

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**БЫСТРО ПРОГРЕССИРУЮЩИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ У ДЕТЕЙ****I. Вводная часть****1.1 Коды по МКБ-10 ^[1]:**

- N01 Быстро прогрессирующий нефритический синдром
- N01.1 Очаговые и сегментарные гломерулярные повреждения
- N01.2 Диффузный мембранозный гломерулонефрит
- N01.3 Диффузный мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит
- N01.4 Диффузный эндокапиллярный пролиферативный гломерулонефрит
- N01.5 Диффузный мезангиокапиллярный гломерулонефрит
- N01.6 Болезнь плотного осадка
- N01.7 Диффузный серповидный гломерулонефрит
- N01.8 Другие изменения
- N01.9 Неуточненное изменение

1.2 Дата разработки и пересмотра протокола: 25.08.2019 год (пересмотр 2022).**1.3 Сокращения, используемые в протоколе**

- АД – артериальное давление
- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- АНА – антинуклеарные антитела
- АНФ – антинуклеарный фактор
- Анти-ГБМ нефрит – нефрит, связанный с антителами к ГБМ
- АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела
- АСЛО – антистрептолизин – О
- АСТ – аспаратаминотрансфераза
- БПГН – быстро прогрессирующий гломерулонефрит
- БРА – блокатор рецепторов ангиотензина
- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
- ВН – волчаночный нефрит
- ГБМ – гломерулярная базальная мембрана
- ГН – гломерулонефрит
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
- ИФА – иммуноферментный анализ
- КОС – кислотно-основное состояние
- КТ- компьютерная томография
- ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
- ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
- МКБ – Международная классификация болезней
- ММФ – мофетила микофенолат
- МН – мембранозная нефропатия
- МПГН – мембранопротеративный гломерулонефрит

ОРИ – острая респираторная инфекция
ОАК – общий анализ крови
ОАМ – общий анализ мочи
ПЦР – полимеразно-цепная реакция
СКВ – системная красная волчанка
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СРБ – С-реактивный белок
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
С₃ГН – С₃-комплемента-связанный гломерулонефрит
УЗДГ – ультразвуковая доплерография
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФЭГДС – фиброэзофагогастродуоденоскопия
ХБП – хроническая болезнь почек
ЭКГ – электрокардиограмма
эхо КГ – эхокардиограмма
ЭЭГ – электроэнцефалограмма
сANCA/PR3 – цитоплазматические АНЦА/антитела к протеиназе 3
IgA – иммуноглобулин А
IgM – иммуноглобулин М
IgG – иммуноглобулин G
pANCA/MPO – перинуклеарные АНЦА/антитела к миелопероксидазе

1.4 Пользователи протокола: педиатры, нефрологи, врачи общей практики, реаниматологи.

1.5 Категория пациентов: дети.

1.6 Шкала уровня доказательности ^[2]:

Степень*	Следствия		
	Для пациентов	Для клиницистов	Организация здравоохранения
Уровень 1 «мы рекомендуем»	Большинство людей в Вашей ситуации согласятся с рекомендуемыми действиями, и только меньшинство – не согласятся	Большинство пациентов должны получать рекомендуемое лечение	Рекомендация может быть оценена как потенциальная база для разработки инструкций и оценки критериев качества
Уровень 2 «мы предлагаем»	Большинство людей в Вашей ситуации согласятся с рекомендуемыми действиями, но многие	Различные варианты могут подойти разным пациентам. Каждому пациенту следует	Рекомендация может потребовать длительного обсуждения с привлечением заинтересованных

	не согласятся	помочь принять решение о лечении в соответствии с его предпочтениями	сторон, прежде чем будут разработаны
--	---------------	--	--------------------------------------

**Дополнительная категория «нет степени» обычно используется для рекомендаций, основанных на здравом смысле, или указывается для случаев, когда содержание рекомендации не позволяет адекватно использовать доказательность. Типичным примером являются рекомендации по мониторингованию, консультациям и направлениям к другим специалистам. Рекомендации без степени обычно даются в виде декларативных утверждений, однако при этом не следует думать, что они сильнее, чем рекомендации уровня 1 и 2.*

Степень	Качество доказательности	Значение
A	Высокое	Мы уверены, что истинный эффект близок к рассчитываемому эффекту
B	Среднее	Истинный эффект близок к рассчитываемому эффекту, но может и существенно отличаться
C	Низкое	Истинный эффект может существенно отличаться от рассчитываемого эффекта
D	Очень низкое	Рассчитываемый эффект очень неопределенный и может быть весьма далек от истинного

1.7 Определение ^[3].

БПГН – это клинический синдром, характеризующийся острым нефритическим синдромом в сочетании с быстрой потерей почечной функции (снижение более чем на 50% СКФ) в течение от нескольких дней до недель.

При гистологическом исследовании почечного биоптата определяется наличие полулуний (полулунный гломерулонефрит) в 50% и более гломерул.

Нефритический синдром встречается редко и наблюдается у пациентов с менее тяжелой почечной недостаточностью.

Термины БПГН и полулунный ГН используются взаимозаменяемо; аналогичная картина может встречаться в условиях без полулуний, включая гемолитико-уремический синдром (ГУС), диффузный пролиферативный ГН и острый интерстициальный нефрит.

1.8 Классификация ^[4].

Таблица 1 Клиническая классификация БПГН

Наименование	Причины
Иммунокомплексный БПГН	✓ Постинфекционные ГН: постстрептококковый нефрит, инфекционный эндокардит, шунт-нефрит, сепсис, ассоциированный с <i>Staphylococcus aureus</i>, другие инфекции: ВИЧ, гепатиты В и С, сифилис; ✓ Системные заболевания: СКВ; пурпура Шенлейн-Геноха, криоглобулинемия, смешанное заболевание соединительной ткани, ювенильный ревматоидный артрит ✓ Первичный ГН: IgA нефропатия, МПГН, мембранозная нефропатия
Пауциммунный полулунный гломерулонефрит	✓ Микроскопический полиангиит, гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера), васкулит с изолированным поражением почек, эозинофильный

	гранулематоз с полиангиитом (болезнь Churg-Strauss) ✓ Идиопатический полунунный ГН
анти-ГБМ ГН	✓ анти-ГБМ нефрит; ✓ синдром Гудпасчера, ✓ после трансплантации при синдроме Альпорта;
После трансплантации почки	Возвратные IgA нефропатия, пурпура Шенлейн-Геноха, МПГН, СКВ

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ**

2.1 Диагностические критерии^[3, 5]:

Жалобы^[5]:

- отеки (60-90%);
- уменьшение выделения мочи, отсутствие мочи (60-100%);
- головные боли, связанные с артериальной гипертензией (60-80%);
- макрогематурия (60-90%)

Анамнез:

- появление симптомов болезни после перенесенной острой респираторной инфекции, вакцинации, переохлаждения;
- кожный, суставной, абдоминальный синдромы, поражение сердца, центральной нервной системы, легких, системы крови характерны для системных васкулитов, системных заболеваний соединительной ткани;
- появление макрогематурии на фоне острой респираторной инфекции;
- наличие вирусных гепатитов В, С;
- необратимое длительное течение нефрита (протеинурия, гематурия, периодически – отеки и/или артериальная гипертензия).

Физикальное обследование:

Почечные симптомы^[3]:

- макрогематурия;
- олигурия;
- гипертензия;
- отеки;
- иногда с резким подъемом артериального давления с энцефалопатией и застойной сердечной недостаточностью.

Внепочечные симптомы:

- при вовлечении верхних дыхательных путей: ринорея, полипы, синуситы;
- при вовлечении нижних дыхательных путей: пневмония, легочные узелки, астма, легочные кровотечения;
- при пауцимунном васкулите: геморрагическая сыпь;
- при болезни Гудпасчера, кровохарканье, легочное кровотечение;
- при СКВ, пурпуре Шенлейн-Геноха: артралгия, припухлость суставов, кожная сыпь / пурпура, анемия, судороги;
- при остром постстрептококковом гломерулонефрите в анамнезе: – боли в горле, пиодермия^[3].

Лабораторные исследования:

ОАМ: протеинурия от умеренной 0,5г/сут до тяжелой – более 3,0г/сут, макро/микрогематурия (дисморфные эритроциты), цилиндрурия.

ОАК: повышение СОЭ, анемия (ренальная нормохромная, резистентная к лечению одними препаратами железа), возможен лейкоцитоз, нейтрофилез.

Биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, общий белок, глюкоза, альбумин, общий холестерин, ЛПВП, ЛПНП, триглицериды, количественное определение СРБ, калий/натрий, общий кальций, хлориды, компонентов комплемента С3, компонентов комплемента С4, АСЛО): гиперкреатининемия более 200мкмоль/л, снижение СКФ, электролитные нарушения (гиперкалиемия, гипонатриемия, гипокальциемия), возможно повышение СРБ.

Биохимический анализ мочи (определение белка и креатинина в моче), если белок/креатиновое соотношение:

- до 200 мг/ммоль – не нефротический уровень;
- 200 мг/ммоль и более - протеинурия нефротического уровня.

Коагулограмма (ПВ-ПТИ-МНО, фибриноген, тромбиновое время, АЧТВ): норма или гипо/гиперкоагуляция.

ИФА исследование крови (антитела к ВГВ и ВГС, герпес-вирус, цитомегаловирус, вирус Эпштейн-Барр): положительный иммуноглобулин G – носительство инфекции, при острых состояниях - иммуноглобулин M (в таких случаях показан ПЦР на обнаруженные инфекции).

нРИФ исследование крови (определение АНФ, АНЦА, антитела к гистонам, ANA, ENA, антитела к двуспиральной ДНК): положительные маркеры при наличии системных заболеваний (СКВ, АНЦА- васкулит).

Определение группы крови.

Определение резус-фактора.

Иммунологические исследования:

- повышение антистрептолизина-О – при постстрептококковом БПГН;
- снижение С₃-комплемента – при остром постстрептококковом ГН/постинфекционном, волчаночном нефрите и МПГН/С₃ГН;
- снижение С₃ и С₄ комплемента при люпус нефрите и МПГН 1 типа;
- положительный результат на АНФ, АНА и антител к двуспиральной ДНК - при волчаночном нефрите;
- обнаружение АНЦА, сANCA/PR3, рANCA/MPO – при пауцимунном васкулите (АНЦА должен быть определен методом непрямой иммунофлуоресценции и теста с использованием набора Anti-MPO ELISA и PR3-ELISA);
- обнаружение циркулирующих антител к ГБМ – при анти-ГБМ нефрите, синдроме Гудпасчера (с поражением легких),
- обнаружение маркеров гепатита В и С, уровень криоглобулинов в крови – при гломерулонефритах, связанных с вирусами гепатитов В,С;

- положительный результат реакции микропреципитации с кардиолипиновым антигеном при сифилисе и ложноположительный результат при СКВ

Бактериологическое исследование материала (кровь, моча и носоглотка) с определением чувствительности к антибиотикам: обнаружение стрептококковой и иной инфекции.

Определение суммарных антител к ВИЧ: исключение ВИЧ инфекции.

Иммунограмма («панель для определения иммунного статуса (6 пар)»): норма или дефицит В-лимфоцитов

Определение газов крови: метаболический ацидоз, алкалоз.

Исследование кала (копрограмма): обнаружение скрытой крови.

Инструментальные исследования:

- **УЗИ почек:** повышение эхогенности паренхимы почек, увеличенные либо нормальные их размеры;

- **УЗИ органов брюшной полости:** гепатоспленомегалия, асцит, аденопатия.

- **УЗ-доплерографии сосудов почек:** снижение кровотока;

- **Рентген органов грудной клетки** – множественные очаговые и сливные затемнения в обоих легочных полях при АНЦА-ассоциированном васкулите, болезни Гудпасчера;

- **КТ легких** при АНЦА-ассоциированном васкулите, болезни Гудпасчера;

- **Рентгенография придаточных пазух носа, КТ придаточных пазух носа** – при гранулематозе с полиангиитом гнойно-некротический, язвенно-некротический риносинусит, назофарингит, ларингит, деструкция костной и хрящевой перегородки носа, глазницы.

- **МРТ головного мозга** – васкулит сосудов головного мозга при АНЦА-ассоциированном васкулите;

- **Пункционная биопсия почки** под контролем УЗИ с определением морфологического варианта болезни (световая, ИФ/ИГХ микроскопия).

- **ЭЭГ:** патологические очаги активности.

- **ФЭГДС:** норма или воспалительные изменения слизистой.

- **КТ пазух носа** (при подозрении на системное заболевание с поражением пазух носа): деструкция полости носа, придаточных пазух, субтотальное помутнение пазухи, склерозирующий остит придаточных пазух носа.

- **Эхо-КГ:** явления кардита, перикардита, снижение фракции выброса (при высокой активности нефрита).

- **ЭКГ:** брадикардия (при гиперкалиемии).

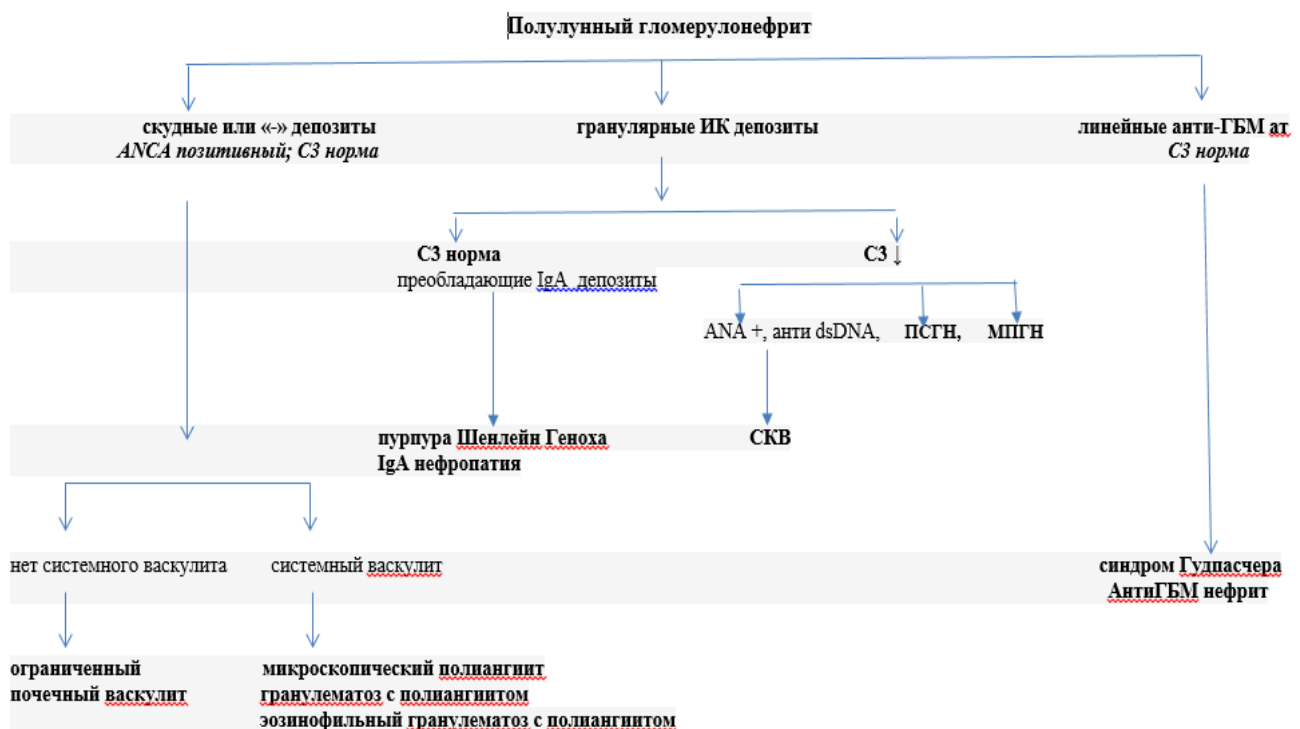
Показания для консультации специалистов:

- консультация оториноларинголога – с целью выявления очагов хронической инфекции и их санации, с целью исключения синусита при гранулематозе;

- консультация стоматолога – с целью выявления очагов хронической инфекции и их санации;

- консультация гинеколога – для санации инфекции наружных половых органов;
- консультация окулиста – для оценки изменений микрососудов, исключения развития катаракты на фоне гормонотерапии;
- консультация кардиолога – при артериальной гипертензии, инфекционном эндокардите и нарушении на ЭКГ и другое;
- консультация ревматолога – при признаках системного заболевания;
- консультация инфекциониста – при развитии гломерулонефрита на фоне инфекционных заболеваний, при наличии вирусных гепатитов, зоонозных и других инфекций;
- консультация хирурга – при наличии острой хирургической патологии;
- консультация невропатолога – при наличии неврологической симптоматики;
- консультация гастроэнтеролога – при возникновении заболеваний желудка на фоне приема иммуносупрессивных препаратов;
- консультация гематолога – в целях исключения болезней крови;
- консультация пульмонолога – при системных заболеваниях, ставших причиной гломерулонефрита (СКВ, системный васкулит), пневмонии на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии;
- консультация анестезиолог-реаниматолога – перед проведением диагностической биопсии почки, катетеризации центральных вен, при нестабильном состоянии пациента;
- консультация клинического фармаколога – при назначении лекарственных средств с узким терапевтическим индексом.

Диагностическая оценка полулунного гломерулонефрита, основанная на гистологии почки и серологических данных



2.3 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований:

Таблица 2 Дифференциальный диагноз БПГН и обоснование дополнительных исследований*

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Постинфекционные ГН	Диагностика инфекционной причины БПГН позволит избежать тяжелой иммуносупрессивной терапии и лечить инфекционную причину заболевания	АСЛО, С3 компонент комплемента, маркеры вирусных гепатитов В и С, кровь на стерильность, ВИЧ, сифилис, биопсия почки	Диагноз выставляется методом исключения всех инфекций, приводящих к развитию БПГН
Системные заболевания: СКВ смешанное заболевание соединительной ткани, ювенильный ревматоидный артрит	Определение причины БПГН позволит определить тактику терапии и имеет большое значение в периоде после трансплантации почки в случае возврата первичной болезни в трансплантат	С1, С3, С4 компоненты комплемента, АНФ, АНА и антител к двуспиральной ДНК, биопсия почки	Отсутствие клинических критериев и положительных серологических тестов
пурпура Шенлейн-Геноха		Биопсия почки	Отсутствие геморрагической сыпи, абдоминального и суставного синдромов
Первичные ГН		Биопсия почки	IgA нефропатия, МПГН, мембранозная нефропатия, С1q нефропатия
АНЦА васкулиты		АНЦА, сANCA/PR3, рANCA/МРО Биопсия почки Рентгенография, КТ грудной клетки, придаточных пазух носа. Биопсия почки	Отсутствие синуситов, поражения легких, бронхиальной астмы, кожной сыпи, суставного синдрома, судорог

анти-ГБМ ГН	Определение причины БПГН позволит определить тактику терапии и имеет большое значение в периоде после трансплантации почки в случае возврата первичной болезни в трансплантат	анти - ГБМ антитела биопсия почки	Отсутствие кровохарканья, кашля
-------------	---	--------------------------------------	---------------------------------

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ ^{[[18, 20 – 27, 29, 33 – 37, 39, 41- 42, 44 - 45]]***.}

Лечение только стационарное, амбулаторное лечение после выписки из нефрологического стационара

3.1 Немедикаментозное лечение

Режим: охранительный.

Диета: с исключением соли и продуктов богатых калием

3.2 Медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном уровне:

Перечень основных лекарственных средств ^[29, 39 ,44]

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное название ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Глюкокортикостероиды	Преднизолон	Перорально: 1 мг/кг/сут (макс сут доза 60-80 мг/сут) – 4 недели, затем снижение дозы до 40 мг/сут – 4 недели, 30 мг/сут – 2 недели, и 20 мг/сут 2-4 недели (в сумме 12-14 недель)	1A ^[29, 39]
Иммунодепрессанты	мофетила микофенолат	Перорально 12.5 мг/кг каждые 12 часов – 3 дня затем увеличение дозы до 18 мг/кг каждые 12 часов в течение 6-12 месяцев по переносимости Целевая концентрация МФК в крови – 1-3 нг/мл	1B ^[29,44]

Перечень дополнительных лекарственных средств ^[18, 20 – 27, 33 – 37, 41-42, 45]

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное название ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Ингибиторы АПФ	фозиноприл	Перорально, 0,1-0,6 мг/кг/сутки, макс суточная доза 40мг, длительно под контролем АД, СКФ, калия в крови. При снижении СКФ 30 мл/минуту и менее применение данного препарата противопоказано.	1A ^[18]
Ингибиторы АПФ	эналаприл	Перорально, 0,08-0,6 мг/кг/сут, длительно под контролем АД, СКФ, калия в крови x 1 р/месяц	1A ^[19]
Ингибиторы АПФ	лозартан	Перорально, 0,7-1,4 мг/кг/сут, макс 100 мг, длительно	2B ^[20]
Ингибиторы АПФ	валсартан	Перорально, 0,7-1,4 мг/кг/сут, макс 160 мг, длительно	2B ^[21]
Блокаторы кальциевых каналов	амлодипин	Перорально: До 6-и лет: начальная доза – 0,1 мг/кг/сут с титрованием до 0,6 мг/кг/сут, макс 5 мг/сут После 6-и лет: начальная доза 0,1 мг/кг/сут с титрованием до 0,6 мг/кг/сут, макс 10 мг/сут	1B ^[22]
Блокаторы кальциевых каналов	нифедипин	Перорально, 1,2-3 мг/кг/сут в 2-4 приема (максимальная доза 120 мг/сут)	1B ^[23]
Бета-адреноблокаторы	атенолол	Перорально, 1-2 мг/кг (максимальная доза 100 мг/сут, при снижении СКФ ниже 10 мл/мин/1,73м ² – максимальная доза 50 мг/сут)	1B ^[24]
Бета-адреноблокаторы	Метопролол	Перорально, 0,5-1 мг/кг/сут (максимальная суточная доза 2 мг/кг)	1B ^[25]
Альфа- и бета-адреноблокаторы	карведилол	Перорально, начальная доза: 0.04 - 0.075 мг/кг два раза в день, титровать по переносимости; возможно увеличение дозировки на 50-100% каждые 2 недели; максимальная доза: 1	1B ^[26]

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное название ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
		мг/кг/день до 50 мг/день	
Альфа-адреноблокаторы	доксазозин	Перорально, начальная доза 1 мг/сут; максимальная доза 4 мг/сут	1B ^[27]
Диуретики	фуросемид	Перорально, парентерально 0,5-2 мг/кг/сут, 1-4 приема	1A ^[33]
Диуретики	гидрохлортиазид	Перорально, 1-3 мг/кг/сут, макс суточная доза 50 мг/сут, длительно под контролем АД, СКФ (СКФ ≥ 45 мл/мин/1.73 м ²)	1A ^[34]
Диуретики	спиронолактон	1 мг/кг/сут в 1-2 приема; титровать по необходимости до макс сут дозы: 3.3 мг/кг/сут или 100 мг/сут	1A ^[35]
Ингибиторы протонного насоса	омепразол	Перорально, 3-5 кг: 2,5 мг/сут; 5-10 кг: 5 мг/сут; 10-20 кг: 10 мг/сут; ≥ 20 кг: 20 мг/сут При снижении СКФ ниже 30 мл/мин/1,73м ² снизить текущую дозу на 50%	2B ^[36]
Пенициллины в комбинациях	амоксциллин+клавулановая кислота	Парентерально, СКФ >50 мл/мин/1,73м ² – 45 мг/кг каждые 12 часов, макс доза 2 гр/сут; СКФ 50-30 мл/мин/1,73м ² – 45 мг/кг каждые 12 часов СКФ 29-10 мл/мин/1,73м ² – 20 мг/кг каждые 12 часов СКФ <10 мл/мин/1,73м ² – 20 мг/кг в сутки На перитонеальном/гемодиализе - 20 мг/кг в сутки, макс доза 1 гр	1B ^[37]

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное название ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Сульфаниламиды	Ко-тримоксазол (Сульфаметоксазол + Триметоприм)	Доза рассчитывается из расчета триметоприма. Перорально: 5 мг ТМП/кг/день или 150 мг ТМП/м ² /день; можно вводить разделенными дозами каждые 12 часов от 2 до 3 дней в неделю в чередующиеся или последовательные дни максимальная доза: 160 мг ТМП/дозу. Продолжительность профилактики варьируется в зависимости от основного заболевания	1A ^[45]
Стимуляторы гемопоэза	рекомбинантный эритропоэтин	Эпоэтины п/к, в/в, 80-120 Ед/кг/веса, мах суточная доза 2000 Ед/сутки, кратность введения х1-3р/нед, длительно, под контролем гемоглобина х 1 р/2 недели до достижения возрастной нормы, затем х 1/4 недели	1A ^[41]
Витамины и витаминоподобные средства	колекальциферол (витамин Д)	16-<30 нг/мл: 2000МЕ, внутрь, 3 месяца либо 50 тысяч МЕ х1р/месяц, в течение 3-х месяцев 5-15 нг/мл: 4000МЕ, ежедневно, внутрь, 12 месяцев либо 50 тысяч МЕ х1р/месяц, в течение 3-х месяце 12 недель < 5 нг/мл: 8000 Ме х 1р/д, ежедневно, 4 недели, далее 4000МЕ, ежедневно, 8 недель. Либо 50 тысяч МЕ х 1 р/неделю, 4 недели, далее 50 тысяч МЕ х 1 р/неделю, 2 недели	2B ^[42]

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное название ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Витамины и витаминоподобные средства в комбинациях	кальция карбонат +coleкальциферол	Перорально, в зависимости от уровня кальция, фосфора в крови: Гипокальциемия, асимптоматическая: 30-75мг/кг/день, 4-5 р/д При гиперфосфатемии 1500 мг/сутки, во время еды, кратность:2-3 р/д, не более 2000 мг/сутки	2B ^[42]

3.3 Хирургическое вмешательство (в случае если таковое не является основным, то необходимо описание его обоснования) – не проводится.

3.4 Дальнейшее ведение (сопровождение пациента на амбулаторном уровне):

Пациенты с БПГН подлежат динамическому наблюдению.

Осмотр нефролога зависит от стадии заболевания:

- при активной стадии – 1 раз в месяц;
- при неактивной - 4 раза в год.

Контроль лабораторных данных в зависимости от стадии заболевания:

- в активной стадии заболевания:

ОАК, ОАМ 2-4 раза в месяц;

биохимический анализ крови (определение креатинина, АЛТ, АСТ, холестерина, глюкозы) 2-4 раза в месяц;

определение белка в моче (количественная проба) 1 раз в месяц.

- в неактивной стадии заболевания:

ОАК, ОАМ 1 раз в месяц;

биохимический анализ крови (креатинин, мочевины, общий белок, холестерин, глюкоза) 1 раз в 1-3 месяца

УЗИ почек 1 раз в год

определение белка в моче (количественная проба) 1 раз в 3 месяца

ЭКГ-по показаниям

При ухудшении состояния пациента необходимо решение вопроса госпитализации.

Рекомендации по навыкам здорового образа жизни: коррекция факторов риска, психопрофилактика, режим, диета.

Своевременная санация хронических очагов инфекции.

Ограничение физических нагрузок.

Исключение охлаждения и инсоляции.

3.5 Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе:

- достижение полной или частичной ремиссии заболевания (купирование/уменьшение отеков, купирование/уменьшение протеинурии до 0,5 г/сут, нормализация АД);

- отсутствие инфекционных и тромботических осложнений;
- нормализация/замедление уменьшения СКФ.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:**

4.1 Показания для плановой госпитализации:

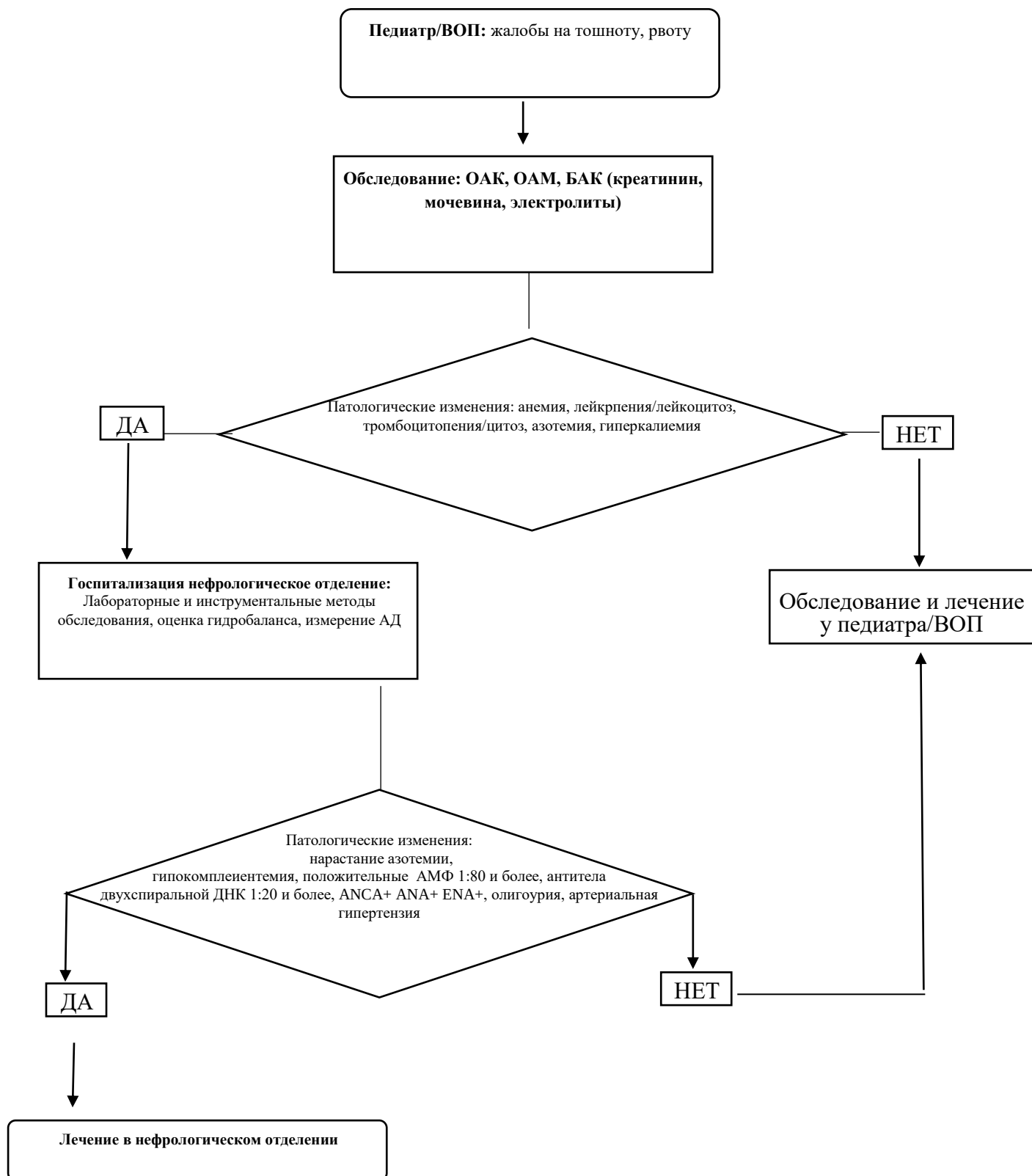
- госпитализация только экстренная, так как у пациентов прогрессивное снижение почечных функций и показан острый диализ

4.2 Показания для экстренной госпитализации:

- Почечная эклампсия на фоне тяжелой артериальной гипертензии;
- анурия;
- анасарка (периферические и полостные отеки);
- макрогематурия;
- гиперкреатининемия.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

5.1 Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента (схемы, алгоритмы)



5.2 Немедикаментозное лечение:

Режим:

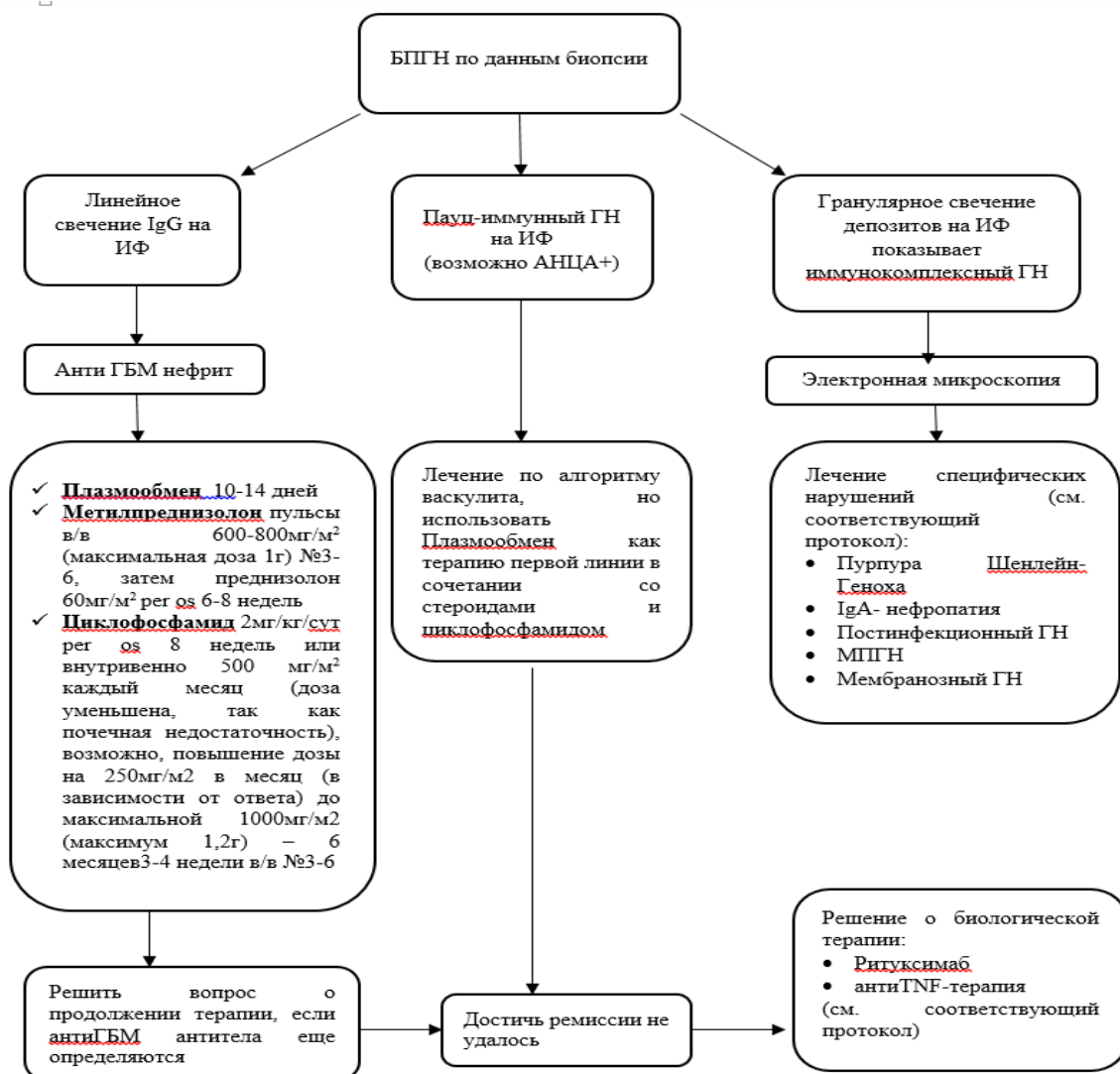
- постельный – при тяжелой артериальной гипертензии;
- палатный – при умеренной артериальной гипертензии, отеках.

Диета: сбалансированная, адекватное введение белка (стартовая доз 0,5г/кг/сут, затем увеличить до 1,5-2г/кг/сут), калорий (90ккал/кг/сут). Исключение соли у пациентов с артериальной гипертензией и отеками (1-2 г/сут).

14.2. Медикаментозное лечение

Иммуносупрессивная терапия состоит из индукционной и поддерживающей терапии.

Схема индукционной терапии полунного гломерулонефрита^[6.]



Поддерживающая терапия:

- Преднизолон* 0,5-1 мг/кг/48час 3 месяца, с медленным снижением дозы
- Азатиоприн 1,5-2мг/кг/сут 12-18 месяцев или
- Микофенолат мофетил 1000-1200мг/м²/сут 12-24 месяца

**Примечание: пересчет дозы метилпреднизолона по преднизолону: 1 таблетка метилпреднизолона 4 мг соответствует 1 таблетке преднизолона 5 мг.*

Иммунокомплексный гломерулонефрит

- Волчаночный нефрит: Класс III (фокальный ВН) и Класс IV (диффузный ВН): терапия метилпреднизолоном (1А) в комбинации с циклофосфамидом (1В) и ММФ (1В) ^[7,8]. При повышении активности ВН в течение 3 месяцев терапии, проводится повторная биопсия почки с целью определения дальнейшей тактики лечения.
- IgA нефропатия/Нефрит при пурпуре Генох-Шенляйна: терапия метилпреднизолоном и циклофосфамидом ^[9,10] (при высокой степени активности нефрита). ММФ в течение длительного времени 800-1200мг/м²/сут.

Пауц-иммунный фокально-сегментарный некротизирующий гломерулонефрит:

- Индукционная терапия: Циклофосфамид 500-1000мг/м² внутривенно, всего 6 пульсов с месячным интервалом. Метилпреднизолоном 600-800мг/м², 3 раза через день в виде инфузий, затем пероральный прием преднизолона 1мг/кг/сут. ^[11] (1А).
- Плазмаферез (плазмообмен) для пациентов с быстрым нарастанием сывороточного креатинина в течение недели – месяца ^[12]. (1С) рекомендуется плазмообмен с заменой объема плазмы 60 мл/кг ^[2]. При васкулите рекомендуется семь сеансов в течение 14 дней.
- Поддерживающая терапия ММФ 800-1200мг/м²/сут в два приема ^[13]. (2С).
- При АНЦА-ассоциированном гломерулонефрите, резистентном к индукционной терапии с использованием циклофосфамида и кортикостероидов, в качестве альтернативной терапии назначают ритуксимаб (1С) ^[14], внутривенный иммуноглобулин (0,5-2г/кг курсовая доза) (2С) ^[15] и плазмаферез (2D) ^[12]. Ритуксимаб назначается в дозе 375мг/м² 1 раз в неделю в течение 1-4 недель ^[14].

Анти-ГБМ гломерулонефрит:

- Начальная иммуносупрессия с циклофосфамидом и кортикостероидами в сочетании с плазмаферезом ^[2]. (1В).
- Плазмаферез при анти-ГБМ нефрите - ежедневный обмен проводится в течение 14 дней или до исчезновения антител против ГБМ ^[2]
- Трансплантацию почки после анти-ГБМ ГН следует отложить до тех пор, пока антитела к ГБМ не будут отсутствовать в крови в течение как минимум 6 месяцев (нет степени).

NB!

Поддерживающая терапия при анти-ГБМ гломерулонефрите не проводится (1D), так как будет достигнута ремиссия болезни после проведения начальной терапии

Заместительная почечная терапии:

Наличие критических симптомов острого почечного повреждения подразумевает начало **заместительной почечной терапии** (гемодиализ, перитонеальный диализ)* не зависимо от степени тяжести:

- ✓ олигоанурия более 3 сут;
- ✓ мочевины крови > 30 ммоль/л;
- ✓ по RIFLE, стадии F и L, если креатинин нарастает быстро;
- ✓ гиперкалиемия ($K^+ > 7,0$ ммоль/л);
- ✓ перегрузка объемом более 10% от веса;
- ✓ уремическая энцефалопатия;
- ✓ уремический перикардит;

**При необходимости проведения заместительной почечной терапии обратиться к клиническому протоколу «Острая почечная недостаточность у детей»*

Лечение отеков

Диуретики назначают при значительных отеках.

Диуретики не назначают при рвоте, диарее, гиповолемии.

При длительно сохраняющихся отеках назначают фуросемид 2-6 мг/кг/сут внутривенно 3-4 раза в день через равные промежутки времени.

Для пациентов с рефрактерными отеками используется комбинация петлевых и тиазидных диуретиков и/или калийсберегающих диуретиков (спиринолактон), в тяжелых случаях – комбинация диуретиков и альбумина (20% альбумин 1г/кг 2-4 часа + фуросемид 1-2мг/кг в/в).

Лечение артериальной гипертензии ^[16,17]:

иАПФ:

эналаприл 0,08-0,6мг/кг/сут (максимально до 40мг/сут, рекомендуемый возраст ≥ 1 месяца жизни);

фозиноприл стартовая доза 0,1мг/кг (максимально до 40мг/сут, рекомендуемый возраст ≥ 6 лет жизни).

БРА:

валсартан 1,3-2,7мг/кг/сут (максимально до 160мг/сут, рекомендуемый возраст ≥ 6 лет жизни);

лозартан 0,7-1,4мг/кг/сут (максимальная доза 100мг/сут, рекомендуемый возраст ≥ 6 лет жизни). (D).

β -блокаторы:

атенолол 0,5-2мг/кг (максимальная доза 100мг/сут);

метопролол 0,5-1мг/кг/сут (максимальная суточная доза 2мг/кг).

Блокаторы кальциевых каналов:

амлодипин 0,1-0,6мг/кг/сут (максимальная доза 5-10мг/сут, рекомендуемый возраст 1-5 лет жизни);

нифедипин 0,2-0,5мг/кг/сут в 2-3 приема (максимальная доза 3мг/кг/сут до 120мг/сут).

Альфа-адреноблокаторы периферические: доксазозин 1-4мг/сут.

Другие медикаменты

- Блокаторы протонной помпы при появлении гастроинтестинальных симптомов и в период терапии кортикостероидами: омепразол 0,5-1,0мг/кг/сут;
- Карбонат кальция на период терапии кортикостероидами с целью профилактики остеопороза: 250-500мг/сут [25].
- Липидоснижающие препараты при гиперхолестеринемии более 5 ммоль/л у подростков: аторвастатин 10мг/сут, симвастатин 10-20мг/сут.

Профилактика и лечение тромботических осложнений: применяются низкомолекулярные гепарины подкожно в течение длительного времени.

Лечение инфекционных осложнений

Таблица 3 Лечение инфекционных осложнений^[43 – 44]

Инфекции	Клиническая картина	Возбудители болезни	Терапия
Бактериальные инфекции	Гипертермия, симптомы интоксикации + специфические симптомы поражения систем органов	Грамм «-», Грамм «+»	Парентерально: Амоксициллин+клавулановая кислота или цефотаксим/цефтриаксон 7-10 дней ^[43] (1A)
Герпетические инфекции	Везикулярные высыпания по ходу нервов	Herpes zoster varicella zoster	внутривенно ацикловир (1500мг/м ² /сут) 3 дня или внутрь 80мг/кг/сут 7-10 дней ^[44] (1A)
Грибковые инфекции	Легочная инфильтрация, длительная лихорадка, отсутствие ответа на антибактериальную терапию	Candida, Aspergillus spp.	Кожа, слизистые: флюконазол 3мг/кг/сут 10 дней ^[43] (1A)

5.3 Медикаментозное лечение, оказываемое на стационарном уровне:

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения) [29, 38 – 39, 44]

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное название ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Глюкокортикостероиды	Преднизолон	Перорально: 1 мг/кг/сут (макс сут доза 60-80 мг/сут) – 4 недели, затем снижение дозы до 40 мг/сут – 4 недели, 30 мг/сут – 2 недели, и 20 мг/сут 2-4 недели (в сумме 12-14 недель)	1A ^[29,2]
Глюкокортикостероиды	Метилпреднизалон	600мг/м ² , не более 1000мг/сутки, в течение 3-5	1A ^[29,2,46]

		дней	
Иммунодепрессанты	циклофосфамид	Перорально: 2 мг/кг/сут, макс доза 200 мг/сут 8-12 недель (лечение больше 90 дней может привести к потенциальной стерильности у мальчиков)	1B ^[29,38]
Иммунодепрессанты	мофетила микофенолат	Перорально 12.5 мг/кг каждые 12 часов – 3 дня затем увеличение дозы до 18 мг/кг каждые 12 часов в течение 6-12 месяцев по переносимости Целевая концентрация МФК в крови – 1-3 нг/мл	1B ^[29,44]

Перечень дополнительных лекарственных средств (имеющих менее 100% вероятности применения) ^[18 – 20, 27 - 29, 31 – 42]

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное название ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Иммунодепрессанты	ритуксимаб	в/в, 375 мг/м ² 1 раз/неделю 1-4 дозы; макс разовая доза 500 мг	1C ^[29,41]
Детоксирующие средства, включая антидоты	месна	в/в, дозировка Месны равна 60% дозировки циклофосфамида вводимой в 3 приёма (0, 4, и 8 часов после начала циклофосфамида)	1B ^[29]
Противорвотные средства	ондансетрон	в/в, перорально: 0.15 мг/кг/доза (5 мг/м ² /доза); макс доза: 8 мг/доза; ввести первую дозу за 30 мин до начала химиотерапии с последующим введением каждые 12 часа по необходимости	2B ^[32]
Ингибиторы АПФ	фозиноприл	Перорально, 0.1-0.6 мг/кг/сутки, макс суточная доза 40мг, длительно под контролем АД, СКФ, калия в крови. При снижении СКФ 30 мл/минуту и менее применение данного препарата противопоказано.	1A ^[18]
Ингибиторы АПФ	эналаприл	Перорально, 0,08-0,6 мг/кг/сут, длительно под контролем АД, СКФ, калия в крови x 1 р/месяц	1A ^[19]

Ингибиторы АПФ	лозартан	Перорально, 0,7-1,4 мг/кг/сут, макс 100 мг, длительно	2B ^[20]
Ингибиторы АПФ	валсартан	Перорально, 0,7-1,4 мг/кг/сут, макс 160 мг, длительно	2B ^[21]
Блокаторы кальциевых каналов	амлодипин	Перорально: До 6-и лет: начальная доза – 0,1 мг/кг/сут с титрованием до 0,6 мг/кг/сут, макс 5 мг/сут После 6-и лет: начальная доза 0,1 мг/кг/сут с титрованием до 0,6 мг/кг/сут, макс 10 мг/сут	1B ^[22]
Блокаторы кальциевых каналов	нифедипин	Перорально, 1,2-3 мг/кг/сут в 2-4 приема (максимальная доза 120 мг/сут)	1B ^[23]
Бета-адреноблокаторы	атенолол	Перорально, 1-2 мг/кг (максимальная доза 100 мг/сут, при снижении СКФ ниже 10 мл/мин/1,73м ² – максимальная доза 50 мг/сут)	1B ^[24]
Бета-адреноблокаторы	метопролол	Перорально, 0,5-1 мг/кг/сут (максимальная суточная доза 2 мг/кг)	1B ^[25]
Альфа- и бета-адреноблокаторы	карведилол	Перорально, начальная доза: 0.04 - 0.075 мг/кг два раза в день, титровать по переносимости; возможно увеличение дозировки на 50-100% каждые 2 недели; максимальная доза: 1 мг/кг/день до 50 мг/день	1B ^[26]
Альфа-адреноблокаторы	доксазозин	Перорально, начальная доза 1 мг/сут; максимальная доза 4 мг/сут	1B ^[27]
Диуретики	фуросемид	Перорально, парентерально 0,5-2 мг/кг/сут, 1-4 приема	1A ^[33]
Диуретики	гидрохлортиазид	Перорально, 1-3 мг/кг/сут, мах суточная доза 50 мг/сут, длительно под контролем АД, СКФ (СКФ $\geq$ 45 мл/мин/1.73 м ²)	1A ^[34]
Диуретики	спиронолактон	1 мг/кг/сут в 1-2 приема; титровать по необходимости до макс	1A ^[35]

		сут дозы: 3.3 мг/кг/сут или 100 мг/сут	
Ингибиторы протонного насоса	омепразол	Перорально, 3-5 кг: 2,5 мг/сут; 5-10 кг: 5 мг/сут; 10-20 кг: 10 мг/сут; ≥20 кг: 20 мг/сут При снижении СКФ ниже 30 мл/мин/1,73м ² снизить текущую доза на 50%	2B ^[36]
Пенициллины в комбинациях	амоксциллин+клавулановая кислота	Парентерально, СКФ >50 мл/мин/1,73м ² – 45 мг/кг каждые 12 часов, макс доза 2 гр/сут; СКФ 50-30 мл/мин/1,73м ² – 45 мг/кг каждые 12 часов СКФ 29-10 мл/мин/1,73м ² – 20 мг/кг каждые 12 часов СКФ <10 мл/мин/1,73м ² – 20 мг/кг в сутки На перитонеальном/гемодиализе - 20 мг/кг в сутки, макс доза 1 гр	1B ^[37]
Цефалоспорины	цефотаксим	в/м, в/в: 150-180 мг/кг/сут в 3 приема - каждые 8 часов; максимальная суточная доза: 8 гр/сут СКФ 30-50 мл/мин/1,73 м ² : 35-70 мг/кг/доза каждые 8-12 часов СКФ 10-29 мл/мин/1,73 м ² : 35-70 мг/кг/доза каждые 12 часов СКФ <10 мл/мин/1,73 м ² : 35-70 мг/кг/доза каждые 24 часа Интермиттирующий гемодиализ: 35-70 мг/кг/дозу каждые 24 часа. Перитонеальный диализ (ПД): 35-70 мг/кг/доза каждые 24 часа. Непрерывная заместительная почечная терапия (ПЗПТ): 35-70 мг/кг/дозу каждые 12 часов	2B ^[43]
Цефалоспорины	цефтриаксон	В/м, в/в: 50-75 мг/кг/дозу каждые 24 часа; максимальная доза: 1000 мг/доза Не поддается диализу;	2B ^[31]

		после гемодиализа или перитонеального диализа дополнительная доза не требуется	
Противогрибковые препараты	флуконазол	В/в, перорально: начальная доза: 6-12 мг/кг/дозу в 1-й день, затем 3-12 мг/кг/дозу один раз в день; продолжительность и дозировка зависят от тяжести инфекции	2B ^[38]
Противовирусные средства	ацикловир	внутривенно ацикловир (1500 мг/м ² /сут) 3 дня или внутрь 80 мг/кг/сут 7-10 дней	2C ^[40]
Антикоагулянты	Гепарин	Лечение тромбоза: Младенцы: в/в: начальная нагрузочная доза: 75 ЕД/кг в течение 10 минут; затем непрерывная поддерживающая инфузия со скоростью: 28 ЕД/кг/час; отрегулируйте дозу для поддержания активности анти-Ха 0,35-0,7 ЕД/мл Дети и подростки: в/в: Начальная нагрузочная доза: 75 ЕД/кг в течение 10 минут, затем непрерывная поддерживающая инфузия: 20 ЕД/кг/час; отрегулируйте дозу для поддержания активности анти-Ха от 0,35 до 0,7 ЕД/мл	1C ^[39]
Заменители плазмы и других компонентов крови	альбумин	в/в, 0,5-1 г/кг вводят в течение четырех часов	1B ^[28]
Стимуляторы гемопоэза	рекомбинантный эритропоэтин	Эпоэтины п/к, в/в, 80-120 Ед/кг/веса, мах суточная доза 2000 Ед/сутки, кратность введения х1-3р/нед, длительно, под контролем гемоглобина х 1 р/2 недели до достижения возрастной нормы, затем х 1/4 недели	1A ^[41]
Витамины и витаминоподобные средства	колекальциферол (витамин Д)	16-<30 нг/мл: 2000МЕ, внутрь, 3 месяца либо 50 тысяч МЕ х1р/месяц, в течение 3-х месяцев	2B ^[42, 47]

		5-15 нг/мл: 4000МЕ, ежедневно, внутрь, 12 месяцев либо 50 тысяч МЕ х1р/месяц, в течение 3-х месяце 12 недель < 5 нг/мл: 8000 Ме х 1р/д, ежедневно, 4 недели, далее 4000МЕ, ежедневно, 8 недель. Либо 50 тысяч МЕ х 1 р/неделю, 4 недели, далее 50 тысяч МЕ х 1 р/неделю, 2 недели	
Витамины и витаминоподобные средства в комбинациях	кальция карбонат +колекальциферол	Перорально, в зависимости от уровня кальция, фосфора в крови: Гипокальциемия, асимптоматическая: 30-75мг/кг/день, 4-5 р/д При гиперфосфатемии 1500 мг/сутки, во время еды, кратность:2-3 р/д, не более 2000 мг/сутки	2B ^[42, 47]
Гиполипидемические средства	Аторвастатин	Перорально с 10-ти лет- 10мг/день, в течение 1-3 месяца, мах суточная доза-80мг	2B ^[2,48]
Иммуноглобулин	Иммуноглобулин человека нормальный	Внутривенно, капельно, из расчета 0.4г/кг/курсовая доза	2C ^[2]
Препараты человеческого альбумина	Альбумин	Внутривенно, капельно, медленно, от 10-ти часов и более из расчёта 0.5г/кг/сутки	2B ^[2]

5.4 Хирургическое вмешательство (в случае если таковое не является основным, то необходимо описание его обоснования) – не является основным:

- биопсия почки;
- катетеризация центральной вены.

5.5 Дальнейшее ведение: согласно пункту 3.4 настоящего клинического протокола:

5.6 Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе:

- достижение полной или частичной ремиссии заболевания (купирование/уменьшение отеков, купирование/уменьшение протеинурии до 0,5 г/сут, нормализация АД);
- отсутствие инфекционных и тромботических осложнений;
- нормализация/замедление уменьшения СКФ.

6. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА

6.1 Список разработчиков:

1) Канатбаева Асия Бакишевна – доктор медицинских наук, нефролог, профессор кафедры педиатрии с курсом инфекционных болезней НУО Казахстанско-Российского университета;

2) Рахимжанова Салтанат Сагындыковна, нефролог, заведующий отделением нефрологии и диализа, Корпоративного фонда «University Medical Center»;

3) Нигматуллина Назым Бакытбековна, кандидат медицинских наук, нефролог, детский нефролог высшей категории, доцент кафедры клинических дисциплин Казахского Национального университета им. Аль Фараби;

4) Жетимкаринова Гаухар Ерлановна, клинический фармаколог Корпоративного фонда «University Medical Center»

6.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

6.3 Рецензенты: Абеуова Бибигуль Амангельдиевна – доктор медицинских наук, профессор НАО Медицинский университет Астана Кафедра семейной медицины N 3;

6.4 Условия пересмотра протокола: пересмотр протокола через 3 года и/или при появлении новых методов диагностики и/или лечения с более высоким уровнем доказательности.

6.5 Список использованной литературы:

1) Международная классификация болезней. Краткий вариант, основанный на Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра, принятой 43-ей Всемирной Ассамблеей Здравоохранения. МКБ – 10.

2) KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney International supplements Volume 2/ issue 2/ June 2012, <http://www.kidney-international.org>

3) Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. Kidney Int. 2003;63(3):1164–77.

4) Denis F. Geary and Franz Schaefer. Pediatric Kidney Disease. 2nd ed. 2016. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016.

5) Hattori M, Kurayama H, Koitabashi Y, Nephrology JSfP. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis in children. J Am Soc Nephrol. 2001;12(7):1493–500.

6) Paediatric nephrology / Lesley Rees, Detlef Bockenhauer, Nicolas J.A. Webb, Marilyn G. Punaro. / third ed. published 2019/ (Oxford specialist handbooks in paediatrics) Rev. ed. of: Paediatric nephrology/

7) Gourley MF, Austin III HA, Scott D et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1996; 125: 549–557.

8) Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. N Engl J Med 2011; 365: 1886–1895.

9) Tumlin JA, Lohavichan V, Hennigar R. Crescentic, proliferative IgA nephropathy: clinical and histological response to methylprednisolone and intravenous cyclophosphamide. Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 1321–1329.

10) Maes B.D., Oyen R, Claes K. Mycophenolate mofetil in IgA nephropathy: Results of a 3-year prospective placebo-controlled randomized study. *Kidney International*. 2004. 65:1842-1848.

11) de Groot K, Harper L, Jayne DR et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 150: 670–680.

12) Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2180–2188.

13) Silva F, Specks U, Kalra S et al. Mycophenolate mofetil for induction and maintenance of remission in microscopic polyangiitis with mild to moderate renal involvement—a prospective, open-label pilot trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 445–453.

14) Jones RB, Tervaert JW, Hauser T et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363: 211–220.

15) Jayne DR, Chapel H, Adu D et al. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM* 2000; 93: 433–439.

16) Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *PEDIATRICS* Volume 140, number 3, September 2017:e20171904. <http://pediatrics.aappublications.org/content/140/3/e20171904>

17) 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *Journal of Hypertension*. <http://www.jhypertension.com/>

18) Фозиноприл у детей. Руководство UptoDate. <https://www.uptodate.com>

19) Эналаприл у детей. Руководство UptoDate <https://www.uptodate.com>

20) Лозартан у детей. Руководство UptoDate <https://www.uptodate.com>

21) Валсартан у детей. Руководство UptoDate <https://www.uptodate.com>

22) Амлодипин у детей. Руководство UptoDate <https://www.uptodate.com>

23) Нифедипин у детей. Руководство UptoDate <https://www.uptodate.com>

24) Атенолол у детей. Руководство UptoDate <https://www.uptodate.com>

25) Метопролол у детей. Руководство UptoDate <https://www.uptodate.com>

26) Карведилол у детей. Руководство UptoDate <https://www.uptodate.com>

27) Доксазозин у детей. Руководство UptoDate <https://www.uptodate.com>

28) Оценка и лечение отеков у детей. Руководство UptoDate. <https://www.uptodate.com>

29) Обзор классификации и лечения быстро прогрессирующего (серповидного) гломерулонефрита. Руководство UptoDate <https://www.uptodate.com>

30) Месна. Информация о применении у детей. Руководство UptoDate <https://www.uptodate.com>

31) Циклофосфамид. Информация о применении у детей. Руководство UptoDate <https://www.uptodate.com>

32) Ондансетрон: Информация о применении у детей. Руководство UptoDate; <https://www.uptodate.com>

33) Фуросемид: Информация о применении у детей. Руководство UptoDate. <https://www.uptodate.com>

- 34) Гидрохлортиазид: Информация о применении у детей. Руководство UptoDate. <https://www.uptodate.com>
- 35) Спиронолактон: Информация о применении у детей. Руководство UptoDate, <https://www.uptodate.com>
- 36) Омепразол: Информация о применении у детей. Руководство UptoDate. <https://www.uptodate.com>
- 37) Амоксициллин+клавулановая кислота: Информация о применении у детей. Руководство UptoDate. <https://www.uptodate.com>
- 38) Флуконазол: Информация о применении у детей. Руководство UptoDate. <https://www.uptodate.com>
- 39) Гепарин и низкомолекулярный гепарин: дозировка и побочные эффекты. Руководство UptoDate. <https://www.uptodate.com>
- 40) Ацикловир: Информация о применении у детей. Руководство UptoDate. <https://www.uptodate.com>
- 41) Эпозтин альфа (включая биоаналоги): информация о препарате для детей. Руководство UptoDate, <https://www.uptodate.com>
- 42) Хроническая болезнь почек и связанные с ней нарушения минерального и костного обмена. <https://www.uptodate.com>
- 43) Цефотаксим: Информация о применении у детей. Руководство UptoDate. <https://www.uptodate.com>
- 44) Микофенолата мофетил (целлсепт) и микофенолат натрия (мифортик): информация о препаратах для детей. Руководство UptoDate <https://www.uptodate.com>
- 45) Ко-тримоксазол (Сульфаметоксазол + Триметоприм): Информация о применении у детей. Руководство UptoDate. <https://www.uptodate.com>
- 46) Метилпреднизолон: Информация о применении у детей. Руководство UptoDate. <https://www.uptodate.com>
- 47) Лечение гипокальциемии. Руководство UptoDate <https://www.uptodate.com>
- 48) Аторвастатин: Информация о применении у детей. Руководство UptoDate. <https://www.uptodate.com>