Одобрен
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «07» декабря 2017 года
Протокол №34

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ МЕДИЦИНСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЦА

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1 Код(ы) МКБ-10

МКБ-10	
Код	**Название**
C38	Злокачественное новообразование сердца, средостения и плевры
D15	Доброкачественное новообразование других и неуточненных органов грудной клетки
D21	Другие доброкачественные новообразования соединительной и других мягких тканей
D36	Доброкачественное новообразование других и неуточненных локализаций
I05	Ревматические болезни (пороки) митрального клапана
I06	Ревматические болезни (пороки) аортального клапана
I07	Ревматические болезни (пороки) трехстворчатого клапана
I08	Поражения нескольких клапанов сердца
I09	Другие ревматические болезни сердца
I10	Эссенциальная [первичная] гипертензия
I13	Гипертензивная [гипертоническая] болезнь с преимущественным поражением сердца и почек
I24	Другие формы острой ишемической болезни сердца
I25	Хроническая ишемическая болезнь сердца
I34	Неревматические поражения митрального клапана
I35	Неревматические поражения аортального клапана
I36	Неревматические поражения трехстворчатого клапана
I41	Миокардит при болезнях, классифицированных в других рубриках
I42	Кардиомиопатия
I43	Кардиомиопатия при болезнях, классифицированных в других рубриках
I48	Фибрилляция и трепетание предсердий
I49	Другие нарушения сердечного ритма
I50	Сердечная недостаточность
I51	Осложнения и неточно обозначенные болезни сердца
I52	Другие поражения сердца при болезнях, классифицированных в

	других рубриках
I99	Другие и неуточненные нарушения системы кровообращения
Q20	Врожденные аномалии [пороки развития] сердечных камер и соединений
Q21	Врожденные аномалии [пороки развития] сердечной перегородки
Q22	Врожденные аномалии [пороки развития] легочного и трехстворчатого клапанов
Q23	Врожденные аномалии [пороки развития] аортального и митрального клапанов
Q24	Другие врожденные аномалии [пороки развития] сердца
Q25	Врожденные аномалии [пороки развития] крупных артерий
Q26	Врожденные аномалии [пороки развития] крупных вен
Q27	Другие врожденные аномалии [пороки развития] системы периферических сосудов
Q28	Другие врожденные аномалии [пороки развития] системы кровообращения
S26	Травма сердца

1.2 Дата разработки протокола: 2014 год (пересмотр в 2017 году).

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

АВ	проведение (блокада) – атрио-вентрикулярное проведение (блокада)
АГ	артериальная гипертония
АД	артериальное давление
АДПЖ	аритмогенная дисплазия правого желудочка
АКШ	аорто-коронарное шунтирование
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АРА II	антагонисты рецепторов ангиотензина II
АСТ	аспартатаминотрансфераза
АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
БАБ	бета-адреноблокаторы
БДЛЖ	бессимптомная дисфункция левого желудочка
БМКК	блокаторы медленных кальциевых каналов
ВИР	время изоволюметрического расслабления
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВОП	врач общей практики
ВСС	внезапная сердечная смерть
ВЭМ	велоэргометрия
ГКМП	гипертрофическая кардиомиопатия
ДГ	дыхательная гимнастика
ДДЛА	диастолическое давление в легочной артерии
ДЗЛЖ	давление заклинивания левого желудочка
ДЗЛКА	давление заклинивания клапана легочной артерии
ДКМП	дилатационная кардиомиопатия

ДЛА	давление в лёгочной артерии
Е/А	соотношение пиков скоростей раннего диастолического наполнения и систолы предсердий
ЕОК	Европейское общество кардиологов
иАПФ	ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
иАПФ	ингибиторы ангиотензин превращающего фермента
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
ИКАГ	ингибитор карбоангидразы
ИКДО	индекс конечного диастолического объема
ИА	иммуноглобулин антитимоцитарный
ИМ	инфаркт миокарда
ИМТ	индекс массы тела
ИУФ	изолированная ультрафильтрация
ИФМ	иммунофлуоресцентная микроскопия
КАГ	коронароангиография
КДО	конечно-диастолический объем
КДР	конечно-диастолический размер
КЖ	качество жизни
КК	клиренс креатинина
КМА	калия и магния аспарагинат
КСО	конечно-систолический объем
КСР	конечно-систолический размер
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
ЛЖ	левый желудочек
ЛСС	легочное сосудистое сопротивление
ЛФК	лечебная физкультура
МНО	международное нормализированное отношение
МРТ	магнитно-резонансная томография
МФК	микофеноловая кислота
НВПВ	нестероидные противовоспалительные препараты
НУП	натрийуретический пептид
ОАК	общий анализ крови
ОАМ	общий анализ мочи
ОАРИТ	отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии
ОИМ	острый инфаркт миокарда
ОПН	острая почечная недостаточность
ОЦК	объём циркулирующей крови
ПВ	протромбиновое время
ПВД	периферические вазодилататоры
ПДКВ	положительное давление конца выдоха
ПИКС	постинфарктный кардиосклероз
ПКА	правая коронарная артерия
ПЦР	Полимеразная Цепная Реакция

РААС	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РИА	радиоизотопная ангиография
РКМП	рестриктивнаякардиомиопатия
РОТ	реакция отторжения трансплантата
РСДЛА	расчетное систолическое давление в легочной артерии
РСТ	ресинхронизирующая терапия
САД	систолическое артериальное давление
СД	сахарный диабет
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СМ	световая микроскопия
СН	сердечная недостаточность
СН	сердечная недостаточность
СН–ССФ	сердечная недостаточность с сохраненной систолической функцией
СНСФВ	сердечная недостаточность с сохраненной ФВ
СО	сердечный выброс
СРБ	С-реактивный белок
Стресс-ЭхоКГ	стресс-эхокардиография
СФВ ЛЖ	сохраненная фракция выброса левого желудочка
ТЗСЛЖ	толщина задней стенки левого желудочка
ТМДП	трансмитральный диастолический поток
ТМЖП	толщина межжелудочковой перегородки
ТПГ	транспульмональный градиент
ТС	трансплантация сердца
ТТГ	тиреотропный гормон
ФВ	фракция выброса левого желудочка
ФК	функциональный класс
ФУ	фракция укорочения
ХЛВП	липопротеиды высокой плотности
ХЛНП	липопротеиды низкой плотности
ХМЭКГ	холтеровское мониторирование электрокардиограмма
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЦВД	центральное венозное давление - давление крови в правом предсердии
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭКГ	электрокардиография
ЭКС	электрокардиостимулятор
ЭКМО	экстракорпоральная мембранная оксигенация
ЭМБ	эндомиокардиальная биопсия
ЭхоКГ	эхокардиография
BNP	натрий-уретический пептид В-типа
CI	сердечный индекс
CVP	центральное венозное давление
FiO2	фракция кислорода

IBP	инвазивное артериальное давление
LVAD	механическое вспомогательное устройство левого желудочка
NYHA	Нью-Йоркская Ассоциация сердца
PAP	давление в легочной артерии
PVR	легочное сосудистое сопротивление
SatO2	сатурация
WP	давление заклинивание
XC	общий холестерин
β-АБ	бета-адреноблокаторы

1.4 Пользователи протокола: кардиологи, кардиохирурги, анестезиологи, реаниматологи, трансплантологи, аритмологи, интервенционные кардиологи, терапевты/педиатры, нефрологи, эндокринологи, клинические фармакологи, физиотерапевты, социальные работники.

1.5 Категория пациентов: взрослые и дети.

1.6 Определение.

Трансплантация сердца – это органозамещающий/органосовмещающий метод оперативного лечения терминальной сердечной недостаточности.

1.7 Клиническая классификация:

Варианты/модели трансплантации сердца [13]**:**

- ортотопическая трансплантация сердца (бикавальная, биатриальная, сочетанная) – замена сердца реципиента здоровым аллотрансплантатом донора (является методом выбора);
- гетеротопическая трансплантация сердца – дополнительная подсадка аллотрансплантата к сердцу реципиента (выполняется в тех случаях, когда ортотопическая трансплантация не возможна из-за малых размеров сердца донора для организма реципиента или при высоком легочном сосудистом сопротивлении реципиента).

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

2.1 Цель проведения процедуры/вмещательства:

- радикальное лечение пациентов с терминальной сердечной недостаточностью.

2.2 Показания и противопоказания к процедуре/ вмешательству:

2.3 Показания к процедуре/ вмешательству:

- терминальная стадия сердечной недостаточности (III-IV функциональный класс по NYHA) при кардиомиопатиях ишемической болезнью сердца, тяжелых декомпенсированных заболеваниях клапанов сердца (при невозможности выполнения иных методов хирургического лечения), врожденных пороках сердца, а также другими заболеваниями сердца):

а) при которых существенно ограничены физическую активность и которые сопровождаются риском смерти в течение года, превышающим 50% (признаки снижения толерантности к физической нагрузке: невозможность выполнения физической нагрузки, тест 6-минутной ходьбы <300 м или пиковый VO2 < 14 мл/кг/мин) (Степень доказанности – С);
б) при неэффективности медикаментозной терапии или методовмеханической поддержки кровообращения, а также невозможности проведения иных методов хирургического лечения, но обладающим потенциалом для достижения ремиссии после трансплантации донорского сердца (ФВ ЛЖ<30%, среднее давление заклинивания легочной артерии >16 мм рт.ст. или давление в полости правого предсердия >12 мм рт.ст, повышенные уровни маркеров сердечной недостаточности) (Степень доказанности – С);
в) наличие в анамнезе более двух госпитализаций в связи с декомпенсацией сердечной недостаточности в течение последнего года; наличие сердечной недостаточности, неподдающейся оптимальной медикаментозной и ресинхронизирующей терапии (Степень доказанности – С).

Объективные критерии риска неблагоприятного прогноза ТС у больных сердечной недостаточностью:

- фракция выброса левого желудочка менее 20%;
- давление заклинивания легочной артерии > 20 мм рт.ст;
- содержание норадреналина в плазме крови > 600 пкг/мл;
- снижение максимального VO2 < 10 мл/кг/мин. на фоне максимальной медикаментозной поддержки;
- тяжелая ишемия миокарда.

2.4 Противопоказания к процедуре/вмешательству:

Абсолютные противопоказания (Степень доказанности – С)**:**

- возраст старше 80 лет;
- выраженные нарушения функции внешнего дыхания (напр., тяжелая обструктивная болезнь легких с ОФВ1<1 л/мин);
- легочная гипертензия с транспульмональным градиентом > 15 мм рт.ст. или легочно-сосудистым сопротивлением > 6 единиц Вуда, рефрактерная к медикаментозной терапии (NO, силденафил) и /или механической поддержке;
- выраженные нарушения функции печени и/или почек;
- аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, саркоидоз или системный амилоидоз);
- выраженное ожирение (ИМТ> 40 кг/м2);
- хронические заболевания, сопровождающиеся риском смерти в течение 5 лет;
- атеросклероз сонных, мозговых и периферических артерий, сопровождающийся ишемией органов и тканей при невозможности хирургического лечения;
- инфицирование ВИЧ.

Относительные противопоказания (Степень доказанности – С):

- возраст >65 лет;

- язвенная болезнь в стадии обострения;
- сахарный диабет с повреждением органов-мишеней (нейропатия, нефропатия или ретинопатия;
- выраженный распространенный атеросклероз периферических сосудов и сосудов головного мозга;
- острые инфекционные заболевания (за исключением инфекционных осложнений, связанных с устройствами механической поддержки кровообращения);
- ожирение (ИМТ> 35 кг/м^2) или кахексия (ИМТ <18 кг/м^2);
- хроническая почечная недостаточность с уровнем креатинина>2,5 мг/дл или клиренсом креатинина<25 мл /мин;
- печеночная недостаточность с уровнем билирубина > 2,5 мг/дл, повышение уровня трансаминаз более, чем в 3 раза, МНО > 1,5 без варфарина;
- нарушение функции внешнего дыхания, характеризующееся величиной показателя ОФВ1<40%;
- коагулопатия;
- перенесенная инфарктная пневмония в течение предыдущих 6-8 недель;
- ОНМК в течение в течение предыдущих 6 месяцев;
- тяжелые неврологические или нервно-мышечные расстройства
- неблагоприятный социальный статус (заключение психолога/психотерапевта и социального работника);
- психические заболевания, при которых возможно достижение ремиссии;
- эпизоды злоупотребления наркотиками или алкоголем в течение последних 6 месяцев;
- неспособность отказаться от курения табака.

2.5 Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий:
Перечень основных лабораторных исследований:
- определение группы крови по системам АВО;
- определение резус-фактора;
- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- биохимический анализ крови (натрий, калий, глюкоза, мочевина, креатинин плазмы, общий белок, альбумин, общий билирубин (прямой, непрямой), АСТ, АЛТ, СРБ, холестерин, ХЛВП, ХЛНП, триглицериды);
- определение КЩС и газов крови;
- коагулограмма (АЧТВ, ПВ, МНО, фибриноген);
- определение уровня натрий – уретического пептида (далее – BNP или про-BNP или ANP) методом ИФА;
- определение СКФ;
- бактериологическое исследование сред (забора материала из ран, мочи, крови, мокроты и т.д.);

- определение маркеров вирусного гепатита В (HBsAg, anti-HBs, anti-HBcore), гепатита С (anti-HCV, ВИЧ-инфекции (HIVAg/anti-HIV); вирус Эбштейна-Барра, герпес, цитомегаловирус, токсоплазмоз методом ИФА;
- комплекс серологических реакций на сифилис;
- иммунологические исследования методом цитофлуориметрии – лимфоциты -CD 3, CD 4;
- определение лейкоцитарных антигенов HLA-A,B,C серологическим методом и определение антигенов HLA-A,B,DRB1 молекулярно-генетическим методом;
- перекрестная проба на совместимость «кросс-матч» серологическим методом;
- определение в крови уровня (процента сенсибилизации) лейкоцитарных антител методом флуоресцентной цитометрии или ИФА.

Перечень дополнительных лабораторных исследований:

- антикардиолипиновые антитела методом ИФА;
- определение маркеров вирусного гепатита В и С вирус Эбштейна-Барра, герпес, цитомегаловирус, токсоплазмоз методом ПЦР;
- биохимический анализ крови (ферритин, сывороточное железо, трансферрин, ГГТП, щелочная фосфатаза);
- определение прокальцитонина методом ИФА;
- определение маркеров повреждения миокарда (МВ КФК, тропонин, миоглобин) методом ИФА;
- определение специфичности лейкоцитарных антител методом флуоресцентной цитометрии.
- определение наличия донор специфических антител методом флуоресцентной цитометрии.

Дополнительные лабораторные методы исследования для потенциального донора:

- при высоком проценте сенсибилизации реципиента/пациента лейкоцитарными антителами и положительном результате пробы на совместимости «кросс-матч» необходимо проведение тканевого типирования донора по системе HLA низкого разрешения по локусам C, DQB, DQA, DPA, DPB молекулярно-генетическим методом для диагностики донор-специфических антител.

Перечень основных инструментальных исследований

- антропометрия (определение индекса массы тела, площадь поверхности тела);
- электрокардиография;
- эхокардиография (трансторакальная);
- чрезпищеводная эхокардиография;
- катетеризация правых отделов с тонометрией (по показаниям);
- рентгенография органов грудной полости (в 2 проекциях);
- спирография (по показаниям).

Перечень дополнительных инструментальных исследований

- спироэргометрия;
- фиброгастродуоденоскопия (по показаниям);
- ультразвуковое исследование щитовидной железы;
- ультразвуковое исследование сонных артерий, артерий верхних и нижних конечностей (лодыжечно-плечевой индекс);
- коронарография;
- компьютерная томография (магнитно-резонансная томография) грудного сегмента, абдоминального сегмента, головы (по показаниям);
- фибробронхоскопия (по показаниям);
- колоноскопия (по показаниям).

Показания для консультации специалистов (по показаниям)**:**

- консультация аритмолога – ПРИ наличиЙ нарушений ритма сердца (пароксизмальная предсердная тахикардия, фибрилляция и трепетание предсердий, синдром слабости синусового узла), диагностированные клинически, по данным ЭКГ и ХМЭКГ;
- консультация невропатолога – наличие эпизодов судорог, наличие парезов, гемипарезов и других неврологических нарушений;
- консультация оториноларинголога – носовые кровотечения, признаки инфекции верхних дыхательных путей, тонзиллиты, синуситы;
- консультация гематолога – наличие анемии, тромбоцитоза, тромбоцитопении, нарушение свертываемости, другие отклонения гемостаза;
- консультация нефролога – признаки почечной недостаточности, снижение диуреза, протеинурия;
- консультация пульмонолога – наличие сопутствующей патологии легких, снижение функции легких;
- консультация хирурга – с целью исключения острой хирургической патологии;
- консультация эндокринолога – наличие сопутствующей эндокринной патологии;
- консультация психотерапевта/психолога, социального работника.

2.6 Требования к проведению процедуры/вмешательства:

Требования к проведению процедуры/вмешательства

Трансплантация сердца осуществляется в кардиохирургическом отделении или в центре, оснащенном в соответствии со стандартами оснащения отделений хирургического профиля, утвержденными в установленном порядке.

Медицинская организация должна соответствовать всем требованиям к соблюдению мер безопасности, санитарно-противоэпидемическому режиму.

Дополнительные требования к основному перечню оснащения медицинской организации, в которой осуществляется трансплантация сердца.

N п/п	Наименование
1.	Аппарат для гемодиализа и гемодиафильтрации
2.	Аппарат для внутриаортальной баллонной контрпульсации
3.	Центрифужный насос крови

4.	Молекулярно-адсорбирующая-циркулирующая система
5.	Аппарат для экстракорпоральной мембранной оксигенации
7.	Проточный цитоспектрофлюориметр 1-канальный
8.	Амплификатор (термоциклер) многоканальный
10.	Термоциклер многоканальный для ПЦР в реальном времени
11.	Иммуноферментный анализатор автоматический
12.	Аппарат ультразвуковой диагностики экспертного класса с доплером
13.	Компьютерный томограф
14.	Магнитно-резонансный томограф
15.	Ангиограф
16.	Система для очистки и аутотрансфузии крови
17.	Аппарат рентгеновский стационарный
18.	Мобильная рентгенографическая система
19.	Система для длительной транспортировки донорского органа с комплектами одноразовых принадлежностей (OrganCareSystem)

Методика проведения процедуры/ вмешательства:

Предоперационная подготовка реципиента:

- прекращение приема пищи и жидкости (не менее 3 часов до начала операции);
- очистительная клизма;
- подготовка кожного покрова непосредственно перед операцией (бритье подмышечных впадин, передней поверхности грудной полости и живота, паховых областей);
- установка внутрисосудистых катетеров;
- прием препаратов витамина К (при приеме непрямых антикоагулянотов): фитоменадион, внутривенно, 1мг в 0,1мл вводить медленно в течении 3 минут (максимальная разовая доза – 10 мг/мл);
- трансфузия препаратов крови с использованием лейкоцитарного фильтра.

Анестезиологическое пособие:

- премедикация стандартная;

мониторинг состояния пациента (ЭКГ 5 отведений), IBP, CVP, измерение центральной гемодинамики (PAP, WP, CO, CI, PVR), пульсоксиметрия, температура пациента, капнография, чрезпищеводная эхокардиография);

- защита слизистой ЖКТ:

ингибиторы протонной помпы (эзомепразол 40 мг, в\в, 1 раз);

- блокаторы Н2-гистаминовых рецепторов (фамотидин 20 мг, в\в, 1 раз);
- режим ИВЛ: нормовентиляция, дыхательный объем – 6-8 мл/кг идеальной массы тела, ПДКВ – 5-7 см.вод.ст , FiO2 – 50-60%, капнография – нормокапния;
- инфузионная терапия:

кристаллоидных (натрия хлорида раствор сложный, натрия хлорид + калия хлорид + магния хлорид + натрия ацетат + натрия глюконат, стерофундин изотонический, натрия хлорид 0,9% и др);

коллоидных растворов в дозе 5–15 мл/кг, под контролем центрального венозного давления;

- кардиотоническая поддержка инотропными препаратами:

– норэпинефрин 0,02- 0,5 мкг/кг/мин;
– эпинефрин 0,02- 0,3 мкг/кг\мин;
– допамин 3-15 мкг/кг/мин;
– добутамин 3-15 мкг/кг/мин;
– милринон 0,1-0,5 мкг/кг/мин;
– левосимендан 0,2 мкг/кг/мин;
– фенилэфрин по показаниям.

- нейтрализация гепарина протамин-сульфатом под контролем активированного времени свёртывания(после завершения хирургического гемостаза).
- Ингибиторы фибринолиза 1 пациенту 200-500 мл суточная доза (транексамовая кислота максимальная суточная доза 2-3 гр).
- Гемотрансфузионная терапия (в соответствии с приказом «О внесении изменений в приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 6 ноября 2009 года № 666 «Об утверждении Номенклатуры, Правил заготовки, переработки, хранения, реализации крови и ее компонентов, а также Правил хранения, переливания крови, ее компонентов и препаратов» Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 26 июля 2012 года № 501):

– свежезамороженная плазма (5-20 мл/кг);
– криопреципитат;
– тромбомасса;
– свежая эритрацитарная масса.

Гемостатическая терапия при когулопатических кровотечениях:

- октаплекс 0,9-1,9 мл/кг, максимальная разовая доза 3.000 МЕ.

Расчет необходимой дозы для лечения является в основном эмпирическим из расчета, что 1МЕ фактора II или фактора X на 1 кг массы тела, соответственно, увеличивает активность плазменного фактора II или Xна 0,02 и 0,017 МЕ/мл.

- эптаког альфа: начальная доза 90 мкг/кг;

вторая доза вводится через 2 ч;

затем препарат вводится с 2-3-часовыми интервалами на протяжении первых 24-48 ч в зависимости от проводимого вмешательства и клинического состояния пациента.

Лечение легочной гипертензии:

- монооксид азота 10-40 ppm (под контролем тромбоцитов и мет–Hb);
- илопрост ингаляции 2,5 мкг;
- ингибиторы фосфодиэстеразыV (силденафил) 25-300 мг/сут.

Антибиотикопрофилактика при трансплантации сердца:

Периоперационная антибиотико профилактика	Имипенем/циластатин (или меропенем) 1 грв/ви ванкомицин15 мг/кг, в/в, за 1 час до разреза; **или** ванкомицин 15 мг/кг, в/в и цефтазидим 15 мг/кг, в/в, за 1 час до разреза кожи.

После операции	Имипенем/циластатин (или меропенем) 500 мг в/в каждые 8 часов и ванкомицин 10 мг/кг в/в каждые 8 часов, в течении 4 дней **или** ванкомицин 10 мг/кг в/в каждые 8 часов (под контролем функции почек) и цефтазидим 1 гр., в/в, каждые 8 часов в течении 4 дней

Иммуносупрессивная терапия: Схема иммуносупрессивной терапии при трансплантации сердца

Перед операцией в анестезиологической палате	такролимус 0,1 мг/кг за 3-6 часов до операции per os	
Интраоперационно	1.метилпреднизолон	500 мг в/в капельно в течение 30 мин.-часа до снятия зажима аорты
		500 мг в контур ИК
	2. клемастин	1 ампулу в/в сразу за метилпреднизолоном вслед (перед пересадкой)
	1. Иммуноглобулин антитимоцитарный 25 мг. ПЕРВАЯ ДОЗА. Начинается после окончания метилпреднизолона. ИА первая доза в/в капельно – должна прокапаться 1/3 дозы ИА (до отжатия аорты). В течение одного часа плюс-минус. Рассчитать в дозе (1,5 мг/кг), в каждый флакон добавить 5 мл инъекционной воды, аккуратно растворить. Все эти уже разведенные флаконы добавить в 500 мл 0,9% физиологического раствора. 1-2 раза аккуратно перевернуть для смешения. (В комнатной температуре раствор в течение 24 часов не меняется). NB! Контроль тромбоцитов (должен быть больше 150). 2.Остальная доза ИА – после отжатия аорты (в течение 6 часов), должна капаться непрерывно до 6 часов (конец обязательно нужно зафиксировать по времени)	
Ранний послеоперационный период (первые сутки после операции)	Метилпреднизолон	125 мг в/в струйно (3 дозы в 8, 16 и 24 часа после реперфузионной дозы)
	Иммуноглобулин антитимоцитарный 25 мг. **ВТОРАЯ ДОЗА**	1 мг/кг в/в медленно в

		течение 4 часов - через 12 часов после окончания первой дозы
Вторые сутки после операции	Иммуноглобулин антитимоцитарный 25 мг. **ТРЕТЬЯ ДОЗА** • доза подбирается на основе подсчета лейкоцитов (>5×10^6/л), а также на основе подсчета тромбоцитов и лимфоцитов (если количество тромбоцитов составляет 50-100×10^{12}/л, то назначается ½ необходимой дозы ИА; • если количество тромбоцитов составляет < 50×10^{12}/л и/или количество лимфоцитов составляет <$0,4\times10^9$/л, то ИА не назначается);	1 мг/кг, в/в медленно в течение 4-6 часов;
	Метилпреднизолон	100-125 мг, в/в струйно каждые 12 часов
Третьи сутки после операции	Иммуноглобулин антитимоцитарный 25 мг. **ЧЕТВЕРТАЯ ДОЗА** • доза подбирается на основе подсчета лейкоцитов (>5×10^6/л), а также на основе подсчета тромбоцитов и лимфоцитов (если количество тромбоцитов составляет 50-100×10^{12}/л, то назначается ½ необходимой дозы ИА; • если количество тромбоцитов составляет <50×10^{12}/л и/или количество лимфоцитов составляет <$0,4\times10^9$/л, то ИА не назначается).	1 мг/кг, в/в медленно в течение 4-6 часов;
	Метилпреднизолон	100-125 мг, в/в струйно каждые 12 часов
После экстубации	Преднизолон • доза делится пополам и принимается каждые 12 часов на протяжении 48 часов, затем доза уменьшается на 5 мг/сут, также делится пополам и принимается каждые 12 часов, до достижения дозы 20 мг/сут, доза делится пополам и	1 мг/кг/сут внутрь

	принимается каждые 12 часов на протяжении 48 часов, затем доза снижается до 0,1-0,3 мг/кг/сут за один прием.	
	Такролимус Доза делится пополам и принимается с интервалом 12 часов	0,075-0,1 мг/кг внутрь

Техника проведения трансплантации сердца:

Ортотопическая трансплантация сердца

1 Этап: Эксплантация сердца реципиента:

После срединной стернотомии и продольного рассечения перикарда проводится полная гепаринизация больного. Канюляция полых вен и аорты проводится максимально дистально. Полые вены обходятся турникетами. Искусственное кровообращение проводится в режиме нормотермии (34-36°С). Полые вены обжимаются турникетами, накладывается поперечный зажим на восходящую аорту. Магистральные сосуды пересекаются выше комиссур полулунных клапанов. Предсердия отсекаются по линии атриовентрикулярной борозды с оставлением манжеты для фиксации донорского сердца. После кардиоэктомии ближайшие 1-2 см аорты и легочной артерии отделяются друг друга таким образом, чтобы не повредить правую ветвь легочной артерии. Легочный венозный возврат забирается дренажом через правую верхнюю легочную вену.

2 Этап: Имплантация донорского сердца:

- **подготовка донорского сердца:**

сердце донора извлекается из транспортного контейнера и помещается в 4ºС раствор 0,9% натрия хлорида. Разделяются аорта и легочная артерия. Левое предсердие оценивается на соответствие размеру оставшейся части предсердия реципиента с устьями легочных вен. Лишняя ткань отсекается и формируется круглая манжета, скроенная по размеру остатка предсердия реципиента. Имплантация начинается сшиванием предсердий от уровня левой верхней легочной вены проленовой нитью 4/0. В кол иглы проводится со стороны предсердия реципиента, затем через предсердие донора в области основания ушка левого предсердия/

3 Этап: «донорское сердце-реципиент»:

донорское сердце помещается в средостение реципиента и изолируется от прямой тепловой передачи из смежных структур. Шов предсердия продолжается вниз и затем медиально до нижнего угла межпредсердной перегородки. Вторая линия шва проходит по крыше левого предсердия, затем вниз по межпредсердной перегородке. Необходимо непрерывно оценивать соответствие размера между предсердиями реципиента и донора для своевременной пликации лишней ткани. После завершения анастомоза левого предсердия проводится криволинейный разрез от отверстия нижней полой вены к ушку правого предсердия донорского сердца. Проводится ревизия трехстворчатого клапана и межпредсердной перегородки. Для предотвращения артериальной десатурации, связанной с

шунтированием справа налево через открытое овальное окно, последнее ушивается. Анастомоз правого предсердия выполняется непрерывным обвивным швом нитью 4/0 с началом в верхней или нижней части межпредсердной перегородки так, чтобы концы шва встретились в середине переднелатеральной стенки;

Анастомоз легочной артерии выполняется обивным швом нитью 4/0, начинающегося изнутри сосуда на задней и заканчивающийся на передней стенке с внешней стороны. Начинается согревание пациента. Аортальный анастомоз выполняется последним таким же образом как легочной артерии за исключением того, что желателен небольшой избыток длины аорты, поскольку это облегчает визуализацию задней линии шва. После деаэрации снимается аортальный поперечный зажим. При необходимости выполняется дефибрилляция. Линии швов тщательно проверяются на гемостаз. Проводится инфузия инотропных препаратов. Прекращается искусственное кровообращение, к правому предсердию и желудочку донорского сердца подшиваются временные эпикардиальные электроды.

Дренирование перикарда, средостения и закрытие раны проводится стандартным способом.

Гетеротопическая трансплантация сердца

1 Этап: Подготовка донорского сердца:

Донорское сердца отсекается таким образом, чтобы обеспечить максимальную длину аорты, легочной артерии и верхней полой вены.

Нижняя полая вена и правые легочные вены ушиваются, создается общая площадка из левых легочных вен. Проводится линейный разрез (3-4 см) по длинной оси задней стенки правого предсердия.

2 Этап: Имплантация донорского сердца:

Во время имплантации площадка предсердия с левыми легочными венами донорского сердца вшивается в левое предсердие реципиента через разрез кзади от межпредсердной борозды. Анастомозируются правые предсердия донорского сердца и сердца реципиента. Выполняется прямой анастомоз «конец в бок» между аортой донорского сердца и восходящей аортой реципиента. Последним этапом проводится соединение легочных артерий с созданием анастомоза «конец в бок», для чего может потребоваться сосудистый протез из-за недостаточной длины легочной артерии донорского сердца.

Ведение реципиента в раннем послеоперационном периоде

Обеспечение непрерывного периоперационного мониторинга реципиента сердца: мониторинг ЭКГ, инвазивный мониторинг антериального давления, давления в правом предсердии или центрального венозного давления; давления заклинивания легочной артерии, периодическое измерение сердечного выброса, измерение сатурации О2; постоянная оценка диуреза.

Рекомендации по лечению нарушений ритма в периоперационном периоде:

- для увеличения ЧСС рекомендовано применение хронотропных препаратов в периоперационном периоде. Степень доказанности - В:

– изопротеренол (5% растворе декстрозы в дозе 0,5-5 мкг, в/в);

– теофиллин (0,1–0,2 г 2–4 раза в сутки, орально);

- предсердная или желудочковая временная стимуляция должна быть налажена интраоперационно даже при наличии собственного синусового ритма путем стимуляции внешним кардиостимулятором; Степень доказанности – В.
- после трансплантации сердца, временная стимуляция должна быть начата при ЧСС менее 90 уд / мин; Степень доказанности В.
- имплантация постоянного водителя ритма возможна при неэффективности хронотропной терапии в течение 3 недель после ТС; Степень доказанности – С
- лечение нарушений ритма должно проводиться под строгим контролем ЧСС и мониторированием нарушений ритма; Степень доказанности – В:.
- в случаях стойких или персистирующих предсердных либо желудочковых тахиаритмий показано проведение эндомиокардиальной биопсии, в случае отсутствия отторжения – проведение электрофизиологического исследования; Степень доказанности – В
- при наличии стойкой желудочковой тахикардии показано проведение эндомиокардиальной биопсии и ангиографии. Степень доказанности - В
- амиодарон может быть безопасно использован после ТС; Степень доказанности – С.
- недигидропиридиновые антагонисты кальция и бета-адреноблокаторы блокаторы могут приняться для контроля ЧСС; Степень доказанности – В..

Рекомендации для лечения гипергликемии в периоперационном периоде

- пероральные сахароснижающие препараты должны быть отменены до операции (Степень доказанности – С):
- продленная инфузия инсулина должна проводиться с целью поддержания уровня глюкозы крови ниже 5,2 ммоль/л (200 мг/дл), (Степень доказанности: В).

Седативная терапия:

- пропофол 0,3 – 4 мг/кг в 1ч
- дексмедетомидин 0,2 – 1,4 мкг/кг ч

Обезболивающая терапия:

- ненаркотические анальгетики:

– трамадол 100 г до 4х раз в сутки;

- наркотические анальгетики:

– промедол 10-20 мг в/в или в/м;

– фентанил 50-200 мкг.

Защита слизистой желудка и 12-перстной кишки:

- ингибиторы протонной помпы:

– омепразол 20 мг х 2 р/сут;

– эзомепразол 40 мг/сут.

- блокаторы Н2-гистаминовых рецепторов:

– фамотидин 20 мг х 2 р/сут.

Стимуляция перистальтики ЖКТ:

- метоклопрамид 10 мг 1-3 р/сут.

Инфузионная и трансфузионная терапия:

- стерофундин 10-30 мл/кг/с;
- NaCl 0,9%10-30 мл/кг/с;
- ацесоль, хлосоль, дисоль (10-30 мл/кг/с), трисоль;
- КМА:

– водный баланс (ЦВД, ДЛА);
– коррекция ОЦК;
– электролитный баланс (калий, натрий, кальций);
– кислотно-основное равновесие.

Кардиотоническая поддержка:

- норэпинефрин 0,02-0,5 мг/кг/мин;
- эпинефрин, 0,02-0,3 мг/кг/мин;
- допамин от 1 до 15 мг/кг/мин;
- добутамин от 1 до 15 мг/кг/мин;
- милринон 0,2 до 0,75 мг/кг/мин;
- левосимендан 0,2 мг/кг/мин;
- фенилэфрин по показаниям.

2.7 Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения.

- снижение маркеров сердечной недостаточности (proBNP или BNP);
- улучшение функционального класса по NYHA (1,2,3,4 степени).

3. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

3.1 Список разработчиков протокола:

1) Мырзахметова Гульжан Шалатаевна – кандидат медицинских наук, заведующая кардиологическим отделением №2, АО «Национальный научный кардиохирургический центр».
2) Бекбосынов Серик Темирханович – врач кардиохирург, заведующий кардиохирургическим отделением II, АО «Национальный научный кардиохирургический центр».
3) Капышев Тимур Сайранович – заведующий отделением анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии, АО «Национальный научный кардиохирургический центр».
4) Юхневич Екатерина Александровна – клинический фармаколог, и.о. доцента кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины РГП на ПХВ «Карагандинский государственный медицинский университет».

Консультанты:

1) Шайсултанова Сауле Талгатовна – начальник отдела координации трансплантации, АО «Национальный научный кардиохирургический центр».

3.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

3.3 Рецензенты:
1) Джошибаев Сейтхан Джошибаевич – доктор медицинских наук, профессор, председатель Ассоциации кардиохирургов Центральной Азии и Казахстана.

3.4 Указание условий пересмотра протокола: Пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

3.5 Список использованной литературы.

1) Stehlik J et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th Official Adult Heart Transplant Report - 2012. J Heart Lung Transplant. 2012 Oct; 31(10): 1052 – 1 064.
2) ISHLT Stadarts and Guidelines Committee. ISHLT Guidelines for the Care of Heart Transplant Recipients. University of Alabama at Birmingham Division of Cardiothoracic surgery, 2012.
3) Constanzo M.R. et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the Care of Heart Transplant Recipients. The Journal of Heart and Lung Transplantation. 2012.
4) Heart and lung transplantation. Second edition. W.A.Baumgartner, B Reitz, E. Kasper, J. Theodore, 2002, ISBN:0-7216-7363-5, 598p.
5) The ISHLT Guidelines For The Care Of Heart Transplant Recipients (Guidelines) (J Heart Lung Transplant 2010; 29(8):914 -956).
6) ISHLT Guidelines for the Care of Cardiac Transplant Candidates — 2006: Listing Criteria for Heart Transplantation (Guidelines) (J Heart Lung Transplant 2006; 25(9):1024-1042).
7) Guidelines for heart transplantation N. de Jonge,1 J.H. Kirkels,1Neth Heart J. 2008 March; 16(3): 79–87.
8) Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure: full text (update 2005) The Task Force for the diagnosis and treatment of CHF of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2005;26 (22):2472.
9) J Heart Lung Transplant. 2011 Oct; 30 (10): 1071-1132.
10) The Journal of Heart and Lung Transplantation, Mehra et al.:1025 Volume 25, Number 9, 2006;25:1024–42.
11) 2009 FocusediUpdate:deACC:F/AHAsGuidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation.
12) Руководство по трансплантологии. Под ред. В.И. Шумакова. М.: Медицина, 1995 г. Введение в клиническую трансплантологию. Под ред. Б.А. Константинова и С.Л. Дземешкевича. М., 1993 г.
13) Heart transplantation, James K. Kirklin, 2002.
14) Papworth hospital, Guidelines for the management of the transplant patient, 2007
15) Приказ «О внесении изменений в приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 6 ноября 2009 года № 666 «Об утверждении Номенклатуры, Правил заготовки, переработки, хранения, реализации крови и ее

компонентов, а также Правил хранения, переливания крови, ее компонентов и препаратов» Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 26 июля 2012 года № 501
16) Heart Transplantation Medication Updated: Feb 26, 2016 Author Donald M Botta, Coauthor(s) Mary C Mancini, American. https://emedicine.medscape.com/article/429816-medication
17) ISHLT Stadarts and Guidelines Committee. ISHLT Guidelines for the Care of Heart Transplant Recipients. University of Alabama at Birmingham Division of Cardiothoracic surgery, 2012.
18) Constanzo M.R. et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the Care of Heart Transplant Recipients. The Journal of Heart and Lung Transplantation. 2012.