**КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ МЕДИЦИНСКОГО ВМЕШАТЕЛСТВА**

**КОНСЕРВАТИВНОЕ ОРГАНОСОХРЯНЯЮЩЕЕ ЛЕЧЕНИЕ КРИЗА ОТТОРЖЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА ПОЧКИ**

1. **ВВОДНАЯ ЧАСТЬ:**
   1. **Код (ы) МКБ-10:**

|  |  |
| --- | --- |
| **МКБ-10** | |
| **Код** | **Название** |
| **Т 86.1** | **Отмирание и отторжение трансплантата почки** |

* 1. **Дата разработки/пересмотра: 2021 год**
  2. **Сокращения, используемые в протоколе**

K/DOQI – клинические практические рекомендации по хроническому заболеванию почек

АД – артериальное давление

АЛТ/АСТ – аланинтрансфераза/аспараттрансфераза

АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время

ВАР МС – врожденные аномалии развития мочевой системы

ВЭБ – вирус Эпштейн-Барра

ГГТП - гаммаглутамилтранспептидаза

ДВС- синдром диссеминированного свертывания

ДСА – донор-специфические антитела

иПТГ – интактный паратгормон

ИСП – иммуносупрессивные препараты

МК – микофеноловая кислота

ММФ – микофенолат мофетил

МНО - международное нормализованное отношение

ОАК – общий анализ крови

ОАМ – общий анализ мочи

БАК- биохимический анализ крови

ПВ – протромбиновое время

ПТГ – паратгормон

ПЦР – полимеразно-цепная реакция

Рентгенография ОГК – рентгенография органов грудной клетки

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СМАД – суточное мониторирование АД

СРБ – С–реактивный белок

ТХПН – терминальная хроническая почечная недостаточность

УЗДГ –ультразвуковая допплерография

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХБП – хроническая болезнь почек

ЦВД – центральное венозное давление

ЩФ – щелочная фосфатаза

ОЦК- объем циркулирующей крови

ОПН-острая почечная недостаточность

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭхоКГ – эхокардиография

АТП- аллотрансплантат почки

ОО- острое отторжение

СОО- сверхострое отторжение

АОО- антитело-опосредованное отторжение

ВК-полиома вирус

ИРС-ишемически-реперфузионный синдром

* 1. **Пользователи протокола:** врачи трансплантологи, нефрологи, анестезиологи-реаниматологи
  2. **Категория пациентов:** взрослые
  3. **Шкала уровня доказательности**

В данном протоколе используются следующие классы рекомендаций и уровни доказательств на ссылку:

**Уровень I** – Доказательства, полученные в ходе по крайней мере от одного должным образом разработанного случайного контролируемого исследования или мета-анализа

**Уровень II** – Доказательства, полученные в ходе по крайней мере от одного хорошо разработанного клинического испытания без надлежащей рандомизации, от аналитического когортного или исследования типа случай-контроль (предпочтительно из одного центра) или от полученных драматических результатов в неконтролируемых исследованиях.

**Уровень III** – Доказательства, полученные от мнений авторитетных исследователей на основе клинического опыта.

**Класс А** – Рекомендации, которые были одобрены по согласованию по крайней мере 75% процентов мультисекторной группы экспертов.

**Класс B** – Рекомендации, которые были несколько спорны и не встречали согласие.

**Класс C** – Рекомендации, которые вызвали реальные разногласия среди членов группы.

* 1. **Определение:**

**Криз отторжения трансплантата почки-** Отторжение аллотрансплантата - это воспаление со специфическими патологическими изменениями в аллотрансплантате, возникающее в результате распознавания иммунной системы реципиента чужеродного антигена в аллотрансплантате, с дисфункцией аллотрансплантата или без нее (ссылка).

* 1. **Классификация отторжений почечного аллотрансплантата:**

**Классификация по срокам развития:**

* **Сверхострое отторжение**- в первые часы после трансплантации

Этиология связана с наличием в крови реципиента предсуществующих цитотоксических антител. Прогнозирование этого вида отторжения основано на проведении перекрестной пробы лимфоцитов донора с сывороткой предполагаемого реципиента (реакция cross-match). Отторжение развивается с первой же минуты после включения почки в кровоток. Почка становиться дряблой, цианотичной, отсутствует 19 пульсация сосудов. Если трансплантат удаляют, при гистологическом исследовании выявляют распространённый тромбоз сосудов микроциркуляторных путей, некротические изменения каких-либо структур отсутствуют, отмечаются только дистрофические изменения извитых канальцев. В биоптатах, взятых в интервале от 1 до 3-х суток присоединяется диффузная инфильтрация интерстиция нейтрофильными лейкоцитами. Реже, при низком уровне предсуществующих антител, возможно отсроченное развитие сверхострого отторжения (наступает через 12-24 ч после операции) требуется проведение дифференциальной диагностики между ишемическими повреждением и сверхострым отторжением на основании исследования пункционных биоптатов. При обоих видах - отмечается некроз паренхимы почки, но при СОО присутствует распространенный тромбоз микроциркуляторных путей

* **Ускоренное (подострое) отторжение**- через 12-72 часа после трансплантации

Ускоренное отторжение развивается в первые несколько суток после включения почки в кровоток реципиента (наступает в сроки от 12 до 72 часов). В патогенезе этого вида отторжения принимают участие не только гуморальные факторы, но и клеточный иммунитет. Гистологически выявляется полнокровие и стазы крови в сосудах микроциркуляторного русла коркового вещества, инфильтрация лимфоцитами и повреждение паренхиматозных органов. Острое отторжение- после 72 часов после трансплантации;

* **Острое отторжение**

ОО по-прежнему остается одним из основных осложнений, обуславливающих снижение и даже прекращение функции АТП. При исследовании пункционных биоптатов аллотрансплантированной почки оценку наличия или отсутствия острого клеточного отторжения проводят по следующим полуколичественным параметрам:

а) оценка степени воспаления клубочков (гломерулит-g):

g0-нет гломерулита;

g1- гломерулит < 25% клубочков;

g2 – гломерулит 25%-75% клубочков;

g3- гломерулит всех или почти всех клубочков.

б) оценка стенки воспаления канальцев (тубулит-t):

t0-отсутствие лимфоцитов в стенке канальцев;

t1-1-4 лимфоцита в стенке поперечного среза канальца;

t2-5-10 лимфоцитов в стенке канальца;

t3-более 10 лимфоцитов в стенке поперечного среза канальца.

в) оценка степени воспаления стенки артерий (васкулиты-v):

v0-артериит отсутствует;

v1-эндартериит с воспалением 25% интимы по окружности хотя бы одной артерии;

v3- тяжелый панартериит с некрозом гладкомышечных клеток и/или фибриноидным некрозом.

г) оценка степени воспаления интерстиция (i):

i0 – отсутствие либо инфильтрация интерстиция лимфоцитами 20 50% кортикального слоя.

В настоящее время для оценки степени клеточного ОО используется классификация Banff . В зависимости от полуколичественных показателей диагностируют следующие виды отторжения:

- пограничные изменения – не относятся к острому отторжению, но являются

его предикторами g0, t1, v0, i1;

- острое отторжение интерстициального типа (типы 1а, 1b)

Тип 1a: g0-1, t2, v0, i2-3;

Тип 2b: g0-2, t3, v0, i2-3;

- острое отторжение сосудистого типа (типы 2а, 2b)

Тип 2a: g0-1, t0-1, v1, i2-3;

Тип 2b: g0-2, t0-2, v2, i2-3;

- тяжелое острое отторжение

Тип 3: g2-3, t2-3, v3, i2-3;

Разделение на типы острого клеточного отторжения имеет большое клиническое значение, так как от типа отторжения зависят лечение криза и коррекция базовой иммуносупрессивной терапии.

Гуморальные факторы при остром отторжении играют значительную роль. Острое антителоопосредованное (гуморальное) отторжение характеризуется острой стероидрезистентной дисфункцией трансплантата, положительной посттрансплантационной донорспецифической перекрестной пробой и наличием компонента комплимента C4d в перитубулярных капиллярах .

Наиболее точная дифференциальная диагностика патологии АТП может быть осуществлена только прижизненным патолого-анатомическим исследованием биопсийного материала (морфологическими методами исследования) с использованием дополнительных специальных методов (иммуногистохимического типирования (иммуногистохимическими), электронномикроскопическими. Морфологическую верификацию (морфологическую диагностику) патологии в аллотрансплантированной почке осуществляют путем исследования материала чрезкожной пункционной биопсии. Клинический диагноз отторжения почки не может быть правомочен без подтверждения результатами гистологического исследования биоптата трансплантированной почки [73]. Для стандартизации подходов к оценке степени отторжения АТП под эгидой Международного общества нефрологов (ISN) была разработана классификация, принятая в августе 1991 года в г. Канаде и получившая название по тому городу, в котором проходила работа комиссии – Banff. Впоследствии эта классификация неоднократно будет пересматриваться и дополняться.

* **Хроническое отторжение (Хроническая нефропатия трансплантата)**

Хроническое отторжение представляет собой антителоопосредованное отторжение. Продукция антител к антигенам эндотелиальных клеток сосудов трансплантата с последующим образованием на эндотелиоцитах комплексов антиген-антитело при участии комплимента приводит к повреждению эндотелия, повышению сосудистой проницаемости, плазматическому пропитыванию, пролиферации субэндотелиальной соединительной ткани, инфильтрации интимы мононуклеарными клетками. В результате просветы мелких артерий уменьшаются или могут полностью закрыться. Недостаточность кровотока ведет к повреждению паренхимы. Первые морфологические признаки хронического отторжения могут проявляться уже в сроки от 4-6 месяцев после операции. В стенке артерий определяется отложение иммуноглобулинов различных классов, но преимущественно IgM , в интиме – фиксация C4d компонента комплимента. По классификации Banff при хроническом отторжении выявляется атрофия канальцев, склероз интерстициальной ткани, продуктивный эндартериит. В интерстиции как в зонах склероза так вне этих участков, паравазально, отмечается различная степень очаговой инфильтрации мононуклеарными клетками, среди которых большое количество плазмобластов и плазматических клеток. В артериальных ветвях – пролиферация соединительной ткани в интиме с уменьшением сечения их просветов. Выявляется различная степень склеротического поражения клубочков. Нарушения кровообращения при хроническом отторжении ведет к развитию диффузного нефросклероза.

**Классификация по механизму развития отторжения почечного аллотрансплантата:**

* Антитело-опосредованное отторжение
* Клеточное отторжение

**2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

**2.1 Диагностические критерии отторжения почечного трансплантата**

**Анамнез:** Наличие у пациента трансплантированной почки.

**Физикальное обследование:**

* Болевой синдром в области трансплантированной почки (правая, левая подвздошная области, брюшная полость)
* Выбухание и уплотнение трансплантированной почки
* Гипертермия

**Жалобы:**

* Общая слабость
* Боли в области трансплантированной почки
* Тошнота
* Рвота
* Лихорадка
* Снижение или отсутствие аппетита
* Снижение диуреза
* Патологические примеси в мочи

**Общий анализ крови:**

• ренальная анемия (гипохромная)/снижение уровня гемоглобина:

ниже 125 г/л у женщин;

ниже 135 г/л у мужчин;

• снижение уровня лейкоцитов, тромбоцитов, эритроцитов;

• лейкоцитоз со сдвигом влево;

• нарушение свертывающей способности крови;

• повышение СОЭ;

• ацидоз (pH< 7,37);

• гиперкалиемия (калий > 7 ммоль/л);

• гипокалиемия – снижение калия ниже 3,0 ммоль/л;

**Биохимический анализ крови:**

• уремия–повышение уровня креатинина выше 97 мкмоль/л у женщин, 115 мкмоль/л у мужчин, или повышение в динамике по сравнению с исходным уровнем;

• повышение мочевины крови на 3-5 ммоль/л в сутки от исходного уровня;

• гиперкалиемия – повышение калия крови выше 7 ммоль/л;

• гипокалиемия – снижение калия крови ниже 3,5 ммоль/л;

• нарушение фосфорно-кальциевого обмена (гипокальцемия, гиперфосфатемия выше 1,76, повышенный уровень паратгормона выше 300), гипофосфатемия);

• гипопротеинемия – снижение общего белка крови ниже 60 г/л;

• гипоальбуминемия – менее 35 г/л;

• протеинурия – суточная потеря белка выше 1 г/сутки;

• гипостенурия – снижение удельного веса мочи ниже 1018;

• бактериурия, патологический мочевой осадок (лейкоцитурия, гематурия, цилиндрурия).

**Инструментальные исследования:**

**УЗИ почек**:

уменьшение размеров почек (за исключением диабетической нефропатии, почечного трансплантата и поликистозной болезни почек).

**УЗИ органов брюшной и плевральных полостей:**

диффузные изменения ткани печени и поджелудочной железы,, гепатоспленомегалия, асцит, наличие жидкости в полостях.

**УЗДГ сосудов почек**:

снижение/отсутствие линейных скоростей кровотока, повышение индексов сопротивления более 0,7.

**УЗИ трансплантата**:

увеличение объема трансплантата, расширение чашечно-лоханочной системы, расширение мочеточника, наличие выпота в околопочечном пространстве, лимфоцеле, патологических образований, полостей, свищей, камней, микролитов, свищей мочевых путей, расширение чашечно-лоханочной системы, отечность (гипоэхогенность) почечной ткани, симптом «выделяющихся пирамид». УЗДГ сосудов почечного трансплантата - снижение/отсутствие линейных скоростей кровотока, повышение индексов сопротивления более 0,7, наличие аваскулярной зоны более 0,3 см, снижение или отсутствие артериального кровотока в диастоле, появление реверсивного кровотока в диастоле (признак тяжелого отторжения).

**ЭКГ**:

признаки гипертрофии предсердий и/или желудочков сердца, гиперкалиемии, нарушений проводимости, миокардиодистрофия.

**Офтальмоскопия**:

гипертоническая, диабетическая ретинопатия, наличие стазов, полнокровия, петехий, кровоизлияний.

**ЭхоКГ**:

признаки сердечной недостаточности (ФВ<60%), снижение сократимости, диастолическая дисфункция, легочная гипертензия, пороки и регургитации клапанов.

**СМАД:**

повышение АД, изменение суточного ритма АД.

**Рентгенография легких**:

гидроторакс, застойная пневмония, признаки отека/предотека легких, долевая/прикорневая/субтотальная/тотальная пневмония, бронхит, наличие полостей, образования.

**Цистоскопия:** признаки цистита, камни мочевого пузыря.

**Обзорная урография:** нефроптоз, наличие камней, образований.

**Радиоизотопная ренография трансплантата:** снижение/отсутствие перфузии трансплантата.

**МРТ/КТ грудного, абдоминального сегментов, малого таза**:

увеличение лимфоузлов, полостей, патологических образований, нитей, мицелий грибов, выпот, лимфоцеле, свищи.

**Биопсия с гистологическим исследованием биоптата:** признаки клеточного или гуморального отторжения, тубулоинтерстициальный фиброз, признаки интоксикации ингибиторами кальцийнейрина, аутоиммунные комплексы, иммунофлуоресцентное свечение, вирусные включения, стазы, тромбозы, петехии, атрофия канальцев, тубулит, артериит, интерстициальное воспаление.

**Показания для консультации специалистов**

**Кардиолог**- для коррекции стойкой артериальной гипертензии (АГ),хронической сердечной недостаточности, нарушения ритма сердечной деятельности;

**Офтальмолог**- для диагностики ангиопатии,катаракты;

**Невропатолог**- для лечения уремической энцефалопатии;

**Анестезиолог**- при необходимости катетеризации центральной вены для проведения гемодиализа/подготовки к операции;

**Гепатолог**- для диагностики и лечения при наличии сопутствующего вирусного гепатита;

**Гастроэнтеролог**- для диагностики и лечения при наличии сопутствующей патологии ЖКТ;

**Эндокринолог**- для диагностики и коррекции лечения заболеваний эндокринной системы (сахарный диабет, первичный и вторичный гиперальдостеронизм, гиперпаратиреоидизм);

**Отоларинголог**- для диагностики и лечения возможной сопутствующей патологии ЛОР-органов;

**Гематолог**- для диагностики и лечения возможных гематологических заболеваний, а также при развитии лейкемоидной реакции, цитопении, развитии ДВС-синдрома;

**Психиатр-** для коррекции острых психических расстройств;

**Клинический фармаколог**- для коррекции инфекционных осложнений;

**2.Диагностический алгоритм**

**Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий**

**Основные (обязательные) диагностические обследования на амбулаторном уровне:**

* ОАК (определение гемоглобина, лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, гематокрита)
* ОАМ
* БАК (общий белок, альбумин, креатинин, мочевина,калий, натрий,глюкоза, АЛТ, АСТ, общий билирубин ,С-реактивный белок)
* коагулограмма (АЧТВ,ПВ,МНО,фибриноген)
* ЭКГ
* Рентгенография ОГК
* УЗИ трансплантата

**Дополнительные методы обследования на амбулаторном уровне:**

* ИФА на ВИЧ
* ИФА на сифилис
* ИФА на гепатит В,С
* ПЦР на гепатит В,С ( при положительном ИФА)

**Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:**

**Лабораторные методы исследования:**

* определение группы крови (для подтверждения);
* определение резус-фактора (для подтверждения);
* ОАК (в виду возможности инфекционных осложнений, сопутствующих заболеваний для выявления возможных изменений**)-** часто выявляется лейкоцитоз,повышение уровня СРБ,снижение гемоглобина);
* ОАМ (характерно появления белка в моче, гематурия, при присоединении инфекции-лейкоцитурия);
* биохимический анализ крови (для определения функции почечного трансплантата; степень повышения уровня креатинина,мочевины,калия и натрия)
* коагулограмма (для определения степени ренальной коагулопатии при дисфункции почечного трансплантата удлинение АЧТВ,ПВ,ПТИ,МНО)
* определение концентрации ингибиторов кальциневрина (такролимуса/циклоспорина) в крови для дифференциальной диагностики с токсическим действием иммуносупрессантов
* определение уровня лейкоцитарных антител (появление или увеличение процента лейкоцитарных антител I или II классов, характерно для гуморального отторжения.)
* определение ДСА (DSA) методом флуоресцентной цитометрии-определение класса донор-специфических антител,для определения исходного уровня и контроля лечения.

**Перечень дополнительных диагностических мероприятий на стационарном уровне:**

**Лабораторные методы исследования:**

* БАК (альбумин,ферритин,фолаты,ГГТП,ЩФ,калий,натрий,ионизированый кальций
* Определение КЩС крови
* Определение суточной протеинурии
* Определение ПТГ
* Микробиологическое исследование мочи с определением чувствительности к антибиотикам;
* Микробиологическое исследование мазка из зева,носа с определением чувствительности к антибиотикам;
* Определение вирусов гепатита В,С методом ИФА;
* Определение вирусов гепатита В,С методом ПЦР;
* Определение вирусов ЭБВ,ЦМВ методом ИФА;
* Определение вирусов ЭБВ,ЦМВ методом ПЦР;
* Определение BK-полиома вируса методом ПЦР в моче
* Проведение пробы Манту (по показаниям);

**Инструментальные методы исследования:**

* ЭКГ в 12 отведениях (оценка функции ССС)
* Эхо-КГ (оценка фракции выброса, нарушения сократительной функции миокарда, наличия легочной гипертензии, наличия выпота в перикарде при неадекватной функции почечного трансплантата как осложнение основного диагноза)
* УЗИ трансплантата (оценка ЧЛС трансплантата, толщины паренхимы. При отторжении толщина паренхимы истончается, теряется структура ЧЛС,отек паренхимы).
* УЗДГ трансплантата (оценка гемодинамики в трансплантированной почке,индекс резистентности на сегментарных ветвях почечной артерии повышается,а также определение скорости на анастомозе почечной артерии трансплантата).
* КТ грудного сегмента (исключение инфекционных осложнений, вирусной, бактериальной пневмонии, которая возможна при неадекватной иммуносупрессии).

**Дополнительные инструментальные методы исследования:**

* Фиброгастродуоденоскопия
* УЗИ органов брюшной полости
* КТ органов брюшной полости и трансплантата с контрастированием
* Цистоскопия
* Коронарография
* СМАД

**Гистологическая диагностика**- **Биопсия почечного трансплантата**

Биопсия почек является золотым стандартом, определяющим причину дисфункцию трансплантата. Протокольная биопсия производится в определенные промежутки после трансплантации почки (Таблица 1). Традиционно показания к биопсии почечного аллотрансплантата связаны с изменениями клинического состояние реципиента, либо с изменениями в лабораторных данных реципиента почки (в том числе повышение уровня креатинина в плазме крови).

**Техника биопсии трансплантата.**

Биопсия трансплантата выполняется обученным специалистом с участием опытного специалиста по лучевой диагностике, под контролем УЗИ или КТ. Область введения биопсийной иглы обезболивается с помощью местного анестетика. Применение томографии позволяет определить точную локализацию патологического образования и наиболее безопасный путь введения иглы. После обнаружения очага точка введения иглы отмечается с помощью маркера. С кожи тщательно удаляются волосы, проводится ее обеззараживание, накладывается стерильная хирургическая простыня. В месте введения биопсийной иглы проводится незначительный прокол кожи. Под визуализационным контролем врач вводит иглу через кожу, продвигает ее к подозрительному участку и забирает образец ткани. Полноценный анализ может потребовать нескольких образцов. После окончания процедуры иглы извлекается, проводится остановка кровотечения, и на рану накладывается давящая повязка, лед. Иногда требуется наложение швов. В течение нескольких часов после биопсии пациент находится под наблюдением медицинского персонала, соблюдает постельный режим. Для контроля возможных осложнений проводится визуальная оценка мочи на предмет макрогематурии и лабораторное исследование ОАМ, на следующий день – контрольное УЗИ трансплантата для исключения гематомы.

**Таблица 1. Рекомендованная схема протокольной биопсии**

|  |  |
| --- | --- |
| **Стандартная схема** | **Реципиенты почки** |
| После имплантации | Все реципиенты почек |
| 1 раз в неделю | Реципиенты с отсроченной функцией почек |
| Через 3 месяца после трансплантации | Реципиенты из группы высокого иммунологического риска |
| Во время диагностирования эпизода отторжения | Реципиенты почек с клиническим либо субклиническим отторжением |
| Через 6-12 месяцев после трансплантации | Реципиенты почек с клиникой токсического действия иммунсупрессантов |
| Через 6-12 месяцев после трансплантации | Реципиенты почек, в анамнезе у которых имелась отсроченная функция трансплантата |
| Через 6-12 месяцев после трансплантации | Реципиенты почек после трансплантации от посмертного либо пограничного донора |

**Морфологическая характеристика оценивается по Банфф системе (Banff system):**

**Категория 1-** Нормальная гистологическая картина либо неспецифические изменения;

**Категория 2-** Антитело-опосредованное отторжение (АОО), в зависимости от характера изменений различают острое АОО, хроническое АОО, острая фаза хронического отторжения;

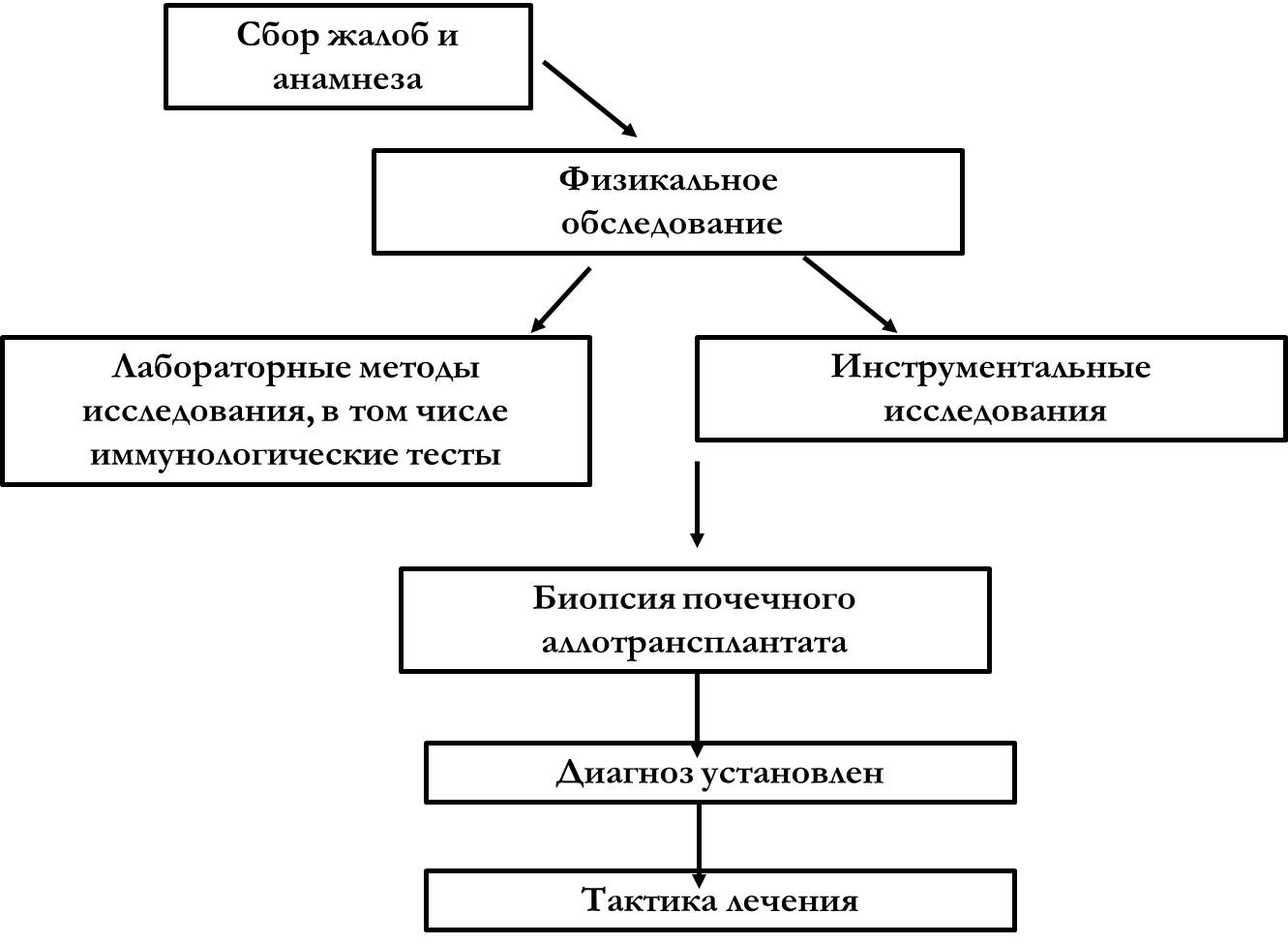
**Категория 3-** Пограничные изменения, характерные для клеточного отторжения (Т-опосредованное).

**Категория 4-** Т-клеточное отторжение, в зависимости от характера изменений различают острое Т-клеточное отторжение, хроническое Т-клеточное отторжение, острая фаза хронического Т-клеточного отторжения;

**Категория 5-** Интерстициальный фиброз и атрофия канальцев;

**Категория 6** –Другие изменения, не характерные для острого либо хронического отторжения

**2) Алгоритм диагностики**



**3. Дифференциальная диагностика**

1. **Ранние осложнения (менее 1 неделя)**
2. ИРС
3. Снижение ОЦК, приводящее к ОПН
4. Хирургические осложнения

* Затек мочи (несостоятельность мочеточниково-пузырного анастомоза)
* Гематома
* Лимфоцеле
* Некроз мочеточника,приводящее к обструкции мочеточника
* Воздушная эмболия
* Скопление кристаллов кальциевых оксалатов в почечном трансплантате

1. **Отсроченные осложнения (1 неделя-3 месяца) и Поздние осложнения (более 3-х месяцев):**
2. **Острый тубулярный некроз**
3. **Токсическое действие ингибиторов кальциневрина**
4. **Обструкция мочевыводящих путей**
5. **Инфекции**

* Бактериальный пиелонефрит
* Вирусные инфекции (ВК-полиомавирус,ЦМВ)

1. **Острый и хронический интерстициальный нефрит**
2. **Возврат инициальных заболеваний**

* ФСГС
* Мембранозная нефропатия
* Диабетическая нефропатия
* IgA –ассоциированная нефропатия
* C3-гломерулонефрит

1. **Вновь возникший (de-novo) гломерулонефрит**
2. **Тромботическая микроангиопатия**

* Пациенты, в анамнезе которых имеются тромбоцитопеническая пурпура,гемолитический синдром**,**антифосфолипидный синдром
* Токсическое действие ингибиторов кальциневрина

1. **Тромбоз почечной артерии трансплантата**
2. **Посттрансплантационные лимфо пролиферативные заболевания**

**3. Тактика лечения на амбулаторном уровне: нет**

***На амбулаторном уровне лечение не проводится. Криз отторжение показание для экстренной госпитализации.***

**4. Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации:**

**Тип госпитализации- экстренная**

**Цель госпитализации:** консервативное лечение острого и хронического отторжения почечного трансплантата.

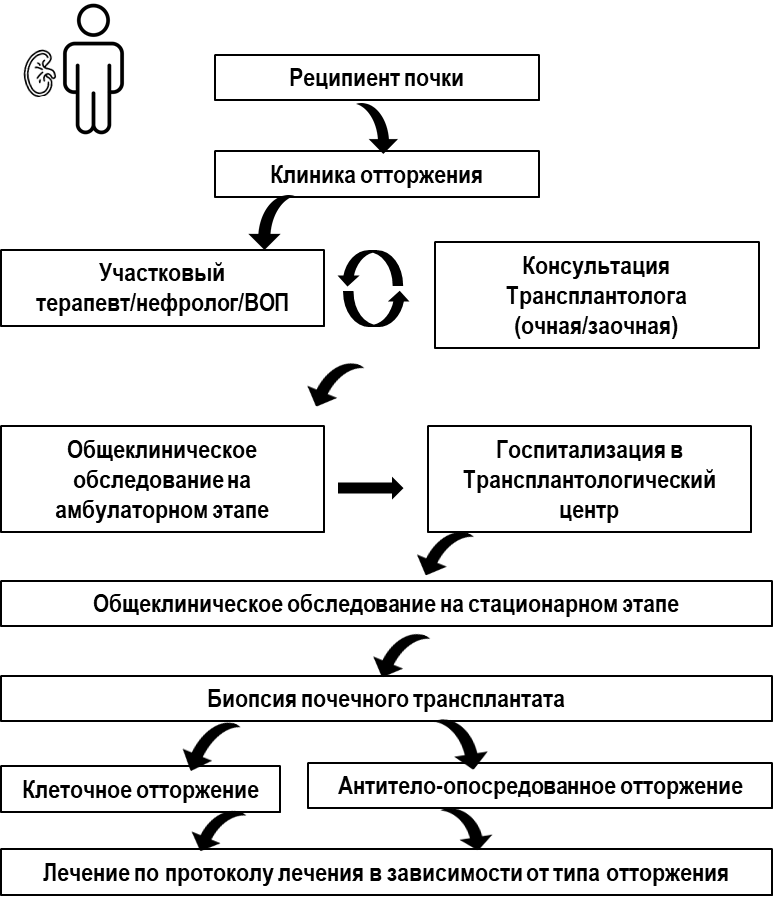
**Показания к плановой госпитализации**

* острое отторжение почечного трансплантата
* хроническое отторжение почечного трансплантата

**Противопоказания к плановой госпитализации**

* апостематоз почечного трансплантата
* гнойный пиелонефрит
* рак трансплантата
* септические состояния

1. **Тактика лечения на стационарном уровне:**
2. **Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента (схемы, алгоритмы)**

****

1. **Немедикаментозное лечение:**

**Режим**

Режим 2 – при средней степени тяжести состояния

Режим 1- при тяжелом состоянии

**Диета № 7**

**Принципы диетотерапии:**

* Калорийность суточного рациона на период лечения должна составлять 3000-3500 ккал/сут. Диетический рацион должен быть максимально сбалансирован по количеству белков, жиров, углеводов, витаминов, макро- и микроэлементов, жидкости.
* Общее количество углеводов в диете должно составлять 45-50%, с ограничением быстровсасываемых рафинированных сахаров и увеличением пищевых волокон. Преимущество должно отдаваться продуктам растительного происхождения (крупы, овощи, фрукты).
* Предпочтение должно отдаваться белкам животного и растительного происхождения (нежирное мясо, птица, молочные продукты, бобовые и т.д.).
* Необходимо потреблять продукты питания, богатые витаминами и микроэлементами: фолиевой кислотой, витаминами группы В, С, L-карнитина и др.
* Необходимо обучать пациентов рассчитывать суточную энергетическую потребность с использованием таблиц .
* При несостоятельности самостоятельного питания и выраженного дефицита ИМТ принять во внимание питание через назогастральный зонд .

1. **Медикаментозное лечение**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **№ п/п** | **Название МНН** | **Доза,**  **разовая** | **кратность** | **Способ**  **введения** | **Продолжительность лечения** | **Примечание** | **УД** |
| **1** | Метилпреднизолон | 250мг | 1 раз в день | внутривенно | 5-7 дней | глюкокортикостероид | **IA** |
| **2** | Метилпреднизолон | 500 мг | 1 раз в день | внутривенно | 5-7 дней | глюкокортикостероид | **IA** |
| **3** | Метилпреднизолон | 1000 мг | 1 раз в день | внутривенно | 5-7 дней | глюкокортикостероид | **IA** |
| **4** | Метилпреднизолон | 4 мг | 1 раз в день | перорально | 5-7 дней | глюкокортикостероид | **IA** |
| **5** | Преднизолон | 25 мг | 1 раз в день | внутривенно | 5-7 дней | глюкокортикостероид | **IA** |
| **6** | Преднизолон | 30 мг | 1 раз в день | перорально | 5-7 дней | глюкокортикостероид | **IA** |
| **7** | Циклоспорин А | 100 мг | 2 раза в день | перорально | постоянно | Иммуносупрессивный препарат | **IA** |
| **8** | Циклоспорин А | 50 мг | 2 раза в день | перорально | постоянно | Иммуносупрессивный препарат | **IA** |
| **9** | Циклоспорин А | 25 мг | 2 раза в день | перорально | постоянно | Иммуносупрессивный препарат | **IA** |
| **10** | Такролимус | 0,5 мг | 2 раза в день | перорально | постоянно | Иммуносупрессивный препарат | **IA** |
| **11** | Такролимус | 1,0 мг | 2 раза в день | перорально | постоянно | Иммуносупрессивный препарат | **IA** |
| **12** | Такролимус | 5 мг | 2 раза в день | внутривенно | 1-2 дня | Иммуносупрессивный препарат | **IA** |
| **13** | Такролимус прологированного действия | 0,5 мг | 1 раз в день | перорально | постоянно | Иммуносупрессивный препарат | **IA** |
| **14** | Такролимус прологированного действия | 1 мг | 1 раз в день | перорально | постоянно | Иммуносупрессивный препарат | **IA** |
| **15** | Ритуксимаб | 500 мг | однократно | внутривенно | однократно | Иммуносупрессивный препарат (моноклональное антитело) | **IA** |
| **16** | Ритуксимаб | 100 мг | однократно | внутривенно | однократно | Иммуносупрессивный препарат (моноклональное антитело) | **IA** |
| **17** | IVIG (Иммуноглобулин человека нормальный) | 100 мг | 1 раз в день | внутривенно | 3-5 раз | Иммуносупрессивный препарат (иммуноглобулин G ) | **IA** |
| **18** | Бортезомиб |  | однократно | внутривенно | однократно | Противоопухолевое и иммуномодулирующее срелство | **IIA** |
| **19** | Эверолимус | 5 мг | 2 раза в день | перорально | постоянно | Иммуносупрессивный препарат (ингибитор пролиферативного роста) | **IA** |
| **20** | Эверолимус | 10 мг | 2 раза в день | перорально | постоянно | Иммуносупрессивный препарат (ингибитор пролиферативного роста) | **IA** |
| **21** | Эверолимус | 0,75 мг | 2 раза в день | перорально | постоянно | Иммуносупрессивный препарат (ингибитор пролиферативного роста) | **IA** |
| **22** | Трамадол | 100 мг | 1 раз в день | внутривенно | 3-5 дней | Опиоидный анальгетик | **IA** |
| **23** | Альфакальцидол | 0,25 мкг | 1 раз в день | перорально | 7-14 дней | Лекарственный препарат,влияющий на фосфорно-кальциевый обмен | **IA** |
| **24** | Севеламер | 800 мг | 1 раз в день | перорально | 7-14 дней | Лекарственный препарат,влияющий на фосфорно-кальциевый обмен | **IA** |
| **25** | Цинакальцет | 30 мг | 1 раз в день | перорально | 7-14 дней | Лекарственный препарат,влияющий на фосфорно-кальциевый обмен | **IA** |
| **26** | Цинакальцет | 60 мг | 1 раз в день | перорально | 7-14 дней | Лекарственный препарат,влияющий на фосфорно-кальциевый обмен | **IA** |
| **27** | Цинакальцет | 90 мг | 1 раз в день | перорально | 7-14 дней | Лекарственный препарат,влияющий на фосфорно-кальциевый обмен | **IA** |
| **28** | Кальция карбонат | 25 мг | 1 раз в день | перорально | 7-14 дней | Лекарственный препарат,влияющий на фосфорно-кальциевый обмен | **IA** |
| **29** | Препараты железа III | 100 мг | 1 раз в день | внутривенно | 1-3 дней | антианемический | **IA** |
| **30** | Препараты железа II | 100 мг | 1 раз в день | внутривенно | 1-3 дней | антианемический | **IA** |
| **31** | Эпоэтин бета | 2000 МЕ/0,3 мл | 1 раз в 3 дня | подкожно | 5-7 дней | антианемический | **IA** |
| **32** | Эпоэтин альфа | 2000 МЕ/0,3 мл | 1 раз в 3 дня | подкожно | 5-7 дней | антианемический | **IA** |
| **33** | Эпоэтин альфа | 1000 МЕ/0,3 мл | 1 раз в 3 дня | подкожно | 5-7 дней | антианемический | **IA** |
| **34** | Гепарин | 5000 МЕ/мл | 1 раз в день | подкожно | 7-10 дней | антикоагулянт | **IA** |
| **35** | Надропарин | 3800 МЕ/0,4 мл | 1 раз в день | подкожно | 7-10 дней | антикоагулянт | **IA** |
| **36** | Надропарин | 15200 МЕ/0,8 мл | 1 раз в день | подкожно | 7-10 дней | антикоагулянт | **IA** |
| **37** | Эноксапарин | 4000/0,4 мл | 1 раз в день | подкожно | 7-10 дней | антикоагулянт | **IA** |
| **38** | Эноксапарин | 8000/0,4 мл | 1 раз в день | подкожно | 7-10 дней | антикоагулянт | **IA** |
| **39** | Варфарин | 5 мг | 1 раз в день | перорально | 7-10 дней | антикоагулянт | **IA** |
| **40** | Пентоксифиллин | 2%-5 мл | 1 раз в день | внутривенно | 3-5 дней | антиагрегант | **IA** |
| **41** | Клопидрогель | 75 мг | 1 раз в день | перорально | 5-7 дней | антиагрегант | **IA** |
| **42** | Клопидрогель | 300 мг | 1 раз в день | перорально | 5-7 дней | антиагрегант | **IA** |
| **43** | Аминокапроновая кислота | 5%-100 мл | 1 раз в день | внутривенно | 3-5 дней | Гемостатический препарат | **IA** |
| **44** | Апротинин | 10000 КИЕ/мл | 1 раз в день | внутривенно | 3-5 дней | Антифибринолитический препарат | **IA** |
| **45** | Этамзилат | 12,5%-5 мл | 1 раз в день | Внутримышечно/внутривенно | 1-3 дня | Гемостатический препарат | **IA** |
| **46** | Алпростадил | 20 мкг | 1 раз в день | внутривенно | 3-5 дней | Вазодилатируещее средство | **IA** |
| **47** | Декстроза | 5%-200 мл | 1 раз в день | Внутривенно | 5-7 дней | Плазмозаменяющие средства | **IA** |
| **48** | Декстроза | 5%-400 мл | 1 раз в день | Внутривенно | 5-7 дней | Плазмозаменяющие средства | **IA** |
| **49** | Декстроза | 10%-200 мл | 1 раз в день | Внутривенно | 5-7 дней | Плазмозаменяющие средства | **IA** |
| **50** | Декстроза | 20%-100 мл | 1 раз в день | Внутривенно | 5-7 дней | Плазмозаменяющие средства | **IA** |
| **51** | Альбумин | 10%-200 мл | 1 раз в день | Внутривенно | 5-7 дней | Средство для парентерального питания | **IA** |
| **52** | Альбумин | 20%-100 мл | 1 раз в день | Внутривенно | 5-7 дней | Средство для парентерального питания | **IA** |
| **53** | Натрия хлорид | 0,9%-200 мл | 1-2 раза в день | Внутривенно | 5-7 дней | Растворы,применяемые для коррекции нарушений водно-электролитного и кислотно-основного баланса | **IA** |
| **54** | Кальция хлорид | 1%-200 мл | 1 раз в день | Внутривенно | 5-7 дней | Растворы,применяемые для коррекции нарушений водно-электролитного и кислотно-основного баланса | **IA** |
| **55** | Кальция хлорид | 10%-5 мл | 1 раз в день | внутривенно | 5-7 дней | Растворы,применяемые для коррекции нарушений водно-электролитного и кислотно-основного баланса | **IA** |
| **56** | Кальция глюконат | 10%-5 мл | 1 раз в день | внутривенно | 5-7 дней | Растворы,применяемые для коррекции нарушений водно-электролитного и кислотно-основного баланса | **IA** |
| **57** | Калия хлорид | 4%-10 мл | 1 раз в день | внутривенно | 3-5 дней | Растворы,применяемые для коррекции нарушений водно-электролитного и кислотно-основного баланса | **IA** |
| **58** | Калия хлорид | 7,5 %-100 мл | 1 раз в день | внутривенно | 3-5 дней | Растворы,применяемые для коррекции нарушений водно-электролитного и кислотно-основного баланса | **IA** |
| **59** | Магния хлорид | 25 %-5 мл | 1 раз в день | внутривенно | 3-5 дней | Растворы,применяемые для коррекции нарушений водно-электролитного и кислотно-основного баланса | **IA** |
| **60** | Натрия гидрокарбонат | 4%-200 мл | 1 раз в день | внутривенно | 3-5 дней | Растворы,применяемые для коррекции нарушений водно-электролитного и кислотно-основного баланса | **IA** |
| **61** | Комплекс аминокислот для парентерального питания | 10%-500 мл | 1 раз в день | внутривенно | 5-7 дней | Растворы,применяемые для коррекции нарушений водно-электролитного и кислотно-основного баланса | **IA** |
| **62** | Калия,магния аспаргинат | 250 мл | 1 раз в день | внутривенно | 5-7 дней | Растворы,применяемые для коррекции нарушений водно-электролитного и кислотно-основного баланса | **IA** |
| **63** | Калия,магния аспаргинат | 500 мл | 1 раз в день | внутривенно | 5-7 дней | Растворы,применяемые для коррекции нарушений водно-электролитного и кислотно-основного баланса | **IA** |
| **64** | В-лактамные антибиотки | Дозировка разнится от препарата | 2 -3 раза в день | Внутривенно/внутримышечно | 10-14 дней | Антибактериальные средства | **IA** |
| **65** | Карбопенемы | Дозировка разнится от препарата | 2 -3 раза в день | Внутривенно/внутримышечно | 10-14 дней | Антибактериальные средства | **IA** |
| **66** | Макролиды | Дозировка разнится от препарата | 2 -3 раза в день | Внутривенно/внутримышечно | 10-14 дней | Антибактериальные средства | **IA** |
| **67** | Аминогликозиды | Дозировка разнится от препарата | 2 -3 раза в день | Внутривенно/внутримышечно | 10-14 дней | Антибактериальные средства | **IA** |
| **68** | Тетрациклины | Дозировка разнится от препарата | 2 -3 раза в день | Внутривенно/внутримышечно | 10-14 дней | Антибактериальные средства | **IA** |
| **69** | Амфениколы | Дозировка разнится от препарата | 2 -3 раза в день | Внутривенно/внутримышечно | 10-14 дней | Антибактериальные средства | **IA** |
| **70** | Хинолоны | Дозировка разнится от препарата | 2 -3 раза в день | Внутривенно/внутримышечно | 10-14 дней | Антибактериальные средства | **IA** |
| **71** | Фторхинолоны | Дозировка разнится от препарата | 2 -3 раза в день | Внутривенно/внутримышечно | 10-14 дней | Антибактериальные средства | **IA** |
| **72** | Нитроимидазолы | Дозировка разнится от препарата | 2 -3 раза в день | Внутривенно/внутримышечно | 10-14 дней | Антибактериальные средства | **IA** |
| **73** | Сульфаниламиды и триметоприм | Дозировка разнится от препарата | 2 -3 раза в день | Внутривенно/внутримышечно | 10-14 дней | Антибактериальные средства | **IA** |
| **74** | Нитрофураны | Дозировка разнится от препарата | 2 -3 раза в день | Внутривенно/внутримышечно | 10-14 дней | Антибактериальные средства | **IA** |
| **75** | Комбинированные антибактериальные средства | Дозировка разнится от препарата | 2 -3 раза в день | Внутривенно/внутримышечно | 10-14 дней | Антибактериальные средства | **IA** |
| **76** | Изиниазид | Дозировка разнится от препарата | 2 -3 раза в день | Внутривенно/внутримышечно | 10-14 дней | Антибактериальные средства | **IA** |
| **77** | Амикацин | Дозировка разнится от препарата | 2 -3 раза в день | Внутривенно/внутримышечно | 10-14 дней | Антибактериальные средства | **IA** |
| **78** | Метронидазол | 250 мг | 2 -3 раза в день | Внутривенно/внутримышечно | 10-14 дней | Антибактериальные средства | **IA** |
| **79** | Нистатин | 250-500 000 ЕД | 1 раз в день | Внутривенно/внутримышечно/внутрь | До 3-х месяцев | Противогрибковые средства | **IA** |
| **80** | Флуконазол | 100 мг | 1 раз в день | Внутривенно/внутримышечно/внутрь | До 3-х месяцев | Противогрибковые средства | **IA** |
| **81** | Ацикловир | 200 мг | 1 раз в день |  | До 3-х месяцев | Противовирусные средства | **IA** |
| **82** | Ацикловир | 250 мг | 1 раз в день | внутривенно | До 3-х месяцев | Противовирусные средства | **IA** |
| **83** | Валганцикловир | 450 мг | 1 раз в день | перорально | До 3-х месяцев | Противовирусные средства | **IA** |
| **84** | Валацикловир | 500 мг | 1 раз в день | перорально | До 3-х месяцев | Противовирусные средства | **IA** |
| **85** | Ганцикловир | 546 мкг | 1 раз в день | перорально | До 3-х месяцев | Противовирусные средства | **IA** |
| **86** | Йод,раствор спиртовой | 5%-100 мл | 1 раз в день | Раствор для наружного применения | 7-14 дней | Антисептики | **IA** |
| **87** | Повидон йод |  | 1 раз в день | Раствор для наружного применения | 7-14 дней | Антисептики | **IA** |
| **88** | Изосорбида динитрат | 1 мг/мл | однократно | сублингвально | При подъемах АД | Сердечно-сосудистые лекарства (нитраты) | **IA** |
| **89** | Нитроглицерин | 0,5 мг | однократно | сублингвально | При подъемах АД | Сердечно-сосудистые лекарства (нитраты) | **IA** |
| **90** | Нифедипин | 0,1%-50 мл | Режим дозирования устанавливается индивидуально | сублингвально | Срок лечения устанавливается индивидуально | Антигипертензивные лекарственные средства (антагонисты кальциевых каналов) | **IA** |
| **91** | Нифедипин | 10 мг | Режим дозирования устанавливается индивидуально | перорально | Срок лечения устанавливается индивидуально | Антигипертензивные лекарственные средства (антагонисты кальциевых каналов) | **IA** |
| **92** | Амлодипин | 10 мг | Режим дозирования устанавливается индивидуально | перорально | Срок лечения устанавливается индивидуально | Антигипертензивные лекарственные средства (антагонисты кальциевых каналов) | **IA** |
| **93** | Дилтиазем | 90 мг | Режим дозирования устанавливается | перорально | Срок лечения устанавливается индивидуально | Антигипертензивные лекарственные средства (антагонисты кальциевых каналов) | **IA** |
| **94** | Лерканидипин | 10 мг | Режим дозирования устанавливается | перорально | Срок лечения устанавливается индивидуально | Антигипертензивные лекарственные средства (антагонисты кальциевых каналов) | **IA** |
| **95** | Верапамила гидрохлорид | 0,25%-2 мл | Режим дозирования устанавливается | внутривенно | Срок лечения устанавливается индивидуально | Антиаритмические лекарственные средства | **IA** |
| **196** | Лидокаина гидрохлорид | 2-10% | Режим дозирования устанавливается | Внутривенно,внутримышечно | Срок лечения устанавливается индивидуально | Антиаритмические лекарственные средства | **IA** |
| **97** | Амиодарон | 150 мг/3 мл | Режим дозирования устанавливается | Внутривенно | Срок лечения устанавливается индивидуально | Антиаритмические лекарственные средства | **IA** |
| **98** | Бисопролол | 10 мг | Режим дозирования устанавливается | перорально | Срок лечения устанавливается индивидуально | Бета-адреноблокаторы | **IA** |
| **99** | Метопролол | 1 мг/мл | Режим дозирования устанавливается | внутривенно | Срок лечения устанавливается индивидуально | Бета-адреноблокаторы | **IA** |
| **100** | Небиволол | 5 мг | Режим дозирования устанавливается | перорально | Срок лечения устанавливается индивидуально | Бета-адреноблокаторы | **IA** |
| **101** | Клонидин | 0,15 мг | Режим дозирования устанавливается | перорально | Срок лечения устанавливается индивидуально | Средства центрального действия | **IA** |
| **102** | Клонидин | 0,01%-2 мл | Режим дозирования устанавливается | внутривенно | Срок лечения устанавливается индивидуально | Средства центрального действия | **IA** |
| **103** | Урапидил | 5 мг/мл | Режим дозирования устанавливается | внутривенно | Срок лечения устанавливается индивидуально | Альфа-адреноблокатор | **IA** |
| **104** | Доксозазозин | 4 мг | Режим дозирования устанавливается | перорально | Срок лечения устанавливается индивидуально | Альфа-адреноблокатор | **IA** |
| **105** | Маннитол | 15%-200 мл | Режим дозирования устанавливается | внутривенно | Срок лечения устанавливается индивидуально | Диуретики | **IA** |
| **106** | Маннитол | 15%-400 мл | Режим дозирования устанавливается | внутривенно | Срок лечения устанавливается индивидуально | Диуретики | **IA** |
| **107** | Фуросемид | 1%-20мг | Режим дозирования устанавливается | внутривенно | Срок лечения устанавливается индивидуально | Диуретики | **IA** |
| **108** | Гидрохлортиазид | 100 мг | Режим дозирования устанавливается | перорально | Срок лечения устанавливается индивидуально | Диуретики | **IA** |
| **109** | Индапамид | 2,5 мг | Режим дозирования устанавливается | перорально | Срок лечения устанавливается индивидуально | Диуретики | **IA** |
| **110** | Допамин | 0,5% | Режим дозирования устанавливается | внутривенно | Срок лечения устанавливается индивидуально | Кардиотонические средства | **IA** |
| **111** | Фамотидин | 20 мг | 1 раз в день | внутривенно | 7-14 дней | Антацидные и другие проттивоязвенные лекарственные средства | **IA** |
| **112** | Омепразол | 20 мг | 1 раз в день | перорально | 7-14 дней | Антацидные и другие проттивоязвенные лекарственные средства | **IA** |
| **113** | Омепразол | 40 мг | 1 раз в день | внутривенно | 7-14 дней | Антацидные и другие проттивоязвенные лекарственные средства | **IA** |
| **114** | Пантопразол | 40 мг | 1 раз в день | перорально | 7-14 дней | Антацидные и другие проттивоязвенные лекарственные средства | **IA** |
| **115** | Пантопразол | 40 мг | 1 раз в день | внутривенно | 7-14 дней | Антацидные и другие проттивоязвенные лекарственные средства | **IA** |
| **116** | Эзомепразол | 20 мг | 1 раз в день | перорально | 7-14 дней | Антацидные и другие проттивоязвенные лекарственные средства | **IA** |
| **117** | Дротаверин | 40 мг/2 мл | 1 раз в день | Внутривенно,внутримышечно | 3-5 дней | Спазмолитические лекарственные средства | **IA** |
|  |  |  |  |  |  |  | **IA** |
| **118** | Платифиллин | 0,2% | 1 раз в день | внутривенно | 3-5 дней | Спазмолитические лекарственные средства | **IA** |
| **119** | Папаверина гидрохлорид | 2% | 1 раз в день | Внутривенно/внутримышечно | 3-5 дней | Спазмолитические лекарственные средства | **IA** |
| **120** | Лактулоза | 667мг/1 мл | 3 раза в день | Перорально | 7-10 дней | Слабительные | **IA** |
| **121** | Макрогол 4000 | 10 г | 1-2 раза в день | Перорально | 7-10 дней | Слабительные | **IA** |
| **122** | Бисакодил | 5 мг | 1 раз в день | Перорально | 7-10 дней | Слабительные | **IA** |
| **123** | Инсулин человеческий короткого действия | 100 Ед/мл-3,0 мл | 1-2 раза в день | Подкожно | 7-14 дней | Препараты инсулина | **IA** |
| **124** | Инсулин человеческий короткого действия | 100 Ед/мл-10,0 мл | 1-2 раза в день | Подкожно | 7-14 дней | Препараты инсулина | **IA** |
| **125** | Метоклопрамид | 0,5%/2 мл | 1-2 раза в день | Подкожно | 7-14 дней | Противорвотнон средство (стимулятор моторкики ЖКТ) | **IA** |

**Схема лечения острой дисфункции трансплантата (до получения результатов биопсии):**

***До получения результатов биопсии необходимо начать пульс-терапию глюкокортикостероидами(ГКС):***

**Схема пульс-терапии ГКС:**

* 500–1000 мг, однократно метилпреднизолона внутривенно капельно в течение 30–60 мин 3 дня подряд;
* 120–250 мг преднизолона перорально в течение 3–5 дней.

После пульс-терапии поддерживающая доза ГКС может быть сохранена на прежнем уровне после завершения пульс-терапии или их доза может быть повышена с последующим быстрым снижением. Также должна быть возобновлена профилактика ко-тримоксазолом на 3 -6 месяцев. На период пульсового введения ГКС необходимо временно отменить оральный ГКС.

Оценка эффективности пульс-терапии ГКС проводится на 2–3-и сутки лечения по динамике восстановления уровня креатинина. Если на 5 –е сутки после пульс-терапии уровень креатинина не вернулся к исходному уровню от начала эпизода острого отторжения, проводится повторная пункционная биопсия с морфологической оценкой. Необходимо контролировать концентрацию ингибиторов кальциневрина в пределах терапевтического диапазона с коррекцией дозы ИСП. После лечения доза ММФ не должна быть ниже 2г/сутки, МК – ниже 1440мг/сутки. При развитии эпизода острого отторжения на фоне адекватной концентрации циклоспорина можно рассмотреть конверсию на такролимус.

***После получения результатов биопсии проводится дифференцировка типа отторжения (гуморальное либо клеточное). Далее лечение в зависимости от типа отторжения.***

**Лечение гуморального отторжения**

**Тактика лечения острого гуморального отторжения зависит от уровня лейкоцитарных антител. При высоких показателях уровня лейкоцитарных антител реципиенты почек нуждаются в эфферентной терапии (плазмаферез) для элиминации циркулирующих антител.**

**Схема лечения гуморального отторжения:**

* Сеансы каскадного плазмафереза (3-5 сеанса)
* Человеческий иммуноглобулин (IVIG) (100-200 мг/кг) после последнего сеанса плазмафереза либо 2 г/кг при персистирующе высоких процентах лейкоцитарных антител
* Ритуксимаб375 мг/м2 в комбинации с человеческим иммуноглобулином после последнего сеанса плазмафереза
* Бортезомиб (1,3 мг/м2) в комбинации с человеческим иммуноглобулиином после последнего сеанса плазмафереза
* Спленэктомия (редко)
* Дозировка ингибиторов кальциневрина в терапевтическом диапазоне (таргетная концентрация для прографа 10-15 нг/мл; для циклоспорина-400-800 нг/мл) и препаратов микофеноловой кислоты

**Схема лечения клеточного отторжения**

* Метилпреднизолон (500-1000 мг) ежедневно 3-5 дней
* Антитимоцитарный глобулин (1-1,5 мг/кг) 7-10 дней (по уровню CD3)
* Увеличение дозировки ингибиторов кальциневрина и препаратов микофеноловой кислоты

**Лечение повторного и стероидрезистентного отторжения**

Метод выбора при терапии стероидрезистентного тяжелого клеточного отторжения — назначение антитимоцитарных антител. Повторный эпизод острого отторжения представляет собой, как правило, тяжелое стероидрезистентное острое клеточное отторжение, требующее назначения препаратов поликлональных антител. Приблизительно в 50% случаев обнаруживаются признаки острого гуморального отторжения. Развитие повторного отторжения сопровождается ухудшением отдаленного прогноза для выживаемости трансплантата.

Повторная пульс-терапия ГКС может быть эффективной в лечении острых отторжений, однако назначать более двух курсов пульс-терапии перед применением антител не следует. Многие протоколы предполагают лечение антителами при всех повторных отторжениях, кроме тех, которые протекают благоприятно или развиваются как минимум через несколько недель после первого эпизода.

Рекомендуется начинать лечение антителами сразу, если не получено немедленного ответа на пульс-терапию, другие протоколы предлагают ожидать в течение несколько дней. Если почечная функция быстро ухудшается, несмотря на пульс-терапию, следует немедленно начинать лечение антитимоцитарным иммуноглобулином.

Дозы, в которых антитимоцитарный глобулин применяется в лечении отторжения, могут быть выше по сравнению с индукционными, а длительность лечения должна составлять не менее 5–7 дней. В течение курса лечения необходим контроль гематологических показателей и профилактическое применение ганцикловира в течение 2–3 нед. Перевод с циклоспорина на такролимус или добавление микофенолатов у пациентов, которые раньше не получали их, также могут быть показаны после повторных эпизодов отторжения.

**Индикаторы эффективности лечения:**

• восстановление или улучшение функции трансплантата (снижение или нормализация уровня креатинина, увеличение диуреза);

• нормализация или улучшение показателей по данным клинических, лабораторных, инструментальных методов исследования (исчезновение боли в области трансплантата, уменьшение объема трансплантата по данным УЗИ, восстановление индекса RI по данным УЗДГ сосудов трансплантата, нормализация показателей ОАК, ОАМ, биохимических исследований, отрицательные результаты исследований ИФА крови IgM к цитомегаловирусу);

• возврат на амбулаторный программный гемодиализ или постоянный амбулаторный перитонеальный диализ после трансплантатэктомии.

**II. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА**

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

1) Сапарбай Джамиля Жумабековна – MD,PhD, врач-трансплантолог Центра гепатопанкреатобилиарной хирургии,онкогепатологии и трансплантации органов, ТОО «Национальный научный онкологический центр»;

2) Асыкбаев Мэлс Нурсеитович – MD, MSc, врач-трансплантолог, старший ординатор Центра гепатопанкреатобилиарной хирургии,онкогепатологии и трансплантации органов, ТОО «Национальный научный онкологический центр»;

3) Абдугафаров Саиткарим Абдугапирович – MD, врач-трансплантолог Центра гепатопанкреатобилиарной хирургии,онкогепатологии и трансплантации органов, ТОО «Национальный научный онкологический центр»;

4) Абишева Жанар Аттаровна – АО «Национальный научный центр онкологии и трансплантологии» главный специалист – нефролог.

7) Худайбергенова Махира Сейдуалиевна – АО «Национальный научный центр онкологии и трансплантологии» главный эксперт клинический фармаколог отделения экспертизы качества медицинских услуг.

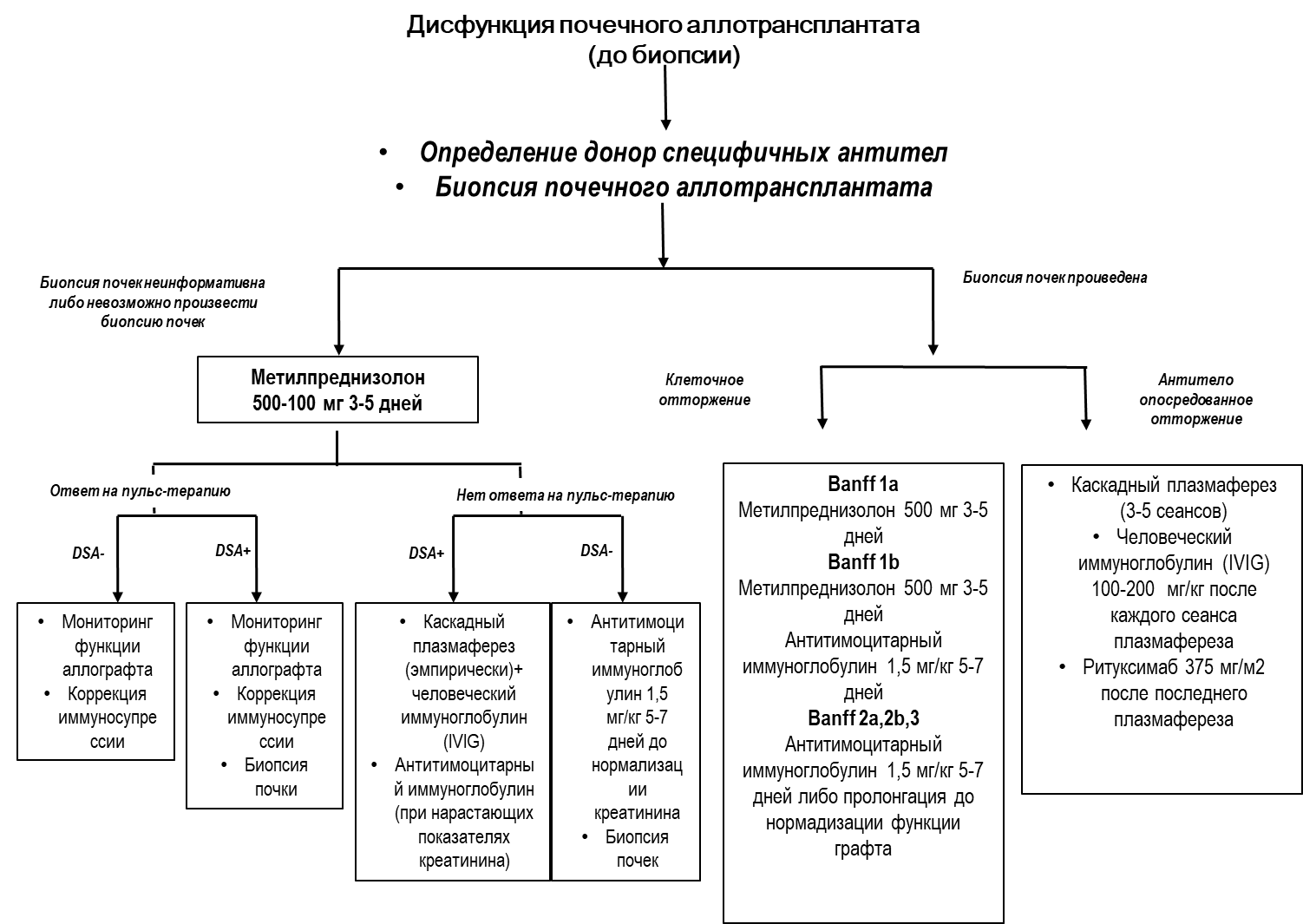
**17. Рецензент: Туребеков Думан Кажибаевич** – доктор медицинских наук АО «Медицинский Университет Астана» руководитель модуля нефрологии.

**18. Указание условий пересмотра протокола:** пересмотр протокола через 3 года и/или при появлении новых методов диагностики/ лечения с более высоким уровнем доказательности.

**18. Список использованной литературы:**

**Список использованной литературы:**

1. Starzl TE: Personal reflections in transplantation. Surg Clin North Am 58: 879-893.1978
2. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. Transplantation, 2020. 104, 4S: 1-103.
3. Campbell S, Pilmore H, Gracey D, et al. KHA-CARI guideline: recipient assessment for transplantation. Nephrology (Carlton). 2013; 18: 455–462.
4. Trofe-Clark J, Sawinski D. BK and Other Polyomaviruses in Kidney Transplantation.BK and Other Polyomaviruses in Kidney Transplantation.Semin Nephrol. 2016 Sep;36(5):372-385. doi: 10.1016/j.semnephrol.2016.05.014.
5. Ротова И.Д. Гистологическая и иммуногистохимическая диагностика цитомегаловирусной инфекции в пункционных биоптатах аллотрансплантированных почек / Автореферат диссертации … кандидата медицинских наук.- Москва.- 2007.- 23 с.
6. Hart A, Smith JM, Skeans MA, Gustaison SK, Stewart DE, Cherikh WS, Wainright JL, Kucheryavaya A, Woodbury M, Snyder JJ, Kaisiske BL.,Israni AK: OPTN/SRTR 2015 Annual data report: Kidney. Am J Transplant 17 [Suppl 1]:21-116,2017
7. Zand MS: Immunosuppression and immune monitoring after renal transplantation. Semin Dial 18: 511-519,2005.
8. Lefaucheur C, Loupy A, Vernerey D, Duong-Van-Huyen JP, Suberbielle C, Anglicheau D., Verine J.,Beauscart T.,Nochy D.,Bruneval P, Charron D, Delahousse M, Empana JP, Hill GS, Glotz D.,Legendre C.,Jouven X: Antiboody-mediated vascular rejection of kidney allografts: A population-based study. Lancet 381:313-319,2013.
9. Bouatou Y, Vigletti D., Pievani D, Louis K,
10. Иммуносупрессия при трансплантации солидных органов / Под ред. С.Готье. – М. – Тверь: ООО «ИздательствоТриада», 2011. – 382 с.
11. Мойсюк Я.Г., Столяревич Е.C., Томилина Н.А. Болезнь почечного трансплантата / Нефрология: национальное руководство // под ред. Н.А. Мухина. – М.:ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 588 с. (Серия «Национальные руководства»).
12. Kidney transplantation: principles and practice. 6th ed. / Ed. by Sir Peter J. Morris and Stuart J. Knechtle // Philadelphia: Elsevier Saunders, 2008.
13. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. Am J Transplant, 2009. 9 Suppl 3: p. S1-155.
14. T. Kable, A. Alcaraz, K. Budde, U. Humke, G. Karam, M., Lucan, G. Nicita, C. Susal Трансплантация почки: Клинические рекомендации Европейской Ассоциации Урологов, 2010 / Перевод с англ под ред. Д.В. Перлина. – М.: АБВ-Пресс, 2010.2010. – 100 с.
15. Данович Габриэль М. Трансплантация почки / Пер. с англ. под ред. Я. Г. Мойсюка. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 848 с.
16. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. N Engl J Med1999; 341: 1725–1730.
17. Szczech LA, Berlin JA, Aradhye S et al. Effect of anti-lymphocyte induction therapy on renal allograft survival: A meta-analysis. JAm Soc Nephrol 1997; 8: 1771–1777.
18. Thibaudin D, Alamartine E, de Filippis JP et al. Advantage of antithymocyte globulin induction in sensitized kidney recipients: A randomized prospective study comparing induction with and without antithymocyte globulin. Nephrol Dial Transplant 1998;13: 711–715.
19. Brennan DC, Daller JA, Lake KD et al. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. N Engl JMed 2006; 355: 1967–1977.
20. Ciancio G, Burke GW, Gaynor JJ et al. A randomized trial of three renal transplant induction antibodies: Early comparison of tacrolimus, mycophenolate mofetil, and steroid dosing, and newer immune-monitoring. Transplantation 2005; 80: 457–465.
21. Gore JL, Pham PT, Danovitch GM et al. Obesity and outcome following renal transplantation. Am J Transplant 2006; 6: 357–363.
22. Pallardo Mateu LM, Sancho Calabuig A, Capdevila Plaza L et al. Acute rejection and late renal transplant failure: Risk factors and prognosis. Nephrol Dial Transplant 2004 19(Suppl. 3): iii38–42.
23. Boom H, Mallat MJ, de Fijter JW et al. Delayed graft function influences renal function, but not survival. Kidney Int 2000; 58:859–866.
24. Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS et al. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: Meta-analysis and meta-regression of randomized trial data. BMJ 2005; 331: 810.
25. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. N Engl J Med 2007; 357: 2562–2575.
26. Rostaing L, Cantarovich D, Mourad G et al. Corticosteroid-free immunosuppression with tacrolimus, mycophenolate mofetil, and daclizumab induction in renal transplantation. Transplantation 2005; 79: 807–814.
27. Ekberg H, Grinyo J, Nashan B et al. Cyclosporine sparing with mycophenolate mofetil, daclizumab and corticosteroids in renal allograft recipients: The CAESAR Study. Am J Transplant 2007;7: 560–570
28. Knight SR, Russell NK, Barcena L et al. Mycophenolate mofetil decreases acute rejection and may improve graft survival in renal transplant recipients when compared with azathioprine: A systematic review. Transplantation 2009; 87: 785–794.
29. A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. Transplantation 1996; 61: 1029–1037.
30. Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA et al. Mycophenolate mofetil reduces late renal allograft loss independent of acute rejection. Transplantation 2000; 69: 2405–2409.
31. Opelz G, Dohler B. Influence of immunosuppressive regimens on graft survival and secondary outcomes after kidney transplantation.Transplantation 2009; 87: 795–802.
32. Kasiske BL, Chakkera HA, Louis TA et al. A meta-analysis of immunosuppression withdrawal trials in renal transplantation. JAm Soc Nephrol 2000; 11: 1910–1917.
33. Pascual J, Quereda C, Zamora J et al. Steroid withdrawal in renal transplant patients on triple therapy with a calcineurin inhibitor andmycophenolatemofetil: A meta-analysis of randomized, controlled trials. Transplantation 2004; 78: 1548–1556.
34. Kasiske BL, de Mattos A, FlechnerSMet al.Mammalian target of rapamycin inhibitor dyslipidemia in kidney transplant recipients.Am J Transplant 2008; 8: 1384–1392.
35. Langer RM, Kahan BD. Incidence, therapy, and consequences of lymphocele after sirolimus-cyclosporine-prednisone immunosuppression in renal transplant recipients. Transplantation 2002;74: 804–808.
36. Troppmann C, Pierce JL, GandhiMMet al. Higher surgicalwound complication rates with sirolimus immunosuppression after kidney transplantation: A matched-pair pilot study. Transplantation 2003; 76: 426–429.
37. Maes B, Hadaya K, de Moor B et al. Severe diarrhea in renal transplant patients: Results of the DIDACT study. Am J Transplant 2006; 6: 1466–1472.
38. Kyllonen LE, Salmela KT. Early cyclosporine C0 and C2 monitoring in de novo kidney transplant patients: A prospective randomized single-center pilot study. Transplantation 2006; 81: 1010–1015.
39. 85. Jorgensen K, Povlsen J, Madsen S et al. C2 (2-h) levels are not superior to trough levels as estimates of the area under the curve in tacrolimus-treated renal-transplant patients. NephrolDial Transplant 2002; 17: 1487–1490.
40. Knight SR, Morris PJ. Does the evidence support the use of mycophenolate mofetil therapeutic drug monitoring in clinical practice? A systematic review. Transplantation 2008; 85: 1675–1685.
41. Nashan B. Review of the proliferation inhibitor everolimus. ExpertOpin Investig Drugs 2002; 11: 1845–1857.
42. Solez K, Colvin RB, Racusen LC et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: Updates and future directions. Am JTransplant 2008; 8: 753–760.
43. Rush D, Nickerson P, Gough J et al. Beneficial effects of treatment of early subclinical rejection: A randomized study. J AmSoc Nephrol 1998; 9: 2129–2134.
44. Kurtkoti J, Sakhuja V, Sud K et al. The utility of 1- and 3-month protocol biopsies on renal allograft function: A randomized controlled study. Am J Transplant 2008; 8: 317 323.
45. Webster AC, Pankhurst T, Rinaldi F et al. Monoclonal and polyclonal antibody therapy for treating acute rejection in kidney transplant recipients: A systematic review of randomized trial data. Transplantation 2006; 81: 953–965.
46. Zarkhin V, Li L, Kambham N et al. A randomized, prospective trial of rituximab for acute rejection in pediatric renal transplantation. Am J Transplant 2008; 8: 2607–2617.
47. Solez K, Colvin RB, Racusen LC et al. Banff ‘05 Meeting Report: Differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy (‘CAN’). Am
48. J Transplant 2007;7: 518–526.
49. Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ et al. Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. N Engl JMed 2002; 347:103–109.
50. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL et al. The natural history of chronic allograft
51. nephropathy. N Engl J Med 2003; 349: 2326–2333.
52. 41. Nankivell BJ, Chapman JR. Chronic allograft nephropathy: Current concepts and future directions. Transplantation 2006; 81:643–654.
53. 42. Roodnat JI, Mulder PG, Rischen-Vos J et al. Proteinuria after renal transplantation affects not only graft survival but also patient survival. Transplantation 2001; 72: 438– 444.
54. 43. David-Neto E, Prado E, Beutel A et al. C4d-positive chronic rejection: A frequent entity with a poor outcome. Transplantation 2007; 84: 1391–1398.
55. 44. American Diabetes Association clinical practice recommendations 2001. Diabetes Care 2001; 24(Suppl 1): S1–133.
56. 45. Hogg RJ, Furth S, Lemley KV et al. National Kidney Foundation’s K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: Evaluation, classification, and stratification. Pediatrics 2003; 111: 1416–1421.
57. 46. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39 (2 Suppl 1): S1–266.
58. 47. Gaspari F, Perico N, Remuzzi G. Measurement of glomerular filtration rate. Kidney Int 1997; (Suppl 63): S151–154.
59. 48. Hollenbeck M. New diagnostic techniques in clinical nephrology. Colour coded duplex sonography for evaluation of renal transplants–tool or toy for the nephrologist? Nephrol Dial Transplant 1994; 9: 1822–1828.
60. 49. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL et al. Natural history, risk factors, and impact of subclinical rejection in kidney transplantation. Transplantation 2004; 78: 242–249.
61. 50. Fereira LC, Karras A, Martinez F et al. Complications of protocol renal biopsy. Transplantation 2004; 77: 1475–1476.

****