

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. Название протокола: Нефротический синдром у детей

2. Код протокола:

3. Коды по МКБ-10:

N04 Нефротический синдром

N04.0 Нефротический синдром, незначительные гломерулярные нарушения

N04.1 Нефротический синдром, очаговые и сегментарные гломерулярные повреждения

N04.2 Нефротический синдром, диффузный мембранозный гломерулонефрит

N04.3 Нефротический синдром, диффузный мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит

N04.4 Нефротический синдром, диффузный эндокапиллярный пролиферативный гломерулонефрит

N04.5 Нефротический синдром, диффузный мезангиокапиллярный гломерулонефрит

N04.6 Нефротический синдром, болезнь плотного осадка

N04.7 Нефротический синдром, диффузный серповидный гломерулонефрит

N04.8 Нефротический синдром, другие изменения

N04.9 Нефротический синдром, неуточненное изменение

4. Сокращения, используемые в протоколе

АНА – антинуклеарные антитела

АСЛО – антистрептолизин О

ГЗНС – гормонозависимый нефротический синдром

ГРНС – гормонорезистентный нефротический синдром

МКБ – Международная классификация болезней

НС – нефротический синдром

НСЧР – нефротический синдром с частыми рецидивами

ОГН – острый гломерулонефрит

ОПН – Острая почечная недостаточность

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХБП – Хроническая болезнь почек

ХПН – Хроническая болезнь почек

ЭКГ – электрокардиограмма

5. Дата разработки протокола: 2013 год

6. Категория пациентов – стационарные пациенты с тяжелой протеинурией, гипоальбуминемией, некупируемым отечным синдромом, признаками почечной недостаточности, инфекционными и тромботическими осложнениями, артериальной гипертензией, пациенты со стероидзависимым/частыми рецидивами, стероидрезистентным нефротическим синдромом.

7. Пользователь протокола – педиатры, нефрологи, врачи общей практики.

8. Нет интереса конфликтов.

9. Определение: Нефротический синдром характеризуется тяжелой протеинурией, гипоальбуминемией (альбумин сыворотки $<25\text{г/л}$), гиперлипидемией и отеками [1]. Нефротическая протеинурия характеризуется появлением белка в первой утренней моче 3+/4+ по тест-полоскам, отношение протеин/креатинин в моче >2 и экскреция альбумина $>40\text{мг/м}^2/\text{час}$.

Определения Нефротического синдрома

Виды	Определение
Ремиссия	Следы или отсутствие белка в утренней моче в течение 3 дней
Рецидив	Появление белка в утренней моче 3+/4+ по тест-полоскам, (или протеинурия $>40\text{мг/м}^2/\text{час}$) в течение 3-х дней при отсутствии протеинурии до этого
Частые рецидивы	2 и более рецидивов в 6 месяцев или 3 рецидива в год
Стероидзависимость	2 последовательных рецидива на альтернирующей дозе преднизолона или рецидив в течение 14 дней после отмены преднизолона
Стероидрезистентность	Отсутствие ремиссии после терапевтического курса преднизолона в течение 4 недель и 3-х пульсовых введений Солу-Медрола (оценка эффективности терапии через 2 недели)

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ, ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

10. Классификация:

1. Клиническая:

- первичный
- вторичный
- стероидчувствительный (зависимый, частые и редкие рецидивы)
- стероидрезистентный

2. Морфологическая: по МКБ - 10 (см выше)

3. По состоянию функции почек:

**Международная классификация стадий хронических болезней почек
ХБП (по K/DOQI, 2002)**

стадия	описание	СКФ (мл/мин/1,73м²)
I	Повреждение почек с нормальной или ↑СКФ	≥90
II	Повреждение почек с легким ↓СКФ	89 - 60
III	Умеренное ↓СКФ	59 - 30
IV	Тяжелое ↓СКФ	29 - 15
V	Почечная недостаточность	≤15 (диализ)

11. Показания для госпитализации (плановая госпитализация):

1. олигурия, отеки, высокая гипертензия, азотемия;
2. осложнения заболевания - инфекционные, тромботические осложнения, почечная недостаточность;
3. стероидзависимость, частые рецидивы нефротического синдрома с признаками стероидной токсичности, стероидрезистентность.
4. для проведения диагностической биопсии почки

12. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий

Перечень основных диагностических мероприятий:

1. Общий анализ крови (6 параметров), гематокрит
2. Определение креатинина, мочевины
3. Определение общего белка, альбумина, С-реактивного белка
4. Тест-полоски на протеинурию+гематурию
5. Общий анализ мочи - суточная протеинурия
6. УЗИ органов брюшной полости, почек
7. Измерение артериального давления
8. Расчет СКФ по креатинину сыворотки

Перечень дополнительных диагностических мероприятий:

1. Определение АЛТ, АСТ, холестерина, билирубина, общих липидов
2. Определение калия, натрия, хлоридов, железа, кальция
3. Определение АСЛО, С3, С4
4. Определение маркеров вирусного гепатит В,С
5. Исследование крови на АНА
6. Определение времени свертывания
7. Анализ мочи по Зимницкому (свободный сбор мочи)
8. Посев мочи с отбором колоний
9. ЭКГ
10. Консультация отоларинголога
11. Осмотр глазного дна
12. Рентгенография органов грудной клетки
13. Проба Манту по показаниям
14. Осмотр ревматолога, инфекциониста.

Необходимый объем исследований перед плановой госпитализацией:

1. 1. Общий анализ крови;
2. 2. Общий анализ мочи.
3. 3. Определение креатинина в крови;

13. Диагностические критерии:

13.1. жалобы и анамнез: дебют чаще острый, после перенесенной инфекции, переохлаждения, вакцинации и других аллергических факторов или без видимых причин – недомогание, отеки, олигурия, возможна почечная недостаточность острого периода.

13.2. физикальное обследование: выраженные отеки до анасарки, ежедневное измерение веса поможет в мониторинговании уменьшения или увеличения отеков. Физикальное обследование необходимо для выявления инфекций, симптомов системных заболеваний, таких как системная красная волчанка, пурпура Генох-Шенляйна и др. Перед началом терапии стероидами необходимо провести терапию инфекций.

13.3. лабораторные исследования: анализ мочи, развернутый анализ крови, уровень альбумина, общего белка, холестерина, мочевины, креатинина в крови. Исследование уровня АСЛО, С3, С4 необходимо пациентам с тяжелой и персистирующей микрогематурией. При наличии сопутствующих проблем исследование маркеров гепатита В, С и АНА. При наличии симптомов инфекции мочевой системы необходимо бактериологическое исследование мочи.

13.4. инструментальные исследования: при УЗИ: нефромегалия, исключение врожденной аномалии. В стационаре – по показаниям (гормонорезистентность, системные заболевания) - чрескожная пункционная биопсия почки с последующим морфологическим исследованием (световая, иммунофлюоресцентная и электронная микроскопии) с постановкой клиничко-морфологического диагноза (МКБ 10). При наличии сопутствующих проблем Рентгенография органов грудной клетки, проведение пробы Манту.

13.5. показания для консультации специалистов:

- осмотр ЛОР при наличии инфекции верхних дыхательных путей,
- осмотр окулиста для оценки изменений микрососудов, исключения развития катаракты на фоне гормонотерапии,
- консультация кардиолога при артериальной гипертензии, изменениях на ЭКГ и др.,
- консультация ревматолога при признаках системности процесса,
- консультация инфекциониста при наличии вирусных гепатитов, зоонозных и внутриутробных и др. инфекций.

13.6. дифференциальный диагноз:

Признак	Нефротический синдром	Острый нефритический синдром	Хронический нефритический синдром
Начало заболевания	На фоне или после ОРИ, быстрое	Чаще после стрептококковой инфекции, возможно и после ОРИ, быстрое	Постепенное начало, длительное течение
Отеки	Массивные до анасарки, тестоватые	Умеренные, плотные	Обычно только в дебюте, плотные
Артериальное давление	Склонность к гипотензии	Гипертензия, быстро регрессирует	Возможно постепенное прогрессирование
Гематурия	Отсутствует или транзиторная	Гематурия Постоянно, выраженная	Постоянно, умеренная
Протеинурия	Более 4 г/с у взрослых, у детей >1г/м ² /сут	Менее 2 г/с	Менее 2 г/с
Гиперазотемия	Редко, транзиторная на фоне активности НС	Часто, регрессирует в течение 1-2 недель	Нарастает постепенно с прогрессированием заболевания

14. Цель лечения: при стероидчувствительном нефротическом синдроме достижение полной ремиссии: исчезновение протеинурии, купирование отеков. При стероидрезистентном нефротическом синдроме – достижение полной и частичной ремиссии (уменьшение/исчезновение отеков, протеинурии).

15. Тактика лечения:

15.1. немедикаментозное лечение:

1. Диета сбалансированная, адекватное введение белка (1,5-2г/кг), каллорий.
2. Уменьшение соли у пациентов с отеками (1-2г/сут).
3. После назначения преднизолона отмечается повышение аппетита, что требует увеличения физической активности и мероприятий по контролю веса.

Обучение пациентов и родителей: необходимо информировать о хроническом течении заболевания, повысить мотивацию родителей длительного наблюдения за такими пациентами. Также они должны быть проинформированы о болезни, возможных осложнениях заболевания и проводимой терапии, о необходимости ежедневного исследования мочи по тест-полоскам при развитии рецидива болезни или при присоединении интеркуррентных заболеваний, важность выявления рецидива еще до появления отеков. Пациенты или их родители должны вести дневник, в котором указываются препараты, которые принимает пациент, результаты анализов мочи и интеркуррентные заболевания. Объем физических нагрузок возвращается к обычному уровню после наступления ремиссии заболевания.

15.2. медикаментозное лечение:

Стандартным медикаментом является преднизолон или преднизон. Препарат назначается после приема пищи для уменьшения побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, суточная доза принимается одномоментно утром. Адекватное лечение первого эпизода (доза преднизолона и длительность терапии) очень важно, так как от длительности кортикостероидной терапии зависит длительность последующей ремиссии нефротического синдрома [2].

Терапия первого эпизода нефротического синдрома:

- терапевтическая доза преднизолона $60\text{мг}/\text{м}^2/\text{сут}$ (максимально $80\text{мг}/\text{м}^2/\text{сут}$) ежедневно (суточная доза преднизолона в один утренний прием) в течение 4-6 недель, затем
- поддерживающая доза преднизолона $40\text{мг}/\text{м}^2/48\text{час}$ (максимально $60\text{мг}/48\text{час}$) в альтернирующем режиме (прием преднизолона в один утренний прием) следующие 4-6 недель [3,4],
- постепенное снижение дозы по $5-10\text{мг}/\text{м}^2$ в неделю до полной отмены.

Общая длительность лечения стероидами должна достигать 4-5 месяцев [5].

3.3. Другие виды лечения

Терапия редких рецидивов нефротического синдрома (≤ 3 рецидивов в год) такая же, как 1-го эпизода болезни:

- терапевтическая доза преднизолона $60\text{мг}/\text{м}^2/\text{сут}$ (максимально $80\text{мг}/\text{м}^2/\text{сут}$) ежедневно (прием преднизолона в один прием утром) в течение 4-6 недель,
- поддерживающая доза преднизолона $40\text{мг}/\text{м}^2/48\text{час}$ (максимально $60\text{мг}/48\text{час}$) в альтернирующем режиме (прием преднизолона в один прием утром) следующие 4-6 недель [3,4],
- постепенное снижение дозы по $5-10\text{мг}/\text{м}^2$ в неделю до полной отмены.

Общая длительность лечения стероидами должна достигать 4-5 месяцев [5].

Лечение частых рецидивов и стероидзависимости:

1. Лечение низкими дозами преднизолона в альтернирующем режиме ($\leq 10-15\text{мг}/\text{м}^2/48\text{час}$) предотвращает развитие рецидивов 9-18 месяцев
2. Левамизол $2-2,5\text{мг}/\text{м}^2/48\text{час}$ в альтернирующем режиме 12-24 месяца [6,7,8]+преднизолон $1,5\text{мг}/\text{кг}/48\text{час}$ – 2-4 недели с последующим снижением дозы по $0,15-0,25\text{мг}/\text{кг}$ каждые 4 недели до $0,25-0,5\text{мг}/\text{кг}$ (около 6-8 месяцев). Побочные эффекты левамизола лейкопения, агранулоцитоз, гепатотоксичность, кожная сыпь.
3. Циклофосфамид $2-2,5\text{мг}/\text{кг}/\text{сут}$ 12 недель в сочетании с преднизолоном $1,5\text{мг}/\text{кг}/48\text{час}$ 4 недели с постепенным снижением и отменой [9]. Поддерживающая доза циклофосафана $1\text{мг}/\text{кг}/\text{сут}$ – 12 недель. Необходимо контролировать лейкоциты крови 1 раз в 2 недели, лейкопения менее 4 000 является показанием к временной отмене препарата. Увеличение приема жидкости и режим частых мочеиспусканий уменьшает частоту геморрагического цистита. Другие побочные эффекты циклофосамида:

алопеция, тошнота, рвота. Если терапия циклофосфамидом проводится только 1 раз, то риск гонадотоксичности минимальный [9,10]. Особенность: в Республике Казахстан оральная форма циклофосфамида не зарегистрирована.

4. Ингибитор кальцинейрина: Циклоспорин А (ЦсА) используется в дозе 100-150мг/м²/сут ежедневно 12-24 месяца. Одновременно назначается преднизолон в дозе 1,5мг/кг/48час в течение 2-4 недель, с последующим снижением по 0,15-0,25мг/кг каждые 4 недели до полной отмены препарата, что в среднем составляет 6 и более месяцев. Чтобы избежать нефротоксичности ЦсА необходимо контролировать уровень базовой концентрации препарата в крови, целевой уровень 80-120нг/мл [11]. Побочные эффекты терапии ЦсА: артериальная гипертензия, косметические симптомы (гиперплазия десен, гирсутизм), нефротоксичность (увеличение креатинина крови на 30% от исходного уровня), гиперхолестеринемия, повышение алТ, асТ [11]. Контроль уровня креатинина, липидов крови 1 раз в 2 месяца, при появлении признаков нефротоксичности или при терапии ЦсА более 2 лет необходима биопсия почки [11].
5. Ингибитор кальцинейрина Такролимус* назначается в дозе 0,12-0,15мг/кг/сут в 2 равных приема в течение 2-3 лет. Чтобы избежать нефротоксичности необходимо контролировать уровень базовой концентрации препарата в крови, целевой уровень 6-8нг/мл. Побочные эффекты терапии Такролимусом: артериальная гипертензия, в меньшей степени, чем ЦсА, косметические симптомы (гиперплазия десен, гирсутизм), нефротоксичность (увеличение креатинина крови на 30% от исходного уровня), гиперхолестеринемия, повышение алТ, асТ.
6. Микофенолат Мофетил (ММФ) назначается в дозе 800-1200мг/м²/сут со снижением дозы преднизолона в течение 12-24 месяцев [6,12]. Побочные эффекты включают гастроинтестинальный дискомфорт, диарею, лейкопению (уменьшение лейкоцитов крови менее 4000 является показанием к временной отмене препарата).
7. Ритуксимаб (Мабтера) назначается в дозе 375мг/м² 1 раз в неделю в течение 1-4 недель. Побочные эффекты: сепсис, гипертермия, озноб, ангионевротический отек, гипотензия, бронхоспазм, тромбоцитопения, нейтропения, анемия, аритмия, диарея [13].

3.4. Хирургическое вмешательство: не показано

3.5. Профилактические мероприятия:

- Профилактика различных инфекций
- Вакцинация против пневмококковой инфекции

3.6. Дальнейшее ведение:

Лечение отеков

Диуретики назначают при значительных отеках (назначение кортикостероидов обычно приводит к восстановлению диуреза на 5-10 день). Диуретики не назначают при рвоте, диарее, гиповолемии.

При длительно сохраняющихся отеках назначают фуросемид 1-3мг/кг/сут внутривенно 3 раза в день через равные промежутки времени. Для пациентов с рефрактерными отеками используется комбинация петлевых и тиазидных диуретиков и/или калий-сберегающих диуретиков, в тяжелых случаях - комбинация диуретиков и альбумина [16].

Другие медикаменты

- Антациты или блокаторы протонной помпы при появлении гастроинтестинальных симптомов
- Карбонат кальция (250-500мг/сут) длительно необходим, если терапия преднизолоном продолжается более 3 месяцев [14].
- обычно нет необходимости коррекции гиперлипидемии у стероидчувствительных пациентов, так как она купируется после наступления ремиссии.

Осложнения нефротического синдрома:

1. Инфекции. У детей с нефротическим синдромом могут быть разные инфекции, часто перитониты, целлюлиты, пневмония.

Инфекции	Клиническая картина	Микроорганизмы	Терапия
Перитонит	Боли в животе, чувствительность при пальпации, рвота, диарея. В асцитической жидкости более 100 лейкоцитов/мл, более 50% нейтрофилы	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>E. coli</i>	Цефотаксим или цефтриаксон 7-10 дней, ампициллин+аминогликозиды 7-10 дней
Пневмонии	Гипертермия, кашель, тахипное, крепитация	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i>	Внутрь: амоксициллин, амоксиклав, эритромицин Перитерально: ампициллин+аминогликозиды или цефотаксим/цефтриаксон 7-10 дней
Целлюлит	Кожная эритема, уплотнение, болезненность	<i>Staphylococci</i> , Group A streptococci, <i>H. influenzae</i> ,	Амоксиклав или цефтриаксон 7-10 дней
Грибковые инфекции	Легочная инфильтрация, длительная лихорадка, отсутствие ответа на антибактериальную терапию	<i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> spp.	Кожа, слизистые: флюконазол 10 дней Системное: амфотерицин 14-21 день

При наличии varicella zoster однократное введение иммуноглобулина 400мг/кг, внутривенно ацикловир (1500мг/м²/сут) 3 дня или внутрь 80мг/кг/сут 7-10 дней [15].

2. Тромбозы, имеется риск венозных, редко артериальных тромбозов. Применяются низкомолекулярные гепарины подкожно в течение длительного времени [16].
3. Артериальная гипертензия: иАПФ, блокаторы кальциевых каналов, β-блокаторы [17].
4. Гиповолемический шок бывает при назначении диуретиков, особенно когда имеется септицемия, диарея, рвота. Гиповолемический шок можно предположить при наличии разной интенсивности болей в животе, гипотензии, тахикардии, ознобе, в крови повышены уровни гематокрита, мочевины и мочевой кислоты. Восстанавливается путем срочных инфузий физиологических растворов из расчета 15-20мл/кг 20-30 минут, можно повторно. Инфузия 10% раствора альбумина (10мл/кг) или 20% раствора (0,5-1г/кг) при отсутствии эффекта после двух болюсов физ. раствора.
5. Побочные эффекты кортикостероидов: повышенный аппетит, задержка роста, риск инфекций, гипертензия, деминерализация костей, повышение глюкозы крови, катаракта

Основные медикаменты:

1. *Преднизолон 5 мг, таб, метилпред 4мг, таб.
2. *Циклоспорин капс 100мг, 50 и 25 мг
3. *Такролимус, капсулы 0,5, 1мг
4. *Мофетила микофенолат капс 250 мг.
5. *Левамизол 50мг, таб.
6. *Метилпреднизолон флакон 250,500,1000мг
7. *Ритуксимаб, флакон 100, 500мг

4. **Индикаторы эффективности лечения:** достижение ремиссии нефротического синдрома (купирование отеков, исчезновение протеинурии), уменьшение/отмена преднизолона

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

Критерии оценки для проведения мониторинга и аудита эффективности внедрения протокола:

1. Ликвидация или уменьшение протеинурии до 0,5г/сут;
2. Ликвидация или уменьшение олигоурии; отеков;
3. Отсутствие признаков токсичности лекарственных средств

17. Список разработчиков:

1. Нигматуллина Н.Б., врач нефролог высшей категории, отделение уронефрологии АО ННЦМД

2. Мустапаева Н.М. врач нефролог высшей категории, отделение уронефрологии АО ННЦМД
3. Рахимжанова С.С. врач нефролог высшей категории, отделение уронефрологии АО ННЦМД

18. Рецензенты: Майлыбаев Б.М. – д.м.н., профессор.

19. Указание условий пересмотра: через 2-года после последней даты утверждения.

20. Список использованной литературы:

1. Report of a Workshop by the British Association for Paediatric Nephrology and Research Unit, Royal College of Physicians. Consensus statement on management and audit potential for steroid responsive nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 1994;70:151-7.
2. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for Nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database System Rev* 2007;CD001533.
3. Primary nephrotic syndrome in children: Clinical significance of histopathologic variants of minimal change and of diffuse mesangial hypercellularity: A report of the International study of kidney disease in children. *Kidney Int* 1981;20:765-71.
4. Bagga A, Hari P, Srivastava RN. Prolonged versus standard initial prednisolone treatment for idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1999;13:824-7
5. Лойманн Э., Цыгин А.Н., Саркисян А.А. Детская нефрология, практическое руководство, Москва 2010год, 390стр.
6. Durkan A, Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database System Rev* 2005;CD002290
7. Bagga A, Sharma A, Srivastava RN. Levamisole therapy in corticosteroid dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1997;11:415-7.
8. Davin JC, Merkus MP. Levamisole in steroid-sensitive nephrotic syndrome of childhood: The lost paradise?
9. Latta K, von Schnakenburg C, Ehrich JH. A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2001;16:271-82.
10. Kyrieleis HA, Levtchenko EN, Wetzels JF. Long-term outcome after cyclophosphamide treatment in children with steroid-dependent and frequently relapsing minimal change nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2007;49:592-7
11. Cattran DC, Alexopoulos E, Heering P, Hoyer PF, Johnston A, Meyrier A, *et al.* Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome: Workshop recommendations. *Kidney Int* 2007;72:1429-47.
12. Afzal K, Bagga A, Menon S, Hari P, Jordan SC. Treatment with mycophenolate mofetil and prednisolone for steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2007;22:2059-65.
13. Ashima Gulati,* Aditi Sinha,* Stanley C. Jordan, *et al.* Efficacy and Safety of Treatment with Rituximab for Difficult Steroid-Resistant and -Dependent

- Nephrotic Syndrome: Multicentric Report. *Clin J Am Soc Nephrol* 5: 2207–2212, 2010.
14. Gulati S, Sharma RK, Gulati K, Singh U, Srivastava A. Longitudinal followup of bone mineral density in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transpl* 2005;20:1598-603.
 15. American Academy of Pediatrics. Varicella-zoster infections. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, editors. *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006. p. 711-25.
 16. Vogt AB, Avner ED. Nephrotic syndrome. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. Philadelphia: WB Saunders; 2007. p. 2190-5.
 17. Indian Pediatric Nephrology Group. Evaluation and management of hypertension. *Indian Pediatr* 2007;44:103-21.