

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

### ВЕДЕНИЕ ДЕТЕЙ С ПЕРЕСАЖЕННОЙ ПОЧКОЙ

#### 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	3
Показания для госпитализации	9
Диагностика и лечение на этапе скорой неотложной помощи	10
Диагностика и лечение на стационарном уровне	10
Медицинская реабилитация	30
Паллиативная помощь	30
Сокращения, используемые в протоколе	30
Список разработчиков протокола	31
Конфликт интересов	31
Список рецензентов	31
Указание условий пересмотра протокола	31
Список использованной литературы	32

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

МКБ-10		МКБ-9	
Код	Название	Код	Название
N 18	Хроническая почечная недостаточность	N 18	Хроническая почечная недостаточность
N 18.0	Терминальная хроническая почечная недостаточность	N 18.0	Терминальная хроническая почечная недостаточность
Z 94.0	Наличие трансплантированной почки	Z 94.0	Наличие трансплантированной почки

3. Дата разработки 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]: Реципиент донорской почки – пациент, которому проведена операция трансплантации почки.

Ведение реципиента с пересаженной почкой – комплекс диагностических лечебных мероприятий, направленных на поддержание функций органов и систем организма реципиента донорской почки, а также профилактику, раннее выявление

и лечение осложнений в раннем посттрансплантационном периоде (до трех месяцев после операции).

## 8. Классификация [1]:



## 9. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ [1,2,5]:

### 1) Диагностические критерии:

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/циклоsporина в крови ( $C_0$ );
- Исследование крови на ЦМВ, ВПГ, ВЭБ, ВК-вирус методом ПЦР. Количественное определение вирусов при обнаружении инфекции;
- Проведение глюкозо-толерантного теста, гликемического профиля, гликированный Hb, 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)**



**3) Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований:** не применимо.

#### 4) Тактика лечения [3]:

– **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 \*основных и дополнительных лекарственных средств и их сравнительная характеристика**

МНН	Фармакологические группы	Разовая доза, способ введения	Кратность применения	Длительность курса лечения	Преимущества/ недостатки	УД
<b>Глюкокортикостероиды</b>						
*Метилпреднизолон 4мг, 16мг	Синтетический глюкокортикостероидный гормональный препарат	См. протокол, внутрь	1 раз/сут	1 год и более	Менее выражен минералокортикоидный эффект	А

*Преднизолон 5мг	Синтетический глюкокортикостероидный гормональный препарат	См. протокол, внутрь	1 раз/сут	1 неделя, затем уменьшение дозы	Остеопения	<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, нефротоксичность, чаще сахарный диабет и нейротоксичность	<b>A</b>
*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> (перерасчет по ММФ)	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,	Противовирусны	<2 лет - 200мг	4 раз/сут	5 дней	Является	<b>A</b>

200мг	е средства	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 5 раз/сут  2 раза/сут 2 раза/сут	5 дней 5 дней 7 дней  5 дней 5 дней	безопасным и эффективным средством	
*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, внутрь	1-2 раза/сут	До нормализации АД	Пролонгированного действия. При снижении СКФ коррекция дозы не требуется	<b>A</b>
Бисопролол, 5мг	β-адреноблокаторы	2,5/6,25 мг/сут, 0,04мг/кг/сут (максимальная доза 10 мг/сут), внутрь	1 раз/сут	До нормализации 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>A</b>
Доксазозин, 2мг	α-адреноблокаторы	0,5 мг/м <sup>2</sup> /сут, внутрь	1-2 раза/сут	До нормализации 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 купирования отеков	Избегать использования у детей с гиперкальциурией	<b>A</b>
<b>Гастропротекторы</b>						
*Омепразол, 20мг	Блокатор протонной помпы	0,5-1 мг/кг/сут, внутрь	2 раза/сут	1 месяц	Может вызывать тубулоинтерстициальный нефрит,	<b>A</b>

					повышать концентрацию ингибиторов кальциневрина в крови	
<b>Препараты, восполняющий дефицит микроэлементов в организме</b>						
Карбонат кальция+хондроитинсульфат, 500 мг	Корректоры метаболизма костной и хрящевой ткани в комбинациях	Коррекция Са=Общий Са (ммоль/л)+0,02 x (40-альбумин (г/л)), внутрь	4 раза/сут	1 месяц	Возможна гиперкальциурия при длительном приеме	<b>A</b>
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 и магния в крови	Является безопасным и эффективным средством	<b>A</b>
<b>Антикоагулянты и антиагреганты</b>						
*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	<b>A</b>
<b>Антибактериальные препараты</b>						
Цефуроксим 250мг, 500мг	Цефалоспорины	40мг/кг, внутрь	2 раза/сут	10-14 дней	Диуретики и нефротоксичные антибиотики повышают риск поражения почек, НПВС – кровотечений	<b>A</b>
Амоксициллин+клавулановая кислота 250/125мг 500/125мг	Антибиотик – пенициллин полусинтетический + ингибитор бета-лактамаз	25-30 мг/кг внутрь	3 раза/сут	5-14 дней	Обычно переносится удовлетворительно	<b>A</b>
Цефиксим Таблетки по 400мг	Цефалоспорины	8мг/кг внутрь	1 раз/сут	10 дней	При почечной недостаточности требуется коррекция доз	<b>A</b>

Примечание: \* - основные лекарственные средства

– **Алгоритм действий при неотложных состояниях:**

- при лихорадке Т тела выше 38,5оС – парацетамол 10 - 15 мг/кг через рот или ректально [УД – 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 = $7 \times S \text{ тела} \times$ 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[1]:

Оценка приверженности лечению:

- 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:

- коррекция доз иммуносупрессивных препаратов.
- осложнения после трансплантации;
- повышение креатинина в крови;
- Уменьшение выделения мочи;

После операции трансплантации почки, до стабилизации состояния, пациент находится в отделении реанимации и интенсивной терапии (3-7 дней), затем переводится в отделение, в отдельную палату.

### 10.2 Показания для экстренной госпитализации:

- острые состояния или обострения хронических заболеваний в раннем посттрансплантационном периоде.

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

### **1) Диагностические мероприятия:**

- сбор жалоб и анамнеза;
- физикальное обследование.

### **2) Медикаментозное лечение:**

- при лихорадке Т тела выше 38,5<sup>0</sup>С – 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[2]:**

### **1) Диагностические критерии:**

#### **Жалобы и анамнез:**

- утомляемость;
- уменьшение количества мочи;
- боли в области трансплантата;
- повышение АД;

Необходимо уточнить причину, приведшую к конечной стадии хронической болезни почек. Установить время после трансплантации почки, трансплантация от живого, родственного донора или от кадавра. Провести анализ иммуносупрессивной терапии, оценить осложнения терапии, приверженность терапии, динамику почечных функций после пересадки почки.

#### **Физикальное обследование:**

Состояние пациента средней тяжести или тяжелое. Наличие гипертермии, припухлости и болезненности трансплантата, олигоурия, отеки, повышение артериального давления могут указывать на отторжение почки. Необходимо оценить баланс жидкости и циркулирующий объем (диурез за сутки, кровяное давление, центральное венозное давление, скорость наполнения капилляров – симптом «белого пятна», эластичность кожи, жажда). Гипертермия, дизурия, боли в области трансплантата могут указывать на пиелонефрит, обструкцию почечного трансплантата, мочевой затек. Гипертермия, симптомы интоксикации, респираторные симптомы (кашель, одышка), кишечные симптомы (рвота, диарея), мочевые симптомы (дизурия, лейкоцитурия, бактериурия) указывают на различные инфекции, в том числе, часто встречающиеся вирусные инфекции: ЦМВИ, ВЭБ, ВПГ, ВК-вирус.

#### **Лабораторные обследования:**

- 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-12

- 15 лет, ниже 130 г/л – старше 15 лет [2]. Анемия может иметь различные причины: токсическое действие лекарственных препаратов, инфекции, снижение почечных функций;

- Лейкоцитоз или лейкопения, эозинофилия, тромбоцитопения, повышенное СОЭ;
- Определение группы крови и резус-фактора;
- Биохимический анализ крови: гиперкреатининемия, повышение мочевины, гиперкалиемия, гипокальциемия, гипонатриемия, снижение СКФ, повышение ЛДГ, СРБ;
- Определение базовой концентрации такролимуса/циклоsporина в крови ( $C_0$ );
- Кислотно-щелочное состояние крови;
- Иммунограмма (CD3, CD19);
- Определение донорспецифических антител (DSA);
- Исследование крови на ЦМВ, ВПГ, ВЭБ, ВК-вирус методом ПЦР. Количественное определение вирусов при обнаружении инфекции;
- Проведение глюкозо-толерантного теста, 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 [3,4,7]:**

- **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 урография:** 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 с гистологическим исследованием биоптата [3,4,7]:**

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 тыс/л и Hb>80 г/л;
- информированное согласие.

- **Фибробронхоскопия:** признаки бронхита, бронхоэктазий.

- **Сцинтиграфия трансплантата:** определить функциональные резервы трансплантата.

2) **Диагностический алгоритм:** не применимо.

3) **Перечень основных диагностических мероприятий:**

- общий анализ крови (развернутый);
- коагулограмма (АЧТВ, ПТВ, МНО, фибриноген);
- определение базовой концентрации иммуносупрессивного препарата - С<sub>0</sub> (циклоsporин А, такролимус) в крови;
- биохимический анализ крови (определение общего белка, альбумина, креатинина, мочевины, калия, натрия, магния, фосфора, кальция, хлора, глюкозы, билирубина, АлТ, АсТ, холестерина, мочевой кислоты, билирубина, α-амилазы, С-реактивного белка, ЛДГ);
- определение цитомегаловируса, вируса простого герпеса 1 и 2 типа, вируса Эпштейн-Барра в крови методом ИФА (IgM и IgG);
- определение цитомегаловируса, вируса простого герпеса 1 и 2 типа, ВК-вируса (полиомавирус), парвовируса, пневмоцисты, вируса Эпштейн-Барра в крови методом ПЦР (качественный метод, при наличии инфекции - количественный метод);
- определение донорспецифических антител (DSA) методом ИФА и ПЦР;
- определение КЩС и газов крови;
- определение паратгормона, витамина Д, ферритина в крови;
- общий анализ мочи;
- УЗИ трансплантата;
- УЗДГ сосудов почечного трансплантата;

4) **Перечень дополнительных диагностических мероприятий:**

- биохимический анализ крови (определение щелочной фосфатазы, ГГТП, сывороточного железа, НЖСС, С3-компонента комплемента, АСЛО);
- определение группы крови и резус фактора;
- ИФА крови на ВИЧ IgG/IgM;
- тест на толерантность к глюкозе, определение гликированного Нb, инсулина, гликемического профиля;
- определение маркеров гепатитов В и С методом ИФА;
- определение вирусов гепатитов В и С методом ПЦР (качественное, количественное - при наличии вирусного гепатита В или С);
- иммунограмма (определение иммуноглобулинов классов А, М, G, количества субпопуляций Т- и В-лимфоцитов) методом ИФА;
- определение прокальцитонина методом ИФА;
- определение анти-ГБМ антител;
- определение суточной протеинурии;
- определение десоу-клеток в моче;
- бактериологическое исследование биоматериалов (мочи, крови, мокроты, мазка из зева, промывных вод, отделяемого из раны, с катетера) с определением чувствительности;
- исследование биоматериалов (мочи, крови, мокроты, мазка из зева) на грибы с определением чувствительности);
- УЗИ органов брюшной полости (почки, печень, желчный пузырь, селезенка, поджелудочная железа) и плевральных полостей, мочевого пузыря;
- рентгенография обзорная органов грудной клетки (одна проекция);
- микционная цистография;
- цистоскопия (лечебно-диагностическая);
- ЭКГ;
- Эхокардиография;
- ФЭГДС;
- радиоизотопная ренография трансплантата;
- МРТ/КТ трансплантата, грудного, абдоминального сегментов, малого таза (по показаниям);
- биопсия почечного трансплантата с гистологическим исследованием биоптата;
- фибробронхоскопия;
- плевральная пункция с цитологическим исследованием пунктата;
- исследование мокроты (пунктата) на микобактерию туберкулеза.

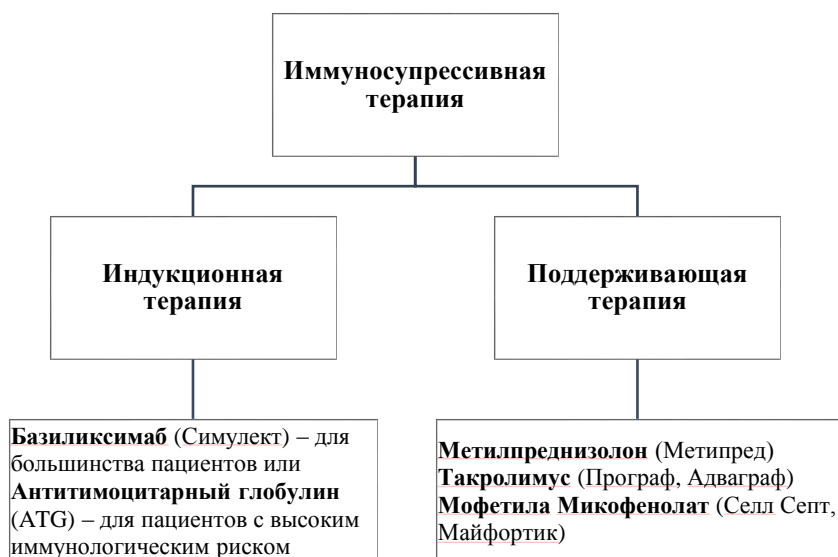
##### **5) Тактика лечения [3,5]:**

###### **- Немедикаментозное лечение:**

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

###### **- Медикаментозное лечение:**

## Алгоритм лечения пациентов:



### Индукционная терапия [5]

Рекомендуется начинать введение комплекса иммуносупрессивных препаратов до или во время трансплантации органов [R 1.1 (1A\*)], исключая случаи пересадки от монозиготных близнецов.

Рекомендуется биологические агенты как часть стартовой иммуносупрессивной терапии [R 1.2 (1A)].

Предназначена для повышения эффективности иммуносупрессивных медикаментов, проявляющейся в снижении эпизодов острого отторжения или возможности сокращения использования других иммуносупрессивных медикаментов, таких как ингибиторы кальцинейрина или кортикостероиды.

Первоочередная индукционная терапия: рекомендуется использовать антагонист рецепторов интерлейкина 2 [R 1.2.1 (1B)]

Индукционная терапия для высокого иммунологического риска: рекомендуем использовать лимфоцит-разрушающие агенты [R 1.2.2 (2B)].

### Протокол инфузии Базиликсимаба [3]:

1. Базиликсимаб 10 мг растворить в 25 мл (20 мг в 50 мл) 0,9 % физ. растворе или 5% глюкозе. Длительность инфузии 20-30 минут. Нельзя смешивать с другими препаратами.

Вес ребенка	Доза Базиликсимаба	Кратность назначения
<40 кг	10 мг	0,4-й день после трансплантации
>40 кг	20 мг	0, 4-й день после трансплантации

### 2. Мониторинг

– Мониторинг витальных функций (АД, ЧСС, ЧД, сатурация, температура тела)

### Протокол инфузии АТГ (кроличий): 1,5-2 мг/кг 7 дней [3]

1. 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.

## 2. Премедикация за 30 мин до инфузии АТГ

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

3. 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

## 4. 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.

## Осложнения терапии:

- Т-клеточное истощение в последующие месяцы до года.
- Минимальные аллергические реакции.
- Малые и генерализованные инфекции во время и после терапии.
- ПТЛБ и другие злокачественные опухоли, особенно связанные с вирусом.

## Поддерживающая иммуносупрессивная терапия

- Рекомендуется использовать комбинацию иммуносупрессивных лекарственных препаратов как поддерживающую терапию, включающую ингибитор кальциневрина и антипролиферативные агенты, с приемом или без приема кортикостероидов [R 2.1 (1B)].
- Рекомендуется измерять уровень ингибитора кальциневрина в крови [R 5.1 (1B)] и делать измерения в следующем режиме:
  - Через день в течение ближайшего послеоперационного периода до тех пор, пока целевые уровни не будут достигнуты (2C).
  - Всякий раз, когда есть изменения в назначенных препаратах или состоянии пациента, которые могут повлиять на уровень препарата в крови (2C).
  - Всякий раз, когда наблюдается ухудшение функции почек, что может свидетельствовать о нефротоксичности или отторжении.
- Рекомендуется использовать такролимус как первоочередной ингибитор кальциневрина [R 2.2 (2A)]. Рекомендуется проводить 12 часовой мониторинг такролимуса [5.1.2 (2C)].
- Рекомендуется использовать микофенолаты как первоочередной антипролиферативный агент [R 2.3 (2B)]. Рекомендуется проводить мониторинг уровня микофенолат мофетила [5.2 (2D)].

- Для пациентов, которые имеют низкий иммунологический риск и получают индукционную терапию, предлагается отменять кортикостероиды в течение первой недели после трансплантации [R 2.4 (2B)].

#### **Поддерживающая иммуносупрессивная терапия в отдаленном периоде:**

- Использовать самые низкие из запланированных доз иммуносупрессивных лекарственных препаратов к 2–4 месяцу после трансплантации, если не было острого отторжения [R 3.1 (2C)].
- Если преднизолон используется дольше, чем в течение первой недели после трансплантации, рекомендуется продолжать терапию преднизолоном [R 3.2 (2C)].
- Несоблюдение рекомендаций ассоциировано с высоким риском острого отторжения или потери трансплантата. Рассмотреть вопрос об обучении всех реципиентов и членов их семей о профилактических и лечебных мероприятиях, направленных на уменьшение несоблюдения приема иммуносупрессивных препаратов [R 11.1 (нет степени)].

#### **Режим дозирования иммуносупрессивных препаратов:**

Период	Такролимус		Микофенолат Мофетил [9]	Преднизолон **Метипред
	Дозировка	C <sub>0</sub> , нг/мл		
0-1 мес	0,15 мг/кг х 2 раза	10-12	600 мг/м <sup>2</sup> /сут	40 мг/м <sup>2</sup> /сут – стартовая доза, затем уменьшение дозы
2-3 мес	По уровню C <sub>0</sub>	8-10		10 мг/м <sup>2</sup> /48 час
3-6 мес	По уровню C <sub>0</sub>	6-8		
6 мес-1 год	По уровню C <sub>0</sub>	4-6		10 мг/м <sup>2</sup> /48 час
≥ 1 года	По уровню C <sub>0</sub>	4-6		Возможна отмена

Примечание:

\*\* [11] 5 мг преднизолона (1 таблетка) соответствует 4 мг метипреда (1 таблетка)

2-7 день – 40 мг/м<sup>2</sup>/сут,

2-4 неделя – 30 мг/м<sup>2</sup>/сут,

5-6 неделя – 20 мг/м<sup>2</sup>/сут,

7-8 неделя – 15 мг/м<sup>2</sup>/сут,

9-12 неделя – 10 мг/м<sup>2</sup>/сут,

13 неделя и далее – 10 мг/м<sup>2</sup>/сут через день,

после 1 года – возможна отмена.

#### **Другие иммуносупрессоры, которые могут быть использованы в качестве поддерживающей иммуносупрессивной терапии:**

Циклоспорин А: стартовая доза 5мг/кг/сут 1 раз в день (не более 100мг/сут) через рот. Дальнейший подбор дозы по уровню базовой концентрации препарата в крови C<sub>0</sub>

C<sub>0</sub> 0-3 мес.: 200-250 нг/мл



3-6 мес.: 150-200 нг/мл  
 6-12 мес.: 100-150 нг/мл  
 >12 мес.: 80-125 нг/мл

Азатиоприн: стартовая доза 60 мг/м<sup>2</sup> один раз в день (или 1,5-3 мг/кг один раз в день).

Эверолимус: 0,8мг/м<sup>2</sup> (максимальная доза 1,5мг/м<sup>2</sup>) 2 раза в день под контролем концентрации в крови (целевой уровень 3-8 нг/мл)

### Профили токсичности иммуносупрессивных препаратов

Побочные эффекты	стероиды	Цс А	такролимус	Эверолимус	ММФ	азатиоприн
Первично-выявленный СД	↑	↑	↑↑	↑		
Дислипидемия	↑	↑		↑↑		
Гипертензия	↑↑	↑↑	↑			
Остеопатия	↑↑	↑	(↑)			
Анемия и лейкопения				↑	↑	↑
Замедленное заживление ран				↑		
Диарея, тошнота, рвота			↑		↑↑	
↓ СКФ		↑	↑			

↑- проявление побочных эффектов маловероятно;

↑↑- проявление побочных эффектов вероятно;

(↑) – проявление побочных эффектов возможно при определенных условиях.

### Селективные рекомендации по контролю инфекции [5]:

Полиомавирус ВК	Предложено проводить скрининг всех реципиентов на предмет наличия ДНК ВКV количественным методом [R 13.1.1 (2C)]: - Ежемесячно в первые 3-6 месяцев после трансплантации (2D), затем каждые 3 месяца до конца первого года после трансплантации (2D); - Во всех случаях, когда выявлен необъяснимый рост креатинина сыворотки (2D); - После лечения острого отторжения (2D); - Предложено сокращать прием иммуносупрессивных медикаментов, если количество ДНК ВКV в плазме неизменно превышает 10.000 копий/мл (10 <sup>7</sup> копий/л) [R 13.1.2 (2D)]
ЦМВ	Рекомендуется проводить химиопрофилактику ЦМВ инфекции пероральным приемом ганцикловира или валганцикловира [R 13.2.1]: - в течение не менее 3 месяцев после трансплантации (1B); - в течение 6 недель после лечения анти-Т-клеточными антителами (1 C). За исключением тех случаев, когда и донор, и реципиент имеют негативную CMV серологии. Для пациентов с ЦМВ болезнью проводить еженедельный мониторинг на ЦМВ тестами на антигенемии [R 13.2.2 (2D)]

Эпштейн - Барр вирус	Рекомендуется сокращать или прекращать иммуносупрессивную терапию больным с EBV заболеваниями, включая ПТЛБ [R 13.3.3 (1C)].
Вирус простого герпеса 1, 2 типа	Рекомендуется использовать в лечении поверхностной инфекции ВПГ 1,2 типа [R 13.4.1 (1B)] соответствующие пероральные противовирусные агенты (например, ацикловир, валацикловир или фамцикловир) до излечения всех поражений [R 13.4.1 (1D)]
Вирус ветряной оспы и опоясывающего лишая	Рекомендуется начать лечение, предупреждающее VZV (ветряную оспу) либо внутривенным или пероральным приемом ацикловира или валацикловира; а также временно сократить иммуносупрессивную терапию [R 13.4.4 (2D)]
Вирус гепатита С	Предложено лечить инфицированных вирусом гепатита С реципиентов только в том случае, когда преимущества лечения явно перевешивают риск отторжения аллотрансплантата из-за терапии, базирующейся на интерферонах (например, фиброзный холестатический гепатит, угрожающий жизни васкулит) [R 13.5.1 (2D)]
Вирус гепатита В	Предложено избегать лечения инфицированных HBV реципиентов интерфероном [R 13.6.2 (2C)]. Назначать профилактическое лечение тенофовиром, энтекавиром или ламивудином всем HBsAg-позитивным реципиентом [R 13.6.3 (2B)]
ВИЧ	Для определения режима антиретровирусной терапии ВИЧ инфицированные реципиенты должны получить консультацию специалиста по ВИЧ, который должен уделить особое внимание взаимодействию различных препаратов, их совместимости и соответствующим дозировкам [R 13.7.2 (нет степени)]
Пневмоцистная пневмония	Рекомендуется назначать профилактическое лечение с ежедневным приемом триметоприм–сульфаметоксазола в течение 3-6 месяцев после трансплантации [R 14.2.1 (1B)]. Назначать профилактическое лечение в течение по крайней мере 6 недель во время и после лечения острого отторжения [R 14.2.2 (2 C)]
Туберкулез	Предложено использовать такие же схемы профилактики и лечения туберкулеза, как и для общего населения, которые нуждаются в такой терапии [R 14.3.1 (2D)]. Рекомендуется проводить мониторинг уровня ингибитора кальциневрина и mTORi в крови у больных, получающих рифампин [R 14.3.2 (1C)]. Рассмотрите замену рифамбутина на рифампин для минимизации взаимодействия с ингибитором кальциневрина и mTORi [R 14.3.2.1 (нет степени)]
Кандидоз	Предложено проводить профилактику перорального и пищеводного кандидоза пероральным приемом клотримазола, нистатина или флюконазола [R 14.4.1 (2C)] в течение: 1–3 месяца после трансплантации; 1 месяца после лечения антилимфоцитарными антителами

### Профилактика инфекций:

Препарат	Дозировка	Длительность	Особые указания
Ко-тримоксазол	10-15 кг - 240 мг/сут;	Ежедневно 6 месяцев	Снижение СКФ <30 мл/мин

	15-30 кг - 360 мг/сут; 30-60 кг - 480 мг/сут; 60 кг и> - 960 мг/сут	после трансплантации	требует уменьшения дозы в 2 раза, СКФ <15 мл/мин – прием не рекомендуется
Валганцикловир	Доза = $7 \times S \text{ тела} \times$ СКФ, не более 900мг/сут	Ежедневно 6 месяцев после трансплантации	
Нистатин	10000 Ед/кг	3-4 раза в день ежедневно в течение 4 недель	

### Выборочные рекомендации по управлению другими осложнениями:

Болезнь костей	<p>Рекомендуется еженедельно измерять в сыворотке крови кальций, фосфор, в раннем периоде после пересадки и до стабилизации [R 21.1(1B)].</p> <p>Частота мониторинга сывороточного кальция, фосфора, ПТГ зависит от наличия аномалий и скорости прогрессирования ХБП (если имеется) [R 21.2(нет степени)]. Рекомендуется лечение кальцитриолом, альфакальцидолом и витамином D рассматривается у реципиентов почечного трансплантата с СКФ&gt;30 мл/мин/1.37м<sup>2</sup> и сниженной минеральной плотностью кости [R 21.6(2D)]</p>
Гематологические осложнения	<p>Оценка и лечение анемии путем устранения причин и использованием стандартной терапии [R 22.2 (нет степени)]. Многие из факторов, ответственных за возникновение анемии, также вызывают нейтропению и тромбоцитопению [R 22.3 (нет степени)].</p> <p>Рекомендуется использовать иАПФ или БРА для стартового лечения эритроцитоза [R 22.4 (1C)]</p>
Гиперурикемия и подагра	<p>Предполагается лечение гиперурикемии при возникновении осложнений, таких как подагра, тофус, или камней в почках, образованных из солей мочевой кислоты [R 23.1(2D)].</p> <p>Использовать колхицин для лечения острой подагры с уменьшением доз при снижении функции почки и при сопутствующем использовании ингибиторов кальциневрина [R 23.1.1(2D)].</p> <p>Рекомендуется избегать аллопуринола у пациентов, получающих азатиоприн [R 23.1.2 (2B)].</p> <p>Избегать НПВП и ЦОГ-2 ингибиторы при любой возможности [R 23.1.3 (2B)]</p>
Рост и развитие	<p>Рекомендуется измерять рост и развитие у детей [R 24.1(1C)]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-По крайней мере, каждые 3 месяца, у детей до 3 лет (включая окружность головы) (нет степени);</li> <li>- каждые 6 месяцев у детей старше 3 лет до окончательного взросления (нет степени);</li> </ul> <p>Рекомендуем использовать гормон rhGH 28 МЕ/м<sup>2</sup>/неделю (или 0,05 мг/кг в сутки) для детей со стойкими отставаниями в росте после трансплантации почки [R 24.2(1B)].</p> <p>Рекомендуется свести к минимуму или избежать использования кортикостероидов у детей, которые по-прежнему имеют потенциал роста [R 24.3(2C)]</p>

### Коррекция электролитных нарушений:

	Парентеральное введение	Введение через рот
Гипофосфатемия	Глицерофосфат Na	Фосфат натрия/фосфат калия

< 0,7 ммоль/л	(Glycophos) 0,1-0,3ммоль/кг (до 1 ммоль/кг/сут) 15 ммоль Na фосфата + физиологический раствор 50мл (0,3ммоль/мл) со скоростью 0,5-3мл/час	(Reducto): ≤ 5 лет 2-3 таблетки в день ≥ 5 лет 4-6 таблеток в день
Гипомагниемия < 0,5 ммоль/л Симптомы: повышение нервной и мышечной возбудимости, тремор, повышение тонуса мышц, спазм кистей, стоп, общее двигательное возбуждение	0,2мл/кг 50% раствора Магния сульфата (максимум 10мл) + физ.раствор 50 мл x 1 - 2 раза в день внутривенно капельно	Магния лактата дигидрат (Магне В6, 1 таблетка содержит 48 мг Mg <sup>++</sup> , раствор для приема внутрь 10мл содержит 100мг Mg <sup>++</sup> ≥12 лет 300мг/сут в пересчете на магний (6 таблеток) 2-3 раза в день во время еды ≥ 1 года 10-30 мг/кг/сут (0.4-1.2 ммоль/кг/сут)
Гипокальциемия Ca общий <2,1 ммоль/л Ca <sup>++</sup> <1,2 ммоль/л Симптомы: онемение, покалывание, мышечные судороги и подергиваниями, вплоть до тетании и эпилептических припадков	10% глюконат Ca 0,3 мл внутривенно медленно. Можно повторить до нормализации уровня Ca. Поддерживающая инфузия 10% глюконат Ca 0,2-1 ммоль/кг/сут	Карбонат Ca 50-75 мг/кг/сут в 4 приема
Гипокалиемия <3,3 ммоль/л Симптомы: мышечная слабость, аритмия, изменения на ЭКГ.	1-2 ммоль/кг/сутки, не >20 ммоль/ч 4% калия хлорида 1 мл - 0,54 ммоль 7,5% раствора калия хлорида 1мл – 1 ммоль	Порошок калия хлорида (1г - 13 ммоль)

\* **Примечание:** Струйное и быстрое капельное введение раствора, содержащего калий, категорически запрещено, так как можно вызвать гиперкалиемию и остановку сердца. Раствор калия хлорида добавляют в растворы глюкозы и изотонический раствор натрия хлорида.

### Антикоагуляционная терапия:

Используются низкомолекулярные гепарины, так как после трансплантации почки имеется риск тромбоза.

- Надропарин кальций (Фраксипарин) - 2850 МЕ анти-Ха 0,3мл/сут 1 раз в день подкожно – 14 дней
- Клексан 0,5мг/кг на введение 1-2 раза в день подкожно – 14 дней
- Ацетилсалициловая кислота 1мг/кг/сут 1 раз в день через рот, назначается после фраксипарина или клексана.  
10-15кг – 18,75мг/сут  
15-50кг – 37,5мг/сут  
≥50кг – 75мг/сут

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

МНН	Фармакологические группы	Разовая доза, способ введения	Кратность применения	Длительность курса лечения	Преимущества/недостатки	УД
<b>Глюкокортикостероиды</b>						
*Метилпреднизолон 250мг, 500мг	Синтетический глюкокортикоидный 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 глюкокортикоидный 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 глюкокортикоидный 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, гиперхолестеринемия, гиперурикемия	А
*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,	А

					кардиоваскулярные 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	
*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	<b>A</b>
*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	<b>A</b>
*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	<b>A</b>
*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	<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>
*Ко-тримоксазол, 120мг/5мл-100мл, 240мг/5мл-100мл	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>
*Ганцикловир	Противовирусные препараты	СКФ>80мл/мин 5мг/кг СКФ 50-80мл/мин 2,5мг/кг СКФ 10-50мл/мин 1,25-2,5мг/кг	2 раза/сут	14-21 день при лечении ЦМВИ	Улучшает выживание трансплантата - ЦМВИ связана с острым отторжением	<b>A</b>

		СКФ<10мл/мин 1,25мг/кг				
*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>А</b>
*Ацикловир 500мг/50мл	Противовирусные 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	<b>А</b>
*Нистатин, 500000 ЕД	Противогрибковое средство	10000 ЕД/кг	3 раз/сут	1 месяц	Эффективное профилактическое лечение без системного всасывания	<b>А</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>А</b>
*Флуконазол, р-р 200мг/100мл	Противогрибковое средство из группы триазола	3-6 мг, далее 3 мг/кг, в/в	1 раз/сут	5-7 дней	Флуконазол повышает концентрацию ингибиторов кальциневрина	<b>А</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>А</b>
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	<b>А</b>
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	<b>А</b>
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	<b>А</b>
Гидралазин	Вазодилаторы	0,25-0,5 мг/кг,	1-3 р/сут	До	Головная боль,	<b>А</b>

		внутри		нормализации АД	повышение Т тела, гипотензия, тахикардия, кардиалгия, стенокардия, приливы, потливость, слезотечение, тошнота, волчаночноподобный синдром	
Гидралазин	Вазодилататоры	0,3-0,5 мг/кг/разовая доза (максимальная доза 3 мг/кг/сут), в/в	болусно	До нормализации АД	см выше	А
Натрия нитропруссид, 0,05г	Вазодилататоры	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), внутри	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 мг/сут), внутри	1 раз/сут	До нормализации 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	А
Метопролол, 50мг, 100мг	β-адреноблокаторы	1-2мг/кг/сут (максимальная доза 6 мг/кг или 200 мг/сут), внутри	2 раза/сут	До нормализации АД	Брадикардия, гипотензия	А
Лабетолол, 100мг, 200мг	β-, α-адреноблокаторы	<12 лет – 50-100 мг, внутри >12 лет – 1-2 мг/кг, внутри	2 раза/сут 3 раза/сут	До нормализации АД	Избегать при инсулинзависимом сахарном диабете	А
Карведилол, 25мг, 50мг	β-, α-адреноблокаторы	0,15 мг/кг/сут (максимальная доза 0,5 мг/кг/сут), внутри	2 раза/сут	До нормализации АД		А
Доксазозин, 2мг	α-адреноблокаторы	0,5 мг/м <sup>2</sup> /сут, внутри	1-2 раза/сут	До нормализации АД	Коррекция дозы при снижении СКФ не требуется	А
Фуросемид 1% 2мл, таблетки	диуретики	1-4мг/кг/сут (максимально	2-4 раз/сут	До купирован	Избегать использования у	А



40мг		12мг/кг/сут)		ия отеков	детей с гиперкальциурией	
<b>Гастропротекторы</b>						
*Омепразол, 20мг	Блокатор протонной помпы	0,5-1 мг/кг/сут, внутрь	2 раза/сут	1 месяц	Может вызывать тубулоинтерстициальный нефрит, повышать концентрацию ингибиторов кальциневрина в крови	<b>А</b>
*Омепразол, порошок для инъекций 40мг	Блокатор протонной помпы	0,5-1 мг/кг/сут, в/в	2 раза/сут	1 месяц	Может вызывать тубулоинтерстициальный нефрит, повышать концентрацию ингибиторов кальциневрина в крови	<b>А</b>
*Ранитидин, 150мг, 300мг	H <sub>2</sub> -антигистаминные средства	1-2 мг/кг (максимальная доза 300 мг/сут), внутрь	2 раза/сут	1 месяц	75% от суточной дозы при СКФ 10-50мл/мин, 50% от суточной дозы при СКФ<10мл/мин,	<b>А</b>
*Фамотидин, 20мг, 40мг	H <sub>2</sub> -антигистаминные 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>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)+0,02 х (40-альбумин (г/л), внутрь	4 раза/сут	1 месяц	Возможна гиперкальциурия при длительном приеме	<b>А</b>
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	<b>А</b>
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	<b>А</b>
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	<b>А</b>
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.	<b>А</b>
<b>Антикоагулянты и антиагреганты</b>						
*Надропарин	Антикоагулянты	2850	1 р/сут	14 дней	Является	<b>А</b>

кальций (фраксипарин), 2800 МЕ анти-Ха, 3800 МЕ анти-Ха		МЕ анти-Ха 0,3 мл/сут, подкожно			безопасным и эффективным средством	
*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>						
Цефуросим 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	А
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	А
Пиперацillin/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	А
Ципрофлоксацин 200мг/100мл, таблетки 500мг	Хинолоны/фторхинолоны	15мг/кг, в/в, внутрь	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.	А
Изониазид, 100 мг, 200 мг, 300 мг таб	Другие синтетические антибактериальные средства	200мг/м <sup>2</sup> /день внутрь	1–2 раза/сут	3-6 месяцев	Снижает концентрацию ингибиторов кальциневрина	А
Раствор альбумина 5%, 10%, 20%	Плазмозамещающее средство	5мл/кг в/в	1-2 раза/сут	3-5 дней	Может быть артериальная гипертензия	А

200мл						
Рефорган 6% 250,500 мл	Препараты крови и плазмозамещающие препараты. Полигидроксиэтилкрахмал.	5мл/кг, в/в	1-2 раза/сут	3-5 дней	Может быть анафилактическая реакция	А
0,45%, 0,9% физиологический раствор 250мл, 200 мл, 400 мл	Регуляторы водно-электролитного баланса и КЩС, вспомогательные вещества, реактивы и полупродукты, антиконгестанты	По диурезу, в/в	1 раз/сут	3-5 дней	Является безопасным средством, но возможна гипергидратация	А
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	А

**Примечание:** \* - основные лекарственные средства

– **Хирургическое вмешательство, с указанием показаний для оперативного вмешательства:**

- Диагностическая цистоскопия.

**Цель проведения:** удаление мочеточникового стента

**Показания и противопоказания:** через 4-6 недель после трансплантации почки удаление мочеточникового стента.

**Перечень основных диагностических мероприятий:**

- определение группы крови и резус-фактора;
- коагулограмма (АЧТВ, ПТВ, МНО, фибриноген);
- ЭКГ;
- осмотр анестезиолога

**Перечень дополнительных диагностических мероприятий:** нет

Методика проведения цистоскопии: цистоскоп вводится в уретру, затем в полость мочевого пузыря, проводится удаление мочеточникового стента.

**Индикаторы эффективности:** удаление мочеточникового стента.

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

- 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.

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

- консультация кардиолога – для коррекции терапии хронической сердечной недостаточности, нарушения ритма сердечной деятельности;
- консультация офтальмолога – для диагностики ангиопатии, катаракты;
- консультация невропатолога – 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 вирусного гепатита;
- 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.

## **8) 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 функций.
- Нарушение свертывающей и антисвертывающей систем крови.

## **9) Индикаторы эффективности лечения:**

- нормализация диуреза;
- снижение и/или нормализация показателей креатинина и мочевины в крови;
- нормализация водно-электролитного баланса;
- стабилизация АД, нормализация физикальных показателей организма;
- нормализация основных показателей крови, мочи.

## 10) Дальнейшее ведение:

Пациент после трансплантации почки наблюдается пожизненно на амбулаторном уровне согласно перечню обследований реципиента на уровне ПМСП, при этом пациент должен после выписки вести дневник самонаблюдения (приложения 12 - 16 к Стандарту организации оказания нефрологической помощи населению Республики Казахстан, утвержденному приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан №765 от 30 декабря 2014 года).

### Рекомендации для реципиентов почечного трансплантата

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  
DMSA - димеркаптосукциновая кислота

### Рекомендованные вакцины после трансплантации почки [1]

- АКДС;
- Гемофильный грипп В;
- Вирусный гепатит А (ВГА) – при наличии специфического риска или путешествии в эндемичный регион;
- Вирусный гепатит В (ВГВ) – ежегодный контроль титра HBs антител [R 12.1.1.1 (2D)];
- Пневмовакс (Пневмококковая инфекция) – проводить ревакцинацию, если титр антител падает ниже уровня 10 мМЕ/мл [R 12.1.1.2 (2D)];
- Инактивированная полиомиелитная вакцина;
- Грипп типа А и В – минимум через месяц после трансплантации и делать её до начала ежегодного сезонного гриппа, независимо от статуса иммунной супрессии [R 12.3.2 (1C)];

- Менингококковая вакцина (применяется, если реципиент из группы высокого риска) [R 12.4 (2D)].

**Противопоказанные вакцины после трансплантации почки [R 12.2 (2C)]:**

- Ветрянная оспа;
- БЦЖ;
- Вакцина против оспы;
- Против гриппа интраназально;
- Живая оральная тифоидная вакцина Ty21a и другие новые вакцины;
- Корь, краснуха, паротит;
- Оральная полиомиелитная вакцина;
- Живая вакцина против Японского энцефалита В;
- Желтая лихорадка.

**13. МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ:** нет.

**14. ПАЛЛИАТИВНАЯ ПОМОЩЬ:** нет.

**15. Сокращения, используемые в протоколе:**

EBV, ВЭБ – вирус Эпштейн-Барра

Ig – иммуноглобулин

K/DOQI – клинические практические рекомендации по хроническому заболеванию почек

mTORi – mammalian target of rapamycin inhibitors – ингибитор мишени рапамицина в клетках

RhGH – рекомбинантный гормон роста человека

VZV – ветряная оспа

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

алТ/асТ – аланинтрансфераза/аспараттрансфераза

АЧТВ – Активированное частичное тромбопластиновое время

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина

в/в - внутривенно

ВК – вирус – полиомавирус

ВПГ – вирус простого герпеса

ГТП – Гамма – глутамилтранспептидаза

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислот

иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

МЕ – международные единицы

ММФ – микофенолат мофетил

МНО – Международное нормализованное отношение

ОАК – общий анализ крови

ОАМ – общий анализ мочи

ПТВ – протромбиновое время  
ПТЛБ-посттрансплантационная лимфопролиферативная болезнь  
ПЦР – полимеразная цепная реакция  
Рентгенография ОГК – рентгенография органов грудной клетки  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
СОЭ – скорость оседания эритроцитов  
СРБ – С-реактивный белок  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ФВ – фракция выброса  
ХБП – хроническая болезнь почек  
ЦВД – центральное венозное давление  
ЦМВ – цитомегаловирус  
ЩФ – щелочная фосфатаза  
ЭКГ – электрокардиограмма  
ЭхоКГ – эхокардиография

**16. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:**

- 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) KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. Volume 2 | Issue 4 | August (2) 2012, p.289
- 3) «Paediatric Nephrology, Oxford specialist handbook in paediatric» Lesley Rees, Paul A Brogan, et al., Second edition /2012/638pp.
- 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 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
- 6) 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
- 7) Ferreira LC, Karras A, Martinez F et al. Complications of protocol renal biopsy. Transplantation 2004; 77: 1475-1476.
- 8) 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. – 100 с.
- 9) 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.
- 10) Randomized trial of tacrolimus versus cyclosporin microemulsion in renal transplantation / Pediatr Nephrol – 2002. Vol. 17. – P. 141–149.
- 11) A randomized Trial to Assess the Impact of Early Steroid Withdrawal on Growth in Paediatric Renal Transplantation: The TWIST Study // American Journal of Transplantation – 2010. – Vol. 10. – P. 828–836.