



**МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Клинические рекомендации

Нефротический синдром у детей

МКБ 10: **N04**

Год утверждения (частота пересмотра): **2016 (пересмотр каждые 3 года)**

ID:

URL:

Профессиональные ассоциации:

- **Союз педиатров России**

**Утверждены
Союзом педиатров России**

Согласованы
Научным советом Министерства
Здравоохранения Российской Федерации
— _____ 201_ г.

Оглавление

Ключевые слова	3
Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	4
1. Краткая информация	5
1.1 Определение.....	6
1.2 Этиология и патогенез	6
1.3 Эпидемиология	6
1.4 Кодирование по МКБ-10.....	6
1.5 Примеры диагнозов	7
1.6 Классификация	7
2. Диагностика	8
2.1 Жалобы и анамнез	8
2.3 Лабораторная диагностика	9
2.4 Иная диагностика	11
2.5 Дифференциальный диагноз	11
3. Лечение.....	12
3.1 Консервативное лечение.....	12
Лечение стероидчувствительного нефротического синдрома.....	13
Лечение стероидзависимого (СЗНС) и часто рецидивирующего нефротического синдрома (ЧРНС).....	13
Лечение стероидрезистентного нефротического синдрома (СРНС).....	16
Симптоматическая терапия	17
3.2 Хирургическое лечение	18
4. Реабилитация	18
5. Профилактика и диспансерное наблюдение.....	18
5.1 Профилактика	18
5.2 Показания к госпитализации	19
6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания/синдрома	19
6.1 Исходы и прогноз	19
Критерии оценки качества медицинской помощи	19
Список литературы.....	20
Приложение А1. Состав рабочей группы:	23
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	24
Приложение А3. Связанные документы	26
Приложение Б. Алгоритм ведения пациента с нефротическим синдромом.....	27
Приложение В. Информация для пациентов	28
Приложение Г. Расшифровка примечаний.	30

Ключевые слова

Дети;

Нефротический синдром.

Список сокращений

АД - Артериальное давление

анти-ДНК - Антитела к дезоксирибонуклеиновой кислоте

АНФ - Антинуклеарный фактор

БРА - Блокаторы рецепторов ангиотензина

АСЛ-О - Антистрептолизин-О

БМИ - Болезнь минимальных изменений

иАПФ - Ингибитор ангиотензин-превращающего фермента

КС - Кортикостероид

ММФ - Микофенолата мофетил

МПГН - Мембранопрролиферативный (мезангиокапиллярный) гломерулонефрит

НС - Нефротический синдром

СКВ - Системная красная волчанка

СКФ - Скорость клубочковой фильтрации

УЗИ - Ультразвуковое исследование

ФСГС - Фокально-сегментарный гломерулосклероз

ЦСА - Циклоспорин А

ЭКГ - Электрокардиография

Эхо-КГ - Эхокардиография

Термины и определения

В данных клинических рекомендациях новые и узконаправленные термины не используются.

1. Краткая информация

1.1 Определение

Нефротический синдром (НС) – клинико-лабораторный симптомокомплекс, характеризующийся протеинурией (>50 мг/кг/сут или > 40 мг/м²/час, т.е. 2,5 г/сут и более), гипоальбуминемией (<25 г/л), диспротеинемией, гиперлипидемией, отеками, в том числе полостными.[1,2,3,4,5].

1.2 Этиология и патогенез

Нефротический синдром может быть первичным (при изолированном поражении почек) и вторичным (в составе системных заболеваний, на фоне инфекций). Выделяют также нефротический синдром, связанный с генетической патологией. Основной механизм возникновения - увеличение проницаемости клубочкового фильтра для белка вследствие функционального или структурного повреждения. В результате потери белка с мочой развивается гипопроteinемия и гипоальбуминемия, ведущие к падению онкотического давления плазмы с развитием отеков. Нефротический синдром у большинства детей является идиопатическим.

Патогенез протеинурии при идиопатическом нефротическом синдроме с минимальными изменениями, наиболее часто встречающимся у детей, до конца не изучен. Наиболее признана гипотеза о повышении гломерулярной проницаемости для белков плазмы в результате воздействия циркулирующих факторов на капилляры гломерул и повреждение «щелевых» диафрагм между отростками подоцитов. Предполагается, что активированные Т-лимфоциты продуцируют лимфокины, которые влияют на проницаемость гломерул для белков плазмы и вызывают протеинурию. [1,2,3,4]

1.3 Эпидемиология

Ежегодная частота возникновения нефротического синдрома составляет 2-7 первичных случаев на 100 000 детского населения, распространённость у детей – 12-16 случаев на 100 000 детской популяции [2].

1.4 Кодирование по МКБ-10

Нефротический синдром (N04):

N04.0 - Нефротический синдром с незначительными гломерулярными нарушениями

N04.1 - Нефротический синдром при очаговых и сегментарных гломерулярных повреждениях

N04.2 - Нефротический синдром при диффузном мембранозном гломерулонефрите

N04.3 - Нефротический синдром при диффузном мезангиальном пролиферативном гломерулонефрите

N04.4 - Нефротический синдром при диффузном эндокапиллярном пролиферативном

гломерулонефрите

N04.5 - Нефротический синдром при диффузном мезангиокапиллярном

гломерулонефрите

N04.6 - Нефротический синдром при болезни плотного осадка

N04.7 - Нефротический синдром при диффузном серповидном гломерулонефрите

N04.8 - Нефротический синдром с другими изменениями

N04.9 - Нефротический синдром с неуточненным изменением

1.5 Примеры диагнозов

1. Идиопатический нефротический синдром, стероидрезистентный вариант, активная стадия. Хроническая болезнь почек I стадия. Морфологический диагноз: фокально-сегментарный гломерулосклероз.

2. Идиопатический нефротический синдром, стероидзависимый вариант, стадия клинико-лабораторной ремиссии. Хроническая болезнь почек I стадия. Морфологический диагноз: болезнь минимальных изменений.

3. Идиопатический нефротический синдром, стероидчувствительный вариант, часто рецидивирующее течение, стадия клинико-лабораторной ремиссии. Хроническая болезнь почек I стадия.

1.6 Классификация

НС подразделяют на *идиопатический (первичный)* и *вторичный*.

Идиопатический НС развивается при заболеваниях собственно клубочков почек.

Вторичный НС вызывается многочисленной группой различных заболеваний, которые обуславливают формирование специфической нефропатии (Наследственные заболевания (поликистоз почек, синдром Альпорта, спондилоэпифизарная дисплазия, болезнь Фабри, синдром Марфана и пр.); ревматические болезни (системная красная волчанка, системная склеродермия, дерматомиозит, ревматоидный артрит, ревматизм); системные васкулиты (геморрагический васкулит, узелковый полиартериит, гранулематоз Вегенера); гемолитико-уремический синдром; рефлюкс-нефропатия; амилоидоз почек; сахарный диабет; болезни крови (лимфогранулематоз, смешанная криоглобулинемия, миеломная болезнь, серповидно-клеточная анемия, талассемия); тромбозы вен и артерий почек, аорты или нижней полой вены; опухоли различной локализации; лекарственное поражение почек (препараты висмута, золота, противосудорожные препараты и др.); болезни вирусной этиологии (гепатит В и С, цитомегаловирусная инфекция, ВИЧ-инфекция); болезни бактериальной этиологии (септический эндокардит; пневмония, абсцессы, бронхоэктазы, остеомиелит; туберкулёз, сифилис).

В зависимости от ответа на стандартный курс терапии преднизолоном нефротический синдром принято делить на *стероидчувствительный* и *стероидрезистентный*.

Стероидчувствительный НС - как правило, это дети с болезнью минимальных изменений (БМИ); ремиссия достигается в течение 2-4 недель, еще у части пациентов - к 6-8 неделе и только у 4% - через 12 недель от начала лечения:

- *стероидчувствительный, нерецидивирующий* после однократного курса стероидной терапии с достижением полной длительной ремиссии;
- *стероидчувствительный, нечасто рецидивирующий* - после достижения ремиссии по окончании первого курса стероидной терапии рецидивы отмечаются реже, чем 2 раза в 6 месяцев;
- *стероидчувствительный, часто рецидивирующий* - после достижения ремиссии рецидивы - не реже 2 раз в 6 месяцев;
- *стероидчувствительный стероидзависимый* - рецидив развивается при снижении дозы преднизолона или не позднее, чем через 2 недели после отмены препарата;
- *позднечувствительный* - ремиссия развивается через 8-12 недель от начала стероидной терапии.

Стероидрезистентный НС - отсутствие ответа (ремиссии) на 8-недельный курс преднизолона [1,2,3,4]

2. Диагностика

2.1 Жалобы и анамнез

Жалобы на появление отеков и уменьшение количества мочи.

Первым клиническим симптомом, заметным для больного и окружающих, являются отеки. Они могут развиваться постепенно или же стремительно, достигнув степени анасарки. [1,2,3,4].

2.2 Физикальное обследование

Периферические отеки выявляются в области век, лица, поясничной области и половых органов, могут распространяться на всю подкожную клетчатку, растягивая кожу до образования striae distensae. В это время у больных могут образовываться трансудаты в серозные полости: одно- или двусторонний гидроторакс, асцит, гидроторакс; возможно развитие отека легких.

- При обследовании пациента обязательно рекомендуется *измерение артериального давления*, которое может быть повышено у детей с активной стадией нефротического синдрома. [1,2,3,4]

(Сила рекомендации 1; уровень доказательств В)

2.3 Лабораторная диагностика

- Рекомендуется определение белка в общем анализе мочи [1,2].

(Сила рекомендации 1; уровень доказательств В)

- Рекомендуется определение суточной экскреции белка с мочой [1,2].

(Сила рекомендации 2; уровень доказательств А)

Комментарий: *диагностически значимой для нефротического синдрома является протеинурия >50 мг/кг/сут или >40 мг/м²/сут, т.е. 2,5 г/сут и более.*

При невозможности определения суточной экскреции белка для уточнения степени протеинурии может быть использовано определение отношения уровня экскретируемого белка к креатинину в разовой порции мочи. Этот коэффициент достоверно коррелирует с уровнем суточной протеинурии/1,73м².

- Рекомендуется определение эритроцитов и лейкоцитов в анализе мочи [1,2].

(Сила рекомендации 1; уровень доказательств D)

Комментарий: *Гематурия не характерна для нефротического синдрома, но может сопровождать его, являясь признаком пролиферативных вариантов гломерулонефрита, наследственного нефрита и т.д., может быть разной степени выраженности – от умеренной до макрогематурии, лейкоцитурия также могут присутствовать у детей с нефротическим синдромом (см. раздел дифференциальный диагноз).*

- Рекомендовано проведение биохимического анализа крови (общий белок, альбумин, холестерин, креатинин, натрий, калий, кальций) [1,2]:

(Сила рекомендации 1; уровень доказательств В)

Комментарии: *Для нефротического синдрома характерны:*

- *гипопротеинемия: общий белок крови снижается до 40-30 г/л.*
- *гиперлипидемия: наиболее характерно повышение содержания в сыворотке крови холестерина, триглицеридов, а также дислипопротеинемия.*

При исследовании биохимического анализа крови следует обращать внимание на уровень креатинина (может быть повышен), что является следствием

гиповолемии при нефротическом синдроме, снижение уровня электролитов (гипонатриемия, гипокальциемия).

- Рекомендовано исследование коагулограммы (фибриноген, уровень антитромбина III в сыворотке крови).

(Сила рекомендации 1; уровень доказательств D)

Комментарий: *при нефротическом синдроме может повышаться уровень фибриногена, снижаться уровень антитромбина III*

- Рекомендовано исследование общего анализа крови [1,2].

(Сила рекомендации 1; уровень доказательств D)

Комментарий: *высокая СОЭ является признаком активности нефротического синдрома и гипопротеинемии. Лейкоцитоз может быть следствием как приема кортикостероидных препаратов, так и проявлением бактериальной инфекции, которая часто осложняет течение нефротического синдрома. При почечной недостаточности может развиваться анемия.*

2.4 Инструментальная диагностика

- Рекомендовано измерение АД, в том числе суточное мониторирование АД, при наличии показаний [1,2].

(Сила рекомендаций 1; уровень доказательств C)

- Рекомендовано проведение Эхо-КГ для оценки морфометрических параметров сердца и крупных сосудов при отеках, артериальной гипертензии, для выявления гидроперикарда [1,2].

(Сила рекомендаций 1; уровень доказательств C)

- Рекомендовано проведение ЭКГ для выявления признаков возможных электролитных нарушений [1,2].

(Сила рекомендаций 1; уровень доказательств C)

- Рекомендовано проведение ультразвукового исследования (УЗИ) почек (с доплерографией внутрипочечных сосудов) [1,2].

(Сила рекомендаций 1; уровень доказательств C)

- Рекомендовано проведение денситометрии поясничного отдела позвоночника или рентгенографии трубчатых костей при длительной терапии

глюкокортикостероидами для оценки степени деминерализации костной ткани [1,2].

(Сила рекомендаций 1; уровень доказательств С)

- Рекомендовано проведение пункционной биопсии почки по показаниям с последующей световой, и, при необходимости, иммунофлюоресцентной и электронной микроскопией почечной ткани для уточнения морфологии ее повреждения [1,2].

(Сила рекомендаций 1; уровень доказательств С)

Комментарий: Показания к биопсии почки при нефротическом синдроме:

- стероидрезистентность нефротического синдрома (первичная и вторичная);
- НС у детей младше 1 года и старше 12 лет;
- через 2,5-3 года после начала лечения ингибиторами кальциневрина или при снижении функции почек на фоне этой терапии.

2.4 Иная диагностика

- Для уточнения генеза нефротического синдрома рекомендовано назначение дополнительных лабораторных исследований [1,2]:
 - вирусологические исследования: маркеры вирусов гепатита В, С (при подозрении на вторичный гломерулонефрит, связанный с хроническими гепатитами);
 - иммунологическое исследование крови при подозрении на системные заболевания: анти-ДНК, антинуклеарный фактор (АНФ), С3-фракция комплемента, криоглобулины;
 - исследование уровня Антистрептолизина-О (АСЛ-О) в крови при подозрении на острый постинфекционный гломерулонефрит,
 - молекулярно-генетическое исследование *при стероидрезистентном нефротическом синдроме* для определения мутации генов нефрина (*NPHS1*) и подоцина (*NPHS2*).

(Сила рекомендации 2; уровень доказательности В)

2.5 Дифференциальный диагноз

Проводится между гломерулопатиями, которые могут быть причиной нефротического синдрома.

1. Болезнь минимальных изменений (БМИ) – наиболее частая причина идиопатического нефротического синдрома у детей.

2. Фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) - одна из основных форм стероидрезистентного идиопатического нефротического синдрома, составляет 10–18% случаев среди всех детей с идиопатическим нефротическим синдромом и 45% в целом в структуре стероидрезистентного нефротического синдрома. Диагноз ФСГС устанавливается по результатам биопсии почки.

3. Быстро-прогрессирующий гломерулонефрит морфологически характеризуется формированием полулуний более чем в 50 % клубочков. Клинически заболевание проявляется прогрессированием до конечной стадии хронической почечной недостаточности в течение от нескольких недель до нескольких месяцев.

4. Мембранопротролиферативный (мезангиокапиллярный) гломерулонефрит (МППН) нечастое заболевание у детей, более характерно для подросткового возраста. Нефротический синдром носит стероидрезистентный характер, в большинстве случаев сочетается с гематурией и гипокомплементемией. Выделяют 2 типа МППН, различающиеся электронно-микроскопически и механизмом активации комплемента.

5. IgA-нефропатия – мезангиопротролиферативный гломерулонефрит с преимущественным отложением IgA, выявляемым при иммунофлюоресцентной микроскопии. Проявляется, в основном, микрогематурией с протеинурией разной степени выраженности. Характерны эпизоды макрогематурии на фоне острых респираторных инфекций.

6. Мембранозная нефропатия - частая причина идиопатического нефротического синдрома у взрослых (до 50% случаев). У детей наиболее часто встречается вторичная мембранозная нефропатия при системной красной волчанке (СКВ), вирусном гепатите В, сифилисе, малярии.[1,2,3,4]

3. Лечение

3.1 Консервативное лечение

Цели терапии:

1. Снижение активности или достижение ремиссии нефротического синдрома.
2. Уменьшение влияния факторов прогрессирования нефропатии.

Немедикаментозное лечение

- Рекомендовано не ограничивать двигательную активность [2,3,4].

(Сила рекомендации 1; уровень доказательств D)

- В диете рекомендовано поддерживать физиологический уровень потребления белка. Ограничение соли - при наличии отеков и артериальной гипертензии [2,3,4].

(Сила рекомендации 1; уровень доказательств D)

Медикаментозное лечение

Лечение стероидчувствительного нефротического синдрома

- Рекомендовано назначение кортикостероидов (КС): Преднизолон^{Ж,ВК} (код АТХ: N02AB06) [5,6,7].

(Сила рекомендации 1; уровень доказательств D)

Комментарии: Стандартный курс преднизолонотерапии – пероральный прием преднизолона: 2 мг/кг/день (60 мг/м²), максимальная доза – 60 мг/сутки непрерывно в течение 4-6 недель. Далее проводится терапия КС в альтернирующем режиме, т.е. через день в дозе 2/3 от лечебной (1,5 мг/кг/сутки или 40 мг/м², но не более 40 мг/сутки по преднизолону) Длительность альтернирующего режима приема КС составляет 4-6 недель. После завершения этого курса проводят постепенное снижение дозы по 10 мг/м² в 7-10 дней до полной отмены. Общая длительность терапии КС должна составлять 4-5 месяцев.

Основные осложнения терапии: экзогенный гиперкортицизм (Синдром Кушинга), остеопения, остеопороз, катаракта, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, задержка роста, артериальная гипертензия, гипокалиемия, стероидный диабет, психотические реакции [5,6,7].

- При рецидиве нефротического синдрома рекомендовано использовать следующие схемы лечения: стандартный курс КС (преднизолон) как при первом эпизоде. Используется в ситуациях, когда рецидив произошел после длительной ремиссии в отсутствии стероидной терапии (более 6-12 мес.): 2 мг/кг/день (60 мг/м²) до достижения ремиссии и сохранения ее в течение 3-х дней, т.е. до получения трех анализов мочи без протеинурии с последующим переходом на альтернирующий режим приема преднизолона в дозе 2/3 от лечебной (40 мг/м²) в течение 6 недель [2,5,8].

(Сила рекомендации 2; уровень доказательств C)

Лечение стероидзависимого (СЗНС) и часто рецидивирующего нефротического синдрома (ЧРНС)

Несмотря на хороший первоначальный ответ на стероидную терапию, в 50% случаев нефротический синдром приобретает часто рецидивирующий, а в 25% - стероидзависимый характер.

- Для поддержания ремиссии при часто рецидивирующем и стероидзависимом НС рекомендован приём минимальной дозы преднизолона, удерживающей ремиссию, в альтернирующем режиме (при отсутствии побочных эффектов) [2,6,9,10,11,12,13].

(Сила рекомендации 2; уровень доказательств D)

Комментарий: при неэффективности данной схемы рекомендован приём минимальной дозы преднизолона ежедневно в течение 6-12 и более мес.

- При развитии побочных эффектов на фоне проводимой стероидной терапии рекомендовано проводить альтернативную иммуносупрессивную терапию [13,14,15,16].

(Сила рекомендации 1; уровень доказательств B).

Комментарии:

Наиболее эффективными считаются ингибиторы кальциневрина: Циклоспорин А (ЦСА) (код АТХ: L04AD01) или Такролимус (код АТХ: L04AD02).

- Циклоспорин А^{жс,7н} рекомендовано назначать в дозе 4-6 мг/кг/день в 2 приема (Сила рекомендации 2; уровень доказательств С). Начало терапии после достижения ремиссии в условиях приема КС при переходе на альтернирующий режим их приема. Контроль токсичности и достаточности дозы осуществляется оценкой уровня концентрации Циклоспорина в сыворотке крови, т.е. до утреннего приема дозы, но обязательно через 12 часов после приема вечерней дозы (C0), а также через 2 часа после приема утренней дозы (C2). Длительность терапии не менее 2 лет. [2,5,14,15]. Необходимая терапевтическая концентрация ЦСА:

C0- 80-120нг/мл;

C2- 700-1200 нг/мл.

Эффективность до 80-90%.

Основные осложнения терапии: нефротоксичность. При снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на 30% дозу ЦСА уменьшают вдвое, при снижении СКФ на 50% - отменяют препарат. При длительности терапии более 2,5-3 лет рекомендуется проведение нефробиопсии для выявления возможных морфологических признаков циклоспориновой токсичности (повреждение эпителия канальцев, склероз интерстиция и стенок артериол). Также среди побочных действий ЦСА – гепатотоксичность, гиперурикемия, гипертрихоз, гиперкалиемия, гипомагниемия, гиперплазия десен [2,15].

- Такролимус^{жс,7н*} (код АТХ: L04AD02), сходен по механизмам действия с Циклоспорином А, назначается в начальной дозе 0,1 мг/кг/сут в 2 приема при

косметических побочных эффектах Циклоспорина А или его недостаточной эффективности (Сила рекомендации 2; уровень доказательств D)

Широкого применения у детей в настоящее время еще не получил. По данным немногочисленных исследований эффективность до 60-80 % [13,16].

- Микофенолата мофетил^{жс,7н*} (ММФ) (код АТХ: L04AA06) используется при ЦСА - зависимости или ЦСА-токсичности [17,18].

(Сила рекомендации 2; уровень доказательств С).

Препарат назначается в дозе 20-30 мг/кг (1200 мг/м², не более 2000 мг/сут) в 2 приёма. Длительность не менее 12 месяцев (2с). В основном, осложнения терапии минимальные, преимущественно дисфункция ЖКТ; однако, возможно развитие лейкопении – необходим контроль анализа крови, в случае снижения числа лейкоцитов ниже $5,0 \times 10^9$ /л, дозу препарата рекомендуется уменьшить. Эффективность до 30-40%.

- Алкилирующие агенты: Циклофосфамид^{жс,вк} (код АТХ: L01AA01), Хлорамбуцил^{жс,вк} (код АТХ: L01AA02) назначаются:

(Сила рекомендации 1; уровень доказательств В) - при ЧРНС,

(Сила рекомендации 2; уровень доказательств С) - при СЗНС.

Доза циклофосфамида составляет 2 мг/кг/день, длительность терапии – 8-12 недель, максимальная кумулятивная доза – 168 мг/кг.

Терапия циклофосфамидом проводится только после достижения ремиссии на фоне перорального приёма преднизолона. Доза хлорамбуцила составляет от 0,1 до 0,2 мг/кг/сутки. Длительность курса – 8-12 недель. Максимальная кумулятивная доза – 11,2 мг/кг. Повторные курсы терапии алкилирующими агентами не рекомендуются.

Основные осложнения терапии: цитопения, инфекционные поражения, токсический гепатит, геморрагический цистит. Гонадотоксичность развивается при достижении кумулятивной дозы 250 мг/кг для циклофосфамида и 10 мг/кг для хлорамбуцила. Эффективность не более 30-50%[19].

- В отдельных случаях по индивидуальным показаниям (например, при ЦСА - зависимости или ЦСА-токсичности) назначается Левамизол^{жс} (код АТХ: P02CE01) в дозе 2,5 мг/кг в альтернирующем режиме в течение 12 месяцев (Сила рекомендации 2; уровень доказательств В) под контролем уровня нейтрофилов крови (контроль нейтропении) [20]. (Сила рекомендации 2; уровень доказательств С).

- Ритуксимаб^{жс, вк, 7н*} ((код АТХ: L01XC02) - моноклональные антитела к CD20 лимфоцитам) назначается только при неэффективности предшествующих методов лечения и тяжёлых побочных эффектах стероидной и других видов иммуносупрессивной терапии [21,22]. (Сила рекомендации 2; уровень доказательств С)

Ритуксимаб вводится внутривенно в дозе 375 мг/м² еженедельно в течение 2-4 недель. Данные об эффективности в настоящее время немногочисленны.

- Не рекомендовано для лечения часторецидивирующего и стероидзависимого нефротического синдрома назначать Мизорибин (отсутствует в Госреестре лекарственных средств РФ)

(Сила рекомендации 2; уровень доказательств С)

- Не рекомендовано для лечения часторецидивирующего и стероидзависимого нефротического синдрома назначать Азатиоприн (код АТХ: L04AX01) [11,23].

(Сила рекомендации 1; уровень доказательств В)

Лечение стероидрезистентного нефротического синдрома (СРНС)

Фокально-сегментарный гломерулосклероз – наиболее частая причина развития СРНС (40-50%) в детском возрасте [2,3,5].

- Рекомендовано констатировать стероидную резистентность после 8 недель стероидной терапии без эффекта [2,3,5].

(Сила рекомендации 2; уровень доказательств D)

Иммуносупрессивная терапия

- В качестве первоначальной терапии СРНС (после 8-недельного курса преднизолона в терапевтической дозе) рекомендовано назначение Циклоспорина А [24].

(Сила рекомендации 1; уровень доказательств В)

- Терапию Циклоспорином А рекомендовано проводить в течение минимум 6 месяцев [24].

(Сила рекомендации 2; уровень доказательств С)

- При достижении частичной ремиссии в эти сроки – рекомендуется продлить терапию ингибиторами кальциневрина (за исключением ФСГС) минимум до 12 месяцев

(Сила рекомендации 2; уровень доказательств С)

Комментарии: *Возможно сочетанное применение с низкой дозой преднизолона [24].*

- При отсутствии эффекта от терапии ингибиторами кальциневрина рекомендовано назначение Микофенолата мофетила [24,25,26].

(Сила рекомендации 2; уровень доказательств D)

- Рекомендовано проведение терапии сверхвысокими дозами Метилпреднизолона^{ж,вк} (код АТХ: Н02АВ04) 30 мг/кг, не более 1000 мг на введение или комбинированной терапии различными иммуносупрессивными препаратами по индивидуальным схемам при недостаточной эффективности предшествующей терапии [26].

(Сила рекомендации 2; уровень доказательств D)

- В случае развития рецидива нефротического синдрома после достижения ремиссии при СРНС, рекомендовано назначение глюкокортикостероидов или возвращение к предшествующей эффективной иммуносупрессивной терапии или назначение альтернативного иммуносупрессивного препарата для предотвращения токсического эффекта [2,5].

(Сила рекомендации 2; уровень доказательств D)

Комментарий: *Убедительных данных о высокой эффективности цитостатиков при СРНС в настоящее время нет. Проводятся исследования по изучению эффективности такролимуса и ритуксимаба у детей с ФСГС [27,28,29].*

Симптоматическая терапия

- Рекомендовано назначение диуретических препаратов для лечения больных с отеками [1,2].

(Сила рекомендации 1; уровень доказательств B)

Комментарий: *Наиболее часто с этой целью применяются петлевые диуретики: Фуросемид (код АТХ: С03СА01) в возрастной дозировке. Многим больным с активным нефротическим синдромом, гипоальбуминемией и рефрактерными отеками для получения адекватного диуреза, помимо петлевых диуретиков, необходимо внутривенное введение 20% раствора альбумина под контролем уровня АД, ЧСС и Эхо-кардиографических показателей сосудистого объема.*

При рефрактерных отеках используются также сочетание петлевых диуретиков с тиазидами Гидрохлоротиазид^{жс,вк} (код АТХ: С03АА03) или Спиринолактон^{жс,вк} (код АТХ: С03ДА01) в возрастных дозировках.

- Рекомендовано проведение гипотензивной и нефропротекторной терапии [25,30].

(Сила рекомендации 1; уровень доказательств В)

Комментарий: Блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы ингибитрами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ): Фозиноприл* (код АТХ: С09АА09), Эналаприл^{жс,вк*} (код АТХ: С09АА02) индивидуальный подбор дозы, в среднем: 0,1- 0,3 мг/кг по Фозиноприлу и блокаторами рецепторов ангиотензина (БРА) оказывают гипотензивный, антипротеинурический и антисклеротический эффект. Применяются при отсутствии эффекта от ранее проводимых всех видов иммуносупрессивной терапии. Также могут применяться блокаторы медленных кальциевых каналов: Амлодипин^{жс,вк} (код АТХ: С08СА01) и блокаторы рецепторов ангиотензина II: Лозартан^{жс,вк*} (Код АТХ: С09ДА01) в индивидуально подобранных дозировках.

- Рекомендовано проводить лечение остеопении и остеопороза [2].

(Сила рекомендации 1; уровень доказательств В)

Комментарий: назначается Колекальциферол^{жс,вк} (Витамин D3) (код АТХ: А11СС05) в дозе 1000-3000 МЕ в сутки в сочетании с препаратами кальция. 1000–1500 мг/сут (по элементарному кальцию).

- При гипоальбуминемии ниже 20 г/л рекомендуется профилактика тромботических осложнений низкомолекулярными гепаринами (Далтепарин натрия (Код АТХ: В01АВ04)) в дозе 100 МЕ/кг в сутки под контролем анти-Ха (должен поддерживаться в пределах 0,2-0,4 МЕ/мл) [31].

(Сила рекомендации 2; уровень доказательств С)

3.2 Хирургическое лечение

Не требуется

4. Реабилитация

Не требуется

5. Профилактика и диспансерное наблюдение

5.1 Профилактика

Первичная профилактика не проводится.

Рекомендуется профилактическая терапия преднизолоном в дозе 0,5–1мг/кг/сут на период интеркуррентного заболевания с последующей постепенной отменой так как у 60–70% стероидчувствительных больных развивается рецидив, и у большинства из них (у 85%) отмечаются повторные рецидивы. В качестве провоцирующего фактора большую

роль играет респираторная инфекция. Профилактическая терапия преднизолоном на период интеркуррентного заболевания значительно снижает риск рецидива нефротического синдрома [32,33].

5.2 Показания к госпитализации

Все дети в активную стадию нефротического синдрома должны быть госпитализированы в специализированное отделение. Дети в стадии ремиссии могут наблюдаться в амбулаторных условиях с регулярным (1-2 раза в год) стационарным специализированным обследованием в условиях круглосуточного или дневного пребывания.

Длительность пребывания в стационаре составляет в среднем 14-21 день при дебюте и рецидивах нефротического синдрома, также показана плановая госпитализация с целью контрольного обследования и коррекции терапии – 1 раз в 6 месяцев.

Амбулаторно проводится контроль лабораторных показателей: уровень протеинурии, клиническим и биохимическим анализом крови, коагулограммой (частота обследования определяется индивидуально, в зависимости от состояния ребенка).

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания/синдрома

6.1 Исходы и прогноз

Прогноз зависит от ответа нефротического синдрома на глюкокортикостероидную и иммуносупрессивную терапию.

Стероидчувствительный нефротический синдром - достижение ремиссии без снижения функций почек- 95%.

Стероидрезистентный нефротический синдром - при сохранении активности болезни прогрессирование до терминальной стадии хронической почечной недостаточности. Сроки достижения терминальной ХПН в среднем 5-10 лет.

Критерии оценки качества медицинской помощи

Таблица 1 - Организационно-технические условия оказания медицинской помощи.

Вид медицинской помощи	Специализированная медицинская помощь
Условия оказания медицинской помощи	Стационарно / в дневном стационаре
Форма оказания медицинской помощи	Плановая

Таблица 2 - Критерии качества оказания медицинской помощи.

№	Критерий	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1.	Выполнен общий анализ мочи	D	1
2.	Выполнено исследование суточной потери белка с мочой или соотношения белок/креатинин в моче	B	1
3.	Выполнено определение общего белка, альбумина (A1), креатинина (D1) в сыворотке крови	A,D	1
4.	Проведена терапия стандартным курсом преднизолона (при отсутствии медицинских противопоказаний)	D	1

Список литературы

1. Амбулаторная нефрология. Ред. А.А. Баранов, Т.В. Сергеева. Москва, ПедиатрЪ, 2016
2. Детская нефрология. Ред. Э. Лойманн, А. Н. Цыгин, А. А. Саркисян. Москва, Литтера, 2010.
3. Нефрология. Национальное руководство. Ред. Н.А. Мухин. Москва, ГЭОТАР-Медиа, 2009
4. Brenner and Rector's The Kidney / Ed. Barry M Brenner. – 7th ed. – Saunders, 2003.
5. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney inter., Suppl. 2012; 2:139-274.
6. Hodson EM, Knight JF, Willis NS et al. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. Cochrane Database Syst Rev 2005: CD001533.
7. Feber J, Al-Matrafi J, Farhadi E et al. Prednisone dosing per body weight or body surface area in children with nephrotic syndrome: is it equivalent? Pediatr Nephrol 2009; 24: 1027–1031.
8. Abeyagunawardena AS, Trompeter RS. Increasing the dose of prednisolone during viral infections reduces the risk of relapse in nephrotic syndrome: a randomised controlled trial. Arch Dis Child 2008; 93: 226–228.
9. Gulati A, Sinha A, Sreenivas V et al. Daily corticosteroids reduce infection-associated relapses in frequently relapsing nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6: 63–69.
10. Bagga A, Ali U, Banerjee S et al. Management of steroid sensitive nephrotic syndrome: revised guidelines. Indian Pediatr 2008; 45: 203–214.
11. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children. Cochrane Database Syst Rev 2008: CD002290.

12. Ishikura K, Ikeda M, Hattori S et al. Effective and safe treatment with cyclosporine in nephrotic children: a prospective, randomized multicenter trial. *Kidney Int* 2008; 73: 1167–1173.
13. Dotsch J, Dittrich K, Plank C et al. Is tacrolimus for childhood steroiddependent nephrotic syndrome better than ciclosporin A? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1761–1763.
14. Leroy V, Baudouin V, Alberti C et al. Growth in boys with idiopathic nephrotic syndrome on long-term cyclosporin and steroid treatment. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 2393–2400.
15. Kranz B, Vester U, Buscher R et al. Cyclosporine-A-induced nephrotoxicity in children with minimal-change nephrotic syndrome: long-term treatment up to 10 years. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 581–586.
16. Sinha MD, MacLeod R, Rigby E et al. Treatment of severe steroiddependent nephrotic syndrome (SDNS) in children with tacrolimus. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1848–1854.
17. Dorresteijn EM, Kist-van Holthe JE, Levtchenko EN et al. Mycophenolate mofetil versus cyclosporine for remission maintenance in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 2013–2020.
18. Afzal K, Bagga A, Menon S et al. Treatment with mycophenolate mofetil and prednisolone for steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 2059–2065.
19. Latta K, von Schnakenburg C, Ehrich JH. A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 271–282.
20. Boyer O, Moulder JK, Grandin L et al. Short- and long-term efficacy of levamisole as adjunctive therapy in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 575–580.
21. Ravani P, Magnasco A, Edefonti A et al. Short-term effects of rituximab in children with steroid- and calcineurin-dependent nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1308–1315.
22. Guignon V, Dallochio A, Baudouin V et al. Rituximab treatment for severe steroid- or cyclosporine-dependent nephrotic syndrome: a multicentric series of 22 cases. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 1269–1279.
23. Yoshioka K, Ohashi Y, Sakai T et al. A multicenter trial of mizoribine compared with placebo in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2000; 58: 317–324.
24. Gipson DS, Trachtman H, Kaskel FJ et al. Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults. *Kidney Int* 2011; 80: 868–878.
25. Li Z, Duan C, He J et al. Mycophenolate mofetil therapy for children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 883–888.

26. de Mello VR, Rodrigues MT, Mastrocinque TH et al. Mycophenolate mofetil in children with steroid/cyclophosphamide-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 453–460.
27. Choudhry S, Bagga A, Hari P et al. Efficacy and safety of tacrolimus versus cyclosporine in children with steroid-resistant nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 760–769.
28. Hodson EM, Craig JC. Therapies for steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 1391–1394.
29. Plank C, Kalb V, Hinkes B et al. Cyclosporin A is superior to cyclophosphamide in children with steroid-resistant nephrotic syndrome—a randomized controlled multicentre trial by the Arbeitsgemeinschaft für Padiatrische Nephrologie. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 1483–1493.
30. Bagga A, Mudigoudar BD, Hari P et al. Enalapril dosage in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 45–50.
31. Kerlin BA, Blatt NB, Fuh B et al. Epidemiology and risk factors for thromboembolic complications of childhood nephrotic syndrome: a Midwest Pediatric Nephrology Consortium (MWPNC) study. *J Pediatr* 2009; 155: 105–110, 110 e101.
32. Abeyagunawardena AS, Trompeter RS. Increasing the dose of prednisolone during viral infections reduces the risk of relapse in nephrotic syndrome: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child* 2008; 93: 226–228.
33. Gulati A, Sinha A, Sreenivas V et al. Daily corticosteroids reduce infection-associated relapses in frequently relapsing nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 63–69.

Приложение А1. Состав рабочей группы

Баранов А.А., акад. РАН, профессор, д.м.н., Председатель Исполкома Союза педиатров России.

Намазова-Баранова Л.С., акад. РАН, профессор, д.м.н., заместитель Председателя Исполкома Союза педиатров России.

Цыгин А.Н., проф., д.м.н., член Союза педиатров России

Сергеева Т.В., проф., д.м.н., член Союза педиатров России

Чумакова О.В., проф., д.м.н., член Союза педиатров России

Паунова С.С., проф., д.м.н.

Зокиров Н.З., проф., д.м.н., член Союза педиатров России

Комарова О.В., д.м.н., член Союза педиатров России

Вознесенская Т.С., д.м.н., член Союза педиатров России

Зробок О.А., к.м.н., член Союза педиатров России

Вашурина Т.В., к.м.н., член Союза педиатров России

Маргиева Т.В., к.м.н., член Союза педиатров России

Лупан И.Н., к.м.н.

Каган М.Ю., к.м.н.

Матвеева М.В.

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-педиатры,
2. Врачи общей практики (семейные врачи);
3. Студенты медицинских ВУЗов;
4. Обучающиеся в ординатуре и интернатуре

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

- поиск в электронных базах данных.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных мета-анализов;
- системные обзоры с таблицами доказательств.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

Таблица П1 - Оценка силы рекомендаций

Сила рекомендации	Пациенты	Клиницисты	Стандарт
1 уровень	Большинство пациентов согласились бы следовать рекомендации, лишь небольшая часть – отказалась бы	Ведение большинства пациентов должно соответствовать рекомендации	Рекомендация может расцениваться как кандидат для разрабатываемого стандарта
2 уровень	Большая часть пациентов согласилась бы следовать рекомендации, но многие – отказались бы	Для различных пациентов возможны различные варианты	Рекомендации требуется дополнительное обсуждение

Таблица П2 - Уровни доказательств

	Уровень доказательности	Расшифровка
A	Высокий	Мы уверены, что истинный эффект соответствует предполагаемому
B	Умеренный	Истинный эффект близок к предполагаемому, но есть вероятность различий
C	Низкий	Истинный эффект может значительно отличаться от предполагаемого
D	Очень низкий	Предполагаемый эффект очень неопределённый и в частом проценте случаев может быть далёк от истины

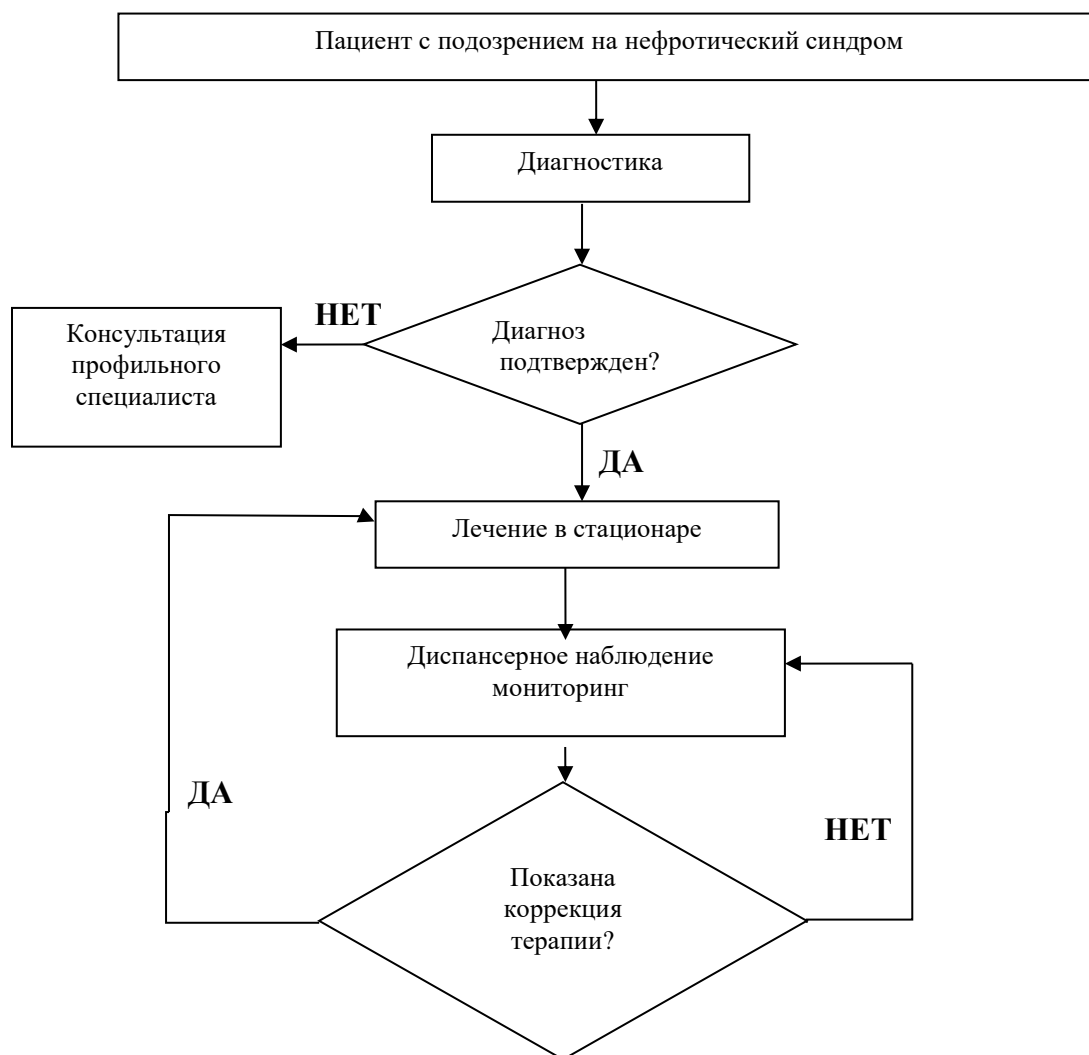
Актуализация данных клинических рекомендаций будет проводиться не реже, чем один раз в **три года**. Принятие решения об обновлении будет принято на основании предложений, представленных медицинскими профессиональными некоммерческими организациями с учётом результатов комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результатов клинической апробации.

Приложение А3. Связанные документы

Порядки оказания медицинской помощи: Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. N 366н "Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи"

Стандарты оказания медицинской помощи: Приказ Минздрава России от 09.11.2012 N 763н «Об утверждении Стандарта специализированной медицинской помощи при нефротическом синдроме (стероидрезистентном)»

Приложение Б. Алгоритм ведения пациента с нефротическим синдромом



Приложение В. Информация для пациентов

Нефротический синдром - заболевание почек, развивающееся в результате повреждающего воздействия разных факторов, включая наследственные, инфекционные, токсические. Нефротический синдром может быть одним из проявлений системных заболеваний, например - волчанки. Часто причина развития нефротического синдрома неизвестна.

Характерными клиническими проявлениями нефротического синдрома являются отеки, уменьшение количества мочи, может также отмечаться повышение артериального давления (артериальная гипертензия). Диагноз нефротического синдрома устанавливается исследованием мочи и крови, при обнаружении протеинурии (белка в моче), превышающей 2,5-3 г/л, снижения общего белка и альбумина крови ниже нормальных величин.

Очень редко течение нефротического синдрома ограничивается одним эпизодом. Как правило, нефротический синдром приобретает рецидивирующее течение - эпизоды активных проявлений (рецидивы) сменяются эпизодами нормализации анализов мочи и крови (ремиссии).

Прогноз нефротического синдрома зависит от причины, вызвавшей его, от чувствительности к медикаментозной терапии. При наследственном нефротическом синдроме применяется только симптоматическая терапия, направленная на устранение (уменьшение) отеков, артериальной гипертензии. При стероидчувствительном нефротическом синдроме терапия кортикостероидами приводит к развитию ремиссии, которая после отмены лечения может смениться рецидивом болезни.

Ремиссия удлиняется с помощью длительного применения небольших доз кортикостероидов или в результате использования других иммуносупрессивных препаратов- циклоспорина А, микофенолата мофетила, цитотоксических препаратов (циклофосфамид, хлорамбуцил). При длительности нефротического синдрома более 5-ти лет рецидивы нефротического синдрома могут прекращаться.

У части детей происходит трансформация стероидчувствительного нефротического синдрома в стероидрезистентный (вторичная стероидрезистентность). В настоящее время удается получить ремиссию и при стероидрезистентном нефротическом синдроме, применив циклоспорин А или микофенолата мофетил.

При неэффективности иммуносупрессивной терапии, рекомендуется прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента для замедления прогрессирования заболевания.

Прогноз при стероидрезистентном нефротическом синдроме зависит от возможности достичь ремиссии, в случае персистирующей активности прогрессирование до терминальной стадии хронической почечной недостаточности ускоряется. Больные с нефротическим синдромом в 4-5 стадии хронической болезни почек наблюдаются в центрах заместительной почечной терапии.

Приложение Г. Расшифровка примечаний

...^ж – лекарственный препарат, входящий в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 год (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р)

...^{вк} – лекарственный препарат, входящий в Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р)

...^{7н} – лекарственный препарат, входящий в Перечень лекарственных препаратов, предназначенных для обеспечения лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, лиц после трансплантации органов и (или) тканей (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р)

* Применение у детей - с разрешения Локального этического комитета медицинской организации, при наличии информированного согласия родителей / законных представителей и ребенка в возрасте старше 14 лет.

