3 месяцев после хирургического вмешательства метилпреднизолон назначается перорально в дозе 0,125 мг/кг или 1 мг/сут. в один прием утром во время приема пищи;

78.4. ММФ детям назначается для купирования отторжения в разовой дозе 300–600 мг/м² площади тела перорально 2 раза в сутки.

ГЛАВА 10

ЛЕЧЕНИЕ И МЕДИЦИНСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

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

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

с неизлеченным на момент ТП вирусным гепатитом С;

с ПСХ, как медицинским показанием к ТП;

с АИГ, как медицинским показанием к ТП;

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

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

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

Превентивная терапия ЦМВ-инфекции проводится остальным пациентам, а также пациентам после пульс-терапии ГКС по поводу острого отторжения. Медицинским показанием является положительный результат ПЦР исследования на РНК или ДНК ЦМВ. Частота выполнения ПЦР определяется индивидуально или при клинических признаках ЦМВ-болезни. Длительность контроля ПЦР ЦМВ-инфекции после ТП составляет 3 месяца. При получении положительного результата ПЦР исследования назначается валганцикловир в дозе 1800 мг/сут. при нормальной функции почек и у пациентов без

лейкопении или ганцикловир (лиофилизат для приготовления раствора для инфузии, 500 мг, 10 мл) внутривенно в дозе 5 мг/кг каждые 12 часов. Длительность терапии – до получения отрицательного результата ПЦР на ЦМВ.

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

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

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

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

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

ГЛАВА 11

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТА ПОСЛЕ ТП

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

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

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

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

минимизация дозы и уменьшение целевой концентрации такролимуса;

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

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

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

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

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

41 % у пациентов без язвенного колита. При этом повторные эпизоды отторжения повышают риск рецидива ПСХ и развития хронического отторжения у пациентов с ПСХ и АИГ.

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

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

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

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

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

синдром обкрадывания печеночной артерии – первая неделя после ТП;

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

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

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

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

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

острое гуморальное отторжение;

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

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

хроническое (дуктопеническое) отторжение.

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

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

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

Метастазы нейроэндокринного рака требуют определения уровня онкомаркеров хромогранина А и РЭА, выполнения МСКТ или МРТ органов брюшной полости

с внутривенным болюсным усилением и КТ органов грудной полости каждые 3 месяца в течение первого года, каждые 6 месяцев в течение второго года после ТП и далее ежегодно.

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

ГЛАВА 12 ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

88. Ведение пациента при первичном нефункционировании трансплантата:

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

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

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

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

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

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

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

90. Ведение пациента при внутрибрюшном кровотечении в послеоперационном периоде:

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

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

медицинские показания к релапаротомии: темп поступления крови по дренажу более 100 мл/час (при стабильном состоянии пациента медицинское наблюдение возможно до суммарного количества 500 мл), прогрессирующая потребность в трансфузии

эритроцитарной массы, гипотензия и потребность в вазопрессорах, не разрешающийся СПОН, удаление больших объемов сгустков при остановившемся кровотечении;

при плохо контролируемом кровотечении во время хирургического вмешательства допускается тампонада околопеченочного пространства брюшной полости марлевыми салфетками или тампонами с гемостатической целью с последующим удалением их во время плановых санаций брюшной полости. На область сосудистых и билиарных анастомозов, раневых поверхностей могут быть применены лекарственные средства с местно гемостатическим эффектом (фибриновый клей, лекарственные препараты на основании оксиглюкозы, «Тахокомб» и иные). При паренхиматозном кровотечении гемостаз достигается с использованием аргон-усиленной коагуляции, клеевых композиций («Тахокомб», «Суржиселл» гемостатическая губка и иные), салфеток с горячим физиологическим раствором для временного тампонирующей области кровотечения. Кровотечение из разорвавшейся подкапсульной гематомы останавливается путем резекции отслоенной капсулы и аргон-усиленной коагуляции декапсулированной поверхности печени;

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

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

91. Ведение пациента при тромбозе печеночной артерии:

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

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

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

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

92. Ведение пациента при тромбозе ВВ:

причины: перегиб и перекрут ВВ в области анастомоза;

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

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

93. Ведение пациента при перитоните после ТП:

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

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

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

94. Ведение пациента при желудочно-кишечном кровотечении:

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

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

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

медицинская профилактика: гипосекреторная терапия ингибиторами протонной помпы или блокаторами H_2 -гистаминовых рецепторов; контроль анти-Ха при терапии низкомолекулярными гепаринами; контроль МНО при терапии варфарином; контроль АЧТВ при терапии нефракционированным гепарином; контроль ПТВ при терапии дабигатраном; контроль ASPI, ADP и TRAP в агрегатограмме при терапии дезагрегантами; заместительная терапия гипокоагуляции;

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

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

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

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

95. Ведение пациента при несостоятельности билиарного анастомоза:

факторы риска: ишемия донорского края отсечения гепатикохоледоха в результате чрезмерной его длины, длительного периода общей (более 12 часов) и тепловой (более 80 минут) ишемии, особенно при ТП от донора с расширенными критериями и от возрастного донора, ургентная ТП гемодинамически нестабильному пациенту или пациенту со СПОН (при острой фульминантной ПН, при ретрансплантации, тромбозе печеночной артерии и ишемической билиопатии), сильное натяжение сформированного анастомоза, стриктура

терминального отдела холедоха или Фатерова соска в результате хронического панкреатита – исключаются путем зондирования дистального отдела холедоха пуговчатым зондом или зондом Долиотти до «проваливания» последнего в двенадцатиперстную кишку;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

диагностика: УЗИ с доплерометрией, ангиография, МСКТ;

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

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

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

99. Ведение пациента при стенозе анастомоза ВВ:

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

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

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

100. Ведение пациента при стенозе НПВ:

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

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

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

ГЛАВА 13

ОТТОРЖЕНИЕ ТРАНСПЛАНТАТА ПЕЧЕНИ

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

Факторами риска являются концентрация такролимуса <7 нг/мл в течение первых 15 суток после хирургического вмешательства. Подверженные группы реципиентов: АИГ, ПСХ, низкий балл MELD. Позднее острое отторжение возникает у части пациентов, при плановой отмене компонентов ИСТ (ГКС, ММФ), то есть в сроки 3–6 месяцев после ТП и более. Позднее клеточное отторжение чаще случается у пациентов с аутоимунной причиной ТП (ПСХ, ПБЦ, АИГ), хуже поддается лечению, требует введения до 4-х

компонентов ИСТ, включая mTOR-ингибиторы, и морфологически сопровождается центральным венулитом, а при неэффективности лечения – прогрессирующими фиброзом, холестазом и дуктопенией.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

102. Острое гуморальное отторжение клинически проявляется холестазом (прогрессивный ежедневный рост уровней билирубина, ЩФ, ГГТ) наряду с повышением титра анти-AB0 антител в динамике и в тяжелых, поздно диагностированных случаях – ПН. Уровни АсАТ, АлАТ и ЛДГ могут оставаться в норме или незначительно повышаться в динамике при остром гуморальном отторжении, обусловленном вновь образованными донор-специфическими антителами.

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

Сверхострое гуморальное отторжение обусловлено наличием высокого титра преexistentующих донор-неспецифических антилейкоцитарных антител, AB0-

несовместимостью, аутоиммунной этиологией цирроза печени, может развиваться у многопложавших женщин, у пациентов, имевших многочисленные гемотрансфузии до ТП, при ретрансплантации.

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

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

Терапия может быть начата до результатов биопсии печени, включает высокообъемный плазмаферез, пульс-терапию ГКС в дозе 10 мг/кг/сут. трижды с последующим уменьшением дозы на 4-е сутки до 5 мг/кг/сут. (или 250 мг метилпреднизолона взрослым) и 2,5 мг/кг/сут. (или 125 мг/кг/сут. метилпреднизолона взрослым) на 5-е сутки от начала, внутривенно нормальный иммуноглобулин человека в дозе 0,2–0,5 г/кг/сут. до курсовой дозы 1,5–2 г и ММФ (назначается или увеличивается доза с учетом НЯ и рисков до 1,5–3 г/сут.). С учетом рисков септических осложнений может быть рассмотрено применение ритуксимаба (концентрат для приготовления раствора для инфузий 500 мг/50 мл или 100 мг/10 мл) в разовой дозе 500 мг взрослым и 375 мг/м² детям, в виде продленной внутривенной инфузии в течение 40–60 мин., один раз в неделю до положительного эффекта или появления медицинских противопоказаний, или достижения курсовой дозы 4 инфузий. Частота данного осложнения – 1 %.

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

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

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

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

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

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

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

ГЛАВА 14

МЕДИЦИНСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА И ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТА С РЕЦИДИВОМ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ

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

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

Медицинская профилактика рецидива: длительное назначение ГКС в схеме ИСТ.

Лечение пациентов с рецидивом АИГ включает:

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

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

Критерии диагноза рецидива ПБЦ:

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

персистенция AMA, sp100, gp210;

персистенция Ig M;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ГЛАВА 15

МЕДИЦИНСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

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

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

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

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

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

ГЛАВА 16

ПОСЛЕТРАНСПЛАНТАЦИОННЫЕ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

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

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

113. Клинические проявления:

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

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

клинический синдром неотличимый от мононуклеоза с лихорадкой и лимфаденопатией;

отек миндалин с острой обструкцией верхних дыхательных путей;

острая кишечная непроходимость или перфорация полого органа;

лимфоидная пролиферация в трансплантате, напоминающая крупноклеточные лимфомы.

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

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

114. Хирургическое лечение показано при локализованных технически удалимых формах.

При распространенных формах лечение включает:

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

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

ГЛАВА 17

ВОССТАНОВЛЕНИЕ И МЕДИЦИНСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

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

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

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

118. Через 3 месяца после выписки пациента при стабильном состоянии плановые медицинские осмотры и контроль концентрации такролимуса или циклоспорина А в крови осуществляются в амбулаторных условиях в ГУ «МНПЦ ХТиГ» или в организациях здравоохранения по месту жительства (месту пребывания) 1 раз в месяц (до 12 месяцев после ТП).

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

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

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

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

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

Схема использования метилпреднизолона по протоколу

№ п/п	Время применения	Дозы и путь введения
1	В агепатический период	500 мг внутривенно или 10 мг/кг
2	0 сутки после хирургического вмешательства	250 мг внутривенно или 5 мг/кг
3	1 сутки после хирургического вмешательства	125 мг внутривенно или 2,5 мг/кг
4	2 сутки после хирургического вмешательства	80 мг внутривенно или 1,25 мг/кг
5	3–7 сутки после хирургического вмешательства	16–20 мг/сут. внутрь
6	8–14 сутки после хирургического вмешательства	12–16 мг/сут. внутрь
7	15–21 сутки после хирургического вмешательства	8 мг/сут. внутрь
8	22–28 сутки после хирургического вмешательства	4 мг/сут. внутрь

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

НЯ иммуносупрессантов

№ п/п	НЯ	Такролимус	Циклоспорин	mTOR-ингибиторы	Микофеноловая кислота	Азатиоприн	Кортикостероиды
1	Нефротоксичность	++ гиперкалиемия гипомагниемия	++ гиперкалиемия гипомагниемия	+ протеинурия	–	–	–
2	Сахарный диабет	++	+	–	–	–	++
3	Дислипидемия	+	+	++	–	–	+
4	Артериальная гипертензия	++	++	+	–	–	+
5	Увеличение массы тела	+	+	–	–	–	++
6	Миелодепрессия	+	+	++	++	++	–
7	Инфекционные осложнения	+	+	+	+	+	+
8	Неврологические побочные реакции	++	+	–	–	–	+
9	Гастроинтестинальные побочные реакции	+	+	+	++	+	+
10	Остеопороз	+	+	–	–	–	+

11	Нарушение заживления раны	–	–	++	–	–	+
12	Риск развития злокачественных новообразований	+	+	–	+	+	–
13	Категория риска для беременных	C	C	C	D тератогенный эффект	D	C
14	Дерматологические побочные реакции	+ выпадение волос	+ избыточный рост волос гиперплазия десен	+ сыпь эрозии слизистой рта	–	–	+ гирсутизм

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

Факторы риска развития de novo злокачественных новообразований

№ п/п	Злокачественное новообразование/локализация	Фактор риска
1	Кожа	возраст >40 лет; мужской пол; тип кожи; воздействие солнечных лучей; курение; алкогольная этиология цирроза; ПСХ как этиологический фактор, приведший к ТП; ИСТ на основе циклоспорина
2	Саркома Капоши	усиленная иммуносупрессия; инфицирование вирусом герпеса 8-го типа
3	ПТЛПЗ	дети и возраст >50 лет; инфицирование ВЭБ; усиленная иммуносупрессия; использование анти timоцитарного иммуноглобулина; ИСТ на основе циклоспорина; инфицирование вирусом гепатита С
4	Рак легких	курение; алкогольная этиология цирроза печени, как медицинское показание к ТП
5	Рак головы и шеи	курение; алкогольная этиология цирроза печени, как медицинское показание к ТП
6	Рак пищевода и желудка	алкогольная этиология цирроза печени, как медицинское показание к ТП; пищевод Барретта
7	Колоректальный рак	ПСХ; воспалительные заболевания толстой кишки
8	De novo ГЦР	возврат основного заболевания печени в трансплантате

УТВЕРЖДЕНО

Постановление
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
13.02.2023 № 31

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ

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

ГЛАВА 1 ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

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

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

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

4. Подготовка к трансплантации, выполнение хирургического вмешательства, последующие обследование и лечение в раннем и позднем послеоперационном периоде, медицинское наблюдение в амбулаторных условиях (по вопросам, касающимся патологии трансплантатов и связанных с ними осложнений) осуществляется врачами-специалистами специализированных отделений трансплантации, нефрологии и гемодиализа организаций здравоохранения.

ГЛАВА 2

МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И МЕДИЦИНСКИЕ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ СИМУЛЬТАННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ПОЧКИ

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

инсулинозависимый СД 1 типа;

возраст <65 лет;

индекс массы тела (далее – ИМТ) ≤ 30 кг/м²;

отсутствие тяжелой сердечно-сосудистой патологии;

наличие терминальной почечной недостаточности с СКФ ≤ 20 мл/мин./1,73 м² или получение диализной терапии.

6. Относительными медицинскими противопоказаниями для симультанной трансплантации поджелудочной железы и почки являются:

гепатит В, гепатит С;

дисфункция миокарда;

наличие сердечно-сосудистой патологии, не поддающейся коррекции;

активная инфекция;

ИМТ ≥ 30 кг/м².

7. Медицинскими абсолютными противопоказаниями для симультанной трансплантации поджелудочной железы и почки являются:

непонимание пациентом характера хирургического вмешательства и неспособность соблюдать послеоперационные назначения врача-специалиста;

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

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

наличие злокачественного новообразования (за исключением локализованного злокачественного новообразования кожи);

ИМТ ≥ 35 кг/м²;

вирус иммунодефицита человека (далее – ВИЧ), туберкулез;

септические состояния;

не корригуемые нарушения функции жизненно важных органов.

ГЛАВА 3

ОБСЛЕДОВАНИЕ РЕЦИПИЕНТА ПРИ ВКЛЮЧЕНИИ В ЛИСТ ОЖИДАНИЯ

8. При включении реципиента в лист ожидания указываются:
паспортные данные (дата рождения, место жительства, контактные телефоны);
длительность заболевания (дата установления диагноза);
длительность нахождения на диализе (дата первого диализа);
число гемотрансфузий;
хирургические вмешательства на органах мочеполовой системы и органах брюшной полости, даты их выполнения;
аллергологический анамнез;
семейный анамнез (наличие заболеваний у близких родственников и их исходы);
хронические заболевания со стороны других органов и систем;
результаты физикального обследования (длина тела, масса тела).

9. Для принятия решения о возможности включения пациента в лист ожидания проводятся следующие диагностические мероприятия:

9.1. обязательная лабораторная диагностика:
определение группы крови по системе АВ0 и резус-фактора;
общий анализ крови, общий анализ мочи;
исследование уровня электролитов, кислотно-щелочного состояния крови, мочевины, креатинина;
развернутый биохимический анализ крови;
исследование показателей гемостаза (протромбиновое время, международное нормализованное отношение, фибриноген, активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время);
исследование уровня гликированного гемоглобина в крови;
исследование уровня онкомаркеров (α -фетопротеин, СА-19-9, раковый эмбриональный антиген, простатспецифический антиген);
исследование С-пептида крови;
бактериологические посевы крови, мочи, кала;
вирусологическое обследование методом полимеразной цепной реакции (далее – ПЦР): вирус Эпштейн-Барра, варицелла-зостер вирус;
определение уровня IgG и IgM методом иммуноферментного анализа: токсоплазма, цитомегаловирус (далее – ЦМВ), вирус простого герпеса 1 и 2-тип;
определение антигена вируса гепатита В, антитела к вирусу гепатита С;
комплекс серологических реакций на сифилис;
обнаружение антител к ВИЧ;
кожный туберкулиновый тест;

9.2. дополнительная лабораторная диагностика (по медицинским показаниям):
определение в крови протеина С и S, антитромбина III у пациентов с подозрением на тромбофилию;
методом ПЦР исследование аллельных вариантов генов фактора Лейдена V (G1691A);
определение протромбина II (G20210A) с целью исключения врожденных тромбофилий;
определение белков системы комплемента C3 и C4 в крови при наличии клинических признаков болезней, связанных с нарушением функционирования системы комплемента;
бактериологическое исследование мокроты на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы при наличии хронического заболевания легких или эпидемиологических показаний;

HLA-типирование I, II класса (HLA-A, B, DR), проведение прямой перекрестной пробы на совместимость (далее – кросс-матч тест);

HLA-типирование – определение HLA-антигенов (HLA – человеческий лейкоцитарный антиген) с целью выявления наиболее совместимой пары реципиент – донор (HLA-антигены подразделяются на два класса: I класс включает HLA-A, HLA-B и HLA-C; II класс – HLA-DR, HLA-DP и HLA-DQ. Для подбора почечного трансплантата используются антигены I класса HLA-A и HLA-B и II класса HLA-DR);

предсуществующие антитела (далее – анти-HLA) – иммуноглобулины класса G, образование которых связано с предшествующей сенсибилизацией несовместимыми HLA-

антигенами в результате гемотрансфузий, трансплантаций, беременностей. У всех реципиентов определяется процент анти-HLA;

кросс-матч тест – проводится *in vitro* между лимфоцитами донора и сывороткой крови реципиента посредством реакции комплемент-зависимой цитотоксичности. Положительная реакция указывает на наличие предрасполагающих антител и высокий риск развития сверхострого отторжения. Положительный кросс-матч тест является медицинским противопоказанием к проведению пересадки почки и панкреас;

определение донор-специфических антител – анти-HLA-антитела, возникающие у реципиента после трансплантации почки к HLA-антигенам конкретного донора;

9.3. инструментальная диагностика:

рентгенография органов грудной клетки;

электрокардиография (далее – ЭКГ);

эхо-кардиография (далее – ЭХО-КГ) (определение состояния клапанного аппарата и полостей сердца, наличие легочной гипертензии, наличие зон гипо- и акинеза, наличие жидкости в полости перикарда, фракция выброса).

Если имеются выраженные изменения в сердце по данным Эхо-КГ (легочная гипертензия тяжелой степени, регургитация/стеноз 3–4 степени, фракция выброса <40 %) при наличии соответствующей клинической картины (одышка в покое или при незначительной физической нагрузке), трансплантация поджелудочной железы и почки абсолютно противопоказана.

Если имеются выраженные изменения в сердце по данным Эхо-КГ (легочная гипертензия тяжелой степени, регургитация, стеноз 3–4 степени, фракция выброса <40 %) и нет клинических проявлений, показано выполнение нагрузочных проб: ЭХО-КГ с физической нагрузкой; сканирование перфузии миокарда в покое и при нагрузке. После выполнения нагрузочных проб принимается решение о возможности включения пациента в лист ожидания. При принятии решения о включении пациента в лист ожидания, пациент подлежит обязательному повторному медицинскому осмотру врачебным консилиумом каждые 12 месяцев (с результатами Эхо-КГ и нагрузочных тестов не позднее 1 месяца от даты повторного медицинского осмотра). При прогрессировании сердечно-сосудистой патологии пациент исключается из листа ожидания;

ЭКГ с непрерывной суточной регистрацией электрокардиограммы пациента (холтеровское мониторирование) у пациентов с нарушениями работы сердца по данным ЭКГ и (или) перенесших инфаркт миокарда;

спирография;

перфузионная сцинтиграфия миокарда в сочетании с фармакологическими нагрузочными пробами (для пациентов старше 50 лет с продолжительностью лечения программным диализом более 5 лет, для всех пациентов с нарушениями локальной сократимости миокарда по данным ЭхоКГ и (или) ишемическими изменениями на ЭКГ, каждые 12 месяцев после стентирования коронарных артерий);

коронароангиография при наличии тяжелой патологии со стороны сердечно-сосудистой системы, изменений по данным перфузионной сцинтиграфии миокарда, фракции выброса <50 по данным ЭХО-КГ (каждые 3 года после проведенного аортокоронарного шунтирования и (или) консультации врача-кардиолога и (или) врача-кардиохирурга);

эзофагогастродуоденоскопия;

колоноскопия (по медицинским показаниям);

ультразвуковое исследование (далее – УЗИ) органов брюшной полости, малого таза, щитовидной железы, доплерография подвздошных сосудов;

компьютерная томография (далее – КТ) органов брюшной полости и грудной клетки с внутривенным болюсным контрастированием (по медицинским показаниям);

9.4. медицинский осмотр врачей-специалистов (врач-анестезиолог-реаниматолог, врач-эндокринолог, врач-кардиолог, врач-трансплантолог, врач-офтальмолог, врач-акушер-гинеколог для женщин, консультация врача-уролога с выполнением простатспецифического антигена мужчинам старше 47 лет).

10. Необходимость дополнительных обследований и вопросы проведения диализа перед хирургическим вмешательством определяет врач-анестезиолог-реаниматолог.

Общими медицинскими показаниями к проведению диализа являются:
гиперкалиемия свыше 6,5 ммоль/л;
развитие декомпенсированного метаболического ацидоза – рН крови менее 7,2;
дефицит буферных оснований менее 10 ммоль/л.

ГЛАВА 4

КРИТЕРИИ ОТБОРА ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ДОНОРОВ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ПОЧЕК ДЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

11. Общие абсолютные медицинские противопоказания к забору органов у донора установлены в пункте 6 клинического протокола «Медицинское сопровождение умершего донора (взрослое население)», утвержденного постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 15 февраля 2022 г. № 11.

12. Органоспецифическими медицинскими противопоказаниями для доноров поджелудочной железы и почек являются:

- возраст донора старше 55 лет, младше 5 лет;
- хронические заболевания почек, поджелудочной железы;
- первичные заболевания почек, поджелудочной железы;
- олигурическая острая почечная недостаточность;
- системные заболевания с повреждением почек (коллагенозы, васкулиты) и поджелудочной железы;

неудовлетворительное состояние гемодинамики. Гипотензия (при систолическом АД ниже 50–60 мм рт. ст.), олигурия в течение 24–48 часов, введение больших доз инотропных лекарственных препаратов;

сахарный диабет.

13. Медицинскими показаниями для забора поджелудочной железы и почек от умершего донора являются:

- возраст младше 55 лет;
- небольшие сроки нахождения в отделении анестезиологии и реанимации (менее 4 дней);
- стабильная гемодинамика;
- отсутствие высокодозной вазопрессорной поддержки;
- отсутствие выраженных изменений в анализах (уровень Na не более 160 ммоль/л, амилазы не более чем в 2 раза);

удовлетворительные результаты УЗИ, отсутствие признаков алкогольной болезни или перенесенного панкреатита в анамнезе;

ИМТ <30 кг/м².

14. Факторами риска неблагоприятного исхода трансплантации поджелудочной железы являются:

- алкоголизм (риск имеющих изменения поджелудочной железы);
- ожирение (повышенный риск панкреатического липоматоза и, как следствие, постреперфузионного панкреатита);
- травма живота, значительное количество дней, проведенных в отделении анестезиологии и реанимации (увеличение вероятности развития отека поджелудочной железы, постреперфузионного панкреатита);
- остановка сердца и дыхания, реанимационные мероприятия;
- высокодозная вазопрессорная поддержка;
- повышенный уровень панкреатической амилазы (более чем в 2 раза), Na крови (более чем 160 ммоль/л).

15. Оценка функции поджелудочной железы донора производится с учетом исследования уровней амилазы крови, липазы крови и гликированного гемоглобина крови.

Алкоголизм донора вызывает риск изменений поджелудочной железы, ожирение у донора вызывает повышенный риск панкреатического липоматоза и, как следствие, постреперфузионного панкреатита.

16. Оценка функциональной состоятельности поджелудочной железы осуществляется по клиническим и лабораторным факторам, к которым относятся потребность донора в глюкозе и инсулине, уровень ферментов поджелудочной железы и уровень натрия.

17. Инструментальная оценка структуры поджелудочной железы производится с помощью:

УЗИ брюшной полости;
магнитно-резонансной томографии;
КТ.

18. Визуальная оценка поджелудочной железы при эксплантации учитывает: макроскопический вид (не должно быть кровоизлияний, фиброза или панкреатита. Поджелудочная железа должна иметь мягкую консистенцию, визуально-дольчатую структуру, без наличия парапанкреатического отека);

сосудистые и анатомические аномалии;
перфузию поджелудочной железы.

19. Дополнительными факторами риска посттрансплантационного панкреатита являются:

перипанкреатические гематомы;
разрывы капсул и повышенное содержание интракапсулярного жира или уплотнение паренхимы железы.

ГЛАВА 5

ЭКСПЛАНТАЦИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ПОЧЕК У УМЕРШЕГО ДОНОРА С БЬЮЩИМСЯ СЕРДЦЕМ

20. Забор поджелудочной железы и почек осуществляется после констатации смерти головного мозга по стандартной методике (Thomas E. Starzl) с распознаванием имеющейся вариантной анатомии. При заборе поджелудочной железы используется принцип «non-touch technique» (с фиксацией за селезенку). Деконтаминация 12-перстной кишки осуществляется внутрисветным введением через зонд растворов амфотерицина В (50000 мкг (ЕД) (растворяется в 250 мл физиологического раствора хлорида натрия), йодиола (100 мл 1 % водного раствора). После мобилизации поджелудочной железы выполняется аппаратное ушивание 12-перстной и тонкой кишки, корня брыжейки тонкой кишки. Предпочтительным раствором для перфузии и консервации является раствор Висконсинского университета – «UW» (Belzer UW® Cold Storage Solution). Время холодовой ишемии не должно превышать 11 часов. Особое значение при эксплантации поджелудочной железы уделяется дорсальной панкреатической артерии, которая из-за анатомической вариативности может вносить существенный вклад в кровоснабжение поджелудочной железы. При эксплантации поджелудочной железы осуществляется забор подвздошных сосудов донора с зонами бифуркации (внутренней и наружной подвздошной артерии) для последующей сосудистой реконструкции.

21. Для оценки качества донорской поджелудочной железы используется шкала R-PASS (Pre-Procurement-Pancreas-Suitability-Score) Консультативного комитета Евротрансплантата (2008 г.). Оценка пригодности трансплантата поджелудочной железы (R-PASS) осуществляется по шкале, установленной согласно приложению.

ГЛАВА 6

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ПОЧКИ

22. Подготовка поджелудочной железы к трансплантации (операция «back table») осуществляется двумя высококвалифицированными врачами-трансплантологами в условиях контролируемой холодовой ишемии (от 2 °С до 6 °С) с уточнением имеющейся вариантной анатомии и использованием принципа «non-touch technique». В начале и конце хирургического вмешательства выполняются посевы консерванта на наличие микрофлоры. Удаляются излишки жировой и соединительной ткани, лигируются мелкие сосуды окружающей парапанкреатической клетчатки, выполняется спленэктомия, удаляются ткани и нервные ганглии вокруг верхней брыжеечной артерии, лигируется нижняя брыжеечная вена у нижнего края поджелудочной железы, осуществляется герметизация (перетонизация) 12-перстной кишки, дополнительно ушивается корень брыжейки тонкой кишки с сосудистыми структурами. С помощью донорского Y-аллографта (развилка подвздошной артерии на внутреннюю и наружную) выполняется артериальная

реконструкция с селезеночной и верхне-брыжеечной артериями с контролем герметичности анастомозов, путем дополнительного флашинга раствором «UW» (Belzer UW® Cold Storage Solution).

23. Доступом для выполнения симультанной трансплантации поджелудочной железы и почки является средне-нижне-срединная лапаротомия. При этом предпочтительная сторона для трансплантации поджелудочной железы – справа, а почки – слева. После мобилизации илеоцекального угла, поджелудочная железа размещается забрюшинно, хвостом книзу. Анастомозы накладываются в следующем порядке:

между донорской воротной веной и НПВ реципиента;

между донорским подвздошным Y-аллографтом и общей подвздошной артерией реципиента;

между донорской 12-перстной кишкой и тонкой кишкой реципиента на расстоянии 40–60 см от связки Трейца внутрибрюшинно через окно брыжейки правого фланга ободочной кишки.

24. После реперфузии поджелудочной железы осуществляется постоянный мониторинг уровня глюкозы крови (титрование инсулина по уровню гликемии), концентрации водородных ионов (рН) крови, параметров гемостаза с помощью тромбоэластографии (ROTEM).

25. Следующим этапом осуществляется трансплантация почки по стандартной методике.

ГЛАВА 7

ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ, АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ И ДЕЗАГРЕГАНТНАЯ ТЕРАПИЯ

26. Выбор протокола начальной иммуносупрессивной терапии основывается на оценке иммунологического статуса реципиента, при этом учитывается тип донора, уровень предшествующих анти-HLA антител, количество несовпадений по HLA-системе.

27. Индукция иммуносупрессивной терапии: внутривенно алемтузумаб 30 мг или иммуноглобулин анти тимоцитарный (кроличий) 5 мг/кг в 0 и 1-й день послеоперационного периода.

28. Поддерживающая иммуносупрессивная терапия:

такролимус внутрь до достижения целевых концентраций в крови 9–12 нг/мл;

микофеноловая кислота внутрь 360 мг 3 раза/сутки (микофенолата мофетил 500 мг 3 раза в сутки) с последующей редукцией дозы лекарственного препарата;

метилпреднизолон внутрь 16 мг/сутки с последующей редукцией дозы лекарственного препарата до минимальной поддерживающей дозы (2 мг) или отмены через 6 месяцев после трансплантации.

29. В раннем послеоперационном периоде (до 10 дней после хирургического вмешательства) назначаются низкомолекулярные гепарины (надропарин, эноксапарин, дальтепарин) 2 раза в сутки подкожно, под контролем антиХа крови (подбор дозы осуществляется до достижения целевых показателей антиХа: 0,5–1,0 Ед).

30. В позднем послеоперационном периоде (через 10 суток после хирургического вмешательства) осуществляется переход на прямые ингибиторы фактора Ха – ривароксабан внутрь 20 мг 1 раз в сутки.

31. Для оценки функции тромбоцитов проводится анализ на агрегацию тромбоцитов с помощью агрегометра (Multiplate). Исследование позволяет диагностировать и предотвратить риск развития кровоточивости, тромбофилии, оценить эффективность антиагрегантной терапии и подобрать оптимальную дозу антиагрегантов.

Основные тесты для подбора антиагрегантной терапии:

TRAP-тест: TRAP-6 активация рецепторов тромбина на поверхности тромбоцитов. Позволяет выявить действие GpIIb/IIIa антагонистов у пациентов на ацетилсалициловой кислоте или клопидогреле, так как действие тромбина не блокируется этими лекарственными препаратами;

ASPI-тест: активация агрегации тромбоцитов арахидоновой кислотой, которая является субстратом для циклооксигеназы (далее – COX). COX формирует тромбоксан-A2 (далее – TXA2), являющийся мощным активатором тромбоцитов;

ADP-тест: ADP (АДФ) стимулирует активацию тромбоцитов через соответствующие рецепторы. Самым важным является рецептор P2Y₁₂, который блокируется клопидогрелем и тиклопидином;

ADP-тест HS: добавление эндогенного ингибитора PGE₁ делает этот тест более чувствительным к клопидогрелю по сравнению с ADP-тестом;

COL-тест: коллаген активирует рецепторы тромбоцитов, которые приводят к выделению эндогенной арахидоновой кислоты, производству TXA₂ и активации тромбоцитов.

ASPI-тест для ацетилсалициловой кислоты:

референтные значения: 740–1360 AU x min.

Цель антикоагулянтной терапии: <300 AU x min;

COL-тест для ацетилсалициловой кислоты:

референтные значения: 460–1160 AU x min.

Цель антикоагулянтной терапии: <550 AU x min;

ADP-тест для клопидогрел:

референтные значения: 530–1220 AU x min.

Цель антикоагулянтной терапии: <500 AU x min;

ADP-HS-тест для клопидогрел:

референтные значения: 310–1070 AU x min.

Цель антикоагулянтной терапии: <250 AU x min.

ГЛАВА 8

МЕДИЦИНСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

32. Медицинская профилактика бактериальных осложнений проводится по следующей схеме:

перед лапаротомией – метронидазол внутривенно 0,5 г, цефтриаксон внутривенно 2,0 г;

далее каждые 4 часа хирургического вмешательства – метронидазол внутривенно 0,5 г, цефтриаксон внутривенно 2,0 г;

с 6 часа послеоперационного периода: метронидазол внутривенно 0,5 г через 12 часов, цефтриаксон внутривенно 2,0 г через 12 часов.

Медицинская профилактика проводится 72 часа.

При клинических признаках инфекционного заболевания назначаются антибиотики. Лихорадка может отсутствовать вследствие применения глюкокортикоидов. Антибактериальная терапия назначается с учетом чувствительности микроорганизмов:

если нет улучшения в течение 48 часов назначаются внутривенно ципрофлоксацин 500 мг через 12 часов в сочетании с метронидазолом в прежней дозировке;

в случае аллергии на цефтриаксон или ципрофлоксацин, назначается меропенем внутривенно по 1 г.

Выполнение регулярных бактериологических исследований биологических жидкостей обязательно у пациентов после трансплантации поджелудочной железы и почки. Дважды в неделю после трансплантации исследуется культура мокроты, соскоба ротоглотки, содержимого дренажей, мочи, кала (на аэробы и факультативные микроорганизмы).

33. Грибковые инфекции наиболее часто встречаются в первые 8 недель после трансплантации. Наиболее частым возбудителем являются грибы рода *Candida*. Медицинская профилактика проводится введением во время трансплантации содержимого капсулы флюконазол 150 мг через зонд в желудок каждые 12 часов.

До назначения противогрибковых лекарственных средств все среды посылаются на микробиологическое исследование.

Поверхностный кандидоз рта, глотки – белые налеты на слизистых. Лечение – флуконазол внутривенно 0,2 г/сут. Местная обработка поверхности раствором амфотерицина В (50000 мкг (ЕД) растворяются в 250 мл физиологического раствора хлорида натрия). При неэффективности – липосомальный амфотерицин В внутривенно

3 мг/кг/сут. в течение 7–10 суток или каспофунгин внутривенно 70 мг в первые сутки, далее 50 мг в сутки в течение 7–10 суток.

Кандидозный сепсис, пневмония – летальность достигает 30–70 %. Сопровождается лихорадкой, острой дыхательной недостаточностью, инфекционно-токсическим шоком, эндофтальмитом. Лечение – раннее удаление дренажей, катетеров, липосомальный амфотерицин В внутривенно 5 мг/кг/сут. в течение 14 суток или каспофунгин внутривенно 70 мг в первые сутки, далее 50 мг/сут. в течение 14 суток.

Кандидозный перитонит – лечение схоже с кандидозным сепсисом. Во время лечения необходим постоянный контроль функции почек. При развитии почечной недостаточности или отсутствии эффекта назначается каспофунгин.

Криптококкоз – инфекционное заболевание, вызываемое дрожжевыми грибами *Cryptococcus neoformans*. Ингаляционное заражение приводит к развитию пневмонии и (или) гематогенной диссеминации. Часто клиника развивается постепенно. Дополнительное значение в диагностике имеет люмбальная пункция с посевом ликвора. Лечение – вориконазол внутрь 6 мг/кг через 12 ч – насыщение в течение 24 часов, 4 мг/кг через 12 ч – поддерживающая доза. При менингите внутривенно липосомальный амфотерицин В 3 мг/кг/сут., амфотерицин В внутривенно 0,6–0,7 мг/кг/сут. при поражении оболочек головного мозга.

Аспергиллез – это микоз, вызываемый различными видами плесневых грибов рода *Aspergillus* и протекающий с токсико-аллергическими проявлениями. Лечение – вориконазол внутрь 6 мг/кг через 12 ч – насыщение в течение 24 часов, 4 мг/кг через 12 ч – поддерживающая доза. При неэффективности – каспофунгин внутривенно 70 мг в первые сутки, далее 50 мг/сут. в течение 14 суток или липосомальный амфотерицин В внутривенно 5 мг/кг/сут. в течение 14 суток.

34. Медицинская профилактика пневмоцистной пневмонии: ко-тримоксазол 480 мг (80 мг триметоприма и 400 мг сульфаметоксазола) – ежедневно по 1 таб. Если креатинин крови $\geq 2,5$ мг/дл, та же дозировка назначается через день. Лекарственный препарат назначается через рот или назогастральный зонд, при необходимости он может быть назначен внутривенно из расчета 1 мг/кг ежедневно. Если пациенту проводится гемодиализ, то внутривенно лекарственный препарат вводится после манипуляции.

35. Легионеллез нередко возникает у пациентов, получающих иммуносупрессию. Пациентам, у которых в легких выявляются инфильтраты неясной этиологии, назначается эритромицин 1 г внутривенно через каждые 6 часов.

36. ЦМВ – вирусное инфекционное заболевание, возбудителем которого является ДНК-содержащий ЦМВ человека из семейства герпесвирусов (*Herpesviridae*). Лечение: внутривенно ганцикловир, дважды в сутки из расчета 5 мг/кг при нормальной функции почек в течение 14 дней или дольше (при персистенции антигена и наличии симптомов). При высоком риске развития ЦМВ (пересадка органа от CMV+ донора CMV-серонегативному реципиенту) возможно использование антицитомегаловирусного иммуноглобулина человека.

ГЛАВА 9

МОНИТОРИНГ ФУНКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

37. Инструментальный контроль функции поджелудочной железы и почки: УЗИ осуществляется 2 раза в сутки в первые 3 суток. Исследования проводятся с применением доплерографии, волюметрии. Необходимо обращать внимание на эхогенность поджелудочной железы, ее размеры, наличие патологических скоплений жидкости (далее – ПСЖ). При необходимости выполняется КТ с контрастированием (далее – РКТА).

38. Лабораторный контроль выполняется ежедневно, при этом выполняются:

- общий анализ крови, общий анализ мочи;
- исследование уровня электролитов, концентрации водородных ионов (рН) крови, мочевины, креатинина;
- контроль и коррекция уровня глюкозы крови;
- развернутый биохимический анализ крови;
- развернутое исследование показателей гемостаза (коагулограмма, агрегатограмма);

С-пептид крови (1 раз в 2–3 дня);
бактериологические посевы крови, мочи, содержимого дренажей.

ГЛАВА 10

ВОЗМОЖНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ И МЕТОДЫ ИХ КОРРЕКЦИИ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

39. Постреперфузионный панкреатит проявляется снижением эхогенности и увеличением размеров поджелудочной железы при УЗИ. В лабораторных анализах имеется более чем двукратное повышение уровня панкреатической амилазы. Не требует специального лечения.

40. Острое отторжение следует заподозрить при резком повышении уровня глюкозы крови, снижении панкреатической амилазы в моче и при повышении креатинина (на 20–25 % от исходного уровня) в сочетании со снижением мочеотделения. Проявляется снижением эхогенности и увеличением размеров поджелудочной железы при УЗИ. На первом этапе исключаются другие причины дисфункции трансплантатов (сосудистые, урологические), а для подтверждения острого отторжения выполняется пункционная биопсия почки. Первый эпизод острого отторжения чаще носит характер острого клеточного отторжения и соответствует Banff I–II, чувствителен к лечению глюкокортикоидами («пульс-терапия» высокодозными внутривенными введениями 500–1000 мг метилпреднизолона в течение 3 дней). Антитимоцитарные антитела позволяют купировать более 95 % первых эпизодов отторжения. Данная терапия, как правило, сопровождается ростом гипергликемии и требует коррекции инсулинотерапией. Эффективность пульс-терапии оценивается через 2–3-е сутки лечения по динамике восстановления уровней амилазы мочи и креатинина. Рекомендуется начинать лечение антитимоцитарным иммуноглобулином сразу, если не получено немедленного ответа на пульс-терапию.

41. Венозный и артериальный тромбоз относятся к тяжелым видам осложнений. Могут быть результатом, как неадекватной антикоагулянтной, дезагрегантной терапии, так и проявлением острого отторжения, либо техническими погрешностями при наложении сосудистых анастомозов. УЗИ, РКТА ОБП позволяет определить степень поражения трансплантата. Требуется немедленной коррекции (тромбэмболизмом, стентирования зон стенозирования). При отсутствии адекватной перфузии и жизнеспособности трансплантата поджелудочной железы, нарастающих признаках сепсиса, методом выбора является удаление трансплантата поджелудочной железы.

42. ПСЖ в зоне трансплантата может быть выявлено при УЗИ, КТ органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием. При небольших размерах скопления, с тенденцией к уменьшению его объема, специального лечения не требуется. При увеличении ПСЖ в размерах методом выбора является пункция под контролем УЗИ с исследованием содержимого на амилазу, мочевины, креатинин, посев на микрофлору. Санация ПСЖ и коррекция антибиотикотерапии позволяет добиться выздоровления. При наличии признаков несостоятельности 12-перстной кишки трансплантата, показана релапаротомия, санация, ушивание несостоятельности.

43. Внутривентральное кровотечение в послеоперационном периоде может возникнуть в результате следующих причин:

- неадекватный гемостаз во время хирургического вмешательства;
 - развязывание лигатуры в результате неправильно завязанного узла;
 - кровотечение из сосудистого анастомоза;
 - кровотечение из билиодигестивного или межкишечного анастомоза (сопровождается гемобилией, меленой);
 - нарушение гемостаза (фибринолиз, ДВС, передозировка гепарина);
 - аррозия сосуда в результате гнойного воспаления.
- Признаками кровотечения являются:
- тахикардия, низкий ЦВД, снижение АД, бледность кожных покровов;
 - гемоглобин из дренажа >50 г/л;
 - скопление жидкости под печенью и в брюшной полости (боковые каналы, малый таз) по данным УЗИ;

снижение почасового диуреза;
снижение гемоглобина и гематокрита ниже исходных данных (гемоглобин менее 70, гематокрит менее 28 свидетельствуют о тяжелой кровопотере).
Медицинскими показаниями к релапаротомии являются:
струйное поступление крови по дренажам;
темп поступления крови по дренажу >100 мл/час (при стабильном состоянии пациента можно дожидаться до 500 мл);
прогрессирующая потребность в крови (больше чем 6 единиц в первые 24 часа) является медицинским показанием для релапаротомии;
данные УЗИ при наличии хотя бы одного симптома кровотечения;
наличие трех признаков кровотечения.
Релапаротомия может быть необходима для удаления сгустков. Медицинские показания к релапаротомии выставляются или отвергаются в пределах 1 часа от момента возникновения подозрения на внутрибрюшное кровотечение.
К техническим аспектам релапаротомии относятся:
эвакуация крови (при свежем кровотечении-реинфузия с использованием аппарата Cell-saver);
тщательная ревизия и выявление источника кровотечения;
при кровотечении из сосуда, гемостаз достигается прошиванием проленом 5-6-7-0 в зависимости от размера сосуда и источника кровотечения;
брюшная полость промывается теплым 0,9 % раствором хлорида натрия с антибиотиками (цефатоксим 1,0 + 10 мг амфотерицина В на каждые 1000 мл физиологического раствора), осушается и ушивается только при полной уверенности в полной остановке кровотечения.
Трансфузионная терапия:
переливание свежзамороженной плазмы;
при уровне гемоглобина менее 90, гематокрита менее 28 – трансфузия эритроцитной массы;
тромбоцитопения менее 50 тыс./см³ – переливание тромбоцитной массы;
темп трансфузионной терапии должен соответствовать темпам кровопотери.

ГЛАВА 11

МЕДИЦИНСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТА В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

44. При неосложненном течении после трансплантации выписка пациента осуществляется на 10–21 сутки после хирургического вмешательства. Перед выпиской пациентам на руки выдается выписной эпикриз со схемой приема иммуносупрессивных лекарственных препаратов, график плановых консультаций в государственном учреждении «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» (далее – ГУ «МНПЦ ХТиГ»), рекомендации по диете. Пациенты обучаются приемам самоконтроля и регистрации симптомов, предполагающих неотложную связь с врачами-специалистами консультативного кабинета ГУ «МНПЦ ХТиГ» (признаки дисфункции трансплантата, и присоединения бактериальной или вирусной инфекции).

45. Медицинские осмотры и обследования с коррекцией иммуносупрессивной и другой поддерживающей терапии осуществляются в ГУ «МНПЦ ХТиГ»:

1-й месяц – 1 раз в неделю;
2-й – 3-й месяцы – интервал между медицинскими осмотрами может быть увеличен при отсутствии осложнений и при регулярном выполнении рекомендаций врача-специалиста;
через 3 месяца – 2 раза в месяц при стабильном состоянии пациента;
после 12 месяцев – 1 раз в месяц.
Пациентам оказывается необходимая психотерапевтическая поддержка.

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

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

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

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

УТВЕРЖДЕНО

Постановление
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
13.02.2023 № 31

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ

«Трансплантация легких (взрослое население)»

ГЛАВА 1 ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

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

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

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

4. Подготовка к трансплантации, выполнение хирургического вмешательства, последующие обследование и лечение в раннем и позднем послеоперационном периоде, медицинское наблюдение в амбулаторных условиях (по вопросам, касающимся патологии трансплантатов и связанных с ними осложнений) осуществляется врачами-специалистами специализированных отделений трансплантации организаций здравоохранения.

ГЛАВА 2 ОБСЛЕДОВАНИЕ РЕЦИПИЕНТА И ДОНОРА

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

К клиническому обследованию относятся:

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

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

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

К объективным методам исследования относятся:

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

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

определение расстояния между правым и левым реберно-диафрагмальными углами.

К функционально-инструментальным исследованиям относятся:

спирометрия (каждые 3 месяца);

спироэргометрия (по медицинским показаниям);

пульсоксиметрия;

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

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

исследование диффузионной способности легких (по медицинским показаниям);

вентиляционно-перфузионное сканирование (по медицинским показаниям);

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

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

УЗИ щитовидной железы;

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

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

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

электромиография (по медицинским показаниям);

денситометрия (по медицинским показаниям);

эхокардиография трансторакальная (чреспищеводная – по медицинским показаниям);

тонометрия правых отделов сердца (по медицинским показаниям).

К лабораторным исследованиям относятся:

исследование газового состава артериальной крови в покое при дыхании комнатным воздухом (1 раз в 3 месяца или по медицинским показаниям);

HLA-типирование с определением всех аллелей HLA-A, HLA-B, HLA-DR, исследование панели активных анти-HLA антител (1 раз в 3 месяца);

определение группы крови (по системе AB0), резус-фактора, иммунных антител к антигенам эритроцитов;

общий анализ крови (далее – ОАК);

общий анализ мочи (далее – ОАМ);

скорость клубочковой фильтрации;

биохимический анализ крови (далее – БАК): общий белок, альбумин, общий билирубин, прямой билирубин, мочевины, креатинин, глюкоза, аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза, креатинкиназа, лактатдегидрогеназа, калий, натрий, кальций, хлор, С-реактивный белок (далее – СРБ);

дополнительные показатели БАК (по медицинским показаниям): α 1-антитрипсин, миоглобин, сывороточное железо, трансферрин, насыщение трансферрина, гаптоглобин, ферритин, глюкозотолерантный тест, гликированный гемоглобин, маркеры хронического алкоголизма: этилглюкоронид, карбогидрат – дефицитного трансферрина, фосфор, магний, иммунологические маркеры: иммуноглобулины (далее – Ig) класса G, A, M; система комплемента: C3, C4, C1q; кардиомаркеры: тропонин, креатинфосфокиназа-MB (активность и массовая концентрация);

исследования системы гемостаза;

первичный гемостаз (количество тромбоцитов, агрегация тромбоцитов, фактор Виллебранда);

вторичный гемостаз: активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время по Квику, международное нормализованное отношение, фибриноген (по Клаусу), тромбиновое время, антитромбин III; дополнительное исследование гемостаза: компьютерная тромбоэластометрия;

гормоны щитовидной железы: тиреотропный гормон, свободный тироксин, свободный трийодтиронин, антитела к тиреопероксидазе;

маркеры метаболизма костной ткани: остеокальцин, кальцитонин;

исследование маркеров инфицирования токсоплазмозом антитела класса IgM и IgG;

исследование маркеров инфицирования цитомегаловирусом антитела класса IgM и IgG;

исследование маркеров инфицирования вирусом Эпштейн-Барр антитела класса IgG к раннему антигену (EA IgG), антитела класса IgG к ядерному антигену (EBNA IgG), антитела класса IgM к капсидному антигену (VCA IgM);

исследование маркеров вируса иммунодефицита человека (далее – ВИЧ-инфекция) (HIVAg/anti-HIV);

исследование маркеров инфицирования вирусом простого герпеса 1 и 2 (anti-HSV1 IgM и anti-HSV2 IgM);

исследование маркеров инфицирования вирусом опоясывающего лишая (anti-VZV IgM и anti-VZV IgG);

исследование маркеров инфицирования вирусным гепатитом В (HBsAg, anti-HBs, anti-HBcore);

исследование маркеров инфицирования вирусным гепатитом С (anti-HCV);

серологическое исследование на маркеры сифилиса методом иммуноферментного анализа (далее – ИФА) или реакция микропреципитации;

бактериологическое исследование мочи на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы (1 раз в 3 месяца или по медицинским показаниям);

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

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

Психосоциальный скрининг включает:

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

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

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

диагностика аффективных и связанных со стрессом расстройств;

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

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

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

6.1. изучение истории заболевания:

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

анамнез табакокурения;

6.2. объективное обследование донора:

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

6.3. инструментальную диагностику:

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

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

компьютерная томография ОГК (при наличии технической возможности);

6.4. лабораторную диагностику:

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

определение группы крови по системе АВ0 и резус-фактор;

кросс-матч тест;

HLA-типирование;

определение титра антител к HLA;

ОАК;

ОАМ;

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

коагулограмма;

бактериоскопическое исследование мокроты;

посев мокроты на микрофлору и антибиотикограмма;

кислотно-щелочное состояние артериальной крови на 100 % кислороде. Забор артериальной крови для определения кислотно-основного состояния (далее – КОС) производится после 10–15 минут дыхания 100 % кислородом, как минимум 2 раза в сутки с момента установления смерти головного мозга и до момента принятия решения о пригодности легких (интраоперационно), а при необходимости чаще;

скрининг инфекционных заболеваний:

антитела класса IgG к вирусу герпеса человека типа 8;

исследование маркеров ВИЧ-инфекции (HIVAg/anti-HIV);

исследование маркеров инфицирования вирусным гепатитом В (HBsAg, anti-HBs);

исследование маркеров инфицирования вирусным гепатитом С (anti-HCV);

серологическое исследование на маркеры сифилиса методом ИФА или реакция микропреципитации;

6.5. постоянный мониторинг:

температуры тела, артериального давления, центрального венозного давления, ЭКГ, уровня насыщения крови кислородом (далее – SpO₂), почасового диуреза;

определение уровня глюкозы крови, КОС артериальной крови, определение концентрации электролитов в крови каждые 4 часа или по медицинским показаниям. Забор КОС артериальной крови производится после 5–10 минут дыхания 100 % кислородом, как минимум 2 раза в сутки с момента установления смерти головного мозга и до момента принятия решения о пригодности легких (интраоперационно), при необходимости чаще;

6.6. оценку критериев пригодности умершего донора для эксплантации легких:

констатированная смерть головного мозга;

возраст менее 55 лет (в остальных случаях решается в индивидуальном порядке);

стабильность гемодинамики при соответствующей нагрузке объемом и инотропной поддержкой;

срок интубации менее 5 дней;

отсутствие травмы ОГК;

отсутствие признаков аспирации или сепсиса;

отсутствие злокачественного новообразования в анамнезе (кроме рака кожи, высокодифференцированных первичных опухолей головного мозга при условии отсутствия вентрикулярно-системного шунта, краниотомии в анамнезе);

отсутствие гнойной мокроты, патогенных микроорганизмов в мокроте при окраске по Граму; менее 15 нейтрофилов в поле зрения [x400];

отсутствие патологических изменений (отек легкого, множественные инфильтративные тени, гидропневмоторакс) на рентгенограммах ОГК за период кондиционирования потенциального донора;

индекс оксигенации больше 300 мм рт. ст., при фракции кислорода во вдыхаемом воздухе равно к 100 %, положительное давление конца выдоха 5 см. водного столба, дыхательные объем 6–8 мл/кг. Более низкие значения данного показателя на этапе первичного информирования о наличии потенциального донора не являются поводом для отказа от эксплантации легких, а лишь требуют оптимизации параметров гемодинамики и вентиляции. При пограничных значениях индекса оксигенации при дыхании 100 % кислородом возможен забор кислотно-щелочного состояния артериальной крови на 100 % кислороде из левого предсердия (во время интраоперационной оценки);

отсутствие признаков ВИЧ-инфекции, вируса гепатита В, вируса гепатита С, сифилиса;

отсутствие в анамнезе хронических заболеваний легких и бронхов – туберкулеза;

6.7. оценку оптимальных параметров вентиляции легочного донора:

пиковое давление на вдохе не более 30 мм рт. ст. при адекватном дыхательном объеме;

дыхательный объем 8–10 мл/кг идеальной массы тела умершего донора;

фракция вдыхаемого кислорода не более 40–50 % (при SpO₂ не менее 95 %);

частота дыхания 6–18 в минуту.

ГЛАВА 3

ТЕХНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДОНОРСКОГО ЭТАПА

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

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

выполняется срединная стернотомия, после установки ранорасширителя вскрываются обе плевральные полости, производится визуальное и пальпаторное исследование легкого

(легких), бронхов и сосудов на наличие повреждений, ателектазированных участков легочной ткани, булл, диффузной эмфиземы, опухолей;

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

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

Возможны следующие способы декомпрессии:

вскрытие или иссечение ушка левого предсердия;

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

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

одновременно с кардиopleгией проводится пульмоноплегия: в легочный ствол вводится 6 литров или в объеме 50–60 мл/кг консервирующего раствора (Perfadex, Euro-Collins, LangProtect), охлажденного до температуры 4 °С, со скоростью 15 мл/кг/мин. на протяжении 4–6 минут. Во время ее проведения контролируется положение конца пульмоноплегической канюли, которая должна находиться в легочном стволе, обеспечивая адекватную перфузию обоих легких. Давление, при котором осуществляется пульмоноплегия, не должно превышать 35 мм.рт.ст (пакет с консервирующим раствором находится на высоте 190–200 см. от пола или 30–40 см. над уровнем легочного ствола);

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

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

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

кардиохирург покидает зону операционного стола и занимается подготовкой донорского сердца для транспортировки;

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

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

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

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

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

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

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

В стерильных условиях двулегочный комплекс извлекается из пакета и помещается на стерильный столик. Билатеральный легочный блок разделяется на правый и левый; удаляется входящий в состав легочного блока перикард, участок дуги аорты, лимфоузлы корня легкого и бифуркационные лимфоузлы; манжетка левого предсердия, содержащая места впадения легочных вен, рассекается на две равные части вертикально; легочный ствол пересекается в месте слияния легочных артерий; левый главный бронх прошивается и пересекается в области левого трахеобронхиального угла 2 раза и пересекается между линиями аппаратного шва; при работе с эксплантированными легкими не следует стремиться к полному удалению перикарда и всех лимфоузлов, сохраняется манжетка перикарда вокруг корня легкого шириной 1,5–2 см, отдельные правильной формы лимфоузлы. Органоккомплекс транспортируется ГУ «МНПЦ ХТиГ».

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

ГЛАВА 4

ВЫБОР ДОСТУПА И ТЕХНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПО ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЛЕГКИХ

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

После госпитализации пациенту выполняются: ОАК, БАК, коагулограмма, определение группы крови и резус-фактора, анализы крови на маркеры ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов В и С, первичный медицинский осмотр врача-хирурга и врача-

анестезиолога-реаниматолога; оформляется медицинская карта стационарного пациента и берется предварительное письменное информированное добровольное согласие на сложное медицинское вмешательство.

Перед подачей в операционную пациенту выполняется гигиенический душ и обработка.

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

Во время предоперационной подготовки реципиент получает минимальное количество лекарственных препаратов:

эритроцитарная масса – 3000 мл;

свежезамороженная плазма – 3000 мл;

альбумин – 1000 мл;

концентрат тромбоцитов – 10 доз;

криопреципитат – 30 доз.

На реципиентском этапе трансплантации легких:

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

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

проводится пневмонэктомия;

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

выполняется поочередная двусторонняя трансплантация легких, которая признана «золотым» стандартом выполнения хирургического вмешательства: суть ее заключается в выполнении пневмонэктомии с одной стороны, имплантации донорского легкого и повторении хирургического вмешательства на другой. Выбор первичной стороны имплантации легкого основывается на данных обследования до хирургического вмешательства, первым удаляется легкое с худшими перфузионными показателями. Выполняется пробное пережатие легочной артерии для определения переносимости манипуляции без применения экстракорпоральных систем поддержания гемодинамики и оксигенации (далее – ЭКМО). При выделении легочной связки контролируется сохранение диафрагмального, возвратного гортанного и блуждающего нервов, разделяются плевральные сращения, выделяются структуры корня легкого, берутся на держалки легочная артерия, верхняя и нижняя легочные вены, производится выделение легочных вен и артерии на всем протяжении. Легочные сосуды перевязываются, прошиваются или пережимаются зажимом и пересекаются с сохранением максимально возможной их длины. После пережатия бронха сшивающим аппаратом можно снимать зажимы с периферических отрезков сосудов корня легкого, выделившаяся при этом кровь собирается в «cell saver», легочная артерия мобилизуется до достаточной длины для наложения зажима Сатинского, рассекается перикард вокруг легочных вен с целью мобилизации участка левого предсердия, проводится гемостаз в плевральной полости;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ГЛАВА 5

ПЕРИОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД

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

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

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

такролимус. Начало приема на 3 ПОД в дозе 2 мг 2 раза в сутки внутрь с наращиванием концентрации путем постепенного увеличения ежедневной дозировки с шагом 1 мг до целевой терапевтической концентрации; контроль концентрации не чаще 1 раза в 3 дня; целевой уровень концентрации в течение первого года – 10–15 нг/мл (10–12 нг/мл у пациентов с муковисцидозом), по истечении 1 года после хирургического вмешательства – 10–12 нг/мл;

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

13. Антибактериальная терапия:

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

дополнительно при наличии высокого инфекционного риска, а также на основании актуальных результатов определения чувствительности микрофлоры к антибактериальным

лекарственным препаратам назначаются ципрофлоксацин 400 мг 3 раза в сутки в/в; линезолид 600 мг 2 раза в сутки в/в; меропенем 2 г через 8 часов в/в или иные антибактериальные лекарственные препараты соответственно микробиологическим исследованиям;

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

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

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

14. Учитывая ранний послеоперационный период, ИВЛ-ассоциированные факторы риска инфекционных осложнений, нарушение механизмов мукоцилиарного клиренса, связь дыхательных путей с внешней средой, лекарственную иммуносупрессию, обязательным является совместное назначение ингаляционных форм антибактериальных лекарственных препаратов:

раствор гентамицина 160 мг 2 раза в сутки через небулайзер;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

16. Сопутствующая терапия:

интенсивная терапия (прессорная, гемотрансфузионная);

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

гемостатическая, противотромботическая терапия.

17. Нозологически обусловленная терапия:

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

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

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

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

При положительных результатах ПЦР на цитомегаловирусную инфекцию в крови назначается лечебная антивирусная терапия ганцикловиром в дозировке 5 мг/кг массы тела

реципиента в/в 2 раза в день с последующим переходом на прием валганцикловира 900 мг внутрь 2 раза в сутки. Лечебная доза противовирусных лекарственных препаратов назначается до получения двух отрицательных результатов исследований на ДНК цитомегаловируса с интервалом между исследованиями не менее трех недель, после этого пациенту назначается профилактическая дозировка валганцикловира 900 мг внутрь 1 раз в сутки. Профилактическая доза принимается в течение 3 месяцев после назначения.

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

ГЛАВА 6 ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД

19. Поддерживающая иммуносупрессивная терапия:

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

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

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

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

увеличение проводится через три–четыре недели. При назначении лекарственных препаратов микофеноловой кислоты дозировка метилпреднизолона снижается до 0,1 мг/кг внутрь 1 раз в день;

эверолимус** (таблетки 0,25 мг и 0,75 мг). Лекарственный препарат назначается не ранее 3 месяцев от даты трансплантации при условии отсутствия осложнений со стороны бронхиальных анастомозов в виде их несостоятельности. Прием эверолимуса** осуществляется перед едой либо во время приема пищи, но каждый день в одинаковое время суток, начиная с дозы 2 мг 2 раза в день с интервалом в 12 часов. Первое определение концентрации осуществляется через 3–4 суток после начала приема, следующее – через 5–7 дней после достижения терапевтической концентрации. У пациентов с нарушенной функцией печени доза лекарственного препарата уменьшается вдвое. При одновременном приеме лекарственных препаратов циклоспорин, азолы, блокаторы кальциевых каналов и макролиды (кларитромицин, азитромицин) и эверолимуса** требуется уменьшение дозировки последнего с более частым мониторингом концентрации в крови. Одновременный прием такролимуса и эверолимуса** не приводит к взаимодействию и изменению концентраций обоих лекарственных препаратов. Для лекарственного мониторинга эверолимуса** производится определение концентрации лекарственного препарата в крови каждые 5–7 дней до достижения равновесной терапевтической концентрации C_0 (концентрация лекарственного препарата в крови накануне приема утренней дозы) в пределах 5–8 нг/мл в течение первого года после хирургического вмешательства и далее в пределах 4–6 нг/мл в течение последующих. Необходимо рассматривать использование эверолимуса** в качестве альтернативы в составе трехкомпонентной схемы поддерживающей иммуносупрессивной терапии в следующих случаях: почечное повреждение; появление или прогрессирование хронического отторжения легочного трансплантата или наличие синдрома облитерирующего бронхиолита (констриктивного бронхиолита); рецидивирующая ЦМВ-инфекция или другие побочные эффекты предыдущей схемы иммуносупрессии (нейротоксичность, лейкопения, лимфопролиферативные заболевания).

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

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

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

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

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

* Назначается по решению врачебного консилиума (off-label). Используется в крупных мировых трансплантационных центрах с доказанной (на основании мультицентровых рандомизированных плацебо-

контролируемых двойных слепых исследований) эффективностью, в качестве индукционной иммуносупрессивной терапии при аллотрансплантации легких, обеспечивая таким образом уменьшение риска острого отторжения.

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

ГЛАВА 7 МЕДИЦИНСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

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

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

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

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

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

Схема иммуносупрессивной терапии пациентов после трансплантации легких

№ п/п	ПОД	Иммуносупрессивная терапия
1	0 («нулевой» ПОД – это календарные сутки, в которые закончилось хирургическое вмешательство)	метилпреднизолон по 500 мг в/в на реперфузию каждого легочного трансплантата; при наличии у пациента тяжелой микробной флоры с множественной лекарственной чувствительностью – редукция дозы до 250 мг на реперфузию каждого легочного трансплантата и базиликсимаб 20 мг в/в
2	1	метилпреднизолон 250 мг в/в
3	2	метилпреднизолон 125 мг в/в
4	3	метилпреднизолон 75 мг в/в и такролимус 2 мг 2 раза в день per os
5	4–9	метил-преднизолон 0,2 мг/кг per os и такролимус 2 мг 2 раза в день per os (коррекция дозы по концентрации C ₀ с медленным повышением до 10–12 нг/мл) и базиликсимаб 20 мг в/в
6	10–14 (зависит от наличия факторов риска острого иммунологического	метилпреднизолон 0,1 мг/кг per os и старт терапии микофенолата мофетил 250(180) мг 2 раза в день per os,

	повреждения легких (предсуществующие трансплантации, предыдущие иммунологические заболевания и иные))	повышение дозы по 250 мг еженедельно до стандартной 1000 мг 2 раза в день при отсутствии признаков энтеротоксичности (диарея, тошнота). Для пациентов с муковисцидозом стандартным препаратом желателно применять микофеноловую кислоту (старт с 180 мг, добавлять по 180 мг, до стандартной 720 мг 2 раза в день по тем же правилам) и такролимус 2 мг 2 раза в день per os (коррекция дозы по концентрации C ₀ с медленным повышением до 10–12 нг/мл) с 14 ПОД в течение 1 года после трансплантации концентрация такролимуса в пределах 12–15 нг/мл, при этом возможны индивидуальные колебания в сторону снижения при наличии побочных эффектов на фоне терапии
7	90 и далее	эверолимус (начало терапии при необходимости)

УТВЕРЖДЕНО

Постановление
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
13.02.2023 № 31

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ

«Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (взрослое население)»

ГЛАВА 1 ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

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

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

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

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

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

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

HLA – человеческий лейкоцитарный антиген.

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

5. В зависимости от источника получения трансплантируемых клеток ТГСК подразделяется на следующие виды:

алло-ТГСК: трансплантация КМ (далее – ТКМ) или трансплантация стволовых клеток периферической крови (далее – ТСКПК), при которых источником ГСК является КМ или периферические стволовые клетки крови (далее – ПСКК), полученные путем машинного афереза после мобилизации рекомбинантными факторами роста здорового родственного или неродственного донора, полностью или частично совместимого с реципиентом по антигенам или генам HLA-системы;

аутологичные ТГСК: ТКМ или ТСКПК, при которых источником ГСК является КМ или ПСКК самого пациента, находящегося в состоянии полной клинико-гематологической ремиссии или не имеющего признаков поражения метастатическим процессом;

сингенные ТГСК: ТКМ или ТСКПК, при которых донором является гомозиготный близнец, генетически абсолютно идентичный с реципиентом.

6. Определение трансплантационных групп:

совместимый родственный донор: сингенные (от монозиготных сиблингов), геноидентичные (от HLA-идентичных сиблингов), HLA-генотипически идентичный донор или «10 из 10» совпадений при HLA-типировании высокой степени разрешения (4 знака на аллель), если родительские гаплотипы неизвестны;

совместимый неродственный донор: фенотипически «10 из 10» или «9 из 10» совпадений при HLA-типировании высокой степени разрешения (4 знака на аллель);

несовместимый родственный донор: неполностью (частично) совместимый родственный донор «8 из 10» совпадений при HLA-типировании высокой степени разрешения (4 знака на аллель);

несовместимый неродственный донор: неполностью (частично) совместимый неродственный донор «8 из 10» совпадений при типировании высокой степени разрешения (4 знака на аллель).

ГЛАВА 2

МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И МЕДИЦИНСКИЕ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ ТГСК

7. ТГСК проводится пациентам со следующими заболеваниями:

лимфома Ходжкина (шифр по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра (далее – МКБ-10) – С81) (далее – ЛХ);

неходжкинские лимфомы (далее – НХЛ): фолликулярная лимфома (шифр по МКБ-10 – С82); нефолликулярная лимфома (шифр по МКБ-10 – С83); зрелые Т/НК-клеточные лимфомы (шифр по МКБ-10 – С84); другие неуточненные типы неходжкинской лимфомы (шифр по МКБ-10 – С85); другие уточненные типы Т/НК-клеточной лимфомы (шифр по МКБ-10 – С86);

множественная миелома (шифр по МКБ-10 – С90.0) (далее – ММ);

острый лимфобластный лейкоз [ALL] (шифр по МКБ-10 – С91.0) (далее – ОЛЛ);

хронический лимфоцитарный В-клеточный лейкоз (шифр по МКБ-10 – С91.1) (далее – ХЛЛ);

острый миелобластный лейкоз [AML] (шифр по МКБ-10 – С92.0) (далее – ОМЛ);

хронический миелолейкоз [CML], BCR/ABL-положительный (шифр по МКБ-10 – С92.1) (далее – ХМЛ);

миелодиспластические синдромы (шифр по МКБ-10 – D46) (далее – МДС);

остеомиелофиброз (шифр по МКБ-10 – D47.4) (далее – ОМФ);

талассемия (шифр по МКБ-10 – D56);

другие апластические анемии (шифр по МКБ-10 – D61) (далее – АА);

рассеянный склероз (шифр по МКБ-10 – G35).

Абсолютными медицинскими показаниями к алло-ТГСК считаются: АА, МДС, ОМЛ и ОЛЛ (высокий риск). Целесообразность проведения ТГСК при других нозологических формах заболеваний определяется стадией заболевания, гистологическим (морфологическим) вариантом и присутствием отрицательных прогностических факторов риска. Алло-ТГСК при острых лейкозах может быть выполнена в первой, второй и последующих полной клинико-гематологической ремиссии, а также в начинающемся рецидиве по медицинским показаниям к проведению алло-ТГСК у взрослых, установленным согласно приложению 1.

8. Медицинскими противопоказаниями к ТГСК являются:

8.1. абсолютные:

индекс Карновского менее 80;

неконтролируемые (химиорезистентные) лейкозы;

неуправляемые тяжелые инфекции (бактериальные, вирусные, грибковые) с дисфункцией органов на фоне адекватной терапии;

активный гепатит;

тяжелые хронические заболевания или их сочетание (хроническая сердечная недостаточность, тяжелые повреждения легких, цирроз печени и иные), при которых проведение ТГСК не приведет к увеличению продолжительности и качества жизни или наоборот может ускорить развитие неблагоприятного исхода;

второе злокачественное новообразование без лечения или в процессе лечения;

беременность;

тяжелые психические заболевания, глубокая задержка психического развития, необратимое повреждение головного мозга с потерей интеллекта;

отсутствие подписанного пациентом предварительного письменного информированного добровольного согласия;

отсутствие добровольного согласия живого донора на забор органов, выраженного в письменной форме, удостоверенного нотариально (за исключением случая, указанного в части второй статьи 8 Закона Республики Беларусь «О трансплантации органов и тканей человека»);

8.2. относительные:

аутоиммунные заболевания: системная красная волчанка, васкулиты и иные при сохранении высокой степени их активности;

хронические неинфекционные заболевания (сердечная недостаточность, аутоиммунные гепатиты и иные) в стадии субкомпенсации;

хронические инфекционные заболевания не в стадии ремиссии: заболевание, вызванное вирусом иммунодефицита человека (далее – ВИЧ), вирусный гепатит С, туберкулез;

отсутствие у пациента мотивации к ТГСК, а также отказ от приема лекарственных препаратов и выполнения других врачебных назначений.

ГЛАВА 3 ПОДБОР ДОНОРА

9. Одним из основных факторов успешного выполнения алло-ТГСК является подбор донора, совместимого с реципиентом по антигенам HLA I класса (локусы A, B и C) и антигенам HLA II класса (DR, DQ, DP).

Типирование антигенов HLA-системы I и II классов может осуществляться при помощи специальных иммунных сывороток в лимфоцитотоксическом тесте и молекулярно-биологическими методами. Идентичность донора с реципиентом по антигенам или генам I и II классов HLA-системы свидетельствует о наличии полностью совместимого донора. Несовпадение по 1, 2 или 3 антигенам HLA-системы указывает на частичную совместимость.

Донором ГСК может быть совместимый с реципиентом по HLA-системе здоровый человек без ограничений по возрасту. Различия по эритроцитарным антигенам (группе крови) и половой хромосоме при выборе донора значения не имеют.

10. Алгоритм подбора пар «донор-реципиент»:

типирование реципиента и всех его сибсов по антигенам или генам I класса системы HLA;

выбор предполагаемых доноров, совместимых с реципиентом по антигенам локусов A и B системы HLA;

типирование реципиента и совместимых с ним сибсов по антигенам или генам гистосовместимости II класса – локусы DR, DQ и DP;

определение фенотипа эритроцитов донора и реципиента по различным антигенным системам;

для идентификации неродственного совместимого донора проводится типирование HLA I и II классов по локусам A, B, C, DRB1 и DQB1 молекулярно – генетическими методами в высоком разрешении;

для определения окончательной степени совместимости, которая требуется при осуществлении алло-ТГСК между донором и реципиентом, выполняется подтверждающее HLA-типирование. Подтверждающее HLA-типирование выполняется из нового образца крови.

11. В зависимости от результатов HLA-типирования предпочтительным является HLA-генотипически или фенотипически идентичный донор (совпадение 10 из 10 аллелей, подтвержденное методом высокого разрешения).

По результатам HLA-типирования предпочтение отдается донорам в следующем порядке:

идентичные сиблинги – генотипически и (или) фенотипически идентичный родственный донор (совпадение 10 из 10 аллелей, подтвержденное методом высокого разрешения;

совместимый неродственный донор;

несовместимый родственный или несовместимый неродственный донор.

При подборе более чем одного донора выбор донора проводится в следующем порядке:

совместимость по 10 из 10 HLA-аллелей лучше, чем 9 из 10;

аллельная несовместимость лучше, чем антигенная несовместимость;

10 из 10 совместимый семейный донор лучше, чем 10 из 10 совместимый неродственный донор.

Если выявлена несовместимость, предпочтительны следующие доноры:

HLA I класса – несовместимость по HLA-C лучше, чем несовместимость по HLA-B или A;

HLA II класса – несовместимость по HLA-DQ лучше, чем несовместимость по HLA-DR.

В дополнение к выбору оптимального донора в зависимости от HLA несовместимости определяется порядок выбора донора в соответствии с иерархическими критериями выбора донора для алло-ТГСК, установленными согласно приложению 2.

Цитомегаловирусный (далее – ЦМВ) статус:

ЦМВ-серопозитивные доноры – для ЦМВ-серопозитивных реципиентов;

ЦМВ-серонегативные доноры – для ЦМВ-серонегативных реципиентов.

Пол:

мужчина или женщина-донор для женщины-реципиента;

мужчина-донор для мужчины-реципиента;

женщины-доноры, у которых не было беременностей.

ГЛАВА 4

ПОЛУЧЕНИЕ И ОБРАБОТКА ТРАНСПЛАНТАТА ГСК

12. Забор трансплантата осуществляется при соблюдении следующих условий:

предупреждение донора о возможном ухудшении его здоровья в связи с будущим хирургическим вмешательством;

наличие добровольного согласия живого донора на забор органов, выраженного в письменной форме, удостоверенного нотариально (за исключением случая, указанного в части второй статьи 8 Закона Республики Беларусь «О трансплантации органов и тканей человека»);

всестороннее обследование донора и наличие заключения врачей-специалистов о возможности забора КМ.

13. Забор КМ выполняется под общей или перидуральной анестезией в условиях операционной. Положение пациента – лежа на животе. КМ аспирируется иглами большого диаметра путем множественных пункций гребня крыла подвздошной кости с обеих сторон в шприцы, содержащие антикоагулянт (гепарин и электролитная среда в соотношении 100 ЕД/мл). Через 6–8 проколов кожи осуществляется от 100 до 200 проколов кости в радиальных направлениях. Клеточность трансплантата КМ должна составлять не менее 1×10^8 ядросодержащих клеток (далее – ЯСК) на 1 кг массы тела реципиента при аутологичной ТГСК и не менее 2×10^8 ЯСК при алло-ТГСК. Объем аспирируемой костномозговой взвеси определяется в зависимости от количества ЯСК, массы тела пациента и необходимости дополнительных манипуляций с полученным трансплантатом (удаление плазмы и (или) эритроцитов), но не более 10–15 мл на 1 кг массы тела донора. Подсчет количества ЯСК в коллекционном мешке проводится в процессе забора трансплантата. Аспират КМ очищается от мелких костных обломков, сгустков крови и частично от жира путем последовательного прохождения 3-х ступенчатой системы фильтров с диаметром пор 500, 200 и 200 микрон.

В случаях несовместимой по системе АВ0 алло-ТКМ и при ауто-ТКМ после фильтрации проводится процессинг или концентрирование костномозговой взвеси. Применяется ручной или автоматизированный метод выделения фракции моноклеарных клеток (далее – МНК):

ручной метод: плазма удаляется при помощи плазмоекстрактора после центрифугирования клеточной взвеси в течение 10 минут при 2000 оборотах в минуту. Манипуляция уменьшает объем плазмы крови на 70–75 %. Седиментация эритроцитов проводится с помощью гидроксиэтилкрахмала;

автоматизированный метод: сепарация КМ производится на клеточном сепараторе, криоконсервирование КМ – на программном замораживателе в соответствии с алгоритмом выделения стволовых клеток из КМ (аллогенный, аутологичный) методом седиментации с использованием гидроксиэтилкрахмала 6 %, установленным согласно приложению 3.

14. Для мобилизации ПСКК у пациентов используются цитостатики в сочетании с ростовыми факторами. Выбор мобилизационного протокола ПХТ зависит от нозологической формы заболевания. В протоколах подготовки к ТГСК используются циклофосфамид (в соответствии с инструкцией по медицинскому применению (листом-вкладышем)), разрешающей применение лекарственного препарата в высоких дозах – 4–7 г/м²), бортезомиб, цисплатин, цитарабин, даунорубин, этопозид, мелфалан и иные. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (далее – Г-КСФ) (филграстим) назначается на +4 день после завершения курса ПХТ, вводится подкожно ежедневно; последнее введение Г-КСФ – перед последним лейкаферезом. Выполнение лейкафереза начинается в ранней фазе восстановления клеток периферической крови после миелосупрессии.

Основным лекарственным препаратом для мобилизации ПСКК у здоровых доноров является рекомбинантный ростовой фактор Г-КСФ (филграстим), назначаемый в дозе 10 мкг/кг/сут. в течение 5–6 дней. Аферез ПСКК проводится обычно на 4-й, 5-й и 6-й дни. В это время наблюдается значительное повышение количества лейкоцитов периферической крови (в 4–10 раз), сопровождающееся увеличением уровня клеток-предшественников различных линий гемопоэза (CD34+ клетки). Критерием адекватности дозы ПСКК для аутологичной ТГСК является количество МНК, превышающее 4×10^8 /кг и CD34+ клеток – более 5×10^6 /кг.

15. Забор ПСКК выполняется на сепараторе клеток крови. В качестве антикоагулянта используется цитратный раствор в декстрозе, формула-А (далее – АСД-А). Могут использоваться следующие методики лейкафереза:

стандартный лейкаферез – соотношение «антикоагулянт:кровь» равно 1:12;

лейкаферез большого объема, характеризующийся удлинением времени манипуляции и увеличением объема процессированной крови до 3 и более общих объемов циркулирующей крови пациента при сохранении других параметров лейкафереза, предлагаемых программой – соотношение «антикоагулянт:кровь» равно 1:12;

высокоскоростной лейкофerez большого объема. Сепаратор настраивается на максимальную скорость забора, которую ограничивает пропускная способность венозного катетера. При этом, чтобы исключить цитратную интоксикацию, скорость инфузии ACD-A снижается до 1 мл на 1 литр общего объема крови пациента в минуту – соотношение «антикоагулянт:кровь» равно менее 1:17 (минимальное значение 1:40). Скорость коллекции лейкоконцентрата устанавливается в пределах 2-10 % от скорости забора крови. Полученный первичный лейкоконцентрат центрифугируется 12 минут со скоростью 3000 об/мин., концентрируется удалением плазмы до $50-500 \times 10^9/\text{л}$ ЯСК. Удаленный избыток плазмы инфузируется пациенту в процессе лейкофереza или сразу после манипуляции.

Для обеспечения адекватного венозного доступа при проведении лейкофереza проводится катетеризация периферических, а при их отсутствии – центральных (подключичной, яремной или бедренной) вен.

16. Замораживание и хранение ПСКК: забранный трансплантат подвергается сепарации путем седиментации с использованием декстранов и криоконсервированию в жидком азоте с использованием 10 % раствора диметилсульфоксида на программном замораживателе в соответствии с алгоритмом сепарации ПСКК, установленном согласно приложению 4.

Для оценки качества ПСКК проводятся: определение количества CD34+ клеток методом проточной цитофлуориметрии с использованием моноклональных антител; определение жизнеспособности клеток; посев на стерильность.

ГЛАВА 5

ПОДГОТОВКА И ОБСЛЕДОВАНИЕ ДОНОРА

17. Предварительное обследование и подготовка донора включают:
медицинский осмотр, измерение длины и массы тела;
общий анализ крови (с подсчетом тромбоцитов, ретикулоцитов, лейкоцитарной формулы);

общий анализ мочи;

биохимическое исследование крови: билирубин, аспартат-аминотрансфераза (далее – АсАТ), аланин-аминотрансфераза (далее – АлАТ), мочевины, креатинин, глюкоза, общий белок, альбумин, гамма-глутамилтранспептидаза (далее – ГГТП), лактатдегидрогеназа (далее – ЛДГ), калий, натрий, хлор, кальций;

определение группы крови по системам АВ0 и резус-фактора;

определение титров гемагглютининов при несовпадении по группе крови с реципиентом;

исследования на наличие антител к ВИЧ, гепатита С (анти-HCV), ЦМВ, вируса Эпштейна-Барр (далее – ВЭБ), вируса простого герпеса (далее – ВПГ), антигена вируса гепатита В (HBsAg);

исследования при наличии анамнестических или медицинских показаний: количественное или качественное определение ДНК/РНК вирусов гепатита А, В, С, D, G, ДНК ЦМВ, ВЭБ, антител к вирусам гепатита В (анти-HBsAg) и другим вирусам или бактериям;

сбор туберкулезного анамнеза;

проведение комплекса серологических реакций на сифилис (микрореакция преципитации с сывороткой крови или тест быстрых плазменных реагинов, или реакция пассивной гемагглютинации, или реакция иммунофлюоресценции с абсорбцией);

проведение миелограммы – по индивидуальным медицинским показаниям, например, лейкопения у однояйцевых близнецов;

проведение цитогенетического исследования: стандартное или FISH (fluorescence in situ hybridization) – по индивидуальным медицинским показаниям, например, лейкопения у однояйцевых близнецов;

психологическую подготовку донора, беседу о возможных осложнениях после хирургического вмешательства по забору КМ и получение предварительного письменного информированного добровольного согласия на проведение сложного хирургического

вмешательства донора или лиц, указанных в части второй статьи 18 Закона «О здравоохранении».

18. Накануне забора КМ проводится преднаркозное обследование, включающее:
подготовку справки об инфекционных контактах;
медицинский осмотр врача-анестезиолога-реаниматолога;
общий анализ крови;
рентгенограмму органов грудной полости;
электрокардиограмму (далее – ЭКГ);
коагулограмму;
общий анализ мочи.

Поступление донора в стационар осуществляется за 24 часа до забора КМ.

19. В день забора трансплантата проводится:
медицинский осмотр, измерение длины и массы тела;
общий анализ крови (с подсчетом тромбоцитов, ретикулоцитов, лейкоцитарной формулы);
общий анализ мочи;
биохимическое исследование крови: билирубин, АсАТ, АлАТ, мочевины, креатинина, глюкозы, общий белок, ЛДГ, ГГТП, С-реактивный белок, калий, натрий, хлор;
определение группы крови по системам АВ0 и резус-фактора;
определение антител к ВИЧ;
определение антигенов и антител вирусных гепатитов.

20. После забора КМ донор находится под медицинским наблюдением врача-анестезиолога-реаниматолога. На следующий день после забора КМ донор сдает общий анализ крови и выписывается для медицинского наблюдения в амбулаторных условиях. Донору КМ назначаются на 1 месяц лекарственные препараты железа в дозе, соответствующей 5 мг элементарного железа на кг массы тела.

ГЛАВА 6

ПОДГОТОВКА И ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТА ПЕРЕД ТГСК

21. После подбора донора и установления сроков ТГСК осуществляются поэтапное обследование и подготовка реципиента к ТГСК.

Обследование проводится не позднее, чем за 3 недели до ТГСК и включает:
медицинский осмотр, измерение длины и массы тела;
общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов, ретикулоцитов, лейкоцитарной формулы;
определение групп крови по системам АВ0 и резус-фактора;
определение титра изоагглютининов при различиях с донором в системе АВ0;
исследование аспирата КМ: подсчет миелограммы, иммунофенотипирование, стандартное цитогенетическое исследование или FISH диагностика (при ОЛЛ, ОМЛ, ХМЛ, ОМФ);
исследование спинномозговой жидкости (при ОЛЛ, ОМЛ);
биохимическое исследование крови: билирубин, АсАТ, АлАТ, мочевины, креатинина, глюкозы, общий белок, ЛДГ, ГГТП, С-реактивный белок, калий, натрий, хлор, кальций;
определение иммуноглобулинов крови;
исследования на наличие: антител к ВИЧ, анти-НСV, ЦМВ, ВЭБ, ВПГ, HBsAg;
исследования при наличии анамнестических или медицинских показаний: количественное или качественное определение ДНК/РНК вирусов гепатита А, В, С, D, G; ДНК цитомегаловируса, ВЭБ; антител к вирусам гепатита В (анти-HBsAg);
комплекс серологических реакций на сифилис;
общий анализ мочи;
рентгенологическое обследование органов грудной полости, придаточных пазух носа, ротовой полости – при наличии медицинских показаний для проведения врачебных консультаций врачами-специалистами реципиентам ГСК, установленных согласно приложению 5;

спирометрия (при наличии медицинских показаний для проведения врачебных консультаций врачами-специалистами реципиентам ГСК, установленных согласно приложению 5);

ЭКГ;

эхокардиография с определением фракции выброса левого желудочка;

компьютерная томография черепа, органов грудной полости и брюшной полости (при наличии медицинских показаний для проведения врачебных консультаций врачами-специалистами реципиентам ГСК, установленных согласно приложению 5);

ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек;

определение неврологического статуса;

медицинский осмотр врача-стоматолога-терапевта с обязательной санацией ротовой полости;

консультации врача-невролога, врача-кардиолога, врача-офтальмолога, врача-акушера-гинеколога (при наличии медицинских показаний для проведения врачебных консультаций врачами-специалистами реципиентам ГСК, установленных согласно приложению 5);

оценку психологического статуса.

22. Пациенты госпитализируются за 5–12 дней до ТГСК. Начиная с момента проведения режима кондиционирования, соблюдаются следующие условия:

изоляция пациента в ламинарном боксе;

проведение постоянного клинического и лабораторного мониторинга;

имплантация многолинейного (2-х или 3-х канального) центрального венозного катетера типа «Хикман»;

введение лекарственных препаратов с использованием инфузионных насосов;

применение тромбоконцентрата, полученного на сепараторе клеток крови и облученного на гамма-установке перед трансфузией, с целью уменьшения иммунизации донорскими лейкоцитами.

Особенностями многолинейного центрального венозного катетера являются:

подкожная тоннелизация, которая значительно увеличивает расстояние от сосуда до места выхода катетера из-под кожи, уменьшая риск инфекции;

дакроновая манжетка, которая активирует фибробласты и, срастаясь с тканями, фиксирует катетер, предотвращая экстракатетериальную миграцию микроорганизмов;

использование специального рентгенконтрастного гибкого атромбогенного силиконизированного материала;

установка кончика катетера в правое предсердие или на границе верхней полой вены и правого предсердия;

баллотирование кончика катетера с каждым сердечным циклом, что уменьшает контакт с эндотелием и вероятность развития тромботических осложнений;

наличие более одного просвета, что позволяет одновременно вводить химически несовместимые лекарственные препараты.

Катетер может использоваться длительное время – от нескольких недель до нескольких месяцев, в том числе в амбулаторных условиях.

ГЛАВА 7 РЕЖИМ КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ

23. В режим кондиционирования может быть включено введение антитимоцитарного иммуноглобулина (далее – АТГ) и лучевая терапия – тотальное облучение тела (далее – ТОТ).

Выбор комбинации цитостатиков и лучевой терапии перед ТГСК зависит от вида ТГСК (аллогенная или аутологичная), нозологической формы и стадии заболевания.

Включение ТОТ в режим кондиционирования показано у пациентов ОЛЛ, ЗЛ, ММ, а также при выполнении неродственной ТГСК и использовании частично совместимого или гаплоидентичного донора.

Для достижения максимального иммуносупрессивного воздействия в режим кондиционирования дополнительно включается АТГ при АА. Введение АТГ в режим кондиционирования или его назначение в течение раннего посттрансплантационного

периода служит мерой медицинской профилактики отторжения трансплантата и развития острой реакции «трансплантат против хозяина» (далее – РТПХ). Дозы АТГ в режиме кондиционирования определяются в зависимости от степени совместимости пары «донор-реципиент» и лекарственной формы.

Для тучных пациентов доза цитотоксических лекарственных препаратов рассчитывается на скорректированную идеальную массу тела (далее – СМТ). Идеальная масса тела (далее – ИМТ) и СМТ рассчитываются следующим образом:

ИМТ (кг, мужчина) = $50 + 0,91 \times (\text{рост в см} - 152)$;

ИМТ (кг, женщина) = $45 + 0,91 \times (\text{рост в см} - 152)$;

СМТ = ИМТ + $0,25 \times (\text{фактическая масса тела} - \text{ИМТ})$.

24. Наиболее распространенными режимами кондиционирования при проведении алло-ТГСК являются:

миелоаблативные режимы кондиционирования (стандартные), установленные согласно приложению 6;

интенсифицированные миелоаблативные режимы кондиционирования, установленные согласно приложению 7;

режимы со сниженной интенсивностью кондиционирования, установленные согласно приложению 8;

режимы кондиционирования при апластической анемии и анемии Фанкони, установленные согласно приложению 9;

режимы кондиционирования при солидных опухолях и хроническом лимфолейкозе, установленные согласно приложению 10.

25. Для выполнения ТГСК могут использоваться и принципиально новые комбинации цитостатиков в режимах кондиционирования.

26. Дополнительно проводятся:

облучение селезенки 3 x 300 рад за 14 дней до ТГСК при ХМЛ и ОМФ – в случаях не отвечающей на химиотерапию спленомегалии;

облучение головы или интратекальное введение метотрексата в дозе 12 мг в дни +28, +42, +56, +70, +84, +98 для медицинской профилактики рецидива с вовлечением центральной нервной системы при ОЛЛ.

ГЛАВА 8 МЕТОДИКИ ТГСК

27. Методика алло-ТГСК: трансфузия трансплантата КМ или ПСКК осуществляется в периферическую вену со скоростью 500 мл/час. За 30 минут до начала переливания костномозговой взвеси проводится премедикация. Дата ТГСК обозначается как день 0.

28. Методика аутологичной ТГСК: в день 0 пакеты с замороженным трансплантатом, находящиеся в емкости с жидким азотом, доставляются в палату. Размораживание пакетов производится в асептических условиях на водяной бане при температуре 43 °С непосредственно перед реинфузией взвеси ГСК пациенту. Реинфузия осуществляется шприцами емкостью 50 мл в центральный венозный катетер струйно медленно. В связи с низкой температурой инфузируемых клеток и угрозой развития осложнений проводится мониторинг показателей деятельности сердечно-сосудистой системы и предварительное введение атропина. Реинфузия размороженных клеток сопровождается незначительным гемолизом, требующим контроля уровня гемоглобина и эритроцитов крови, а также выполнения серии общих анализов мочи.

ГЛАВА 9 МОНИТОРИНГ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ

29. С целью минимизации токсических осложнений осуществляется мониторинг за состоянием пациента в течение проведения протокола кондиционирования и последующего нейтропенического периода, включающий:

измерение температуры тела, пульса, артериального давления, частоты дыхания, центрального венозного давления – 4–6 раза в сутки;

измерение массы тела пациента – 1–2 раза в сутки;

подсчет объемов пищи и выпитой жидкости за сутки – ежедневно;
суточный диурез – ежедневно;
контроль за стулом – объем и кратность в течение суток – ежедневно;
анализ крови общий – ежедневно в течение периода нейтропении, далее – 3 раза в неделю;
анализ мочи общий – ежедневно в течение периода нейтропении, далее – 3 раза в неделю;
биохимическое исследование крови: билирубин, мочевины, креатинин, АсАТ, АлАТ, глюкоза, натрий, калий, магний, кальций – ежедневно в течение периода нейтропении, далее – 2–3 раза в неделю;
исследование показателей гемостаза – 2 раза в неделю;
определение уровня калия, натрия, мочевины, при необходимости – глюкозы, в суточной моче – 3 раза в неделю;
определение гемоглобина плазмы, ЛДГ, щелочной фосфатазы, ГГТП, С-реактивного белка, мочевой кислоты, амилазы, клиренса креатинина – 1 раз в неделю;
определение иммуноглобулинов крови – 1 раз в неделю;
ЭКГ, рентгенография органов грудной полости – 1 раз в неделю и по медицинским показаниям;
определение маркеров гепатитов В, С, ЦМВ, ЭБВ, ВПГ – при наличии медицинских показаний;
бактериологическое исследование – посевы из 7 эпитопов (зев, надключичная, подмышечная, паховая, перианальная области, область препуциального кольца или влагалища, ануса) – 1 раз в неделю;
определение уровня циклоспорина А (далее – ЦСА) или такролимуса в крови (при алло-ТГСК) – 2 раза в неделю.

30. Кратность медицинских осмотров после алло-ТГСК: до +100 дней – 1 раз в 2 недели; до +180 дней – 1 раз в 4 недели; до 1 года – 1 раз в месяц.

31. С целью контроля приживления трансплантата и выбора групповой принадлежности трансфузируемых компонентов крови (в случаях несовместимой по системе АВО ТГСК) проводится динамическое исследование эритроцитарных антигенов, титров изогемагглютининов и цитогенетический анализ лейкоцитов периферической крови реципиентов КМ по следующей схеме:

контроль «эритроцитарной химеры» по предварительно выбранному антигенному маркеру 1 раз в 1–2 недели, начиная со дня +15 дня после ТГСК, в течение периода восстановления основных показателей гемопоэза. Затем 1 раз в месяц в течение полугода, 1 раз в 3 месяца до года и 1 раз в 6 месяцев в течение долгосрочного медицинского наблюдения;

контроль «лейкоцитарной химеры» методом ПЦР – по медицинским показаниям;

контроль «цитогенетической химеры» (половой хроматин) при разнополых ТГСК – 1 раз в 1–2 недели, начиная со дня +15 дня после ТГСК, в течение периода восстановления основных показателей гемопоэза, затем 1 раз в месяц в течение полугода, 1 раз в 3 месяца до года и 1 раз в 6 месяцев в течение долгосрочного медицинского наблюдения.

ГЛАВА 10

СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

32. С целью медицинской профилактики аллоиммунизации все компоненты крови, используемые для заместительной гемокомпонентной терапии реципиентов ГСК, подвергаются гамма-облучению в дозе 25–50 Гр, используются лейкоредуцированные компоненты донорской крови.

Медицинскими показаниями для трансфузии донорских эритроцитов являются признаки гипоксии на фоне неадекватной газотранспортной функции крови. Абсолютным медицинским показанием к трансфузии эритроцитарной массы является уровень гемоглобина ниже 70 г/л. Пациентам с наличием в анамнезе посттрансфузионных реакций, гемолитических и иммунных осложнений в качестве трансфузионной среды используются преимущественно отмытые эритроциты.

Медицинскими показаниями для трансфузии донорских тромбоцитов являются:

наличие геморрагического синдрома, уровень тромбоцитов в периферической крови $10 \times 10^9/\text{л}$ и менее;

уровень тромбоцитов в периферической крови менее $30 \times 10^9/\text{л}$ при наличии признаков фебрильной нейтропении, ДВС-синдрома, спленомегалии, инфекционных осложнений, иммунологических осложнений и других состояний, сопровождающихся повышенным потреблением тромбоцитов;

уровень тромбоцитов в периферической крови менее $20 \times 10^9/\text{л}$ при установке центрального венозного катетера;

уровень тромбоцитов в периферической крови менее $50 \times 10^9/\text{л}$ при выполнении люмбальной пункции.

Используется тромбоцитарная масса, полученная от одного донора методом тромбоцитозереза.

При подозрении на рефрактерность к трансфузиям тромбоцитов (две последовательные неэффективные трансфузии тромбоцитов, две последовательные фебрильные негемолитические или аллергические посттрансфузионные реакции, отсутствие неиммунных факторов не поддающейся коррекции прогрессирующей тромбоцитопении) осуществляется индивидуальный подбор донорских тромбоцитов.

Компоненты крови, полученной от доноров, состоящих в родстве с пациентом, при алло-ТГСК предпочтительно не использовать.

При различиях групп крови донора и реципиента в системе АВО выбор групповой принадлежности гемотрансфузионной среды осуществляется в соответствии с результатами определения эритроцитарных антигенов и изогемагглютининов донорского типа в периферической крови реципиента. Алгоритм выбора трансфузионной среды при несовместимости в системе АВО осуществляется по алгоритму, установленному согласно приложению 11.

При несовместимости донора и реципиента по резус-фактору необходимо придерживаться следующей тактики:

если реципиент резус-положительный, а донор ГСК резус-отрицательный, используются компоненты крови резус-отрицательные;

если реципиент резус-отрицательный, а донор ГСК резус-положительный, резус-отрицательные препараты крови используются до +28 дня после ТГСК, а затем можно выполнять трансфузии резус-положительных трансфузионных сред.

33. С целью медицинской профилактики острой РТПХ применяется комбинация иммуносупрессивных лекарственных препаратов:

33.1. ЦСА (концентрат для инфузий 50 мг/мл , 1 мл ; капсулы по 25 , 50 и 100 мг ; раствор для приема внутрь 100 мг/мл , 50 мл) – в начальной суточной дозе 5 мг/кг массы тела пациента внутривенно в течение 3 суток (со дня –1 до дня +1), со дня +2 доза лекарственного препарата снижается до 3 мг/кг до момента восстановления основных показателей гемопоэза. Затем ЦСА назначается перорально в суточной дозе в 2 раза больше последней внутривенной, разделенной на два приема. Снижение дозы ЦСА, при отсутствии признаков острой РТПХ, проводится градуировано, в среднем на 5 % в неделю, начиная со дня +30. Отмена ЦСА у пациентов, трансплантированных по поводу приобретенной АА при отсутствии симптомов хронической РТПХ, рекомендуется через 12 месяцев после ТГСК. У пациентов с гемобластомами отмена ЦСА осуществляется при отсутствии хронической РТПХ и полном химеризме в КМ.

Дозирование ЦСА: требуемая концентрация в крови: при внутривенном введении – $300\text{--}500 \text{ нг/мл}$; при приеме внутрь на день 0– $100\text{--}200 \text{ нг/мл}$, день 1 и далее – $300\text{--}500 \text{ нг/мл}$; при концентрации менее 250 нг/мл – осторожное повышение дозы при отсутствии токсичности; при $450\text{--}700 \text{ нг/мл}$ – отмена вечернего приема, продолжить 70 % от дозы; при $700\text{--}1000 \text{ нг/мл}$ – отмена вечерней дозы, продолжить 40 % от дозы; более 1000 нг/мл – сутки пауза, начинать 40 % от дозы.

Преодоление токсичности:

при повышении креатинина более чем на 50 % – редукция дозы ЦСА на 25 % (если креатинин не снизится – снизить еще на 25 %);

при повышении уровня креатинина более чем на 100 % – редукция дозы ЦСА на 50 %;

при повышении уровня креатинина более чем на 200 % – пауза 1–2 дня, далее назначается ЦСА в дозе, составляющей 25–50 % от исходной;

при повышении уровня билирубина более 34 ммоль/л – редукция дозы ЦСА на 30 %;

при повышении уровня билирубина более 85 ммоль/л – пауза 1–2 дня, затем назначается ЦСА в дозе, составляющей 25–50 % от исходной;

при появлении судорог – пауза в терапии;

33.2. метотрексат – внутривенно струйно в следующих дозах: день +1–15 мг/м², дни +3, +6, +11–10 мг/м²;

33.3. метилпреднизолон – внутривенно струйно в суточной дозе 0,5 мг/кг в течение 30 дней, начиная со дня +1;

33.4. такролимус – внутривенно постоянной инфузией в суточной дозе 0,05 мг/кг. Затем перорально в суточной дозе 0,02–0,03 мг/кг/день (не более 2 мг);

33.5. микофенолата мофетил (или микофеноловая кислота) (далее – ММФ) – перорально 1 г 2 раза в сутки – при неродственной и гаплоидентичной ТГСК;

33.6. АТГ в дни –3, –2, –1 внутривенно в дозе от 2,5 мг/кг до 20 мг/кг в зависимости от нозологии, типа донора, источника ГСК, производителя (бренда) АТГ;

33.7. циклофосфамид – внутривенно 1-часовой инфузией в дозе 50 мг/кг в дни +3 и +5 или в дни +3 и +4.

34. С целью медицинской профилактики отторжения трансплантата применяется следующий комплекс мероприятий:

строгое ограничение медицинских показаний к трансфузиям компонентов крови;

гамма-облучение всех переливаемых компонентов крови;

трансфузии компонентов крови через антилейкоцитарные фильтры;

отказ от использования компонентов крови, полученных от родственных доноров;

длительная иммуносупрессивная профилактика (ЦСА до года после ТГСК);

длительная медицинская профилактика вирусных инфекций (ацикловир до года после ТГСК);

соблюдение охранительного режима.

35. Медицинская профилактика судорожного синдрома при приеме высоких доз бусульфана включает прием карбамазепина в дозе 5 мг/кг/сут. с –14 до +3 дня.

36. Медицинская профилактика геморрагического цистита включает введение следующих лекарственных препаратов:

месна внутривенно капельно. Первый режим дозирования: в дни введения циклофосфамида – 120 мг/кг/сут.; в день после введения циклофосфамида – 30 мг/кг/сут. (суммарная доза 150 мг/кг), за 30 минут до инфузии циклофосфамида вводится 20 мг/кг внутривенно струйно медленно, остальная суточная доза – внутривенно в виде круглосуточной инфузии. Второй режим дозирования: непосредственно перед началом введения циклофосфамида в дозе, составляющей 50 % от дозы циклофосфамида быстрой инфузией, и далее по 50 % от дозы циклофосфамида на 3-й, 6-й и 9-й час от начала инфузии циклофосфамида. Общая доза – 200 % от дозы циклофосфамида;

раствора натрия гидрокарбоната 8,4 % 10–15 мл/час внутривенно капельно на 0,9 % растворе натрия хлорида или 5 % растворе глюкозы.

37. Гастропротекция включает прием ингибиторов протонной помпы (омепразол, пантопразол, лантопразол) внутрь в профилактических дозах с –7 дня до восстановления показателей гемопоэза.

38. Медицинская профилактика вено-окклюзионной болезни проводится гепарином в дозе 1000 ЕД/10 кг/сут., внутривенно капельно с –1 дня до +21 дня, при высоком тромбогенном риске у пациентов после алло-ТГСК – и более продолжительное время, под контролем показателей коагулограммы.

Суточная доза гепарина может быть определена в зависимости от уровня АЧТВ в коагулограмме:

АЧТВ = норма ± 50 % – коррекция суточной дозы гепарина не требуется;

АЧТВ ≥ 150 % от нормы – требуется снижения суточной дозы гепарина на 20 % от расчетной до достижения приемлемого уровня АЧТВ.

Гепаринопрофилактика не проводится пациентам с апластической анемией.

39. Медицинская профилактика цитолитической гиперурикемии включает прием аллопуринола в дозе 10 мг/кг/сут. в 2 приема в таблетках с первого дня кондиционирования до дня –2 включительно (кроме апластической анемии).

40. Медицинская профилактика рвоты включает прием одного из следующих лекарственных препаратов: ондансетрон, тропisetрон, метоклопрамид, апрепитант – согласно инструкции по медицинскому применению (листу-вкладышу) лекарственного препарата.

При недостаточной эффективности противорвотных лекарственных препаратов их действие может быть усилено введением глюкокортикоидов внутривенно (дексаметазон 4 мг или преднизолон 60 мг) и (или) антигистаминных лекарственных препаратов системного применения (клемастин 2 мг).

41. Медицинская профилактика витаминной недостаточности включает применение: поливитаминных лекарственных препаратов для внутривенного введения – 1 раз в неделю;

фолиевой кислоты – 10 мг/м² – через 24 часа после введения метотрексата;

витамина К – 20 мг 3 раза в неделю внутривенно, в течение 3–5 недель;

витаминов В₁ и В₆ – 3 раза в неделю внутривенно (при отсутствии поливитаминных лекарственных препаратов);

кальция глюконата 10 % – 10 мл в сутки внутривенно;

магния сульфата 25 % 10–30 мл в сутки со дня +1 и до выхода из аплазии и по медицинским показаниям.

42. Гидратация осуществляется путем внутривенного капельного введения солевых и декстрозных растворов: 0,9 % раствор натрия хлорида, 5 % раствор глюкозы, раствор Рингера в объеме от 2 до 4 литров/м²/сут. Скорость инфузии 200–300 мл/час.

Контроль гидратации: измерение веса каждые 4–6 часов, баланса объема мочеиспускания и поступившей в организм пациента жидкости (инфузии, питье). При положительном балансе используются мочегонные лекарственные препараты (фуросемид 2 мл внутривенно).

43. Поддержание уровня пассивного иммунитета осуществляется путем введения иммуноглобулина для внутривенного введения, капельно 100 мг/кг со дня –10 1 раз в неделю до дня +100, далее при снижении уровня IgG в сыворотке крови ниже 5 г/л – внутривенно капельно 200 мг/кг 1 раз в 4 недели.

44. Стимуляция гемопоэза:

пегфилграстим 6 мг подкожно 1 раз в 10 дней, до 3-х введений;

филграстим 5–10 мг/кг подкожно либо внутривенной инфузией 1 раз в день, до восстановления показателей гранулопоэза;

эритропоэтин 40 000 МЕ подкожно 1 раз в неделю, либо 10 000 МЕ подкожно 3 раза в неделю до восстановления показателей эритропоэза.

45. Медицинская профилактика инфекционных осложнений включает:

45.1. организационные мероприятия:

изоляция пациента в боксе с ламинарным потоком воздуха;

регулярный и тщательный гигиенический и антисептический уход за кожей и слизистыми;

«стерильный» режим работы персонала – использование стерильной одежды, перчаток, масок, специальной обработки рук, личный микробиологический контроль;

ограничение посещаемости бокса;

мониторинг микробиологического статуса пациента 1 раз в неделю;

45.2. медицинскую профилактику бактериальной инфекции:

ципрофлоксацин 250 мг каждые 12 часов или левофлоксацин 250 мг каждые 12 часов перорально и (или) амоксициллин/клавулановая кислота 250 мг/125 мг 3 раза в сутки, внутрь с –10 дня, отмена при назначении ванкомицина, возобновление при отмене системной антибактериальной терапии;

45.3. медицинскую профилактику протозойных инфекций:

сульфаметоксазол/триметоприм (ко-тримоксазол) 5 мг/кг/сут. по триметоприму каждые 12 часов 3 раза в неделю со дня –10 до дня +120;

45.4. медицинскую профилактику вирусной инфекции:

ацикловир внутривенно со дня –10 в дозе 250 мг/м² 3 раза в сутки в течение периода нейтропении. При восстановлении уровня нейтрофилов периферической крови выше $0,5 \times 10^9/\text{л}$ – перевод на пероральный прием. Доза для перорального приема – 500 мг/м² 3 раза в сутки до дня +120, далее – 250 мг/м² 3 раза в сутки до дня +180;

ганцикловир (получают только ЦМВ-серопозитивные реципиенты) 10 мг/кг/сут. за 2 введения внутривенно со дня –8 до дня –1. В посттрансплантационном периоде – после достижения приживления трансплантата (нейтрофилы + моноциты более 500 клеток в мкл в течение не менее трех дней) в дозе 10 мг/кг/сут. внутривенно 2 раза в день в течение 2-х недель. Назначается при 2-х кратной ПЦР-позитивности или позитивности на ранние антитела;

45.5. медицинскую профилактику грибковой инфекции:

изоляция пациента в боксе, оборудованными HEPA (High Efficiency Particulate Air) фильтрами – воздушными фильтрами высокой эффективности для очистки воздуха;

флуконазол 400 мг 1 раз в сутки в течение периода нейтропении, затем перорально в дозе 50 мг в сутки в течение до 6 месяцев или итраконазол 5–7 мг/кг/сутки перорально или вориконазол 400 мг 2 раза в первые сутки, затем 200 мг 2 раза в день перорально или посаконазол 10-12 мг/кг/сутки перорально или микафунгин 50 мг 1 раз в сутки внутривенно капельно или каспофунгин 50(70) мг 1 раз в сутки внутривенно капельно;

45.6. медицинскую профилактику катетер-ассоциированных инфекций:

максимальное соблюдение режима асептики и антисептики;

обработка кожи вокруг катетеров антисептиками (хлоргексидин, йодсодержащие и спиртосодержащие препараты) или антибиотиками;

использование катетеров, которые снижают риск развития катетер-ассоциированных инфекций;

после установки центрального катетера кратковременное внутривенное назначение лекарственных препаратов пенициллинового ряда (бензилпенициллин, ампициллин) либо группы цефалоспоринов 1–2 поколения внутривенно через установленный катетер в течение 3–5 дней.

46. Медицинская профилактика мукозита проводится путем полоскания полости рта растворами хлоргексидина, фурациллина со дня госпитализации, раствором повидон йода с +1 дня после ТГСК.

47. Медицинская профилактика острой кардиотоксичности криоконсерванта включает:

выполнение процедуры переливания размороженного клеточного трансплантата с постоянным мониторингом артериального давления, частоты сердечных сокращений, уровня насыщения кислородом;

ограничение однократного (в течение суток) объема трансфузируемого криоконсервированного трансплантата (не более 3-х пакетов, общий объем 270–360 мл).

48. Медицинская профилактика рецидивов онкогематологических заболеваний:

трансфузии донорских лимфоцитов при ОМЛ, ОЛЛ, НХЛ, ЛХ;

иматиниб 400 мг в сутки перорально либо другие ингибиторы тирозининаз в суточной дозе согласно инструкции по медицинскому применению (листку-вкладышу) лекарственных препаратов в течение не менее года при ХМЛ, Ph-позитивном ОЛЛ;

анти-CD20 моноклональные антитела: ритуксимаб 375 мг/кг внутривенно 1 раз в неделю или обинутумаб 1000 мг внутривенно в течение 4 недель, 4 курса с интервалом 3 месяца при В-ХЛЛ, НХЛ;

гипометилирующие агенты (децитабин, азациитидин) – курсами в течение 5 дней при ОМЛ, МДС;

бортезомиб 1,3 г/м² внутривенно 2 раза в неделю в течение 2 недель, 8 курсов с интервалом 3 недели при ММ;

леналидомид 10 мг в сутки внутрь в течение 21 дня, интервал между курсами 7 дней при ММ;

иксазомиб 3 мг внутрь в 1, 4 и 21 дни каждого курса в течение первых 4-х курсов, затем 4 мг в 1, 4 и 21 дни каждого курса, интервал между курсами 28 дней в течение года при ММ;

брентуксимаб ведотин 1,8 мг/кг внутривенно, 6–8 введений с интервалом 21 день при ЛХ;

ингибиторы тирозинкиназы Брутона (ибрутиниб* и иные) и другие;
таргетные лекарственные препараты (ингибиторы BCL-2 – венетоклакс в посттрансплантационном периоде при ХЛЛ, ОМЛ).

ГЛАВА 11 ОСЛОЖНЕНИЯ ТГСК

49. К осложнениям раннего посттрансплантационного периода, возникающим в течение 100 дней после ТГСК, относятся:

49.1. осложнения, связанные с токсичностью режима кондиционирования:
панцитопения (количество гранулоцитов в крови менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопения, анемия);

поражение желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, мукозит, эзофагит, гастродуоденит, диарея);

интерстициальный пневмонит – осложнение, наиболее часто встречающееся при использовании ТОТ в качестве режима кондиционирования;

поражение сердечно-сосудистой системы: гипертензия, гипотония, нарушения ритма сердца, эндокардит;

поражение почек и мочеполовой системы: острая почечная недостаточность, геморрагический цистит (наиболее часто возникает после введения мегадоз ЦФ), гемолитико-уремический синдром;

поражение кожи и алопеция;

нейротоксичность;

нарушение водно-электролитного баланса;

49.2. инфекционные осложнения:

единственным проявлением текущего инфекционного процесса чаще всего является повышение температуры тела. Во всех случаях подозрения на инфекционные осложнения проводится исследование крови на стерильность;

49.3. РТПХ. Наиболее тяжелым осложнением и одной из основных причин смерти пациентов после алло-ТГСК является РТПХ. Определение категории РТПХ осуществляется в соответствии с классификацией острой и хронической РТПХ согласно приложению 12.

Острая РТПХ является одной из основных причин смерти после алло-ТГСК у 30 % пациентов при родственных ТГСК и у 80 % при использовании неродственного совместимого донора.

В зависимости от интенсивности клинических проявлений в соответствии с системой органного стадирования острой РТПХ, установленной согласно приложению 13, различаются I, II, III и IV стадии острой РТПХ.

Клиническая классификация стадий острой РТПХ установлена согласно приложению 14.

Острая РТПХ является частью иммунного ответа на введение реципиенту донорских клеток, другая его составляющая – реакция «трансплантат против лейкоза», которая развивается одновременно с острой РТПХ. Поэтому развитие острой РТПХ I–II степени желательно, поскольку не требует специального лечения либо находится под медикаментозным контролем;

49.4. реакция отторжения (неприживления) трансплантата. Эта реакция возникает у 1–3 % пациентов после алло-ТГСК и сопровождается развитием признаков аплазии КМ и периферической панцитопении;

49.5. веноокклюзионная болезнь печени. Регистрируется у 10–60 % больных после ТГСК. Синдром обусловлен повреждением эндотелиальных клеток печени, синусоидов и гепатоцитов высокими дозами цитостатинов. Клинически проявляется гипербилирубинемией, быстрым увеличением размеров печени и массы тела, асцитом, болями в эпигастральной области и правой половине живота. При тяжелом течении болезни развиваются печеночная недостаточность (гепаторенальный синдром), тромбоцитопения, резистентная к переливанию тромбоцитарной массы, печеночная

энцефалопатия. Первые признаки веноокклюзионной болезни печени могут появиться на 10–14-й день после ТГСК.

50. К осложнениям позднего посттрансплантационного периода, возникающим позднее 100 дней после ТГСК, относятся:

50.1. хроническая РТПХ. Развитие хронической РТПХ наблюдается в 33 % случаев после алло-ТГСК от совместимого по HLA-системе донора и может возникнуть самостоятельно или быть продолжением острой РТПХ. Хроническая РТПХ проявляется склеротическими изменениями кожи, эритродермией, депигментацией или гиперпигментацией, алопецией, поражением желудочно-кишечного тракта, легких, печени, суставов, мышц, глаз, атрофией лимфоидных органов. Различаются ограниченная и распространенная формы хронической РТПХ в зависимости от степени вовлечения в процесс кожи и печени;

50.2. рецидивы основного заболевания;

50.3. нарушение функции репродуктивных органов и щитовидной железы;

50.4. поражение глаз. Наиболее часто поражение глаз после ТГСК проявляется в виде кератоконъюнктивитов. Возникновение катаракты диагностируется у 20 % больных, имевших в режиме кондиционирования фракционированное ТОТ;

50.5. развитие вторичных злокачественных новообразований. Повышение риска развития вторичных злокачественных новообразований после ТГСК связано с использованием в режимах кондиционирования лучевой терапии, алкилирующих цитостатинов, а также длительного применения иммунодепрессантов.

ГЛАВА 12

ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ТГСК

51. У пациентов в состоянии нейтропении медицинским показанием для начала терапии антибиотиками являются:

однократное повышение температуры тела выше 38,5 °С при содержании нейтрофилов крови менее 1×10^9 клеток в литре;

двукратное повышение температуры тела выше 38 °С, измеренной с интервалом в 1 час при содержании нейтрофилов крови менее $0,5 \times 10^9$ или менее 1×10^9 клеток в литре с тенденцией к дальнейшему снижению их количества.

Выбор схемы лечения может определяться источником инфекции. В подавляющем большинстве случаев терапия начинается эмпирически. Основная роль принадлежит антибиотикам широкого спектра действия. Обязательным является использование лекарственных препаратов, направленных против грамотрицательных возбудителей, ввиду остроты и тяжести вызываемых ими инфекционных осложнений.

Режимы дозирования антимикробных лекарственных препаратов установлены согласно приложению 15.

52. Лечение грибковых инфекций осуществляется путем эмпирического назначения противогрибковых лекарственных препаратов. При таком назначении противогрибковых лекарственных препаратов микологическое подтверждение микоза отсутствует.

53. Медицинские показания к эмпирическому назначению противогрибковых лекарственных препаратов:

у реципиентов аллогенных СГК – персистирующая лихорадка;

у гематологических больных – нейтропения более 10 дней;

у остальных реципиентов – персистирующая лихорадка на 4–7-й день при нейтропении или повторный подъем температуры на фоне адекватной терапии антибиотиками широкого спектра действия при условии отсутствия других клинических симптомов, а также радиологических и лабораторных данных за иную инфекцию или другой инвазивный микоз.

Лекарственный препарат выбора – каспофунгин 70 мг в 1-й день, затем по 50 мг внутривенно 1 раз в сутки. Алло-ТГСК является абсолютным медицинским показанием к назначению каспофунгина, так как у пациентов имеется высокий риск сочетанной токсичности.

Альтернативные препараты: микафунгин 100 мг внутривенно 1 раз в сутки; вориконазол в первый день 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, в последующие дни 4 мг/кг 2 раза в сутки с последующим переходом на пероральный прием по 200 мг 2 раза в сутки.

54. Если симптомы кандидоза полости рта и глотки возникли на фоне применения противогрибкового лекарственного препарата, проводится посев, а при выделении *Candida spp.* – идентификация вида и определение чувствительности к противогрибковым лекарственным препаратам.

Медицинские показания к назначению противогрибковых лекарственных препаратов: клинические симптомы орофарингеального кандидоза и обнаружение *Candida spp.* при исследовании образцов, взятых с измененной слизистой оболочки.

Лекарственный препарат выбора – флуконазол 400 мг 1 раз в сутки внутрь или внутривенно.

При неэффективности флуконазола (нарастание симптоматики), выбор производится на основании видовой идентификации *Candida spp.*: эхинокандины (микафунгин 100 мг 1 раз в сутки или каспофунгин 70 мг в 1-й день, затем по 50 мг в сутки внутривенно); анидулафунгин 200 мг в 1-й день, затем 100 мг в сутки внутривенно; посаконазол (суспензия) 400 мг 2 раза в сутки в течение 3-х дней, затем по 400 мг один раз в день перорально; вориконазол (таблетки) 200 мг 2 раза в сутки перорально.

При выделении *C. krusei* или *C. glabrata*, флуконазол не назначается. Лекарственный препарат выбора: нистатин 5–8 г в сутки перорально или при выраженном мукозите эхинокандин (микафунгин или каспофунгин или анидулафунгин) внутривенно.

Длительность терапии 7–10 дней.

55. При лечении кандидоза пищевода назначаются системные противогрибковые лекарственные препараты.

Лекарственный препарат выбора (за исключением *C. krusei* или *C. glabrata*) – флуконазол 400 мг 1 раз в сутки внутривенно.

При эзофагите, вызванном *C. krusei* или *C. glabrata*, лекарственными препаратами выбора являются лекарственные препараты из группы эхинокандинов (каспофунгин, микафунгин или анидулафунгин) внутривенно.

Альтернативные лекарственные препараты: каспофунгин 70 мг в 1-й день, затем по 50 мг внутривенно 1 раз в сутки; микафунгин 150 мг внутривенно 1 раз в сутки; анидулафунгин 200 мг в 1-й день, затем 100 мг внутривенно 1 раз в сутки; вориконазол в первый день 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, в последующие дни 3 мг/кг 2 раза в сутки или по 200 мг 2 раза в сутки; интраконазол (суспензия) 200 мг 2 раза перорально натошак; посаконазол (суспензия) 400 мг 2 раза в сутки перорально после еды; амфотерицин В 5 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки.

56. На первом этапе лечения кандидемии выбор противогрибкового лекарственного препарата определяется клиническим состоянием больного и фактом проведения противогрибковой медицинской профилактики. Стартовая терапия проводится лекарственным препаратом широкого спектра противогрибковой активности, в дальнейшем возможна замена на другой лекарственный препарат согласно видовой принадлежности и чувствительности выделенных *Candida spp.*

Лекарственные препараты выбора: каспофунгин 70 мг в 1-й день, затем 50 мг внутривенно 1 раз в сутки; микафунгин 100 мг внутривенно 1 раз в сутки; анидулафунгин 200 мг в 1-й день, затем 100 мг внутривенно 1 раз в сутки.

Альтернативные лекарственные препараты: вориконазол в первый день 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, в последующие дни 3 мг/кг 2 раза в сутки или пероральный прием по 200 мг 2 раза в сутки.

Назначение флуконазола допустимо только при нетяжелом состоянии и при отсутствии у пациента применения противогрибковых лекарственных препаратов из группы азолов для медицинской профилактики.

Пациентам с кандидемией и инвазивным аспергилезом предпочтительно назначение вориконазола.

57. При лечении инвазивного аспергилеза лекарственным препаратом выбора является вориконазол в первый день 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, в последующие дни 4 мг/кг 2 раза в сутки с переходом в дальнейшем пероральный прием по 200 мг 2 раза

в сутки или при ухудшении симптомов при переходе на пероральный прием – 8 мг/кг/сут. (максимальная доза 300 мг 2 раза в сутки).

Альтернативные лекарственные препараты: каспофунгин 70 мг в 1-й день, затем по 50 мг внутривенно 1 раз в сутки; микафунгин 100 мг внутривенно 1 раз в сутки; амфотерицин В 5 мг/кг 1 раз в сутки.

Системный противогрибковый лекарственный препарат отменяется при наличии следующих критериев:

- регрессия клинических проявлений инфекции;
- наличие гранулоцитов в гемограмме более $0,5 \times 10^9/\text{л}$;
- по истечении 2-х недель от последней положительной гемокультуры;
- ликвидация очагов диссеминации кандидоза (если был диагностирован диссеминированный кандидоз).

58. При наличии характерных для Herpes simplex высыпаний на коже и слизистых показано лечение ацикловиром в дозе 250 мг/м² 3 раза в сутки.

При развитии после алло-ТГСК ГПСКК вирусного энцефалита, который чаще всего вызывается вирусом герпеса человека 6-го типа (HHV-6), показано лечение ганцикловиром 10 мг/кг внутривенно через 12 часов.

Для лечения ЦМВ инфекции лекарственным препаратом выбора является ганцикловир 10 мг/кг внутривенно через 12 часов, альтернативным лекарственным препаратом является валганцикловир 1800 мг внутрь 2 раза в сутки.

59. Лечение острой РТПХ:

59.1. стадия I-II:

- циклоспорин 3 мг/кг/сут. внутривенно;
- метилпреднизолон 1–2 мг/кг внутривенно с 50 % редукцией дозы каждые 5 дней при хорошем ответе;

- октреотид 0,05–0,1 мг/кг/час в течение 3 дней (далее в зависимости от эффекта) – при кишечной форме РТПХ;

- урсодезоксихолевая кислота 14 мг/кг – при печеночной форме РТПХ;

- триамцинолон местно – при ограниченном поражении кожи I стадии;

59.2. стадия более II:

- циклоспорин 3 мг/кг/сут. внутривенно;
- метилпреднизолон 1–2 мг/кг внутривенно с 40 % редукцией дозы каждые 5 дней при хорошем ответе;

ММФ – перорально 1 г 2 раза в сутки;

59.3. при наличии клинически значимой РТПХ назначаются ЦСА до достижения терапевтического уровня и метилпреднизолон в дозе 1 мг/кг (кожная форма II степени) или 2 мг/кг (изолированная кишечная, печеночная форма либо кожная форма III степени и более; во всех случаях II стадии и более) в сутки за три введения, терапия продолжается на протяжении 14 дней. При отсутствии новых признаков РТПХ проводится постепенное снижение дозы (на 20 % от инициальной дозы в неделю). Редукция дозы производится на 0,2 мг/кг за 5 дней, при достижении дозы 15 мг/сутки возможен переход на альтернирующий прием.

В случае ухудшения на протяжении трех дней либо отсутствия улучшения после семи дней терапии целесообразно добавить ММФ в дозе 40 мг/кг/сутки, а также произвести замену ЦСА на такролимус в дозе 0,015–0,05 мг/кг/сутки.

При признаках кишечной острой РТПХ – этанерцепт* в дозе 0,8 мг/кг подкожно, далее 0,4 мг/кг 2 раза в неделю подкожно (минимум 8 введений) или инфликсимаб 10 мг/кг, далее при сохранении симптомов – еженедельные введения по 5 мг/кг. При ухудшении клинической ситуации – ММФ 40–60 мг/кг/сутки или еженедельная терапия этанерцептом* в дозе 0,8 мг/кг, даклизумабом* 1 мг/кг либо базиликсимабом в дозе 20 мг/сутки 2 последовательных дня, далее при необходимости – повторное введение через 7 дней.

При отсутствии ответа на протяжении 7 дней возможно присоединение к терапии сиролимуса* в дозе, не превышающей 4 мг/сутки (при совместном применении с такролимусом – снижение дозы до 50 %, мониторинг концентраций обоих лекарственных препаратов и почечной функции).

По решению врачебного консилиума при стероидрефрактерной острой РТПХ допускается применение следующих лекарственных препаратов и методов лечения (off label):

такролимус в суточной дозе 0,05–0,1 мг/кг;
АТГ внутривенно в суточной дозе 20 мг/кг – при неполном ответе или при прогрессировании;
увеличение дозы ММФ до 45–50 мг/кг;
инфликсимаб 10 мг/кг/нед., будесонид 9 мг/сутки – при прогрессии кишечной РТПХ;
экстракорпоральный фотоферез;
PUVA терапия – комбинированная процедура, состоящая из приема фотосенсибилизирующего лекарственного препарата псорален и последующего воздействия на кожу длинноволновым ультрафиолетовым светом;
метилпреднизолон 10–30 мг/кг/сутки в течение 3–5 дней;
сиролимус* до 4 мг/сутки;
метотрексат 10 мг/м²/нед.;
этанерцепт* 16 мг/м² (не более 50 мг) 2 раза в неделю;
мезенхимальные стволовые клетки 1–2 млн./кг еженедельно;
ритуксимаб внутривенно 375 мг/м² в неделю;
циклофосфамид 20 мг/кг в неделю;
руксолитиниб 10–30 мг в сутки внутрь;
моноклональные антитела (даклизумаб* 1 мг/кг или базиликсимаб в дозе 20 мг/сутки 2 дня, далее еженедельно).

* Назначается за счет собственных средств, средств юридических лиц и иных источников, не запрещенных законодательством, при наличии медицинских показаний (по жизненным показаниям, с учетом индивидуальной непереносимости) по решению врачебного консилиума, а при невозможности его проведения – лечащего врача или лица, его заменяющего, с оформлением записи в медицинских документах.

ГЛАВА 13

МЕДИЦИНСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТА В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

60. При неосложненном течении после аутологичной ТГСК выписка пациента осуществляется на 12–20 сутки после ТГСК, при развитии трансплантатозависимых осложнений – после их купирования.

Медицинское наблюдение пациента в амбулаторных условиях осуществляется врачом-специалистом (в зависимости от нозологической формы заболевания) в организации здравоохранения по месту жительства (месту пребывания) пациента.

61. При неосложненном течении после алло-ТГСК выписка пациента осуществляется на 30–40 сутки после ТГСК от родственного донора и на 45–60 сутки после ТГСК от неродственного донора, при развитии трансплантатозависимых осложнений – после их купирования.

Медицинские осмотры и обследования с коррекцией иммуносупрессивной и другой поддерживающей терапии осуществляются в ГУ «МНПЦ ХТиГ»:

до 3 месяцев – 1 раз в 2 недели;

3–6 месяцы – 1 раз в 4 недели, интервал между медицинскими осмотрами может быть увеличен при отсутствии осложнений и регулярном выполнении рекомендаций врача-специалиста;

6–12 месяцы – 1 раз в 2 месяца, интервал между медицинскими осмотрами может быть увеличен при отсутствии осложнений и регулярном выполнении рекомендаций врача-специалиста;

после 12 месяцев – 1 раз в год.

При развитии РТПХ график посещений устанавливается индивидуально в зависимости от выбранной схемы лечения.

Медицинские показания к проведению алло-ТГСК у взрослых

1. ОМЛ:
 - 1.1. ТГСК от родственного HLA-совместимого донора:
в первой полной ремиссии – пациенты высокой группы риска (кроме М3);
во второй полной ремиссии – во всех случаях;
 - 1.2. ТГСК от неродственного HLA-совместимого (СНД), гаплоидентичного донора:
пациенты высокой группы риска;
пациенты во 2-й полной ремиссии;
пациенты с рефрактерным течением заболевания.
2. ОЛЛ:
в первой полной ремиссии – высокий риск и (или) наличие транслокаций t(9,22); t(4,11), t(8;14), t(2;8), t(8;22), t(8;21), t(1;19), бифенотипический лейкоз);
во второй полной ремиссии – после ранних костномозговых или комбинированных рецидивов (до 6 месяцев по окончании поддерживающей терапии);
в третьей полной ремиссии – во всех случаях.
3. Миелодиспластический синдром: пациенты с МДС (RAEB, RAEB-T, RA с моносомией 7, вторичный ОМЛ).
4. ХМЛ:
пациенты с отсутствием гематологического ответа в течение 3 месяцев или цитогенетического ответа в течение 6 месяцев или молекулярной ремиссии в течение 12 месяцев при приеме ингибиторов тирозинкиназы;
пациенты с «потерей» ответа при приеме ингибиторов тирозинкиназы, несмотря на их смену;
цитогенетический рецидив;
пациенты с бластным кризом ХМЛ.
5. НХЛ: пациенты с резистентным течением или рецидивом заболевания при высокой степени злокачественности в качестве консолидирующей терапии.
6. ЛХ: пациенты с резистентным течением или рецидивом заболевания.
7. Солидные опухоли: в рамках исследовательских протоколов.
8. АА:
пациенты с тяжелой и сверхтяжелой формами;
пациенты при отсутствии ответа на 1 курс иммуносупрессивной терапии в течение 3 месяцев.
9. Остальные пациенты – согласно индивидуальным медицинским показаниям (по решению врачебного консилиума).

Приложение 2
к клиническому протоколу
«Трансплантация гемопоэтических
стволовых клеток
(взрослое население)»

Иерархические критерии выбора донора для алло-ТГСК

1. HLA-генотипически или фенотипически совместимый донор:
«10 из 10» совместимый семейный и неродственный донор;
«9 из 10» совместимый семейный и неродственный донор;
меньше, чем «9 из 10» совместимый семейный и неродственный донор.
2. HLA-несоответствие:
аллельная несовместимость (allele-mismatch);
антигенная несовместимость (antigen-mismatch).
3. HLA-несовместимость (mismatch):
несовместимость по С (C-mismatch);

- несовместимость по А и В (A or B-mismatch);
DQ-несовместимость (mismatch);
DRB-несовместимость (mismatch).
4. ЦМВ-статус:
- 4.1. пациент ЦМВ-IgG-положительный:
положительный ЦМВ-IgG-донор;
отрицательный ЦМВ-IgG-донор;
- 4.2. пациент ЦМВ-IgG-отрицательный:
отрицательный ЦМВ-IgG-донор;
положительный ЦМВ-IgG-донор.
5. Пол:
- 5.1. пациент женского пола:
мужчина-донор;
женщина, преимущественно не аллоиммунизированная по предварительной беременности;
- 5.2. пациент мужского пола:
мужчина-донор;
женщина-донор, у которой не было беременностей.
6. Возраст:
молодой донор (моложе 30 лет) с массой тела, позволяющей проводить забор КМ;
старый донор (старше 40 лет).
7. Источники стволовых клеток:
КМ;
ПСКК;
стволовые клетки, полученные из пуповинной крови.
8. Совместимый родственный донор: предпочтительным источником является КМ без проведения ex-vivo Т-клеточной деплеции. Минимальная доза МНК в КМ составляет 3×10^8 /кг массы тела реципиента. В случае, если забор КМ от донора невозможен, в качестве источника используются неманипулированные ПСКК.
9. Совместимый неродственный донор: предпочтительным источником является неманипулированный КМ, использование ПСКК также допустимо.
10. Несовместимый (частично совместимый) донор: оптимальным выбором является ПСКК от Г-КСФ – мобилизованных доноров. Трансплантат ПСКК может инфузираться после CD34+ селекции или CD3/ap/CD19-деплеции.
11. Общие рекомендации для проведения HLA-типирования при проведении неродственного подбора:
обязательным является высокоразрешающее HLA-типирование локусов А, В, С, DRB1, DQB1;
аллельные и антигенные несовместимости считаются эквивалентными;
неполностью совместимые 9/10 или даже 8/10 доноры могут быть рассмотрены в качестве альтернативы при отсутствии полностью совместимого донора, если различия находятся в локусе DQB1;
если необходимо провести несовместимую более, чем по 1 локусу ТГСК, следует избегать комбинации несовместимостей в аллелях разных классов;
необходимо учитывать вероятность нахождения донора для пациента с различиями внутри G-группы, наличие таких различий следует считать эквивалентом совместимости.

Приложение 3
к клиническому протоколу
«Трансплантация гемопоэтических
стволовых клеток
(взрослое население)»

**Алгоритм выделения стволовых клеток из КМ (аллогенный, аутологичный)
методом седиментации с использованием гидроксиптилкрахмала 6 %**

1. Оснащение: ламинарный бокс 2-го «А» класса биологической защиты, ламинарные весы, напольная центрифуга, плазмоекстрактор, запаиватель магистралей, микроскоп, автоматические дозаторы, морозильник, автоматический криозамораживатель, биохранилище, жидкий азот, гидроксипропилкрахмал 6 % (далее – HAES 6 %), диметилсульфоксид, средство для дезинфекции поверхностей, стерильные перчатки, шприцы объемом 50 мл и 10 мл.

2. Спецодежда и средства индивидуальной защиты: халат, шапочка, перчатки, маска, криоперчатки, щиток.

3. Последовательность проведения*:

3.1. после тщательного перемешивания пакета берется проба КМ стерильно шприцом в ламинарном боксе в пробирку 1 мл для определения общего количества клеток;

3.2. подсчитывается общее количество клеток с использованием микроскопа (остаток КМ в пробирке относится в лабораторию для определения процента CD34+ клеток и гематокрита);

3.3. рассчитывается количество HAES 6 %, которое необходимо добавить в общий объем КМ для седиментации в зависимости от уровня гематокрита (далее – Ht):

3.3.1. Ht до 25 %, разведение в соотношении 1:7;

3.3.2. Ht от 25 % до 35 %, разведение в соотношении 1:4;

3.3.3. Ht >35 %, разведение физиологическим раствором в соответствии с формулами 1 и 2:

требуемый Ht (25): фактический Ht = фактический объем КМ: требуемый конечный объем КМ;

требуемый конечный объем КМ – фактический объем = количество необходимого физиологического раствора, который нужно добавить;

3.4. КМ разделяется в стерильные мешки с допустимым объемом 600 мл. К КМ добавляется HAES 6 % в соответствии с расчетами;

3.5. после тщательного перемешивания мешки подвешиваются на 45 минут для седиментации;

3.6. по истечении указанного времени медленно по каплям максимально из мешка удаляются эритроциты;

3.7. мешок с оставшейся клеточной взвесью перемешивается и центрифугируется в течение 9 минут при 2000 об/мин. при 9 °С;

3.8. из выделенных эритроцитов берется проба на контроль стерильности;

3.9. после окончания центрифугирования мешок с клетками переносится в ламинарный бокс и при помощи плазмоекстрактора удаляется надосадочная жидкость (плазма);

3.10. отбирается необходимое количество плазмы в стерильную емкость для приготовления криозамораживающей жидкости;

3.11. изготавливается криозамораживающая жидкость, содержащая 20 % диметилсульфоксида, медленно, по каплям;

3.12. с помощью 50 мл шприца клеточная суспензия переносится в пакет для криозаморозки и медленно при постоянном перемешивании на ледяной бане (0 °С) добавляется криозамораживающая жидкость в соотношении 1:1;

3.13. убирается воздух из криомешка шприцом, запаивается магистраль, криопакет маркируется и помещается в кассету для криозаморозки;

3.14. криопакет помещается в автоматический замораживатель;

3.15. после окончания процесса криозаморозки криопакет переносится в биохранилище, в медицинских документах фиксируется его месторасположение.

* Подпункты 3.11–3.15 выполняются при выделении клеток из аутологичного КМ.

Алгоритм сепарации ПСКК

1. Оснащение: ламинарный бокс 2-го «А» класса биологической защиты, ламинарные весы, напольная центрифуга, плазмоекстрактор, запаиватель магистралей, микроскоп, автоматические дозаторы, морозильник, автоматический криозамораживатель, биохранилище, жидкий азот, НАЕС 6 %, диметилсульфоксид, средство для дезинфекции поверхностей, стерильные перчатки, шприцы объемом 50 мл и 10 мл.

2. Спецодежда и средства индивидуальной защиты: халат, шапочка, перчатки, маска, криоперчатки, щиток.

3. Последовательность проведения:

3.1. после тщательного перемешивания пакета в пробирку 1 мл берется лейкоконцентрат для определения общего количества клеток;

3.2. подсчитывается общее количество клеток с использованием микроскопа;

3.3. после окончания центрифугирования мешок с клетками переносится в ламинарный бокс, при помощи плазмоекстрактора удаляется надосадочная жидкость (плазма);

3.4. в стерильную емкость для приготовления криозамораживающей жидкости отбирается необходимое количество плазмы;

3.5. готовится криозамораживающая жидкость, содержащая 20 % диметилсульфоксида, медленно, по каплям;

3.6. с помощью шприца объемом 50 мл клеточная суспензия переносится в пакет для криозаморозки, добавляется медленно при постоянном перемешивании на ледяной бане (0 °С) криозамораживающая жидкость в соотношении 1:1;

3.7. убирается воздух из криомешка шприцом, запаивается магистраль, криопакет маркируется и помещается в кассету для криозаморозки;

3.8. криопакет помещается в автоматический замораживатель;

3.9. после окончания процесса криозаморозки криопакет переносится в биохранилище, в медицинских документах фиксируется его месторасположение.

Приложение 5

к клиническому протоколу
«Трансплантация гемопоэтических
стволовых клеток
(взрослое население)»

Медицинские показания для проведения врачебных консультаций врачами-специалистами реципиентам ГСК

1. Врач-рентгено-эндоваскулярный хирург – установка центрального венозного катетера.

2. Врач-гастроэнтеролог – для диагностики и лечения вирусного гепатита.

3. Врач-акушер-гинеколог – беременность, метроррагии, меноррагии, врачебная консультация при назначении комбинированных оральных контрацептивов.

4. Врач-дерматовенеролог – кожный синдром.

5. Врач-инфекционист – подозрение на вирусные инфекции.

6. Врач-кардиолог – неконтролируемая артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, нарушения сердечного ритма и проводимости.

7. Врач-невролог – острое нарушение мозгового кровообращения, менингит, энцефалит, нейролейкоз.

8. Врач-нейрохирург – острое нарушение мозгового кровообращения, дислокационный синдром.

9. Врач-нефролог – почечная недостаточность.

10. Врач-онколог – подозрение на солидные опухоли.

11. Врач-оториноларинголог – для диагностики и лечения воспалительных заболеваний придаточных пазух носа и среднего уха.

12. Врач-офтальмолог – нарушения зрения, воспалительные заболевания глаза и придатков.

13. Врач-проктолог – анальная трещина, парапроктит.
14. Врач-психиатр-нарколог – психозы.
15. Психолог – депрессия, анорексия, иное.
16. Врач-анестезиолог-реаниматолог – лечение тяжелого сепсиса, септического шока, синдрома острого легочного повреждения при синдроме дифференцировки и терминальных состояний, установка центральных венозных катетеров.
17. Врач-ревматолог – синдром Свита.
18. Врач-торакальный хирург – экссудативный плеврит, пневмоторакс, зигомикоз легких.
19. Врач-трансфузиолог – для подбора трансфузионных сред при положительном непрямом антиглобулиновом тесте, неэффективности трансфузий, острой массивной кровопотере.
20. Врач-уролог – инфекционно-воспалительные заболевания мочевыделительной системы.
21. Врач-фтизиатр – подозрение на туберкулез.
22. Врач-хирург – хирургические осложнения (инфекционные, геморрагические).
23. Врач-челюстно-лицевой хирург – инфекционно-воспалительные заболевания зубочелюстной системы.

Приложение 6
к клиническому протоколу
«Трансплантация гемопоэтических
стволовых клеток
(взрослое население)»

Миелоаблативные режимы кондиционирования (стандартные)

№ п/п	Режим (международная аббревиатура)	Лекарственный препарат/лучевая терапия	Форма выпуска	Суточная доза; разовая доза	Общая доза	Способ и кратность введения	Дни до ТГСК
1	Bu/Cy120	Бусульфан	таблетки 2 мг	4 мг/кг; 1 мг/кг	16 мг/кг	перорально через 6 часов	7, 6, 5, 4
		Циклофосфамид	порошок для инъекций 500 мг	60 мг/кг; 60 мг/кг	120 мг/кг	внутривенно за 1 час	3, 2
2	Bu/Cy200	Бусульфан	таблетки 2 мг	4 мг/кг; 1 мг/кг	16 мг/кг	перорально через 6 часов	9, 8, 7, 6
		Циклофосфамид	порошок для инъекций 500 мг	50 мг/кг; 50 мг/кг	200 мг/кг	внутривенно за 1 час	5, 4, 3, 2
3	Cy/TBI	Циклофосфамид	порошок для инъекций 500 мг	60 мг/кг; 60 мг/кг	120 мг/кг	внутривенно за 1 час	6, 5
		ТОТ	–	4–4,8 Гр _{ея} (далее – Гр); 2–2,4 Гр	12–14,4 Гр	2–2,4 Гр 2 раза в день	3, 2, 1
4	TBI/Vp	ТОТ	–	4–5 Гр; 2–2,5 Гр	12–13,2 Гр	2–2,5 Гр 2 раза в день	7, 6, 5, 4,
		Этопозид	раствор для инъекций 20 мг/мл 5 мл	60 мг/кг	60 мг/кг	внутривенно за 2 часа	3
5	Bu/Mel	Бусульфан	порошок для инъекций лиофилизированный 100 мг, 1000 мг	4 мг/кг; 1 мг/кг	16 мг/кг	перорально через 6 часов	5, 4, 3, 2
		Мелфалан	порошок для инъекций лиофилизированный, в комплекте с растворителем, 50 мг	140 мг/м ² ; 140 мг/м ²	140 мг/м ²	внутривенно за 1 час	1
6	AC/TBI	Цитарабин	порошок для инъекций 500 мг	200 мг/м ² ; 100 мг/м ²	800 мг/м ²	внутривенно за 2 часа	5, 4, 3, 2

						через 12 часов	
		TOT	–	4 Гр; 2 Гр	12 Гр	2 Гр 2 раза в день	9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1
7	Mel/TBI	Мелфалан	порошок для инъекций лиофилизированный, в комплекте с растворителем, 50 мг	110–140 мг/м ² ; 110–140 мг/м ²	110–140 мг/м ²	внутривенно за 1 час	3
		TOT	–	2 Гр; 2 Гр	10–14,85 Гр	1 Гр 2 раза в день	2, 1, 0
8	TBF	Флударабин	порошок для инъекций лиофилизированный 50 мг	50 мг/м ² ; 50 мг/м ²	150 мг/м ²	внутривенно за 30 минут	4, 3, 2
		Бусульфан	таблетки 2 мг	3,2 мг/кг; 0,8 мг/кг	9,6 мг/кг	перорально через 6 часов	4, 3, 2
		Тиотепа*	концентрат для приготовления раствора для инфузий 100 мг, 15 мг	5 мг/м ² ; 5 мг/м ²	10 мг/м ²	внутривенно за 3 часа	6, 5

* Назначается за счет собственных средств, средств юридических лиц и иных источников, не запрещенных законодательством, при наличии медицинских показаний (по жизненным показаниям, с учетом индивидуальной непереносимости) по решению врачебного консилиума, а при невозможности его проведения – лечащего врача или лица, его заменяющего, с оформлением записи в медицинских документах.

Приложение 7
к клиническому протоколу
«Трансплантация гемопоэтических
стволовых клеток
(взрослое население)»

Интенсифицированные миелоаблативные режимы кондиционирования

№ п/п	Режим (международная аббревиатура)	Лекарственный препарат/лучевая терапия	Форма выпуска	Суточная доза; разовая доза	Общая доза	Способ и кратность введения	Дни до ТГСК
1	Bu/Cy/Vp	Бусульфан	таблетки 2 мг	4 мг/кг; 1 мг/кг	16 мг/кг	перорально через 6 часов	8, 7, 6, 5
		Этопозид	раствор для инъекций 20 мг/мл 5 мл	30 мг/кг; 30 мг/кг	30 мг/кг	внутривенно за 2 часа	4
		Циклофосфамид	порошок для инъекций лиофилизированный 100 мг, 1000 мг	60 мг/кг; 60 мг/кг	120 мг/кг	внутривенно за 1 час	3, 2
2	Cy/Vp/TBI	Циклофосфамид	порошок для инъекций 500 мг	60 мг/кг; 60 мг/кг	120 мг/кг	внутривенно за 1 час	6, 5
		Этопозид	раствор для инъекций 20 мг/мл 5 мл	30–60 мг/кг; 30–60 мг/кг	30–60 мг/кг	внутривенно за 2 часа	4
		TOT	порошок для инъекций лиофилизированный 100 мг, 1000 мг	4–4,5 Гр; 2–2,25 Гр	12–13,75 Гр	2–2,25 Гр 2 раза в день	3, 2, 1
3	Bu/Cy/Mel	Бусульфан	таблетки 2 мг	4 мг/кг; 1 мг/кг	16 мг/кг	перорально через 6 часов	7, 6, 5, 4

		Циклофосфамид	порошок для инъекций 500 мг	60 мг/кг; 60 мг/кг	120 мг/кг	внутривенно за 1 час	3, 2
		Мелфалан	порошок для инъекций лиофилизированный, в комплекте с растворителем, 50 мг	140 мг/м ² ; 140 мг/м ²	140 мг/м ²	внутривенно за 1 час	1
4	Flu/Bu/TT	Флударабин	порошок для инъекций лиофилизированный 50 мг	50 мг/м ² ; 50 мг/м ²	150 мг/м ²	внутривенно за 30 минут	7, 6, 5
		Бусульфан	таблетки 2 мг	4 мг/кг; 1 мг/кг	8 мг/кг	перорально через 6 часов	5, 4
		Тиотепа*	концентрат для приготовления раствора для инфузий 100 мг, 15 мг	5 мг/м ² ; 5 мг/м ²	5 мг/м ²	внутривенно за 3 часа	3

* Назначается за счет собственных средств, средств юридических лиц и иных источников, не запрещенных законодательством, при наличии медицинских показаний (по жизненным показаниям, с учетом индивидуальной непереносимости) по решению врачебного консилиума, а при невозможности его проведения – лечащего врача или лица, его заменяющего, с оформлением записи в медицинских документах.

Приложение 8
к клиническому протоколу
«Трансплантация гемопоэтических
стволовых клеток
(взрослое население)»

Режимы со сниженной интенсивностью кондиционирования

№ п/п	Режим (международная аббревиатура)	Лекарственное средство/лучевая терапия	Форма выпуска	Суточная доза; разовая доза	Общая доза	Способ и кратность введения	Дни до ТГСК
1	TBI/Flu	Флударабин	порошок для инъекций лиофилизированный 50 мг	30 мг/м ² ; 30 мг/м ²	90 мг/м ²	внутривенно за 30 минут	4, 3, 2
		ТОТ	–	2 Гр; 2 Гр	2 Гр	2 Гр 1 раз в день	0
2	Flu/Bu/ATG*	Флударабин	порошок для инъекций лиофилизированный 50 мг	30 мг/м ² ; 30 мг/м ²	180 мг/м ²	внутривенно за 30 минут	4, 3, 2
		Бусульфан	таблетки 2 мг	4 мг/кг; 1 мг/кг	8 мг/кг	перорально через 6 часов	6, 5
		АТГ*	концентрат для инфузий 20 мг/мл 5 мл; порошок для инфузий 25 мг	10 мг/кг; 10 мг/кг	40 мг/кг	внутривенно за 8–10 часов	4, 3, 2, 1
3	Flu/Treo/T	Флударабин	порошок для инъекций лиофилизированный 50 мг	30 мг/м ² ; 30 мг/м ²	150 мг/м ²	внутривенно за 30 минут	7, 6, 5, 4, 3
		Треосульфан	порошок для приготовления раствора для инфузий 1 г	14 г/м ² ; 14 г/м ²	42 г/м ²	внутривенно за 3 часа	6, 5, 4

		Тиотепа**	концентрат для приготовления раствора для инфузий 100 мг, 15 мг	10 мг/м ² ; 5 мг/м ²	10 мг/м ²	внутривенно за 3 часа через 12 часов	2
4	Flu/Treo	Флударабин	порошок для инъекций лиофилизированный 50 мг	30 мг/м ² ; 30 мг/м ²	150 мг/м ²	внутривенно за 30 минут	6, 5, 4, 3, 2
		Треосульфат	порошок для приготовления раствора для инфузий 1 г	14 г/м ² ; 14 г/м ²	42 г/м ²	внутривенно за 3 часа	6, 5, 4
5	Flu/Treo/Mel	Флударабин	порошок для инъекций лиофилизированный 50 мг	30 мг/м ² ; 30 мг/м ²	150 мг/м ²	внутривенно за 30 минут	7, 6, 5, 4, 3
		Треосульфат	порошок для приготовления раствора для инфузий 1 г	14 г/м ² ; 14 г/м ²	42 г/м ²	внутривенно за 3 часа	7, 6, 5
		Мелфалан	порошок для инъекций лиофилизированный, в комплекте с растворителем, 50 мг	140 мг/м ² ; 140 мг/м ²	140 мг/м ²	внутривенно за 1 час	2
6	Treo/Cy	Треосульфат	порошок для приготовления раствора для инфузий 1 г	14 г/м ² ; 14 г/м ²	42 г/м ²	внутривенно за 3 часа	6, 5, 4
		Циклофосфамид	порошок для инъекций 500 мг	60 мг/кг; 60 мг/кг	120 мг/кг	внутривенно за 1 час	3, 2
7	Flu/Mel	Флударабин	порошок для инъекций лиофилизированный 50 мг	30 мг/м ² ; 30 мг/м ²	150 мг/м ²	внутривенно за 30 минут	7, 6, 5, 4, 3
		Мелфалан	порошок для инъекций лиофилизированный, в комплекте с растворителем, 50 мг	100 мг/м ² ; 100 мг/м ²	200 мг/м ²	внутривенно за 1 час	3, 2

* АТГ – доза зависит от производителя (бренда) АТГ.

** Назначается за счет собственных средств, средств юридических лиц и иных источников, не запрещенных законодательством, при наличии медицинских показаний (по жизненным показаниям, с учетом индивидуальной непереносимости) по решению врачебного консилиума, а при невозможности его проведения – лечащего врача или лица, его заменяющего, с оформлением записи в медицинских документах.

Приложение 9
к клиническому протоколу
«Трансплантация гемопоэтических
стволовых клеток
(взрослое население)»

Режимы кондиционирования при апластической анемии и анемии Фанкони

№ п/п	Режим (международная аббревиатура)	Лекарственное средство	Форма выпуска	Суточная доза; разовая доза	Общая доза	Способ и кратность введения	Дни до ТГСК
1	Су	Циклофосфамид	порошок для инъекций 500 мг	50 мг/кг; 50 мг/кг	200 мг/кг	внутривенно за 1 час	5, 4, 3, 2

2	Cy/ATG	Циклофосфамид	порошок для инъекций 500 мг	50 мг/кг; 50 мг/кг	200 мг/кг	внутривенно за 1 час	5, 4, 3, 2
		АТГ*	концентрат для инфузий 20 мг/мл 5 мл; порошок для инфузий 25 мг	30 мг/кг; 30 мг/кг	90 мг/кг	внутривенно за 8–10 часов	5, 4, 3
3	Cy/Fluda/ATG* (1)	Циклофосфамид	порошок для инъекций 500 мг	60 мг/кг; 60 мг/кг	120 мг/кг	внутривенно за 1 час	7, 6
		Флударабин	порошок для инъекций лиофилизированный 50 мг	25 мг/м ² ; 25 мг/м ²	120 мг/м ²	внутривенно за 30 минут	5, 4, 3, 2
		АТГ*	концентрат для инфузий 20 мг/мл 5 мл; порошок для инфузий 25 мг	30 мг/кг; 30 мг/кг	90 мг/кг	внутривенно за 8–10 часов	4, 3, 2
4	Cy/Fluda/ATG* (2)	циклофосфамид	порошок для инъекций 500 мг	25 мг/кг; 25 мг/кг	100 мг/кг	внутривенно за 1 час	5, 4, 3, 2
		Флударабин	порошок для инъекций лиофилизированный 50 мг	25 мг/кг; 25 мг/кг	100 мг/м ²	внутривенно за 30 минут	5, 4, 3, 2
		АТГ лошадиный*	концентрат для инфузий 20 мг/мл 5 мл; порошок для инфузий 25 мг	25 мг/кг; 25 мг/кг	100 мг/м ²	внутривенно за 8–10 часов	4, 3, 2, 1
5	Fluda/Bu/Cy/ATG*	Флударабин	порошок для инъекций лиофилизированный 50 мг	25 мг/м ² ; 25 мг/м ²	100 мг/м ²	внутривенно за 30 минут	5, 4, 3, 2
		Бусульфан	таблетки 2 мг	1,5 мг/кг; 0,375 мг/кг	6 мг/кг	перорально через 6 часов	9, 8, 7, 6
		Циклофосфамид	порошок для инъекций 500 мг	10 мг/кг; 10 мг/кг	40 мг/кг	внутривенно за 1 час	5, 4, 3, 2
		АТГ*	концентрат для инфузий 20 мг/мл 5 мл; порошок для инфузий 25 мг	1,5 мг/кг; 1,5 мг/кг	6 мг/кг	внутривенно за 8–10 часов	4, 3, 2, 1

* АТГ – доза зависит от производителя (бренда) АТГ.

Приложение 10
к клиническому протоколу
«Трансплантация гемопоэтических
стволовых клеток
(взрослое население)»

Режимы кондиционирования при солидных опухолях и хроническом лимфолейкозе

№ п/п	Режим (международная аббревиатура)	Лекарственное средство	Форма выпуска и доза	Суточная доза; разовая доза	Общая доза	Способ и кратность введения	Дни до ТГСК
1	BEAM	Кармустин	порошок для инъекций лиофилизированный,	300 мг/м ² ; 300 мг/м ²	300 мг/м ²	внутривенно за 2 часа	6

			в комплексе с растворителем, 100 мг				
		Этопозид	раствор для инъекций 20 мг/мл 5 мл	150–200 мг/кг; 150–200 мг/кг	400–800 мг/кг	внутривенно за 2 часа	5, 4, 3, 2
		Цитозин арабинозид	порошок для инъекций лиофилизированный 100 мг, 1000 мг	200–400 мг/м ² ; 200–400 мг/м ²	800–1600 мг/м ²	внутривенно за 2 часа	5, 4, 3, 2
		Мелфалан	порошок для инъекций лиофилизированный, в комплексе с растворителем, 50 мг	140 мг/м ² ; 140 мг/м ²	140 мг/м ²	внутривенно за 1 час	1
2	LEAM	Ломустин	капсулы 40 мг	200 мг/м ² ; 200 мг/м ²	200 мг/м ²	перорально	6
		Этопозид	раствор для инъекций 20 мг/мл 5 мл	150–200 мг/кг; 150–200 мг/кг	400–800 мг/кг	внутривенно за 2 часа	5, 4, 3, 2
		Цитозин арабинозид	порошок для инъекций лиофилизированный 100 мг, 1000 мг	200–400 мг/м ² ; 200–400 мг/м ²	800–1600 мг/м ²	внутривенно за 2 часа	5, 4, 3, 2
		Мелфалан	порошок для инъекций лиофилизированный, в комплексе с растворителем, 50 мг	140 мг/м ² ; 140 мг/м ²	140 мг/м ²	внутривенно за 1 час	1
3	BEAC	Кармустин	порошок для инъекций лиофилизированный, в комплексе с растворителем, 100 мг	300 мг/м ² ; 300 мг/м ²	300 мг/м ²	внутривенно за 2 часа	6
		Этопозид	раствор для инъекций 20 мг/мл 5 мл	150–200 мг/кг; 150–200 мг/кг	400–800 мг/кг	внутривенно за 2 часа	5, 4, 3, 2
		Цитозин арабинозид	порошок для инъекций лиофилизированный 100 мг, 1000 мг	200–400 мг/м ² ; 200–400 мг/м ²	800–1600 мг/м ²	внутривенно за 2 часа	5, 4, 3, 2
		Циклофосфамид	порошок для инъекций 500 мг	60 мг/кг; 60 мг/кг	120 мг/кг	внутривенно за 1 час	3, 2
4	BeEAM	Бендамустин	порошок для инфузий 25 мг; порошок для инфузий 100 мг	200 мг/м ² ; 200 мг/м ²	400 мг/м ²	внутривенно за 1 час	7, 6
		Этопозид	раствор для инъекций 20 мг/мл 5 мл	150–200 мг/кг; 150–200 мг/кг	400–800 мг/кг	внутривенно за 2 часа	5, 4, 3, 2
		Цитозин арабинозид	порошок для инъекций лиофилизированный 100 мг, 1000 мг	200–400 мг/м ² ; 200–400 мг/м ²	800–1600 мг/м ²	внутривенно за 2 часа	5, 4, 3, 2
		Мелфалан	порошок для инъекций лиофилизированный, в комплексе с растворителем, 50 мг	140 мг/м ² ; 140 мг/м ²	140 мг/м ²	внутривенно за 1 час	1
5	CBV	Кармустин	порошок для инъекций	100–200 мг/м ² ; 100–200 мг/м ²	300–600 мг/м ²	внутривенно за 2 часа	8, 7, 6

			лиофилизированный, в комплекте с растворителем, 100 мг				
		Этопозид	раствор для инъекций 20 мг/мл 5 мл	250–800 мг/кг; 250–800 мг/кг	750– 2400 мг/кг	внутривенно за 2 часа	8, 7, 6
		Циклофосфамид	порошок для инъекций лиофилизированный 100 мг, 1000 мг	1,2–1,8 м ² ; 1,2–1,8 м ²	4,8–7,2 м ²	внутривенно за 1 час	5, 4, 3, 2

Приложение 11
к клиническому протоколу
«Трансплантация гемопоэтических
стволовых клеток
(взрослое население)»

Алгоритм выбора трансфузионной среды при несовместимости в системе АВ0

№ п/п	Несовместимость пары «донор-реципиент» в системе АВ0	Группа крови реципиента	Группа крови донор	Эритроциты	Тромбоциты и плазма
1	Большая	0	А	0	А, АВ
		0	В	0	В, АВ
		0	АВ	0	АВ
		А	АВ	А, 0	АВ
		В	АВ	В, 0	АВ
2	Малая	А	0	0	А, АВ
		В	0	0	В, АВ
		АВ	0	0	АВ
		АВ	А	А, 0	АВ
		АВ	В	В, 0	АВ
3	Большая с малой	А	В	0	АВ
		В	А	0	АВ

Приложение 12
к клиническому протоколу
«Трансплантация гемопоэтических
стволовых клеток
(взрослое население)»

Классификация острой и хронической РТПХ

№ п/п	Категории РТПХ	Манифестация симптомов – срок после ТГСК	Наличие признаков острой РТПХ	Наличие признаков хронической РТПХ
1	Классическая острая РТПХ	<100 дней или менее	Да	Нет
2	Персистирующая, возобновляющаяся либо поздняя острая РТПХ	>100 дней	Да	Нет
3	Хроническая РТПХ	Нет временных ограничений	Нет	Да
4	Синдром перекреста острой и хронической РТПХ	Нет временных ограничений	Да	Да

Приложение 13
к клиническому протоколу
«Трансплантация гемопоэтических
стволовых клеток
(взрослое население)»

Система органного стадирования острой РТПХ

№ п/п	Стадия	Пораженный орган		
		Кожа	Печень (билирубин)	ЖКТ
1	+	Макуло-папулезная сыпь <25 % поверхности тела	34–50 ммоль/л	Диарея >500 мл
2	++	Макуло-папулезная сыпь 25–50 % поверхности тела	51–102 ммоль/л	Диарея >1000 мл
3	+++	Генерализованная эритродермия	103–255 ммоль/л	Диарея >1500 мл
4	++++	Генерализованная эритродермия с буллезными образованиями и десквамацией эпителия	>255 ммоль/л	Сильная боль в животе с или без непроходимости

Приложение 14

к клиническому протоколу
«Трансплантация гемопоэтических
стволовых клеток
(взрослое население)»

Клиническая классификация стадий острой РТПХ

№ п/п	Стадия РТПХ	Степень поражения		
		Кожа	Печень	Желудочно-кишечный тракт
1	I – легкая	1–2	0	0
2	II – умеренная	1–3	1	1
3	III – тяжелая	2–3	2–3	2–3
4	IV – угрожающая жизни	2–4	2–4	2–4

Приложение 15

к клиническому протоколу
«Трансплантация гемопоэтических
стволовых клеток
(взрослое население)»

Режимы дозирования антимикробных лекарственных препаратов

№ п/п	Международное непатентованное наименование лекарственного препарата	Форма выпуска и доза	Режим дозирования
1	Меропенем	порошок для приготовления раствора для внутривенного введения 500 и 1000 мг	по 2,0 г каждые 8 часов в 100 мл изотонического раствора натрия хлорида внутривенно капельно в виде продленных 3-х часовых инфузий
2	Имипенем/ Циластатин	порошок для приготовления раствора для инфузий 500 мг/500 мг	по 1,0 г (по имипенему) каждые 6–8 часов в 100 мл изотонического раствора натрия хлорида внутривенно капельно в виде продленных 3-х часовых инфузий
3	Дорипенем	порошок для инфузий 500 мг	по 0,5–1,0 г каждые 8 часов внутривенно капельно в виде продленных 4-часовых инфузий
4	Колистин	порошок для инъекций и ингаляций 2 млн МЕ	расчет загрузочной дозы (далее – ЗД): ЗД (млн. МЕ) = масса тела (кг)/7,5; максимальная ЗД – до 12 млн. МЕ; через 24 часа – поддерживающая доза (далее – ПД) в 2–3 введения в сутки; ПД (млн МЕ) = (клиренс креатинина (мл/мин)/10) + 2
5	Пиперациллин/ тазобактам	порошок для инъекций внутривенных лиофилизированный 4000 мг/500 мг	по 4,5 г (0,5 по тазобактаму) каждые 8 часов внутривенно капельно в виде продленных 4-х часовых инфузий

6	Цефоперазон/ сульбактам	порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 1,0 г/1,0 г	по 4,0 г (2,0/2,0) каждые 12 часов внутривенно капельно в течение 60 минут
7	Цефтазидим	порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 1,0 г и 2,0 г	ЗД 2,0 г, затем непрерывная внутривенная инфузия 6,0 г в течение 24 часов
8	Цефепим	порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 500 мг и 1000 мг	по 2,0 г каждые 8 часов внутривенно капельно в виде продленных 3-х часовых инфузий
9	Моксифлоксацин	раствор для инфузий 400 мг/250 мл	по 400 мг каждые 24 часа внутривенно капельно в течение 60 минут
10	Амикацин	раствор для внутривенного и внутримышечного введения 250 мг/мл, 2 мл, 4 мл	20 мг/кг/сутки каждые 24 часа внутривенно капельно в течение 60 минут
11	Гентамицин	раствор для внутривенного и внутримышечного введения 40 мг/мл, 2 мл	7 мг/кг/сут. каждые 24 часа внутривенно капельно в течение 60 минут
12	Клиндамицин	раствор для инъекций 150 мг/мл, 2 мл	0,9 г каждые 8 часов внутривенно капельно
13	Ванкомицин	порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инфузий 500 мг и 1000 мг	по 1,0 г через каждые 12 часов внутривенно капельно в течение 60 минут
14	Линезолид	раствор для инфузий 2 мг/мл, 100 мл, 200 мл и 300 мл	по 600 мг каждые 12 часов внутривенно капельно в течение 60–120 минут
15	Тейкопланин	порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 200 мг и 400 мг	по 400 мг каждые 12 часов внутривенно капельно в течение 30 минут – первые 3 дня, затем по 400 мг внутривенно капельно каждые 24 часа
16	Даптомицин	порошок для инфузий леофилизированный 500 мг	по 6 мг/кг/сутки в одно введение внутривенно капельно в течение 30 минут
17	Тигециклин	лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 50 мг	ЗД 100 мг внутривенно, затем по 50 мг каждые 12 часов внутривенно капельно в течение 30–60 минут

УТВЕРЖДЕНО

Постановление
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
13.02.2023 № 31

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ

«Трансплантация донорских тканей при заболеваниях и повреждениях органа зрения (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 донорских тканей пациентам (взрослое и детское население) с болезнями и повреждениями органа зрения.

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

3. Для целей настоящего клинического протокола используются основные термины и их определения в значениях, установленных Законом Республики Беларусь «О здравоохранении», Законом Республики Беларусь от 4 марта 1997 г. № 28-З «О трансплантации органов и тканей человека», Законом Республики Беларусь от 19 ноября 1993 г. № 2570-XII «О правах ребенка», а также следующие термины и их определения:

трансплантация донорской амниотической мембраны (далее – АМ) – вид трансплантации, заключающийся в фиксации донорской АМ в зонах дефектов глазной поверхности, при заболеваниях и повреждениях века, при выполнении антиглаукомных хирургических вмешательств, при заболеваниях и повреждениях сетчатки;

трансплантация донорской склеры – вид трансплантации, заключающийся в использовании сегмента донорской склеры в зонах дефектов фиброзных оболочек глазного яблока;

трансплантация донорской твердой мозговой оболочки (далее – ТМО) – вид трансплантации, заключающийся в использовании лоскута ТМО при реконструктивной хирургии на веках;

трансплантация донорской широкой фасции бедра – вид трансплантации, заключающийся в использовании лоскута донорской фасции бедра при реконструктивной хирургии на веках;

трансплантация (пересадка) роговицы – вид кератопластики, заключающийся в перемещении роговицы (либо ее части) с последующим приживлением в пределах одного организма, либо от одного организма другому;

трансплантация подкожной жировой клетчатки ягодичной области и подкожной жировой клетчатки с апоневрозом подошвы с формированием опорно-двигательной культи (далее – ОДК) – вид трансплантации, заключающийся в трансплантации подкожной жировой клетчатки ягодичной области или подкожной жировой клетчатки с апоневрозом подошвы с целью формирования ОДК при энуклеации или эвисцерации.

4. Подготовка к трансплантации донорских тканей, выполнение хирургического вмешательства, последующие обследование и лечение в раннем и позднем послеоперационном периоде и в амбулаторных условиях (по вопросам, касающимся патологии трансплантата и связанных с ним осложнений) осуществляется в организациях здравоохранения областного и республиканского уровней врачами-офтальмологами, владеющими навыками трансплантации донорских тканей при заболеваниях и повреждениях органа зрения.

5. При выполнении кератопластики и реконструктивных хирургических вмешательств на конъюнктиве, склере, придаточном аппарате глаза и структурах орбиты используются собственные ткани пациента (аутологичные) и донорские ткани (аллоткани): роговица, конъюнктива, склера, слизистая оболочка ротовой полости, АМ, ТМО, широкая фасция бедра, подкожная жировая клетчатка ягодичной области и подкожная жировая клетчатка с апоневрозом подошвы.

6. В зависимости от цели выделяются оптическая, лечебная и тектоническая кератопластика.

Целью оптической кератопластики является восстановление (или улучшение) прозрачности роговицы и повышение остроты зрения.

Лечебная кератопластика выполняется для устранения очага инфекции и (или) дефекта ткани роговицы при неэффективности консервативного лечения.

Тектоническая кератопластика направлена на восстановление толщины и анатомии фиброзных оболочек органа зрения.

Кератопластика с органосохраняющей целью может быть выполнена с использованием конъюнктивы, склеры, слизистой оболочки ротовой полости, АМ, ТМО в качестве возможного этапа перед трансплантацией или как основное хирургическое вмешательство.

В зависимости от слоев роговицы, которые подлежат замещению в процессе кератопластики, выделяется сквозная (полная замена всех слоев роговицы), передняя послойная (замещение передних слоев роговицы) и задняя послойная (замещение задних слоев роговицы) кератопластика.

ГЛАВА 2

МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ДОНОРСКИХ ТКАНЕЙ ПРИ КЕРАТОПЛАСТИКЕ И РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ НА КОНЪЮНКТИВЕ, СКЛЕРЕ, ПРИДАТОЧНОМ АППАРАТЕ ГЛАЗА И СТРУКТУРАХ ОРБИТЫ

7. Медицинскими показаниями к оптической кератопластике (пересадка роговицы) являются:

оптическая передняя послойная кератопластика: поверхностные бельма, локализующиеся в передних 2/3 стромы роговицы и возникшие в результате ранений, воспалительных заболеваний и дистрофических изменений роговицы;

оптическая задняя послойная кератопластика: локализация патологического очага в задних слоях стромы роговицы при сохранении ее прозрачности в поверхностных и средних слоях;

оптическая сквозная кератопластика: при бельмах и заболеваниях роговицы, характеризующихся поражением всей ее толщины (вследствие стромальных кератитов, первичных и вторичных дистрофий роговицы, после тяжелых контузий и ранений, ожогов, эктазий роговицы).

Оптическая кератопластика (пересадка роговицы) не показана при:
необратимо утраченных функциях сетчатки и зрительного нерва;
грубой патологии стекловидного тела и сетчатки;
грубых постожоговых васкуляризованных бельмах роговицы 5-й категории;
помутнениях роговичного трансплантата после трех ранее проведенных пересадок роговицы;

некомпенсированной и (или) терминальной глаукоме;

наличии симблефарона, трихиаза, лагофтальма.

8. Медицинским показанием к лечебной кератопластике является необходимость в: устранении воспалительного очага в роговице при неэффективности консервативной терапии;

стимулировании регенераторных возможностей роговицы;

устранении дефекта ткани роговицы и улучшения ее рельефа.

9. Медицинскими показаниями к лечебной передней послойной кератопластике (пересадке роговицы) являются:

тяжелые и особо тяжелые ожоги глаз;

угроза расплавления, образования десцеметоцеле или перфорации роговицы на фоне воспалительных заболеваний и нейротрофических нарушений при поражении более 2/3 поверхности и (или) более 1/2 толщины роговицы;

наличие перфорации роговицы размером до 2 мм;

травмы роговицы, сопровождающиеся наличием неадаптируемого глубокого дефекта ткани роговицы;

истончение роговицы на фоне дистрофии;

необходимость в замещении дефекта ткани после удаления новообразований лимба, роговицы и склеры (болезнь Боуэна, дермоид, папиллома).

10. Медицинскими показаниями к лечебной тектонической сквозной кератопластике (пересадке роговицы) являются:

наличие десцеметоцеле, сквозного дефекта роговицы размером более 3,5 мм (ранение, язва роговицы);

расплавление более 2/3 толщины роговицы на фоне ожога;

инфекционно-воспалительный процесс;

глубокие, часто рецидивирующие герпетические и туберкулезные кератиты, сопровождающиеся истончением ткани роговицы;

внутрироговичный абсцесс или кератомалиция;

осложненный острый кератоконус;

угроза перфорации роговицы;

дистрофия роговицы;

удаление доброкачественных новообразований роговицы, лимба, склеры.

11. Медицинскими показаниями к лечебной кератопластике АМ (трансплантации АМ) являются:

персистирующие эпителиальные дефекты роговицы;

дистрофии роговицы;

язвы роговицы;

десцеметоцеле и перфорации роговицы;

линейный размер дефекта до 2,5–3 мм;
неадаптируемые ранения роговицы (звездчатой формы, проникающие ранения с дефектом или размождением тканей роговицы);
язвы склеры;
ожоги глаз.

При перфорации роговицы лечебная кератопластика АМ может выполняться по экстренным медицинским показаниям с органосохранной целью и в случаях дефектов более 3 мм при отсутствии донорской роговицы.

Медицинскими противопоказаниями к лечебной кератопластике АМ (трансплантация АМ) являются:

сквозные дефекты роговицы более 5 мм в диаметре;
выпадение внутренних оболочек глаза с потерей более 1/2 объема стекловидного тела;
развитие эндофтальмита и панфтальмита.

12. Медицинскими показаниями к использованию аллотрансплантата и аутоотрансплантата при реконструктивных хирургических вмешательствах на конъюнктиве являются:

размеры дефекта конъюнктивы более 2/3 объема конъюнктивального свода для пластики дефекта – при пластике аутологичной слизистой оболочкой ротовой полости и (или) донорской конъюнктивой;

устранение дефектов конъюнктивы при размерах дефекта до 1/2 объема конъюнктивального свода – при трансплантации АМ.

13. Медицинскими показаниями к склеропластике являются:

дефект склеры, образовавшийся в результате ее ранения, ожога, распада или иссечения во время хирургического вмешательства;

эктазированный рубец склеры;

стафилома склеры.

14. Медицинскими противопоказаниями к склеропластике являются:

тяжелые соматические заболевания;

новообразования в глазном яблоке и за глазом, рост которых может быть стимулирован склеропластикой.

15. Медицинским показанием к трансплантации АМ является предотвращение рубцевания в области вновь сформированных путей оттока внутриглазной жидкости во время проведения антиглаукомных хирургических вмешательств при:

оперированной первичной открытоугольной и закрытоугольной глаукоме;

псевдоэксфолиативной глаукоме с наличием двух и более факторов риска (возраст <50 лет, далеко зашедшая стадия, внутриглазное давление 33 мм. рт. ст. и более, длительный прием гипотензивных лекарственных препаратов (бета-блокаторы, пилокарпин); два и более лекарственных препарата в дооперационном периоде; генетически обусловленная высокая пигментация кожи; аргон-лазерная трабекулопластика в анамнезе);

первичной открытоугольной и закрытоугольной глаукоме с наличием трех и более факторов риска;

юношеской глаукоме;

вторичных глаукомах;

длительном приеме гипотензивных лекарственных препаратов;

хроническом конъюнктивальном воспалении, в том числе медикаментозном конъюнктивите;

предшествующей комбинированной хирургии глаукомы и катаракты;

предшествующей хирургии с вовлечением конъюнктивы;

сочетании множественных факторов риска послеоперационного рубцевания.

16. Медицинскими показаниями к пластике дефекта тканей фильтрационной подушечки аутологичной конъюнктивой или донорской АМ являются:

дефект конъюнктивы фильтрационной подушечки с наружной фильтрацией внутриглазной жидкости;

дефект конъюнктивы, препятствующий герметизации зоны вмешательства при ревизии фильтрационной подушечки.

17. Медицинским показанием к пластике дефекта тканей фильтрационной подушечки склерой и роговицей является наличие сквозного дефекта склеры и (или) роговицы в области фильтрационной подушечки, вызывающего наружную фильтрацию внутриглазной жидкости, уменьшение глубины передней камеры и (или) обнажение сосудистой оболочки.

18. Медицинским показанием к пластике донорской АМ при ревизии фильтрационной подушечки является субконъюнктивальный и эписклеральный фиброз в области фильтрационной подушечки.

19. Медицинским показанием к пластике донорской склерой, роговицей, перикардом, широкой фасцией бедра, ТМО в сочетании с донорской АМ или аутологичной конъюнктивой или слизистой оболочкой ротовой полости являются дефекты конъюнктивы и фиброзной оболочки глаза, вызванные наличием дренажей и дренажных устройств.

20. Медицинскими показаниями к пластике аутологичной конъюнктивой или слизистой оболочкой ротовой полости или донорской АМ и (или) донорской склерой или донорской роговицей являются:

истончение склеры, выявленное при ревизии экстрасклеральной конструкции у пациентов после экстрасклерального хирургического вмешательства при отслойке сетчатки;

истончение склеры, выявленное при ревизии склеры после витреоретинального хирургического вмешательства;

сквозной дефект склеры, выявленный при ревизии экстрасклеральной конструкции у пациентов после экстрасклерального хирургического вмешательства на сетчатке;

дефекты конъюнктивы, вызванные прорезыванием экстрасклеральной конструкции.

21. Медицинскими показаниями к формированию ОДК для глазного протеза при эвисцерации глазного яблока являются:

абсолютная терминальная болящая глаукома;

субатрофия глазного яблока различной этиологии;

угроза симпатической офтальмии на парном глазу;

рецидивирующий гемофтальм с исходом в пролиферативную витреоретинопатию, тракционную отслойку сетчатки с субатрофией глазного яблока;

последствия тяжелой травмы глазного яблока с выраженными анатомо-морфологическими изменениями структур слепого глаза;

медицинскими противопоказаниями к формированию ОДК для глазного протеза при эвисцерации глазного яблока являются:

злокачественные новообразования глаза и его придаточного аппарата;

острые и хронические системные заболевания в стадии декомпенсации;

общие медицинские противопоказания к хирургическому вмешательству.

22. Медицинскими показаниями к формированию ОДК для глазного протеза при энуклеации глазного яблока являются:

субатрофия и атрофия глазного яблока различной этиологии тяжелой степени тяжести при невозможности сохранить склеру;

злокачественные внутриглазные новообразования без прорастания оболочек глаза.

23. Медицинскими противопоказаниями к формированию ОДК для глазного протеза при энуклеации глазного яблока являются:

острые и хронические системные заболевания в стадии декомпенсации;

общие медицинские противопоказания к хирургическому вмешательству.

ГЛАВА 3

ПРЕДОПЕРАЦИОННОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ И ПОДГОТОВКА ПАЦИЕНТА К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ВМЕШАТЕЛЬСТВУ

24. Предоперационное обследование плановых пациентов включает:

24.1. общее офтальмологическое обследование пациентов для хирургических вмешательств на роговице:

обязательные исследования: визометрия; тонометрия; периметрия; биомикроскопия; офтальмоскопия; эхоскопия и эхобиометрия; оптическая и когерентная томография переднего отрезка глаза; кератометрия; кератотопография; пахиметрия;

дополнительные исследования (по медицинским показаниям): ультразвуковая биомикроскопия; электроретинография; исследование проходимости слезных канальцев; вирусологическое исследование отделяемого конъюнктивальной полости и соскоба роговицы из области язвы на наличие возбудителей или антигенов возбудителей аденовирусной и герпесвирусной инфекции; лабораторные исследования на наличие возбудителей или антигенов возбудителей хламидийной инфекции; иммунологические исследования: определение концентрации иммуноглобулинов классов А, М, G; определение количества субпопуляций Т- и В-лимфоцитов;

24.2. клинико-лабораторные исследования:

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

биохимический анализ крови: общий белок, общий билирубин, С-реактивный белок, натрий, калий, хлор, кальций, глюкоза, холестерин, мочевины, креатинин; исследование показателей гемостаза (определение протромбинового времени с расчетом международного нормализованного отношения, определение активированного частичного тромбопластинового времени, определение тромбинового времени, определение концентрации фибриногена, D-димеров);

исследования для диагностики сифилитической инфекции;

24.3. функционально-инструментальные исследования:

электрокардиограмма;

рентгенография придаточных пазух носа;

24.4. консультации врачей-специалистов по профилю сопутствующей патологии:

врача-терапевта, врача-педиатра;

врача-стоматолога-терапевта, врача-стоматолога детского;

врача-оториноларинголога;

врача-акушера-гинеколога (для женщин);

врача-анестезиолога-реаниматолога, врача-анестезиолога-реаниматолога детского (накануне и в день хирургического вмешательства);

врача-эндокринолога, врача-детского эндокринолога (по медицинским показаниям);

врача-ревматолога (по медицинским показаниям).

25. При наличии у пациента язв, травм и абсцессов роговицы перед лечебной кератопластикой выполняется бактериологическое исследование отделяемого конъюнктивальной полости, соскоба роговицы из области язвы, а также влаги передней камеры на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы.

26. При наличии у пациента с помутнением роговицы сопутствующей офтальмологической патологии, требующей хирургического вмешательства (симблефарон, патология слезоотводящей системы, нарушение положения век, глаукома и иные), хирургическое вмешательство выполняется не менее чем за три месяца до планируемой оптической кератопластики.

27. При наличии у пациента васкуляризованного бельма роговицы, болезни трансплантата не более чем за три месяца до оптической кератопластики показано предоперационное лечение в амбулаторных условиях, включающее:

окклюзию крупных сосудов, растающих в роговицу;

проведение курса H1-гистаминоблокаторов II поколения: лоратадин, таблетки 10 мг 1 раз в сутки внутрь 5–7 дней и (или) иммунодепрессивной терапии: дексаметазон, раствор 1 мг/мл (капли глазные) по 2 капли 3–5 раз в сутки и (или) преднизолон, таблетки 5 мг, внутрь (режим дозирования по медицинским показаниям, в зависимости от основной и сопутствующей патологии).

28. При наличии у пациента перфораций роговицы:

перед экстренной лечебной кератопластикой (АМ, донорской роговицей) проводится предоперационное обследование: общеклинические исследования; консультация врача-терапевта, врача-педиатра; общее офтальмологическое обследование;

дополнительно (по медицинским показаниям): забор материала для бактериологического исследования; оптическая когерентная томография переднего отрезка глаза для определения взаимоотношения структур глаза в переднем отделе.

29. При наличии у пациента гнойных язв роговицы:

перед выполнением хирургического вмешательства осуществляется местное и системное введение антибактериальных лекарственных препаратов широкого спектра действия с учетом ранее проведенного лечения и результатов бактериологического исследования (тобрамицин, раствор (капли глазные) 3 мг/мл 1–2 капли 5 раз в сутки или цiproфлоксацин, раствор 3 мг/мл 1–2 капли 5 раз в сутки или офлоксацин, раствор (капли глазные) 3 мг/мл 1–2 капли 4 раза в сутки или моксифлоксацин, раствор (глазные капли) 5 мг/мл 1 капля 3 раза в сутки; системное введение антибактериальных лекарственных препаратов групп аминогликозидов, фторхинолонов, гликопептидов);

дополнительно (по медицинским показаниям): снижение внутриглазного давления (тимолол, раствор 5 мг/мл (капли глазные) по 2 капли 2 раза в сутки).

30. При наличии у пациента травматических дефектов конъюнктивы, ожогов глаз, инфицированных дефектов конъюнктивы другого происхождения перед выполнением экстренных хирургических вмешательств с использованием трансплантатов АМ проводится предоперационное лечение – местное и системное применение антибактериальных лекарственных препаратов широкого спектра действия (тобрамицин, раствор (капли глазные) 3 мг/мл 1–2 капли 5 раз в сутки или цiproфлоксацин, раствор 3 мг/мл 1–2 капли 5 раз в сутки или офлоксацин, раствор (капли глазные) 3 мг/мл 1–2 капли 4 раза в сутки или моксифлоксацин, раствор (глазные капли) 5 мг/мл 1 капле 3 раза в сутки).

31. При наличии у пациента симблефарона перед выполнением плановых реконструктивных хирургических вмешательств проводится предоперационная подготовка: бактериологическое исследование отделяемого конъюнктивальной полости на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы с последующим проведением санации конъюнктивальной полости (хлорамфеникол, раствор (капли глазные) 2,5 мг/мл 1–2 капли 5 раз в сутки, тобрамицин, раствор (капли глазные) 3 мг/мл 1–2 капли 5 раз в сутки или цiproфлоксацин, раствор 3 мг/мл 1–2 капли 5 раз в сутки или офлоксацин, раствор (капли глазные) 3 мг/мл 1–2 капли 4 раза в сутки или моксифлоксацин, раствор (глазные капли) 5 мг/мл 1 капле 3 раза в сутки); иммунодепрессивная терапия (дексаметазон, раствор (капли глазные) 1 мг/мл по 2 капли 3 раза в сутки и (или) преднизолон, таблетки 5 мг внутрь (режим дозирования по медицинским показаниям, в зависимости от основной и сопутствующей патологии)).

32. При наличии у пациента глаукомы перед антиглаукомными хирургическими вмешательствами и реконструктивными хирургическими вмешательствами проводится предоперационная подготовка:

- визометрия;
- тонометрия;
- периметрия;
- офтальмоскопия;
- биомикроскопия;
- гониоскопия, эхобиометрия, эхоскопия;

оптическая когерентная томография переднего отрезка глаза (по медицинским показаниям);

ультразвуковая биомикроскопия (по медицинским показаниям);

исследование проходимости слезных путей (по медицинским показаниям).

Перед хирургическим вмешательством назначаются: левофлоксацин, раствор (глазные капли) 5 мг/мл 4 раза в сутки, диклофенак, раствор (глазные капли) 1 мг/мл 4 раза в сутки.

При выполнении хирургических вмешательств по неотложным медицинским показаниям при инфицированных дефектах конъюнктивы фильтрационной подушечки или в области дренажного устройства назначается терапия антибиотиком широкого спектра действия за 3–5 дней до хирургического вмешательства в зависимости от состояния глаза (хлорамфеникол, раствор (капли глазные) 2,5 мг/мл 1–2 капли 5 раз в сутки, тобрамицин, раствор (капли глазные) 3 мг/мл 1–2 капли 5 раз в сутки или цiproфлоксацин, раствор 3 мг/мл 1–2 капли 5 раз в сутки или офлоксацин, раствор (капли глазные) 3 мг/мл 1–2 капли 4 раза в сутки или моксифлоксацин, раствор (глазные капли) 5 мг/мл 1 капле 3 раза в сутки).

33. При реконструктивных хирургических вмешательствах на орбите (эвисцерация и энуклеация) у пациента проводится предоперационная подготовка:

бактериологическое исследование отделяемого конъюнктивальной полости на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы;

оптическая когерентная томография переднего отрезка глаза (по медицинским показаниям);

ультразвуковая биомикроскопия (по медицинским показаниям);

исследование проходимости слезоотводящих путей (по медицинским показаниям);

санация конъюнктивальной полости (хлорамфеникол, раствор (капли глазные) 2,5 мг/мл 1–2 капли 5 раз в сутки, тобрамицин, раствор (капли глазные) 3 мг/мл 1–2 капли 5 раз в сутки или ципрофлоксацин, раствор 3 мг/мл 1–2 капли 5 раз в сутки или офлоксацин, раствор (капли глазные) 3 мг/мл 1–2 капли 4 раза в сутки или моксифлоксацин, раствор (глазные капли) 5 мг/мл 1 капле 3 раза в сутки) (по медицинским показаниям).

ГЛАВА 4

ТРЕБОВАНИЯ К ТРАНСПЛАНТАЦИОННОМУ МАТЕРИАЛУ

34. Рекомендуемый возраст доноров для забора глазных яблок (роговичные и склеральные аллографты), фасций и подкожно-жировой клетчатки составляет 15–70 лет. Верхняя и нижняя границы возрастной нормы могут быть расширены врачами-специалистами банка аллографических аллографтов после полной валидации всех этапов заготовки, консервации и хранения аллографтов.

35. Образцы крови умерших доноров исследуются на предмет наличия серологических маркеров сифилиса, ВИЧ-инфекции, гепатита В, гепатита С. В случае положительных тестов анализа крови, забранный донорский материал подлежит утилизации.

36. Посев на стерильность офтальмологических аллографтов (роговичные и склеральные аллографты, фасция, подкожно-жировая клетчатка, АМ) производится после проведения этапа деконтаминации и до момента помещения их в среду для длительного хранения. Выдача и использование аллографтов разрешаются после получения отрицательных результатов бактериологического посева.

37. К методам консервации донорских тканей относятся сохранение роговицы, конъюнктивы, склеры, фасций, подкожно-жировой клетчатки, ТМО, АМ путем обезвоживания над силикагелем, помещение в раствор спирта (этанол, глицерин), лиофилизация, глубокая заморозка с криопротекторами (–80 °С), сохранение их в сбалансированных офтальмологических растворах, предназначенных для консервирования и хранения донорских тканей, и криоконсервация. Выделяются следующие минимальные критерии качества трансплантационного материала:

37.1. общие критерии, являющиеся медицинским противопоказанием для использования трансплантационного материала:

признаки микробиологического роста (аэробные или анаэробные бактерии, дрожжи или грибы);

злокачественные опухоли, метастазы;

наличие в анамнезе подтвержденных нейродегенеративных заболеваний (болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, болезнь Крейтцфельда-Якоба, другие неуточненные нейродегенеративные заболевания);

доказанные активные системные инфекции, включая бактериальные, вирусные, грибковые или паразитарные инфекции (менингит, энцефалит, гепатит, эндокардит и иные);

активные формы туберкулеза, малярии;

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

отравление ядами, тяжелыми металлами;

синдром Дауна;

аутоиммунные заболевания (саркоидоз, ревматоидный артрит);

посмертное время более 48 часов с момента констатации биологической смерти;

наличие признаков гнилостных процессов разложения на теле умершего донора;

37.2. специфические критерии для использования роговичных аллографтов с оптической целью:

характеристики эндотелия (количество клеток не менее 2000/см², отсутствие выраженного полимегацитоза и полиморфизма);

морфология и целостность слоев роговицы (отсутствие центральных стромальных рубцов или помутнений, инородных тел, инфильтратов, опухолей);

37.3. специфические критерии для использования АМ:

отсутствие анамнестических данных о венерических заболеваниях, туберкулезе, перенесенном гепатите, выкидышах, неразвивающихся беременностях, отсутствие острых инфекционных заболеваний;

наличие отрицательных серологических тестов на маркеры ВИЧ-инфекции (antiHIV, HIV Ag), вирусного гепатита В (HBsAg), вирусного гепатита С (antiHCV), сифилиса (antiT.Pallidum) в течение беременности;

наличие добровольного согласия роженицы на забор АМ для последующей трансплантации пациентам, выраженного в письменной форме, удостоверенного нотариально;

доношенная беременность, плановое родоразрешение путем кесарева сечения.

Для последующего применения в хирургических вмешательствах на поверхности глаза АМ забирается в операционной при соблюдении правил асептики и антисептики после извлечения плаценты из полости матки в ходе выполнения операции кесарева сечения у женщин-родильниц.

ГЛАВА 5

ТЕХНИКА И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ МЕДИЦИНСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ РОГОВИЦЫ И РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ НА РОГОВИЦЕ

38. Сквозная кератопластика:

эпителий роговицы на донорском глазу механически удаляется;

при помощи трепана, размер которого подбирается в соответствии с размером измененной области роговицы, выкраивается и помещается в чашку с 0,9 % раствором натрия хлорида роговичный трансплантат;

на глазу пациента тем же трепаном удаляется участок измененной роговицы;

донорский трансплантат помещается в подготовленное ложе и фиксируется 4 провизорными швами 10-0, после чего пришивается множественными узловыми погружными швами или непрерывным швом. Объем передней камеры при необходимости восстанавливается 0,9 % раствором натрия хлорида, накладывается асептическая повязка;

пациент нуждается в пожизненном медицинском наблюдении. Кратность медицинских осмотров врачом-офтальмологом зависит от типа выполненного хирургического вмешательства, наличия местной и системной сопутствующей патологии, устанавливается в соответствии с частотой консультативных медицинских осмотров врачом-офтальмологом после трансплантации донорских тканей согласно приложению и составляет:

1-й месяц после хирургического вмешательства – медицинский осмотр 1 раз в 5–7 дней;

2–3-й после хирургического вмешательства – медицинский осмотр 1 раз в 10–14 дней;

4–6-й месяц – медицинский осмотр 1 раз в месяц;

6–12-й месяц – кратность медицинских осмотров определяется индивидуально, но не реже 1 раза в 3 месяца;

после 12-го месяца кратность медицинских осмотров определяется индивидуально, но не реже 1 раза в год;

снятие швов производится не ранее, чем через 12 месяцев;

при наличии осложнений или медицинских показаний возможно более раннее снятие швов.

39. Лечебная кератопластика многослойным трансплантатом АМ:

дно и края язвенного дефекта роговицы щадяще очищаются от фибриновых наложений, детрита;

выкраивается лоскут АМ, превышающий размеры входа в полость язвы на 3 мм, им закрывается язвенный дефект, лоскут фиксируется к роговице узловыми швами в максимально возможном натяжении (нейлон 10-0);

узловые швы накладываются на расстоянии 2 мм друг от друга; перед наложением последнего шва в язвенную полость шпателем погружаются предварительно подготовленные 2–3 лоскута АМ, смоделированные в соответствии с размерами полости;

жидкость, оставшаяся между слоями трансплантата, удаляется путем надавливания на первый лоскут АМ шпателем, накладывается последний узловой шов (нейлон 10-0);

покровный лоскут АМ пришивается поверх предыдущих множественными узловыми или непрерывным швом (нейлон 10-0), накладывается асептическую повязку.

При лечебной кератопластике (АМ, донорской роговицей, роговично-склеральным трансплантатом) пациент осматривается врачом-офтальмологом в соответствии с частотой консультативных медицинских осмотров врачом-офтальмологом после трансплантации донорских тканей согласно приложению:

1-й месяц после хирургического вмешательства – медицинский осмотр 1 раз в 4–5 дней;

2-й месяц после хирургического вмешательства – медицинский осмотр 1 раз в 10–14 дней;

в течение последующих 3–6 месяцев после хирургического вмешательства – медицинские осмотры не реже 1 раза в 2 месяца;

с 7 по 12 месяц после хирургического вмешательства – медицинские осмотры не реже 1 раза в 3 месяца.

Решение вопроса о сроках снятия швов после лечебной кератопластики во всех случаях осуществляется индивидуально после полной эпителизации поверхности роговицы, восстановления толщины роговицы в области бывшего дефекта, а также с учетом сопутствующей патологии. В случаях выполнения лечебной кератопластики АМ по поводу язв роговицы глубиной более 2/3 толщины стромы роговицы, а также при десцеметоцеле либо перфорациях роговицы снятие швов выполняется не ранее 8 недель со дня хирургического вмешательства.

ГЛАВА 6

ТЕХНИКА И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ МЕДИЦИНСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПРИ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ ПРИ ГЛАУКОМЕ

40. Хирургическое вмешательство проводится в асептических условиях оборудованной офтальмологической микрохирургической операционной под местной анестезией 2 % раствором лидокаина или новокаина.

Консервированная АМ, хранящаяся при температуре не менее минус 80 °С, непосредственно перед использованием размораживается до комнатной температуры, затем извлекается из раствора консерванта стерильным пинцетом, промывается в стерильном физиологическом растворе натрия хлорида с добавлением 20 мг гентамицина и помещается в стерильную чашку Петри или другую стерильную емкость с физиологическим раствором.

41. Техника проведения синусотрабекулоэктомии с интрасклеральной и эписклеральной амниопластикой следующая:

обрабатывается операционное поле, осуществляется местная анестезия 2 % раствором прокаина или лидокаина (акинезия и субконъюнктивально в месте планируемого хирургического вмешательства и иммобилизации прямой мышцы) и иммобилизация прямой мышцы швом-держалкой;

производится разрез конъюнктивы по лимбу в секторе с наименьшим количеством крупных эписклеральных сосудов и наименее выраженными рубцовыми изменениями конъюнктивы, конъюнктива отделяется к своду с обнажением склеры, выполняется гемостаз. На участке склеры, свободном от крупных сосудов, выкраивается прямоугольный лоскут размером 5 x 5 мм, основанием к лимбу на 2/3 толщины склеры. Под лоскутом в зоне локализации венозного синуса склеры и трабекул иссекается полоска глубоких слоев склеры 1,5 x 4 мм, концентрично лимбу, производится базальная иридэктомия;

из предварительно подготовленной консервированной АМ выкраивается трансплантат размером 11 x 8 мм, который складывается вдвое стромальной стороной внутрь. Сторона амниотической оболочки определяется следующим образом: эпителиальная сторона выглядит гладкой, блестящей, при прикосновении тупфером не прилипает к нему, стромальная сторона более шероховатая, неоднородная и при прикосновении тупфером хорошо прилипает;

сложенный вдвое трансплантат АМ укладывается под склеральный лоскут таким образом, чтобы концы его выступали из-под склерального лоскута с боковых сторон на 3 мм, и фиксируется узловыми швами 10/0 к склере по обе стороны склерального ложа. Склеральный лоскут фиксируется к склере четырьмя узловыми швами 10/0;

производится парацентез, в переднюю камеру вводится стерильный воздух, физиологический раствор или газо-воздушная смесь (20 % сульфатгексафторид) до восполнения камеры;

поверх склерального лоскута укладывается дополнительный трансплантат АМ эпителиальной стороной вниз размером 10 x 15–20 мм и фиксируется узловыми швами 10/0 к эписклере таким образом, чтобы края его отступали не менее, чем на 3–5 мм от краев поверхностного склерального лоскута (трансплантат моделируется соответственно форме и размерам операционной зоны);

снимается иммобилизующий шов с прямой мышцы, накладывается непрерывный шов 10/0 на конъюнктиву; субконъюнктивально вводится 0,3 мл 4 % раствора гентамицина и 0,3 мл 0,4 % раствора дексаметазона, накладывается асептическая повязка.

Возможными осложнениями и ошибками при выполнении синусотрабекулоэктомии с интрасклеральной и эписклеральной амниопластикой являются:

наложение большого количества швов на склеральный лоскут и поверхностный лоскут АМ может вызвать отсутствие гипотензивного эффекта и привести к инкапсуляции фильтрационной подушечки. Устранение – хирургическая ревизия, снятие части швов;

сильное затягивание швов на склеральном лоскуте может вызвать отсутствие гипотензивного эффекта. Устранение – хирургическая ревизия;

наложение малого количества швов на поверхностный лоскут АМ может привести к его смещению во время наложения швов на конъюнктиву. Устранение – дополнительные швы;

диастаз конъюнктивы в послеоперационном периоде может быть связан с отеком тканей или избыточной фильтрацией в послеоперационном периоде, а также с неправильной ориентацией поверхностного лоскута АМ, когда она укладывается эпителиальной стороной вверх, что вызывает замедление образования рубца в области послеоперационной раны и сползание конъюнктивы с быстрой эпителизацией обнаженной поверхности. Если область диастаза выполнена поверхностью АМ и нет значительной наружной фильтрации, специальных хирургических вмешательств не требуется, область диастаза заживает самостоятельно к 3–5 неделе после хирургического вмешательства на фоне местной антибактериальной и противовоспалительной терапии. Если имеются значительная наружная фильтрация со стойкой гипотонией глазного яблока и мелкой передней камерой, обнажение склерального лоскута, накладываются дополнительные швы на конъюнктиву, при необходимости проводится пластика конъюнктивы АМ;

ранняя наружная фильтрация. В раннем послеоперационном периоде может проявляться незначительная наружная фильтрация, чаще всего, в случаях, когда имеется диастаз конъюнктивы в области раны. При отсутствии стойкой гипотонии и мелкой передней камеры специального лечения не требуется, назначается местная антибактериальная терапия. При появлении гипотонии и уменьшении глубины передней камеры требуется хирургическая ревизия с наложением дополнительных швов на склеральный лоскут и (или) конъюнктиву;

прорезывание швов через конъюнктиву встречается в отдаленном периоде после хирургического вмешательства. Может вызывать хроническое воспаление на конъюнктиве и стимуляцию рубцевания. При прорезывании швов проводится удаление прорезавшихся швов, инстилляции противовоспалительных лекарственных препаратов.

Снятие конъюнктивальных швов проводится через 30–40 дней после хирургического вмешательства с обязательной биомикроскопией, офтальмоскопией и измерением

внутриглазного давления. Кратность послеоперационных медицинских осмотров соответствует таковым у пациентов после антиглаукомных хирургических вмешательств.

42. Ревизия фильтрационной подушечки с наружной фильтрацией и при дефектах тканей:

при дефектах конъюнктивы диаметром до 2 мм и при расхождении краев послеоперационной раны на дефект для герметизации накладываются П-образные швы;

на поверхность конъюнктивы укладывается лоскут АМ, превосходящий размер ушитого дефекта не менее чем на 2–3 мм по всем сторонам, фиксируется к поверхности конъюнктивы швами 10/0;

через 3–10 дней лоскут АМ прорезается и отслаивается самостоятельно, фиксирующие швы снимаются после его отслаивания. При необходимости на поверхности конъюнктивы может фиксироваться новый лоскут АМ;

при значительных по площади дефектах конъюнктивы фильтрационной подушечки и отсутствии возможности перемещения собственной конъюнктивы пациента с соседних областей, производится замещение отсутствующего участка АМ либо аутологичной конъюнктивой;

края дефекта конъюнктивы освежаются и отделяются от подлежащих тканей таким образом, чтобы конъюнктивa в области фильтрационной подушечки свободно смещалась. Лоскут АМ, соответствующий по форме дефекту конъюнктивы и больший по размеру не менее чем на 3 мм по всем сторонам, укладывается в область дефекта эпителиальной стороной вверх, края его заправляются под края дефекта тканей и фиксируются к конъюнктиве узловыми швами 10/0. Поверх операционной зоны укладывается второй лоскут АМ, превосходящий размер закрытого дефекта конъюнктивы не менее чем на 3 мм по всем сторонам, фиксируется к поверхности конъюнктивы эпителием вниз швами 10/0. При необходимости поверх него фиксируется к конъюнктиве швами 10/0 еще один, больший лоскут АМ в пределах не менее чем 1 квадранта. Таким образом, отслаивание АМ будет происходить постепенно, с интервалом в несколько дней, чем будут обеспечены условия для заживления и эпителизации дефекта;

швы, фиксирующие поверхностный лоскут АМ, снимаются после его отслаивания, швы с краев дефекта конъюнктивы – после появления признаков эпителизации АМ, но не менее чем через 30 дней;

при наличии сквозного дефекта склеры в области фильтрационной подушечки, вызывающего уменьшение глубины передней камеры и (или) обнажение сосудистой оболочки, для пластики используются донорская склера или роговица (в зависимости от расположения фистулы и наличия донорского материала);

края фистулы освежаются, склера вокруг скарифицируется, выкраивается фрагмент донорской склеры или роговицы, по форме и размеру приближенный к размеру патологически измененного участка, истончается, по меньшей мере, до 1/2 толщины склеры, укладывается на область фистулы таким образом, чтобы полностью ее герметизировать, и фиксируется к склере (и роговице) узловыми швами 10/0; конъюнктивa ушивается;

лечение назначается аналогичное лечению при антиглаукомных хирургических вмешательствах, снимаются швы.

43. Ревизия фильтрационной подушечки с наличием субконъюнктивального и эписклерального фиброза:

донорская АМ применяется после устранения всех сращений в зоне ранее проведенного антиглаукомного хирургического вмешательства и восстановления оттока жидкости;

с целью медицинской профилактики фиброза АМ может размещаться в зоне хирургического вмешательства двумя способами: первый – лоскут АМ (один слой эпителием вверх или дубликатура эпителием наружу) помещается под склеральный лоскут для предотвращения сращения и фиксируется узловыми швами 10/0 к склере, второй – лоскут АМ, соответствующий по форме и размеру, помещается поверх всей зоны ревизии эпителием вниз и фиксируется узловыми швами 10/0 к склере; оба способа можно комбинировать при необходимости;

швы на конъюнктиву накладываются стандартно.

44. Ревизия при дефектах конъюнктивы и фиброзной оболочки глаза, вызванных наличием дренажей и дренажных устройств:

44.1. в случае, если дренажное устройство или дренаж удаляется, проводится пластика дефекта конъюнктивы, при уменьшении глубины передней камеры проводится ее восполнение через парацентез;

44.2. при наличии сквозного дефекта склеры под дренажом (пролежень) пластика проводится способом, аналогичным ревизии фильтрационной подушечки с наружной фильтрацией;

44.3. если дренажное устройство не удаляется (например, дефект расположен над его трубкой), проводится пластика дефекта конъюнктивы следующим образом:

конъюнктива отделяется по краям дефекта без повреждения трубки дренажа, иссекается грануляционная ткань, поверхность склеры очищается от рубцовой ткани;

из донорской склеры выкраивается лоскут шириной около 6 мм, длиной чуть больше, чем размер дефекта конъюнктивы и истончается до примерно 0,5 мм, либо используется лоскут донорской роговицы аналогичного размера. Также могут быть использованы перикард, широкая фасция бедра, ТМО и донорская АМ. Лоскут укладывается поверх трубки дренажа таким образом, чтобы полностью закрыть ее в области дефекта и фиксируется к склере узловыми швами 8/0–10/0;

затем дефект конъюнктивы ушивается с применением АМ или аутологичных конъюнктивы и слизистой оболочки ротовой полости.

ГЛАВА 7

ТЕХНИКА РЕКОНСТРУКТИВНО-ПЛАСТИЧЕСКОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА ГЛАЗНИЦЫ ПРИ ЭВИСЦЕРАЦИИ, ЭНУКЛЕАЦИИ ПУТЕМ ФОРМИРОВАНИЯ ОДК ДЛЯ ГЛАЗНОГО ПРОТЕЗА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА

45. Формирование ОДК путем эвисцерации с использованием аллотрансплантата из подкожно-жировой клетчатки апоневроза подошвы осуществляется следующим образом:

обработка операционного поля;

круговой разрез конъюнктивы по лимбу на 360°;

отделение конъюнктивы и теноновой оболочки от склеры с последующим выделением четырех наружных прямых мышц глаза;

формирование из наружных прямых мышц глаза на 1/3 толщины мышечных полосок длиной 12 мм с прошиванием в области их сухожилия рассасывающими швами 5/0 полиггликолид;

отсечение сформированных мышечных полосок от места их крепления к склере;

круговой разрез по наружному лимбу с иссечением роговицы;

удаление содержимого склерального бокала;

обработка склеральной полости 70 % раствором этилового спирта и антибиотиками;

наложение зажима на сосудисто-нервный пучок и его пересечение энуклеационными ножницами;

поворот глазного яблока задним полюсом кверху;

циркулярный разрез склеры, где центром является диск зрительного нерва, а диаметр задней полусферы соответствует диаметру переднего склерального окна;

ушивание заднего склерального окна кисетным рассасывающимся швом нитью 5/0 полиггликолид;

репозиция склерального бокала в правильное анатомическое положение;

помещение в полость склерального бокала аллотрансплантата из подкожно-жировой клетчатки апоневроза подошвы, состоящий из двух полусфер, одна из которых имплантируется в склеральный бокал плоской поверхностью кверху;

проведение сформированных мышечных полосок через созданные лезвием отверстия в области экватора глаза и фиксацией их над имплантатом с порцией мышечных полосок противоположной стороны;

введение второй полусферы имплантата выпуклой частью кпереди;

помещение задней полусферы на имплантат наружной стороной кверху с фиксацией узловыми швами 5/0 полигликолид по окружности к склере восстановленного склерального бокала;

адаптация конъюнктивальной раны узловыми шелковыми швами 8/0 над сформированной ОДК;

помещение в сформированную конъюнктивальную полость лечебного глазного протеза соответствующего размера;

тугая бинтовая повязка в течение 3–5 дней.

46. Лечение пациента в раннем послеоперационном периоде включает:

беталактамы – антибактериальные лекарственные препараты – цефалоспорины – цефазолин, для внутривенного (далее – в/в) и в/м введения, 1000 мг, 1,0 г 1–2 раза в сутки в/м, в/в 7–10 дней или цефтриаксон, порошок для приготовления раствора для в/в и в/м введения (для в/в и в/м инъекций) 1000 мг, по 1,0 г 1–2 раза в сутки в/м, в/в 7–10 дней, или цефепим, порошок для приготовления раствора для в/в и в/м введения (для инъекций) 1000 мг, по 1,0 г 1–2 раза в сутки в/м, в/в 7–10 дней;

карбопены – имипенем/циластатин, порошок для приготовления раствора для в/в введения (для инфузий) 500 мг/500 мг, по 0,5 г 3 раза в сутки в/в 7–10 дней или меропенем, порошок для приготовления раствора для в/в введения (для инъекций) 1000 мг, по 1 г 2 раза в сутки в/в 7–10 дней;

комбинированные защищенные пенициллины – амоксициллин/клавуланат, порошок для приготовления раствора для в/в введения (для инъекций) 1000 мг/200 мг по 1000 мг/200 мг 3 раза в сутки в/в или таблетки, покрытые оболочкой, 875 мг/125 мг, по 875 мг/125 мг 3 раза в сутки 7–10 дней;

фторхинолоны – ципрофлоксацин, раствор для инфузий 2 мг/мл 100 мл, по 0,5 г 2 раза в сутки в/в 3–5 дней, затем таблетки, покрытые (пленочной) оболочкой, 500 мг, по 500 мг 1–2 раза в сутки внутрь 5–7 дней; или левофлоксацин, раствор для инфузий 5 мг/мл 100 мл, по 0,5 г 1 раз в сутки в/в 3–5 дней, затем таблетки, покрытые оболочкой 500 мг, по 0,5 г 1 раз в сутки внутрь 5–7 дней; или моксифлоксацин, раствор для инфузий 1,6 мг/мл 250 мл, по 0,4 г 1 раз в сутки в/в капельно первые 3–5 дней, затем таблетки, покрытые оболочкой, 400 мг, по 1 таблетке внутрь 5–7 дней;

гликопептиды – ванкомицин, лиофилизированный порошок (лиофилизат) для приготовления раствора для инфузий 500 мг или 1000 мг, по 1,0 г 2 раза в сутки в/в капельно 7–10 дней;

прочие антибактериальные лекарственные препараты – линезолид, раствор для инфузий 2 мг/мл 300 мл, по 600 мг 2 раза в сутки 7–10 дней;

производные имидазола при травматических повреждениях глазного яблока в комбинации с цефалоспоридами или карбапенемами или фторхинолонами – метронидазол, раствор для инфузий (для в/в введения) 5 мг/мл 100 мл, по 0,5 г 3 раза в сутки 7–10 дней;

промывание конъюнктивальной полости растворами антисептиков 2–3 раза в день: хлоргексидин, раствор для наружного применения 0,5 мг/мл или бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмоний (мирамистин, септомирин), раствор для наружного применения и иные;

противовоспалительные глазные капли: дексаметазон, раствор или суспензия (глазные капли) 1 мг/мл по 1–2 капли 3–5 раз в сутки, флюорометолон, суспензия (капли глазные) 1 мг/мл по 1–2 капли 2–4 раза в сутки, диклофенак, раствор (глазные капли) 1 мг/мл, или кеторолак, раствор (капли глазные) 5 мг/мл или непафенак, раствор (глазные капли) 1 мг/мл) 2–4 раза в сутки;

антибактериальные глазные капли: тобрамицин, раствор (капли глазные) 3 мг/мл 1–2 капли 5 раз в сутки или ципрофлоксацин, раствор 3 мг/мл 1–2 капли 5 раз в сутки или офлоксацин, раствор (капли глазные) 3 мг/мл 1–2 капли 4 раза в сутки, или моксифлоксацин, раствор (глазные капли) 5 мг/мл 1 капле 3 раза в сутки.

Снятие швов осуществляется через 3 недели.

47. Ведение пациента в позднем послеоперационном периоде включает поэтапное глазное протезирование:

лечебное протезирование в течение первых 5–7 дней после хирургического вмешательства;

временное протезирование через 6 недель;

индивидуальное протезирование через 3–4 месяца с последующей полировкой, заменой глазного протеза по медицинским показаниям 1 раз в 18 месяцев.

48. Метод формирования ОДК для глазного протеза при энуклеации с использованием аллотрансплантата из подкожно-жировой клетчатки апоневроза подошвы:

общая анестезия – эндотрахеальный наркоз;

местная анестезия – ретробульбарное введение раствора лидокаина гидрохлорида 2 % – 2 мл;

обработка операционного поля осуществляется общепринятыми методами;

круговой разрез конъюнктивы по лимбу на 360°;

отсепаровка конъюнктивы и теноновой оболочки от склеры;

выделение четыре наружных прямых мышц глаза с прошиванием их в области сухожилия рассасывающимся швом 5/0 полигликолида и отсечением их от склеры;

невротомия (пересечение зрительного нерва ножницами для энуклеации в 3–5 мм от заднего полюса глаза с последующим удалением глазного яблока для последующего гистологического исследования);

моделирование из аллотрансплантата необходимых размеров и формы имплантата для реконструкции полости глазницы после удаления глаза;

помещение в полость глазницы индивидуально смоделированного имплантата из подкожно-жировой клетчатки апоневроза подошвы по размерам парного здорового глаза минус 3–5 мм;

наложение кисетного шва 5/0 полигликолид на тенонову оболочку;

адаптация конъюнктивальной раны непрерывным швом нейлон 6/0 над сформированной ОДК;

помещение в сформированную конъюнктивальную полость лечебного глазного протеза соответствующего размера;

тугая бинтовая повязка в течение суток.

Для медицинской профилактики ретробульбарной гематомы после выполнения невротомии осуществляются:

тщательный гемостаз путем временной интраоперационной тампонады марлевой турундой ретробульбарного пространства;

после хирургического вмешательства на глаз накладывается тугая марлевая повязка на 4–6 часов.

ГЛАВА 8

ТЕХНИКА ТРАНСПЛАНТАЦИИ ТКАНЕЙ ПРИ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ НА ВЕКАХ

49. Медицинским показанием к реконструктивным операциям на веках с использованием ТМО, широкой фасции бедра или хряща является выворот нижнего века средней и тяжелой степеней для коррекции положения нижнего века и создания его каркаса.

50. Предоперационная подготовка пациентов:

за сутки до хирургического вмешательства и в день хирургического вмешательства пациенту назначаются антибактериальные глазные капли: тобрамицин, раствор (капли глазные) 3 мг/мл 1–2 капли 5 раз в сутки или ципрофлоксацин, раствор 3 мг/мл 1–2 капли 5 раз в сутки или офлоксацин, раствор (капли глазные) 3 мг/мл 1–2 капли 4 раза в сутки или моксифлоксацин, раствор (глазные капли) 5 мг/мл 1 капле 3 раза в сутки;

за 30 минут до хирургического вмешательства в качестве премедикации в/м однократно вводится тримеперидин раствор для в/м и подкожного введения 20 мг/мл 1 мл и диазепам, раствор для в/в и в/м введения 5 мг/мл 2 мл.

51. Хирургическая техника:

для обезболивания поверхности глазного яблока применяется тетракаин, раствор (глазные капли) 10 мг/мл по 1–2 капли перед хирургическим вмешательством,

для ретробульбарной анестезии, акинезии и инфильтрационной анестезии тканей нижнего века вводится прокаин, раствор для инъекций 2,5 мг/мл или 5 мг/мл или лидокаин, раствор для инъекций 10 мг/мл или 20 мг/мл 1–10 мл в зависимости от объема хирургического вмешательства;

разрез кожи производится с отступлением 1–2 мм от линии роста ресниц по всей длине века с продолжением его до уровня проекции медиальной и латеральной связок век и переходом за линию проекции наружного края орбиты на 1,5 см;

кожный лоскут отделяется до уровня нижней стенки орбиты, производится гемостаз;

обнажается хрящ нижнего века и формируется «карман» между слизисто-хрящевым и кожно-мышечным лоскутом;

латеральный край тарзальной пластинки фиксируется П-образными швами к надкостнице латеральной стенки орбиты выше уровня прикрепления латеральной связки века;

по медицинским показаниям в латеральной трети нижнего века иссекается треугольный слизисто-хрящевой лоскут, основанием к реберному краю века, края раны ушиваются (полигликолид, 5/0);

из донорской ткани (широкая фасция бедра, ТМО) выкраивается двояковыпуклой формы трансплантат, который промывается в растворе гентамицина 40 мг/мл, укладывается на тарзальную пластинку нижнего века и фиксируется к ней в натяжении множественными узловыми швами (полиэстер, 5/0), а также к надкостнице латеральной и медиальной стенок орбиты;

удаляется лоскут растянутой кожи (по медицинским показаниям);

рана послойно ушивается узловыми швами (нейлон, 6/0).

52. Послеоперационное ведение пациентов:

пациенты находятся в стационаре в течение 1–3 дней после хирургического вмешательства, в зависимости от локального статуса и общего состояния;

первый медицинский осмотр после хирургического вмешательства (при отсутствии жалоб) и перевязка осуществляются на следующий день после хирургического вмешательства, дальнейшее медицинское наблюдение пациента осуществляется в соответствии с частотой консультативных медицинских осмотров врачом-офтальмологом после трансплантации донорских тканей, установленной согласно приложению;

после хирургического вмешательства пациентам назначается местное медикаментозное лечение, которое заключается в инстилляции антибактериальных лекарственных препаратов (тобрамицин, раствор (капли глазные) 3 мг/мл 1–2 капли 5 раз в сутки или ципрофлоксацин, раствор 3 мг/мл 1–2 капли 5 раз в сутки, или офлоксацин, раствор (капли глазные) 3 мг/мл 1–2 капли 4 раза в сутки или моксифлоксацин, раствор (глазные капли) 5 мг/мл 1 капле 3 раза в сутки) и противовоспалительных лекарственных препаратов (дексаметазон, раствор или суспензия (глазные капли) 1 мг/мл по 1–2 капли 3–5 раз в сутки, флюорометолон, суспензия (капли глазные) 1 мг/мл по 1–2 капли 2–4 раза в сутки) или фиксированной комбинации глазных капель (по медицинским показаниям): тобрамицин/дексаметазон, раствор (капли глазные) 3 мг/1 мг/мл или дексаметазон/неомицина сульфат/полимиксина В сульфат, раствор (капли глазные) 1 мг/3500 МЕ/6000 МЕ/мл, или моксифлоксацина гидрохлорид/дексаметазона натрия фосфат, раствор (капли глазные) 5,45 мг/1,1 мг/мл – по 1–2 капли 4 раза в день. Кожные швы 2 раза в день обрабатываются 1 % спиртовым раствором бриллиантового зеленого, снятие кожных швов выполняется после заживления раны.

Приложение
к клиническому протоколу
«Трансплантация донорских тканей
при болезнях и повреждениях
органа зрения
(взрослое и детское население)»

Частота консультативных медицинских осмотров врачом-офтальмологом после трансплантации донорских тканей

№ п/п	Вид хирургического вмешательства	Периодичность медицинского наблюдения	Стационарный этап (организация здравоохранения, в которой выполнялось хирургическое вмешательство)	Амбулаторный этап
1	Трансплантация донорской роговицы	Ранний послеоперационный период	ежедневно до выписки	в день выписки или на следующий день
		После выписки из офтальмологического стационара	через 1 месяц через 3 месяца через 6 месяцев	кратность медицинских осмотров и продолжительность активного медицинского наблюдения определяется индивидуально
2	Трансплантация донорской склеры	Ранний послеоперационный период	ежедневно до выписки	в день выписки или на следующий день
		После выписки из офтальмологического стационара	через 1 месяц через 3 месяца	кратность медицинских осмотров и продолжительность активного медицинского наблюдения определяется индивидуально
3	Трансплантация донорской АМ	Ранний послеоперационный период	ежедневно до выписки	в день выписки или на следующий день
		После выписки из офтальмологического стационара	через 1 месяц через 3 месяца	кратность медицинских осмотров и продолжительность активного медицинского наблюдения определяется индивидуально
4	Трансплантация донорской широкой фасции бедра, ТМО, перикарда	Ранний послеоперационный период	ежедневно до выписки	в день выписки или на следующий день
		После выписки из офтальмологического стационара	через 1 месяц через 3 месяца	кратность медицинских осмотров и продолжительность активного медицинского наблюдения определяется индивидуально
5	Трансплантация подкожной жировой клетчатки ягодичной области и подкожной жировой клетчатки с апоневрозом подошвы с формированием ОДК	Ранний послеоперационный период	ежедневно до выписки	в день выписки или на следующий день
		После выписки из офтальмологического стационара	через 1 месяц через 3 месяца	кратность медицинских осмотров и продолжительность активного медицинского наблюдения определяется индивидуально