

Краткий обзор рекомендаций KDIGO 2021 по ведению гломерулярных заболеваний

Брэд Ровин¹, Шарон Адлер², Джонатан Бэррэтт³, Фрэнк Бриду⁴, Келли Бёрдж⁵, Тэк Мао Чан⁶, Терренс Кук⁷, Фернандо Фервенца⁸, Кейша Джибсон⁹, Ричард Глэссок¹⁰, Дэвид Джейн¹¹, Вивекананд Джа^{12,13,14}, Эдриан Лье¹⁵, Жи-Хонг Лиу¹⁶, Хуан Мейа-Вилет¹⁷, Карла Нестер¹⁸, Джей Радакришнан¹⁹, Элизабет Рэйв²⁰, Хизер Рейш²¹, Пьер Ронко^{22,23}, Ян-Стефан Сандерс²⁴, Санджев Сети²⁵, Юцукэ Сузуки²⁶, Сидней Танг⁶, Владимир Тезар²⁷, Марина Виварелли²⁸, Джек Ветцельс²⁹, Любовь Литвин^{30,31}, Джонатан Крейг^{32,33}, Дэвид Танклифф^{33,34}, Мартин Хоуэлл^{33,34}, Марчелло Тонелли³⁵, Майкл Чонг³⁶, Эми Эрли³⁶, Йорген Флэге³⁷

¹ Отдел внутренних болезней, Медицинской колледж Университета штата Огайо, Колумбус, Огайо, США; ² Отделение нефрологии и гипертензии, Исследовательский институт биомедицины Лос Анжелеса, Лос Анжелес, Калифорния, США;

³ Отделение сердечно-сосудистой патологии, Лестерский университет, Лестер, Великобритания; ⁴ Отделение нефрологии и трансплантации почек, Центр кинических исследований, Университетский госпитальный центр, Больница Университета Пуатье, Пуатье, Франция; ⁵ Отдел нефрологии, Массачусетская главная больница Бригхэм-Сейлем, Сейлем, Массачусетс, США; ⁶ Отделение нефрологии, Медицинский отдел Гонконгского Университета, Гонконг, Китай; ⁷ Почечный и трансплантационный центр, Лондонский королевский колледж, Лондон, Великобритания; ⁸ Отдел нефрологии и гипертензии Клиника Мейо, Рочестер, Миннесота, США; ⁹ Почечный центр университета Северной Каролины в Чапел-Хилле, Чапел-Хилл, Северная Каролина, США; ¹⁰ Отдел Медицины, Медицинская школа Дэвида Геффена, Калифорнийский университет, Лос Анжелес, Калифорния, США; ¹¹ Отдел экспериментальной медицины и иммунотерапии, Школа клинической медицины, Кембриджский университет, Кембридж, Великобритания; ¹² Институт глобального здравоохранения Джорджа, Нью Дели, Индия; ¹³ Школа общественного здравоохранения, Лондонский королевский колледж, Лондон, Великобритания; ¹⁴ Школа общественного здравоохранения Прасанна, Манипальская академия высшего образования, Манипал, Индия; ¹⁵ Отдел нефрологии и трансплантации, Больница Маунт-Элизабет Новена, Сингапур; ¹⁶ Медицинская школа Нанкинского университета, Нанкин, Китай; ¹⁷ Отдел нефрологии и минерального обмена, Национальный институт медицинских наук и питания Сальвадора Зубриана, Мехико, Мексика; ¹⁸ Лаборатория молекулярной отоларингологии и почечных исследований университета Айовы, Айова-сити, Айова, США; ¹⁹ Отделение нефрологии, Медицинский отдел Колумбийского университета, Нью Йорк США; ²⁰ Почечная ассоциация Огайо, Колумбус, Огайо, США; ²¹ Отделение нефрологии, Медицинский отдел университета Торонто, Торонто, Онтарио, Канада; ²² Университет Сорбонна и Национальный институт здоровья и медицинских исследований, Париж, Франция; ²³ Больница Ле-Ман, Ле-Ман, Франция; ²⁴ Отделение нефрологии, Отдел внутренних болезней Гронингского университета, Гронинген, Нидерланды; ²⁵ Отдел лабораторной медицины и патологии, клиника Мейо, Рочестер, Миннесота, США; ²⁶ Отделение нефрологии, университет Юнтендо, Токио, Япония; ²⁷ Отделение нефрологии, 1-й медицинский факультет и главный университетский госпиталь, Карлов университет, Прага, Чехия; ²⁸ Отделение педиатрических специальностей, отдел нефрологии и диализа, детская больница младенца Иисуса, Рим, Италия; ²⁹ Отделение нефрологии, Медицинский центр университета Радбода, Нейменген, Нидерланды; ³⁰ Фонд доказательной экосистемы MAGIC, Гамильтон, Онтарио, Канада; ³¹ Отдел методологии, доказательств и влияния исследований в Здравоохранении, Университет Макмастер, Гамильтон, Онтарио, Канада; ³² Колледж медицины и общественного здравоохранения, Университет Флиндерса, Аделаида, Австралия; ³³ Кокрановский почечный и трансплантационный центр, Сидней, Новый Южный Уэльс, Австралия; ³⁴ Сиднейская школа общественного здравоохранения, Сиднейский университет, Сидней, Новый Южный Уэльс, Австралия; ³⁵ Отдел медицины, медицинская школа Камминга, Университет Калгари, Калгари, Альберта, Канада; ³⁶ KDIGO, Брюссель, Бельгия; ³⁷ Отдел нефрологии, Университетская больница, Рейн-Вестфальская высшая техническая школа Ахена, Ахен, Германия

Для цитирования: Brad H. Rovin, Sharon G. Adler, Jonathan Barratt et al. Executive summary of the KDIGO 2021 guideline for the management of glomerular diseases. Translated into Russian by Elena Zakharova. *Nephrology and Dialysis*. 2022; 24(1):21-51. doi: 10.28996/2618-9801-2022-1-21-51

Перевод на русский язык Е.В. Захаровой

Перевод осуществлен по инициативе Российского Диализного Общества и одобрен KDIGO

Оригинальная публикация: *Kidney Int*. 2021 Oct; 100(4):753-779. doi:10.1016/j.kint.2021.05.015

Копирайт © 2021, KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes. Published by Elsevier Inc. on behalf of the International Society of Nephrology. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Адрес для переписки:

Brad H. Rovin, Division of Nephrology, The Ohio State University Wexner Medical Center, 1664 Neil Avenue, Fourth Floor, Columbus, Ohio 43201, USA.
e-mail: brad.rovin@osumc.edu;

Jürgen Floege, Division of Nephrology, RWTH Aachen University Hospital, Pauwelsstrasse 30, 52074 Aachen, Germany.
e-mail: jfloege@ukaachen.de

Executive summary of the KDIGO 2021 guideline for the management of glomerular diseases

Brad H. Rovin¹, Sharon G. Adler², Jonathan Barratt³, Frank Bridoux⁴, Kelly A. Burdge⁵, Tak Mao Chan⁶, H. Terence Cook⁷, Fernando C. Fervenza⁸, Keisha L. Gibson⁹, Richard J. Glassock¹⁰, David R.W. Jayne¹¹, Vivekanand Jha^{12,13,14}, Adrian Liew¹⁵, Zhi-Hong Liu¹⁶, Juan M. Mejia-Vilet¹⁷, Carla M. Nester¹⁸, Jai Radhakrishnan¹⁹, Elizabeth M. Rave²⁰, Heather N. Reich²¹, Pierre Ronco^{22,23}, Jan-Stephan F. Sanders²⁴, Sanjeev Sethi²⁵, Yusuke Suzuki²⁶, Sydney C.W. Tang⁶, Vladimír Tesar²⁷, Marina Vivarelli²⁸, Jack F.M. Wetzels²⁹, Lyubov Lytvyn^{30,31}, Jonathan C. Craig^{32,33}, David J. Tunnicliffe^{33,34}, Martin Howell^{33,34}, Marcello A. Tonelli³⁵, Michael Cheung³⁶, Amy Earley³⁶, Jürgen Floege³⁷

¹ Department of Internal Medicine, The Ohio State University College of Medicine, Columbus, Ohio, USA; ² Division of Nephrology and Hypertension, Los Angeles Biomedical Research Institute, Los Angeles, California, USA; ³ Department of Cardiovascular Sciences, University of Leicester, Leicester, UK; ⁴ Department of Nephrology and Renal Transplantation, CIC INSERM 1402, Centre Hospitalier Universitaire, University Hospital Poitiers, Poitiers, France; ⁵ Division of Nephrology, Mass General Brigham-Salem Hospital, Salem, Massachusetts, USA; ⁶ Division of Nephrology, Department of Medicine, University of Hong Kong, Hong Kong, China; ⁷ Renal and Transplant Centre, Imperial College London, London, UK; ⁸ Division of Nephrology and Hypertension, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA; ⁹ University of North Carolina Kidney Center at Chapel Hill, Chapel Hill, North Carolina, USA; ¹⁰ Department of Medicine, Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles, Los Angeles, California, USA; ¹¹ Division of Experimental Medicine & Immunotherapeutics, School of Clinical Medicine, University of Cambridge, Cambridge, UK; ¹² The George Institute for Global Health, New Delhi, India; ¹³ School of Public Health, Imperial College London, London, UK; ¹⁴ Prasanna School of Public Health, Manipal Academy of Higher Education, Manipal, India; ¹⁵ The Kidney and Transplant Practice, Mount Elizabeth Novena Hospital, Singapore; ¹⁶ Nanjing University School of Medicine, Nanjing, China; ¹⁷ Department of Nephrology and Mineral Metabolism, Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutricion, Salvador Zubiran, Mexico City, Mexico; ¹⁸ Molecular Otolaryngology & Renal Research Laboratories, University of Iowa, Iowa City, Iowa, USA; ¹⁹ Division of Nephrology, Department of Medicine, Columbia University Medical Center, New York, New York, USA; ²⁰ Ohio Kidney Associates, Columbus, Ohio, USA; ²¹ Division of Nephrology, Department of Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; ²² Sorbonne University, and Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Unité Mixte de Recherche S1155, Paris, France; ²³ Le Mans Hospital, Le Mans, France; ²⁴ Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, University of Groningen, Groningen, The Netherlands; ²⁵ Department of Laboratory Medicine and Pathology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA; ²⁶ Department of Nephrology, Juntendo University, Tokyo, Japan; ²⁷ Department of Nephrology, 1st Faculty of Medicine and General University Hospital, Charles University, Prague, Czech Republic; ²⁸ Department of Pediatric Subspecialties, Division of Nephrology and Dialysis, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Rome, Italy; ²⁹ Department of Nephrology, Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands; ³⁰ MAGIC Evidence Ecosystem Foundation, Hamilton, Ontario, Canada; ³¹ Department of Health Research Methods, Evidence, and Impact, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada; ³² College of Medicine and Public Health, Flinders University, Adelaide, Australia; ³³ Cochrane Kidney and Transplant, Sydney, New South Wales, Australia; ³⁴ Sydney School of Public Health, The University of Sydney, Sydney, New South Wales, Australia; ³⁵ Department of Medicine, Cumming School of Medicine, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada; ³⁶ KDIGO, Brussels, Belgium; ³⁷ Division of Nephrology, University Hospital, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule (RWTH) Aachen, Aachen, Germany

For citation: Brad H. Rovin, Sharon G. Adler, Jonathan Barratt et al. Executive summary of the KDIGO 2021 guideline for the management of glomerular diseases. Translated into Russian by Elena Zakharova. *Nephrology and Dialysis*. 2022; 24(1):21-51. doi: 10.28996/2618-9801-2022-1-21-51

Translated into Russian by Elena Zakharova

Translation to Russian initiated by Russian Dialysis Society, and approved by KDIGO

Ключевые слова: ААВ; АНЦА; анти-ГБМ; СЗ; комплемент; основанные на доказательствах; ФСГС; гломерулярные болезни; гломерулонефрит; рекомендации; IgA нефропатия; IgA васкулит; инфекционно-опосредованный гломерулонефрит; KDIGO; волчаночный нефрит; мембранозная нефропатия; болезнь минимальных изменений; МПГН; нефротический синдром, систематический обзор

Резюме

Клинические практические рекомендации Инициативы по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (Kidney Disease: Improving Global Outcomes/KDIGO) по ведению гломерулярных заболеваний представляют собой пересмотренные рекомендации KDIGO 2012. Цель этих рекомендаций – помочь клиницистам, оказывающим медицинскую помощь как взрослым пациентам, так и детям, страдающим гломерулонефритами (ГН). Сфера охвата включает различные гломерулярные заболевания, в том числе IgA нефропатию и IgA васкулит, мембранозную нефропатию, нефротический синдром, болезнь минимальных изменений (БМИ), фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), васкулит, ассоциированный с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА), волчаночный нефрит и ГН, ассоциированный с антителами к гломерулярной базальной мембране. Кроме того, эти рекомендации впервые затронули такой подтип, как комплемент-медирированные заболевания. Все главы построены по единому формату и представляют руководство по диагностике, прогнозу, лечению и тактике в особых ситуациях. Задача этого руководства – разработать полезный для клиницистов и пациентов источник информации, обеспечив основанные на синтезе доказательств и применимые на практике рекомендации, сопровождающиеся графической визуализацией

мнения экспертов в той или иной области. Другой задачей является формирование рекомендаций по проведению исследований в тех областях, где имеются пробелы в знаниях. Руководство адресовано всем клиницистам, занимающимся лечением ГН, и учитывает потенциальные последствия для политики здравоохранения и затраты. При разработке этого обновленного руководства проводилась детальная оценка строгого соответствия предлагаемых подходов к лечению и рекомендаций результатам систематического обзора соответствующих исследований. Оценка качества доказательств и силы рекомендаций осуществлялась в соответствии методологией «Системы оценки, разработки и изучения рекомендаций» (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation/ (GRADE). Ограничения доказательной базы обсуждаются и оговариваются в тексте, представлены также области будущих исследований.

Abstract

The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases is an update to the KDIGO 2012 guideline. The aim is to assist clinicians caring for individuals with glomerulonephritis (GN), both adults and children. The scope includes various glomerular diseases, including IgA nephropathy and IgA vasculitis, membranous nephropathy, nephrotic syndrome, minimal change disease (MCD), focal segmental glomerulosclerosis (FSGS), infection-related GN, antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) vasculitis, lupus nephritis, and anti-glomerular basement membrane antibody GN. In addition, this guideline will be the first to address the subtype of complement-mediated diseases. Each chapter follows the same format providing guidance related to diagnosis, prognosis, treatment, and special situations. The goal of the guideline is to generate a useful resource for clinicians and patients by providing actionable recommendations based on evidence syntheses, with useful infographics incorporating views from experts in the field. Another aim is to propose research recommendations for areas where there are gaps in knowledge. The guideline targets a broad global audience of clinicians treating GN while being mindful of implications for policy and cost. Development of this guideline update followed an explicit process whereby treatment approaches and guideline recommendations are based on systematic reviews of relevant studies, and appraisal of the quality of the evidence and the strength of recommendations followed the “Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation” (GRADE) approach. Limitations of the evidence are discussed, with areas of future research also presented.

Key words: AAV; ANCA; anti-GBM; C3; complement; evidence-based; FSGS; glomerular diseases; glomerulonephritis; guideline; IgA nephropathy; IgA vasculitis; infection-related glomerulonephritis; KDIGO; lupus nephritis; membranous nephropathy; minimal change disease; MPGN; nephrotic syndrome; systematic review

Мы с удовольствием представляем повторное издание рекомендаций Инициативы по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (Kidney Disease: Improving Global Outcomes/KDIGO) по ведению гломерулярных болезней, разработанное для тех, кто оказывает медицинскую помощь пациентам с гломерулярными заболеваниями, для пациентов с гломерулярными заболеваниями, и для членов их семей. Эти рекомендации – результат целенаправленной работы, начатой в 2017 году, когда была созвана Конференция по противоречиям. Задачей этой конференции было выявить важные новые данные и обозначить текущие проблемы в сфере гломерулярных болезней, в результате были опубликованы два заключительных документа – Часть 1: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-GN-Conference-Report-Part-1.pdf>; Часть 2: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-GN-Conference-Report-Part-2.pdf>.

На основании выводов этой конференции Cochrane Kidney and Transplant Evidence Review Team (Кокрановская группа по сбору и анализу доказательств в области болезней почек и трансплан-

тации) предприняла широкомасштабный обзор доступной литературы. Это позволило Рабочей группе экспертов в области гломерулярных болезней создать серию рекомендаций и практических советов, основанных на большом объеме данных. Основная цель этой работы – улучшить качество медицинской помощи и лечения пациентов с гломерулярными болезнями. Эти рекомендации пришли на смену рекомендациям KDIGO 2012 по гломерулонефритам (ГН). В то же время и другие группы экспертов изучали дизайн исследований гломерулярных болезней и способы включения в протоколы исследований таких факторов, как предпочтения пациентов и исходы, значимые для пациентов и их семей. Результаты работы таких групп, как SONG-GD (Standardized Outcomes in Nephrology-Glomerular Diseases/Стандартизованные исходы в нефрологии-Гломерулярные болезни) следует использовать совместно с рекомендациями KDIGO.

Руководство состоит из 11 глав, 10 из которых посвящены специфическим первичным или вторичным заболеваниям или группам заболеваний. Первая глава представляет собой широкомасштабный

обзор общих принципов ведения, которые применимы к пациентам с любыми типами гломерулярных болезней. Каждая глава предоставляет основанные на доказательствах и применимые на практике рекомендации. Сами рекомендации классифицированы таким образом, чтобы дать читателю представление о силе каждой рекомендации и качестве доказательств, лежащих в ее основе. Во многих случаях, когда отсутствуют высоко-достоверные, например, полученные из рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) данные, сформулированы практические советы, основанные на наблюдательных, когортных или открытых исследованиях или на консенсусе экспертов. Практические советы следует рассматривать как предложения, помогающие клиницистам в ведении пациентов при отсутствии или недостатке высококачественных доказательств по конкретной теме или вопросу.

Этот Краткий обзор представляет ключевые положения рекомендаций KDIGO 2021 в целом и резюмирует, что осталось без изменений, что появилось нового по сравнению с рекомендациями 2012 и что по-прежнему требует большей доказательной базы. Обзор состоит из обсуждения глав в том же порядке, что и в самом руководстве. С учетом обширной сферы охвата руководства, данный обзор не носит всеобъемлющего характера и адресует читателя к полному тексту рекомендаций для знакомства с деталями и обсуждением источника доказательств и логики разработки рекомендаций и практических советов (<https://kdigo.org/guidelines/gd/>). Мы не включили в обзор ссылки на литературные источники, поскольку Руководство снабжено большим количеством ссылок. Доказательная база, использованная для разработки руководства, доступна в Приложении, опубликованном вместе с руководством, он также будет опубликован и на платформе MAGICapp (<https://kdigo.org/guidelines/gd/>).

Глава 1: Общие принципы ведения гломерулярных болезней

Эта глава подчеркивает роль биопсии почки, которая по-прежнему считается «золотым стандартом» диагностики гломерулярных болезней. Повторная биопсия почки должна выполняться в тех случаях, когда ее результаты могут изменить диагноз и план лечения или внесут вклад в оценку прогноза. Серологические исследования и генетические тесты (например, полноэкзомное секвенирование) смогут в будущем обогатить интерпретацию и повысить ценность биопсии почки в отдельных сложных случаях.

Для оценки экскреции белка с мочой у пациентов с ГН необходим сбор суточной мочи. У детей более подходящим методом является определение соотношения белок-креатинин (СБК) в первой утренней порции мочи. Разумным компромиссом является

«целевой» сбор суточной мочи с определением СБК в отмеренной части общего количества собранной мочи. У взрослых пациентов с ГН для оценки расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) предпочтительна формула СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration/Рабочая группа по исследованию эпидемиологии хронической болезни почек) на основе креатинина, у детей предпочтительна модифицированная формула Шварца. Формула FAS (Full Age Spectrum/Весь спектр возрастов) может быть использована как для взрослых, так и для детей. Проблемы, связанные с расовой принадлежностью пациентов, при использовании этой формулы в настоящее время прояснены Рабочей группой Национального почечного фонда-Американского общества нефрологов (National Kidney Foundation-American Society of Nephrology Task Force). Рутинная оценка мочевого осадка с определением морфологии эритроцитов и наличия эритроцитарных цилиндров и/или акантоцитов требуется при всех формах ГН.

Подходы к лечению отеков при нефротическом синдроме (НС) мало изменились по сравнению с версией рекомендаций 2012 года. Предпочтение следует отдавать петлевым диуретикам и ограничению потребления натрия с пищей. При недостаточном ответе на петлевые диуретики следует добавлять препараты с другим механизмом действия. В этих случаях необходимо особое внимание к таким побочным эффектам диуретической терапии, как гипонатриемия, гипокалиемия, снижение СКФ и гиповолемия.

Подходы к ведению пациентов с гипертензией и протеинурией претерпели незначительные изменения. В качестве терапии первой линии у пациентов с сочетанием гипертензии и протеинурии следует использовать ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или блокаторы рецептора ангиотензина II (БРА) в максимально переносимых или максимально допустимых дозах. Целевое систолическое артериальное давление у большинства взрослых пациентов составляет <120 mm Hg при стандартизованном офисном измерении АД (<https://kdigo.org/guidelines/blood-pressure-in-ckd/>). Целевое 24-часовое среднее артериальное давление у детей при амбулаторном мониторинге должно быть ≤ 50 -го перцентиля для возраста, пола и роста.

В качестве терапии первой линии у пациентов с ГН и протеинурией, но без гипертензии, клиницистам следует использовать иАПФ или БРА и титровать дозировки до максимально переносимой или максимально допустимой суточной дозы, а также рекомендовать пациентам ограничение потребления натрия с пищей; при этом необходимо советовать пациентам приостановить прием ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС) при риске гиповолемии – например при возникновении

интеркуррентного заболевания. Целевое снижение протеинурии зависит от типа ГН (см. отдельные главы).

При необходимости для нормализации уровня сывороточного калия могут быть использованы выводящие калий диуретики и/или связывающие калий препараты; это позволит продолжить применение ингибиторов РАС для контроля АД и снижения протеинурии. Метаболический ацидоз следует корректировать если сывороточный бикарбонат снижен до <22 ммоль/л.

Модификация образа жизни должна быть принята у всех пациентов с ГН в качестве дополнительной меры для улучшения контроля гипертензии и протеинурии. Лечение дислипидемии может рассматриваться у пациентов с НС, особенно у тех, кто имеет факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая гипертензию и диабет. Модификация образа жизни имеет большое значение для всех пациентов с персистирующей дислипидемией и гломерулярными болезнями. При персистирующей дислипидемии у пациентов с гломерулярными заболеваниями в качестве терапии первой линии следует рассматривать возможность применения статинов. У лиц с непереносимостью статинов или у тех, кто имеет высокий риск развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, но не может достичь целевых показателей липопротеинов низкой плотности или триглицеридов, несмотря на при-

менение максимально переносимой дозы статинов, следует рассмотреть применение не-статиновой терапии.

Пациентам с тромбоэмболическими осложнениями, возникающими в контексте НС, показана полноценная антикоагулянтная терапия. Профилактическое применение антикоагулянтов должно осуществляться у пациентов с НС тогда, когда риск тромбоэмболических осложнений превышает оцениваемый для конкретного пациента риск серьезных кровотечений, ассоциированных с применением антикоагулянтов. Ситуацию особенно высокого риска тромбоэмболических осложнений представляет мембранозная нефропатия (МН) с НС; алгоритм принятия решений представлен в разделе, относящемся к Главе 3 (см. ниже).

Для предотвращения инфекционных осложнений у пациентов с ГН и иммунными нарушениями следует использовать пневмококковую вакцину – это относится к пациентам с НС и/или хронической болезнью почек (ХБП). Пациенты и их домашнее окружение подлежат вакцинации против гриппа. При наличии клинических оснований предлагается проводить скрининг на туберкулез (ТБ), вирус гепатита В (HBV), вирус гепатита С (HCV), вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) и сифилис. У пациентов, получающих высокие дозы преднизолона или других иммуносупрессивных препаратов (ритуксимаб, циклофосфамид), следует рассмотреть профилак-

Практический совет 1.13.1	Выберите режим лечения гломерулонефрита, который предотвращает непосредственные осложнения основного заболевания	<ul style="list-style-type: none"> • Интенсивность индукционной терапии обусловлена тяжестью клинических симптомов и типом гломерулонефрита • Для определения безопасных доз необходимо принимать в внимание уровень СКФ
Практический совет 1.13.2	Выберите режим лечения гломерулонефрита, который предотвращает прогрессирование заболевания	<ul style="list-style-type: none"> • Не при всех формах гломерулонефрита возможно достижение полной клинической ремиссии • Для предотвращения или замедления прогрессирования хронической болезни почек могут потребоваться длительная иммуносупрессия или повторные курсы иммуносупрессантов • Снижение протеинурии является суррогатной конечной точкой при лечении гломерулонефритов
Практический совет 1.13.3	Выберите режим лечения гломерулонефрита, который минимизирует опасные побочные эффекты иммуносупрессии	<ul style="list-style-type: none"> • Информируйте пациентов о побочных эффектах лекарственных препаратов (непосредственных и отдаленных) • Учитывайте точку зрения пациента и рассматривайте возможность принятия совместного решения • Осуществляйте скрининг латентных инфекций, если это оправданно клинически, до начала использования определенного протокола иммуносупрессии • Мониторите терапевтические концентрации препаратов, если к тому имеются клинические показания • Назначайте профилактику специфических побочных эффектов иммуносупрессивных препаратов • Проводите оценку статуса вакцинации и при необходимости повторяйте вакцинацию • Предлагайте пациентам меры сохранения репродуктивной способности, если это показано • Осуществляете мониторинг онкопатологии и инфекций • Длительная иммуносупрессия или повторные курсы иммуносупрессантов ассоциированы с накоплением токсических эффектов лекарственных препаратов с течением времени

Рисунок 1 | Минимизация побочных эффектов, связанных с иммуносупрессией. СКФ, скорость клубочковой фильтрации.

тическое применением триметоприма-сульфаметоксазола. Менингококковая вакцина и профилактика менингококковой инфекции необходима пациентам с дефицитом комплемента или тем, кто получает ингибиторы комплемента.

Критерии оценки исходов, такие как целевые показатели снижения протеинурии, различаются в зависимости от специфических причин развития ГН. Уплощение кривой наклона снижения СКФ может рассматриваться как благоприятный суррогатный исход лечения. Для клинических исследований в качестве суррогатного критерия почечной недостаточности было предложено снижение рСКФ на 40% и более от исходного уровня в течение 2- или 3-летнего периода времени.

Рисунок 1 демонстрирует возможности минимизации побочных эффектов, связанных с иммуносупрессией.

Диетические ограничения и регулярные физические упражнения оправданы для нормализации индекса массы тела, уменьшения выраженности абдоминального ожирения и снижения факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Пациентам следует советовать ограничить потребление натрия с пищей до $<2,0$ г/сутки (<90 ммоль/сутки). У взрослых пациентов может рассматриваться ограничение потребления белка с пищей – в зависимости от выраженности протеинурии и уровня функции почек и с учетом необходимости восполнения нефротических потерь.

Оказание медицинской помощи беременным женщинам с ГН требует координации между нефрологами и акушерами, в идеале следует рассматривать возможность планирования беременности.

Пациентам с ГН должна быть предоставлена возможность участия в регистрах заболеваний и в клинических исследованиях во всех случаях, когда это доступно.

Глава 2: Иммуноглобулин А нефропатия (IgA-N)/ иммуноглобулин А васкулит (IgA-V)

После подтверждения диагноза IgA-N с помощью биопсии почки, включая использование гистологической шкалы MEST-C (mesangial [M] and endocapillary [E] hypercellularity, segmental glomerulosclerosis [S], interstitial fibrosis/tubular atrophy [T], and crescents [C]) – мезангиальная и эндокапиллярная гиперклеточность, сегментарный гломерулосклероз, интерстициальный фиброз/канальцевая атрофия, и полулуния), необходимо оценить прогноз заболевания. Хорошую возможность предоставляет калькулятор International IgAN Prediction Tool (Международный метод прогнозирования IgA-N), доступный на Calculate by QxMD. Вместе с тем, важно понимать, что ни этот калькулятор, ни шкала MEST-C, ни наличие и количество полулуний не могут в настоящее время использоваться для определения возможного

влияния того или иного конкретного режима лечения на течение заболевания.

Как и в версии рекомендаций 2012 года, основное внимание при ведении пациентов с IgA-N следует уделять комплексной оптимальной поддерживающей медицинской помощи, включающей: блокаду РАС в максимально переносимом или максимально разрешенном объеме, контроль артериального давления, минимизацию сердечно-сосудистых рисков, приверженность к рекомендациям по образу жизни, включая диетические ограничения, отказ от курения, контроль веса и физические упражнения, когда это оправдано. Блокада РАС должна применяться вне зависимости от наличия гипертензии если у пациента имеется протеинурия $>0,5$ г/сутки (1B).

Если протеинурия остается выше $0,75$ - 1 г/сутки, несмотря на комплексную оптимальную поддерживающую медицинскую помощь, осуществляемую в течение по меньшей мере 90 дней, у пациента имеется высокий риск прогрессирующего снижения функции почек. В таких случаях может рассматриваться 6-месячный курс глюкокортикоидной терапии (2B) или, что предпочтительно, участие пациента в клиническом исследовании по лечению IgA-N. Поскольку клинические преимущества глюкокортикоидов при IgA-N не установлены, их следует назначать с особой осторожностью и их назначения следует избегать у пациентов с:

- рСКФ <30 мл/мин на $1,73$ м²,
- диабетом,
- ожирением (определяемым как индекс массы тела >30 кг/м²),
- латентными инфекциями (например, вирусными гепатитами или туберкулезом),
- вторичным заболеванием (например, при циррозе печени),
- активной пептической язвой,
- неконтролируемым психическим заболеванием или
- тяжелым остеопорозом.

Принципы ведения пациентов с IgA-N, у которых сохраняется высокий риск прогрессирования на фоне максимальной поддерживающей медицинской помощи, представлены на рисунке 2. Снижение протеинурии до уровня ниже 1 г/сутки служит суррогатным маркером улучшения почечных исходов при IgA-N, тем самым являясь обоснованной целью лечения.

Никакие другие виды иммуносупрессивной терапии, помимо глюкокортикоидов, при IgA-N не рекомендуются, это касается и азатиоприна, и циклофосфида (за исключением случаев быстропрогрессирующей IgA-N), и ингибиторов кальциневрина (иКН), и ритуксимаба. Микофенолата мофетил (ММФ) может быть использован в качестве стероид-сберегающего средства только в китайской популяции. Точно так же, не имеется данных в пользу рутинной практики тонзиллэкто-

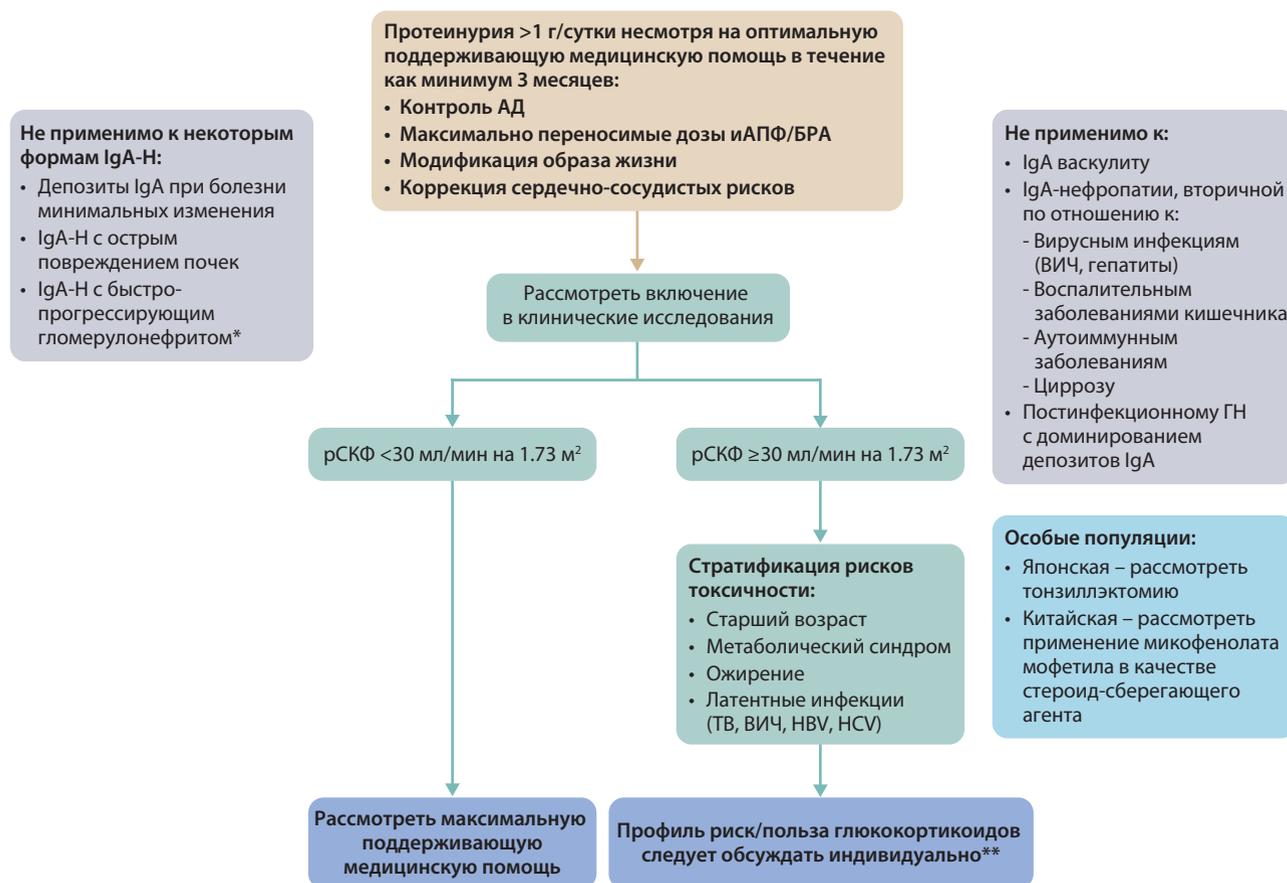


Рисунок 2 | Ведение пациентов с IgA-N, у которых сохраняется высокий риск прогрессирования на фоне максимальной поддерживающей медицинской помощи. * IgA-N с быстро прогрессирующим гломерулонефритом – см. Практический совет 2.4.3. ** Исследование TESTING (Therapeutic Evaluation of Steroids in IgA Nephropathy Global/Глобальная терапевтическая оценка стероидов при IgA-N) продемонстрировало доказательства эффективности у пациентов с выраженной протеинурией (в среднем 2.4 г/сутки), но ценой заболеваемости и смертности, ассоциированных с лечением. иАПФ, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента; БРА, блокатор рецептора ангиотензина II; АД, артериальное давление; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; ГН, гломерулонефрит; HBV, вирус гепатита В; HCV, вирус гепатита С; ВИЧ, вирус иммунодефицита человека; IgA-N, иммуноглобулин А нефропатия; ТВ, туберкулез.

мии у пациентов с IgA-N высокого риска, за исключением японской популяции. Если рассматривается применение иммуносупрессии, с пациентом следует подробно обсудить риски и преимущества применения каждого препарата, принимая во внимание, что побочные эффекты лечения наиболее вероятны у пациентов с рСКФ <math>< 50 \text{ мл/мин на } 1,73 \text{ м}^2</math>.

В настоящее время изучается ряд новых видов лечения для пациентов с IgA-N высокого риска, включая препараты, которые могут служить дополнением к поддерживающей терапии (ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2 [иНГЛТ2], спарсентан, атрасентан, гидроксихлорохин) или более специфические подходы (например кишечнорастворимый будесонид, различные ингибиторы комплемента и таргетные анти-В-клеточные препараты).

Особую ситуацию при IgA-N представляет наличие НС. Пациенты, у которых при биопсии почки выявлены депозиты IgA в мезангии, но имеются гистологические признаки, соответствующие болезни минимальных изменений (БМИ), должны получать

лечение в соответствии с рекомендациями для БМИ (Глава 5). В то же время, пациенты с НС и гистологическими признаками мезангиопролиферативного ГН, подлежат ведению как пациенты с IgA-N высокого риска. И наконец, при IgA-N может наблюдаться протеинурия нефротического уровня без НС, и это обычно отражает наличие сопутствующего вторичного фокального сегментарного гломерулосклероза (ФСГС) (например, при ожирении или неконтролируемой гипертензии) или развитие тяжелого гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза.

IgA-N может также приводить к острому повреждению почек (ОПП) на фоне массивной макрогематурии, в таких случаях основное внимание должно быть направлено на поддерживающее лечение ОПП. Проведение повторной биопсии почки следует рассматривать в случаях, когда в течение 2 недель после прекращения макрогематурии функция почек не улучшается. Кроме того, ОПП в отсутствие макрогематурии может быть следствием течения IgA-N

в виде быстро прогрессирующего гломерулонефрита (БПГН) с образованием большого количества полулуний (обычно с вовлечением >50% клубочков). Важно отметить, что наличие полулуний, но без снижения СКФ, не является основанием для диагностики быстро прогрессирующей IgA-Н; однако такие пациенты требуют тщательного наблюдения с целью своевременного выявления любой степени снижения СКФ. Пациентам с истинным быстро прогрессирующим течением IgA-Н должно быть предложено лечение циклофосфамидом и глюкокортикоидами – в соответствии с рекомендациями для ассоциированного с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) васкулита (ААВ, Глава 9).

В настоящее время не существует достаточной доказательной базы, чтобы рекомендовать детям в пост-пубертатном возрасте такое же лечение, как и взрослым с IgA-Н. В то же время, имеются мощные доказательства преимуществ блокады PASC у детей. Следует отметить, что у детей широко распространено использование иммуносупрессантов, особенно раннее применение глюкокортикоидов, хотя доказательств, основанных на клинических исследованиях и позволяющих сформировать соответствующие рекомендации, нет.

Для взрослых, в отличие от детей, не существует общепринятых международных критериев диагностики IgA-В, и диагноз IgA-В у взрослых часто устанавливается на основании критериев, описанных для детей. Взрослые пациенты с IgA-В подлежат обследованию для исключения вторичных причин и злокачественных новообразований, с проведением скрининга в соответствии с половозрастными характеристиками. Ни классификация MEST-C, ни калькулятор International IgAN Prediction Tool не были валидированы для IgA-В. Принципы поддерживающей медицинской помощи не отличаются от таковых при IgA-Н.

У пациентов с изолированными экстраренальными проявлениями IgA-В не следует использовать глюкокортикоиды с целью предотвращения развития нефрита (1B). Для тех пациентов, которые хотели бы испытать иммуносупрессивную терапию, лечение глюкокортикоидами описано выше, в разделе, посвященном IgA-Н. Нефропатия при IgA-В (IgA-ВН) с БПГН нередко ассоциирована с тяжелыми экстраренальными проявлениями (например, легочными, желудочно-кишечными и кожными), что может служить основанием для применения альтернативных вариантов иммуносупрессии. В неконтролируемых сериях наблюдений, включавших пациентов с жизнеугрожающими или тяжелыми органными экстраренальными осложнениями IgA-В, описаны потенциальные преимущества плазмообмена, применявшихся для усиления эффекта глюкокортикоидной терапии.

Если у детей с IgA-В и развивается нефрит, то это происходит в большинстве случаев в течение 3 меся-

цев с момента появления первых симптомов заболевания. У детей с легким или среднетяжелым течением IgA-ВН следует использовать преднизон/преднизолон внутрь или пульсы метилпреднизолона. Педиатрические случаи IgA-ВН с НС и/или быстрым ухудшением функции почек подлежат такому же лечению, как быстро прогрессирующая IgA-Н.

Глава 3: Мембранозная нефропатия

В отличие от рекомендаций KDIGO 2012, биопсия почки больше не считается абсолютно необходимой для подтверждения диагноза МН у пациентов с НС и положительным тестом на антитела к PLA2R (M-type phospholipase A2 receptor/рецептор фосфолипазы A2 M-типа). Тем не менее, даже в таких обстоятельствах биопсия почки может дать важную дополнительную информацию. Пациенты с МН подлежат обследованию для выявления ассоциированных состояний (например, злокачественных новообразований, инфекций, волчанки, приема лекарственных препаратов), независимо от того, имеются ли у них анти-PLA2R антитела и/или антитела к THSD7A (thrombospondin type-1 domain-containing 7A/тромбоспондин-1, содержащий домен 7A) или другие антитела. Для оценки риска прогрессирующей утраты функции почек должны быть использованы клинические и лабораторные критерии (Рисунок 3).

Все пациенты с первичной МН и протеинурией должны получать оптимальную поддерживающую медицинскую помощь. Иммуносупрессивная терапия не требуется пациентами с протеинурией <3,5 г/сутки, сывороточным альбумином >30 г/л при определении с использованием красителя бромкрезол пурпурный (БКП) или иммунометрическим методом и рСКФ >60 мл/мин на 1,73 м². Иммуносупрессивную терапию следует рассматривать в случаях, когда есть хотя бы один фактор риска прогрессирования заболевания или при развитии серьезных осложнений НС (например ОПГ, инфекции, тромбоэмболических осложнений) (Рисунок 4). У пациентов с МН и хотя бы одним фактором риска прогрессирования следует рассмотреть использование ритуксимаба или ежемесячное чередование циклофосфамида и глюкокортикоидов в течение 6 месяцев или терапию на основе такролимуса в течение ≥6 месяцев, в зависимости от оценки риска (Рисунки 3 и 4) (1B). Продолжительное мониторинг уровня антител к PLA2R после начала терапии может помочь в оценке ответа на терапию у пациентов с МН, а также послужить основанием для коррекции терапии (Рисунок 5).

У пациентов с МН и рецидивом НС после достижения ремиссии курс инициальной терапии можно повторить; у тех, кто изначально получал иКН или циклофосфамид схема лечения может быть изменена на ритуксимаб. Предложения по лечению с пациентов с резистентной МН представлены на рисунке 6.

Низкий риск	Средний риск	Высокий риск	Очень высокий риск
<p>Нормальная рСКФ, • протеинурия <3,5 г/сутки и сывороточный альбумин >30 г/л</p> <p>ИЛИ</p> <p>• Нормальная рСКФ, протеинурия <3,5 г/сутки или ее снижение >50% после 6 месяцев консервативной терапии иАПФ/БРА</p>	<p>• Нормальная рСКФ, протеинурия >3,5 г/сутки или отсутствие ее снижения >50% после 6 месяцев консервативной терапии иАПФ/БРА</p> <p>И</p> <p>• Не удовлетворяет критериям высокого риска</p>	<p>• рСКФ <60 мл/мин/1,73 м²* и/или протеинурия >8 г/сутки более 6 месяцев</p> <p>ИЛИ</p> <p>• Нормальная рСКФ, протеинурия >3,5 г/сутки или отсутствие ее снижения >50% после 6 месяцев консервативной терапии иАПФ/БРА</p> <p>И хотя бы один критерий из:</p> <ul style="list-style-type: none"> • сывороточный альбумин <25 г/л** • АТ к PLA2R >50 ОЕ/мл*** • α₁-микроглобулин мочи >40 мкг/мл • IgG в моче >1 мкг/мл • β₂-микроглобулин в моче >250 мг/сутки • Индекс селективности протеинурии >0,20**** 	<p>• Жизнеугрожающий нефротический синдром ИЛИ</p> <p>• Быстрое ухудшение функции почек, не имеющее других объяснений</p>

Рисунок 3 | Клинические критерии оценки риска прогрессирующей утраты функции почек. В рутинной клинической практике используются рСКФ и СБК. Другие биомаркеры могут быть доступны не во всех центрах; в этой таблице представлен обзор полезных биомаркеров. * В большинстве исследований для определения тактики ведения используется уровень сывороточного креатинина (СКр); уровень СКр >1,5 мг/дл (133 мкмоль/л) часто считается определяющим почечную недостаточность. Уровень рСКФ 60 мл/мин на 1,73 м² определяет почечную недостаточность у молодых взрослых. Важно понимать, что рСКФ с возрастом снижается, и что уровень СКр 1,5 мг/дл (133 мкмоль/л) соответствует рСКФ 50 мл/мин на 1,73 м² у 60-летнего мужчины, и 37 мл/мин на 1,73 м² у 60-летней женщины. Поэтому при использовании рСКФ для оценки риска следует принимать во внимание возраст пациента. ** Сывороточный альбумин следует измерять с использованием красителя БКП, или иммунометрическим методом. *** Пороговые значения не валидированы. АТ к PLA2R нужно повторно определять с 3-6-месячными интервалами, более короткие интервалы требуются у пациентов с исходно высокими титрами АТ к PLA2R. Изменение титров АТ к PLA2R в период наблюдения могут дать дополнительную информацию для оценки риска. Исчезновение АТ к PLA2R предшествует клинической ремиссии и должно послужить основанием воздержаться от дальнейшего лечения. Более детальные данные отсутствуют. **** Индекс селективности представляет собой соотношение: клиренс IgG/клиренс альбумина. иАПФ, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента; БРА, блокатор рецептора ангиотензина II; БКП, бромкрезол пурпурный; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; IgG, иммуноглобулин G; АТ к PLA2R, антитела к рецептору фосфолипазы A2 M-типа.

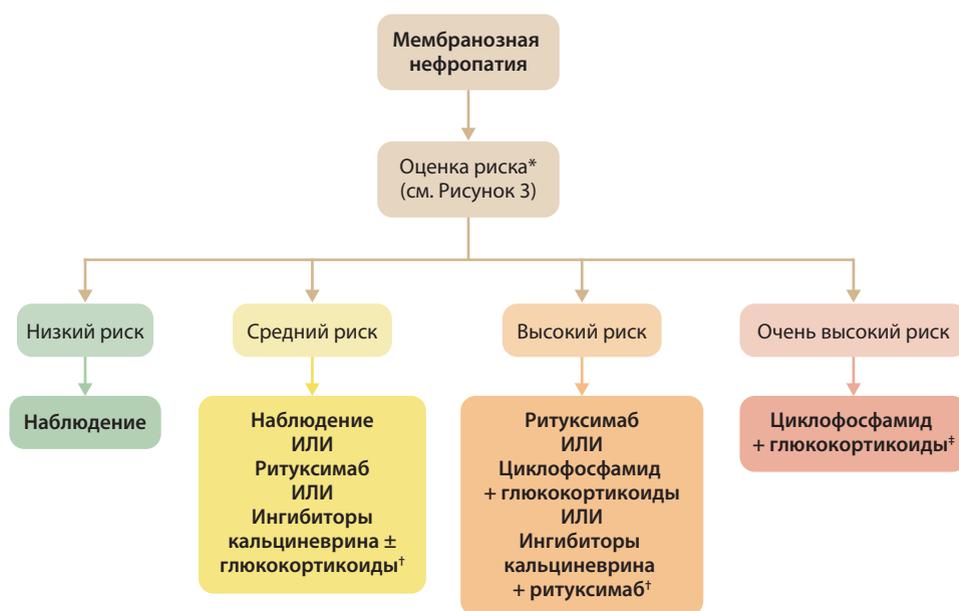


Рисунок 4 | Лечение МН в зависимости от категории риска. * См. Практический совет 3.2.1 и Рисунок 3 для знакомства с подробным описанием оценки риска. † Монотерапия ингибиторами кальциеврина (иКН) считается менее эффективной. Лечение иКН в течение 6-12 месяцев с быстрой отменой ассоциировано с высокой частотой рецидивов. Тем не менее их использование следует рассматривать у пациентов с нормальной рСКФ и умеренным риском прогрессирования, учитывая, что у многих из этих пациентов может развиваться спонтанная ремиссия. Использование иКН в таких случаях сократит протеинурический период. У пациентов с высоким риском прогрессирования мы советуем после 6 месяцев терапии иКН добавить ритуксимаб, возможным исключением могут быть пациенты, у которых на фоне лечения иКН подтверждено исчезновение анти-PLA2R антител. ‡ Нет достаточных доказательств того, что ритуксимаб в стандартных дозировках предотвращает развитие почечной недостаточности. Если рСКФ падает ниже 50 мл/мин на 1,73 м², дозу циклофосфамида следует уменьшить вдвое. Пациентам, которые не переносят или не могут больше получать циклофосфамид, может быть предложено лечение ритуксимабом. Мы советуем консультацию в экспертном центре. рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; МН, мембранозная нефропатия; PLA2R, рецептор фосфолипазы A2 M-типа.

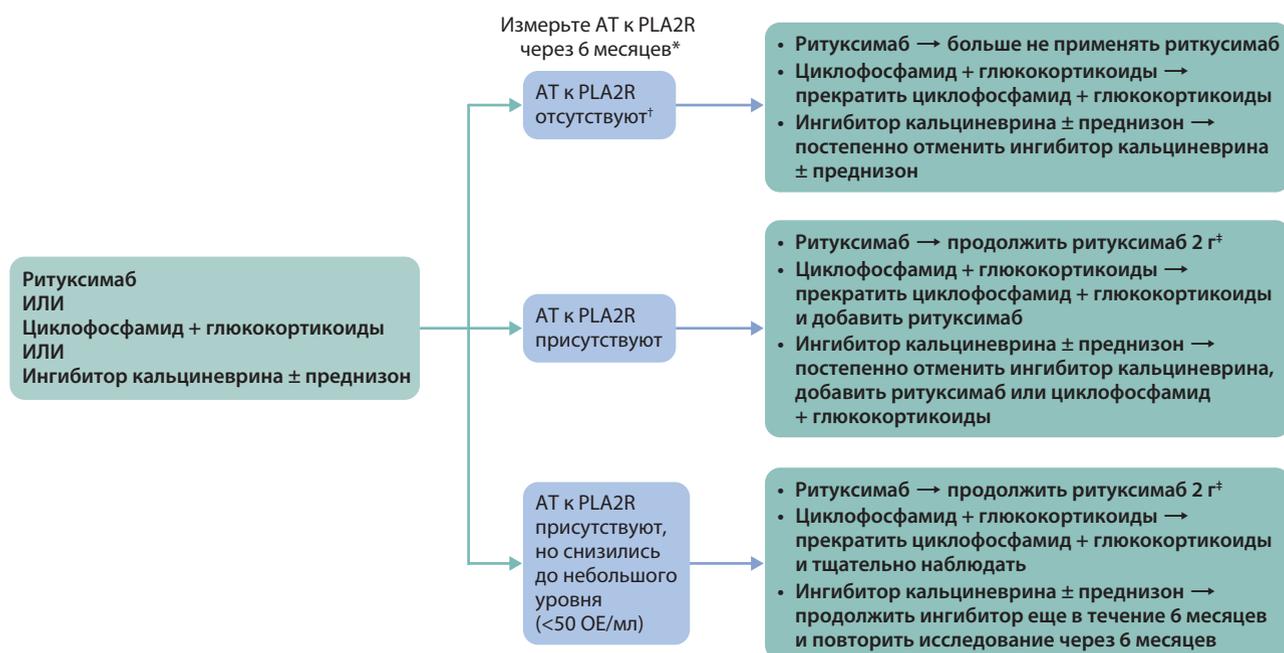


Рисунок 5 | Иммунологический мониторинг МН после начала терапии. См. текст чтобы ознакомиться со схемами лечения. Примечание: кумулятивная доза циклофосфамида не должна превышать 36 г в связи с риском развития злокачественных новообразований (Глава 1). Из соображений безопасности мы обычно ограничиваем кумулятивную дозу до 25 г (у мужчины весом 80 кг: 6 месяцев альтернирующего применения циклофосфамида в дозе 2,5 мг/кг/сут эквивалентно 18 г, а 6 месяцев ежедневного применения циклофосфамида в дозе 1,5 мг/кг/сут эквивалентно 22 г). У пациентов, настроенных на зачатие детей следует использовать меньшие дозы (максимум 10 г). Маловероятно, что иКН индуцируют иммунологическую ремиссию; у пациентов с персистирующими анти-PLA2R антителами эти препараты могут использоваться в комбинации с ритуксимабом. Деpletion В клеток недостаточно, чтобы судить об эффективности ритуксимаба; дополнительные дозы могут рассматриваться даже если В клетки в периферической крови отсутствуют или их очень мало, однако таким пациентам мы советуем консультирование в экспертном центре. pCKФ должна быть стабильной; если же это не так, во всех случаях необходимо обследование для исключения других причин; в тех случаях, когда снижение pCKФ рассматривается как следствие активности МН, всегда необходима дополнительная терапия. * В некоторых центрах анти-PLA2R антитела принято повторно определять через 3 месяца и корректировать лечение именно в этот момент. У большинства пациентов ответ на терапию развивается через 3 месяца после ее начала. † Negативный результат иммунофлюоресцентного теста указывает на иммунологическую ремиссию. При применении иммуносорбентного метода для определения полной иммунологической ремиссии следует использовать пороговое значение 2 ОЕ/мл. ‡ Повторный курс лечения ритуксимабом должен осуществляться так же как и инициальная терапия – 1 или 2 инфузии по 1 г ритуксимаба (если две, то с интервалом в 2 недели между инфузиями) (Fervenza FC, Appel GB, Barbour SJ, et al. Rituximab or cyclosporine in the treatment of membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;381:36–46). иКН, ингибитор кальциневрина; pCKФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; МН, мембранозная нефропатия; АТ к PLA2R, антитела к рецептору фосфолипазы А2 М-типа.

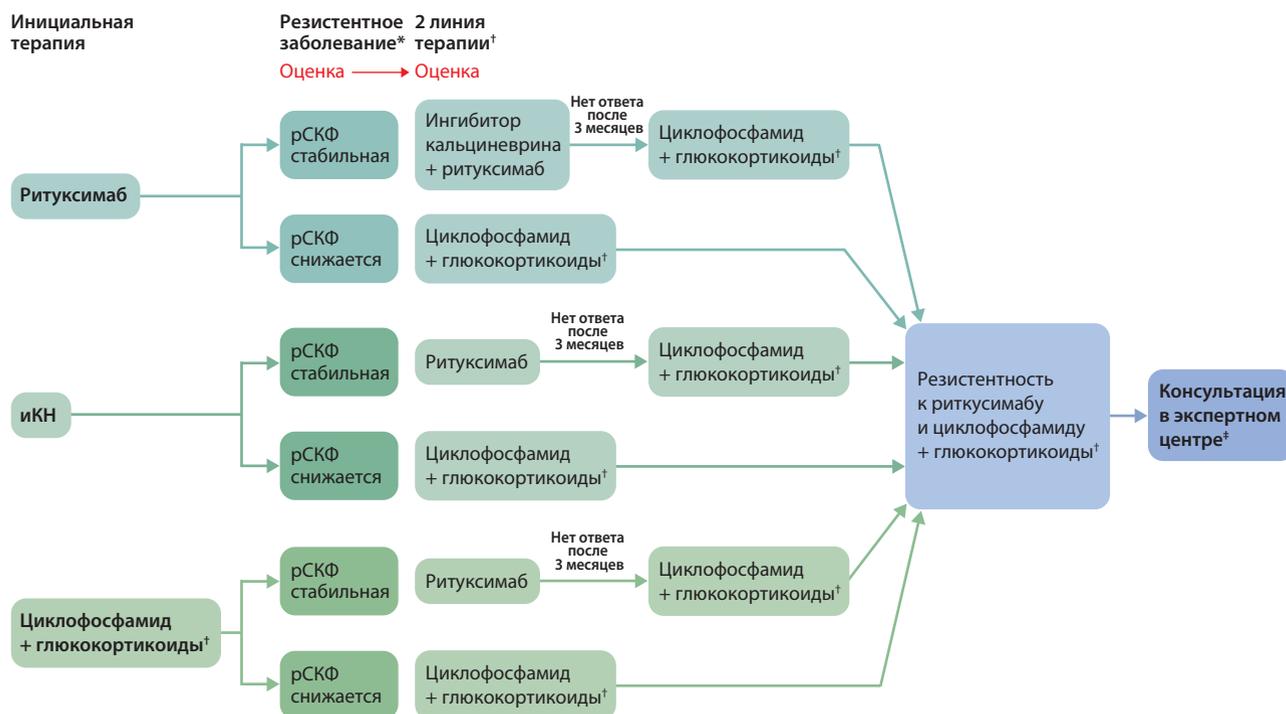


Рисунок 6 | Ведение резистентной МН. * Оценка: У пациентов с резистентным заболеванием необходимо удостовериться в комплаентности, и мониторировать показатели воздействия препаратов (например В-клеточный ответ, антитела к ритуксимабу, уровень IgG, лейкопения при лечении циклофосфамидом, концентрация иКН). Персистирующая протеинурия еще не основание, чтобы констатировать резистентность. Если протеинурия персистирует, но повысился сывороточный альбумин, следует подумать о вторичном ФГС. Это тем более актуально, если отмечается исчезновение анти-PLA2R антител. У пациентов с персистирующей протеинурией и нормальным или близким к нормальному уровнем сывороточного альбумина, или у пациентов с персистирующей несмотря на исчезновение анти-PLA2R антител протеинурией, для подтверждения активности МН следует рассмотреть выполнение биопсии почки. † Вторая линия терапии зависит от степени снижения рСКФ, как показано на рисунке. Если в качестве терапии второй линии выбран ритуксимаб, динамику протеинурии и анти-PLA2R антител следует оценивать через 3 месяца. При лечении циклофосфамидом важно помнить о максимально переносимых дозах: кумулятивная доза не должна превышать 10 г если у пациента требуется сохранение репродуктивной способности пациента. Кумулятивная доза не должна превышать 36 г чтобы ограничить риск развития злокачественных новообразований. Экспертные центры могут использовать и более высокие дозы, основываясь на соотношении риска и пользы. ‡ Пациенты, которые не отвечают на ритуксимаб или циклофосфамид должны быть консультированы в экспертном центре. Такие центры могут применять экспериментальные виды лечения (бортезомиб, анти-CD38 препараты, и белимуаб) или более высокие дозы общепринятых иммуносупрессивных препаратов. иКН, ингибитор кальциневрина; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; ФГС, фокальный сегментарный гломерулосклероз, МН, мембранозная нефропатия; АТ к PLA2R, антитела к рецептору фосфолипазы A2 M-типа.

Оценка реципиентов почечного трансплантата с МН должна быть максимально направлена на то, чтобы убедиться, что МН ассоциирована с антителами к PLA2R, и может при необходимости включать окраску материала биопсии собственных почек с определением экспрессии PLA2R в иммунных комплексах (усиленная окраска на PLA2R). Риск возврата в трансплантате повышается, если антитела к PLA2R персистируют в циркуляции, несмотря на почечную недостаточность. После трансплантации пациенты с доказанной анти-PLA2R-ассоциированной МН нуждаются в мониторинге кинетики уровня антител

каждые 1-3 месяца с либеральным подходом к биопсии трансплантата при повышении титров антител. При доказанном возврате МН в трансплантате может быть использован ритуксимаб.

У детей МН встречается очень редко, и нет доказательной базы для определения тактики ведения. Таких детей следует направлять в экспертные центры.

Профилактическая антикоагулянтная терапия у пациентов с МН и НС должна быть основана на оценке риска тромботических осложнений и риска кровотечений, как показано на рисунке 7.

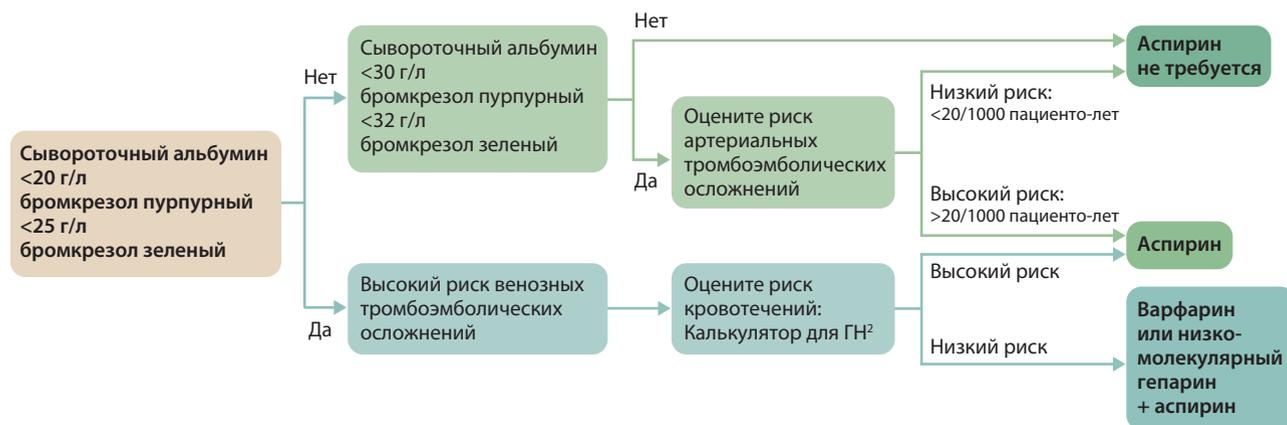


Рисунок 7 | Антикоагулянтная терапия у пациентов с МН. Адаптировано из *Kidney International*, volume 89, issue 5, Hofstra JM, Wetzels JFM. Should aspirin be used for primary prevention of thrombotic events in patients with membranous nephropathy? Pages 981–983, Copyright © 2016, with permission from the International Society of Nephrology.

Здесь предлагается алгоритм антикоагулянтной терапии у пациентов с мембранозной нефропатией (МН). Этот алгоритм представляет собой руководство для клиницистов. Предлагаемые пороговые значения базируются на мнении экспертов. Если рассматривается антикоагулянтная терапия, важно учитывать соотношения пользы и риска. Ниже представлены важные соображения:

1. Риск тромботических осложнений связан с уровнем сывороточного альбумина. Необходимо отметить, что имеются большие различия в методах определения сывороточного альбумина. Концентрация сывороточного альбумина 25 г/л [2,5 г/дл] при использовании бромкрезола зеленого (БКЗ) соответствует концентрации ~20 г/л [2,0 г/дл] при использовании бромкрезола пурпурного (БКП) или иммунофелометрии. Весьма вероятно, что в большинстве исследований использовался БКЗ. Пользуйтесь пороговым значением 25 г/л [2,5 г/дл] если применяется БКЗ, и 20 г/л [2,0 г/дл] если применяется БКП или иммунофелометрический метод.
2. Оцените риск венозных тромбозов и риск кровотечений с помощью калькулятора (<http://www.med.unc.edu/gntools/>).
3. У пациентов с МН и нефротическим синдромом имеется также риск развития артериальных тромбозов. Риск артериальных тромботических событий (АТС) зависит от возраста, наличия тромбозов в анамнезе, диабета, расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ), курения, и тяжести нефротического синдрома (НС). Оценка риска может быть осуществлена с помощью Фрамингемской шкалы риска, и включать предшествующие тромбозы и протеинурию.
4. Использование аспирина недостаточно для профилактики венозных тромбозов (ВТЭ); использование варфарина позволяет предотвратить ВТЭ.
5. Лечение варфарином: существует значительная вариабельность показателей международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов с НС и низкой рСКФ; имеется повышенный риск тромбозов непосредственно после начала лечения варфарином в высоких дозах. Рассмотрите начало антикоагулянтной терапии с малых доз низкомолекулярного гепарина, последующим осторожным добавлением варфарина, и отменой гепарина при достижении терапевтической дозы варфарина. Хорошей альтернативой является использование низкомолекулярного гепарина в сочетании с аспирином в течение 3 месяцев перед тем, как перейти на варфарин, в этот момент решение принимается в зависимости от динамики протеинурии.
6. Глюкокортикоиды повышают риск тромбозов; соответственно, не следует пренебрегать антикоагулянтной терапией при начале лечения преднизолоном.
7. Риск АТС оценивается с использованием Фрамингемской шкалы с увеличением риска в случаях низкой рСКФ и высокой протеинурии. Фрамингемская шкала риска учитывает возраст, курение, сывороточный холестерин и артериальное давление.

Глава 4: Нефротический синдром у детей

В отличие от принципов ведения НС у взрослых, у детей для установки диагноза при дебюте НС биопсия почки обычно не выполняется. Дети с впервые возникшим НС рассматриваются как пациенты с БМИ и ожидаемым ответом на глюкокортикоиды (стероид-чувствительный нефротический синдром [СЧНС]). Резистентные к глюкокортикоидам пациенты (стероид-резистентный нефротический синдром, СРНС) характеризуются неблагоприятным почечным прогнозом и подлежат детальному обследованию, включающему биопсию почки и генетические тесты (Рисунок 8).

С момента выхода в свет рекомендаций 2012 года ряд исследований продемонстрировал эффективность более коротких инициальных курсов глюкокортикоидов, сопоставимую с эффективностью 6-месячного курса. Это дало основания представить обновленную рекомендацию – проводить лечение высокими дозами глюкокортикоидов в течение 8-12 недель вместо ранее рекомендованных

24 недель (1B). Этот подход позволит уменьшить побочные эффекты терапии, особенно принимая во внимание, что СЧНС характеризуется рецидивирующим течением и пациентам могут потребоваться повторные курсы глюкокортикоидов. Заостряя внимание на снижении нагрузки глюкокортикоидами, Рабочая группа также рекомендует детям с частыми рецидивами или стероид-зависимостью в период респираторных инфекций в течение недели применять преднизон (или преднизолон) в дозе 0,5 мг/кг/сутки с целью уменьшения риска рецидивов, которые повлекут за собой необходимость возобновления высоких доз глюкокортикоидов (1C). Кроме того, для пациентов с часто-рецидивирующим СЧНС и выраженными побочными эффектами глюкокортикоидов следует рассмотреть применение стероид-сберегающих препаратов (1B). При СЧНС используются различные стероид-сберегающие препараты (Рисунок 9). Недавно были получены обнадеживающие результаты, продемонстрировавшие что левамизол (препарат, не доступный во многих странах) может быть эффективным, безопасным и недорогим вари-

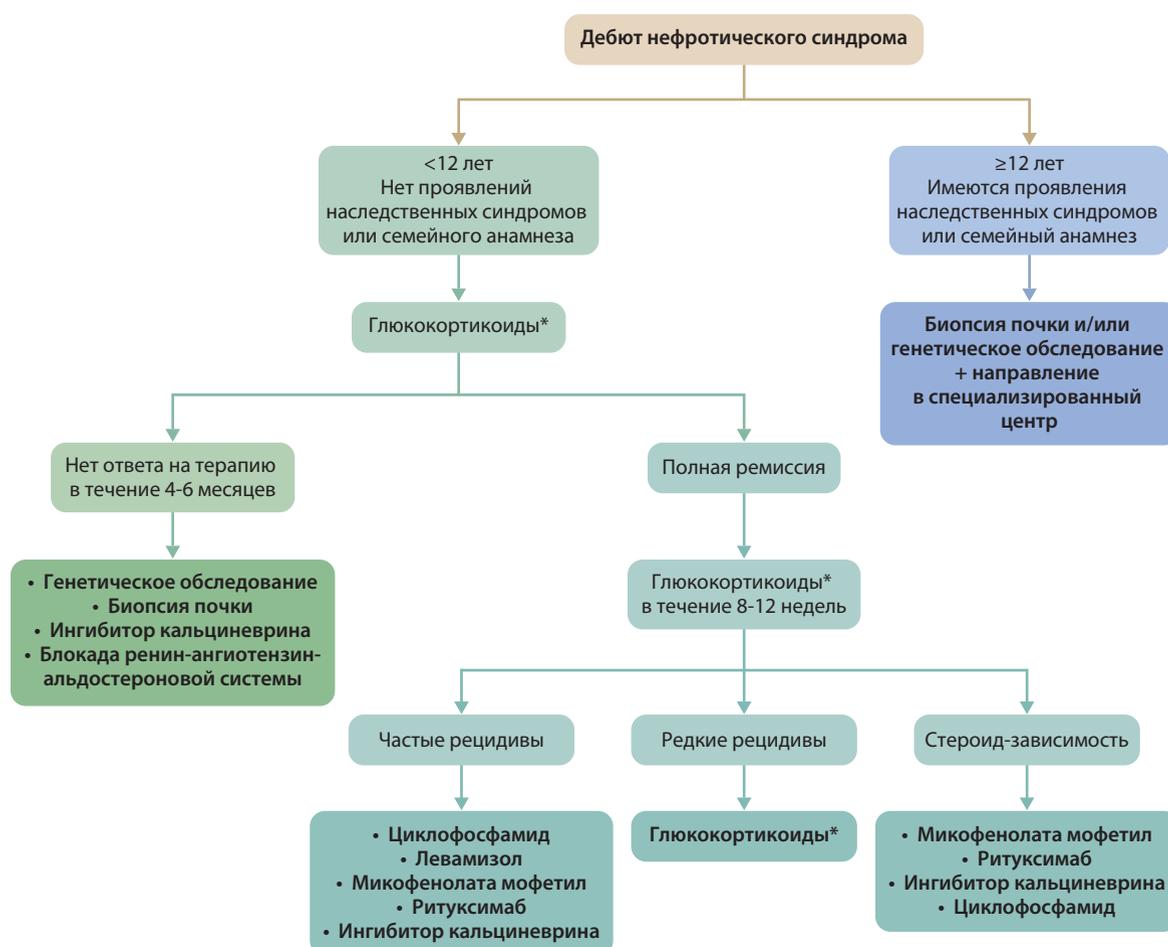


Рисунок 8 | Алгоритм лечения НС у ребенка с дебютом нефротического синдрома. Терапевтический подход к НС у детей с дебюта заболевания. См. клинические исследования при необходимости. * Глюкокортикоиды: преднизон или преднизолон внутрь. НС, нефротический синдром.

Лечение	Дозы и длительность	Полезная клиническая информация
<p>Первая линия:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Циклофосфамид внутрь • Левамизол внутрь 	<p>2 мг/кг/сутки в течение 12 недель (максимальная кумулятивная доза 168 мг/кг)</p> <p>2,5 мг/кг через день, с максимальной дозой 150 мг</p>	<p>Циклофосфамид не следует начинать до тех пор, пока ребенок не достигнет ремиссии на глюкокортикоидах. Более того, повторные курсы алкилирующих препаратов назначать не следует. В период лечения рекомендуется еженедельно контролировать ОАК, чтобы при необходимости своевременно снизить дозу или прекратить лечение во избежание тяжелой лейкопении и миелосупрессии</p> <p>В период лечение левамизолом необходим контроль ОАК каждые 2-3 месяца, и аланиновой и аспарагиновой трансаминаз каждые 3-6 месяцев. При возможности выполнять исследование АНЦА каждые 6 месяцев и прекратить лечение при повышении АНЦА, появлении кожных высыпаний, и выявлении агранулоцитоза. У некоторых детей может быть эффективным продолжение терапии низкими дозами глюкокортикоидов через день – в дни, свободные от приема левамизола. Лечение левамизолом следует продолжать не менее 12 месяцев</p>
<p>Альтернативные препараты:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Микофенолата мофетил • Ритуксимаб • Ингибиторы кальциневрина** – Циклоспорин – Такролимус 	<p>Начальная доза 1200 мг/м²/сутки (суточная доза должна быть разделена на 2 приема)</p> <p>375 мг/м² в/в х 1-4 введения</p> <p>Начальная суточная доза 4-5 мг/кг/сутки (разделенная на 2 приема)</p> <p>Начальная суточная доза 0,1 мг/кг/сутки (разделенная на 2 приема)</p>	<p>Целевая площадь под кривой >50 мкг•ч/мл.* Микофенолата мофетил следует продолжать по меньшей мере 12 месяцев, поскольку при его отмене у большинства детей разовьется рецидив. Если у ребенка возникают боли в животе, возможно применение других аналогов микофеноловой кислоты (АМФК), таких как микофенолат натрия в эквивалентных дозах (360 мг микофенолата натрия соответствуют 500 мг микофенолата мофетила)</p> <p>Ритуксимаб может использоваться для лечения стероид-чувствительного нефротического синдрома если несмотря на применение пероральных стероид-сберегающих препаратов сохраняются частые рецидивы, или если имеются серьезные побочные эффекты лечения. В недавних исследованиях сообщается о введении 1-4 доз ритуксимаба, данных для формирования рекомендации о конкретном необходимом числе введений недостаточно. Следует мониторировать число CD20, если это исследование доступно. До начала применения ритуксимаба нужно выполнить исследование поверхностного антигена гепатита В, антител к коровскому антигену гепатита В, и квантифероновый тест на туберкулез. Мониторирование уровня IgG до начала терапии ритуксимабом и после ее завершения может помочь выявить риск серьезных инфекций и идентифицировать пациентов, которые выиграют от возмещения дефицита иммуноглобулинов</p> <p>Ингибиторы кальциневрина должны применяться по меньшей мере 12 месяцев, поскольку у большинства детей после их отмены разовьются рецидивы. Для уменьшения токсичности мониторируйте уровень КНИ</p> <p>Циклоспорин предпочтителен у пациентов с риском развития диабета. Целевой остаточный уровень перед приемом очередной дозы препарата 60-150 нг/мл (50-125 нмоль/л), нужно стремиться к наименьшим дозам в пределах целевого диапазона, позволяющим поддерживать ремиссию, чтобы избежать токсичности</p> <p>Такролимусу можно отдать предпочтение перед циклоспорином у пациентов, для которых косметические побочные эффекты неприемлемы. Целевой остаточный уровень перед приемом очередной дозы препарата 5-10 нг/мл (6-12 нмоль/л), нужно стремиться к наименьшим дозам в пределах целевого диапазона, позволяющим поддерживать ремиссию, чтобы избежать токсичности</p>

Рисунок 9 | Стероид-сберегающие препараты у детей с СЧНС. * Gellermann J, Weber L, Pape L, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclosporin A in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24:1689–1697. ** иКН, которые обычно принимают два раза в день, могут приниматься и один в раз в день в зависимости от формы препарата. Уровень иКН в крови не дает представления об изнутриклеточной концентрации. Целевые показатели для гломерулярных болезней неизвестны. Большинство клиницистов проверяют эти уровни, чтобы удостовериться в приверженности пациентов к лечению и избежать токсичности иКН. В настоящее время наиболее оправданным является титрованием дозы иКН индивидуально до достижения желаемого воздействия на протеинурию, с повышением дозы под контролем уровня сывороточного креатинина и снижением дозы, если сывороточный креатинин повышается, но не становится стабильно высоким или не превышает исходный уровень более чем на 30%. Если сывороточный креатинин не снижается после снижения дозы иКН, препарат следует отменить. АНЦА, антитела к цитоплазме нейтрофилов; ОАК, общий анализ крови; иКН, ингибитор кальциневрина; СЧНС, стероид-чувствительный нефротический синдром.

антом лечения, особенно при часто-рецидивирующем НС; а эффективность ритуксимаба и при часто-рецидивирующем, и при стероид-зависимом НС позволяет предположить решающую роль В клеток при этой патологии.

Детям с СРНС после безуспешного применения глюкокортикоидов в качестве инициальной терапии рекомендуются иКН (1С). Циклофосфамид может применяться только если иКН недоступны, например в регионах с низким уровнем финансирования. Роль ритуксимаба представляется ограниченной. У пациентов, ответивших на иКН, во избежание токсичности, связанной с их длительным применением, можно рассмотреть переход на поддерживающую терапию ММФ. Важно отметить, что генетическое обследование может пролить свет на использование иммуносупрессивных препаратов при СРНС. И хотя варианты, обусловленные некоторыми мутациями подоцитов и могут ответить на иКН и другие препараты, подавляющее большинство будет к ним резистентным; таким образом, выявление тех или иных мутаций поможет ограничить использование иммуносупрессантов и избежать их потенциальной токсичности.

Глава 5: Болезнь минимальных изменений у взрослых

Диагноз БМИ у взрослых, в отличие от детей, требует подтверждения с помощью биопсии почки. Отдаленная почечная выживаемость у пациентов

с БМИ, отвечающих на глюкокортикоиды, очень высока, у пациентов, не отвечающих на глюкокортикоидную терапию, результаты менее оптимистичны. Инициальная терапия БМИ – это высокие дозы глюкокортикоидов (1С), если к ним нет противопоказаний, в противном случае альтернативой являются циклофосфамид, иКН, ММФ и, возможно, ритуксимаб (Рисунок 10). Оптимальный режим применения глюкокортикоидов недостаточно хорошо определен, однако в любом случае при лечении БМИ глюкокортикоиды не должны назначаться на срок более 16 недель. Снижение дозы глюкокортикоидов следует начинать через 2 недели после достижения ремиссии.

Редкие рецидивы подлежат лечению глюкокортикоидами. Циклофосфамид, ритуксимаб, иКН или аналоги микофеноловой кислоты (АМФК) должны применяться для лечения часто-рецидивирующей/стероид-зависимой БМИ (1С). Алгоритм лечения часто-рецидивирующей/стероид-зависимой БМИ представлен на рисунке 11.

Глава 6: Фокальный сегментарный гломерулосклероз

Развитие методов лечения гломерулярных болезней с профилем ФСГС по данным световой микроскопии было длительное время затруднено отсутствием строгой классификации заболеваний, приводящих к формированию этого профиля повреждения, и недостаточным пониманием молеку-

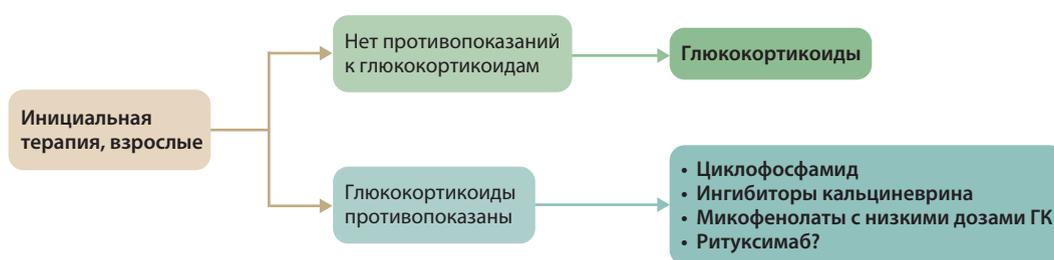


Рисунок 10 | Инициальная терапия БМИ у взрослых. Оптимальный режим применения глюкокортикоидов недостаточно хорошо определен, предлагаемые дозы указаны на рисунке 45 в полном тексте рекомендаций. Выбор препарата должен базироваться на предпочтениях врача и пациента. БМИ, болезнь минимальных изменений.

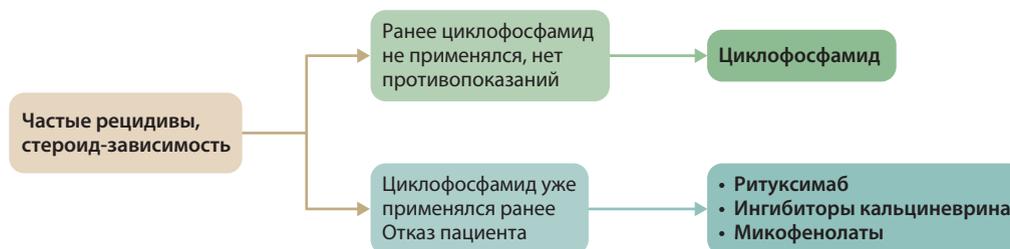


Рисунок 11 | Лечение часто-рецидивирующей/стероид-зависимой БМИ у взрослых. Выбор препарата должен базироваться на предпочтениях врача и пациента. БМИ, болезнь минимальных изменений.

лярных механизмов, вовлеченных в их патогенез. Чтобы четко проиллюстрировать гетерогенность процессов, которые могут привести к гистологическим изменениям в виде ФСГС, Рабочая группа предложила обновленную классификацию ФСГС (Рисунок 12).

Важным аспектом предложенной классификации является отказ от употребления термина *идиопатический* в контексте ФСГС, и использование исключительно термина *первичный* ФСГС для описания забо-

левания, вероятно обусловленного действием до сих пор не идентифицированного токсичного для подоцитов фактора, и зачастую поддающегося лечению. Новая система классификации дополнена категорией ФСГС с неуточненной причиной (ФСГС-Н). У таких пациентов имеется профиль повреждения ФСГС, но не имеется ни идентифицируемой причины ФСГС, ни клинико-морфологических признаков первичного ФСГС. Пациенты с ФСГС-Н заслуживают особенно пристального внимания, поскольку



Рисунок 12 | Предлагаемая классификация ФСГС. ФСГС, фокальный сегментарный гломерулосклероз.

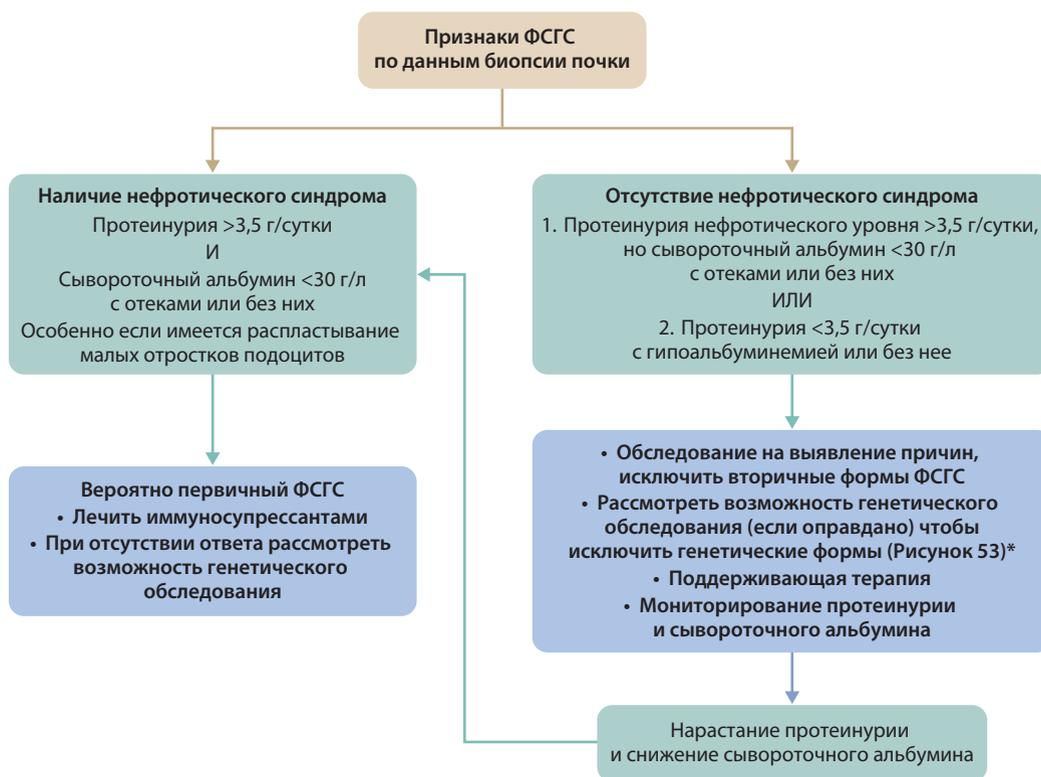


Рисунок 13 | Оценка пациента с признаками ФСГС по данным биопсии почки, и без указаний на иную гломерулярную патологию.

* Рисунок 53 в полном тексте рекомендаций. ФСГС, фокальный сегментарный гломерулосклероз.

изменения их клинических симптомов могут послужить основанием для повторной биопсии почки, которая поможет в определении тактики лечения.

Эта обновленная классификация позволяет предложить алгоритм диагностики и лечения, разработанный с тем, чтобы ограничить применение иммуносупрессивных препаратов только пациентами, которые скорее всего выиграют от такого лечения, и избежать иммуносупрессии у пациентов, которые заведомо на нее не ответят (Рисунок 13). Схема классификации и алгоритм лечения также демонстрируют пробелы в знаниях и определяют проблемы, на которых должно быть сосредоточено внимание нефрологического сообщества при дальнейшей разработке методов адекватного ведения ФСГС. Например, поскольку мы не знаем, что из себя представляет подоцито-токсический фактор или факторы, медирующие развитие первичного ФСГС, этот

диагноз строится на клинической картине развернутого нефротического синдрома, часто со внезапным началом и подтверждается выявлением диффузного расплывания малых отростков подоцитов при электронной микроскопии (которая не далеко не во всех регионах мира доступна в рутинной практике). В каких ситуациях следует выполнять генетическое тестирование взрослых пациентов с ФСГС остается неясным, и даже при наличии показаний эти исследования часто оказываются недоступными или слишком дорогостоящим.

Две ключевые рекомендации по лечению первичного ФСГС остались без изменений по сравнению с 2012 годом. В качестве первой линии терапии рекомендуются высокие дозы глюкокортикоидов (1D), для стероид-резистентных пациентов и для тех, кто не переносит глюкокортикоиды, рекомендовано применение иКН (1C). Использование

Лечение	Дозы и длительность
Глюкокортикоиды	Начальная доза: <ul style="list-style-type: none"> Высокие дозы глюкокортикоидов с назначением преднизона ежедневно 1 раз в сутки в дозе 1 мг/кг (максимально 80 мг), или через день в дозе 2 мг/мг (максимально 12 мг)
	Длительность применения высокой дозы: <ul style="list-style-type: none"> Продолжайте высокие дозы глюкокортикоидов до достижения ремиссии, но не менее 4 и не более 16 недель Стероид-чувствительные пациенты скорее всего продемонстрируют некоторое снижение протеинурии в сроки менее 16 недель Может не быть необходимости продолжать лечение высокими дозами глюкокортикоидов до 16 недель, если протеинурия персистирует и нет тенденции к развитию ремиссии, особенно у пациентов с развитием побочных эффектов
	Постепенная отмена глюкокортикоидов: <ul style="list-style-type: none"> При быстром развитии ремиссии продолжайте терапию высокими дозами глюкокортикоидов до 2 недель или до полного исчезновения протеинурии. Снижайте дозу преднизона на 5 мг каждые 1-2 недели, до достижения общей длительности лечения 6 месяцев Если в течение 8-12 недель лечения высокими дозами глюкокортикоидов достигнута частичная ремиссия, продолжайте лечение до 16 недель, чтобы не упустить возможность достижения полной ремиссии. После этого снижайте дозу преднизона на 5 мг каждые 1-2 недели, до достижения общей длительности лечения 6 месяцев Если пациент демонстрирует стероид-резистентность или серьезные побочные эффекты терапии, следует быстро снизить дозу глюкокортикоидов до переносимой и рассмотреть перевод пациента на иКН
Ингибиторы кальциневрина*	Начальная доза: <ul style="list-style-type: none"> Циклоспорин 3-5 мг/кг/сутки в два приема ИЛИ такролимус 0,05-0,1 мг/кг/сутки в два приема Для минимизации нефротоксичности следует контролировать остаточный уровень препаратов в крови Целевой остаточный уровень для циклоспорина 100-175 нг/мл (83-146 нмоль/л) Целевой остаточный уровень для такролимуса 5-10 нг/мл (6-12 нмоль/л)
	Длительность лечения для определения эффективности КНИ: <ul style="list-style-type: none"> Циклоспорин или тарколимус следует продолжать применять в дозах, позволяющих поддерживать целевые остаточные концентрации по меньшей мере 4-6 месяцев, прежде чем сделать заключение, что пациент резистентен к КНИ
	Общая длительность лечения КНИ: <ul style="list-style-type: none"> У пациентов с частичной или полной ремиссией следует продолжать лечение циклоспорином или тарколимусом в дозах, позволяющих поддерживать целевые остаточные концентрации, не менее 12 месяцев чтобы минимизировать развитие обострений Доза циклоспорина или такролимуса может быть постепенно снижена до полной отмены в течение 6-12 месяцев при хорошей переносимости

Рисунок 14 | Протоколы лечения при ФСГС. * Целевые показатели уровня иКН основаны на данных литературы, касающихся трансплантации. Рабочая группа KDIGO признает, что целевые показатели для гломерулярных болезней не известны. Большинство клиницистов проверяют эти уровни, чтобы удостовериться в приверженности пациентов к лечению и избежать токсичности иКН. В настоящее время наиболее оправданным является титрование дозы иКН индивидуально до достижения желаемого воздействия на протеинурию, с повышением дозы под контролем уровня сывороточного креатинина, и снижением дозы если сывороточный креатинин повышается, но не становится стабильно высоким или не превышает исходный уровень более чем на 30%. Если сывороточный креатинин не снижается после снижения дозы иКН, препарат следует отменить. иКН, ингибитор кальциневрина; ФСГС, фокальный сегментарный гломерулосклероз.

предниз(ло)на внутрь в дозе 1 мг/кг/сутки потенциально сопряжено с высокой токсичностью, поэтому применение этой рекомендации на практике требует тщательного наблюдения за побочными эффектами; максимальная длительность назначения глюкокортикоидов в высокой дозе составляет 16 недель. Кроме того, стероид-чувствительные пациенты обычно демонстрируют положительную динамику протеинурии уже через 4-8 недель. Если эффект отсутствует и/или имеются выраженные побочные действия глюкокортикоидов, оправдан перевод пациентов на терапию второй линии и использование иКН. Общая длительность применения глюкокортикоидов должна составлять 6 месяцев (включая высокие дозы и постепенную отмену), а общая длительность применения иКН – 12 месяцев. Предлагаемые протоколы лечения представлены на рисунке 14. Для пациентов, не отвечающих на глюкокортикоиды или иКН, выбор альтернативных методов лечения при первичном ФСГС ограничен. Проводились попытки применения некоторых других иммуносупрессантов, на высококачественных данных в поддержку их использования не получено. Это говорит о важности включения пациентов с ФСГС в клинические исследования, и о необходимости продолжения попыток идентифицировать циркулирующий фактор или факторы, медирующие развитие ФСГС; это может дать толчок к появлению таргетных методов лечения с меньшей, чем у высоких доз глюкокортикоидов и иКН токсичностью.

Глава 7: Гломерулонефрит, связанный с инфекциями

ГН связанный с бактериальными инфекциями.

Биопсия почки может быть полезной для оценки прогноза и/или определения тактики лечения при подозрении на ГН, связанный с бактериальными инфекциями, особенно если культуральные исследования неинформативны или диагноз вызывает сомнения. В некоторых случаях выполнение биопсии почки может быть критически важным и приведет к установке правильного диагноза, поскольку коморбидные состояния значительно затрудняют диагностику (Рисунок 15).

Прогноз и лечение классических ГН, связанных с инфекциями, зависит от характера инфекции. В целом при ранней установке диагноза и лечении инфекции антибиотиками прогноз благоприятный. Однако при IgA-доминантном ГН, связанном с инфекциями, в острой фазе нередко требуется диализ, и лишь <20% пациентов возвращаются к преморбидному уровню функции почек. Неясно, насколько даже в случаях полулунного ГН может быть полезна иммуносупрессия, которая сопряжена с потенциальными рисками, особенно у пациентов старшей возрастной группы. При классическом постинфекционном ГН сохраняющееся после 12 недель

снижение СЗ может служить показанием к биопсии почки с целью исключения СЗ гломерулонефрита (СЗГН).

ГН, связанный с инфицированием вирусом гепатита С. Рабочая группа полностью согласна с рекомендациями 5.1-5.2.3 *Клинических практических рекомендаций KDIGO 2018 по предупреждению, диагностике, оценке и лечению гепатита С при хронической болезни почек*. С конкретными рекомендациями, выбором и дозированием отдельных препаратов и рекомендациями по проведению исследований можно ознакомиться в соответствующих разделах текста упомянутых рекомендаций (<https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-2018-Hep-C-GL.pdf>).

ГН, связанный с инфицированием вирусом гепатита В. Пациенты с протеинурическими гломерулярными заболеваниями подлежат обследованию на HBV инфекцию, взрослые пациенты с хронической HBV инфекцией должны рассматриваться как находящиеся в группе риска развития почечной недостаточности. Мы рекомендуем для пациентов с репликативной фазой HBV инфекции (что определяется при уровне ДНК HBV >2000 МЕ/мл) и ГН лечение аналогами нуклеозидов в соответствии со стандартными клиническими рекомендациями для HBV инфекции в общей популяции (1С). Иммуносупрессивные препараты, такие как циклофосфамид или ритуксимаб, могут усилить репликацию HBV у пациентов с ГН и репликативной HBV инфекцией, не получающих противовирусного лечения – их применения следует избегать.

Следует также избегать применения ритуксимаба и циклофосфамида у пациентов с наличием HBV инфекции и анти-PLA2R-медирированной МН до тех пор, пока на фоне терапии аналогами нуклеозидов не будет достигнута устойчивая вирусологическая ремиссия. Попытки применения плазмообмена оправданы при наличии криоглобулинемического васкулита.

Дети с HBV инфекцией и МН подлежат консервативному лечению без применения иммуносупрессии, поскольку у них высока вероятность спонтанной ремиссии заболевания почек.

ГН, связанный с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Связанные с ВИЧ заболевания почек представляют собой общемировую проблему, поскольку вносят значительный вклад с развитие ХБП (Рисунок 16). При возможности для оценки морфологии связанных с ВИЧ заболеваний почек должна быть выполнена биопсия почки. Для определения тактики лечения следует использовать описание связанных с ВИЧ заболеваний почек, основанное на морфологических изменениях. Спектр морфологических находок, выявленных в настоящее время у пациентов с ВИЧ-инфекцией представлен на рисунке 17.

Факторы, влияющие на отдаленные исходы ВИЧ-инфекции, ассоциированной с ГН, многочисленны и включают: персистенцию репликации вируса,

	Постинфекционный ГН	Шунт-нефрит	ГН, связанный с инфекционным эндокардитом	IgA-доминантный ГН, связанный с инфекциями
Факторы риска и их стратификация	Дети, старики, иммунокомпроментированные пациенты, условия жизни с плохим санитарным состоянием	Самый высокий: вентрикуло-атриальные шунты Средний: вентрикуло-югулярные шунты Самый низкий: вентрикуло-перитонеальные шунты	Искусственные клапаны или структурные изменения клапанов; употребление наркотиков; старший возраст; сахарный диабет; ВИЧ, гепатит С; иммунокомпроментированные пациенты	Сахарный диабет, артериальная гипертензия, заболевания сердца, алкоголизм, наркомания
Анамнез	Выяснить наличие в прошлом фарингита (1-2 недели назад) или импетиго (3-4 недели назад)	Может развиваться в сроки от месяца до десятков лет после имплантации шунта, иногда – после ревизии шунта. Диагноз может быть затруднен у 40% больных со скрытой инфекцией	Эхокардиографическое подтверждение вегетаций на клапанах	Подтверждение активной инфекции тканей или кровотока у пациентов с острым ГН
Физикальное обследование	У некоторых пациентов можно обнаружить активный тонзиллит или кожную инфекцию	Неспецифические симптомы инфекции: сонливость, лихорадка, клинические признаки бактериемии	Лихорадка, впервые возникшие или изменившие свой характер сердечные шумы, спленомегалия, характерные кожные проявления	Часто – гипертензия. Обследование в основном отражает локализацию и тяжесть инфекции
Почечные лабораторные показатели	<ul style="list-style-type: none"> Анализ мочи (оценить гломерулярную гематурию и эритроцитарные цилиндры), САК, СБК Измерение сывороточного креатинина/рСКФ 			
Лабораторные показатели инфекции	Посевы с кожи и миндалин при признаках инфекции Измерить уровень антител к стрептолизину O, ДНКзе В и гиалуронидазе	Посевы крови, спинномозговой жидкости и кончика катетера (после его удаления)	Посев крови положителен в 90-98%, отрицателен в 2-10%. Требуемые специальных питательных сред возбудители, такие как <i>Candida</i> , <i>Coxiella burnetii</i> , <i>Borellia</i> , и <i>Bartonella</i> могут трудно поддаваться исследованию. В таких случаях могут потребоваться серологические методы диагностики	Посевы крови, тканей для идентификации возбудителя (в основном это стафилококк)
Иммунологические лабораторные показатели	<ul style="list-style-type: none"> Выявление гипокомплементемии (С3 и С4), определение ревматоидного фактора, криоглобулинов, уровня антител к фактору В Исключение других причин нефрита, если диагноз вызывает сомнения: АНА, АНЦА (иногда выявляются анти-ПР3-АНЦА при шунт-нефрите и эндокардите), антитела к ГБМ 			Сывороточный IgA может быть повышен

Рисунок 15 | Оценка синдромов классических ГН, связанных с инфекциями. САК, соотношение альбумин-креатинин; АНА – анти-нуклеарные антитела; АНЦА, антитела к цитоплазме нейтрофилов; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; ГБМ, гломерулярная базальная мембрана; ГН, гломерулонефрит; ВИЧ, вирус иммунодефицита человека; СБК, соотношение белок-креатинин; ПР3, протеиназа 3.

ответ на противовирусную терапию, генетическую предрасположенность к гломерулярному повреждению (например, ассоциированные с высоким риском аллели аполипопротеина L1 [*APOL1*]), ко-инфекцию другими вирусами и развитие иммунокомплексных заболеваний (ИК) или тромботической микроангиопатии. Таким образом, оценка прогноза может быть очень затруднена.

Мы рекомендуем проводить антиретровирусную терапию (АРТ) всем пациентам с ВИЧ и ХБП,

особенно при подтвержденной биопсией ВИЧ-ассоциированной нефропатии (ВИЧ-АН), независимо от числа CD4, но с коррекцией на состояние функции почек (1С). Решение о необходимости применения глюкокортикоидов в качестве дополнительной терапии при ВИЧ-АН должно приниматься индивидуально, поскольку соотношение риска и пользы в отдаленном периоде остается не ясным. Наличие ХБП не является противопоказанием к проведению АРТ по поводу ВИЧ-инфекции.

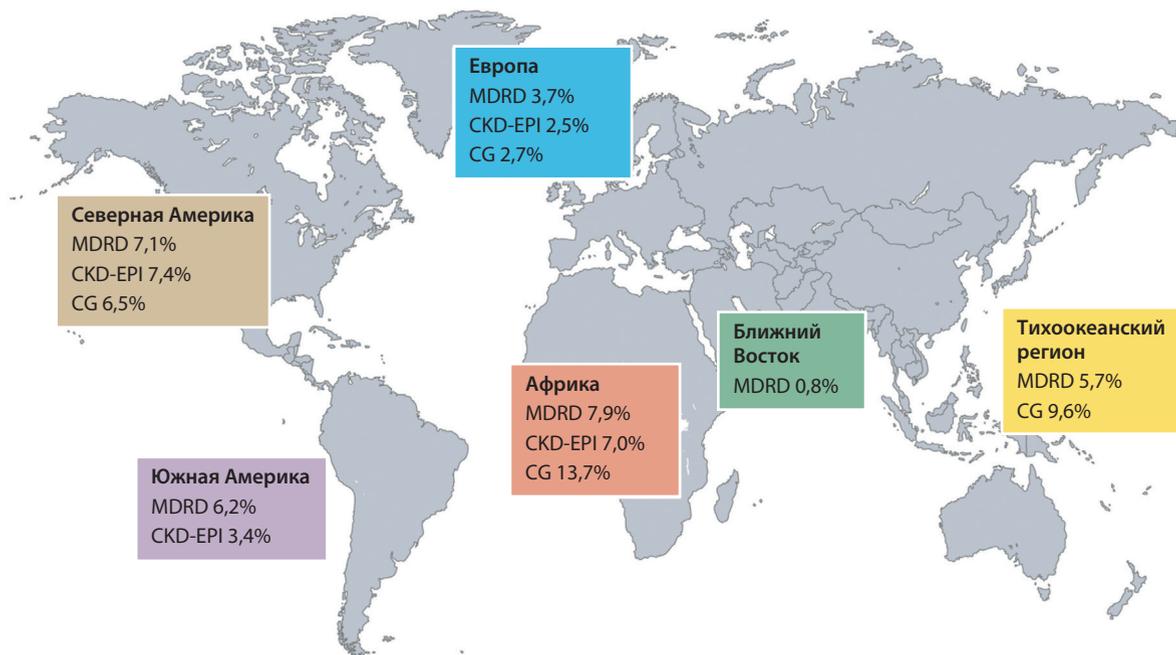


Рисунок 16 | Распределение ХБП, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией, в различных регионах мира. Воспроизведено из Ekrikpo UE, Kengne AP, Bello AK, *et al.* Chronic kidney disease in the global adult HIV-infected population: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018;13:e0195443. Copyright © 2018 Ekrikpo *et al.* This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>). CG, формула Кокрофта-Голта; ХБП, хроническая болезнь почек; CKD-EPI, формула Рабочей группы по исследованию эпидемиологии хронической болезни почек; ВИЧ, вирус иммунодефицита человека; MDRD, формула исследования Модификации диеты при болезнях почек.



Рисунок 17 | Спектр морфологических находок у пациентов с ВИЧ в настоящее время. Воспроизведено из *Kidney International*, volume 97, issue 5, Kudose S, Santoriello D, Bomback AS, *et al.* The spectrum of kidney biopsy findings in HIV-infected patients in the modern era, pages 1006–1016, Copyright © 2020, with permission from the International Society of Nephrology. Ретроспективно проанализированы 26,737 биопсии собственных почек, выполненных в 2010–2018; 437 (1,6%) из них – у ВИЧ-инфицированных пациентов (средний возраст: 53 года; 66% мужчин; 58% черных; 25% белых; 17% латиноамериканцев; <1% азиатов; 80% получал антиретровирусную терапию [АРТ]; коморбидные состояния: 57% гипертензия, 31% диабет, 27% ко-инфекция гепатитом С). Выводы исследования: АРТ изменила ландшафт ВИЧ-ассоциированных заболеваний почек в сторону различных иммунокомплексных ГН, диабетической нефропатии, и не-коллабирующего гломерулосклероза, но не устранила ВИЧ-ассоциированную нефропатию. ГН, гломерулонефрит; ВИЧ, вирус иммунодефицита человека; ВИЧ-АН, нефропатия, ассоциированная с вирусом иммунодефицита человека; НСП, неспецифический.

Современный консенсус основан на двух крупных РКИ, посвященных срокам начала АРТ: START (Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment/Стратегия расчета времени антиретровирусного лечения) и TEMPRANO (Early Antiretroviral Treatment and/or Early Isoniazid Prophylaxis Against Tuberculosis in HIV-infected Adults/Раннее антиретровирусное лечение и/или ранняя противотуберкулезная профилактика изониазидом у ВИЧ-инфицированных взрослых). Эти исследования продемонстрировали преимущества начала АРТ сразу при установке диагноза, независимо от числа CD4.

Нефропатия при Шистосомозе. Необходимо обследование на соответствующие эндемичные ко-инфекции (сальмонелла, HBV, HCV, ВИЧ), поскольку специфическое лечение этих инфекций может повлиять на течение ГН, являющегося следствием шистосомоза. При наличии вирусной ко-инфекции (HBV, HCV, ВИЧ) пациентам с подозрением шистосомный ГН показано выполнение биопсии почки. Пациенты с шистосомозом и ГН должны получать соответствующие антипаразитарные препараты в достаточных дозах и с достаточной длительностью, чтобы достичь эрадикации шистосом. Показаний к применению иммуносупрессивных препаратов при шистосомной нефропатии нет.

Пациенты с фиброзом печени вследствие шистосомоза требуют мониторинга для выявления развития заболевания почек, а пациенты с шистосомозом в анамнезе и повышением сывороточного креатинина и/или гематурией нуждаются в обследовании для исключения рака мочевого пузыря и/или обструкции мочевых путей.

Филяриоз и гломерулярные заболевания. Пациенты с филяриозом и ГН должны получать соответствующие антипаразитарные препараты в достаточных дозах и с достаточной длительностью, чтобы достичь эрадикации филярий.

Малярийная нефропатия. Связанные с малярией заболевания почек проявляются в основном ОПП, но может наблюдаться и ГН. Пациенты с малярией и ГН должны получать соответствующие антипаразитарные препараты в достаточных дозах и с достаточной длительностью, чтобы достичь эрадикации малярийного плазмодия из крови и гепатолиенальной системы.

Показаний к применению иммуносупрессивных препаратов при малярийной нефропатии нет.

Глава 8: Иммуноглобулин- и комплемент-медиированные гломерулярные заболевания с мембранопролиферативным профилем повреждения

Мембранопролиферативный профиль повреждения, выявленный при биопсии почки, не отражает какое-либо специфическое заболевание, но является

гистологическим вариантом, часто возникающим при нарушениях активации комплемента и/или при отложении иммунных комплексов. Это дало Рабочей группе основания исключить мембранопролиферативный гломерулонефрит (МППН) из новых рекомендаций по гломерулярным заболеваниям в пользу более патофизиологического подхода к классификации этих болезней. Заболевания, которые могут приводить к формированию профиля МППН гетерогенны, и требуют соответствующих определенных видов лечения; поэтому помимо гистологической характеристики, они должны быть четко идентифицированы по патогенетическому механизму (Рисунок 18). К счастью, иммунофлюоресцентная микроскопия биопсийного материала может служить подсказкой для дальнейшего обследования таких пациентов в нужном направлении (Рисунок 19). Если биоптат положительно окрашивается на иммуноглобулины и компоненты комплемента (или только иммуноглобулины), дальнейшее обследование должно быть направлено на дифференциальную диагностику между болезнями с депозицией моноклональных иммуноглобулинов, аутоиммунными ИК заболеваниями и заболеваниями, ассоциированными с инфекциями. Идиопатический иммунокомплексный гломерулонефрит (ИКГН) у взрослых встречается редко, и все другие диагностические варианты должны быть исчерпаны, прежде чем будет установлен этот диагноз. Если иммунофлюоресцентная микроскопия выявляет доминирование комплемента, следует рассмотреть варианты С3 и С4 гломерулопатии (С3Г, С4Г) и предпринять необходимое исследование системы комплемента. Негативная иммунофлюоресценция должна навести на мысль о целом ряде заболеваний (Рисунок 18), особенно о различных типах тромботической микроангиопатии (ТМА).

Как и для большинства классификационных схем, необходимо сделать некоторые оговорки. Нарушения регуляции комплемента могут иметь место при иммунокомплексных гломерулярных заболеваниях. Следственно, С3Г может выглядеть как ИКГН, особенно если триггером является инфекция. Поэтому во всех случаях, когда ИКГН кажется идиопатическим, разумно будет исключить комплемент-медиированный процесс. Точно также, прежде чем устанавливать диагноз С3Г, необходимо исключить сопутствующие или предшествующие инфекции. Иногда возникает необходимость обработки парафиновых срезов протеолитическими ферментами, чтобы выявить моноклональные иммуноглобулины, которые могут быть замаскированы и не выявляются при рутинном иммунофлюоресцентном исследовании. Моноклональные гаммапатии способны запускать С3Г при отсутствии депозиции иммуноглобулинов в клубочках, и их следует включить в круг дифференциальной диагностики, особенно у пациентов с дебютом С3Г в возрасте старше 50 лет.

<p>Медиированные иммуноглобулинами и иммунными комплексами</p>	<p>Отложение иммунных комплексов антиген-антитело в результате инфекций:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Вирусные: гепатит С (включая HCV-ассоциированную смешанную криоглобулинемию), гепатит В • Бактериальные: эндокардит, инфицированные вентрикуло-атриальные шунты, висцеральные абсцессы, проказа, менингококковый менингит • Протозойные и другие: малярия, микоплазма, шистосомоз, лейшманиоз, филяриоз, гистоплазмоз <p>Отложение иммунных комплексов при аутоиммунных заболеваниях:</p> <ul style="list-style-type: none"> • СКВ • Синдром Шегрена • Ревматоидный артрит • Смешанное заболевание соединительной ткани <p>Отложение моноклональных Ig в результате моноклональных гаммапатий при плазмоклеточных и В-клеточных заболеваниях</p> <p>Фибриллярный гломерулонефрит</p> <p>Идиопатический</p> <ul style="list-style-type: none"> • Исключены все вышеуказанные причины
<p>Комплемент-медиированные</p>	<p>С3 гломерулонефрит и С3 DDD:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Мутации регуляторных белков: CFH, CFI, CFHR5 • Мутации факторов комплемента: С3 • Антитела к факторам комплемента: С3, С4 и С5 нефритические факторы • Антитела к регуляторным белкам: CFH, CFI, CHB <p>С4 гломерулонефриты и С4 DDD</p>
<p>МПГН без иммунных комплексов и без депозитов комплемента</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Фаза репарации после ГУС/ТПП • Антифосфолипидный (антикардиолипидный) синдром • РОEMS синдром • Лучевой нефрит • Нефропатия, ассоциированная с трансплантацией костного мозга • Лекарственные тромботические микроангиопатии • Ассоциированный с серповидно клеточной анемией и полицитемией • Дисфибриногенемия и другие про-тромботические состояния • Дефицит антитрипсина

Рисунок 18 | Причины возникновения мембранопрлиферативного профиля повреждения. CFB, фактор комплемента В; CFH, фактор комплемента Н; CFHR5, протеин 5, связанный с фактором комплемента Н; CFI, фактор комплемента I; DDD, болезнь плотных депозитов; HCV, вирус гепатита С; ВИЧ, вирус иммунодефицита человека; ГУС, гемолитико-уремический синдром; Ig, иммуноглобулин; МПГН, мембранопрлиферативный гломерулонефрит; РОEMS, полинейропатия, органомегалия, эндокринопатия, моноклональный белок, поражения кожи; СКВ, системная красная волчанка; ТПП, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура.

Лечение заболеваний, ассоциированных с моноклональными иммуноглобулинами, направлено на контроль над клоном В клеток или плазматических клеток, ответственных за продукцию моноклонального иммуноглобулина. Аутоиммунные заболевания чаще всего требуют иммуносупрессивной терапии, а гломерулярные заболевания, ассоциированные с инфекциями, обычно отвечают на лечение самой инфекции. Ведение идиопатических ИКГН и С3Г/С4Г четко не определено в связи с отсутствием данных РКИ, поэтому Рабочая группа предлагает только практические советы, но не дает специфических рекомендаций в этой области.

В отличие от рекомендаций 2012, современный подход к идиопатическому ИКГН более детализированный и не подразумевает немедленного начала иммуносупрессивной терапии (Рисунок 20). Этот подход ориентирован как на тяжесть клинических проявлений заболевания, так и на тяжесть гистологических изменений. Важно отметить, что данный подход предлагает воздержаться от агрессивной терапии

у пациентов с хроническим и тяжелым нарушением функции почек.

Для пациентов с С3Г, после исключения моноклональной гаммапатии и при средне-тяжелом или тяжелом течении (протеинурия >1 г/сутки и/или снижение функции почек в течение нескольких месяцев), в качестве терапии первой линии предлагается ММФ. Наблюдательные исследования показали, что ММФ снижает темпы прогрессирования почечной недостаточности по сравнению с другими иммуносупрессантами. При неуспехе ММФ дальнейшее направление лечения остается неясным. Поскольку С3Г является комплемент-медиированным заболеванием, у небольшого количества пациентов применяли экулизумаб с различными результатами; и так как оправданы дальнейшие попытки применения экулизумаба у пациентов, не ответивших на ММФ, такие пациенты должны рассматриваться для включения в клинические исследования, чтобы восполнить потребность в данных контролируемых исследований.

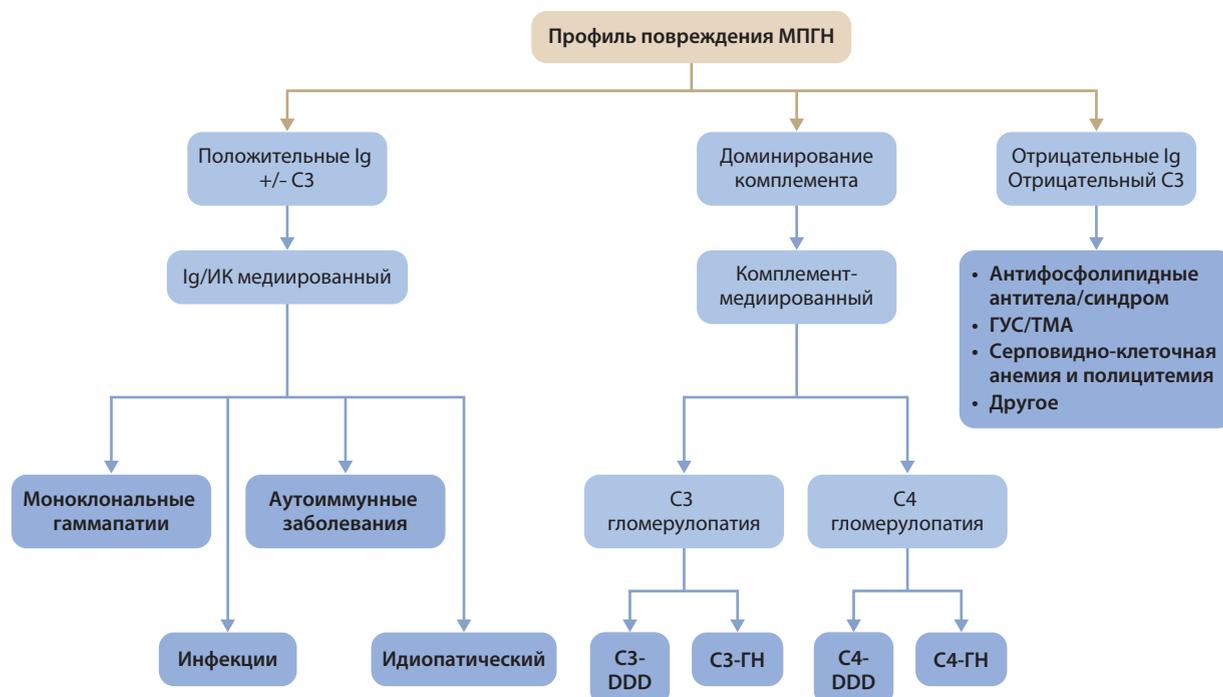


Рисунок 19 | Патофизиология мембранопролиферативных повреждений. DDD, болезнь плотных депозитов; ГУС, гемолитико-уремический синдром; ИК, иммунные комплексы; Ig, иммуноглобулины; МПГН, мембранопролиферативный гломерулонефрит; ТМА, тромботическая микроангиопатия.

Проявления идиопатического ИКГН	Предлагаемый подход к лечению
<ul style="list-style-type: none"> • Протеинурия <3,5 г/сутки • Отсутствие нефротического синдрома • Нормальная рСКФ 	<ul style="list-style-type: none"> • Поддерживающая терапия • Блокада РАС
<ul style="list-style-type: none"> • Нефротический синдром • Нормальная или близкая к нормальной рСКФ 	<ul style="list-style-type: none"> • Поддерживающая терапия • Блокада РАС • Короткий курс глюкокортикоидов
<ul style="list-style-type: none"> • Сниженная рСКФ • Активный мочевого осадок • Нет полулуний • Протеинурия любого уровня 	<ul style="list-style-type: none"> • Поддерживающая терапия • Блокада РАС • Глюкокортикоиды • Иммуносупрессивная терапия
<ul style="list-style-type: none"> • Быстро прогрессирующее заболевание • Есть полулуния 	<ul style="list-style-type: none"> • Поддерживающая терапия • Блокада РАС • Глюкокортикоиды • Циклофосфамид
<ul style="list-style-type: none"> • рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² 	<ul style="list-style-type: none"> • Поддерживающая терапия • Блокада РАС

Рисунок 20 | Подход к идиопатическому ИКГН. рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; ИКГН, иммунокомплексный гломерулонефрит; РАС, ренин-ангиотензиновая система.

Глава 9: Васкулит, ассоциированный с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА)

АНЦА-ассоциированный васкулит (ААВ) является наиболее частой причиной быстро прогрессирующей почечной недостаточности, другими важными причинами являются ГН, обусловленный антителами к гломерулярной базальной мембране (ГБМ), и волчаночный нефрит (ВН). Диагностический подход к оценке пациентов с БПГН представлен на рисунке 21.

В связи с потенциальной тяжестью ААВ, у пациентов с клиническими проявлениями, согласующимися с васкулитом мелких сосудов, и положительными серологическими тестами на антитела к МРО (миелопероксидазе/МПО) или PR3 (протейназе 3/ПР3) не следует откладывать начало иммуносупрессивной терапии в ожидании возможности выполнить биопсию почки и получить результаты морфологического исследования (Рисунок 22). Те же соображения справедливы, если у пациента с БПГН подозревается анти-ГБМ ГН или волчаночный нефрит. Помимо подтверждения диагноза, биопсия почки дает информацию о прогнозе, и при возможности она должна быть выполнена. Но во всех случаях перед началом массивной иммуносупрессии следует со всей возможной уверенностью исключить инфекции.

Инициальная терапия впервые возникшего ААВ в настоящее время включает индукцию циклофосфамидом или ритуксимабом в сочетании с глюкокортикоидами. Недавние исследования, такие как PEXIVAS (Plasma Exchange and Glucocorticoids for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis – Плазмообмен и глюкокортикоиды для лечения АНЦА-ассоциированного васкулита) показали, что доза глюкокортикоидов может быть безопасно снижена по сравнению с высокодозным режимом, традиционно используемым при ААВ. Следует специально оговорить, что данные о применении ритуксимаба для индукции при тяжелом нарушении функции почек (сывороточный креатинин >4 мг/дл [>354 мкмоль/л]) ограничены. Для таких пациентов циклофосфамид остается предпочтительным иммуносупрессантом, хотя возможно и использование комбинации циклофосфамида и ритуксимаба. Рабочая группа дает несколько предложений, которые помогут осуществить выбор между циклофосфамидом и ритуксимабом (Рисунок 23). При рецидиве заболевания пациенты должны получать ре-индукцию, и препаратом выбора, как показано на рисунке 24, является ритуксимаб, особенно у пациентов, которые достигли уже кумулятивной дозы циклофосфамида свыше 36 граммов, поскольку дальнейшее применение циклофосфамида повышает риск развития злокачественных новообразований.

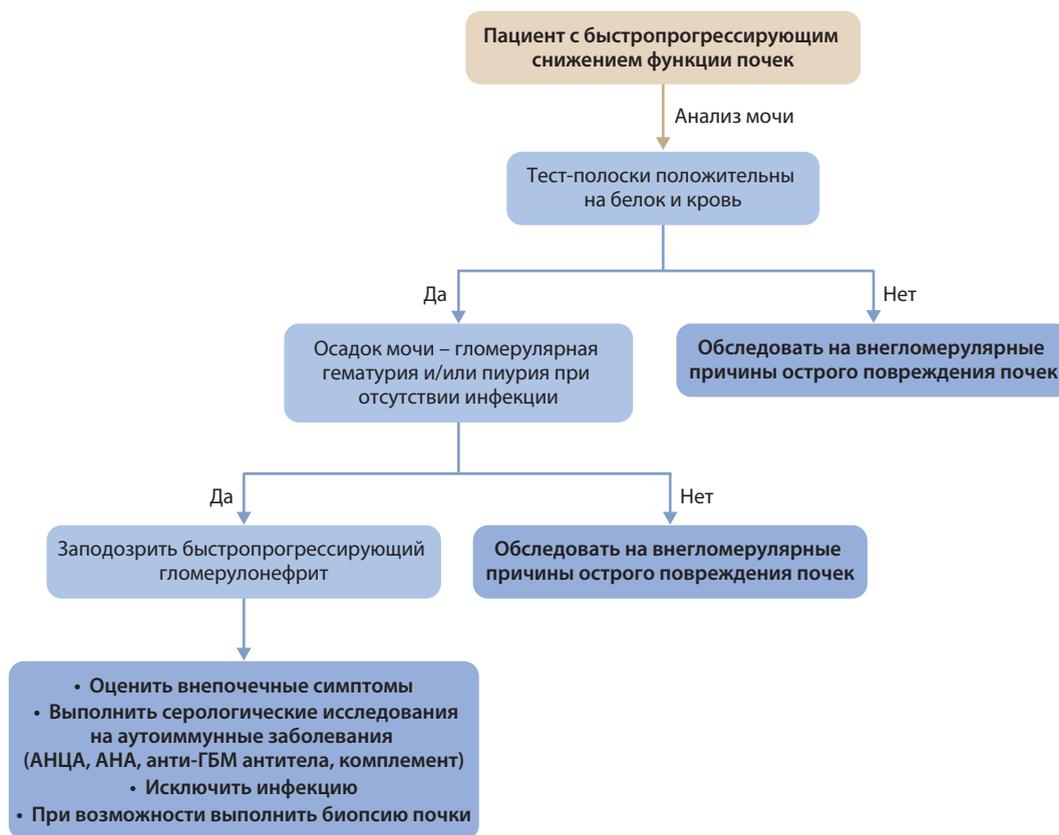


Рисунок 21 | Стратегия диагностики при быстро прогрессирующем гломерулонефрита. ANA, антиядерные антитела; АНЦА, антитела к цитоплазме нейтрофилов; ГБМ, гломерулярная базальная мембрана.

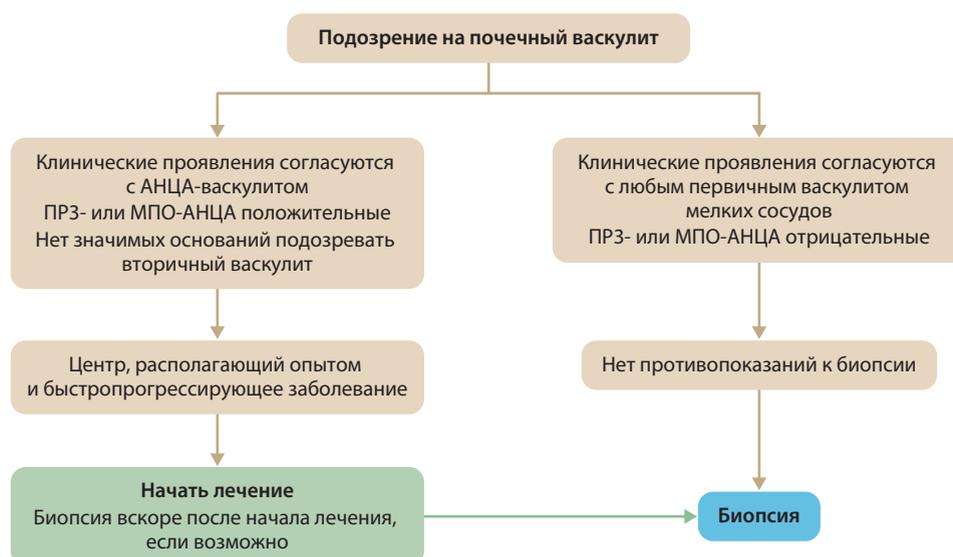


Рисунок 22 | Стратегия выполнения биопсии при подозрении на почечный васкулит. АНЦА, антитела к цитоплазме нейтрофилов; МПО, миелопероксидаза; ПРЗ, протеиназа 3.

Ритуксимаб предпочтителен	Циклофосфамид предпочтителен
<ul style="list-style-type: none"> • Дети и подростки • Женщины в пре-менопаузальном периоде и мужчины, обеспокоенные сохранением репродуктивной функции • Ослабленные взрослые старшего возраста • Особенно важен глюкокортикоид-сберегающий эффект • ПРЗ-АНЦА позитивность 	<ul style="list-style-type: none"> • Ритуксимаб труднодоступен • Тяжелый ГН (СКр >4 мг/дл [354 мкмоль/л]), можно рассматривать сочетание двух внутривенных пульсов циклофосфамида с ритуксимабом

Рисунок 23 | Факторы, влияющие на выбор между ритуксимабом и циклофосфамидом для индукционной терапии ААВ. ААВ, АНЦА-ассоциированный васкулит; АНЦА, антитела к цитоплазме нейтрофилов; ГН, гломерулонефрит; ПРЗ, протеиназа 3; СКр, сывороточный креатинин.

Одним из наиболее противоречивых аспектов инициального ведения ААВ является роль плазмообмена у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью и/или нуждающихся в диализе. Более ранние исследования предполагали преимущества плазмообмена, однако недавно опубликованные результаты исследования REXIVAS не продемонстрировали возможность плазмообмена отсрочить наступление почечной недостаточности или смерть пациентов с ААВ и рСКФ <50 мл/мин на 1,73 м² или альвеолярным кровотечением. По этой причине предлагается не использовать плазмообмен в рутинной практике лечения ААВ. Однако, если имеется перекрестный синдром и ААВ сочетается с анти-ГБМ ГН, плазмообмен показан.

Важно отметить, что поскольку при лечении ААВ используются препараты со значительным риском побочных эффектов, то необходимо учитывать, что в части случаев лечение бесперспективно. Рабочая группа предлагает прекратить иммуносупрессию у пациентов, не имеющих внепочечных прояв-

лений заболевания и остающихся диализ-зависимыми в течение 3 месяцев.

После индукционной терапии пациенты с ААВ нуждаются в поддерживающей иммуносупрессии в связи с высокой вероятностью рецидивов, особенно при анти-ПРЗ-позитивном варианте заболевания. Обновленные рекомендации по поддерживающей терапии ААВ включают ритуксимаб или азатиоприн плюс низкие дозы глюкокортикоидов, причем Рабочая группа отдает предпочтение ритуксимабу для проведения поддерживающей терапии. Соображения, касающиеся использования ритуксимаба или азатиоприна приведены на рисунке 24.

Продолжительность поддерживающей терапии при ААВ не определена. И ритуксимаб и азатиоприн применялись как минимум 18 месяцев, причем азатиоприн – до 4 лет. Поэтому предлагается проводить поддерживающую терапию не менее 18 месяцев. Отмену можно обсуждать после учета всех рисков развития рецидива заболевания (Рисунок 25).

Ритуксимаб предпочтителен	Азатиоприн предпочтителен
<ul style="list-style-type: none"> • Рецидивирующее течение заболевания • ПРЗ-АНЦА позитивность • Ослабленные взрослые старшего возраста • Особенно важен глюкокортикоид-сберегающий эффект • Непереносимость азатиоприна 	<ul style="list-style-type: none"> • Низкий уровень IgG <300 мг/дл • Гепатит В (положительный HBsAg) • Ограничена доступность ритуксимаба

Рисунок 24 | Аргументы в пользу применения ритуксимаба или азатиоприна для поддерживающей терапии ААВ. ААВ, АНЦА-ассоциированный васкулит; АНЦА, антитела к цитоплазме нейтрофилов; HBsAg, поверхностный антиген вируса гепатита В; IgG, иммуноглобулин G; ПРЗ, протеиназа 3.

Факторы на момент установки диагноза	Факторы после установки диагноза	Факторы, связанные с лечением
<ul style="list-style-type: none"> • Гранулематоз с полиангиитом • ПРЗ-АНЦА позитивность • Более низкий сывороточный креатинин • Более распространенная форма заболевания • Поражение ушей, носа, глотки 	<ul style="list-style-type: none"> • Обострения в анамнезе • Положительные АНЦА после окончания индукции • Повышение АНЦА 	<ul style="list-style-type: none"> • Низкие дозы циклофосамида • Отмена иммуносупрессии • Отмена глюкокортикоида

Рисунок 25 | Факторы, повышающие риск рецидивов при ААВ. ААВ, АНЦА-ассоциированный васкулит; АНЦА, антитела к цитоплазме нейтрофилов; ПРЗ, протеиназа 3.

К сожалению, обычно мониторируемые при АНЦА-васкулите серологические показатели не являются совершенными биомаркерами рецидива заболевания. Сохраняющаяся после лечения АНЦА-позитивность, дальнейшее повышение титров АНЦА в динамике, или повторное повышение титров АНЦА после их нормализации лишь в незначительной мере могут быть предикторами рецидива; поэтому прекращение поддерживающей терапии остается до настоящего времени основанным на клинике, а не на биомаркерах.

И наконец, если заболевание прогрессирует, и пациент нуждается в длительной заместительной почечной терапии, трансплантацию почки следует отложить до тех пор, пока продолжительности клинической ремиссии не составит ≥ 6 месяцев. Важно иметь в виду, что сохраняющаяся АНЦА-позитивность не должна служить основанием, чтобы откладывать трансплантацию почки.

Глава 10: Волчаночный нефрит

Рекомендации по ведению волчаночного нефрита претерпят существенные изменения в ближайшее время, поскольку недавно успешно завершились несколько высококачественных РКИ новых видов лечения. Эти подходы будут включены в рекомендации, как только нефрологическое сообщество придет к пониманию, как лучше применять новые препараты в контексте уже существующих режимов лечения. Но поскольку рекомендации 2021 были сформированы еще до того, как новые данные стали

доступными во всех подробностях, рекомендации касающиеся выбора лечения не слишком отличаются от 2012 года. Тем не менее, некоторые новые возможности ведения ВН уже появились, и рекомендации предоставлены в современном контексте.

Рекомендуется назначения антималярийных препаратов всем пациентам с системной красной волчанкой (СКВ) при отсутствии противопоказаний. Антималярийные препараты обычно хорошо переносятся и обладают рядом преимуществ, включая снижение частоты обострений (в том числе почечных), уменьшение органных повреждений и повышение чувствительности к иммуносупрессии.

Принимая во внимание системный характер СКВ и потенциальные побочные эффекты препаратов, используемых для лечения ВН, Рабочая группа отмечает, что необходимо использовать холистический подход к ведению ВН. Ряд важных предложений по улучшению здоровья и благополучия пациентов показан на рисунке 26.

В отношении специфического лечения ВН имеется все возрастающее понимание того, что при пролиферативных формах ВН (Класс III/IV \pm Класс V) многим пациентам может потребоваться менее интенсивная иммуносупрессия, чем это считалось ранее, в особенности это касается глюкокортикоидов. Это нашло отражение в новых рекомендациях по инициальной терапии пролиферативного ВН (Рисунок 27). И хотя глюкокортикоиды плюс или ММФ или циклофосфамид по-прежнему рекомендуются, целевые дозы существенно уменьшены по сравнению с предыдущими рекомендациями.

Риск	Уменьшение риска
Сердечно-сосудистый риск	<ul style="list-style-type: none"> • Модификация образа жизни – отказ от курения, оптимизация веса тела, физические упражнения • Коррекция дислипидемии • Низкие дозы аспирина в период беременности
Протеинурия (Глава 1)	<ul style="list-style-type: none"> • Исключить высокое потребление натрия • Контроль артериального давления • Блокада РАС
Риск инфекций	<ul style="list-style-type: none"> • Изучения анамнеза – <i>herpes zoster</i>, туберкулез • Скрининг на HBV, HCV, ВИЧ, вакцинация против HBV • Профилактика <i>Pneumocystis jirovecii</i> (проблемы побочных эффектов лекарственных препаратов освещены ниже) • Вакцинация против гриппа и пневмококка • Решение по поводу применения рекомбинантной вакцины против <i>zoster</i> принимается индивидуально • Решения по поводу вакцинации против других инфекций принимаются индивидуально, если в период лечения это диктуется требованиями общественного здравоохранения
Повреждения костей	<ul style="list-style-type: none"> • Исследование минеральной плотности костей и оценка риска переломов • Добавки кальция и витамина D • Бифосфонаты, если это необходимо
Воздействие ультрафиолетового излучения	<ul style="list-style-type: none"> • Солнцезащитные кремы с широким спектром • Ограничение воздействия ультрафиолетового излучения
Преждевременное угасание функции яичников	<ul style="list-style-type: none"> • Агонисты гонадотропного гормона (например леупролид) • Консервация спермы/яйцеклеток
Незапланированная беременность	<ul style="list-style-type: none"> • Индивидуальная оценка и консультирование по вопросам выбора метода контрацепции (предпочтения, риск тромбозов, возраст)
Рак	<ul style="list-style-type: none"> • Оценка индивидуальных факторов риска злокачественных новообразований • Онко-скрининг в соответствии с возрастом • Ограничить использование циклофосфамида 36 граммами за весь период жизни

Рисунок 26 | Меры по минимизации риска осложнений, связанных с ВН и его лечением. HBV, вирус гепатита В; HCV, вирус гепатита С; ВИЧ, вирус иммунодефицита человека; ВН, волчаночный нефрит; РАС, ренин-ангиотензиновая система.

Начинать лечение, как и раньше, рекомендуется с внутривенного метилпреднизолона, но кумулятивная доза уменьшена, так же, как и начальная доза преднизона внутрь, а снижение дозы рекомендовано проводить более быстрыми темпами. ММФ и циклофосфамид остаются двумя рекомендованными иммуносупрессантами первой линии, но при выборе алкилирующего препарата более низкие дозы циклофосфамида внутривенно (Euro-Lupus regimen/режим Евро-люпус, Рисунок 27, нижняя панель) пришли на смену высоким дозам (National Institutes of Health regimen/режим Национальных институтов здоровья) и циклофосфамиду внутрь. Однако для пациентов с очень тяжелым пролиферативным ВН – как по гистологическим признакам (множество полулуний, некроз гломерулярных капилляров) так и и/или клинически (быстрое ухудшение функции почек) – лечащий врач может выбрать более традиционный интенсивный режим. Эта рекомендация и соответствующие практические советы предоставляют широкие возможности для осуществления индивидуального подхода к инициальной терапии.

Комбинация глюкокортикоидов, ММФ и иКН, так-называемая «мультицелестная» терапия, проде-

монстрировала большую эффективность по сравнению с циклофосфамидом. Поскольку мультицелестный режим не был исследован в разнородной волчаночной популяции, он не рекомендован в качестве терапии первой линии, но предлагается как альтернатива ММФ и циклофосфамиду. Однако в январе 2021 года US Food and Drug Administration (Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США) одобрило новый иКН, воклоспорин, для добавления к преднизону и ММФ при лечении взрослых пациентов с активным ВН (Классы III, IV, V, и смешанные) на основании положительных результатов многоцентрового многонационального исследования 3 фазы. Совместное использование воклоспорина с циклофосфамидом не изучалось. После проведения систематического обзора данных мультицелестная терапия будет дополнительно оценена для внесения в рекомендации. Что вероятно будет иметь большое значение для пациентов, так это значительный стероид-сберегающий эффект воклоспорина, который, как можно надеяться, существенно снизит частоту побочных эффектов, наблюдаемых при лечении ВН.

Биологические препараты, такие как ритуксимаб, направленный на поверхностный маркер В-клеток,

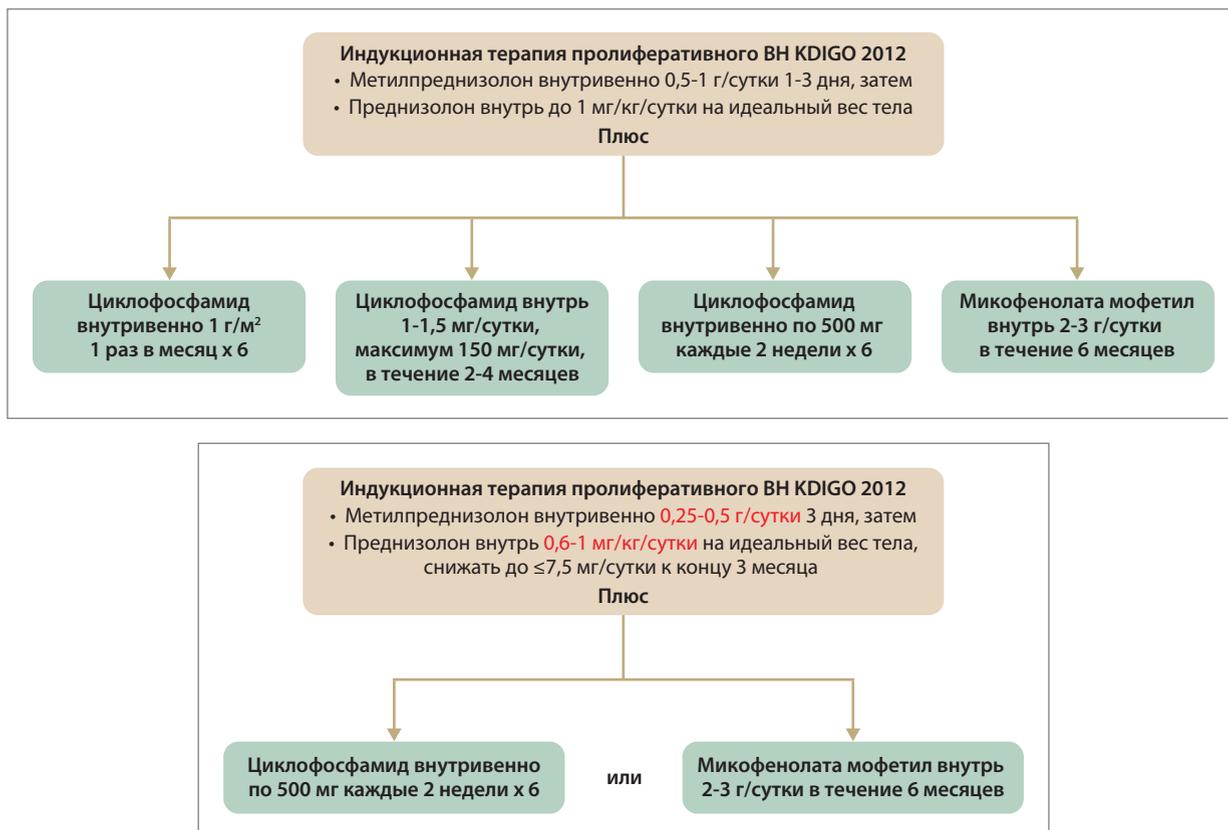


Рисунок 27 | Сравнение рекомендаций по инициальной терапии первой линии пролиферативного ВН 2012 и рекомендаций KDIGO 2021. ВН, волчаночный нефрит.

или белимуаб – моноклональное антитело к фактору роста и выживаемости, активирующему В-клетки (B-cell activating factor/BAFF), не были включены в рекомендации в качестве терапии первой линии. Вместе с тем, таргетные препараты обсуждаются в формате практических советов, где отмечено, что результаты последних клинических исследований продемонстрировали эффективность и благоприятный профиль безопасности биологических препаратов при лечении ВН.

История использования биологических препаратов в лечении ВН многосложна. Первые исследования ритуксимаба и абатасепта давали надежду на изменение подходов к лечению ВН, но ни один из этих препаратов не показал значимых преимуществ по сравнению с плацебо при добавлении к стандартным протоколам лечения. И все же, несмотря на негативные результаты исследований, ритуксимаб достаточно широко используется оффлейбл и в реальной клинической практике часто оказывается эффективным. В то же время разработчики протоколов клинических испытаний извлекли урок из неудачных исследований, и новые исследования оказались успешными.

В декабре 2020 US Food and Drug Administration (Управление по контролю качества пищевых про-

дуктов и лекарственных средств США) одобрило применение биологических препаратов при ВН. Это произошло после того, как исследование BLISS-LN (Efficacy and Safety of Belimumab in Patients with Active Lupus Nephritis/Эффективность и безопасность белимуаба у пациентов с активным волчаночным нефритом) продемонстрировало, что белимуаб показал лучшие по сравнению с плацебо результаты в достижении первичного эффективного почечного ответа (primary efficacy renal response/PERR) через 2 года (43% vs. 32%; отношение шансов 1,6; $P=0,03$). В этом исследовании белимуаб или плацебо назначались в дополнение к базисной терапии глюкокортикоидами в сочетании с ММФ или низкими дозами циклофосфамида. PERR представляет собой новую конечную точку в исследованиях ВН и определяется как СБК <0,7, рСКФ не ниже чем -20% от исходного уровня или не менее 60 мл/мин на 1,73 м², и отсутствие отказа от лечения. Оптимальный режим применения белимуаба при ВН будет выяснен по мере расширения его использования, а данные исследования BLISS-LN будут включены в обзор доказательной базы.

После завершения инициальной терапии пролиферативного ВН, для продолжения иммуносупрессии рекомендуются АМФК (Рисунок 28). Как

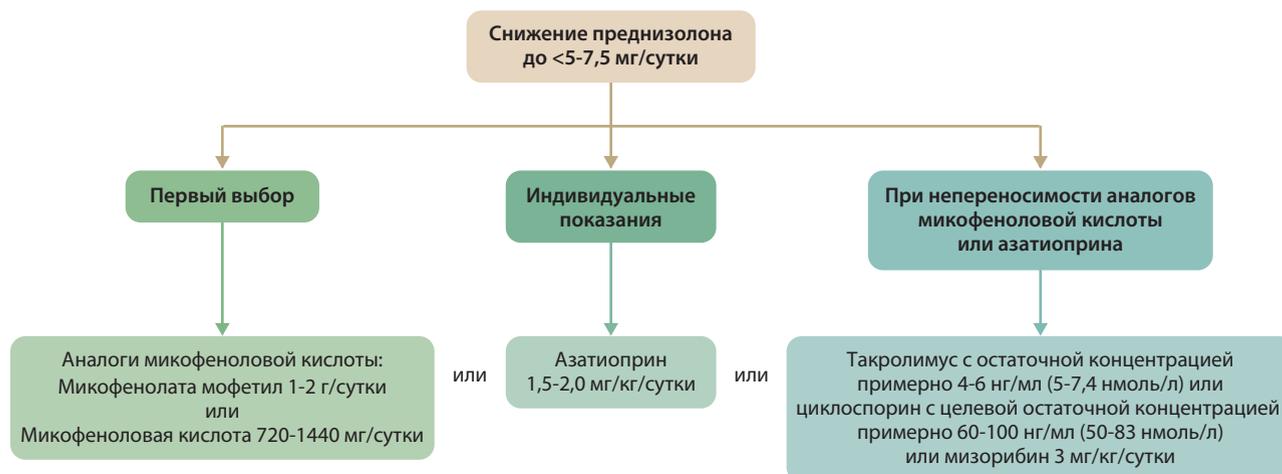


Рисунок 28 | Поддерживающая терапия при ВН III и IV класса. Целевые показатели уровня иКН основаны на данных литературы, касающихся трансплантации. Рабочая группа KDIGO признает, что целевые показатели для гломерулярных болезней не известны. Большинство клиницистов проверяют эти уровни, чтобы удостовериться в приверженности пациентов к лечению и избежать токсичности иКН в настоящее время наиболее оправданным является титрованием дозы иКН индивидуально до достижения желаемого воздействия на протеинурию, с повышением дозы под контролем уровня сывороточного креатинина, и снижением дозы если сывороточный креатинин повышается, но не становится стабильно высоким или не превышает исходный уровень более чем на 30%. Если сывороточный креатинин не снижается после снижения дозы иКН, препарат следует отменить. иКН, ингибитор кальциневрина; ВН, волчаночный нефрит.

показано на рисунке, доступны различные варианты продолжительного лечения, их можно использовать при непереносимости того или иного вида терапии или в иных особых обстоятельствах. Например, АМФК не должны использоваться во время беременности, тогда как азатиоприн и иКН назначать можно.

Один из критически важных и до сих пор неразрешенных вопросов ведения ВН – это общая длительность иммуносупрессии. Аргументы за и против длительной иммуносупрессии опираются на стремление сбалансировать риски обострения волчанки и риски побочных эффектов иммуносупрессивных препаратов. Высококачественных данных, которые бы позволили определить конкретную продолжительность иммуносупрессии, недостаточно, тем не менее для пациентов, достигших полного почечного ответа и не имеющих внепочечных проявлений СКВ, предлагается общая продолжительность иммуносупрессии (инициальной плюс поддерживающей) не < 36 месяцев. В общем контексте прекращения иммуносупрессии предлагается рассмотреть отмену глюкокортикоидов у пациентов, не имеющих внепочечных проявлений, требующих их применения, и с сохраняющимся в течение года полным клиническим почечным ответом. Эти предложения подразумевают, что пациенты, достигшие не полной, а лишь частичной ремиссии, будут нуждаться в продолжении иммуносупрессии неопределенно длительное время. Вместе с тем исследования с выполнением повторных биопсий показали, что с одной стороны персистирующая гистологическая активность представляет фактор риска рецидива ВН, но с другой стороны – у многих пациентов, достигших лишь частичной клинической ремиссии, при повторной

биопсии активность не обнаруживается. Таким образом, целенаправленное выполнение повторных биопсий может быть полезным в определении длительности иммуносупрессии.

Из всех гистологических типов ВН меньше всего внимания в клинических исследованиях уделялось мембранозной форме (Класс V). Однако несколько недавних исследований, оценивавших новые виды лечения, включали пациентов с чистым V классом ВН. Анализ подгрупп в этих исследованиях возможно позволит понять, какова роль этих новых препаратов в ведении пациентов с V классом ВН. А пока предлагаемый подход к ведению чистого V класса ВН (Рисунок 29) существенно не изменился по сравнению с предыдущими рекомендациями по гломерулярным болезням.

Важным вопросом в свете оценки новых видов лечения ВН является определение значимого ответа на лечение. Общепринятые дефиниции (Рисунок 30) основаны на клинических пороговых значениях и оптимальных сроках, и используются в большей степени для того, чтобы контролировать стоимость исследований, нежели чем по патофизиологическим обоснованиям. Исследования протокольных повторных биопсий показали, что клинический ответ и гистологические признаки улучшения не всегда совпадают.

Биомаркеры, используемые в клинике для оценки активности ВН, такие как уровень комплемента и титры антител к двуспиральной ДНК, также имеют свои ограничения. Поэтому Рабочая группа предлагает считать срок 18-24 месяца допустимым и приемлемым периодом времени для достижения полного ответа у пациентов с наметившейся тенден-



Рисунок 29 | Ведение пациентов с чистым V классом ВН. ВН, волчаночный нефрит.

Критерий	Определение
Полный ответ*	<ul style="list-style-type: none"> Снижение протеинурии до <0,5 г/г (<50 мг/ммоль) при измерении СБК в суточной моче Стабилизация или улучшение функции почек ($\pm 10-15\%$ от исходного уровня) В течение 6-12 месяцев от начала терапии, но может потребоваться более 12 месяцев
Частичный ответ	<ul style="list-style-type: none"> Снижение протеинурии как минимум на 50% и до <3,0 г/г (300 мг/ммоль) при измерении СБК в суточной моче Стабилизация или улучшение функции почек ($\pm 10-15\%$ от исходного уровня) В течение 6-12 месяцев от начала терапии
Отсутствие ответа	<ul style="list-style-type: none"> Отсутствие полного или частичного ответа в течение 6-12 месяцев от начала терапии

Рисунок 30 | Общепринятые определения ответа на терапию при ВН. * Для детей в возрасте <18 лет, полный ответ определяется как протеинурия <0,5 г/1,73 м²/сутки или <300 мг/м²/сутки при исследовании суточной мочи. ВН, волчаночный нефрит; СБК, соотношение белок-креатинин.

цией к улучшению. Речь в данном случае идет о реальной клинической практике, а не о клинических исследованиях, однако необходимо отметить, что дизайн многих новых исследований включает более длительный период времени для оценки клинического ответа, чем это было принято ранее.

Глава 11: Анти-ГБМ ГН

Рекомендации по лечению анти-ГБМ ГН не изменились по сравнению с рекомендациями 2012 года по гломерулонефритам. Пациенты должны получать глюкокортикоиды, циклофосфамид и плазмаферез (1С). Однако у пациентов, нуждающихся в диализе на момент установки диагноза, у которых

нет легочных кровотечений, а по данным биопсии имеются полулуния в 100% клубочков, и полностью склерозированы более 50% клубочков, риск интенсивной иммуносупрессии, с учетом неблагоприятного прогноза в отношении восстановления функции почек, достаточного для прекращения диализа, мало оправдан. Поскольку анти-ГБМ болезнь может быстро прогрессировать, то при высоком индексе подозрения на этот диагноз лечение должно быть начато безотлагательно – не дожидаясь возможности выполнения биопсии почки и получения ее результатов. Биопсия может быть выполнена после начала лечения. Важно отметить, что пациенты, ответившие на лечение, не нуждаются в проведении поддерживающей терапии иммуносупрессантами, так как анти-

ГБМ болезнь рецидивирует очень редко. Однако пациенты с двойной серопозитивностью (и антитела к ГБМ и АНЦА, а такие случаи составляют до 30%), должны получать такую же поддерживающую иммуносупрессию, как пациенты с ААВ.

При анти-ГБМ болезни проводились попытки применять и другие виды лечения, но это были единичные случаи или небольшие не контролируемые серии наблюдений. Так, например, ритуксимаб с успехом применялся у пациентов, не полностью ответивших на рекомендуемую терапию. Имеются также отдельные сообщения о замене циклофосфамида на ММФ у пациентов с анти-ГБМ болезнью. Принимая во внимание редкость и тяжесть анти-ГБМ нефрита не приходится удивляться отсутствию значимого прогресса в развитии новых методов его лечения.

Выводы

Рекомендации KDIGO 2021 по ведению гломерулярных болезней явились результатом широкомасштабного изучения литературных источников и данных, поддерживающих подходы к ведению пациентов с гломерулярными заболеваниями. И хотя со времени выхода в 2012 году первого руководства, в лечении гломерулонефритов был достигнут значительный прогресс, очевидно, что в настоящем руководстве количество практических советов существенно превышает количество рекомендаций. Все участники создания настоящего руководства надеются, что этот документ послужит стимулом для проведения дальнейших клинических исследований гломерулярных болезней, которые помогут разрешить поднятые здесь вопросы и предоставят новые доказательства для включения их в последующие версии. Эти рекомендации должны рассматриваться как «актуализируемый документ», который будет обновляться по мере того, как нефрологическое сообщество будет получать новые высококачественные данные и доказательства.

Раскрытие конфликта интересов

Разработка этих рекомендаций финансировалась исключительно KDIGO, и ни KDIGO ни члены рабочей группы не получали никакой оплаты от корпораций или коммерческих организаций в связи с этой работой.

С информацией о получении членами рабочей группы грантов на исследования и/или оплаты консультативной работы можно ознакомиться в соответствующем разделе оригинальной публикации.

Disclosure

The development of this guideline is strictly funded by KDIGO, and neither KDIGO nor its guideline Work Group members sought or received monies or fees from corporate or commercial entities in connection with this work.

Full information about grant support of the members of Working group is provided in the Original of the Recommendations.

Благодарности

Наш долг поблагодарить за их вклад в работу над этими рекомендациями Мелиссу Томпсон, Дебби Майцельс, Светонию Палмер, Джованни Стрипполи, Фиону Рассел, Гейл Хиггинс, Бриди Кэшмор, Мишель Жадуля, Вольфганга Винкельмайера, Кэтлин Конн, Даниеллу Грин, Таню Грин и Джона Дэвиса.

Acknowledgments

A special debt of gratitude is owed to following people for their contribution to this important guideline effort: Melissa Thompson, Debbie Maizels, Suetonia C. Palmer, Giovanni F.M. Strippoli, Fiona Russell, Gail Y. Higgins, Brydee Cashmore, Michel Jadoul, Wolfgang C. Winkelmayr, Kathleen Conn, Danielle Green, Tanya Green, and John Davis

Пояснение от переводчика: настоящая публикация является переводом краткого изложения Рекомендаций, список литературы со ссылками находится в основном полном тексте, который также будет переведен и опубликован в нашем журнале.

This publication is a Russian translation of the Executive summary of the Recommendations. References with numbers are given in the main text that is also planned to be translated and published in Nephrology and Dialysis

Дата получения статьи: 24.02.2022

Дата принятия к печати: 24.02.2022

Submitted: 24.02.2022

Accepted: 24.02.2022