

31 июля 2020 г. № 67

Об утверждении клинического протокола

На основании абзаца седьмого части первой статьи 1 Закона Республики Беларусь от 18 июня 1993 г. № 2435-ХП «О здравоохранении», подпункта 8.3 пункта 8 и подпункта 9.1 пункта 9 Положения о Министерстве здравоохранения Республики Беларусь, утвержденного постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 28 октября 2011 г. № 1446, Министерство здравоохранения Республики Беларусь **ПОСТАНОВЛЯЕТ:**

1. Утвердить клинический протокол «Диагностика, лечение и тактика ведения пациентов детского возраста до, во время и после трансплантации почки» (прилагается).
2. Настоящее постановление вступает в силу после его официального опубликования.

Министр

В.С.Караник

УТВЕРЖДЕНО

Постановление
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
31.07.2020 № 67

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ

«Диагностика, лечение и тактика ведения пациентов детского возраста до, во время и после трансплантации почки»

ГЛАВА 1 ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

1. Настоящий клинический протокол устанавливает перечень необходимых исследований для постановки в лист ожидания почечного трансплантата, определяет объем диагностических и лечебных мероприятий до, во время и после трансплантации почки у детей в возрасте до 18 лет с хронической болезнью почек 5 стадии (далее – ХБП С5) (шифр по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра – N18.5).

2. Требования настоящего клинического протокола являются обязательными для юридических лиц, осуществляющих медицинскую деятельность в порядке, установленном законодательством Республики Беларусь.

3. Подготовка к трансплантации почки, выполнение операции, последующие обследование и лечение в раннем и позднем послеоперационном периоде, на амбулаторном этапе (по вопросам, касающимся патологии трансплантата и связанных с ним осложнений) осуществляется врачами Республиканского центра детской нефрологии и заместительной почечной терапии и Республиканского центра детской урологии на базе учреждения здравоохранения «2-я городская детская клиническая больница» (далее – УЗ «2-я ГДКБ»).

4. Для целей настоящего клинического протокола используются основные термины и их определения в значениях, установленных в Законе Республики Беларусь от 18 июня 1993 г. № 2435-ХП «О здравоохранении», Законе Республики Беларусь от 4 марта 1997 г. № 28-З «О трансплантации органов и тканей человека», а также следующие термины и их определения:

трансплантация почки (далее – Тх) – хирургическая операция, заключающаяся в пересадке человеку почки, полученной от другого человека (аллотрансплантация). Донором почки может выступать живой родственный донор (родственная трансплантация)

(далее – pTx) или человек с диагностированной смертью мозга и бьющимся сердцем (трансплантация от умершего донора) (далее – yTx);

лист ожидания почечного трансплантата – документ регистрации пациента, нуждающегося в трансплантации почки, прошедшего ряд обязательных обследований, не имеющего противопоказаний к операции и давшего письменное информированное согласие на ее проведение (для несовершеннолетних пациентов письменное согласие на проведение трансплантации дается законным представителем – одним из родителей, усыновителем, опекуном, попечителем);

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

предсуществующие антитела (далее – анти-HLA) – иммуноглобулины класса G, образование которых связано с предшествующей сенсибилизацией несовместимыми HLA-антигенами в результате гемотрансфузий, трансплантаций, беременностей. У всех реципиентов определяется процент анти-HLA;

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

донор-специфические антитела de novo (далее – de novo-анти-HLA) – анти-HLA-антитела, возникающие у реципиента после трансплантации почки.

5. Выделяют группы риска реципиентов по развитию острого отторжения почечного трансплантата:

1 группа – минимального риска: отсутствуют анти-HLA;

2 группа – умеренного риска: имелось повышение анти-HLA в анамнезе, но перед трансплантацией анти-HLA не определялись;

3 группа – высокого риска: имеется высокий титр анти-HLA, но отрицательный кросс-матч тест;

4 группа – очень высокого риска: имеется высокий титр анти-HLA (более 85 %) или несовместимость по группе крови, положительный кросс-матч тест, требующие проведения предварительной десенсибилизирующей терапии.

ГЛАВА 2

ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ ДЕТЯМ. ВЕДЕНИЕ РЕБЕНКА ДО, ВО ВРЕМЯ И ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ

6. Показанием для трансплантации почки ребенку является развитие ХБП С5, требующей замещения функции почек с помощью диализных технологий, или снижение скорости клубочковой фильтрации (далее – СКФ) менее 20 мл/мин/1,73 м² при планировании додиализной пересадки почки.

7. Противопоказания к трансплантации:

7.1. абсолютные:

злокачественные новообразования без лечения или в процессе лечения;

активные формы хронического вирусного гепатита;

острые инфекционные заболевания (острая респираторная (далее – ОРИ) или кишечная инфекция (далее – ОКИ), пневмонии, перитониты, туберкулез, сифилис и другие);

положительный кросс-матч тест;

тяжелые психические заболевания, глубокая задержка психического развития, необратимое повреждение головного мозга с потерей интеллекта;

тяжелые хронические заболевания или их сочетание (хроническая сердечная недостаточность, тяжелые повреждения легких, цирроз печени и другие), при которых

проведение трансплантации почки не приведет к увеличению продолжительности и качества жизни ребенка или наоборот может ускорить развитие неблагоприятного исхода;

7.2. относительные:

злокачественные новообразования после проведенного лечения с развитием стойкой ремиссии (время проведения Тх после развития ремиссии определяется видом опухолевого процесса и его стадией, вариантами и объемом проведенного лечения);

несовместимость по группе крови с донором или положительный кросс-матч тест в случае использования десенсибилизирующих протоколов;

аутоиммунные заболевания: системная красная волчанка, васкулиты и другие при сохранении их высокой степени активности;

хронические неинфекционные заболевания (сердечная недостаточность, аутоиммунные гепатиты и другие) в стадии субкомпенсации;

хронические инфекционные заболевания в стадии ремиссии: заболевание, вызванное вирусом иммунодефицита человека (далее – ВИЧ), гепатит С, туберкулез;

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

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

отсутствие у пациента мотивации к трансплантации, а также отказ от приема лекарственных препаратов и выполнения других врачебных назначений;

возраст ребенка младше 6 месяцев и масса тела менее 10 кг.

8. Требования к объему медицинской помощи пациентам детского возраста на различных этапах ее оказания при трансплантации почки (перечень данных анамнеза, обязательных и дополнительных методов обследования, необходимых для внесения ребенка в лист ожидания почечного трансплантата, предоперационная подготовка, ведение ребенка во время операции, в послеоперационном периоде и на амбулаторном этапе) (таблица 1), перечень лабораторных и инструментальных исследований, консультаций врачей-специалистов в раннем и позднем послеоперационном периоде (перечень лабораторных исследований и кратность их назначений у детей после трансплантации почки (таблица 2), кратность определения анти-HLA у детей после трансплантации почки (таблица 3), перечень инструментальных исследований и кратность их назначений у детей после трансплантации почки (таблица 4), частота консультативных осмотров врачами-специалистами детей после трансплантации почки (таблица 5), частота проведения серологических и вирусологических исследований у ребенка после трансплантации почки (таблица 6)), протоколы десенсибилизации, лечения отторжения почечного трансплантата и некоторых заболеваний, возвращающихся в трансплантат (таблица 7), схема вирусологического обследования доноров и реципиентов до пересадки почки (рисунок 1), схема профилактики цитомегаловирусной (далее – ЦМВ) инфекции после трансплантации почки у детей (рисунок 2), варианты клинического течения ЦМВ инфекции после трансплантации почки (таблица 8), группы риска по развитию ЦМВ инфекции после трансплантации почки (таблица 9), схема лечения ЦМВ инфекции у детей после пересадки почки (рисунок 3), дозы ганцикловира в зависимости от степени снижения СКФ трансплантата (графта) (таблица 10), схема лечения осложнений ВК-вирусной инфекции (далее – ВКВ) у детей после трансплантации почки (рисунок 4) приведены в приложении 1.

9. Требования к объему медицинской помощи при урологическом обследовании и лечении детей с ХБП С5 при подготовке к трансплантации почки (таблица 1), особенности хирургического пособия при трансплантации почки детям (таблица 2), перечень лекарственных средств, применяемых при гипертензивном кризе у детей (таблица 3), перечень лекарственных средств плановой антигипертензивной терапии у детей (таблица 4), протокол назначения циклоспорина и эверолимуса у детей после трансплантации почки (таблица 5) приведены в приложении 2.

10. Форма контрольной карты листа ожидания почечного трансплантата приведена в приложении 3. Заполняется при постановке в лист ожидания почечного трансплантата и обновляется каждые 6 месяцев, в случае развития острой инфекционной патологии (гепатит, ВИЧ и т.д.), онкологических заболеваний и др. – ранее.

11. Не позднее 6 месяцев после постановки в лист ожидания почечного трансплантата и затем каждые 6 месяцев проводится анализ состояния реципиента и результатов его лабораторно-инструментальных исследований комиссией врачей-специалистов (перечни исследований и врачей-специалистов приведены в таблице 1 приложения 2 и приложении 3) с целью решения вопроса о продлении нахождения или исключении, или о переводе в экстренный лист ожидания почечного трансплантата, а также уточнения дальнейшей тактики наблюдения и лечения.

ГЛАВА 3

ВАРИАНТЫ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ. ПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ НЕФРОБИОПСИИ ТРАНСПЛАНТАТА, ВАРИАНТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАТОЛОГИЙ ПО ЕЕ РЕЗУЛЬТАТАМ, ПОКАЗАНИЯ К УДАЛЕНИЮ

12. Варианты протоколов иммуносупрессии, отличные от стандартного протокола, описанного в таблице 1 приложения 1, могут назначаться по рекомендации врача-специалиста Республиканского центра детской нефрологии и заместительной почечной терапии¹ или по решению консилиума врачей:

¹ Врачами-специалистами Республиканского центра детской нефрологии и заместительной почечной терапии являются сотрудники 1-й кафедры детских болезней Белорусского государственного медицинского университета, осуществляющие консультативную помощь нефрологическим пациентам, и заведующий педиатрическим отделением № 1 (для нефрологических пациентов) УЗ «2-я ГДКБ».

12.1. в случае подбора оптимального по совместимости органа (количество несовпадений 0 по системе Dg и 0–1 по B) или родственной трансплантации: протокол с ранней отменой глюкокортикоидов (далее – ГК):

такролимус (капсулы, 0,5 мг, 1 мг, 5 мг) 0,3 мг/кг/сутки внутрь в 2 приема или 1 прием для такролимуса пролонгированного действия (капсулы 0,5 мг, 1 мг, 5 мг)²; дальнейшая доза определяется уровнем такролимуса в крови

уровень в крови: день 0–21 – 10–20 мкг/л,

день 22 и далее – 5–15 мкг/л;

микофеноловая кислота (капсулы, 250 мг, 500 мг)

день 1–14 – по 600 мг/м² внутрь 2 раза в день,

день 15 и далее – по 300 мг/м² внутрь 2 раза в день;

базиликсимаб (флаконы, 10 мг, 20 мг): день 0 и день 4 после Tx:

дети <35 кг: 10 мг внутривенно (далее – в/в),

дети >35 кг: 20 мг в/в;

метилпреднизолон (таблетки, 4 мг, 16 мг, 32 мг):

1-й день – 48 мг/м²/сутки (максимум – 48 мг/сут) внутрь,

2-й день – 32 мг/м²/сутки внутрь,

3-й день – 24 мг/м²/сутки внутрь,

4-й день – 16 мг/м²/сутки внутрь,

5-й день – отмена;

² Противопоказан у лиц младше 18 лет в связи с неустановленной эффективностью и безопасностью, но с учетом международного клинического опыта применения может назначаться после получения информированного согласия законных представителей ребенка. При отсутствии законных представителей ребенка такое решение может быть принято консилиумом врачей.

12.2. протокол без использования моноклональных антител:

такролимус:

дети <40 кг: 0,3 мг/кг/сутки внутрь,

дети >40 кг: 0,2 мг/кг/сутки внутрь;

уровень в крови: день 0–21 – 10–12 мкг/л,

день 22–183 – 8–10 мкг/л,

месяц 7–12 – 5–10 мкг/л (в зависимости от общей иммуносупрессии и рисков),

месяц >12 – 5–8 мкг/л;

микофеноловая кислота:

день 1–14 – по 600 мг/м² внутрь 2 раза в день,
день 15 и далее – по 300 (450) мг/м² внутрь 2 раза в день;
метилпреднизолон:
день 0–300 мг/м² внутривенно в виде инфузии за 30 минут до реперфузии,
день 1–48 мг/м²/сутки внутрь на 2 приема,
день 2–7 – 32 мг/м²/сутки внутрь на 2 приема,
неделя 2–24 мг/м²/сутки внутрь 1 раз в день,
неделя 3–4 – 16 мг/м²/сутки внутрь 1 раз в день,
неделя 5–6 – 8 мг/м²/сутки внутрь 1 раз в день,
неделя 7 и далее – 3 мг/м²/сутки внутрь 1 раз в день (максимум 4 мг/день) у пациентов низкого иммунологического риска;

12.3. протокол с уменьшенной дозой ГК:

стандартный протокол (в таблице 1 приложения 1): базиликсимаб – такролимус – микофеноловая кислота

+ метилпреднизолон (у пациентов низкого иммунологического риска с массой тела >40 кг и при немедленной функции трансплантата): день 0–600 мг/м² в виде в/в инфузии (не более 1000 мг), день 1–14 – 12 мг внутрь у детей с массой 40–60 кг, при массе >60 кг – начальная доза 16 мг внутрь, с 15 дня снижение дозы лекарственного средства на 2,0 мг каждые 2 недели до 4 мг в день; последующее решение о переходе на прием через день принимают врач-специалист Республиканского центра детской нефрологии и заместительной почечной терапии или консилиум врачей.

13. Показания для проведения нефробиопсии трансплантата:

биопсия трансплантата в некоторых случаях проводится непосредственно до пересадки, для морфологической оценки пересаживаемого органа и определения последующего прогноза его функции;

пациенту может быть проведена протокольная нефробиопсия через 3–4 месяца и (или) год после трансплантации, и по ее результатам может быть изменено лечение:

подострое отторжение: если ребенок получал азатиоприн, то он заменяется на микофеноловую кислоту по 300 мг/м² внутрь 2 раза в день с последующим увеличением дозы через 2 недели до 600 мг/м² внутрь 2 раза в день; если ребенок получал изначально микофеноловую кислоту, то ее доза увеличивается до 600 мг/м² внутрь 2 раза в день, доза такролимуса остается прежней;

токсичность ингибиторов кальциневрина: если ребенок получал азатиоприн, то он заменяется на микофеноловую кислоту по 300 мг/м² внутрь 2 раза в день с последующим увеличением дозы через 2 недели до 600 мг/м² внутрь 2 раза в день; если ребенок получал изначально микофеноловую кислоту, то ее доза увеличивается до 600 мг/м² внутрь 2 раза в день, доза такролимуса уменьшается для достижения целевых уровней в крови 3–5 мкг/л;

другие показания:

у пациентов с отсроченной функцией трансплантата, когда требуется возобновление диализной терапии, проведение нефробиопсии на 5–7 день;

биопсия трансплантата должна быть проведена в случае необъяснимого повышения уровня креатинина более чем на 25 % от минимального уровня креатинина крови после Тх, после исключения следующих состояний:

избыточная доза такролимуса (контроль его уровня в крови);

обструкция мочевыводящих путей (ультразвуковое исследование (далее – УЗИ) почек и мочевого пузыря);

инфекция мочевыводящих путей (общий анализ мочи, посев мочи, С-реактивный белок крови);

патология сосудов трансплантата (УЗИ доплер почечных сосудов);

дегидратация;

повреждения трансплантата на фоне вирусных инфекций (полимеразная цепная реакция (далее – ПЦР) на ЦМВ, вирус Эпштейна-Барр (далее – ВЭБ), полиомавирусы, аденовирус).

Отторжение или токсичность ингибиторов кальциневрина могут быть подтверждены только по результатам нефробиопсии.

Вопрос о проведении нефробиопсии трансплантата решается консилиумом врачей.

14. Показания к удалению трансплантата (графта) почки:

первично нефункционирующий трансплантат (отсутствие кровотока по данным УЗИ доплера почечных сосудов вследствие тромбоза вены или артерии графта, сверхострого отторжения с тромбозом сосудов);

кровотечение после выполнения биопсии графта, не поддающееся консервативной терапии;

разрыв капсулы трансплантата или псевдоаневризмы;

злокачественные новообразования пересаженной почки (если невозможно провести частичную резекцию опухоли);

острое отторжение трансплантата, резистентное к проводимой терапии;

необратимое повреждение графта на фоне сепсиса;

развитие состояний, связанных с необратимой хронической дисфункцией трансплантата: боль в области графта на фоне неконтролируемого отторжения, его напряжение; развитие резистентной к терапии анемии; часто рецидивирующие инфекции мочевых путей; стойкая гематурия; злокачественная артериальная гипертензия; развитие сепсиса;

возврат первичного заболевания в трансплантат, резистентного к терапии, с развитием осложнений, описанных в предыдущем абзаце.

ГЛАВА 4

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ДЕТЕЙ ДО И ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

15. После пересадки почки возникает риск развития (присоединения или реактивации) следующих вирусных инфекций – ЦМВ инфекции, ВЭБ, полиомавирусной инфекции: ВКВ и JC (далее – JCV), герпес-вирусов 1 и 2 типов (далее – ВПГ 1, 2), варицелла-зостер вируса (далее – ВЗВ), вирусов герпеса человека 6 типа и 7 типа (далее – ВГЧ 6 и ВГЧ 7), аденовируса (далее – АдВ), парвовируса В19 (далее – ПВ В19), вирусов гепатита В (далее – ВГВ) и С (далее – ВГС).

16. Схематично порядок осуществления вирусологического обследования доноров и реципиентов до пересадки почки, выявляемые маркеры и вид анализируемого клинического материала представлен на рисунке 1 приложения 1.

17. С целью своевременного выявления вирусных осложнений после трансплантации почки необходимо четкое соблюдение кратности и периодичности проведения диагностических исследований (таблица 6 приложения 1).

18. Профилактика инфекций:

18.1. первичная профилактика ЦМВ инфекции (схематически первичная профилактика ЦМВ представлена на рисунке 2 приложения 1):

валганцикловир (таблетки 450 мг) назначается во всех случаях, кроме случаев, когда и донор, и реципиент серонегативны по ЦМВ. Доза валганцикловира зависит от клиренса по эндогенному креатинину и рассчитывается по формуле

$$\text{Доза валганцикловира (мг)} = 7 \times \text{ППТ} \times \text{СКФ},$$

где ППТ – площадь поверхности тела, м²,

СКФ – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по «прикроватной» формуле Шварца (2009), мл/мин/1,73 м²;

18.2. вторичная профилактика ЦМВ инфекции проводится в случаях усиления иммуносупрессивной терапии (пульс-терапия метилпреднизолоном, использование антилимфоцитарных моноклональных антител (тимоглобулин, другие), существенно уменьшающих количество лимфоцитов), а также в случае появления хотя бы двух подряд положительных ПЦР проб и отсутствии клинических проявлений ЦМВ инфекции;

18.3. специфическая профилактика против ВЗВ и ВГВ заключается в вакцинации детей против этих вирусов до проведения трансплантации почки. В случае ВЗВ инфекции стойкий иммунитет развивается после ранее перенесенной ветряной оспы, но он не всегда предотвращает манифестацию данной инфекции на фоне иммуносупрессивной терапии;

18.4. специфической профилактики других вирусных осложнений после пересадки почки на сегодняшний день не разработано.

19. Этиотропная терапия вирусных осложнений у детей после трансплантации почки разработана только для ЦМВ, ВПГ 1, 2, ВГЧ 6, АдВ, ВГВ, ВГС (у детей 12 лет) инфекций.

20. Для определения тактики лечения осложнений ЦМВ инфекции необходимо определить клинический вариант ее течения и группу риска (таблицы 8 и 9 приложения 1).

После установления варианта течения и группы риска развития ЦМВ инфекции определяется вариант лечения (рисунок 3 приложения 1).

21. Лечение ЦМВ инфекции:

у пациентов низкого и умеренного риска развития ЦМВ инфекции (таблица 9 приложения 1):

уменьшение дозы антиметаболитов (микофеноловой кислоты, азатиоприна) на 50 % или отмена;

количественный ПЦР контроль ЦМВ нагрузки в плазме/сыворотке крови через 1 неделю; если виремия сохраняется, то назначается антивирусная терапия (предпочтительнее валганцикловир внутрь, если невозможно или есть противопоказания, то ганцикловир в/в);

у пациентов высокого и очень высокого риска развития ЦМВ инфекции (таблица 9 приложения 1):

уменьшение дозы антиметаболитов (микофеноловой кислоты, азатиоприна) на 50 % или отмена и назначение антивирусной терапии (предпочтительнее валганцикловир внутрь, если невозможно или есть противопоказания, то ганцикловир в/в);

22. Лечение ЦМВ синдрома:

ганцикловир (лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 500 мг во флаконе) по 5 мг/кг 2 раза в день в/в до получения отрицательного результата количественной ПЦР (<1000 копий/мл плазмы), не более 14 дней;

затем ганцикловир по 5 мг/кг 1 раз в день в/в до получения 2 отрицательных результатов количественной ПЦР и (или) pp65-антигена. Доза ганцикловира снижается при расчетной скорости клубочковой фильтрации <70 мл/мин/1,73 м² (таблица 10 приложения 1);

еженедельный контроль количественной ПЦР и (или) pp65-антигена;

может потребоваться снижение дозы иммуносупрессивных препаратов, например, на 50 % микофеноловой кислоты;

в зависимости от объема иммуносупрессивной терапии может потребоваться вторичная профилактика валганцикловиром в течение 1–3 месяцев.

23. Лечение ЦМВ болезни:

ганцикловир по 5 мг/кг 2 раза в день в/в – 14 дней;

затем ганцикловир по 5 мг/кг 1 раз в день в/в до исчезновения клинических проявлений и получения 2 отрицательных результатов количественной ПЦР и (или) pp65-антигена. Длительность терапии не менее 3 недель. Доза ганцикловира снижается при расчетной скорости клубочковой фильтрации <70 мл/мин/1,73 м² (таблица 10 приложения 1);

в случае ЦМВ пневмонии и (или) ЦМВ энтероколита: однократное внутривенное введение иммуноглобулина человека антицитомегаловирусного в дозе 0,1 г/кг;

еженедельный контроль количественной ПЦР и (или) pp65-антигена;

снижение дозы иммуносупрессивных препаратов: микофеноловой кислоты на 50 % или временная отмена;

в зависимости от объема иммуносупрессивной терапии может потребоваться вторичная профилактика валганцикловиром в течение 1–3 месяцев.

24. Лечение ганцикловир-резистентной ЦМВ болезни:

если вирусологическая нагрузка (количественная ПЦР) не уменьшится на 50 % в течение 2 недель терапии ганцикловиром, необходимо генотипирование на установление резистентности к нему (UL97 и UL54 мутации);

если возможно, определение концентрации ганцикловира в крови и увеличение его терапевтической дозы.

25. Диагностика и лечение осложнений, вызванных ВКВ инфекцией, у детей после пересадки почки:

25.1. первоначально осуществляется мониторинг вирурии. Получение положительного результата при исследовании мочи является основанием для выявления виремии (выявление ДНК вирусов в сыворотке крови). При отсутствии виремии продолжают мониторинг вирурии;

25.2. в случае подтверждения ВКВ виремии:

при показателе вирусной нагрузки <200 копий/мл мониторинг ВКВ виремии продолжают с периодичностью 1 раз в месяц;

при показателе вирусной нагрузки в пределах $>200 - <10^4$ копий/мл и при появлении признаков дисфункции трансплантата (повышение уровня креатинина в крови) продолжают мониторинг ВКВ виремии с периодичностью 1 раз в 2 недели;

вирусная нагрузка ВКВ $>10^4$ копий/мл в сыворотке/плазме крови и $>10^7$ копий/мл в моче ассоциирована с развитием ВКВ нефропатии (далее – ВКН). При повторном превышении этих значений и выявлении дисфункции трансплантата рекомендовано проведение биопсии графта (рисунок 4 приложения 1). Электронная микроскопия осадка мочи с обнаружением полиомавирусных агрегатов («Hauften») является дополнительным высокочувствительным и высокоспецифическим диагностическим признаком ВКН;

если по данным нефробиопсии трансплантата:

выявлены признаки интерстициального воспаления и ВКН, то лечение будет включать в/в использование иммуноглобулина человека нормального, снижение иммуносупрессии, или назначение противовирусной терапии (рисунок 4 приложения 1);

определяется только ВКН, то лечение будет включать снижение иммуносупрессии и назначение соответствующей противовирусной терапии (рисунок 4 приложения 1);

не найдено морфологических признаков ВКН – необходимо снижение иммуносупрессивной терапии и мониторинг ПЦР ВКВ каждые 2 недели до получения отрицательного результата;

25.3. снижение иммуносупрессии:

у детей на 3-компонентной поддерживающей иммуносупрессивной терапии, включающей ингибиторы кальциневрина (такролимус или циклоспорин), антиметаболиты (микофеноловая кислота или азатиоприн) и глюкокортикостероиды (преднизолон или метилпреднизолон), в первую очередь отменяются антиметаболиты и уменьшается доза ингибиторов кальциневрина;

альтернативный подход, заключается в уменьшении дозы микофеноловой кислоты на 50 %, а если в течение 3 месяцев сохраняется или нарастает титр виремии, то на 50 % снижается и доза ингибитора кальциневрина (целевой уровень в крови такролимуса 3–5 мкг/л, циклоспорина – 60–100 пг/мл). Если и при этом цель не достигнута, то микофеноловая кислота отменяется полностью, а ребенок остается на небольшой дозе такролимуса и метилпреднизолона;

другие подходы к снижению иммуносупрессивной нагрузки включают следующее:

переход с такролимуса на низкие дозы циклоспорина приводит не только к снижению эффекта ингибитора кальциневрина, но и снижению концентрации микофеноловой кислоты;

замена ингибитора кальциневрина на эверолимус (с или без отмены антиметаболита) позволяет избежать развития отдаленных нефротоксических эффектов;

снижение дозы ингибиторов кальциневрина может замедлить потерю функции трансплантата.

25.4. противовирусное лечение:

преимуществом назначения иммуноглобулина человека нормального (далее – Ig_{чел}), является то, что он восполняет дефицит иммуноглобулинов, в основном иммуноглобулинов G, с широким спектром специфических антител против различных вирусов и, кроме того, является эффективным средством при лечении отторжения почечного трансплантата, которое нередко сопровождает полиомавирусную инфекцию. Инфузии Ig_{чел} проводят каждые 3–4 недели. Начальные дозы составляют от 0,4 до 0,6 г/кг. Общая полученная доза колеблется от 0,5 до 2,0 г/кг в зависимости от прогресса ВКН, наличия гипогаммаглобулинемии, уровня донор-специфических анти-HLA антител. У пациентов

с иммунными дефицитами дозы Ig_{чел} для заместительной терапии колеблются в диапазоне от 0,4 до 0,8 г/кг/месяц;

лефлуномид³ (пролекарство, метаболиты которого в организме обладают иммуносупрессивным и противовирусным эффектами; целевые уровни в крови 50–100 мкг/мл) может назначаться при ВКН с отменой микофеноловой кислоты, снижением такролимуса до целевых значений в крови 4–6 мкг/л на фоне метилпреднизолона 4–8 мг/сут.

³ Противопоказан у лиц младше 18 лет в связи с неустановленной эффективностью и безопасностью, но с учетом международного клинического опыта применения может назначаться после получения информированного согласия законных представителей ребенка. При отсутствии законных представителей ребенка такое решение может быть принято консилиумом врачей.

Приложение 1
к клиническому протоколу
«Диагностика, лечение и тактика
ведения пациентов детского
возраста до, во время и после
трансплантации почки»

Таблица 1

Объем медицинской помощи на этапах предоперационной подготовки к трансплантации почки, ведения ребенка во время операции, в раннем и позднем послеоперационном периодах и на амбулаторном этапе

Этапы оказания медицинской помощи	Диагностика		Лечение	Примечания
	обязательная	дополнительная (по показаниям)	необходимое	
1	2	3	4	5
Постановка в лист ожидания почечного трансплантата	Общий анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов и лейкоцитарной формулы (далее – ОАК); кисотно-основное состояние (далее – КОС); общий анализ мочи (далее – ОАМ), при ее наличии; биохимическое исследование крови (далее – б/х крови): определение общего белка (далее – ОБ), альбумина, мочевины, креатинина, цистатина С, глюкозы, холестерина, триглицеридов (далее – ТГ), кальция общего (далее – Са), кальция ионизированного (далее – Ca^{2+}), фосфора (далее – Р), калия (далее – К), натрия (далее – Na), хлора (далее – Cl), магния общего (далее – Mg), магния ионизированного (далее – Mg^{2+}), билирубина, аланинаминотрансферазы (далее – АлАТ), аспаратаминотрансферазы (далее – АсАТ), гамма-глутамилтранспептидазы (далее – ГГТ), лактатдегидрогеназы (далее – ЛДГ), щелочной фосфатазы (далее – ЩФ), С-реактивного белка (далее – СРБ); коагулограмма, включающая: определение активированного частичного тромбопластинового времени (далее – АЧТВ), протромбинового времени (далее – ПВ) с расчетом международного нормализованного отношения (далее – МНО), фибриногена А, тромбинового времени (далее – ТВ), растворимых фибрин-мономерных комплексов	Фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) выполняется при наличии показаний (после консультации врача-гастроэнтеролога); определение уровней паратиреоидного гормона и общего витамина Д (25(ОН)Д) в крови; в случае отсутствия информации о проведенных прививках или их незаконченной ревакцинации для оценки поствакцинального иммунитета могут оцениваться IgG крови к кори, краснухе, эпидемическому паротиту, полиомиелиту, столбняку, коклюшу и дифтерии; тест на беременность (у девочек старше 12 лет), показания определяет врач-акушер-гинеколог; консультации: врача-кардиолога, врача-гастроэнтеролога (для больных вирусным гепатитом), врача-эндокринолога (для больных сахарным диабетом), врача-фтизиатра	Плановое лечение преддиализных или диализных стадий хронической болезни почек	Лист ожидания почечного трансплантата включает следующие данные: паспортные данные: дата рождения; место жительства; контактные телефоны; данные анамнеза: длительность заболевания (указать дату установления диагноза); морфологический диагноз почечного заболевания (дата нефробиопсии и протокол заключения) (если выполнялась); данные по ранее проведенным трансплантациям (AB0 и HLA совместимость, процент анти-HLA, вид индукционной терапии, наличие отторжений и их терапия, от умершего донора или родственная Tx); метод диализной терапии (доступ, частота, длительность – дата начала диализа); гемотрансфузии (общее количество, даты, вид

(далее – РФМК);
определение группы крови по системам АВ0 и резус фактора, антиэритроцитарных антител;
HLA-типирование I класса (HLA-A, B) и II класса (HLA-DR);
определение предрасполагающих антител;
определение в крови протеина C и S, антитромбина III;
ПЦР исследование аллельных вариантов генов фактора Лейдена V (G1691A); протромбина II (G20210A) с целью исключения врожденных тромбофилий;
определение суточной потери белка с мочой (при ее наличии);
бактериологическое исследование крови, мочи, отделяемого из носа и зева и другого (по показаниям) на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы с оценкой чувствительности выделенных микроорганизмов к антибиотикам;
ультразвуковое исследование УЗИ органов брюшной полости и почек, органов малого таза, щитовидной железы;
электрокардиография (далее – ЭКГ);
профиль артериального давления (далее – АД), при наличии артериальной гипертензии проведение суточного мониторирования артериального давления;
эхокардиография (далее – УЗИ сердца);
доплер-УЗИ подвздошных сосудов;
рентгенография органов грудной клетки;
определение уровня IgG и IgM методом иммуноферментного анализа (далее – ИФА) к: токсоплазме, ЦМВ, ВЭБ, ВПГ 1, 2, ВЗВ; при планировании родственной трансплантации – ПЦР ЦМВ, ВЭБ, ВПГ 1, 2;
антиген вируса гепатита В (далее – HBsAg), антитела к вирусу гепатита С (далее – анти-HCV); при выявлении HBsAg – количественное определение ДНК вируса в крови с помощью ПЦР, в случае выявления анти-HCV – количественное определение РНК вируса и его генотипирование;
определение титра антител к HBsAg (далее – анти-HBsAg) для решения вопроса о проведении ревакцинации;
комплекс серологических реакций на сифилис;
обнаружение антител к ВИЧ;
кожный тест с аллергеном туберкулезным (реакция

(в случае выража туберкулиновой реакции, гиперергии, резкого нарастания туберкулиновой чувствительности (на 6 мм и более в течение 1 года) с целью решения вопроса о назначении химиопрофилактики) и других врачей-специалистов по показаниям

гемотрансфузии);
объем остаточной суточной мочи, если имеется;
проведенные профилактические прививки;
перенесенные детские инфекционные болезни;
хирургические вмешательства на органах мочеполовой системы и органах брюшной полости, даты их выполнения;
аллергологический анамнез;
семейный анамнез (наличие заболеваний почек у родственников и их исходы);
хронические заболевания со стороны других органов и систем;
данные физикального обследования:
длина тела;
масса тела;
расчет поверхности тела;
АД с оценкой значения по центильным таблицам.
Все дети с ХБП С5 должны быть привиты в соответствии с национальным календарем профилактических прививок. Дополнительно вакцинируются против ветряной оспы, если пациент ранее не болел ветряной оспой или у него выявлены низкие титры IgG ВЗВ, пневмококковой и гемофильной инфекций, гриппа. Дети с ХБП С5 как исходом аГУС должны быть привиты против Neisseria meningitidis, серотипов возбудителя A, C, Y и W135. Данные в листе ожидания почечного трансплантата должны обновляться каждые 6 месяцев и включать следующие позиции:
физикальное обследование

Манту, диаскинтест); при наличии противопоказаний к ним или отказе законных представителей ребенка от проведения вышеуказанных тестов проведение гамма-интерфероновых тестов;
консультация врача-стоматолога, врача-уролога (объем обследования и лечения представлен в таблице 1 приложения 2), врача-акушера-гинеколога, врача-анестезиолога-реаниматолога; у детей с ХБП С5 как исходом атипичного гемолитико-уремического синдрома (далее – аГУС) или при отсутствии информации о его варианте, для определения риска рецидива заболевания и дальнейшей тактики лечения (пересадка почки или почки-печени) необходимо дополнительно выполнение следующих исследований:
определение белков системы комплемента С3 и С4 в крови;
генетическое исследование с целью выявления дефектных генов, кодирующих различные регуляторные составляющие системы комплемента (факторы Н, I, В, мембранный кофакторный протеин, тромбомодулин, компонент С3 и другие);
определение антител к фактору Н

(длина тела, масса тела, АД);
ОАК, ОАМ, КЩС, б/х крови (ОБ, алб., мочевины, креатинин, цистатин С, глюкоза, холестерин, ТГ, Са, Р, К, Na, Cl, Mg, билирубин, АлАТ, ЩФ, СРБ);
ИФА (IgG и М): ЦМВ, ВЭБ, ВЗВ – для ранее серонегативных; кровь на ВИЧ и сифилис, HBsAg, анти-HBsAg, анти-HCV. При выявлении HBsAg и (или) анти-HCV – количественное определение ДНК (РНК) вируса; ЭКГ;
другие лабораторные и инструментальные обследования по показаниям. Каждые 3 месяца (обязательно) обновление сыворотки крови ребенка с целью определения уровня анти-HLA и продолжения нахождения в активном листе ожидания почечного трансплантата

Предоперационная подготовка к Тх

При подготовке к родственной трансплантации почки за 7–10 дней до предстоящей операции выполняются следующие исследования:
проведение окончательного кросс-матч теста с родственным донором;
ОАК,
ОАМ,
КОС,
б/х крови (ОБ, альбумин, мочевины, креатинин, цистатин С, глюкоза, Са, Ca^{2+} , Р, К, Na, Cl, Mg, билирубин, АлАТ, СРБ),
коагулограмма, включающая: определение АЧТВ, ПВ, МНО, ТВ, фибриногена А, РФМК.
Объем предоперационного обследования реципиента в день проведения (Д0) рТх или уТх включает:
определение группы крови по системам АВ0 и резус фактора, антиэритроцитарных антител;
ОАК,
ОАМ,
КОС,

ЭКГ,
УЗИ сердца,
лейкоцитограмма мочи, диализата,
другие исследования по показаниям

За 5 дней до планируемой рТх назначается такролимус внутрь 0,2 мг/кг/сутки у детей >40 кг и 0,3 мг/кг/сутки при массе <40 кг, внутрь (после решения консилиума врачей или по рекомендации врача-специалиста Республиканского центра детской нефрологии и заместительной почечной терапии*). Требуется контроль уровня такролимуса в крови до операции, который должен составлять 8–12 мкг/л;
В день проведения Тх в некоторых случаях (избыточная перегрузка жидкостью и (или) электролитные нарушения) показано проведение диализа:
лечение гиперкалиемии проводится при К более 5,5–6 ммоль/л и наличии ее ЭКГ признаков;
подготовка к диализной терапии

При поступлении ребенка в стационар для проведения трансплантации почки осуществляются следующие мероприятия:
осмотр пациента с целью исключения острых инфекционных заболеваний. При подозрении на инфекцию мочевых путей или перитонит необходимо экстренное проведение бактериоскопии мочи или диализата.
В результате осмотра должны быть исключены: ОРИ, ОКИ и другие острые инфекционные заболевания;
данные физикального обследования: длина тела, масса тела, площадь поверхности тела, а также остаточный диурез

б/х крови (ОБ, алб., мочеви́на, креатинин, цистатин С, глюкоза, Са, Р, К, Na, Cl, Mg, билирубин, АлАТ, СРБ),
анализ диализата на цитоз и потерю белка
(для пациентов на перитонеальном диализе (далее – ПД));
исследование показателей гемостаза: определение АЧТВ, ПВ, МНО, ТВ, фибриногена А, РФМК;
бактериологическое исследование крови, мочи, отделяемого из носа и зева, диализата и места выхода ПД-катетера на кожу (у детей на ПД) и другого (по показаниям) на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы с оценкой чувствительности выделенных микроорганизмов к антибиотикам;
ИФА (IgG и М): ЦМВ, ВЭБ, ВЗВ (для ранее серонегативных пациентов); HBsAg, анти-HCV;
Кровь на ВИЧ;
ПЦР: ЦМВ, ВЭБ, ВПГ1, 2 (если рТх)

в случае развития клинической симптоматики гиперкалиемии включает:
10 % раствор глюконата кальция 0,5 мл/кг в/в в течение 5–10 минут (максимально 20 мл на введение);
инфузия 10–20 % раствора глюкозы 0,5–1 г/кг с аналоговым инсулином (0,05–0,2 ЕД/кг/час) в течение 30 минут – 1 часа под контролем гликемии;
8,4 % раствор гидрокарбоната натрия 1 ммоль/кг в/в за 0,5–1 час при наличии ацидоза;
диализная терапия:
у детей на ПД проводится автоматический перитонеальный диализ с использованием обычных объемов с частыми обмывами и концентрацией глюкозы в растворах в зависимости от степени гипергидратации;
у пациентов, имеющих сосудистый доступ (артерио-венозную фистулу или центральный венозный катетер (далее – ЦВК) методом выбора лечения гиперкалиемии является 2–4 часовой гемодиализ (далее – ГД):
длительность ГД определяется выраженностью азотемии, гиперкалиемии, тяжестью метаболического ацидоза;
если ГД проводился с использованием гепарина, то операцию по трансплантации почки необходимо отложить до 4 часов после его окончания, особенно если в последующем планируется эпидуральная анестезия;
у пациента с высоким риском кровотечений гемодиализ проводится с минимальной гепаринизацией;
за 1 час до оперативного вмешательства определяется АЧТВ и количество тромбоцитов периферической крови;
врач-анестезиолог-реаниматолог должен быть проинформирован о предоперационном ГД;
если ребенок имеет ЦВК до проведения (мл/сутки) отмечаются в медицинской карте стационарного пациента; оценивается гидробаланс ребенка со сравнением массы тела пациента на момент осмотра с массой после последнего сеанса гемодиализа или приема в кабинете заместительной почечной терапии УЗ «2-я ГДКБ» (для детей на перитонеальном диализе); измеряется артериальное давление пациенту с оценкой его значений по центильным таблицам;
получение письменного согласия законных представителей ребенка на проведение операции; в день операции ребенок не должен принимать жидкость и пищу; необходимость проведения инфузионной терапии до операции определяет лечащий врач

операции, то перед подачей его в операционную, палатная медсестра удаляет высокие дозы гепарина из просветов ЦВК.

Медикаментозная подготовка к Тх проводится в отделении анестезиологии и реанимации (далее – ОАР) УЗ «2-я ГДКБ»:

при наличии достаточного времени до Тх назначаются внутрь (после решения консилиума врачей или по рекомендации врача-специалиста Республиканского центра детской нефрологии и заместительной почечной терапии):

такролимус 0,15 мг/кг внутрь за 3–6 часов до Тх;

микофеноловая кислота 300 мг/м² внутрь за 3–6 часов до Тх;

обязательными к назначению являются:

метилпреднизолон 600 мг/м² (не более 1000 мг), в/в в течение 1 часа за 1–2 часа до Тх;

если реципиент ЦМВ-негативный, то требуется инфузия ганцикловира в дозе 1,25 мг/кг или ацикловира 5 мг/кг в/в – за 1–3 часа до Тх;

базиликсимаб назначается за 2 часа до предстоящей операции в виде в/в инфузии в хорошо перфузируемую периферическую вену (может быть введен непосредственно в операционной до начала Тх), разводится на 5 % растворе глюкозы или 0,9 % растворе NaCl, максимальная концентрация 20 мг/50 мл, вводится за 20-30 минут в дозе: дети <35 кг – 10 мг, >35 кг – 20 мг, и повторяется на 4 день после операции;

цефотаксим 30 мг/кг в/в перед подачей в операционную (может быть использован другой антибиотик (далее – АБ) в зависимости от ранее имевшихся результатов посевов биологических жидкостей и чувствительности к АБ); если ребенок получал ПД, то перед

Ведение ребенка во время операции по пересадке почки и особенности анестезиологического пособия	Рентгенография органов грудной клетки после катетеризации внутренней яремной или подключичной вены с целью контроля расположения ЦВК и возможных осложнений при проведении процедуры; после снятия зажимов с почечных сосудов исследуются: ОАК, КОС, б/х крови (K, Na, Cl). Мониторинг показателей гемодинамики (инвазивное АД) осуществляется с помощью артериального катетера, установленного на контрлатеральной артерио-венозной фистуле стороне	УЗИ контроль сосудов при катетеризации центральной вены; бактериологическое исследование внутрибрюшной части ПД-катетера и его подкожной (наружной) манжетки на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы с оценкой чувствительности выделенных микроорганизмов к антибиотикам; другие исследования по показаниям	подачей в операционную диализат сливается из брюшной полости пациента; очистительная клизма (за 2–3 часа до Тх): физиологический раствор в объеме 200 мл (при возрасте ребенка 1–2 года), 300 мл (при возрасте ребенка 3–5 лет); 400 мл (6–9 лет), 500 мл (старше 10 лет) Выбор анестезирующих средств: быстрая последовательная индукция по общим правилам при калиемии <5,5 ммоль/л, если уровень калия >5,5 ммоль/л введение суксаметония противопоказано; при индексе трудности интубации >2 баллов – применение протокола трудной интубации трахеи; тиопентал натрия или пропофол используются в зависимости от гемодинамических показателей пациента; севофлюран, изофлюран – ингаляционные анестетики выбора при трансплантации почки; атракурия безилат и цисатракурия безилат являются миорелаксантами выбора для поддержания миоплегии; фентанил и суфентанил применяются по общим правилам в дозах, необходимых для ноцицептивной защиты; возможно проведение тотальной внутривенной анестезии пропофолом с использованием мидазолама или диазепама. Проведение инфузионной терапии и мониторинга: основные инфузионные среды: 0,9 % раствор NaCl, 5 % раствор альбумина; объем замещения жидкости, с учетом потерь электролитов во время операции, составляет в среднем 300 мл/час/м². Количество вводимой жидкости необходимо корректировать с учетом предтрансплантационного	Для обеспечения адекватного сосудистого доступа предпочтение отдается 3-просветным центральным венозным катетерам; приоритетными венами для катетеризации являются внутренняя яремная и подключичная
--	---	---	--	---

междиализного набора массы тела пациента;
интраоперационное центральное венозное давление (далее – ЦВД) поддерживается на уровне 5–8 см вод. ст., при его снижении используются болюсы 5 % раствора альбумина; для обеспечения адекватной гемодинамики к моменту снятия зажимов с почечных сосудов, коррекция интраоперационной гипотензии осуществляется титрованием допамина в дозе 5–7 мкг/кг/мин (максимум 20 мкг/кг/мин) в/в (поддержание систолического АД не менее 100 мм рт. ст.).
До момента снятия зажимов с почечных сосудов необходимо обеспечить адекватное перфузионное давление, которое достигается за счет поддержания:
ЦВД в пределах 10–15 см вод. ст.;
систолического АД выше 100 мм рт. ст.;
в/в введения болюса фуросемида в дозе 3–4 мг/кг с целью снятия в последующем спазма внутривисцеральных сосудов и стимуляции диуреза.
После реперфузии трансплантата вводят 8,4 % раствор гидрокарбоната натрия в дозе 1–2 ммоль/кг в/в.
Интраоперационные потери альбумина во время пересадки почки иногда достигают 1 г/кг массы тела (особенно при использовании интраперитонеального доступа). Для коррекции гипоальбуминемии и раннего улучшения функции почечного трансплантата используются трансфузии 10–20 % раствора альбумина 0,5–1 г/кг. Показанием к трансфузии эритроцитарной массы, обедненной лейкоцитами или отмытых эритроцитов (объемом 10–20 мл/кг) является снижение гемоглобина менее 80 г/л.

Операция по трансплантации почки	—	—	Ближайший послеоперационный период: пробуждение пациента проводят на операционном столе, экстубация по общим правилам; до перевода в ОАР и в процессе транспортировки должны постоянно мониторироваться показатели частота сердечных сокращений (далее – ЧСС), частота дыхания (далее – ЧД), АД и ЦВД. Систолическое АД должно поддерживаться выше 100 мм рт. ст. (за счет оптимизации инфузионной терапии и использования допамина) и ЦВД в пределах 5–8 см вод. ст. (при снижении – инфузия 5 % раствора альбумина) Этапы и особенности хирургического пособия по пересадке почки ребенку приведены в таблице 2 приложения 2
Ведение ребенка в раннем послеоперационном периоде: день 0 (поступление из операционной)	Мониторинг: массы тела ребенка 1–2 раза в день (если позволяет состояние); АД (цель: систолическое АД >50 центиля для соответствующего возраста донора, если донор старше 17 лет, то >120/70), ЧСС, ЧД, диурез (цель:>1 мл/кг/ч), разность центральной и периферической температуры (цель: <2 °С) – ежечасно; ЦВД (цель: 5–8 см вод. ст.), объемы отделяемого по дренажам – измерение каждые 3 часа; контроль гидробаланса каждые 6 часов; в случае стабильного АД, дальнейший инвазивный контроль не требуется. Исследования: ОАК 1 раз в день, некоторые параметры ОАК (гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, тромбоциты) 1–2 раза в день; КОС 2–4 раза в день; ОАМ 1 раз в день; б/х крови (ОБ, алб., мочевины, креатинин, цистатин С, глюкоза, Са, Ca²⁺, Р, К, Na, Cl, Mg, билирубин, АлАТ, СРБ) 1 раз в день, (альбумин, мочевины, креатинин, Са, К, Na, Cl, глюкоза) 2–3 раза в день; бактериологическое исследование крови, мочи, отделяемого из носа и зева, диализата, места выхода	По возвращении пациента из операционной может потребоваться рентгенологический контроль органов грудной клетки для исключения отека легких, особенно у пациентов с отсроченной функцией трансплантата. Другие исследования по показаниям	Инфузионная терапия: диурез на 100 % должен возмещаться 0,45 % раствором NaCl; неощутимые потери компенсируются инфузией 10 % раствора глюкозы из расчета 400 мл/м²/сутки, в этот объем также включаются все растворы, используемые для разведения антибиотиков, седативных и других лекарственных средств. Если потери по дренажам превышают 4–5 мл/кг/сутки, то их необходимо возмещать 0,9 % раствором NaCl или препаратами крови, в зависимости от характера отделяемого и уровня гемоглобина крови; ЦВД поддерживается на уровне 5–8 см вод. ст., используя при его снижении инфузии 5 % раствора альбумина 5 мл/кг, медленно в течение 1 часа. Повторение инфузии каждый час, если ЦВД сохраняется ниже 5 см вод. ст.; разница между периферической (датчик на большом пальце стопы) и центральной температурой тела (датчик в подмышечной впадине),

ПД или ГД – катетера на кожу (или другого ЦВК) и другого (по показаниям) на аэробные и факультативно–анаэробные микроорганизмы с оценкой чувствительности выделенных микроорганизмов к антибиотикам, в дальнейшем 1 раз в неделю;
УЗИ трансплантата с доплером сосудов выполняется после поступления пациента в ОАР, а в последующем через день. В случае выявления значимых патологических изменений проведение исследования по показаниям

являющаяся индикатором периферической вазоконстрикции, должна поддерживаться $<2^{\circ}\text{C}$, при ее превышении требуется инфузия 5 % раствора альбумина в объеме 5 мл/кг в течение 1 часа;
с целью профилактики тромботических осложнений: у всех пациентов – гепарин 100 МЕ/кг/сутки в виде постоянной в/в инфузии 7 (–14) дней;
у детей с высоким риском развития тромбозов (при наличии одного из следующих параметров: масса тела реципиента <15 кг, тромбозы в анамнезе, повторные трансплантации, время холодовой ишемии >24 ч, множественные сосуды трансплантата, продолжительная гипотензия, отсроченная функция трансплантата, возраст донора <10 лет, врожденная тромбофилия, высокие титры антител к кардиолипину и положительный волчаночный антикоагулянт) гепарин 200–400 ЕД/кг/сутки (в зависимости от риска кровотечения, рекомендаций хирурга) в виде постоянной в/в инфузии 7 (–14) дней;
у пациентов после уТх налаживается в/в инфузия фуросемида в дозе 2–5 (максимум 10) мг/кг/сутки в зависимости от диуреза (если имеется олигурия не более 5 мг/кг/сутки). Если в течение 24 часов сохраняется анурия – фуросемид отменяется. Если рТх, то требуется меньшая доза фуросемида (1–2 мг/кг/сут) для тубулопротекции. При развитии полиурии – фуросемид отменяется.
В случае снижения диуреза менее 1 мл/кг/ч необходимо:
оценить степень наполнения мочевого пузыря (пальпаторно или при возможности с помощью УЗИ), если он переполнен – промыть мочевой катетер; при подозрении на непроходимость стента мочеточника трансплантата –

УЗИ контроль чашечно-лоханочной системы трансплантата;
оценить степень гидратации по данным ЦВД – если <5 см вод. ст., вводится 5 % раствор альбумина 5 мл/кг в/в медленно за 1 час, если ЦВД >8 см вод. ст. – доза в/в фуросемида увеличивается (максимум 10 мг/кг/сутки);
показаниями к переливанию эритроцитарной массы, обедненной лейкоцитами или отмытых эритроцитов, являются: продолжающееся кровотечение, снижение гемоглобина менее 80 г/л или выше 80 г/л, но при наличии клинических признаков анемии (тахикардии, неадекватного кислородного обеспечения тканей).
ЦМВ-негативному реципиенту должна переливаться ЦМВ-негативная эритроцитарная масса или отмытые эритроциты. Если ЦМВ статус среды неизвестен, то, после ее трансфузии, образец переливаемой крови должен быть отправлен для ПЦР диагностики ЦМВ.
Лекарственная терапия:
профилактика язвенного повреждения желудочно-кишечного тракта:
омепразол (порошок для приготовления раствора для инфузий, 40 мг во флаконе): в возрасте 1–12 лет начальная доза 0,5 мг/кг в/в в течение 5 мин. 1 раз в день (максимум 20 мг/сутки), при необходимости доза может быть увеличена до 2 мг/кг/сут в/в 1 раз в день (максимум 40 мг/сут), у детей >12 лет – 40 мг 1 раз в день в/в в течение 5 мин.
Возможно назначение ранитидина (ампулы по 2 мл, 2,5 % раствор, 25 мг в 1 мл) 1 мг/кг/сут в/в 2 раза в день;
седация и обезболивание:
морфин (ампулы по 1 мл, 1 % раствор, 10 мг в 1 мл) – детям в возрасте до 12 лет – 0,1 мг/кг в/в болюсно или п/к каждые 4–6 часов, старше 12 лет – 5 мг в/в болюсно или п/к каждые 4–6 часов;

день 1–3 после Тх

Мониторинг:
массы тела ребенка 1–2 раза в день (если позволяет состояние);
АД (цель: систолическое АД >50 центиля для соответствующего возраста донора, если донор старше 17 лет, то >120/70), ЧСС, ЧД, диурез (цель: > 1 мл/кг/ч), разность центральной и периферической температуры (цель: <2 °С) – ежечасно, при стабилизации состояния каждые 2–3 часа;
ЦВД (цель: 5–8 см. вод.ст.), объемы отделяемого по дренажам – измерение каждые 3 часа, при стабилизации значений каждые 6 часов;
контроль гидробаланса каждые 6–12 часов.
Исследования:
ОАК 1 раз в день, некоторые параметры ОАК (гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, тромбоциты) 1–2 раза в день;
КОС 1–3 раза в день;
ОАМ 1 раз в день;
б/х крови (ОБ, алб., мочевины, креатинин, цистатин С, глюкоза, Са, Ca²⁺, Р, К, Na, Cl, Mg, билирубин, АлАТ, СРБ) 1 раз в день, (альбумин, мочевины, креатинин,

Другие исследования
по показаниям

если требуется в/в титрование – 20–30 мг/кг/час;
тримеперидин (ампулы по 1 мл, 1 % и 2 % раствор, 10 мг и 20 мг в 1 мл), по 0,1–0,3 мг/кг внутримышечно (далее – в/м) каждые 4–6 часов, если требуется в/в титрование – 10–30 мг/кг/час.
метамизол натрия (ампулы по 1 мл, 50 % раствор, 500 мг в 1 мл) 0,1–0,2 мл на каждые 10 кг массы тела ребенка 2–3 раза в сутки в/в;
парацетамол (раствор для инфузий, 10 мг/1 мл, 100 мл) 15 мг/кг до 4 раз в день в/в (максимум 60 мг/кг/день), разводится 0,9 % раствором хлорида натрия или 5 % глюкозой 1:10 и вводится в/в в течение 15 мин.;
антигипертензивная терапия:
экстренная антигипертензивная терапия проводится с использованием лекарственных средств, приведенных в таблице 3, а плановая – согласно таблице 4 приложения 2

Инфузионная терапия:
100 % возмещение диуреза 0,45 % раствором NaCl продолжается первые 2–3 дня после Тх, последующие 2–3 дня только ночное возмещение;
неощутимые потери компенсируются инфузией 10 % раствора глюкозы из расчета 400 мл/м²/сутки, в этот объем также включаются все растворы, используемые для разведения антибиотиков, седативных и других лекарственных средств. Если ребенок начинает усваивать пищу через рот (аускультативно – восстановление перистальтики кишечника), то замещение неощутимых потерь в последующие 48 часов может быть прекращено. Если потери по дренажам превышают 4–5 мл/кг/сутки, то их необходимо возмещать 0,9 % раствором NaCl или препаратами крови, в зависимости от характера отделяемого

—

Са, К, Na, Cl, глюкоза) 1–2 раза в день;
коагулограмма 1–2 раза в неделю;
начиная с 3–5 дня после Тх контроль уровней
такролимуса в крови;
ИФА: ЦМВ, ВЭБ (для серонегативных пациентов);
ПЦР: ЦМВ, ВЭБ, АдВ, полиомавирусы;
HBsAg, анти-HCV – в первые 1–2 дня после Тх;
УЗИ трансплантата с доплером сосудов проводится
через день. При выявлении значимых патологических
изменений данное исследование выполняется
по показаниям

и уровней гемоглобина крови;
ЦВД поддерживается на уровне 5–8 см
вод. ст., используя при его снижении
уменьшение дозы или отмена в/в
титрования фуросемида, введение 5 %
раствора альбумина 5 мл/кг в течение
1 часа. Повторяется инфузия каждый
час, если ЦВД сохраняется ниже 5 см
вод. ст. Определение ЦВД необходимо
проводить в течение первых 48 часов
после Тх, а в некоторых случаях
и дольше;
разница между периферической
и центральной температурой тела
должна поддерживаться <2 °С, при ее
превышении требуется инфузия 5 %
раствора альбумина в объеме 5 мл/кг
в течение 1 часа. Контроль данного
параметра требуется первые 48–72 ч
после Тх;
у пациентов после уТх продолжается в/в
инфузия фуросемида в дозе 2–5
(максимум 10) мг/кг/сут в зависимости
от диуреза (если имеется олигурия,
не более 5 мг/кг/сут). При адекватном
диурезе через 1–3 дня после Тх доза
снижается и при необходимости
переводится на пероральный прием.
Если в течение 24 часов сохраняется
анурия – фуросемид отменяется. Если
рТх, то требуется меньшая доза
фуросемида (1–2 мг/кг/сут)
для тубулопротекции. При развитии
полиурии фуросемид отменяется.
В случае снижения диуреза менее
1 мл/кг/ч необходимо: оценить степень
наполнения мочевого пузыря
(пальпаторно или при возможности
с помощью УЗИ), если он переполнен –
промыть мочевого катетер; при
подозрении на непроходимость стента
мочеточника трансплантата – УЗИ
контроль чашечно-лоханочной системы
трансплантата;
оценить степень гидратации по данным
ЦВД – если <5 см вод. ст., вводится 5 %

раствор альбумина в/в за 1 час, если ЦВД >8 см. вод.ст. – доза в/в фуросемида увеличивается (максимум 10 мг/кг/сут).

Медикаментозная терапия:

седация и обезболивание:

морфин – детям в возрасте до 12 лет – 0,1 мг/кг в/в болюсно или п/к каждые 4–6 часов, старше 12 лет – 5 мг в/в болюсно или п/к каждые 4–6 часов; если требуется в/в титрование – 20–30 мкг/кг/час;

тримеперидин по 0,1–0,3 мг/кг в/м каждые 4–6 часов, если требуется в/в титрование – 10–30 мкг/кг/час;

метамизол натрия по 0,1–0,2 мл / на каждые 10 кг массы тела ребенка 2–3 раза в сутки в/в;

парацетамол по 15 мг/кг до 4 раз в день в/в (максимум 60 мг/кг/сут), разводится 0,9 % раствором хлорида натрия или 5 % раствором глюкозы 1:10 и вводится в/в в течение 15 минут;

потребность в седативной и обезболивающей терапии исчезает в первые 1–2 дня после Тх.

Иммуносупрессивная терапия:

такролимус – дети <40 кг: 0,3 мг/кг/сутки в 2 приема внутрь (или в 1 прием, если такролимус пролонгированного действия**)

дети >40 кг: 0,2 мг/кг/сутки в 2 приема внутрь (в 1 прием – для пролонгированной формы), но не более 5 мг 2 раза в день внутрь (или 10 мг 1 раз в день для пролонгированной формы);

контроль уровня такролимуса в крови (через 12 часов после дачи вечерней дозы такролимуса или через 24 часа после приема утренней дозы пролонгированной формы) необходимо начинать через 3–5 дней после операции, затем ежедневно до стабилизации уровней;

целевые уровни в крови 8–15 мкг/л –

первый месяц после операции;
в случаях задержки восстановления
перистальтики кишечника
и невозможности возобновления приема
пищи и лекарственных средств внутрь,
используется внутривенная форма
такролимуса (концентрат
для приготовления раствора, 5 мг в 1 мл)
в дозе 0,06 мг/кг/сутки в виде
круглосуточной инфузии. Контроль
уровней такролимуса в крови (забор
крови проводится из периферической
вены) осуществляется через 12–24 ч
после начала инфузии и должен
поддерживаться на уровне 10–25 мкг/л.
Не рекомендуется использовать в/в
введение более 3 дней из-за высокого
риска развития
посттрансплантационных
лимфопролиферативных заболеваний.
После окончания в/в инфузии первая
пероральная доза такролимуса дается
через 12 часов. Если необходимость во
в/в инфузии возникает вновь, то
начальная в/в доза такролимуса должна
составлять 20 % от последней
пероральной;
если у родственников первой линии
реципиента сахарный диабет I типа
такролимус может быть заменен
на циклоспорин (капсулы 25 мг, 50 мг,
100 мг; раствор для приема внутрь
100 мг/1 мл, 50 мг; концентрат
для приготовления раствора
для инфузий 50 мг/1 мл) (схемы
применения представлены в таблице 5
приложения 2);
микофеноловая кислота (капсулы,
250 мг; таблетки, покрытые оболочкой,
500 мг) 600 мг/м²/сутки в 2 приема
внутрь;
в случае развития побочных эффектов
(диспепсических расстройств, других),
микофеноловая кислота может быть
заменена на ее кишечнорастворимую
форму (таблетки, покрытые

кишечнорастворимой оболочкой, 180 мг, 360 мг);

1 табл. 250 мг микофеноловой кислоты соответствует 1 табл. 180 мг ее кишечнорастворимой формы;
у детей с низкой массой тела при существенном превышении расчетной суточной дозы микофеноловой кислоты (деление капсул и таблеток запрещено), может использоваться азатиоприн (таблетки, 50 мг) 2 мг/кг 1 раз в день внутрь;

метилпреднизолон (таблетки, 4 мг, 16 мг, 32 мг):

1-й день – 48 мг/м²/сутки в 2 приема внутрь (утро и обед),

2–7 день – 32 мг/м²/сутки в 2 приема внутрь (утро и обед) (может использоваться преднизолон:

1 табл. преднизолона 5 мг соответствует

1 табл. метилпреднизолона 4 мг);

в случаях задержки восстановления перистальтики кишечника и невозможности возобновления приема пищи и лекарственных средств внутрь, может использоваться

метилпреднизолон внутривенно (флаконы, 250 мг, 500 мг, 1000 мг):

1-й день 300 мг/м², 2-й день 150 мг/м², 3-й день 75 мг/м² 1 раз в день в виде 1–2-часовой инфузии;

базиликсимаб в/в – на 4-й день после Тх:

дети <35 кг: 10 мг,

дети >35 кг: 20 мг.

Профилактика осложнений:

с целью профилактики бактериальных осложнений: цефотаксим (флаконы, 0,5 г, 1 г) 90 мг/кг/сутки 3 раза в день в/в 5–7 дней или другой АБ в зависимости от ранее имевшихся результатов посевов биологических жидкостей;

для профилактики пневмоцистной пневмонии: сульфаметоксазол/

триметоприм (таблетки, 100 мг

сульфаметоксазола / 20 мг

триметоприма; 400 мг / 80 мг; таблетки

форте, 800 мг / 160 мг; суспензия, 40 мг / 8 мг в 1 мл)

12 мг/кг 1 раз в день внутрь на ночь, при снижении скорости клубочковой фильтрации до 15–30 мл/мин/1,73 м² доза должна уменьшаться в 2 раза, при снижении СКФ менее 15 мл/мин/1,73 м² прием не рекомендуется. Если масса ребенка 10–15 кг – 240 мг, 16–30 кг – 360 мг, 31–60 кг – 480 мг, >60 кг – 960 мг на ночь;

с целью профилактики грибковых осложнений: нистатин (таблетки, 250 тыс. ЕД, 500 тыс. ЕД) 10 000 ЕД/кг 3–4 раза в день внутрь, в случае выявления грибковой флоры резистентной к нистатину назначается (при наличии чувствительности) флуконазол (капсулы, 50 мг, 150 мг) 3–6 мг/кг в день внутрь – 1 день, затем по 3 мг/кг через день (максимум 100 мг/день) (при его использовании требуется снижение дозы такролимуса на 10 %; при СКФ менее

50 мл/мин/1,73 м² дозу флуконазола необходимо уменьшить в 2 раза); для профилактики язвенного повреждения желудочно-кишечного тракта ранитидин (таблетки, 150 мг, 300 мг) 2 мг/кг/сут 2 раза в день внутрь, вне зависимости от приема пищи, максимум 300 мг/сутки (при СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² дозу необходимо уменьшить в 2 раза, максимум 150 мг/сут) или омепразол (капсулы, 10 мг, 20 мг) у детей с массой тела 10–20 кг – по 10 мг, при массе >20 кг по 20 мг – 1 раз в день внутрь за 30–40 мин. до завтрака, у пациентов со снижением СКФ коррекция дозировки не требуется;

с целью профилактики тромботических осложнений: у всех пациентов – гепарин 100 МЕ/кг/сут в виде постоянной в/в инфузии 7 (–14) дней;

у детей с высоким риском развития

тромбозов (при наличии одного из следующих параметров: масса тела реципиента <15 кг, тромбозы в анамнезе, повторные трансплантации, время холодовой ишемии >24 ч, множественные сосуды трансплантата, продолжительная гипотензия, отсроченная функция трансплантата, возраст донора <10 лет, врожденная тромбофилия, высокие титры антител к кардиолипину и положительный волчаночный антикоагулянт) гепарин 200–400 ЕД/кг/сутки (в зависимости от риска кровотечения, рекомендаций хирурга) в виде постоянной в/в инфузии 7 (–14) дней;

для профилактики ЦМВ инфекции назначается валганцикловир (таблетки, 450 мг) 1 раз в день внутрь (во всех случаях, кроме случаев, когда донор и реципиент ЦМВ серонегативные), доза зависит от клиренса по эндогенному креатинину и рассчитывается по формуле:

$$\text{Доза валганцикловира (мг)} = 7 \times \text{ППТ} \times \text{СКФ}, \text{ где:}$$

ППТ – площадь поверхности тела (м^2),
СКФ – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по «прикроватной» формуле Шварца (2009), мл/мин/1,73 м^2 .

Длительность терапии: для серопозитивных реципиентов – 100 дней;

если серопозитивный донор и серонегативный реципиент – 200 дней,

если оба серонегативны – ацикловир по 200 мг 4 раза в день внутрь (если СКФ 10–25 мл/мин/1,73 м^2 – 3 раза в день, <10 мл/мин/1,73 м^2 – 2 раза в день) – 30 дней.

В случае отсутствия информации о ЦМВ статусе донора реципиенту должна проводиться профилактика валганцикловиром: если он серопозитивный – 100 дней; если

серонегативный, то он должен рассматриваться как имеющий высокий риск развития ЦМВ инфекции, и получать терапию – 200 дней. Для маленьких детей, в некоторых случаях, может применяться данное лекарственное средство через день; с целью профилактики ранней нефротоксичности ингибиторов кальциневрина: дилтиазем (таблетки, 30 мг, 60 мг) по 1 мг/кг/сутки внутрь в 2 приема. При хорошей функции трансплантата и отсутствии артериальной гипертензии отменяется к 10 дню после Тх. После отмены дилтиазема требуется коррекция дозы такролимуса, поскольку потребность в нем возрастает на 30 %; для профилактики инфицирования и реактивации туберкулезной инфекции: изониазид (таблетки, 300 мг) 10 мг/кг/сутки (максимум 500 мг/сутки) 1 раз в день внутрь назначается после консультации фтизиатра и показан в случае отсутствия вакцинации Кальмета-Герена (БЦЖ), при наличии папулы >5 мм или везикулы любого размера, или признаков лимфангита по результатам пробы Манту; положительного диаскинтеста или гамма-интерферонового теста; лекарственные средства экстренной и плановой антигипертензивной терапии приведены в таблицах 3 и 4 приложения 2; замещение потерь фосфора, магния и кальция: если уровни общего магния в крови <0,45 ммоль/л или имеется симптоматика гипомagneмии, назначаются препараты магния в/в у детей 1–12 лет: 0,2–0,4 ммоль/кг/сутки, 13–17 лет 4–8 ммоль/сутки (в 5 мл 20 % раствора сульфата магния содержится 98 мг (4 ммоль) элементарного магния), далее переход на препараты магния

день 4 и последующие после Тх	Мониторинг: массы тела ребенка 1 раз в день; АД, ЧСС, ЧД, диурез каждые 3 часа, при переводе в нефрологическое отделение 1 раз в день; Исследования: ОАК, КОС, ОАМ 2–3 раза в неделю; б/х крови (ОБ, алб., мочевины, креатинин, цистатин С, глюкоза, Са, Са²⁺, Р, К, Na, Cl, Mg, билирубин, АлАТ, СРБ) 1 раз в неделю, (альбумин, мочевины, креатинин, Са, К, Na, Cl, Р, Mg, глюкоза) 1–2 раза в неделю; коагулограмма 1–2 раза в неделю; контроль уровней такролимуса в крови 2–3 раза в неделю; ПЦР: ЦМВ, ВЭБ, АдВ, полиомавирусы – через 1 неделю после Тх; HBsAg, анти-HCV – через 5–6 мес. после Тх либо при повышении АлАТ, АсАТ; посев мочи, диализата, крови, мазок из места выхода ПД катетера на кожу (при сохранении ПД катетера), из места выхода ЦВК на кожу, из зева и носа на флору и чувствительность к АБ 1 раз в неделю; УЗИ трансплантата с доплером сосудов 1 раз в неделю, в случае сохранения патологических изменений – по показаниям	Другие исследования по показаниям	для приема внутрь 0,2 ммоль/кг/сутки 1 раз в день, при необходимости с увеличением до 3 раз в день (1 грамм цитрата магния содержит 2 ммоль магния); если уровни общего кальция <2 ммоль/л или имеется симптоматика гипокальциемии, используется в/в инфузия раствора глюконата кальция (10 % раствор глюконата кальция содержит 0,226 ммоль/л кальция) из расчета 1 ммоль/кг/сут (максимум 8,8 ммоль/сут), с переходом в дальнейшем на пероральный прием: дети <5 лет – 1 ммоль/кг/сут по элементарному кальцию, 5–11 лет – 0,8 ммоль/кг/сут по эл. кальцию, 12–18 лет – 40 ммоль по элементарному кальцию (1 г элементарного кальция соответствует 50 ммоль кальция) Инфузионная терапия: не требуется. - Лекарственная терапия: седация и обезболивание: не требуется; иммуносупрессивная терапия: такролимус – доза определяется по его уровню в крови: целевые уровни в крови: 8–15 мкг/л – первый месяц после Тх; 5–8 мкг/л – 2–3 месяца после Тх; во время приема такролимуса следует проводить более точное его определение в крови с помощью мини-AUC (площадь под кривой) теста, чтобы избежать токсичности или недостаточной эффективности, например, когда при относительно высокой дозировке на основе массы тела (у детей <40 кг >0,3 мг/кг/сут; у детей >40 кг >0,2 мг/кг/сут) не достигаются в крови минимальные уровни целевого диапазона. Забираются 4 пробы крови на такролимус до его приема (C0), через 1 (C1), 2 (C2) и 4 (C4) часа после приема. AUC рассчитывается по формуле: $AUC = 4,15390 + 3,17385 \times C0 + 1,28131 \times C1 + 0,75475 \times C2 + 5,35301 \times C4.$
-------------------------------	---	--	--

Рекомендованные уровни в 1–4 недели после Тх – 150–200 мкг·ч/л (при мини-AUC микофеноловой кислоты >40 мг·ч/л), 1–3 месяца после Тх – 120–150 мкг·ч/л, >3 мес. – 75–150 мкг·ч/л; в случае неэффективности лечения ряда инфекционных осложнений, возврате фокально-сегментарного гломерулосклероза (ФСГС) в трансплантат и др., такролимус может быть заменен на циклоспорин, а в ряде случаев на эверолимус (схемы и показания к применению приведены в таблице 5 приложения 2); микофеноловая кислота – 600 мг/м²/сутки в 2 приема внутрь; в случае развития побочных эффектов (диспепсических расстройств, других), микофеноловая кислота может быть заменена на ее кишечнорастворимую форму; у детей с низкой массой тела при существенном превышении расчетной суточной дозы микофеноловой кислоты (деление капсул и таблеток запрещено), может использоваться азатиоприн 2 мг/кг раз в день внутрь; до 21 дня после Тх рекомендован мониторинг уровня микофеноловой кислоты в крови 2 раза в неделю, в дальнейшем 1–2 раза в неделю. Целевой уровень в крови (через 1 часов после приема препарата) 1,5–4,0 мг/л. Проведение мини-AUC теста рекомендовано: на 7 день после Тх при достижении поддерживающей дозы, в 3 мес. после Тх и далее ежегодно, а также в случаях изменения дозы микофеноловой кислоты. Забор крови проводится до приема препарата (C0), через 0,5 часа (C0,5) и 2 часа (C2) после приема. AUC рассчитывается по формуле:
$$AUC = 10,01391 + 3,94791 \times C0 + 3,24253 \times C0,5 + 1,0108 \times C2.$$
 При совместном применении с такролимусом

АУС микофеноловой кислоты должна быть $>40 \text{ мг} \cdot \text{ч/л}$;

метилпреднизолон:

2–7 день – $32 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ внутрь в приема (утро и обед);

2-я неделя – $24 \text{ мг/м}^2/\text{сутки}$ внутрь в 1 прием (утром);

3–4 нед. – $16 \text{ мг/м}^2/\text{сут.}$;

5–6 нед. – $12 \text{ мг/м}^2/\text{сут.}$

Профилактическая антибактериальная терапия отменяется после удаления ЦВК, мочевого катетера и отсутствии признаков инфекционного воспаления, как правило, на 5–7 день после Тх; противогрибковые препараты (нистатин, флуконазол) отменяются через 1 месяц, могут быть возобновлены при назначении последующих курсов антибиотиков или усилении иммуносупрессии;

ранитидин или омепразол отменяются через 1–3 месяца, в случае наличия диспепсии или сохранении высоких доз глюкокортикоидов могут быть продолжены;

с целью профилактики тромботических осложнений у всех пациентов – гепарин 100 МЕ/кг/сут в виде постоянной в/в инфузии 7 (–14) дней;

у детей с высоким риском развития тромбозов гепарин $200\text{--}400 \text{ ЕД/кг/сутки}$ (в зависимости от риска кровотечения, рекомендаций хирурга) в виде постоянной в/в инфузии 7 (–14) дней.

При необходимости с 7-го дня после Тх вместо гепарина может быть назначен эноксапарин натрия** $0,5\text{--}1,0 \text{ мг/кг}$ 1 раз в день п/к 7 дней, при снижении СКФ $<30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ его доза уменьшается в 2 раза. Адекватность дозы последнего (не требуется для всех пациентов, только в случае осложнений) оценивается по активности анти-Ха на следующий день после начала терапии (активность анти-Ха через 4 часа (пиковая) после введения $0,2\text{--}$

Выписка из стационара	—	Другие исследования по показаниям	0,4 МЕ/мл, через 12 часов 0,2 МЕ/мл); в случае развития стеноза почечной артерии или наличия тонких почечных сосудов анастомозов (после консультации с хирургом) с 15-го дня после Тх может быть назначена ацетилсалициловая кислота (таблетки, 75 мг, 150 мг) в дозе 1–2 мг/кг 1 раз в день внутрь: дети с массой <25 кг – 37,5 мг/сут, >25 кг – 75 мг/сут в течение 3 недель; валганцикловир и ацикловир – дозы и длительность применения зависят от ЦМВ статуса донора и реципиента; дилтиазем при хорошей функции трансплантата и отсутствии артериальной гипертензии отменяется к 10-му дню после Тх; прием изониазида должен быть продолжен до 1 года в группах риска развития туберкулеза; препараты магния, фосфора, кальция для коррекции электролитного состава крови назначаются в зависимости от их уровня в крови; антигипертензивная терапия продолжается при наличии показаний	Пациент и (или) его законные представители до выписки из стационара должны в полном объеме получить информацию о принимаемых ребенком лекарственных средствах, их предназначении и побочных эффектах, рекомендации по диете и физической нагрузке, профилактике инфицирования, вакцинации и режиме последующего наблюдения
			Лекарственная терапия на амбулаторном этапе: иммуносупрессивная терапия: такролимус – доза определяется по его уровню в крови: целевые уровни в крови: 8–15 мкг/л – первый месяц после Тх; 5–8 мкг/л – 2–3 мес.; 4–6 мкг/л – после 3 мес.; в случае неэффективности лечения ряда инфекционных осложнений, возврате ФСГС в трансплантат и др., такролимус может быть заменен на циклоспорин, а в ряде случаев на эверолимус (схемы и показания к применению приведены в таблице 5 приложения 2); микофеноловая кислота – 600 мг/м²/сутки в 2 приема внутрь; в случае развития побочных эффектов	

(диспепсических расстройств, других), микофеноловая кислота может быть заменена на ее кишечнорастворимую форму;

метилпреднизолон:

2-я нед. – 24 мг/м²/сут. внутрь в 1 прием (утром);

3–4 нед. – 16 мг/м²/сут.;

5–6 нед. – 12 мг/м²/сут.;

7–8 нед. – 8 мг/м²/сут.;

9–12 нед. и далее – 3 мг/м²/сут.;

12 нед. и далее – 3 мг/м² (максимум

4 мг) через день по решению врача специалиста Республиканского центра детской нефрологии и заместительной почечной терапии или консилиума врачей.

Профилактика осложнений:

сульфаметоксазол / триметоприм применяется 6 месяцев после Тх, а также после острого отторжения в течение 6 мес., если применялись пульс-терапия ГК или препараты, снижающие количество лимфоцитов (тимоглобулин, другие); после использования ритуксимаба – в течение 12 мес.; на протяжении всего периода ЦМВ-инфекции;

нистатин или флуконазол отменяются через 1 месяц, показаниями к повторному назначению являются длительные курсы АБ или усиление иммуносупрессии;

ранитидин или омепразол отменяются через 1–3 месяца, в случае наличия диспепсии или сохранении высоких доз глюкокортикоидов могут быть продолжены;

ацетилсалициловая кислота применяется до 3 недель;

валганцикловир и ацикловир – дозы и длительность применения зависят от ЦМВ-статуса донора и реципиента; изониазид принимается до 1 года после Тх в группах риска развития туберкулеза;

препараты магния, фосфора, кальция для коррекции электролитного состава крови назначаются в зависимости от их уровня в крови;

антигипертензивная терапия продолжается при наличии показаний.

График наблюдения врачом-нефрологом кабинета заместительной почечной терапии УЗ «2-я ГДКБ» за пациентом после выписки из стационара:

1–4 недели после Тх – 3 раза в неделю;

5–8 неделя после Тх – 2 раза в неделю;

9–12 неделя после Тх – 1 раз в неделю;

13 неделя и далее – 1 раз

в 2 недели с уменьшением осмотров до 1 раза в месяц;

2 года и далее – при стабильной функции трансплантата: 1 раз в 2–3 месяца.

Перечень лабораторных и инструментальных исследований, консультаций врачей-специалистов в амбулаторных условиях приведены в таблице 2 приложения 1.

При отклонении параметров от нормальных значений, дальнейшую частоту измерения данного показателя определяет лечащий врач УЗ «2-я ГДКБ».

Частота проведения серологических и вирусологических обследований ребенка после Тх приведена в таблице 3 приложения 1.

Частота иммунологических обследований у детей после Тх приведена в таблице 4 приложения 1.

Перечень инструментальных исследований и кратность их применения указаны в таблице 5 приложения 1.

Частота консультативных осмотров детей после Тх указана в таблице 6 приложения 1.

Кратность лабораторных, инструментальных исследований и консультаций врачей-специалистов

может быть изменена при наличии
для этого показаний

* Врачами-специалистами Республиканского центра детской нефрологии и заместительной почечной терапии являются сотрудники 1-й кафедры детских болезней Белорусского государственного медицинского университета, осуществляющие консультативную помощь нефрологическим пациентам, и заведующий педиатрическим отделением № 1 (для нефрологических пациентов) УЗ «2-я ГДКБ».

** Противопоказаны у лиц младше 18 лет в связи с неустановленной эффективностью и безопасностью, но с учетом международного клинического опыта применения могут назначаться после получения информированного согласия законных представителей ребенка. При отсутствии законных представителей ребенка такое решение может быть принято консилиумом врачей.

Таблица 2

Перечень лабораторных исследований и кратность их назначений у детей после трансплантации почки

Лабораторные показатели	Кратность	
	0–3 мес. после Тх	>3 мес. после Тх
1	2	3
Биохимическое исследование крови:	каждый визит	каждый визит
общий белок	1 раз в неделю	1 / мес.
альбумин	1 раз в неделю	1 / мес.
Аланинаминотрансфераза (АлАТ)	1 раз в неделю	1 / мес.
Аспартатаминотрансфераза (АсАТ), Гаммаглутамилтранспептидаза (гамма-ГТП), Лактатдегидрогеназа (ЛДГ)	по показаниям	по показаниям
билирубин общий	1 раз в неделю	1 / мес.
щелочная фосфатаза	1 раз в неделю	1 / мес.
глюкоза	каждый визит	каждый визит
креатинин	каждый визит	каждый визит
мочевина	каждый визит	каждый визит
калий	каждый визит	каждый визит
натрий	каждый визит	каждый визит
цистатин С	1 раз в неделю	1 / мес.
С-реактивный белок	1 раз в неделю	1 / мес.
кальций общий	1 раз в неделю	1 / мес.
кальций ионизированный	1 раз в неделю	1 / мес.
магний общий	1 раз в неделю	1 / мес.

магний ионизированный	1 раз в неделю	1 / мес.
фосфор	1 раз в неделю	1 / мес.
ферритин	1 / мес.	1 / 3 мес.
трансферрин	1 / мес.	1 / 3 мес.
общая железосвязывающая способность крови	1 / мес.	1 / 3 мес.
железо сыворотки	1 раз в неделю	1 / мес.
холестерин сыворотки крови	1 / мес.	1 / 6 мес.
триглицериды сыворотки	1 / мес.	1 / 6 мес.
липидограмма (холестерин, триглицериды, липопротеины низкой и очень низкой плотности, липопротеины высокой плотности, индекс атерогенности)	1 / 3 мес.	1 / 6 мес.
Другие исследования		
Прокальцитонин	по показаниям	по показаниям
Общий анализ крови	каждый визит	каждый визит
Уровень такролимуса, циклоспорина, эверолимуса в крови	каждый визит	каждый визит
Кислотно-основное состояние	каждый визит	каждый визит
Общий анализ мочи	каждый визит	каждый визит
Коагулограмма (активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время с расчетом международного нормализованного отношения, фибриногена А, тромбиновое время, растворимые фибрин-мономерные комплексы)	по показаниям	по показаниям
Белки системы комплемента (фракции C ₃ и C ₄)	по показаниям	по показаниям
Иммуноглобулины (А, М, G)	по показаниям	по показаниям
Нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин крови (далее – NGAL)	по показаниям	по показаниям
NGAL мочи	по показаниям	по показаниям
β2-микроглобулин мочи	по показаниям	по показаниям
Клиренс по эндогенному креатинину	1 / мес.	1 / 6 мес.
Суточная потеря белка с мочой или соотношение белок / креатинин разовой мочи	1 / мес.	1 / 3 мес.
Суточная микроальбуминурия или соотношение альбумин / креатинин разовой мочи	1 / мес.	1 / 3 мес.
Паратиреоидный гормон	1/ 3 мес.	1 / 3–6 мес.
Витамин Д (25(ОН)Д общий)	1/ 3 мес.	1 / 3–6 мес.
Мазок из носа и зева на флору и чувствительность к АБ	по показаниям	по показаниям
Посев мочи на флору и чувствительность к АБ	по показаниям	по показаниям

Таблица 3

Кратность определения анти-HLA у детей после трансплантации почки

Исследование de novo-анти-HLA	Кратность после Тх		
	0–6 мес.	7–12 мес.	>12 мес.
Группа минимального и умеренного риска развития отторжения	1 / 3 мес.	1 / 6 мес.	1 / год
Группа высокого и очень высокого риска	через 2 нед. после Тх, далее 1 / мес.	1 / 3 мес.	1 / год

Таблица 4

Перечень инструментальных исследований и кратность их назначений у детей после трансплантации почки

Инструментальные методы обследования	Кратность
1	2
УЗИ органов брюшной полости	1 / год
УЗИ почечного трансплантата с доплером сосудов	
0–6 мес. после Тх	1 / 3 мес.
7–12 мес. после Тх	1 / 6 мес.
>12 мес. после Тх	1 / год
УЗИ нативных почек	1 / год
Рентгенография органов грудной клетки	1 / год
ЭКГ	1 / 6 мес.
УЗИ сердца	1 / год
Суточное мониторирование артериального давления	по показаниям
Микционная цистография	по показаниям
Фиброгастродуоденоскопия	по показаниям
Рентгенография левой кисти с целью определения костного возраста	1 / год (до закрытия зон роста)
Остеоденситометрия поясничного отдела позвоночника и всего тела	по показаниям
УЗИ щитовидной железы	по показаниям
Нефросцинтиграфия (статическая, динамическая), уродинамика, компьютерная томография, магнитно-ядерный резонанс и другое.	по показаниям

Таблица 5

Частота консультативных осмотров врачами специалистами детей после трансплантации почки

Консультант	Кратность консультаций после Тх	
	0–12 мес.	> 12 мес.
врач-офтальмолог	1 / 6 мес.	1 / год
врач-стоматолог	1 / 6 мес.	1 / год
врач-гастроэнтеролог (для пациентов с гепатитом)	1 / 6 мес.	1 / год
врач-уролог, врач-акушер-гинеколог, врач-эндокринолог, врач-кардиолог, врач-фтизиатр и другие	по показаниям	по показаниям

Таблица 6

Частота проведения серологических и вирусологических исследований у ребенка после трансплантации почки

Серологические и вирусологические исследования	Кратность		
	0–6 мес. после Тх	7–12 мес. после Тх	>12 мес. после Тх
1	2	3	4
ПЦР сыворотки/плазмы на наличие полиомавирусов*, при «+» результате + количественное определение	1 / мес.	1 / 3 мес.	1 / год + при повышении креатинина, лечении острого отторжения
ПЦР сыворотки/плазмы на аденовирус*	1 / 3 мес.	1 / 3 мес.	по показаниям
ПЦР сыворотки/плазмы на ЦМВ* (при «+» результате + количественное определение на фоне профилактики валганцикловиром) в зависимости от серологического статуса донора (Д) и реципиента (Р):			
Д- / Р-	1 / 3 мес.	1 / 3 мес.	1 / 3 мес.
Д- / Р+	1 / мес.	1 / мес.	1 / 6 мес.
Д+ / Р+	1 / 2 нед.	1 / мес.	1 / 6 мес.
Д+ / Р-	1 / 2 нед.	1 / мес.	1 / 6 мес.
без профилактики:			
	0–3 мес.: 1 / нед. 4–6 мес.: 1 / мес.	1 / 3 мес.	1 / 3 мес.
ПЦР сыворотки/плазмы на ВЭБ*			
Д+/Р-	1 / мес.	1 / мес.	1 / 3 мес. + при лечении острого отторжения
Д+/Р+, Д-/Р+, Д-/Р-	1 / мес.	1 / 3 мес.	1 / 3 мес.
IgG, М ЦМВ, ВЭБ, ВЗВ (только для серонегативных пациентов)	1 / 3 мес.	1 / 3 мес.	1 / 6 мес.
HBsAg и анти-HCV (для ранее серонегативных)	1 / 6 мес.	1 / 6 мес.	1 / год
Количественная ПЦР ДНК гепатита В и РНК гепатита С (для серопозитивных)	1 / 3 мес.	1 / 6 мес.	1 / год

Количественная ПЦР сыворотки/плазмы на ВГЧ 6*, ВГЧ 7* инфекций	1 / мес.	1 / 3 мес.	по показаниям
ПЦР сыворотки/плазмы крови на ВПГ 1, 2*, ВЗВ*, ПВ В19*	по показаниям	по показаниям	по показаниям

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

Таблица 7

Протоколы десенсибилизации, лечения отторжения почечного трансплантата и некоторых заболеваний, возвращающихся в трансплантат

Патология трансплантата	Варианты лечения
1	2
Острое клеточное отторжение	Метилпреднизолон 300 мг/м ² /сутки в/в в течение 6 дней до суммарной дозы 1800 мг/м ² . На время его в/в применения, преднизолон внутрь отменяется. Альтернативой в/в введению метилпреднизолона у пациентов через 6 месяцев после Тх может быть преднизолон 3 мг/кг/сут внутрь в течение 3 дней.
Острое клеточное отторжение, стероид-резистентное	Вариант 1: тимоглобулин 1,5 мг/кг/сут внутривенно 5–10 дней или антигимоцитарный гамма-глобулин (АТГАМ) 10–15 мг/кг/сут внутривенно 14 дней. Вариант 2: ритуксимаб по 375 мг/м ² в/в 1 раз в неделю 4 недели.
Острое гуморальное отторжение	Вариант 1: метилпреднизолон 300 мг/м ² /сут в/в в течение 6 дней, далее 6 сеансов иммуноадсорбции или плазмафереза (с заменой 1-1,5 объемов плазмы на каждый сеанс) через день + одно в/в введение ритуксимаба 375 мг/м ² после последнего сеанса плазмафереза (далее – ПФ). Вариант 2: человеческий иммуноглобулин (далее – Ig _{чел}) однократно в/в 2 г/кг, далее ритуксимаб однократно в/в 375 мг/м ² с последующим использованием ПФ от 5 до 10 сеансов. Вариант 3: комбинация ПФ через день № 6 + Ig _{чел} в/в 0,1 г/кг в промежутках между ПФ, с увеличением дозы (однократно) до 0,3–0,4 г/кг после последнего ПФ (суммарная доза Ig _{чел} – 1 г/кг).
Хроническое гуморальное отторжение	Еженедельно в/в инфузия Ig _{чел} 1 г/кг – 4 недели с в/в введением ритуксимаба* 375 мг/м ² после последней дозы Ig _{чел} .
Десенсибилизирующий протокол для снижения высокого титра анти-HLA	две в/в инфузии Ig _{чел} 2 г/кг день 0 и 30 в комбинации с в/в ритуксимабом* 375 мг/м ² день 7 и 22 (после первого введения Ig _{чел}).
Десенсибилизирующий протокол при АВ0-несовместимой трансплантации	Ритуксимаб* в/в 375 мг/м ² однократно за 4 недели до Тх, за 13 дней до Тх старт иммуносупрессии преднизолон + такролимус + микофеноловая кислота, далее 4 сеанса антиген-специфической иммуноадсорбции + накануне операции в/в Ig _{чел} 0,5 г/кг. После Тх – преднизолон + такролимус + микофеноловая кислота и 3 сеанса антиген-специфической иммуноадсорбции.
Возврат фокально-сегментарного гломерулосклероза в трансплантат	Плазмаферез (с заменой 1–1,5 объемов плазмы на каждый сеанс) первые 3 дня – ежедневно, далее через день 3 раза в неделю – 2 недели, далее частота в зависимости от клинико-лабораторного ответа. Может дополняться назначением ритуксимаба* 375 мг/м ² , еженедельно 1–4 в/в инфузии.
Возврат атипичного гемолитико-уремического синдрома	Профилактика возврата аГУС в трансплантат: у пациентов высокого риска возврата аГУС (мутации факторов комплемента CFH, CFB, C3, CFH/CFHR1-5, рецидивы аГУС в анамнезе, семейная форма аГУС) первая доза экулизумаба вводится в течение 24 часов до трансплантации, но не позднее, чем за 1 час до реперфузии пересаженного органа (день 0), затем в дни 1, 8, 22 и далее согласно инструкции по применению, доза определяется массой тела ребенка и длительностью использования препарата – должна рассчитываться согласно инструкции по применению. Доза и интервалы введения могут быть изменены при снижении общей активности комплемента (CH50) <10 % и/или гемолитической активности альтернативного пути комплемента (AH50)<10 %. Общая длительность профилактики – в течение всего срока функционирования трансплантата. При наличии мутаций факторов комплемента

CFH, CFB, C3 также может рассмотрен вопрос комбинированной трансплантации печени и почки, или только печени; у пациентов среднего риска возврата аГУС (изолированная мутация CFI, мутации с неизученными эффектами, неидентифицированные мутации, персистирующие низкие титры антител к фактору H) профилактическое назначение экулизумаба, как и у пациентов высокого риска. Длительность профилактики – через 12 месяцев после трансплантации может быть предпринята контролируемая попытка отмены экулизумаба при отсутствии рецидивов аГУС, включая субклинические; у пациентов низкого риска возврата аГУС (изолированная мутация MСР, нулевые титры антител к фактору H в течение 6 месяцев и более) специфическая профилактика экулизумабом не рекомендуется.

Лечение возврата аГУС в трансплантат:

экулизумаб – доза и кратность введения в зависимости от массы тела ребенка согласно инструкции по применению;

в случае отсутствия экулизумаба или наличии противопоказаний к его применению – плазмаферез

(с заменой 1–1,5 объемов плазмы на каждый сеанс) первые 5 дней – ежедневно, далее 5 раз в неделю – 2 недели, далее через день 3 раза в неделю – 2 недели, затем частота в зависимости от клинико-лабораторного ответа.

* Противопоказаны у лиц младше 18 лет в связи с неустановленной эффективностью и безопасностью, но с учетом международного клинического опыта применения могут назначаться после получения информированного согласия законных представителей ребенка. При отсутствии законных представителей ребенка такое решение может быть принято консилиумом врачей.



Рисунок 1. Схема вирусологического обследования доноров и реципиентов до пересадки почки

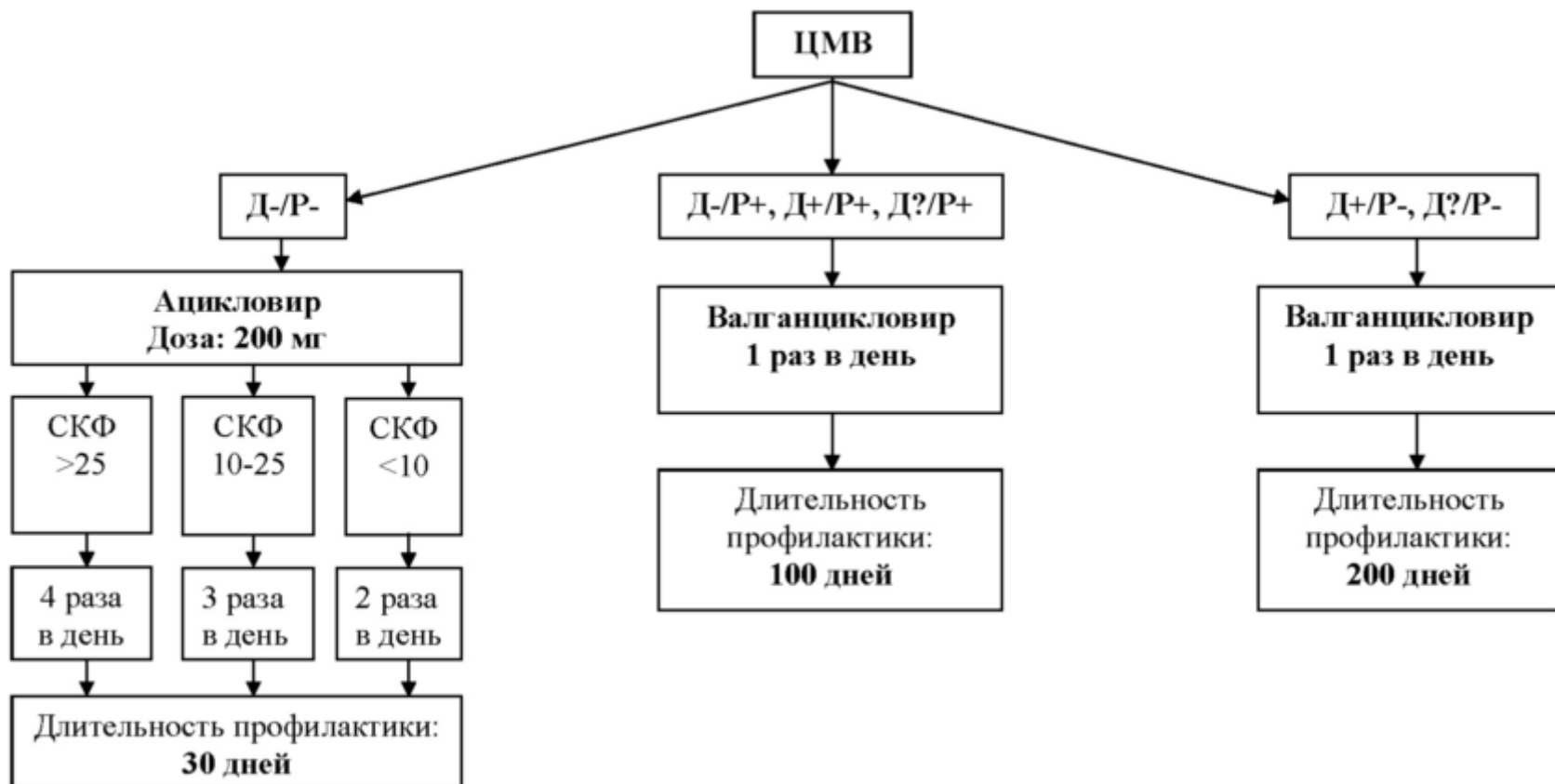


Рисунок 2. Схема профилактики ЦМВ инфекции после трансплантации почки у детей

Таблица 8

Варианты клинического течения ЦМВ инфекции после трансплантации почки

Вариант течения ЦМВ инфекции	Предварительный диагноз	Диагноз
1	2	3
ЦМВ носительство (латентная инфекция)	Отсутствие клинических проявлений	Ig G положительные
ЦМВ инфекция	Отсутствие клинических проявлений	ЦМВ антигенемия (pp65-Аг >1/500 000) и/или положительный количественный тест ПЦР ЦМВ ¹ (>1000 копий/мл в сыворотке/плазме)
ЦМВ-синдром	Температура тела >38 °С – 2 и более дней и/или Недомогание (артралгия, миалгия) и/или > 5 % атипичных лимфоцитов и/или	Клинические и лабораторные данные, как при предварительной диагностике, при отсутствии других очевидных причин этих изменений,

ЦМВ-болезнь (инвазивная ЦМВ инфекция)	Тромбоцитопения и/или Повышение в >2 раза трансаминаз	ЦМВ антигенемия (pp65-Аг >1/500000) и/или количественная ПЦР ¹ (>1000 копий/мл в сыворотке/плазме)
Пневмония	Симптомы поражения легких без других видимых причин	Симптомы поражения легких, выявление ЦМВ в ткани легкого (иммуногистохимия, гибридизация in situ) и/или выявление ЦМВ (pp65-Аг>1/500000, количественная ПЦР ¹ >1000 копий/мл в сыворотке/плазме) в крови или промывных водах бронхов
Желудочно-кишечные заболевания	Гастроинтестинальная симптоматика Макроскопические изменения слизистых (по данным фиброгастродуоденоскопии)	Гастроинтестинальные симптомы, выявление ЦМВ в тканях ЖКТ (иммуногистохимия, гибридизация in situ, культура ²), выявление ЦМВ (pp65-Аг > 1/500000, количественная ПЦР ¹ >1000 копий/мл в сыворотке/плазме, культуре ²) в крови или биоптате
Гепатит	Повышение билирубина и/или трансаминаз без других видимых причин	Повышение билирубина и/или трансаминаз без других видимых причин, выявление ЦМВ в тканях печени (иммуногистохимия, гибридизация in situ, культура ²), выявление ЦМВ (pp65-Аг > 1/500000, количественная ПЦР ¹ >1000 копий/мл в сыворотке/плазме, культуре ²) в крови и/или биоптате
Поражение ЦНС	Симптомы поражения ЦНС без других видимых причин	Симптомы поражения ЦНС, выявление ЦМВ в тканях ЦНС (иммуногистохимия, гибридизация in situ), выявление ЦМВ (количественная ПЦР ¹ >1000 копий/мл в сыворотке/плазме) в крови или цереброспинальной жидкости
Ретинит	—	Проявления ЦМВ-ретинита
Другие (нефрит, цистит, миокардит, панкреатит и др.) ³	Дисфункция органа без других видимых причин	Дисфункция органа, выявление ЦМВ в тканях (иммуногистохимия, гибридизация in situ, культура ²), выявление ЦМВ (количественная ПЦР ¹ >1000 копий/мл в сыворотке/плазме) в крови

¹ Количественная ПЦР: лимит определения 200 копий/мл в плазме, виремия 1000 копий/мл в плазме, существенное нарастание в 3–5 раз, линейное увеличение между 10³ и 10⁶ копий/мл в плазме.

² ЦМВ-культура только при биопсии, в основном при ЦМВ болезни ЖКТ и ЦМВ гепатите, поскольку pp65-Аг и колич. ПЦР могут быть отрицательными.

³ Очень редко вовлекаются после трансплантации почки.

Таблица 9

Группы риска по развитию ЦМВ инфекции после трансплантации почки

Серологический статус: IgG ЦМВ донор/реципиент	Риск	Клиническая манифестация ЦМВ у реципиентов почечного трансплантата
– / –	низкий	Очень низкая (<5 % при ЦМВ позитивных переливаниях крови и «внебольничная»)
– / +	умеренный	~13 % реактивация ЦМВ инфекции, заболеваемость низкая
+ / +	высокий	~60 % реактивация и/или суперинфекция ЦМВ инфекции, заболеваемость 11 %



Рисунок 3. Схема лечения ЦМВ инфекции у детей после пересадки почки

Таблица 10

Дозы ганцикловира в зависимости от степени снижения скорости клубочковой фильтрации графта

СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Стартовая терапия		Поддерживающая терапия	
	Доза, мг/кг	Интервал между дозами, ч	Доза, мг/кг	Интервал между дозами, ч
>70	5,0	12	5,0	24
50–69	2,5	12	2,5	24
25–49	2,5	24	1,25	24
10–24	1,25	24	0,625	24
<10	1,25	3 раза в неделю ¹	0,625	3 раза в неделю ¹

¹ После сеансов гемодиализа.

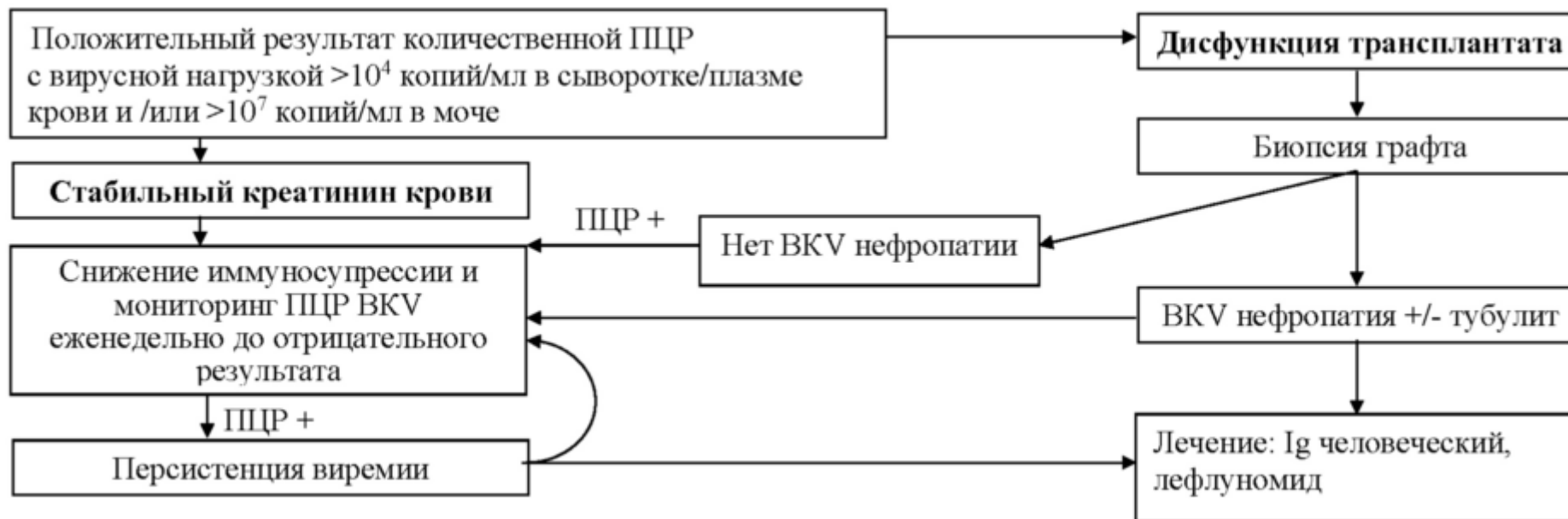


Рисунок 4. Схема лечения осложнений BKV инфекции у детей после трансплантации почки

Приложение 2
к клиническому протоколу
«Диагностика, лечение и тактика
ведения пациентов детского
возраста до, во время и после
трансплантации почки»

Таблица 1

Урологическое обследование и лечение детей с хронической болезнью почек при подготовке к трансплантации почки

Этапы	Перечень необходимых исследований и вмешательств
1	2
Показания к проведению урологического обследования	Урологический анамнез: нарушения мочеиспускания (недержание мочи, задержка мочи, затрудненное, редкое или учащенное мочеиспускание); рецидивирующая инфекция мочевых путей; изменения со стороны почек и мочевого пузыря на УЗИ (дилатация полостной системы почек и мочеточника, утолщение стенок мочевого пузыря, остаточная моча).
Урологическое обследование	Жалобы и анамнез; физикальное обследование;

	дневник мочеиспусканий; УЗИ почек и мочевого пузыря с определением объема остаточной мочи; микционная цистоуретрография; комплексное уродинамическое обследование: урофлоуметрия, электромиография, цистометрия, профилометрия уретры, исследование давление-поток; компьютерная томография и ядерно-магнитный резонанс органов мочеполовой системы (показания определяет врач-уролог).
Консервативная терапия дисфункции нижних мочевых путей	Выявленные при урологическом обследовании нарушения уродинамики нижних мочевых путей требуют коррекции на этапе подготовки пациента к трансплантации почки и включают: лечение гиперактивности и гипертонуса детрузора. Постоянный прием М-холиноблокаторов: оксибутинин* внутрь 2,5–5 мг 2 раза в сутки или тропия хлорид** внутрь 10–20 мг 2–3 раза в сутки. При неэффективности М-холиноблокаторов – введение ботулинического токсина типа А*** цистоскопически специальной иглой в детрузор 10–20 ЕД/кг; лечение дисфункционального мочеиспускания. При дисфункции внутреннего сфинктера – постоянный прием α-адреноблокаторов: доксазозин*** внутрь 0,5–2 мг 1 раз в сутки или тамсулозин*** внутрь 0,1–0,4 мг 1 раз в сутки. При дисфункции наружного сфинктера – тренировка мышц тазового дна методом биологической обратной связи. При неэффективности α-адреноблокаторов и биологической обратной связи – введение ботулинического токсина типа А*** в наружный сфинктер уретры 10–20 ЕД/кг; нарушение опорожнения мочевого пузыря при неэффективности консервативной терапии – чистая периодическая катетеризация мочевого пузыря.
Показания и вид хирургического вмешательства при дисфункции нижних мочевых путей	Неэффективность консервативного лечения – мочевой пузырь малой емкости с высоким внутрипузырным давлением. Цель операции – увеличение функциональной емкости пузыря, перевод ригидного гипертоничного пузыря в неактивный резервуар с последующей чистой интермиттирующей катетеризацией. Операция – аугментация мочевого пузыря сегментом кишки (энтероцистоаугментация) или расширенным мочеточником (уретероцистоаугментация). Невозможность трансуретральной катетеризации. Может быть обусловлена следующими причинами: психологическими, функциональными (деформация тела, нарушение функции конечностей, вынужденная поза), анатомическими (непроходимость уретры), болезненной катетеризацией. Цель операции – создание канала для катетеризации. Операция – континентная цистокутанеостомия с использованием аппендикса (операция Митрофанова) или с использованием подвздошной кишки (операция Монти).
Показания к нефрэктомии нативных почек	Нефрэктомия нативных почек может быть выполнена до, во время или после трансплантации почки. Вопрос о времени проведения нефрэктомии решается индивидуально в зависимости от клинического течения. Показания к нефрэктомии нативных почек: тяжелая артериальная гипертензия; протеинурия нефротического уровня; рецидивирующая инфекция мочевых путей на фоне пузырно-мочеточникового рефлюкса, мегауретера или мочекаменной болезни; рецидивирующие кровотечения при поликистозе почек; профилактика компартмент-синдрома при антропометрической несовместимости трансплантата и реципиента; при больших размерах почек, затрудняющих трансплантацию (гидронефроз, поликистоз); синдром Denys–Drash или другая нефрологическая патология с установленной патологической мутацией в гене WT1 (риск развития опухоли Вильмса).

* Противопоказаны у лиц младше 5 лет в связи с неустановленной эффективностью и безопасностью, но с учетом международного клинического опыта применения могут назначаться после получения информированного согласия законных представителей ребенка. При отсутствии законных представителей ребенка такое решение может быть принято консилиумом врачей.

** Противопоказаны у лиц младше 12 лет в связи с неустановленной эффективностью и безопасностью, но с учетом международного клинического опыта применения могут назначаться после получения информированного согласия законных представителей ребенка. При отсутствии законных представителей ребенка такое решение может быть принято консилиумом врачей.

*** Противопоказаны у лиц младше 18 лет в связи с неустановленной эффективностью и безопасностью, но с учетом международного клинического опыта применения могут назначаться после получения информированного согласия законных представителей ребенка. При отсутствии законных представителей ребенка такое решение может быть принято консилиумом врачей.

Хирургические аспекты трансплантации почки детям

1. При трансплантации почки детям рекомендуется использовать самоудерживающийся раневой ретрактор.
2. Выбор хирургического доступа:
 - 2.1. использование интраперитонеальной позиции трансплантата позволяет имплантировать почку крупного взрослого антропометрически несопоставимого донора;
 - 2.2. интраперитонеальный доступ предпочтителен при необходимости выполнения билатеральной нефрэктомии симультанно с трансплантацией;
 - 2.3. для выполнения третьей и каждой последующей ретрансплантации почки также предпочтительно применять внутрибрюшинный доступ;
 - 2.4. экстраперитонеальный доступ применяется в том случае, если размер брюшной полости и подвздошной ямки имеют достаточный объем для размещения трансплантата почки, как правило, у детей с массой тела более 30 кг.
3. Особенности интраперитонеального доступа для трансплантации почки детям:
 - 3.1. при интраперитонеальном доступе применяется срединная лапаротомия. У пациентов с имплантированным перитонельным катетером производится его удаление;
 - 3.2. анастомоз почечных сосудов выполняется с нижней полой веной и аортой или с общими подвздошными сосудами.
4. Особенности экстраперитонеального доступа для трансплантации почки детям:
 - 4.1. при экстраперитонеальной трансплантации почки применяется доступ в подвздошной области. Разрез кожи выполняется в подвздошной области в виде «клюшки» в продольном направлении. Забрюшинное пространство открывается параректальным доступом;
 - 4.2. анастомоз почечных сосудов выполняется с общими или наружными подвздошными сосудами или аортой и нижней полой веной.
5. Для первичного уретеронеоцистоанастомоза применяются экстравезикальные методики Лич-Грегуара или Барри. При рубцовом изменении стенки мочевого пузыря после предшествующих операций возможно выполнение реимплантации мочеточника с широким вскрытием мочевого пузыря. При интраперитонеальном расположении аллогraftа почки рекомендуется устанавливать внутренний мочеточниковый стент размером 4–6 СН, длиной 10–14 см.
6. В брюшной полости (или забрюшинном пространстве) оставляется дренажная трубка. Дренаж удаляется, если количество отделяемого составляет менее 50 мл в сутки (при экстраперитонеальной методике) или менее 100 мл при (интраперитонеальной трансплантации).
7. Мочевой пузырь дренируется катетером Фолея соответствующего диаметра в течение 5–7 суток после операции.
8. В случае трансплантации почки пациенту с аппендикоцистокутанеостомой и аугментированным мочевым пузырем предпочтительно дренировать его с использованием катетера Нелатона с временной фиксацией к коже живота с целью профилактики закупорки катетера отделяемым.
9. При трансплантации почки реципиенту с тотальной кишечной пластикой мочевого пузыря рекомендовано имплантировать аллогraft с реверсивным расположением полюсов трансплантата почки с целью имплантации мочеточника трансплантата в верхушку илео(сигмо)необлазера.
10. Мочеточниковый внутренний стент удаляется через 4 недели после трансплантации.

Перечень лекарственных средств, применяемых при гипертензивном кризе у детей

Лекарственное средство		Форма выпуска	Режим дозирования
1	2	3	
Нифедипин*	Раствор для инфузий 0,1 мг/мл, флаконы по 50 мл	внутривенное титрование: 0,63–1,25 мг/час (6,3–12,5 мл/час); максимальная доза не должна превышать 150–300 мл в сутки (15–30 мг/сут); непрерывное титрование допускается до 3 суток	
	таблетки, 1 таб. = 10 мг	перорально (сублингвально или внутрь): по 0,1–0,25 мг/кг 2–4 раза в день (максимум 3 мг/кг/сут до 90 мг/сут)	

Эналаприл*	Раствор для инъекций 1,25 мг/мл, ампулы по 1 мл	внутривенно: разовая доза 0,05–0,1 мг/кг на введение, максимальная доза 1,25 мг/доза, Примечание: с осторожностью при почечной недостаточности
Клонидин	таблетки, 1 таб. = 0,000 075 г (0,075 мг) или 0,000 15 г (0,15 мг)	внутрь: 0,5–1 мкг/кг до максимальной суммарной дозы 25 мкг/кг/сут (1,2 мг/сутки)
	ампулы, 1 мл 0,01 % = 100 мкг	внутривенно, не менее чем за 15 минут: разовая доза 2–6 мкг/кг на введение (максимум 300 мкг/доза)

* Противопоказаны у лиц младше 18 лет в связи с неустановленной эффективностью и безопасностью, но с учетом международного клинического опыта применения, могут назначаться после получения информированного согласия законных представителей ребенка. При отсутствии законных представителей ребенка такое решение может быть принято консилиумом врачей-специалистов с обоснованием польза-риск.

Таблица 4

Перечень лекарственных средств плановой антигипертензивной терапии у детей

Класс		Международное непатентованное название	Форма выпуска; начальная доза	Кратность приема раз/сутки	Максимальная доза**
1	2	3	4	5	
Антагонисты альдостерона	Спиронолактон	Табл. 25, 50 и 100 мг; 1 мг/кг/сут	1–2	3,3 мг/кг/сут до 100 мг/сут	
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	Кандесартан*	Табл. 8 и 16 мг; 1–6 лет: 0,2 мг/кг/сут; 6–17 лет: <50 кг 4–8 мг; >50 кг: 8–16 мг	1	1–6 лет: 0,4 мг/кг/сут; 6–17 лет: <50 кг 16 мг >50 кг: 32 мг	
	Лозартан*	Таб. 25, 50 и 100 мг; 0,75 мг/кг/сут (до 50 мг/сут)	1	1,4 мг/кг/сут (максимум 100 мг/сут)	
	Валсартан*	Табл. 80, 160 мг; <6 лет: 5–10 мг/сут; 6–17 лет: 1,3 мг/кг/сут (до 40 мг/сут)	1	<6 лет: 80 мг/сут; 6–17 лет: 2,7 мг/кг/сут (максимум 160 мг/сут)	
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента***	Каптоприл*	Табл. 25 и 50 мг; 0,3–0,5 мг/кг/доза	2–3	6 мг/кг/сут (максимум 450 мг/сут)	
	Эналаприл*	Табл. 2,5, 5, 10 и 20 мг; 0,08 мг/кг/сут	1–2	0,6 мг/кг/сут (максимум 40 мг/сут)	
	Лизиноприл*	Табл. 2,5, 5, 10 и 20 мг; 0,07 мг/кг/сут (до 5 мг/сут)	1	0,6 мг/кг/сут (максимум 40 мг/сут)	

Альфа-, бета-адреноблокаторы	Фозиноприл*	Табл. 10 и 20 мг; 0,1 мг/кг/сут (до 10 мг/сут)	1	0,6 мг/кг/сут (максимум 40 мг/сут)
	Карведилол*	Табл. 6,25, 12,5 и 25 мг; 0,1 мг/кг/доза (до 6,25 мг/сут)	2	0,5 мг/кг/сут (максимум 25 мг/сут)
Бета-адреноблокаторы	Атенолол*	Табл. 50, 100 мг; 0,5–1 мг/кг/сут	1	2 мг/кг/сут (максимум 100 мг/сут)
	Бисопролол*	Табл. 2,5, 5 и 10 мг; 2,5 мг/сут	1	10 мг/сут
	Метопролол*	Табл. 25, 50 и 100 мг; 1–2 мг/кг/сут	2	6 мг/кг/сут (максимум 200 мг/сут)
	Пропранолол*	Табл. 10 и 40 мг; 1 мг/кг/сут	2–4	4 мг/кг/сут (максимум 320 мг/сут)
Альфа-адреноблокаторы	Доксазозин*	Табл. 1 и 2 мг; 0,5–1 мг/сут	1–2	4 мг/сут
Блокаторы кальциевых каналов	Амлодипин*	Табл. 5 и 10 мг; 0,06 мг/кг/сут	1	0,3 мг/кг/сут (максимум 10 мг/сут)
	Нифедипин (медленного высвобождения)*	Табл. 20, 30, 40 и 60 мг; 0,25–0,5 мг/кг/сут	1–2	3 мг/кг/сут (максимум 120 мг/сут)
Центральные альфа-агонисты	Клонидин	Табл. 0,075 мг и 0,15 мг 5–20 мкг/кг/сут	1–2	25 мкг/кг/сут (максимум 0,8 мг/сут)
Диуретики	Фуросемид	Табл. 40 мг 0,5–2 мг/кг/доза	1–2	6 мг/кг/сут
	Гидрохлортиазид	Табл. 25 и 100 мг; 0,5–1 мг/кг/сут	1	3 мг/кг/сут (максимум 50 мг/сут)

* Противопоказаны у лиц младше 18 лет в связи с неустановленной эффективностью и безопасностью, но с учетом международного клинического опыта применения могут назначаться после получения информированного согласия законных представителей ребенка. При отсутствии законных представителей ребенка такое решение может быть принято консилиумом врачей-специалистов с обоснованием польза-риск.

** Не превышать максимально разрешенные дозы для взрослых пациентов.

*** С осторожностью применять у детей с СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² по причине развития гиперкалиемии (требуется тщательный мониторинг калия крови).

Таблица 5

Протокол назначения циклоспорина и эверолимуса у детей после трансплантации почки

Препарат	Протокол назначения
1	2

Циклоспорин	Назначение циклоспорина показано при наличии противопоказаний к применению такролимуса (например: если у родственников первой линии реципиента сахарный диабет I типа и другое); Протокол лечения после Тх: День 0: 500 мг/м²/день внутрь в 2 приема, начало терапии через 6 часов после операции, День 1: 300 мг/м²/день внутрь в 2 приема. Коррекция дозы после определения C₀ (через 12 часов после последнего приема) и C₂ (через 2 часа после приема внутрь). Целевые значения C₀: 0–3 месяц: 120–200 нг/мл, с 4 месяца: 80–160 нг/мл. Целевые значения C₂: 0–4 недели: 800–1400 нг/мл, 4 нед. – 6 мес.: 800–1200 нг/мл, 7–12 мес.: 600–1000 нг/мл, после 12 мес.: 400–800 нг/мл. Ежедневный контроль C₀ и 2 раза в неделю C₂ в течение 1-й недели после Тх. У реципиентов родственной трансплантации почки: Циклоспорин назначается внутрь в дозе 300 мг/м²/день на 2 приема за 5 дней до операции, с контролем уровня в крови в день операции: целевое значение 120–200 нг/мл.
Эверолимус	mTOR-ингибитор, инактивирующий Т лимфоциты, обычно применяется в комбинации с малыми дозами ингибиторов кальциневрина (такролимус, циклоспорин). Период полураспада достигает 28 часов, поэтому стабилизация уровней в крови достигается в среднем через 4 дня после начала приема. Нельзя принимать вместе с грейпфрутом и черной смородиной и продуктами из них (соками и другое). Показания к назначению: непереносимость микофеноловой кислоты у пациентов среднего и высокого иммунологического риска, токсичность ингибиторов кальциневрина (такролимуса, циклоспорина), посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания / опухоли, непереносимость первичной иммуносупрессии. Относительные противопоказания: тяжелая протеинурия, гиперлипидемия, до операции и в раннем послеоперационном периоде из-за замедления заживления ран, существенное снижение почечной функции (СКФ менее 35 мл/мин/1,73 м²). Противопоказания: планирование беременности: следует отменить за 12 недель до планируемого зачатия. Дозирование: в комбинации с циклоспорином (необходимы низкие дозы эверолимуса, т.к. имеется синергизм при их совместном применении): дети 15–17 лет: по 0,8 мг/м² (0,05 мг/кг) внутрь 2 раза в день, дети 0–14 лет: по 0,75 мг/м² внутрь 2 раза в день; в комбинации с такролимусом: независимо от возраста: по 2 мг/м² внутрь 2 раза в день. Снижение дозы на 50 % требуется при лейкопении <4,0 x 10⁹/л или нейтропении <1,6 x 10⁹/л, а при лейкопении <2,0 x 10⁹/л или нейтропении <1,3 x 10⁹/л – отмена. Целевые значения в крови: если в комбинации с такролимусом или циклоспорином: 3–8 нг/мл, без ингибиторов кальциневрина: 6–10 нг/мл. Дозы циклоспорина и его целевые уровни в крови в комбинации с эверолимусом: <u>Дозы:</u>

1–2 недели после Тх: 400 мг/м²/сут внутрь в 2 приема,
3-я неделя и далее: 200 мг/м²/сут внутрь в 2 приема.

Целевые уровни:

1–2 недели после Тх: 200–250 нг/мл,

3 нед. – 6 мес.: 75–100 нг/мл,

после 6 мес.: 50–75 нг/мл.

Дозы такролимуса и его целевые уровни в крови в комбинации с эверолимусом:

дети <40 кг: 0,3 мг/кг/сут внутрь в 2 приема,

дети >40 кг: 0,2 мг/кг/сут внутрь в 2 приема.

После начала терапии эверолимусом доза такролимуса должна быть адаптирована согласно таблице ниже:

Такролимус нг/мл	с эверолимусом	без эверолимуса
0–3 нед. после Тх	5–8	10–12
4 нед. – 3 мес.	4–7	8–10
4–6 мес.	3–6	5–10
7–12 мес.	3–5	5–10
после 12 мес.	3–5	3–8

У пациентов с высоким иммунологическим риском следует придерживаться наивысших целевых значений. При низком и среднем иммунологическом риске в первые 6 мес. после Тх применяется правило: суммарный уровень такролимуса + эверолимуса в крови должен быть около 10 нг/мл.

Приложение 3
к клиническому протоколу
«Диагностика, лечение и тактика
ведения пациентов детского
возраста до, во время и после
трансплантации почки»

Форма

КОНТРОЛЬНАЯ КАРТА ЛИСТА ОЖИДАНИЯ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА №

Дата:

Ф.И.О. ребенка:	Рост:	Вес:
Дата рождения:		
Адрес проживания:		
Основной диагноз:		
Ф.И.О. родителей	Мать:	
	Отец:	
Контактные телефоны:		

ПЛАН обследования

Тест	Выполнен или нет	Дата проведения
Типирование по I и II классу ребенка		
Процент предсуществующих антител		
Коагулограмма		
Фактор Лейдена V		
Полиморфизм протромбина 20210		
Скрининг на тромбофилию		
УЗИ сердца ребенка		

Вирусологический скрининг	Дата	Результат	Дата	Результат
ЦМВ Ig G				
Вир. Эпштейн-Бара Ig G				
Гепатит В HBsAg				
HBcoreAg				
anti-HBsAg				
Гепатит С anti-HCV				
ВИЧ				
Сифилис				
Герпес 1 и 2 типа Ig G				
Ветряная оспа Ig G				
Краснуха Ig G				
Корь Ig G				
Токсоплазмоз Ig G				

	Группа крови	Резус-фактор
Пациент		

Типирование	А локус	В локус	Dr B1 локус
Пациент			

Процент предсуществующих антител: (дата последнего определения:)

Результаты тестов	Результат	Референсный диапазон	Дата
Протеин С			
Протеин S			

Антитромбин III			
Фактор Лейдена			
Полиморфизм протромбина			
Фракция выброса левого желудочка, %			

Вакцинация	Дата проведения	Вакцинация	Дата проведения
БЦЖ-М (3-5 день)		Гепатит В – 1 (1 день)	
КДС – 1 (2 мес.)		Гепатит В – 2 (2 мес.)	
КДС – 2 (3 мес.)		Гепатит В – 3 (3 мес.)	
КДС – 3 (4 мес.)		Гепатит В – 4 (4 мес.)	
КДС – 4 (18 мес.)		Реакция Манту (диаскинтест):	
Полиомиелит – 1 (2 мес.)		Результат:	
Полиомиелит – 2 (3 мес.)		Пневмококк – 1 (2 мес.)	
Полиомиелит – 3 (4 мес.)		Пневмококк – 1 (4 мес.)	
Полиомиелит – 4 (7 лет)		Пневмококк – 1 (12 мес.)	
АДС – 5 (6 лет)		КПК – 1 (1 год)	
АДС-М – 6 (16 лет)		КПК – 2 (6 лет)	
АД-М – 7 (11 лет)		Ветряная оспа	
ХИБ – 1 (2 мес.)		Менингококк (4-5-валентная)	
ХИБ – 2 (3 мес.)		Грипп	
ХИБ – 3 (4 мес.)			

Особые замечания по анестезиолого-реаниматологической тактике, дополнительным операциям до или во время трансплантации (нефрэктомия и др.), инфекционным, сердечно-сосудистым осложнениям и др.

Заключение: в лист ожидания – включить, продлить нахождение, перевести в экстренный лист ожидания, исключить из листа и др.

Подписи:

Руководитель (заместитель) Республиканского центра детской нефрологии и заместительной почечной терапии

Руководитель (заместитель) Республиканского центра детской урологии

Заместитель главного врача УЗ «2-я ГДКБ» по медицинской части

Заведующий отделением анестезиологии и реанимации УЗ «2-я ГДКБ»

Заведующий педиатрическим отделением № 1 для нефрологических больных УЗ «2-я ГДКБ»

Заведующий отделением диализа и экстракорпоральной детоксикации УЗ «2-я ГДКБ»

Врач кабинета заместительной почечной терапии консультативно-диагностического отделения УЗ «2-я ГДКБ»