

Одобрено  
Объединенной комиссией  
по качеству медицинских услуг  
Министерства здравоохранения  
и социального развития  
Республики Казахстан  
от «10» ноября 2016 года  
Протокол №15

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

### ОСТРОЕ ОТТОРЖЕНИЕ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА У ДЕТЕЙ

#### 1. Содержание:

Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9	2
Дата разработки протокола	2
Пользователи протокола	2
Категория пациентов	2
Шкала уровня доказательности	2
Определение	2
Классификация	3
Диагностика и лечение на амбулаторном уровне	4
Показания для госпитализации	13
Диагностика и лечение на этапе скорой неотложной помощи	13
Диагностика и лечение на стационарном уровне	13
Медицинская реабилитация	29
Паллиативная помощь	29
Сокращения, используемые в протоколе	29
Список разработчиков протокола	30
Конфликт интересов	31
Список рецензентов	31
Список использованной литературы	31

## 2. Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9:

МКБ-10		МКБ-9	
Код	Название	Код	Название
T86.1	Отмирание и отторжение трансплантата почки	T86.1	Отмирание и отторжение трансплантата почки
Z94.0	Наличие трансплантированной почки	Z94.0	Наличие трансплантированной почки
N18.8	Хроническая почечная недостаточность	N18.8	Хроническая почечная недостаточность

3. Дата разработки/пересмотра протокола: 2016 год

4. Пользователи протокола: врачи скорой медицинской помощи, врачи общей практики, педиатры, детские нефрологи, анестезиологи-реаниматологи, трансплантологи, урологи.

5. Категория пациентов: дети

## 6. Шкала уровня доказательности:

<b>A</b>	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
<b>B</b>	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
<b>C</b>	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+). Результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
<b>D</b>	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.

7. Определение [1]: Эпизод острого отторжения является следствием иммунного ответа реципиента с целью уничтожения трансплантата. Острое отторжение характеризуется снижением функции почек, сопровождающееся

точно установленными диагностическими параметрами при биопсии почечного трансплантата.

**Субклиническое отторжение** характеризуется присутствием гистологических изменений специфичных для острого отторжения, при отсутствии клинических симптомов и проявлений.

**Пограничное отторжение** характеризуется гистопатологическими изменениями, но только в качестве «подозрения на отторжение трансплантата», в соответствии с классификацией Banff.

## **8. Классификация [1-3]:**

- Сверхострое отторжение;
- Т-клеточное отторжение;
- Антитело-опосредованное отторжение;
- Комбинированное отторжение;
- Пограничные изменения.

### **Морфологическая классификация**

#### **Классификация Banff'97 Т-клеточного отторжения [2]:**

##### ***Пограничные изменения:***

- Подозрение на острое Т-клеточное отторжение:
  - Без артериита;
  - Либо изменения канальцев (t1, t2, t3 –см. ниже) без существенного интерстициального воспаления (i0 или i1) или интерстициальное воспаление (i2 или i3) без существенного изменения канальцев.

##### ***Острое Т-клеточное отторжение:***

- Острое тубулоинтерстициальное отторжение:
  - **1А** Значительное интерстициальное воспаление (i2 или i3) и умеренный тубулит (t2);
  - **1Б** Значительное интерстициальное воспаление (i2 или i3) и тяжелый тубулит (t3).
- Острое сосудистое отторжение:
  - **2А** Слабый или умеренный артериит интимы (v1), с или без интерстициального воспаления или тубулита;
  - **2Б** Тяжелый артериит интимы (v2), с или без интерстициального воспаления или тубулита;
  - **3** Трансмуральный артериит (v3) +/- фибриноидный некроз (v3).

##### ***Определение:***

##### ***Интерстициальное воспаление:***

- i0- Лимфоцитарного инфильтрата в паренхиме <10 % ;
- i1- Лимфоцитарного инфильтрата в паренхиме 10-25%;
- i2- Лимфоцитарного инфильтрата в паренхиме >25 % (i3=>50%);

##### ***Тубулит:***

- t1- <4 лимфоцитов в канальце;
- t2 4-10 лимфоцитов в канальце;

– t3 >10 лимфоцитов в канальце;

*Интимальный артериит:*

– v1- Эндотелиит (субэндотелиальное Т-клеточное воспаление) с окклюзией просвета <25 %;

– v2- Эндотелиит с >25 % окклюзией просвета;

– v3-Лимфоцитарная инфильтрация с распространением в средние трансмуральные артерии с фибриноидным некрозом+/- окклюзия просвета.

**Vanff'97 классификация Антитело-опосредованного отторжения, в редакции 2007 года [3]:**

• Отложение Cd4 без активных признаков отторжения:

– Cd4+;

– DSA (донор-специфические антитела) обнаруживается в сыворотке;

– Нет других подозрений на острое Т-клеточное отторжение и Антитело опосредованное отторжение.

• Острое Антитело-опосредованное отторжение:

– Cd4, DSA+;

– Острый канальцевый некроз с минимальным воспалением;

– Капиллярное и гломерулярное воспаление (клетки воспаления в перитубулярных или гломерулярных капиллярах);

– Артериит или фибриноидный некроз (v3).

*Определение:*

Отложение Cd4:

• Cd4 0 отрицательный;

• Cd4 1 <10 % трубчатые перикапилляры+ для Cd4 (фокусное Cd4+);

• Cd4 2 10-50% (фокальное отложение Cd4+);

• Cd4 > 50 % (диффузное отложение Cd4+);

Перитубулярный капиллярит:

• ptc 0<10% перитубулярные капилляры содержат воспалительные клетки;

• ptc 1>10% содержит в просвете перитубулярных капилляров<5 воспалительных клеток (нейтрофилы и моноциты);

• ptc 2>10% содержит в просвете перитубулярных капилляров 5-10 воспалительных клеток;

• ptc 3>10% содержит в просвете перитубулярных капилляров>10 воспалительных клеток.

## **9. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ [2]:**

### **1) Диагностические критерии:**

**Жалобы:**

• повышение температуры тела;

• уплотнение/припухлость/боль в области трансплантата;

• уменьшение количества мочи/отсутствие мочи;

• общее недомогание, слабость;

## **Анамнез:**

### **Факторы риска острого отторжения:**

- пресенсибилизация (измерение предшествующих антител (PRA > 30%) или частота реакций);
- вторая и более трансплантация;
- HLA несовместимость;
- реципиент молодого возраста;
- донор пожилого возраста;
- афроамериканское этническое происхождение (США);
- наличие донорспецифических антител;
- несовместимость группы крови;
- отсроченная функция трансплантата;
- время холодовой ишемии > 24 часов.

### **Особенности иммуносупрессии:**

- без использования индукционного агента;
- использование протокола – циклоспорин/азатиоприн (в отличие от такролимус/микофенолат мофетил);
- протокол без стероидов – недавнее снижение доз иммуносупрессивных препаратов (инфекции, опухоли или плохая приверженность к терапии);
- отсроченная функция трансплантата;
- предыдущие эпизоды острого отторжения.

### **Физикальное обследование [2]:**

Состояние пациентов средней тяжести или тяжелое. При современных протоколах иммуносупрессии у большинства пациентов острое отторжение протекает бессимптомно. Наличие гипертермии, припухлости и болезненности трансплантата нечасто и указывает на тяжесть отторжения. Возможны олигоурия, отеки, повышение артериального давления. Необходимо оценить баланс жидкости и циркулирующий объем (диурез за сутки, кровяное давление, центральное венозное давление, скорость наполнения капилляров – симптом «белого пятна», эластичность кожи, жажда).

### **Лабораторные исследования:**

- Общий анализ крови: анемия диагностируется если концентрация Hb ниже 110 г/л у детей от 6 мес. до 5 лет, ниже 115 г/л - у детей 5-12 лет, ниже 120 г/л – старше 12 лет [5]. Анемия может иметь различные причины: токсическое действие лекарственных препаратов, инфекции, снижение почечных функций;
- Лейкоцитоз или лейкопения, эозинофилия, тромбоцитопения, повышение СОЭ;
- Биохимический анализ крови: гиперкреатининемия, повышение мочевины, гиперкалиемия, снижение СКФ, повышение ЛДГ, СРБ;
- Определение базовой концентрации такролимуса/циклоспорина в крови (C<sub>0</sub>);

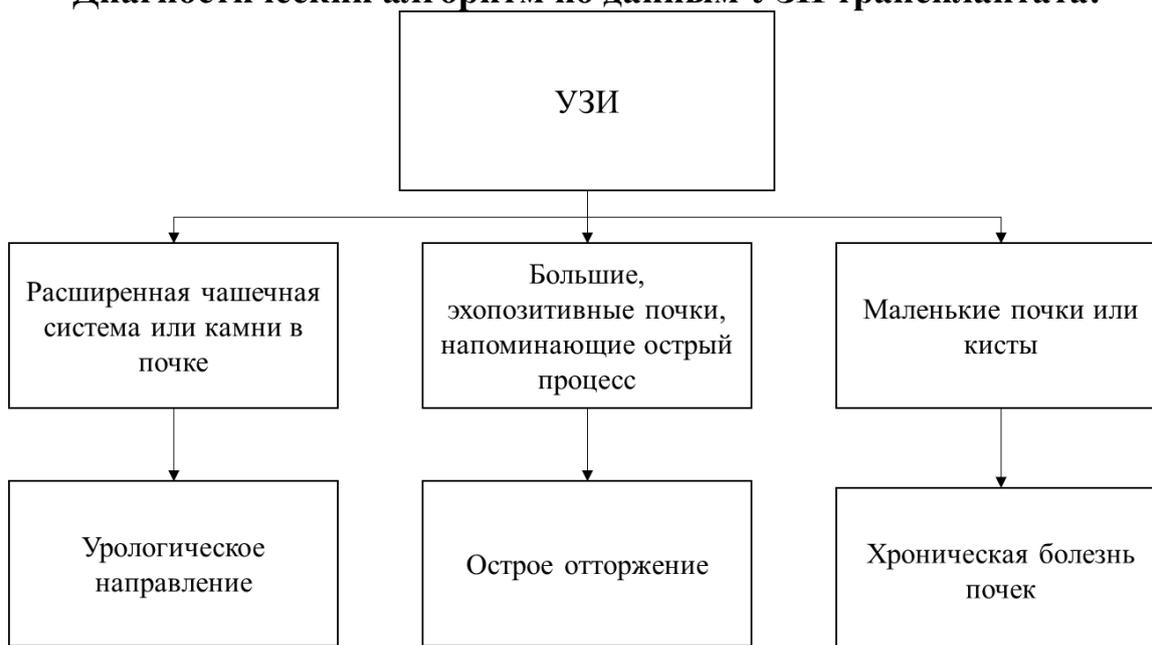
- Исследование крови на ЦМВ, ВПГ, ВЭБ, ВК-вирус методом ПЦР. Количественное определение вирусов при обнаружении инфекции;
- Проведение глюкозо-толерантного теста, гликемического профиля, гликированный Нb, инсулин, при нарушении толерантности к глюкозе/сахарном диабете;
- Общий анализ мочи: протеинурия, лейкоцитурия, микрогематурия, цилиндрурия;
- Бактериологический посев мочи.

### **Инструментальные исследования:**

- **УЗИ органов брюшной и плевральных полостей:** диффузные изменения ткани печени и поджелудочной железы, гепатоспленомегалия, асцит, наличие жидкости в плевральных, брюшной полостях.
  - **УЗДГ сосудов почек:** снижение/отсутствие линейных скоростей кровотока, повышение индексов сопротивления более 0,7, наличие аваскулярной зоны более 0,3 см, снижение или отсутствие артериального кровотока в диастоле, появление реверсивного кровотока в диастоле (признак тяжелого отторжения).
  - **УЗИ трансплантата:** увеличение объема трансплантата, расширение чашечно-лоханочной системы, расширение мочеточника, наличие выпота в околопочечном пространстве, лимфоцеле, патологических образований, полостей, свищей, камней, микролитов, свищей мочевых путей, отечность (гипоэхогенность) почечной ткани, симптом «выделяющихся пирамид».
  - **ЭхоКГ:** признаки сердечной недостаточности (ФВ <60%), снижение сократимости, диастолическая дисфункция, легочная гипертензия, пороки и регургитации клапанов.
  - **Рентгенография легких:** гидроторакс, застойная пневмония, признаки отека/предотека легких, долевая/прикорневая/субтотальная/тотальная пневмония, бронхит, наличие полостей, образования.
- 2) **Диагностический алгоритм: (схема)**



### Диагностический алгоритм по данным УЗИ трансплантата:



### 3) Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований [3,4]:

<i>Диагноз</i>	<i>Обоснование для дифференциальной диагностики</i>	<i>Обследования</i>	<i>Критерии исключения диагноза</i>
Острое отторжение	Гиперкреатинемия, СКФ, снижение, гипертермия, артериальная гипертензия, лейкоцитоз	биохимия крови, КЩС, иммунограмма, ОАМ, посев крови и мочи на стерильность, УЗИ почечного трансплантата, УЗДГ сосудов почечного трансплантата, концентрация такролимуса/ЦсА в крови.	Морфологические признаки клеточного или антитело-опосредованного отторжения
Возврат болезни и De novo гломерулярная болезнь	Нефротическая протеинурия, прогрессирующее снижение почечных функций и указание на гломерулярное повреждение в нативных почках при возврате болезни. Возможна De novo гломерулярная болезнь (мембранозная нефропатия)	биохимия крови, КЩС, СКФ, ОАМ, суточная моча на белок, биопсия	Появление морфологических признаков ранее существовавшей болезни в трансплантированной почке
ВК-нефропатия	Протекает бессимптомно. Стеноз мочеточника Геморрагический цистит.	ПЦР крови на ВК-вирус, биохимия крови, КЩС, ОАМ, исследование осадка	ПЦР крови на ВК положительно. desou-клетки в осадке мочи. Тубулярные эпителиальные

		мочи на десоу-клетки, биопсия	клетки содержат вирусные включения, положительная иммуногистохимия на ВК-протеин, тубулоинтерстициальное воспаление.
Нефротоксичность ингибиторов кальцинейрина	Гиперкреатинемия, снижение СКФ, повышение АД, гипомагниемия	ОАК, биохимия крови, концентрация такролимуса/ЦсА в крови, ОАМ, УЗИ трансплантата, изотопная ангиография, биопсия	Гипохлоремический ацидоз, гиперкалиемия, высокая концентрация такролимуса/ЦсА в крови, отек и вакуолизированные мелкие цитоплазмы, отек митохондрий и тел цитоплазмы
Острый тубулонефроз	Гиперкреатинемия, снижение СКФ, анурия/олигоурия	ОАК, биохимия крови, ОАМ, УЗИ почек, биопсия	Острый тубулярный некроз, острый кортикальный некроз и острый тубулоинтерстициальный нефрит.
Тромботическая микроангиопатия (возврат атипичного ГУС или De novo тромботическая микроангиопатия)	Острое почечное повреждение, тромбоцитопения, анемия	ОАК, биохимия крови, ОАМ, УЗИ почек, биопсия	Микроангиопатическая гемолитическая анемия, тромбоцитопения, снижение С3 компонента комплемента, фрагментоциты, повышенный ЛДГ, острый тромбоз, отек эндотелиальных клеток, фибриноидный некроз артериол и внутривидовых артерий.
Пиелонефрит	Интоксикация, гипертермия, дизурия, поллакиурия, боль в напряжении в боку	ОАК, биохимия крови, ОАМ, бак. посев мочи, УЗИ почек, мочевого пузыря, биопсия	Бактериурия, лейкоцитурия Гнойные очаги во многих участках межтубулярной ткани иногда сливающаяся и образующая карбункул. При выздоровлении – рубцы.
Мочевой затек	Гиперкреатинемия, отек и боль в области трансплантата, умеренная олигоурия.	Биохимия крови, содержимого дренажа, УЗИ мочевого пузыря, почек	Биохимия содержимого дренажа: уровень креатинина и белка такой же, как и в моче. На УЗИ – скопление жидкости около трансплантата.
Обструкция мочеточника	Гиперкреатинемия, боли, почечная колика, дизурические расстройства	УЗИ почек, МРТ-урография, микционная цистография	На УЗИ, МРТ гидронефроз и сдавление мочеточника

**Дифференцированный диагноз между острым гуморальным и клеточным отторжением на основании морфологического исследования биоптата трансплантированной почки [4]**

<b>Признаки</b>	<b>Острое гуморальное отторжение</b>	<b>Острое клеточное отторжение</b>
<b>Интерстиций</b> Инфильтрация Отек	Непостоянно Присутствует	От умеренной до тяжелой Присутствует
<b>Перитубулярные капилляры</b> C4d	Нейтрофилы Положительно	Мононуклеарные клетки Отрицательно
<b>Канальцы</b> Острый канальцевый некроз Тубулит	Может присутствовать Нейтрофилы	Обычно отсутствует Мононуклеарные клетки
<b>Сосуды</b> Эндоартериит Фибриноидный некроз	Может присутствовать Типично присутствие	Присутствует при II типе Присутствует при III типе
<b>Гломерулы</b> Воспалительные клетки Фибриноидный некроз	Нейтрофилы Может присутствовать	Мононуклеарные клетки Типично отсутствие

**4) Тактика лечения:**

– **Немедикаментозное лечение:**

- режим дня в зависимости от состояния больного (ограничение физических, психоэмоциональных нагрузок);
- диета с ограничением потребления поваренной соли.

– **Медикаментозное лечение:** продолжить поддерживающую иммуносупрессивную терапию.

**Перечень лекарственных средств и их сравнительная характеристика**

<b>МНН</b>	<b>Фармакологические группы</b>	<b>Разовая доза, способ введения</b>	<b>Кратность применения</b>	<b>Длительность курса лечения</b>	<b>Преимущества/недостатки</b>	<b>Уровень доказательности</b>
<b>Глюкокортикостероиды</b>						
*Метилпреднизолон 4мг, 16мг	Синтетический глюкокортикостероидный гормональный препарат	См. протокол, внутрь	1 раз/сут	1 год и более	Менее выражен минералокортикоидный эффект	<b>A</b>
*Преднизолон 5мг	Синтетический глюкокортикостероидный гормональный препарат	40 мг/м <sup>2</sup> /сут, внутрь	1 раз/сут	1 неделя, затем уменьшение дозы		<b>A</b>
<b>Иммуносупрессивные лекарственные средства</b>						
*Такролимус 0,5мг, 1мг	Ингибитор кальциневрина	0,15 мг/кг – стартовая доза, внутрь	2 раз/сут (см. выше)	пожизненно	лучшая профилактика острого отторжения,	<b>A</b>

					нефротоксичность, чаще сахарный диабет и нейротоксичность	
*Такролимус пролонгированного действия, 0,5мг, 1мг	Ингибитор кальциневрина	0,15 мг/кг – стартовая доза, внутрь	1 раз/сут	пожизненно	лучшая профилактика острого отторжения, прием 1 раз в день, нефротоксичность, чаще сахарный диабет и нейротоксичность	<b>A</b>
*Циклоспорин А, 25мг, 50мг, 100мг	Ингибитор кальциневрина	3-5мг/кг/сут	2 раз/сут (см. выше)	пожизненно	нефротоксичность, чаще артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, гиперурикемия	<b>A</b>
*ММФ, 250 мг	Ингибитор синтеза нуклеотидов	300 мг/м <sup>2</sup>	2-3 раз/сут	пожизненно	более селективен, чем азатиоприн, могут быть гематологические осложнения, диарея	<b>A</b>
*Микофеноловая кислота, 180мг, 360мг	Ингибитор синтеза нуклеотидов	300 мг/м <sup>2</sup>	2-3 раз/сут	пожизненно	более селективен, чем азатиоприн, могут быть гематологические осложнения, диарея	<b>A</b>
<b>Антимикробные препараты</b>						
*Ко-тримоксазол, 480мг	Сульфаниламиды	150мг/м <sup>2</sup> /сут по триметоприму	1 раз/сут	6 месяцев после пересадки почки	Является безопасным и эффективным средством	<b>A</b>
*Валганцикловир, 450мг	Противовирусные препараты против цитомегаловируса	Доза = 7 x S тела x СКФ, не более 900 мг/сут	1 раз/сут	6 месяцев после пересадки почки	Улучшает выживание трансплантата - ЦМВИ связана с острым отторжением	<b>A</b>
*Ацикловир, 200мг	Противовирусные средства	<2 лет - 200мг 2-6 лет-400мг 6-12 лет-800мг >12 лет-800мг Если СКФ<10мл/мин : <2 лет - 100мг >2 лет-200мг	4 раз/сут 4 раз/сут 4 раз/сут 5 раз/сут  2 раза/сут 2 раза/сут	5 дней 5 дней 5 дней 7 дней  5 дней 5 дней	Является безопасным и эффективным средством	<b>A</b>
*Нистатин, 500000 ЕД	Противогрибковое средство	10000 ЕД/кг	3 раз/сут	1 месяц	Эффективное профилактическое лечение без системного всасывания	<b>A</b>
*Флуконазол, 150мг	Противогрибковое средство из группы триазола	3-6 мг, далее 3 мг/кг, внутрь	1 раз/сут	5-7 дней	Флуконазол повышает концентрацию ингибиторов кальциневрина	<b>A</b>
<b>Антигипертензивные препараты</b>						
Нифедипин, 10мг	Блокаторы кальциевых каналов	5-10 мг, внутрь	Максимально до 3 раз в день	До нормализации АД	Препарат экстренного снижения АД, вызывает рефлекторную тахикардию	<b>A</b>

Амлодипин, 10мг	Блокаторы кальциевых каналов	0,1-0,2 мг/кг/сут, внутри	1-2 раза/сут	До нормализа ции АД	Пролонгированного действия. При снижении СКФ коррекция дозы не требуется	<b>А</b>
Бисопролол, 5мг	β- адреноблокатор ы	2,5/6,25 мг/сут, 0,04мг/кг/сут (максимальна я доза 10 мг/сут), внутри	1 раз/сут	До нормализа ции АД	Астма и сердечная недостаточность противопоказания для всех препаратов этой группы. 75% от суточной дозы при СКФ<20мл/мин, 66% от суточной дозы при СКФ<10мл/мин	<b>А</b>
Доксазозин, 2мг	α- адреноблокатор ы	0,5 мг/м <sup>2</sup> /сут, внутри	1-2 раза/сут	До нормализа ции АД	Коррекция дозы при снижении СКФ не требуется	<b>А</b>
Фуросемид 1% 2мл, таблетки 40мг	диуретики	1-4мг/кг/сут (максимально 12мг/кг/сут)	2-4 раз/сут	До купирова ния отеков	Избегать использования у детей с гиперкальциурией	<b>А</b>
<b>Гастропротекторы</b>						
*Омепразол, 20мг	Блокатор протонной помпы	0,5-1 мг/кг/сут, внутри	2 раза/сут	1 месяц	Может вызывать тубулоинтерстициал ьный нефрит, повышать концентрацию ингибиторов кальциневрина в крови	<b>А</b>
<b>Препараты, восполняющий дефицит микроэлементов в организме</b>						
Карбонат кальция+холик альцеферол, 500 мг	Корректоры метаболизма костной и хрящевой ткани в комбинациях	Коррекция Са=Общий Са (ммоль/л)+0,0 2 x (40- альбумин (г/л), внутри	4 раза/сут	1 месяц	Возможна гиперкальциурия при длительном приеме	<b>А</b>
Магния лактат дигидрат	Препарат, восполняющий дефицит магния в организме	>12 лет – 300мг/сут >1 года – 10- 30 мг/кг/сут, внутри	2-3 р/сут	До нормализа ции магния в крови	Является безопасным и эффективным средством	<b>А</b>
<b>Антикоагулянты и антиагреганты</b>						
*Ацетилсалици ловая кислота, 50 мг, 100мг	НПВС – производные салициловой кислоты	1 мг/кг/сут, 10-15 кг – 18,75 мг/сут; 15-50кг – 37,5 мг/сут; >50 кг – 75 мг/сут, внутри	1 р/сут	14 дней	Обычно переносится удовлетворительно	<b>А</b>
<b>Антибактериальные препараты</b>						
Цефуроксим 250мг, 500мг	Цефалоспорины	40мг/кг, внутри	2 раза/сут	10-14 дней	Диуретики и нефротоксичные антибиотики повышают риск поражения почек, НПВС: кровотечений	<b>А</b>
Амоксициллин +клавулоновая кислота	Антибиотик – пенициллин полусинтетическ	25-30 мг/кг внутри	3 раза/сут	5-14 дней	Обычно переносится удовлетворительно	<b>А</b>

250/125мг 500/125мг	ий + ингибитор бета-лактамаз					
Цефиксим Таблетки по 400мг	Цефалоспорины	8мг/кг внутри	1 раз/сут	10 дней	При почечной недостаточности требуется коррекция доз	А

*Примечание: \* - основные лекарственные средства*

– **Алгоритм действий при неотложных состояниях:**

- при лихорадке Т тела выше 38,5<sup>о</sup>С – парацетамол 10 - 15 мг/кг через рот или ректально [А];
- при артериальной гипертензии нифедипин 5-10мг сублингвально.

**5) Показания для консультации специалистов:**

- консультация нефролога – для решения вопроса о госпитализации в стационар.

**6) Профилактические мероприятия:**

**Профилактика инфекций в первые 6 месяцев после трансплантации:**

Препарат	Дозировка	Длительность	Особые указания
Ко-тримоксазол	10-15 кг - 240 мг/сут; 15-30 кг - 360 мг/сут; 30-60 кг - 480 мг/сут; 60 кг и> - 960 мг/сут	Ежедневно 6 месяцев после трансплантации	Снижение СКФ <30 мл/мин требует уменьшения дозы в 2 раза, СКФ <15 мл/мин – прием не рекомендуется
Валганцикловир	Доза = 7 x S тела x СКФ, не более 900мг/сут	Ежедневно 6 месяцев после трансплантации	
Нистатин	10000 Ед/кг	3-4 раза в день ежедневно в течение 4 недель	

**7) Мониторинг состояния пациента:**

**Оценка приверженности лечению [1]:**

- самоотчет о лечении, заполняемый родителями ребенка;
- дневник пациента должен отображать ежедневный контроль АД, выпитой жидкости, веса, температуры, диуреза (вести дневниковые записи);
- лабораторные исследования (уровень лекарственных препаратов в крови) см.12.9;
- медицинский обзорный отчет, результаты;
- рецепты на отпущенные препараты.

**8) Индикаторы эффективности лечения:**

- восстановление или улучшение функции трансплантата (снижение или нормализация уровня креатинина, увеличение диуреза);
- нормализация или улучшение показателей по данным клинических, лабораторных, инструментальных методов исследования (исчезновение боли в

области трансплантата, уменьшение объема трансплантата по данным УЗИ, восстановление индекса RI по данным УЗДГ сосудов трансплантата, нормализация показателей ОАК, ОАМ, биохимических исследований.

## **10. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:**

**10.1 Показания для плановой госпитализации:** нет плановой госпитализации.

**10.2 Показания для экстренной госпитализации:**

- дисфункция трансплантата с повышением сывороточного креатинина +/- олигоурия;
- гипертермия, отеки, боль/напряжение/выбухание в области почечного трансплантата;
- повышение АД.

## **11. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ЭТАПЕ СКОРОЙ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ:**

**1) Диагностические мероприятия:**

- сбор жалоб и анамнеза;
- физикальное обследование.

**2) Медикаментозное лечение:**

- при лихорадке T тела выше 38,5<sup>o</sup> C – парацетамол 10 - 15 мг/кг через рот или ректально [УД – А];
- при артериальной гипертензии нифедипин 5-10мг сублингвально.

## **12. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ[1-6,8,9]:**

**1) Диагностические критерии:** смотреть пункт 9, подпункт 1

**Лабораторные исследования:**

- Общий анализ крови: анемия диагностируется если концентрация Hb ниже 110 г/л у детей от 6 мес. до 5 лет, ниже 115 г/л - у детей 5-12 лет, ниже 120 г/л – старше 12 лет [5]. Анемия может иметь различные причины: токсическое действие лекарственных препаратов, инфекции, снижение почечных функций;
- Лейкоцитоз или лейкопения, эозинофилия, тромбоцитопения, повышение СОЭ;
- Определение группы крови и резус-фактора;
- Биохимический анализ крови: гиперкреатининемия, повышение мочевины, гиперкалиемия, снижение СКФ, повышение ЛДГ, СРБ;
- Определение базовой концентрации такролимуса/циклоsporина в крови (C<sub>0</sub>);
- Кислотно-щелочное состояние;
- Исследование крови на ЦМВ, ВПГ, ВЭБ, ВК-вирус методом ПЦР. Количественное определение вирусов при обнаружении инфекции;
- Иммунограмма (CD3, CD19);
- Определение донорспецифических антител (DSA);

- Проведение глюкозо-толерантного теста, гликемического профиля, гликированный Hb, инсулин, при нарушении толерантности к глюкозе/сахарном диабете;
- Кровь на прокальцитонин, кровь на стерильность при тяжелых инфекционных осложнениях.
- Общий анализ мочи: протеинурия, лейкоцитурия, микрогематурия, цилиндрурия.
- Бактериологический посев мочи.

### **Инструментальные исследования:**

- **УЗИ органов брюшной и плевральных полостей:** диффузные изменения ткани печени и поджелудочной железы, гепатоспленомегалия, асцит, наличие жидкости в плевральных, брюшной полостях.
- **УЗДГ сосудов почек:** снижение/отсутствие линейных скоростей кровотока, повышение индексов сопротивления более 0,7, наличие аваскулярной зоны более 0,3 см, снижение или отсутствие артериального кровотока в диастоле, появление реверсивного кровотока в диастоле (признак тяжелого отторжения).
- **УЗИ трансплантата:** увеличение объема трансплантата, расширение чашечно-лоханочной системы, расширение мочеточника, наличие выпота в околопочечном пространстве, лимфоцеле, патологических образований, полостей, свищей, камней, микролитов, свищей мочевых путей, отечность (гипоэхогенность) почечной ткани, симптом «выделяющихся пирамид».
- **ЭхоКГ:** признаки сердечной недостаточности (ФВ <60%), снижение сократимости, диастолическая дисфункция, легочная гипертензия, пороки и регургитации клапанов.
- **Рентгенография легких:** гидроторакс, застойная пневмония, признаки отека/предотека легких, долевая/прикорневая/субтотальная/тотальная пневмония, бронхит, наличие полостей, образования.
- **Микционная цистография:** признаки пузырно-мочеточникового рефлюкса. Цистоскопия: оценка устьев мочеточников, признаки цистита, камни мочевого пузыря.
- **МРТ/КТ грудного, абдоминального сегментов, малого таза;** увеличение лимфоузлов, полостей, патологических образований, нитей, мицелий грибов, выпот, лимфоцеле, свищи.
- **Биопсия трансплантированной почки с гистологическим исследованием [6].**

Подготовка к биопсии:

- УЗИ почек для исключения обструкции.
- если пациент диализ-зависимый, очередной сеанс диализа за день до биопсии (уремия повышает риск кровотечения)
- отмена гепарина за два дня до биопсии;
- АД не выше 160/90;
- нормальная свертываемость, тромбоциты  $>100 \times 10^9/\text{л}$  и Hb  $>80 \text{ г/л}$ ;

- информированное согласие.
- **Фибробронхоскопия:** признаки бронхита, бронхоэктазий.
- **Сцинтиграфия трансплантата:** определить функциональные резервы трансплантата.

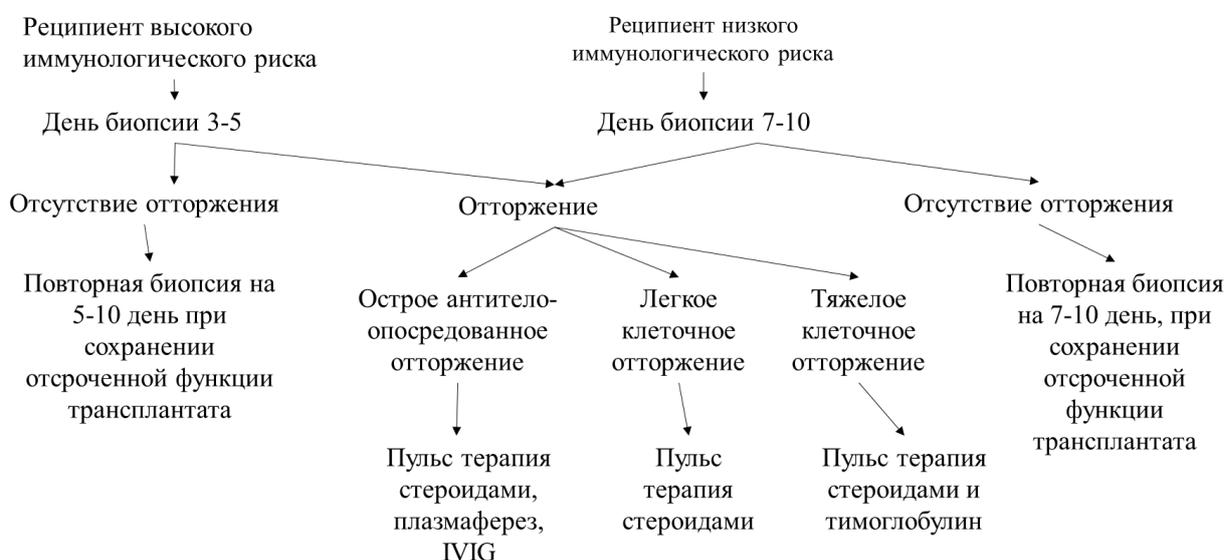
## 2) Диагностический алгоритм[4]: (схема)

### Алгоритм при отсутствии функции трансплантата/олигоурии в ранний период после трансплантации [4]



### Алгоритм при сохраняющейся отсроченной функции почки.

**При наличии антидонорских НЛА-антител следует незамедлительно провести биопсию по нижеизложенной схеме [4]**



### **3) Перечень основных диагностических мероприятий:**

- общий анализ крови (развернутый);
- биохимический анализ крови (определение общего белка, альбумина, креатинина, мочевины, калия, натрия, магния, фосфора, кальция, глюкозы, билирубина, АлТ, АсТ, С-реактивного белка, ЛДГ);
- коагулограмма (АЧТВ, ПТВ, МНО, фибриноген);
- определение базовой концентрации иммуносупрессивного препарата - С<sub>0</sub> (циклоsporин А, такролимус) в крови;
- определение КЩС и газов крови;
- исследование крови на ЦМВ, ВПГ, ВЭБ, ВК-вирус методом ПЦР. Количественное определение вирусов при обнаружении инфекции;
- определение донорспецифических антител (DSA) методом ИФА и ПЦР;
- общий анализ мочи;
- определение суточной протеинурии;
- УЗИ трансплантата;
- УЗДГ сосудов почечного трансплантата;
- рентгенография обзорная органов грудной клетки (одна проекция);
- чрескожная биопсия трансплантированной почки с гистологическим исследованием биоптата.

### **4) Перечень дополнительных диагностических мероприятий:**

- биохимический анализ крови (определение щелочной фосфатазы, ГГТП, сывороточного железа, НЖСС, холестерина, мочевой кислоты, С3-комплемента);
- определение группы крови, резус-фактора;
- определение паратгормона, ферритина в крови методом ИФА;
- ИФА крови на вирус Эпштейн-Барра, токсоплазмы, кандиды IgG/IgM;
- ИФА крови на ВИЧ;
- количественное определение вирусов гепатитов В и С методом ПЦР при наличии вирусного гепатита В или С;
- определение вируса простого герпеса 1, 2 типа, полиомавируса, парвовируса, пневмоцисты IgG/IgM методом ИФА;
- определение прокальцитонина методом ИФА;
- иммунограмма (определение иммуноглобулинов классов А, М, G, субпопуляций Т- и В-лимфоцитов);
- тест на толерантность к глюкозе, определение гликированного Нb, инсулина, гликемического профиля;
- определение Декой-клеток в моче;
- определение анти-ГБМ антител;
- бактериологическое исследование биоматериалов (мочи, крови, мокроты, мазка из зева, промывных вод, отделяемого из раны, с катетера);
- исследование биоматериалов (мочи, крови, мокроты, мазка из зева, промывных вод) на грибы;

- УЗИ органов брюшной полости (печень, желчный; пузырь, селезенка, поджелудочная железа) и плевральных полостей, мочевого пузыря;
- микционная цистография;
- цистоскопия (лечебно-диагностическая);
- ЭКГ;
- Эхокардиография;
- СМАД;
- ФЭГДС;
- МРТ/КТ грудного, абдоминального сегментов, малого таза;
- фибробронхоскопия;
- исследование мокроты (пунктата) на микобактерию туберкулеза;
- сцинтиграфия трансплантата.

### 5) Тактика лечения [2,7-9]:

#### – Немедикаментозное лечение:

- режим дня в зависимости от состояния больного (ограничение физических, психоэмоциональных нагрузок);
- диета с ограничением потребления поваренной соли.

#### – Медикаментозное лечение:

#### Алгоритм по лечению пациентов [7]:

- Рекомендуется проведение биопсии перед началом лечения острого отторжения, за исключением случаев, когда биопсия будет существенно откладывать лечение. [R 6.1 (1C)]
- Предложено проводить лечение субклинического и пограничного острого отторжения. [R 6.2 (2D)]
- При необходимости предложено добавлять ММФ. [R 6.5 (2D)]



#### **Острое клеточное отторжение**

- Рекомендуется применять кортикостероиды для первоначального лечения. [R 6.3 (1D)]
- Предложено добавлять или возобновлять назначение стероидов для пациентов с эпизодами отторжения, которые не получали стероиды. [R 6.3.1 (2D)]
- Предложено использовать лимфоцит-разрушающие антитела или ОКТ3 если [R 6.3.2 (2C)] :
  - нет ответа на лечение кортикостероидами,
  - рецидив острого клеточного отторжения.

#### **Антителоопосредованное острое отторжение**

- Предложено лечение путем одной либо нескольких из следующих альтернатив, с применением кортикостероидов или без них [R 6.4 (2C)] :
- плазмаобмен;
  - внутривенный иммуноглобулин (IVIg)
  - антитела против CD20;
  - лимфоцит-разрушающие антитела.

### Терапия острого клеточного отторжения [2]:

Терапия	Препарат	Примечания
Терапия 1-ой линии	Метилпреднизолон 600 мг/м <sup>2</sup> (максимальная доза 1000мг) 3-5 дней	Затем метилпреднизолон 3 дня: 2мг/кг→1,5мг/кг→1мг/кг→

		возврат к начальной дозе метилпреднизолона
Терапия 2-ой линии (при резистентности к стероидам)	АТГ (кроличий) 1,5-2 мг/кг в день до 7 раз	Продолжить поддерживающую ИСТ

### **Инфузия метилпреднизалона:**

- Метилпреднизолон 600 мг/м<sup>2</sup> (максимальная доза 1000 мг) 3-5 дней
- Инфузия на 0,9% физиологическом растворе 50-100 мл в/в капельно в течение часа.
- Мониторинг артериального давления, частоты сердечных сокращений, частоты дыхания.

**Протокол инфузии АТГ (кроличий):** 1,5-2 мг/кг до 7 дней.

Перед инфузией:

- контроль витальных функций (измерение температуры, АД, ЧСС, ЧД, сатурации) и массы тела;
- при необходимости проведение гемодиализа и ультрафильтрации;
- рентгенография органов грудной клетки для исключения инфекций и отека легких;
- катетеризация центральной вены;
- информированное согласие пациента.

Инфузия АТГ:

1. Премедикация за 60 мин до инфузии АТГ
  - Парацетамол 15 мг/кг через рот;
  - Хлоропирамин 5-10 мг внутримышечно;
  - Метилпреднизолон 100 мг (+физиологический раствор 50-100 мл) внутривенно капельно за 30 мин.
2. АТГ (1,5 мг/кг) + 5% раствор глюкозы или 0,9 % физиологический раствор 250-500 мл (1-ый час -50мл), затем в течение 6 часов через инфузионную систему с фильтром 0,22 мм.
3. Мониторинг
  - Мониторинг витальных функций (АД, ЧСС, ЧД, сатурация, температура тела);
  - Контроль лейкоцитов крови в последние дни:
    - лейкоциты  $<2,5 \times 10^9/\text{л}$  и тромбоциты  $<80 \times 10^9/\text{л}$  - дозу следует уменьшить вдвое;
    - лейкоциты  $<1,5 \times 10^9/\text{л}$  и тромбоциты  $<50 \times 10^9/\text{л}$  – отменить АТГ.

Поддерживающая иммуносупрессивная терапия обычно прекращается на период лечения АТГ.

4. Профилактика инфекций:

- Ко-тримоксазол против *Pneumocystis jiroveci* в течение 3-х месяцев;
- Валганцикловир против ЦМВ в течение 3-х месяцев.

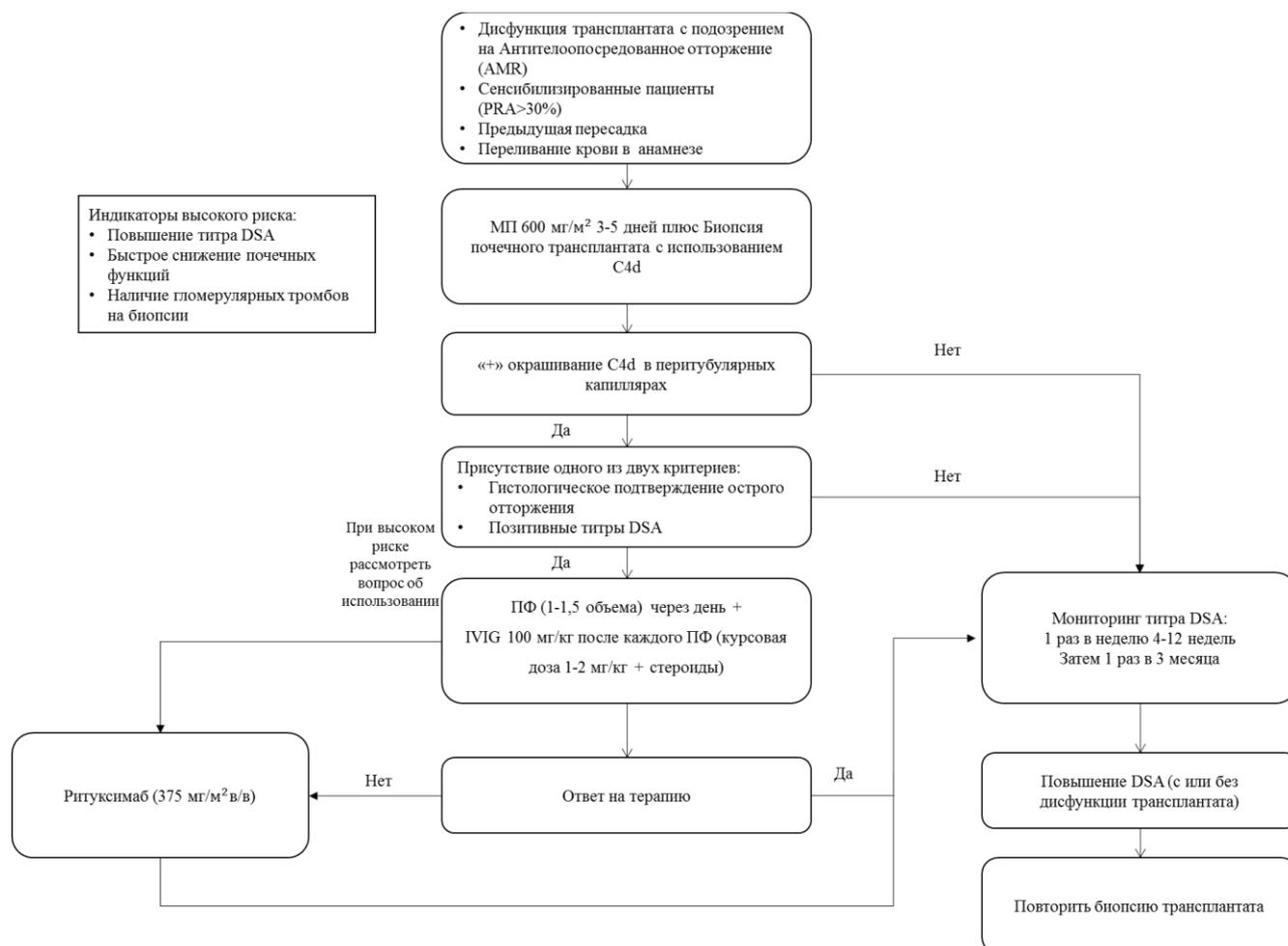
Осложнения терапии:

- Массивное Т-клеточное истощение в последующие месяцы до года;
- Минимальные аллергические реакции;

- Малые и генерализованные инфекции во время и после терапии;
- ПТЛБ (посттрансплантационная лимфопролиферативная болезнь) и другие злокачественные опухоли, особенно связанные с вирусом.

После успешного лечения пациента возвращают к его начальной поддерживающей иммуносупрессии.

### Лечение антитело-опосредованного отторжения



### Протокол инфузии Ритуксимаба [8,9]

1. Премедикация: за 60 минут перед каждой инфузией Ритуксимаба:

- Хлоропирамин
- Метилпреднизолон 100 мг (+физиологический раствор 50-100 мл) внутривенно капельно за 30 мин;

*При получении пациентом антигипертензивных препаратов рекомендуется их отмена за 12 часов до начала и на протяжении всего времени инфузии ритуксимаба.*

2. Ритуксимаб (375 мг/м<sup>2</sup>) + 5% раствор глюкозы или 0,9% физ. раствор до концентрации 1-4мг/мл внутривенно капельно (при первом введение 25 мг/час, с постепенным увеличением на 25мг/час каждые 30 минут. Максимальная скорость 200 мг/час при хорошей переносимости.

3. Мониторинг:

- мониторинг витальных функций (АД, ЧСС, ЧД, температура, сатурация);
- мониторинг показателей крови на протяжении всего курса (с осторожностью при нейтропении менее 1500 клеток/мкл, тромбоцитопении менее 75 тыс. клеток/мкл).

#### 4. Противопоказания:

- гиперчувствительность к ритуксимабу и другим мышиным антителам;
- активные тяжелые инфекции;
- тяжелая сердечная недостаточность (класс IV Нью-Йоркской кардиологической ассоциации);
- гиперфосфатемия в течение 12–24 ч после первой инфузии ритуксимаба.

### Перечень \*основных и дополнительных лекарственных средств и их сравнительная характеристика:

МНН	Фармакологические группы	Разовая доза, способ введения	Кратность применения	Длительность курса лечения	Преимущества/недостатки	Уровень доказательности
<b>Глюкокортикостероиды</b>						
*Метилпреднизолон 250мг, 500мг	Синтетический глюкокортикостероидный гормональный препарат	600 мг/м <sup>2</sup> (максимально 1г), в/в	1 раз/сут	1-5 дней	Менее выражен минералокортикоидный эффект	А
*Метилпреднизолон 4мг, 16мг	Синтетический глюкокортикостероидный гормональный препарат	40 мг/м <sup>2</sup> /сут стартовая доза по преднизолону внутрь	1 раз/сут	1 неделя, затем уменьшенные дозы	Менее выражен минералокортикоидный эффект	А
*Преднизолон 5мг	Синтетический глюкокортикостероидный гормональный препарат	40 мг/м <sup>2</sup> /сут, внутрь	1 раз/сут	1 неделя, затем уменьшенные дозы		А
<b>Иммуносупрессивные лекарственные средства</b>						
*Такролимус 0,5мг, 1мг	Ингибитор кальциневрина	0,15 мг/кг – стартовая доза, внутрь	2 раз/сут (см. выше)	пожизненно	лучшая профилактика острого отторжения, нефротоксичность, чаще сахарный диабет и нейротоксичность	А
*Такролимус пролонгированного действия, 0,5мг, 1мг	Ингибитор кальциневрина	0,15 мг/кг – стартовая доза, внутрь	1 раз/сут	пожизненно	лучшая профилактика острого отторжения, прием 1 раз в день, нефротоксичность, чаще сахарный диабет и нейротоксичность	А
*Циклоспорин А, 25мг, 50мг, 100мг	Ингибитор кальциневрина	3-5мг/кг/сут	2 раз/сут (см. выше)	пожизненно	нефротоксичность, чаще артериальная гипертензия, гиперхолестеринем	А

					ия, гиперурикемия	
*Азатиоприн	Антиметаболиты	60 мг/м <sup>2</sup>	1 раз/сут	пожизненно	Гематологические осложнения, гепатит, холестаз, панкреатит, рак кожи	А
*ММФ, 250 мг	Ингибитор синтеза нуклеотидов	300 мг/м <sup>2</sup>	2-3 раз/сут	пожизненно	более селективен, чем азатиоприн, могут быть гематологические осложнения, диарея	А
*Микофеноловая кислота, 180мг, 360мг	Ингибитор синтеза нуклеотидов	300 мг/м <sup>2</sup>	2-3 раз/сут	пожизненно	более селективен, чем азатиоприн, могут быть гематологические осложнения, диарея	А
*Эверолимус	Ингибитор мишени рапамицина (mTORi)	0,8мг/м <sup>2</sup> (максимальная доза 1,5мг/м <sup>2</sup> )	2 раз/сут, под контролем концентрации в крови	пожизненно	Возможность уменьшить дозы ингибиторов кальциневрина, уменьшает репликацию ЦМВ, сердечно-сосудистые осложнения, частоту острого отторжения. Используется только у реципиентов с низким иммунологическим риском. Может провоцировать протеинурию и замедляет заживление ран. При СКФ менее 40мл/мин не используется	А
*Тимоглобулин (кроличий), 25мг	Т-лимфоцитразрушающие антитела	1,5-2 мг/кг в/в	1 раз/сут	До 7 раз под контролем лейкоцитов в крови	Гематологические осложнения, оппортунистические инфекции	А
*Ритуксимаб 10мг/10мл, 50мг/50мл	В-лимфоцитразрушающие, моноклональные антитела	375 мг/м <sup>2</sup> в/в	1 раз/сут	2 раза с интервалом в 2 недели под контролем CD19 в крови	Пневмоцистная пневмония и другие оппортунистические инфекции	А
*Базиликсимаб, лиофилизат 20мг	Моноклональные анти-CD25 антитела	<40 кг – 10 мг >40 кг – 20 мг в/в	1 раз/сут	0, 4 день после трансплантации	Хорошая переносимость	А
*Иммуноглобулин IVIG, 10мл, 20мл, 50мл, 100мл	Медицинский иммунобиологический препарат - глобулин	100мг-400мг/кг/сут в/в	1 раз/сут	Курсовая доза 1-2 г/кг	Аллергические реакции	А
<b>Антимикробные препараты</b>						
*Ко-	Сульфаниламид	150мг/м <sup>2</sup> /сут	1 раз/сут	6 месяцев	Является	А

тримоксазол, 480мг	ы	по триметоприму		после пересадки почки	безопасным эффективным средством	и	
*Ко- тримоксазол, 120мг/5мл- 100мл, 240мг/5мл- 100мл	Сульфаниламид ы	150мг/м <sup>2</sup> /сут по триметоприму	1 раз/сут	6 месяцев после пересадки почки	Является безопасным эффективным средством	и	А
*Валганцикло- вир, 450мг	Противовирусны е препараты против цитомегаловирус а	Доза = 7 x S тела x СКФ, не более 900 мг/сут	1 раз/сут	6 месяцев после пересадки почки	Улучшает выживание трансплантата ЦМВИ связана с острым отторжением	- с	А
*Ганцикловир	Противовирусны е препараты	СКФ>80мл/м ин 5мг/кг СКФ 50- 80мл/мин 2,5мг/кг СКФ 10- 50мл/мин 1,25-2,5мг/кг СКФ<10мл/м ин 1,25мг/кг	2 раза/сут	14-21 день при лечении ЦМВИ	Улучшает выживание трансплантата ЦМВИ связана с острым отторжением	- с	А
*Ацикловир, 200мг	Противовирусны е средства	<2 лет - 200мг 2-6 лет-400мг 6-12 лет-800мг >12 лет-800мг Если СКФ<10мл/мин : <2 лет - 100мг >2 лет-200мг	4 раз/сут 4 раз/сут 4 раз/сут 5 раз/сут  2 раза/сут 2 раза/сут	5 дней 5 дней 5 дней 7 дней  5 дней 5 дней	Является безопасным и эффективным средством		А
*Ацикловир 500мг/50мл	Противовирусны е средства	<3 мес 10- 20мг/кг 3мес-12 лет 500мг/м <sup>2</sup> >12 лет 10- 20мг/кг при уменьшении СКФ те же дозы	3 раза/сут  3 раза/сут  3 раза/сут  1 раз/сут	7 дней  5 дней  5 дней  5 дней	Является безопасным и эффективным средством		А
*Нистатин, 500000 ЕД	Противогрибков ое средство	10000 ЕД/кг	3 раз/сут	1 месяц	Эффективное профилактическое лечение без системного всасывания		А
*Флуконазол, 150мг	Противогрибков ое средство из группы триазола	3-6 мг, далее 3 мг/кг, внутри	1 раз/сут	5-7 дней	Флуконазол повышает концентрацию ингибиторов кальциневрина		А
*Флуконазол, р-р 200мг/100мл	Противогрибков ое средство из группы триазола	3-6 мг, далее 3 мг/кг, в/в	1 раз/сут	5-7 дней	Флуконазол повышает концентрацию ингибиторов кальциневрина		А
<b>Антигипертензивные препараты</b>							
Нифедипин, 10мг	Блокаторы кальциевых каналов	5-10 мг, внутри	Максималь но до 3 раз в день	До нормализа ции АД	Препарат экстренного снижения АД, вызывает рефлекторную		А

					тахикардию	
Нифедипин, р-р 0,01%-50мл	Блокаторы кальциевых каналов	5-10 мг, в/в	1-2 раза в день	До нормализации АД	Препарат экстренного снижения АД, вызывает рефлекторную тахикардию. Повышает концентрацию такролимуса в крови	А
Нимодипин, 10мг/50мл	Блокаторы медленных кальциевых каналов	15 мкг/кг/час – стартовая доза, 30 мкг/кг/час – 2й час при сохранении АД	Можно в течение суток	До нормализации АД	Препарат экстренного снижения АД, вызывает рефлекторную тахикардию	А
Амлодипин, 10мг	Блокаторы кальциевых каналов	0,1-0,2 мг/кг/сут, внутрь	1-2 раза/сут	До нормализации АД	Пролонгированного действия. При снижении СКФ коррекция дозы не требуется	А
Гидралазин	Вазодилаторы	0,25-0,5 мг/кг, внутрь	1-3 р/сут	До нормализации АД	Головная боль, повышение Т тела, гипотензия, тахикардия, кардиалгия, стенокардия, приливы, потливость, слезотечение, тошнота, волчаночноподобный синдром	А
Гидралазин	Вазодилаторы	0,3-0,5 мг/кг/разовая доза (максимальная доза 3 мг/кг/сут), в/в	болюсно	До нормализации АД	см выше	А
Натрия нитропруссид, 0,05г	Вазодилаторы	0,25-0,5 мкг/кг/мин, в/в (увеличивать дозу медленно)	Если назначается >3 дней контроль цианидов в крови	До нормализации АД	Нельзя использовать у пациентов с дефицитом В12, печеночной недостаточностью, врожденной атрофией зрительных нервов	А
Атенолол, 25мг, 50мг, 100мг, сироп 25мг/5мл	β-адреноблокаторы	1-2мг/кг/сут (максимальная доза 100 мг/сут, при СКФ<10 - 50 мг/сут), внутрь	1 раз/сут	До нормализации АД	Может быть причиной астмы, кардиоселективен. 50% от суточной дозы при СКФ<20мл/мин	А
Бисопролол, 5мг	β-адреноблокаторы	2,5/6,25 мг/сут, 0,04мг/кг/сут (максимальная доза 10	1 раз/сут	До нормализации АД	Астма и сердечная недостаточность противопоказания для всех препаратов этой группы. 75% от	А

		мг/сут), внутри			суточной дозы при СКФ<20мл/мин, 66% от суточной дозы при СКФ<10мл/мин	
Метопролол, 50мг, 100мг	β- адреноблокатор ы	1-2мг/кг/сут (максимальна я доза 6 мг/кг или 200 мг/сут), внутри	2 раза/сут	До нормализа ции АД	Брадикардия, гипотензия	<b>A</b>
Лабетолол, 100мг, 200мг	β-, α- адреноблокатор ы	<12 лет – 50- 100 мг, внутри >12 лет – 1-2 мг/кг, внутри	2 раза/сут 3 раза/сут	До нормализа ции АД	Избегать при инсулинзависимом сахарном диабете	<b>A</b>
Карведилол, 25мг, 50мг	β-, α- адреноблокатор ы	0,15 мг/кг/сут (максимальна я доза 0,5 мг/кг/сут), внутри	2 раза/сут	До нормализа ции АД		<b>A</b>
Урапидил 25/50мг (5мг/мл)	Альфа- адреноблокатор	9мг/час 30мин, затем по 9мг/час	Терапия гипертонич еского криза	До нормализа ции АД	75% от суточной дозы при СКФ<20мл/мин, 60% от суточной дозы при СКФ<10мл/мин	<b>A</b>
Доксазозин, 2мг	α- адреноблокатор ы	0,5 мг/м <sup>2</sup> /сут, внутри	1-2 раза/сут	До нормализа ции АД	Коррекция дозы при снижении СКФ не требуется	<b>A</b>
Фуросемид 1% 2мл, таблетки 40мг	диуретики	1-4мг/кг/сут (максимально 12мг/кг/сут)	2-4 раз/сут	До купирова ния отеков	Избегать использования у детей с гиперкальциурией	<b>A</b>
<b>Гастропротекторы</b>						
*Омепразол, 20мг	Блокатор протонной помпы	0,5-1 мг/кг/сут, внутри	2 раза/сут	1 месяц	Может вызывать тубулоинтерстициал ьный нефрит, повышать концентрацию ингибиторов кальциневрина в крови	<b>A</b>
*Омепразол, порошок для инъекций 40мг	Блокатор протонной помпы	0,5-1 мг/кг/сут, в/в	2 раза/сут	1 месяц	Может вызывать тубулоинтерстициал ьный нефрит, повышать концентрацию ингибиторов кальциневрина в крови	<b>A</b>
*Ранитидин, 150мг, 300мг	H <sub>2</sub> - антигистаминны е средства	1-2 мг/кг (максимальна я доза 300 мг/сут), внутри	2 раза/сут	1 месяц	75% от суточной дозы при СКФ 10- 50мл/мин, 50% от суточной дозы при СКФ<10мл/мин,	<b>A</b>
*Фамотидин, 20мг, 40мг	H <sub>2</sub> - антигистаминны е средства	0,5-1 мг/кг/сут, в/в	2 раза/сут	1 месяц	75% от суточной дозы при СКФ 10- 50мл/мин, 50% от суточной дозы при СКФ<10мл/мин,	<b>A</b>
<b>Препараты, восполняющий дефицит микроэлементов в организме</b>						
Карбонат	Корректоры	Коррекция	4 раза/сут	1 месяц	Возможна	<b>A</b>

кальция+холик альцеферол, 500 мг	метаболизма костной и хрящевой ткани в комбинациях	Са=Общий Са (ммоль/л)+0,02 x (40-альбумин (г/л), внутрь			гиперкальциурия при длительном приеме	
Кальция глюконат 10% 10мл	Макро- и микроэлементы	0,3мл/кг 10-30 мин	3-4 раза в день	До нормализации кальция в крови	При одновременном применении уменьшает гипотензивный эффект блокаторов кальциевых каналов	А
Магний сульфат, р-р 50%	Препарат, восполняющий дефицит магния в организме	0,2 мл/кг (максимальная доза 10 мл), в/в	1-2 р/сут	До нормализации магния в крови	Является безопасным и эффективным средством	А
Магния лактат дигидрат	Препарат, восполняющий дефицит магния в организме	>12 лет – 300мг/сут >1 года – 10-30 мг/кг/сут, внутрь	2-3 р/сут	До нормализации магния в крови	Является безопасным и эффективным средством	А
Калия хлорид, р-р 7,5%	Макро-, микроэлемент	1-2 ммоль/кг/сут, не более 20 ммоль калия/час-50мл/час, в/в	1-2 раза/сут	До нормализации калия в крови	Струйное и быстрое капельное введение раствора, содержащего калий, категорически запрещено, так как можно вызвать гиперкалиемию и остановку сердца.	А
<b>Антикоагулянты и антиагреганты</b>						
*Надропарин кальций (фраксипарин), 2800 МЕ анти-Ха, 3800 МЕ анти-Ха	Антикоагулянты	2850 МЕ анти-Ха 0,3 мл/сут, подкожно	1 р/сут	14 дней	Является безопасным и эффективным средством	А
*Эноксапарин натрия (клексан), 2000 анти-Ха МЕ/0,2 мл, 4000 анти-Ха МЕ/0,4 мл	Антикоагулянты	0,5 мг/кг, подкожно	1-2 р/сут	14 дней	Является безопасным и эффективным средством	А
*Ацетилсалициловая кислота, 50 мг, 100мг	НПВС – производные салициловой кислоты	1 мг/кг/сут, 10-15 кг – 18,75 мг/сут; 15-50кг – 37,5 мг/сут; >50 кг – 75 мг/сут, внутрь	1 р/сут	14 дней	Обычно переносится удовлетворительно	А
<b>Антибактериальные препараты</b>						
Цефуроксим 750мг, 1500мг, Таблетки по 250мг, 500мг	Цефалоспорины	40-50мг/кг, в/в	2 раза/сут	10-14 дней	Диуретики и нефротоксичные антибиотики повышают риск поражения почек, НПВС — кровотечений	А
Цефтриаксон 500мг, 1000мг	Цефалоспорины	40-50 мг/кг, в/в	2 раза/сут	10-14 дней	Коррекция доз при снижении СКФ не требуется	А

Меропенем 500мг, 1000мг	Антибиотик, карбапенем	20 мг/кг, в/в	3 раза/сут	10-14 дней	СКФ 25-50% 20 мг/кг/12ч СКФ 10-25% 10мг/кг/12ч СКФ≤10% 10мг/кг/24ч	<b>А</b>
Ванкомицин 500мг, 1000мг	Гликопептиды	15мг/кг, в/в	3 раза в день	10 дней	СКФ 80-50% 15 мг/кг/8ч СКФ 10-25% 15мг/кг/12ч СКФ≤10% 15мг/кг/24ч	<b>А</b>
Пиперациллин/ тазобактам 4г/0,5г	Пенициллины	80мг/кг, в/в	3-4 раза/сут	10-14 дней	СКФ 30-50% 50 мг/кг/6-8ч СКФ 10-30% 50мг/кг/8ч Антисинегнойный препарат	<b>А</b>
Ципрофлоксацин 200мг/100мл, таблетки 500мг	Хинолоны/ фторхинолоны	15мг/кг, в/в, внутри	2 раза/сут	10 дней	Повышает концентрацию ингибиторов кальциневрина. СКФ 10-50мл/мин 7,5мг/кг/12 ч, СКФ<10мл/мин 7,5мг/кг/12 ч.	<b>А</b>
Изониазид, 100 мг,200 мг,300 мг таб	Другие синтетические антибактериальн ые средства	200мг/м <sup>2</sup> /день внутри	1–2 раза/сут	3-6 месяцев	Снижает концентрацию ингибиторов кальциневрина	<b>А</b>
Раствор альбумина 5%, 10%, 20% 200мл	Плазмозамещаю щее средство	5мл/кг в/в	1-2 раза/сут	3-5 дней	Может быть артериальная гипертензия	<b>А</b>
Рефортан 6% 250,500 мл	Препараты крови и плазмозамещаю щие препараты. Полигидроксиэт илкрахмал.	5мл/кг, в/в	1-2 раза/сут	3-5 дней	Может быть анафилактическая реакция	<b>А</b>
0,45%, 0,9% физиологическ ий раствор 250мл, 200 мл, 400 мл	Регуляторы водно- электролитного баланса и КЩС, вспомогательны е вещества, реактивы и полупродукты, антиконгестанты	По диурезу, в/в	1 раз/сут	3-5 дней	Является безопасным средством, но возможна гипергидратация	<b>А</b>
Раствор декстрозы 5,10%	Средства для энтерального и парентерального питания. Заменители плазмы и других компонентов	По диурезу, в/в	1 раз/сут	3-5 дней	Является безопасным средством, но возможна гипергидратация	<b>А</b>

*Примечание: \* - основные лекарственные средства*

– Хирургическое вмешательство [2,3]:

**1. Диагностическая биопсия трансплантата [2]:**

**Цель проведения:** диагностика острого отторжения, определение тактики лечения.

**Показания и противопоказания:** Острое прекращение и быстрое снижение функции трансплантата. Нарастание протеинурии и гипертензии.

**Противопоказания:**

- АД выше 160/90;
- ДВС-синдром;
- Тромбоцитопения  $<100 \times 10^9/\text{л}$  и  $\text{Hb} < 80 \text{ г/л}$ .

## **2. Трансплантэктомия [3]:**

**Цель проведения:** удаление трансплантата.

**Показания и противопоказания:**

- причины ранней недостаточности трансплантата: сосудистый тромбоз, тяжелое острое отторжение.
- персистирующее острое отторжение нефункционирующего трансплантата.
- удаление источника инфекции или воспаления.
- освобождение пространства для дальнейшего трансплантата.
- злокачественное поражение трансплантата.
- снижение риска сенсбилизации на фоне сниженной иммуносупрессии с неработающим трансплантатом.

– **Другие виды лечения:** при отсроченной функции или отсутствии функции трансплантата:

- Плазмаферез/плазмаобмен;
- перитонеальный диализ;
- гемодиализ.

Показания для применения данных методов заместительной почечной терапии – согласно пп. 37, 38, 41 Стандарта организации оказания нефрологической помощи населению Республики Казахстан, утвержденному приказом Министра здравоохранения №756 от 30 декабря 2014 года.

## **б) Показания для консультации специалистов:**

- консультация кардиолога – для коррекции терапии хронической сердечной недостаточности, нарушения ритма сердечной деятельности;
- консультация офтальмолога – для диагностики ангиопатии, катаракты;
- консультация невролога – для лечения уремической энцефалопатии;
- консультация психолога – для диагностики и коррекции психологических расстройств (депрессия, анорексия и т.п.);
- консультация анестезиолога – при необходимости катетеризации центральной вены для подготовки к операции;
- консультация гепатолога – при необходимости лечения гепатита, в том числе, вирусного;
- консультация гематолога – при развитии тяжелой цитопении, ДВС-синдрома;

- консультация эндокринолога – для диагностики и коррекции сахарного диабета;
- консультация оториноларинголога – для диагностики и лечения инфекций верхних дыхательных путей;
- консультация клинического фармаколога – при необходимости оценки лекарственного взаимодействия и выбора лекарственных препаратов;
- консультация психолога – для оказания психологической помощи реципиенту и его семье, улучшения комплаентности родителей и снижения случаев несоблюдения рекомендаций.

#### **7) Показания для перевода в отделение интенсивной терапии и реанимации:**

- Отсутствие или нарушение сознания (оценка по шкале Глазго).
- Острая сердечно -сосудистая недостаточность (ЧСС менее 60, или более 200 в минуту).
- Острое нарушения дыхания (ДН 2 – 3 степени, ЧД более 50, снижение сатурации менее 88 %, необходимость проведения ИВЛ).
- Острое нарушение кровообращения (шоковые состояния).
- АД систолическое, менее 60 или более 180, (требующие постоянного введения вазоактивных препаратов).
- Прогрессирующая почечная недостаточность (гиперкреатинемия, гиперкалиемия, анурия).
- Нарушение обмена веществ критические (электролитного, водного, белкового, КЩС, кетоацидоз).
- Интенсивное наблюдение и интенсивная фармакотерапия, требующее постоянного мониторинга витальных функции.
- Нарушение свертывающей и антисвертывающей систем крови.

#### **8) Индикаторы эффективности лечения:**

- восстановление или улучшение функции трансплантата (снижение или нормализация уровня креатинина, увеличение диуреза);
- нормализация или улучшение показателей по данным клинических, лабораторных, инструментальных методов исследования (исчезновение боли в области трансплантата, уменьшение объема трансплантата по данным УЗИ, восстановление индекса RI по данным УЗДГ сосудов трансплантата, нормализация показателей ОАК, ОАМ, биохимических исследований, отрицательные результаты исследований на цитомегаловирус);
- возврат на амбулаторный программный гемодиализ или постоянный амбулаторный перитонеальный диализ после трансплантэктомии.

#### **9) Дальнейшее ведение [2]:**

##### **Рекомендации для реципиентов почечного трансплантата [2]**

Время	До 2-х недель	2-4 неделя	4-8 неделя	8-12 неделя	3-5 мес	5-12 мес
-------	---------------	------------	------------	-------------	---------	----------

Посещение	ежедневно	3р/нед	2р/нед	1р/нед	1р/ 2нед	1р/мес
ОАК	3р/нед	3р/нед	2р/нед	1р/нед	1р/ 2нед	1р/мес
Биохимия крови	Ежедневно	3р/нед	2р/нед	1р/нед	1р/ 2нед	1р/мес
Уровень такролимус/ЦсА	3р/нед	3р/нед	2р/нед	1р/нед	1р/ 2нед	1р/мес
ОАМ	3р/нед	3р/нед	2р/нед	1р/нед	1р/ 2нед	1р/мес
Дополнительные тесты*	1 раз	1 раз	1 раз	1 раз	1 раз	в 6,9,12 мес
ПЦР ВЭБ и ЦМВ	Дважды	Дважды	Дважды	Дважды		
HLA АТ		1 раз	1 раз			6+12 мес
УЗИ трансплантата	В первую неделю					6+12 мес
Нефросцинтиграфия с DMSA	При дисфункции мочевого пузыря, рецидивирующей ИМС, ПМР, поражении сосудов трансплантата					
СКФ						6+12 мес
Рентгенография						12 мес
Биопсия трансплантата	При дисфункции трансплантата					
СМАД	При наличии тяжелой артериальной гипертензии					

\*Дополнительные тесты: Ферритин, ПТГ, кальций, мочевины, глюкоза, жиры

См. Приложение 1

**13. МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ:** не применимо.

**14. ПАЛЛИАТИВНАЯ ПОМОЩЬ:** не применимо.

**15. СОКРАЩЕНИЯ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В ПРОТОКОЛЕ:**

AR – острое отторжение

DSA – донорспецифические антитела

DMSA - димеркаптосукциновая кислота

Ig – иммуноглобулин

IVIg – внутривенный иммуноглобулин

HLA – человеческий лейкоцитарный антиген

K/DOQI – Клинические Практические Рекомендации по хронической болезни почек

PRA – предшествующие антитела

PTLD – посттрансплантационная лимфопролиферативная болезнь (ПТЛБ)

RI – резистивный индекс, характеризует тонус мелких мышечных артерий

АД – артериальное давление

АлТ/асТ – аланинтрансфераза/аспараттрансфераза

АТ – антитело

АТГ – антиtimoцитарный иммуноглобулин

АЧТВ – Активированное частичное тромбопластиновое время

ВК-вирус – полиомавирус человека

ВЭБ – вирус Эпштейн-Барра

ГГТП – Гамма – глутамилтранспептидаза

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ДН – дыхательная недостаточность  
ИВЛ – искусственная вентиляция легких  
КТ – компьютерная томография  
КЩС – кислотно-щелочное состояние  
ЛДГ – лактатдегидрогеназа  
ММФ – микофенолат мофетил  
МНО – Международное нормализованное отношение  
МРТ – магнитно-резонансная томография  
НЖСС – ненасыщенная железосвязывающая способность сыворотки  
ОАК – общий анализ крови  
ОАМ – общий анализ мочи  
ПВ – протромбиновое время  
ПЖК – подкожно-жировая клетчатка  
ПТГ – паратгормон  
ПТЛБ – посттрансплантационная лимфопролиферативная болезнь  
ПЦР – полимеразная цепная реакция  
РКИ – рандомизированное клиническое исследование  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
СМАД – суточный мониторинг артериального давления  
СРБ – С-реактивный белок  
ТХПН – терминальная хроническая почечная недостаточность  
УЗДГ – ультразвуковая доплерография  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ЦВД – центральное венозное давление  
ЦМВИ – цитомегаловирусная инфекция  
ЦсА – циклоспорин А  
ЩФ – щелочная фосфатаза  
ЭКГ – электрокардиограмма  
ЭхоКГ – эхокардиография

#### **16. Список разработчиков:**

- 1) Нигматуллина Назым Бакытбековна – Филиал КФ «УМС» Национальный научный центр материнства и детства, отделение нефрологии, диализа и трансплантации, старший ординатор, врач-нефролог высшей квалификационной категории, кандидат медицинских наук.
- 2) Рахимжанова Салтанат Сагындыковна – Филиал КФ «УМС» Национальный научный центр материнства и детства, отделение нефрологии, диализа и трансплантации, врач-нефролог высшей квалификационной категории.
- 3) Мустапаева Нагима Мусабековна – Филиал КФ «УМС» Национальный научный центр материнства и детства, отделение нефрологии, диализа и трансплантации, врач-нефролог высшей квалификационной категории, кандидат медицинских наук.

4) Сатбаева Эльмира Маратовна – кандидат медицинских наук, РГП на ПХВ "Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова", заведующая кафедрой фармакологии.

**17. Указание на отсутствие конфликта интересов:** нет.

**18. Список рецензентов:**

1) Куттымуратов Гани Муратович – PhD, РГП на ПХВ Научный центр онкологии и трансплантологии, руководитель отдела трансплантации.

**19. Указание условий пересмотра протокола:** пересмотр протокола через 3 года после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

**20. Список использованной литературы:**

1) Kidney Disease: Improving Global Outcomes. Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. Am J Transplant 2009;9(Suppl 3):S1–S159.

2) Lesley Rees, Paul A Brogan, et al. «Paediatric Nephrology, Oxford specialist handbook in paediatrics», Second edition /2012/638pp.

3) Renal Transplantation, Oxford specialist handbooks. Edited by Nicholas Torpey, Nadeem E Moghal, Evelyn Watson, and David Talbot Publisher: Oxford University Press Print Publication Date: Jan 2010 Print ISBN-13: 9780199215669 Published online: Oct 2011 DOI: 10.1093/med/9780199215669.001.1, Chapter 12; p.244

4) Brenner and Rector's The Kidney: 2-Volume Set / Edition 8 Pub. Date: 12/26/2007 Publisher: Elsevier Health Sciences

5) KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. Volume 2 | Issue 4 | August (2) 2012, p.289

6) Ferreira LC, Karras A, Martinez F et al. Complications of protocol renal biopsy. Transplantation 2004; 77: 1475–1476.

7) KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. PUBLISHER American Journal of Transplantation is published by Wiley Periodicals, Inc. 350 Main St. Malden, MA 02148, p.189-218

8) Webster AC, Pankhurst T, Rinaldi F et al. Monoclonal and polyclonal antibody therapy for treating acute rejection in kidney transplant recipients: A systematic review of randomized trial data. Transplantation 2006; 81: 953–965.

9) Zarkhin V, Li L, Kambham N et al. A randomized, prospective trial of rituximab for acute rejection in pediatric renal transplantation. Am J Transplant 2008; 8: 2607–2617

10) Kidney transplantation: principles and practice. 6th ed. / Ed. by Sir Peter J. Morris and Stuart J. Knechtle // Philadelphia: Elsevier Saunders, 2008

11) T. Kable, A. Alcaraz, K. Budde, U. Humke, G. Karam, M., Lucan, G. Nicita, C. Susal Трансплантация почки: Клинические рекомендации Европейской

Ассоциации Урологов, 2010 / Перевод с англ под ред. Д.В. Перлина. – М.: АБВ-Пресс, 2010.2010. – 100 с.

12) Knight SR, Russell NK, Barcena L et al. Mycophenolate mofetil decreases acute rejection and may improve graft survival in renal transplant recipients when compared with azathioprine: A systematic review. *Transplantation* 2009; 87: 785–794.