



Обзор рекомендаций KDIGO 2012 по лечению гломерулонефритов

* Санкт-Петербург
10 июня 2012

Е.В. Захарова



Состав Рабочей Группы
Сопредседатели Рабочей Группы
Дэниел Каттран, Канада
Джон Фили, Великобритания

Рабочая Группа
Теренс Кук, Великобритания
Фернандо Фервенца, США
Йорген Флеге, Германия
Дебби Джипсон, США
Ричард Глэссок, США
Элтзабет Ходсон, Австралия
Вивекананд Йаха, Индия
Филип Кам-Тао Ли, Гон-Конг
Зи-Хонг Ли, Китай
Серджио Муццано, Чили
Патрик Нахман, США
Мануэль Прага, Испания
Джай Радакришнан, США
Брэд Ровин, США
Стефан Троянов, Канада
Джек Ветцельс, Нидерланды

- Мы надеемся, что находящийся перед Вами документ послужит достижению ряда практических целей
- Нашей основной задачей является улучшение качества медицинской помощи, и мы надеемся достичь этого, обеспечив клиницистам лучшее понимание доказательной базы, определяющей текущую клиническую практику
- Мы использовали систему присвоения степеней - GRADE (Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation), то есть градации анализа, разработки и оценки рекомендаций, для определения доказательной силы и силы рекомендаций.
- В любом случае эти рекомендации предназначены для того, чтобы быть для клиницистов отправной, а не конечной точкой в изучении вопросов, относящихся к специфическому лечению пациентов в повседневной практике.

*Со-председатели KDIGO
Кай-Уве Экхарт
Бертрам Казиске*

Для каждой рекомендации сила рекомендации указана как
уровень 1, уровень 2, или «нет степени»

Степень*	Следствия	
	Для пациентов	Для клиницистов
Уровень 1 «мы рекомендуем»	Большинство людей в Вашей ситуации согласятся с рекомендуемыми действиями, и только меньшинство - не согласятся	Большинство пациентов должны получать рекомендуемое лечение
Уровень 2 «мы предлагаем»	Большинство людей в Вашей ситуации согласятся с рекомендуемыми действиями, но многие не согласятся	Различные варианты могут подойти разным пациентам. Каждому пациенту следует помочь принять решение о лечении в соответствии с его предпочтениями

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

Качество доказательной базы обозначено как **A, B, C** или **D**

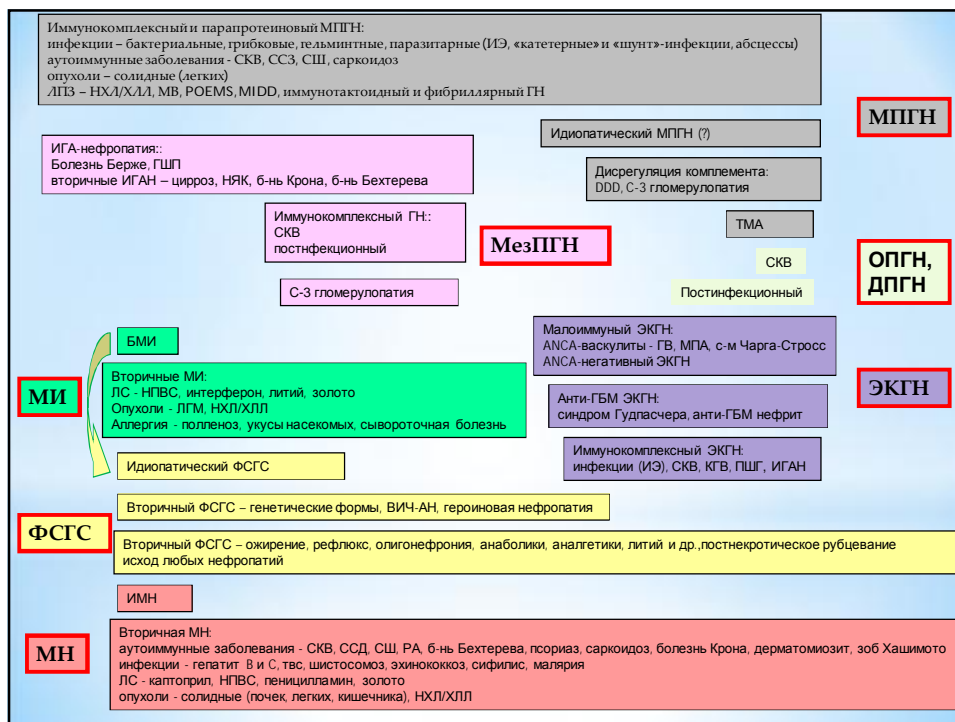
Степень	Качество доказательности	Значение
A	Высокое	Мы уверены, что истинный эффект близок к рассчитываемому эффекту
B	Среднее	Истинный эффект близок к рассчитываемому эффекту, но может и существенно отличаться
C	Низкое	Истинный эффект может существенно отличаться от рассчитываемого эффекта
D	Очень низкое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

Основные положения рекомендаций

Глава 2: основные принципы лечения гломерулярных заболеваний

Биопсия почки

- Биопсия почки абсолютно необходима для установки диагноза
- Она позволяет определить морфологический тип (вариант) повреждения, именно эти варианты и будут рассмотрены в рекомендациях
- Единственным исключением является стероид-чувствительный нефротический синдром у детей - это клиническое определение является достаточным для проведения инициальной терапии, и биопсия почки в таких случаях остается резервным методом исследования при атипичном клиническом ответе на терапию



**Рекомендации содержат разделы, посвященные различным
гломерулярным заболеваниям:**

- стероид-чувствительному нефротическому синдрому и стероид-резистентному нефротическому синдрому у детей
- болезни минимальных изменений
- идиопатическому фокальному сегментарному гломерулосклерозу
- идиопатической мембранозной нефропатии
- мембрано-пролиферативному гломерулонефриту
- гломерулонефриту, ассоциированному с инфекционными заболеваниями
- IgA нефропатии
- пурпуре Геноха-Шенляйна
- волчаночному нефриту
- пауци-иммунному фокальному и сегментарному гломерулонефриту
- анти-ГБМ антительному гломерулонефриту.

Глава 5: Болезнь минимальных изменений у взрослых (БМИ)

5.1: Лечение первого эпизода у взрослых с БМИ

- 5.1.1: Мы рекомендуем назначать кортикостероиды (КС) для инициальной терапии нефротического синдрома. (1С)
- 5.1.2: Мы предлагаем назначать преднизон или преднизолон в дозе 1 мг/кг (максимально 80 мг) в сутки в один прием, или в дозе 2 мг/кг через день в один прием (максимально 120 мг). (2С)
- 5.1.3: Мы предлагаем продолжить инициальную терапию высокими дозами КС, при их хорошей переносимости, на период как минимум 4 недель, если достигнута полная ремиссия, и максимально до 16 недель, если полная ремиссия не достигнута. (2С)
- 5.1.4: У пациентов, достигших ремиссии, мы предлагаем постепенное снижение дозы КС в течение 6 месяцев после достижения ремиссии. (2D)
- 5.1.5: Для пациентов с относительными противопоказаниями или непереносимостью высоких доз КС (например - неконтролируемый диабет, психические заболевания, тяжелый остеопороз), мы предлагаем циклофосфамид или кальцинейрин-ингибиторы (КНИ) согласно рекомендациям для пациентов с часто-рецидивирующей БМИ. (2D)
- 5.1.6: При редких рецидивах мы предлагаем использовать для инициальной терапии те же дозы и длительность применения КС, как это указано в рекомендациях для первого эпизода. (2D)

5.2: ЧР/СЗ БМИ

- 5.2.1: Мы предлагаем использовать циклофосфамид внутрь в дозе 2-2,5 мг/кг/сут в течение 8 недель. (2С)
- 5.2.2: Мы предлагаем использовать КНИ (циклоспорин 3-5 мг/кг/сут или такролимус 0,05-0,1 мг/кг/сут в два приема) в течение 1-2 лет у пациентов с ЧР/СЗ БМИ, если обострения возникают, несмотря на применение циклофосфамида, или у тех, кто хочет избежать нарушения репродуктивной функции. (2С)
- 5.2.3: Мы предлагаем применять ММФ в дозе 500-1000 мг x 2 раза в день ежедневно в течение 1-2 лет у пациентов, которые не переносят КС, циклофосфамид и КНИ. (2D)

5.3: Кортикостероид-резистентная БМИ

- 5.3.1: Повторная оценка пациентов с кортикостероид-резистентностью для исключения других причин нефротического синдрома (нет степени)

5.4: Поддерживающая терапия

- 5.4.1: у пациентов с ОПП при БМИ мы предлагаем проводить заместительную почечную терапию при наличии показаний, но с одновременным применением КС, как это указано в разделе - лечение первого эпизода БМИ. (2D)
- 5.4.2: Мы предлагаем не применять статины для коррекции гиперлипидемии и не применять иАПФ или БРА у нормотензивных пациентов для снижения протеинурии при лечении первого эпизода нефротического синдрома при БМИ. (2D)

Глава 6: Идиопатический фокальный сегментарный гломерулосклероз у взрослых (ФСГС)

Таблица 9 Причины ФСГС Идиопатический (первичный) ФСГС
Вторичный ФСГС

<p>1. Семейный</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Мутации α-actinin 4 ✓ Мутации NPHS1 (нефритн) ✓ Мутации NPHS2 (подоцин) ✓ Мутации WT- ✓ Мутации TRPC6 ✓ Мутации SCARB2 (LIMP2) ✓ Мутации INF2 (формин) ✓ Мутации CD2-ассоциированного белка ✓ Митохондриальные цитопатии 	<p>4. Адаптивный структурно-функциональный ответ, вероятно медируемый гипертрофией клубочков или гиперфилтрацией</p> <p>4.1 Уменьшение массы почечной ткани</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Олигомеганефрония ✓ Единственная почка (агенезия) ✓ Дисплазия почечной ткани ✓ Кортикальный некроз ✓ Рефлюкс-нефропатия ✓ Нефрэктомия ✓ Хроническая трансплантационная нефропатия ✓ Поздняя стадия любого заболевания почек со снижением массы действующих нефронов <p>4.2 Изначально нормальная масса почечной ткани</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Сахарный диабет ✓ Гипертензия ✓ Ожирение ✓ Врожденные «синие» пороки сердца ✓ Серповидно-клеточная анемия
<p>2. Вирус-ассоциированный</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ ВИЧ-ассоциированная нефропатия ✓ Парвовирус В19 	<p>5. Злокачественные новообразования (лимфома)</p>
<p>3. Лекарства</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Героиновая нефропатия ✓ Интерферон-α ✓ Литий ✓ Памидронат/алендронат ✓ Анаболические стероиды 	<p>6. Неспецифические ФСГС-подобные изменения, вызванные сморщиванием почек при гломерулярных заболеваниях</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Очаговый пролиферативный гломерулонефрит (IgA-нефропатия, волчаночный нефрит, малоиммунный очаговый некротизирующий и полулунный ГН) ✓ Наследственный нефрит (синдром Альпорта) ✓ Мембранозная гломерулопатия ✓ Тромботическая микроангиопатия

6.1: Первоначальная оценка ФСГС

6.1.1: Предпринять тщательное обследование для исключения вторичных форм ФСГС. (нет степени)

6.1.2: Не использовать генетическое обследование в рутинной практике. (нет степени)

6.2: Инициальная терапия ФСГС

6.2.1: Мы рекомендуем применять КС и иммуносупрессанты только при идиопатическом ФСГС с клиническими признаками нефротического синдрома. (1C)

6.2.2: Мы предлагаем назначать преднизон ежедневно в один прием в дозе 1 мг/кг (максимально 80 мг), или в режиме в один прием через день в дозе 2 мг/кг (максимально 120 мг). (2C)

6.2.3: Мы предлагаем в качестве инициальной терапии назначать высокие дозы КС в течение как минимум 4 недель; продолжать КС в высоких дозах при удовлетворительной переносимости максимально до 16 недель, или до достижения полной ремиссии, если она разовьется ранее 16 недель. (2D)

6.2.4: Мы предлагаем постепенно снижать дозу КС в течение 6 месяцев после достижения полной ремиссии. (2D)

6.2.5: Мы предлагаем использовать КНИ в качестве терапии первой линии у пациентов с относительными противопоказаниями или непереносимостью высоких доз КС (например - неконтролируемый диабет, психические заболевания, тяжелый остеопороз). (2D)

6.3: Лечение рецидивов

6.3.1: Мы предлагаем проводить лечение рецидива нефротического синдрома согласно рекомендациям для рецидивирующей БМИ у взрослых. (2D)

6.4: Лечение стероид-резистентного ФСГС

6.4.1: Для стероид-резистентного ФСГС мы предлагаем использовать циклоспорин в дозе 3-5 мг/кг/сут в два приема в течение как минимум 4-6 месяцев. (2B)

6.4.2: При достижении частичной или полной ремиссии мы предлагаем продолжить лечение циклоспорином в течение как минимум 12 месяцев, с последующим постепенным снижением дозы. (2D)

6.4.3: У пациентов с стероид-резистентным ФСГС и непереносимостью циклоспорина мы предлагаем применение комбинации микофенолата мофетила и высоких доз дексаметазона. (2C)

Глава 7: Идиопатическая мембранозная нефропатия (МН)

Таблица 14 Известные причины вторичной МН

Аутоиммунные	Инфекции
Аутоиммунные заболевания Системная красная волчанка Ревматоидный артрит Смешанное заболевание соединительной ткани Дерматомиозит Анкилозирующий спондилит Системная склеродермия Миастения gravis Буллезный пемфигоид Аутоиммунный тиреоидит Синдром Шегрена Височный артериит Болезнь Крона Реакция трансплантат-против хозяина	Гепатит В Гепатит С Вирус иммунодефицита человека Малярия Шистосомиаз Филяриаз Сифилис Эндокердит (вызванный энтерококком) Эхинококкоз Лепра
Злокачественные новообразования	
Карциномы	Не карциномы
Легких Пищевода Толстой кишки Молочной железы Желудка Почек Яичников Простаты Полости рта и гортани	Ходжкинская лимфома Не-ходжкинская лимфома Хронический лимфолейкоз Мезотелиома Меланома Опухоль Вильмса Аденома печени Ангиофолликулярная лимфома Шваннома Нейробластома Ганглионейрома надпочечников
Лекарства/токсины	Редкие
Золото Пеницилламин Буцилламин Ртутные препараты Каптоприл Пробеницид Триметадон Нестероидные противовоспалительные препараты Ингибиторы циклооксигеназы-2 Клопидогрель Литий Формальдегид Углеводородные соединения	Сахарный диабет (ассоциация ли причина?) Саркоидоз Серповидно-клеточная анемия Поликистоз Дефицит α1-антитрипсина Болезнь Вебера-Кристьяна Первичный билиарный цирроз Системный мастоцитоз Синдром Гиен-Барре Уртикарный васкулит Гемолитико-уремический синдром Герпетический дерматит Миелодисплазия

7.1: Оценка МН

7.1.1: Провести соответствующее обследование для исключения вторичных причин во всех случаях морфологически доказанной МН. (нет степени)

7.2: Отбор взрослых пациентов с ИМН для лечения иммуносупрессивными препаратами

7.2.1: Мы рекомендуем начинать инициальную терапию только пациентам с нефротическим синдромом и при наличии одного из следующих условий:

- экскреция белка превышает 4 г/сут, сохраняется на уровне более 50 % от исходного, и не имеет тенденции к снижению на фоне антигипертензивной и антипротеинурической терапии в течение периода наблюдения как минимум 6 месяцев; (1B)
- имеются тяжелые, инвалидизирующие и жизне-угрожающие симптомы, связанные с нефротическим синдромом; (1C)
- креатинин сыворотки повышается на 30% или более в течение 6-12 месяцев от момента установки диагноза (но рСКФ не менее 25-30 мл/мин/1,73 м²), и эти изменения не могут быть объяснены другими осложнениями. (2C)

7.2.2: Не применять иммуносупрессивную терапию у пациентов со стабильным креатинином >3,5 мг/дл (>309 мкмоль/л) (или рСКФ <30 мл/мин на 1,73 м²) и уменьшением размеров почек по данным ультразвукового исследования (длина почки <8 см), или у пациентов с тяжелыми или потенциально жизне-угрожающими инфекциями. (нет степени)

7.3: Инициальная терапия ИМН

7.3.1: Мы рекомендуем проводить инициальную терапию 6-месячным курсом с чередованием циклов КС внутрь и внутривенно, и алкилирующих препаратов. (1B)

7.3.2: Мы предлагаем использовать для инициальной терапии скорее циклофосфамид, чем хлорамбуцил. (2B)

7.3.3: При отсутствии достижения ремиссии мы рекомендуем вести пациентов консервативно в течение как минимум 6 месяцев после завершения этой терапии, прежде чем констатировать безуспешность лечения, если только не отмечается резкого снижения функции почек или развития жизне-угрожающих симптомов, связанных с нефротическим синдромом. (1C)

7.3.4: Выполнять повторную биопсию почки только если у пациента отмечается быстрое снижение функции почек (удвоение креатинина сыворотки в течение 1-2 месяцев наблюдения) при отсутствии массивной протеинурии (>15 г/сут). (нет степени)

7.3.5: Модифицировать дозу циклофосфамида или хлорамбуцила в соответствии с возрастом больного и рСКФ. (нет степени)

7.3.6: Мы предлагаем постоянное ежедневное (не циклическое) использование алкилирующих препаратов, которое также может быть эффективно, но ассоциировано с большим риском токсичности, особенно при длительности применения в течение >6 месяцев (2C)

7.4: Альтернативные режимы для инициальной терапии ИМН: терапия КНИ

7.4.1: Мы рекомендуем использовать циклоспорин или такролимус в течение как минимум 6 месяцев у пациентов, отвечающих критериям проведения инициальной терапии, которые отказываются от циклического применения КС/алкилирующих препаратов, или имеют противопоказания к этим препаратам. (1C)

7.4.2: Мы предлагаем отменять КНИ у пациентов, которые не достигли полной или частичной ремиссии в течение 6 месяцев лечения. (2C)

7.4.3: Мы предлагаем снижать дозу КНИ с интервалами в 4-8 недель до 50% от начальной дозы, если ремиссия сохраняется, и нет признаков КНИ-токсичности, ограничивающей лечение, и продолжать терапию в течение как минимум 12 месяцев. (2C)

7.4.4: Мы предлагаем регулярно мониторировать уровень КНИ в крови в период инициальной терапии, а также при выявлении необъяснимого повышения креатинина крови (>20%) в любом периоде лечения. (нет степени)

7.5: Режимы, не рекомендуемые и не предлагаемые для инициальной терапии ИМН

7.5.1: Мы рекомендуем не применять монотерапию КС в качестве инициального лечения ИМН. (1B)

7.5.2: Мы предлагаем не применять монотерапию ММФ для инициального лечения ИМН. (2C)

7.6: Лечение ИМН, резистентной к рекомендуемой инициальной терапии

7.6.1: Мы предлагаем проводить лечение пациентов, резистентных к инициальной терапии алкилирующими препаратами/КС с использованием КНИ. (2C)

7.6.2: Мы предлагаем проводить лечение пациентов, резистентных к инициальной терапии КНИ с использованием алкилирующих препаратов/КС. (2C)

Глава 8: Идиопатический мембранопролиферативный гломерулонефрит (МПГН)

Таблица 20 Заболевания, ассоциированные с гистологической картиной МПГН

- Хронические инфекции (особенно гепатит С)
- Аутоиммунные заболевания (особенно ВН)
- Моноклональные гаммапатии (особенно, болезнь отложения легких цепей и болезнь моноклонального IgG)
- Нарушения регуляции комплемента (особенно дефицит фактора Н)
- Хронические тромботические микроангиопатии и их последствия

8.1: Оценка МПГН

8.1.1: Обследовать пациентов с гистологической (светооптической) картиной МПГН для выявления основного заболевания прежде чем решать вопрос о применении специфической терапии. (нет степени)

8.2: Лечение идиопатического МПГН

8.2.1: В тех случаях, когда у взрослых пациентов и детей МПГН протекает с нефротическим синдромом и прогрессирующим снижением почечной функции, и рассматривается как идиопатический, мы предлагаем в качестве инициальной терапии назначать циклофосфамид внутрь или ММФ в сочетании с низкими дозами КС в через день или ежедневно на срок не более 6 месяцев. (2D)

Глава 9: Гломерулонефриты, связанные с инфекциями

<p>Бактериальные</p> <p>Mycobacterium leprae, M. tuberculosis Treponema pallidum Salmonella typhi, S. paratyphi, S. typhimurium Streptococcus pneumoniae, S. viridans, S. pyogenes Staphylococcus aureus, S. epidermidis, S. albus Leptospira speciesa Yersinia enterocoliticaa Neisseria meningitidis, Neisseria gonorrhoeaea Corynebacterium diphtheriaea Coxiella burnettif Brucella abortusa Listeria monocytogenesa</p>	<p>Вирусные</p> <p>Гепатит В и С Вирус иммунодефицита человека Вирус Эпштейн-Барр Вирус Коксаки В Вирус ЕСНО Циомегаловирус Ветрянка Свинка Краснуха Грипп</p>
<p>Грибковые</p> <p>Histoplasma capsulaturrf Candidaа Coccidioides immitisa</p>	
<p>Протозойные</p> <p>Plasmodium malariae, P. falciparum Leishmania donovani Toxoplasma gondii Trypanosoma cruzi, T. bruci Toxocara canis Strongyloides stercoralisa</p>	<p>Гельминтные</p> <p>Schistosoma mansoni, S. japonicum, S. haematobium Wuchereria bancrofti Brugia malayi Loa loa Onchocerca volvulus Trichinella spiralis</p>

9.1: Мы предлагаем проведение адекватного лечения инфекционного заболевания и стандартные подходы к лечению почечных проявлений для следующих гломерулонефритов, связанных с инфекциями: (2D)

- пост-стрептококковый ГН;
- ГН при инфекционном эндокардите;
- шунт-нефрит.

9.2: ГН, связанный с HCV-инфекцией (см. GL KDIGO HCV при ХБП.)

9.2.1: Для HCV-инфицированных пациентов с ХБП ст. 1 и 2 и ГН, мы предлагаем комбинированную антиретровирусную терапию с использованием пегилированного интерферона и рибавирина, также как и для общей популяции. (2C)

9.2.2: Для HCV-инфицированных пациентов с ХБП ст. 3, 4, и 5 не на диализе, мы предлагаем проводить монотерапию пегилированным интерфероном в дозировках, модифицированных в соответствии с состоянием почечной функции. (2D)

9.2.3: Для пациентов с HCV и смешанной криоглобулинемией (IgG/IgM), с нефротической протеинурией и признаками прогрессирующего заболевания почек или с явным обострением криоглобулинемии, мы предлагаем лечение плазмаферезом, ритуксимабом, или циклофосфамидом, в сочетании с метилпреднизолоном в/в и проведение сопутствующей противовирусной терапии. (2D)

9.3: ГН, связанный с HBV-инфекцией

9.3.1: Для пациентов с HBV-инфекцией и ГН мы предлагаем проводить терапию интерфероном- α или аналогами нуклеозидов, как это рекомендуется для общей популяции стандартными клиническими рекомендациями по лечению HBV-инфекции. (1C)

9.3.2: Мы рекомендуем модифицировать дозы противовирусных препаратов в соответствии с состоянием почечной функции. (1C)

9.4: Гломерулярные заболевания, связанные с ВИЧ-инфекцией

9.4.1: Мы рекомендуем проводить антиретровирусную терапию всем пациентам с гистологически доказанной ВИЧ-ассоциированной нефропатией, независимо от количества CD4. (1B)

9.5: Нефропатии, ассоциированные с шистосомозом, филяриозом и малярией

9.5.1: Для пациентов с ГН и сопутствующими малярией, шистосомозом или филяриозом мы предлагаем проводить адекватную терапию противопаразитарными препаратами в дозах, необходимых для эрадикации возбудителей. (нет степени)

9.5.2: Мы предлагаем не использовать кортикостероиды и иммуносупрессанты для лечения ГН, ассоциированного с шистосомозом, так как считается, что ГН является непосредственным следствием инфекции и иммунного ответа на нее. (2D)

Глава 10: Иммуноглобулин А нефропатия (ИГАН)

10.1: Первоначальная оценка риска прогрессирования заболевания почек

10.1.1: Обследовать всех пациентов с гистологически-доказанной ИГАН для исключения причин вторичной ИГАН. (нет степени)

10.1.2: Оценивать риск прогрессирования по уровню протеинурии, АД и рСКФ на момент установки диагноза и в течение периода наблюдения. (нет степени)

10.1.3: Для оценки прогноза могут использоваться гистологические изменения. (нет степени)

10.2: Антипротеинурическая и антигипертензивная терапия

10.2.1: Мы рекомендуем длительное лечение иАПФ или БРА при протеинурии >1 г/сут, с повышением дозы препаратов в зависимости от АД. (1B)

10.2.2: Мы предлагаем лечение иАПФ или БРА при протеинурии от 0,5 до 1 г/сут (у детей от 0,5 до 1 г/сут на 1,73м²). (2D)

10.2.3: Мы предлагаем повышение дозы иАПФ или БРА до максимально переносимой, с тем, чтобы достичь протеинурии <1 г/сут. (2C)

10.2.4: При ИГАН целевым следует считать АД <130/80 мм рт.ст. для пациентов с протеинурией <1г/сут, и <125/75 мм рт.ст. при исходной протеинурии >1 г/сут (см. Главу 2). (нет степени)

10.3: Кортикостероиды

10.3.1: Для пациентов с персистирующей протеинурией >1 г/сут несмотря на 3-6 месячное оптимальное поддерживающее лечение (включая иАПФ или БРА и контроль АД), и СКФ >50мл/мин на 1.73м², мы предлагаем проведение 6-месячного курса КС-терапии. (2С)

10.4: Иммуносупрессивные препараты (циклофосфамид, азатиоприн, ММФ, циклоспорин)

10.4.1: Мы предлагаем не применять сочетание КС с циклофосфамидом или азатиоприном у пациентов с ИГАН (за исключением случаев ИГАН с полулуниями и быстро прогрессирующим снижением функции почек (см. Рекомендацию 10.6.3). (2D)

10.4.2: Мы предлагаем не использовать иммуносупрессивные препараты у пациентов с СКФ < 30 мл/мин на 1.73 м², за исключением случаев ИГАН с полулуниями и быстро прогрессирующим снижением функции почек (см. Раздел 10.6). (2С)

10.4.3: Мы предлагаем не использовать ММФ для лечения ИГАН. (2С)

10.5: Другие виды лечения

10.5.1: Применение рыбьего жира

10.5.1.1: Мы предлагаем использовать рыбий жир для лечения ИГАН при персистировании протеинурии >1 г/сут, несмотря на 3–6 месячное оптимальное поддерживающее лечение (включая иАПФ или БРА и контроль АД). (2D)

10.5.2: Дезагреганты

10.5.2.1: Мы предлагаем не использовать дезагреганты для лечения ИГАН. (2С)

10.5.3: Тонзиллэктомия

10.5.3.1: Мы предлагаем не проводить тонзиллэктомию при ИГАН. (2С)

10.6: Атипичные формы ИГАН

10.6.1: БМИ с мезангиальными депозитами IgA

10.6.1.1: у пациентов с нефротическим синдромом и гистологическими признаками БМИ с мезангиальными депозитами IgA при биопсии почки, мы рекомендуем проводить лечение как при БМИ (см. Главу 5) (2B)

10.6.2: ОПП, ассоциированное с макрогематурией

10.6.2.1: Выполнять повторную биопсию почки у пациентов с ИГАН и ОПП, ассоциированным с макрогематурией, если через 5 дней после начала снижения почечной функции не наступает улучшение. (нет степени)

10.6.2.2: Мы предлагаем проводить поддерживающую терапию ОПП при ИГАН, если при биопсии, выполненной во время эпизода макрогематурии, имеются только гистологические признаки ОКН с эритроцитарными цилиндрами в просвете канальцев. (2C)

10.6.3: ИГАН с полулуниями

10.6.3.1: Полулунной ИГАН считается ИГАН с полулуниями более чем в 50% клубочков по данным биопсии и быстро прогрессирующим ухудшением функции почек. (нет степени)

10.6.3.2: Мы предлагаем применять стероиды и циклофосфамид у пациентов с быстро прогрессирующей полулунной ИГАН, по схеме, аналогичной схеме лечения АНЦА-васкулитов (см. Главу 13). (2D)

Глава 11: Нефрит при пурпуре Геноха-Шенляйна (ГШП)

11.1: Лечение ГШП-нефрита у детей

11.1.1: У детей с ГШП-нефритом и персистирующей протеинурией > 0,5-1 г/сут на 1,73 м² мы предлагаем проводить лечение иАПФ или БРА. (2D)

11.1.2: У детей с протеинурией > 1г/сут на 1,73 м², персистирующей, несмотря на применение иАПФ или БРА, и СКФ >50мл/мин на 1,73 м², мы предлагаем проводить лечение так же, как и при ИГАН – 6 месячным курсом кортикостероидной терапии (см. Главу 10). (2D)

11.2: Лечение полулунного ГШП-нефрита у детей

11.2.1: У детей с полулунным ГШП-нефритом и нефротическим синдромом и/или ухудшением функции почек мы предлагаем проводить лечение так же, как при полулунной ИГАН (см. Рекомендацию 10.6.3). (2D)

11.3: Предотвращение ГШП-нефрита у детей

11.3.1: Мы рекомендуем не использовать кортикостероиды для предотвращения ГШП-нефрита. (1B)

11.4: ГШП-нефрит у взрослых

11.4.1: Мы предлагаем проводить лечение ГШП-нефрита у взрослых так же, как у детей. (2D)

Глава 12: Волчаночный нефрит

12.1: Класс I ВН (минимальный мезангиальный ВН)

12.1.1: Мы предлагаем проводить лечение пациентов с классом I ВН в зависимости от выраженности внепочечных проявлений СКВ. (2D)

12.2: Класс II ВН (мезангио-пролиферативный ВН)

12.2.1: Проводить лечение пациентов с классом II ВН и протеинурией <1 г/сут в зависимости от внепочечных проявлений СКВ. (2D)

12.2.2: Мы предлагаем проводить лечение класса II ВН с протеинурией > 3 г/сут кортикостероидами или КНИ, как это описано для БМИ (см. Главу 5). (2D)

12.3: Класс III ВН (очаговый ВН) и класс IV ВН (диффузный ВН) – инициальная терапия

12.3.1: Мы рекомендуем инициальную терапию кортикостероидами (1A), в сочетании с циклофосфамидом (1B) или ММФ (1B).

12.3.2: При ухудшении течения ВН (повышение креатинина крови, нарастание протеинурии) в течение первых 3 месяцев лечения, мы предлагаем произвести смену режима инициальной терапии на альтернативный рекомендованный, или провести повторную биопсию почки для определения дальнейшей тактики лечения. (2D)

Таблица 28 Режимы инициальной терапии ВН класс III/класс IV

Режим	A. NIH*	B. Euro-Lupus*	C. ЦФ внутрь	D. ММФ
Циклофосфамид	в/в 0,5-1 г/м ² ежемесячно в течение 6 мес	в/в 500 мг каждые 2 недели в течение 3 мес	1,0-1,5 мг/кг/сут (макс. 150 мг/сут) 2-4 мес	-
ММФ	-	-	-	До 3 г/сут в течение 6 мес
Преимущества по данным РКИ при пролиферативном ВН	да	да	да	Да
Преимущества по данным РКИ при тяжелом пролиферативном ВН	да	Не исследовано	Не исследовано	Не исследовано
Комментарий	Эффективно у различных этнических групп	Эффективно у белых, не исследовано у черных, латиноамериканцев, китайцев	Эффективно у различных этнических групп, дешевле, чем в/в ЦФ	Эффективно у различных этнических групп, высокая стоимость

*NIH - протокол Национального Института Здоровья США, Euro-Lupus - протокол Госпиталя Св. Фомы

Все режимы включают кортикостероиды:

- Преднизон внутрь в начальной дозе 0,5-1,0 мг/кг/сут, с постепенным снижением в течение 6-12 месяцев в зависимости от клинического ответа
- Метил-преднизолон в/в в начале терапии при тяжелых формах заболевания

12.4: Класс III ВН (очаговый ВН) и класс IV ВН (диффузный ВН) – поддерживающая терапия

12.4.1: Мы рекомендуем, после завершения инициальной терапии, проводить пациентам с классом III и IV ВН поддерживающую терапию азатиоприном (1,5-2,5 мг/кг/сут) или ММФ (1-2 г/сут в два приема), и низкими дозами кортикостероидов внутрь (эквивалентными ≤ 10 мг/сут преднизона). (1B)

12.4.2: Мы предлагаем использовать КНИ и низкие дозы кортикостероидов для поддерживающей терапии у пациентов, которые не переносят ММФ и азатиоприн. (2C)

12.4.3: Мы предлагаем после достижения полной ремиссии продолжать поддерживающую терапию в течение как минимум 1 года, прежде чем рассматривать вопрос о дальнейшем постепенном снижении объема иммуносупрессии. (2D)

12.4.4: Если полная ремиссия не достигнута в течение 12 месяцев поддерживающей терапии, следует решить вопрос о повторной биопсии почки прежде чем определять показания к изменению терапии. (нет степени)

12.4.5: Если в период уменьшения объема поддерживающей терапии ухудшается функция почек и/или нарастает протеинурия, мы предлагаем усилить терапию до уровня, который позволял контролировать проявления ВН. (2D)

12.5: Класс V ВН (мембранозный ВН)

12.5.1: Мы предлагаем проводить лечение пациентов с классом V ВН, нормальной функцией почек и суб-нефротической протеинурией антипротеинурическими и антигипертензивными препаратами, и назначать кортикостероиды и иммуносупрессанты, только если имеются показания со стороны внепочечных проявлений системной красной волчанки. (2D)

12.5.2: Мы предлагаем проводить лечение пациентов с «чистым» классом V ВН и персистирующей нефротической протеинурией кортикостероидами в сочетании с иммуносупрессивными препаратами: циклофосфамидом (2С), или КНИ (2С), или ММФ (2D), или азатиоприном (2D).

12.6: Общие принципы лечения ВН

12.6.1: Мы предлагаем всем пациентам с ВН любого класса проводить лечение гидроксихлорохином (в максимальной суточной дозе 6-6,5мг/кг идеального веса тела), если нет специфических противопоказаний к этому препарату. (2С)

12.7: Класс VI ВН (склерозирующий ВН)

12.7.1: Мы рекомендуем пациентам с классом VI ВН проводить лечение кортикостероидами и иммуносупрессантами, только если имеются показания со стороны внепочечных проявлений СКВ. (2D)

12.8: Обострения ВН

12.8.1: Мы предлагаем проводить лечение обострений ВН, развившихся после достижения полной или частичной ремиссии, по тем же схемам инициальной и поддерживающей терапии, которые были эффективны для достижения первоначальной ремиссии. (2В)

12.8.1.1: Если повторное проведение инициальной терапии ведет к риску накопления высокой кумулятивной дозы ЦФ, мы предлагаем использовать режим без ЦФ (Режим D). (2В)

12.8.2: Если имеется подозрение, что гистологический класс ВН изменился, или не ясно, зависит ли повышение креатинина крови и/или нарастание протеинурии от выраженности активных или хронических изменений, следует выполнить повторную биопсию почки. (нет степени)

12.9: Лечение рефрактерных форм заболевания

12.9.1: У пациентов с нарастанием креатинина крови и/или протеинурии после завершения инициальной терапии, проведенной согласно одному из рекомендованных режимов, целесообразно выполнение повторной биопсии почки для дифференциальной диагностики между активным ВН и сморщиванием почек. (нет степени)

12.9.2: Лечение пациентов с нарастанием креатинина крови и/или протеинурии, у которых сохраняется активность ВН следует проводить в альтернативном режиме инициальной терапии (см. раздел 12.3). (нет степени)

12.9.3: Для пациентов, не ответивших более чем на один режим инициальной терапии (см. раздел 12.3), мы предлагаем проводить лечение ритуксимабом, в/в иммуноглобулином или КНИ. (2D)

12.10: Системная красная волчанка и тромботическая микроангиопатия

12.10.1: Мы предлагаем проводить лечение антифосфолипидного синдрома (АФС) с поражением почек у пациентов с системной красной волчанкой, с ВН или без него, с помощью антикоагулянтов (целевое МНО 2-3). (2D)

12.10.2: Пациентам с системной красной волчанкой и тромботической тромбоцитопенической пурпурой (ТТП) мы предлагаем проводить процедуры плазмообмена, так же, как пациентам с ТТП без волчанки. (2D)

12.11: Системная красная волчанка и беременность

- 12.11.1: Мы предлагаем рекомендовать женщинам отложить наступление беременности до достижения полной ремиссии ВН. (2D)
- 12.11.2: Мы рекомендуем не использовать циклофосфамид, ММФ, иАПФ и БРА во время беременности. (1A)
- 12.11.3: Мы предлагаем продолжить терапию гидроксихлорохином во время беременности. (2B)
- 12.11.4: При наступлении беременности мы рекомендуем переводить пациенток, получавших лечение ММФ, на азатиоприн. (1B)
- 12.11.5: При развитии обострения ВН во время беременности мы рекомендуем проводить лечение кортикостероидами и, в зависимости от тяжести обострения, азатиоприном. (1B)
- 12.11.6: При наступлении беременности у пациенток, получающих кортикостероиды или азатиоприн, мы предлагаем не снижать дозы этих препаратов в период беременности и как минимум в течение 3 месяцев после родоразрешения. (2D)
- 12.11.7: Мы предлагаем применять малые дозы аспирина во время беременности для уменьшения риска потери плода. (2C)

Глава 13: Пауци-иммунный фокальный и сегментарный некротизирующий гломерулонефрит

13.1: Инициальная терапия пауци-иммунного фокального и сегментарного некротизирующего ГН

- 13.1.1: Мы рекомендуем циклофосфамид и кортикостероиды в качестве инициальной терапии. (1A)
- 13.1.2: Мы рекомендуем ритуксимаб и кортикостероиды в качестве альтернативного режима инициальной терапии у пациентов с менее тяжелыми формами заболевания и тем, у кого имеются противопоказания к циклофосфамиду. (1B)

13.2: Особые популяции больных

13.2.1: Мы рекомендуем дополнительно проведение плазмафереза пациентам, требующим диализа, и пациентам с быстро нарастающим креатинином крови. (1С)

13.2.2: Мы предлагаем дополнительно проведение плазмафереза пациентам с диффузными легочными кровотечениями. (2С)

13.2.3: Мы предлагаем дополнительно проведение плазмафереза пациентам с перекрестным синдромом – сочетанием АНЦА-васкулита и анти-ГБМ ГН, в соответствии с предложенными критериями и режимами для анти-ГБМ ГН (см. Главу 14). (2D)

13.2.4: Мы предлагаем отменять терапию циклофосфамидом через 3 месяца у пациентов, остающихся диализ-зависимыми и не имеющих внепочечных проявлений заболевания. (2С)

Таблица 30 Режимы лечения, рекомендуемые для АНЦА-васкулитов с ГН

Препарат	Способ введения	Начальная доза
Циклофосфамид ^а	в/в	0,75 мг/м ² каждые 3-4 недели Снизить начальную дозу до 0,5 мг/м ² если возраст >60 лет или СКФ <20 мл/мин на 1,73 м ² Корректировать последующие дозы так, чтобы количество лейкоцитов через 2 недели после введения не было < 3000/мм ³
Циклофосфамид ^б	внутри	1-2 мг/кг/сут, снижать дозу если возраст >60 лет или СКФ <20 мл/мин на 1,73 м ² Корректировать дозу, чтобы поддерживать количество лейкоцитов >3000/мм ³
Кортикостероиды	в/в	Пульсы метил-преднизолона по 500 мг ежедневно в течение 3 дней
Кортикостероиды	внутри	Преднизон 1 мг/кг/сут в течение 4 недель, не превышать дозу 60 мг/сут, постепенно снижать дозу в течение 3-4 месяцев
Ритуксимаб ^с	в/в	375 мг/м ² еженедельно, 4 введения
Плазмаферез ^д		Объем замещения 60 мл/кг Васкулит: 7 процедур в течение 14 дней. При диффузном легочном кровотечении – ежедневно до прекращения кровотечения, затем через день, всего 7-10 процедур Васкулит в сочетании с анти-ГБМ-антителами: ежедневно в течение 14 дней, или до тех пор, пока антитела не исчезнут из крови

^аНазначается совместно со стероидами в виде пульсов и внутри. Альтернативный режим введения ЦФ – 15 мг/кг каждые 2 недели трижды, затем 15 мг/кг каждые 3 недели в течение 3 месяцев, уменьшение дозы в зависимости от возраста и рСКФ

^бНазначается совместно со стероидами в виде пульсов и внутри.

^сНазначается совместно со стероидами в виде пульсов и внутри.

^дНе назначается совместно с пульсами метил-преднизолона. Замещение 5% альбумином, добавлять 150-300 мл свежзамороженной плазмы в конце каждой процедуры при легочных кровотечениях, или если проводилось хирургическое вмешательство, в т.ч. биопсия почки

13.3: Поддерживающая терапия

- 13.3.1: Пациентам, достигшим ремиссии, мы рекомендуем проводить поддерживающую терапию. (1B)
- 13.3.2: Мы предлагаем проводить поддерживающую терапию как минимум в течение 18 месяцев у пациентов, остающихся в полной ремиссии. (2D)
- 13.3.3: Мы рекомендуем не проводить поддерживающую терапию пациентам, остающимся диализ-зависимыми и не имеющим внепочечных проявлений заболевания. (1C)

13.4: Выбор препаратов для поддерживающей терапии

- 13.4.1: Мы рекомендуем азатиоприн в дозе 1-2 мг/кг/сут внутрь в качестве поддерживающей терапии. (1B)
- 13.4.2: У пациентов с непереносимостью азатиоприна мы предлагаем применять в качестве поддерживающей терапии ММФ в дозе до 1 г два раза в день. (2C)
- 13.4.3: Мы предлагаем применять триметоприм-сульфаметоксазол в качестве дополнительного препарата для поддерживающей терапии у пациентов с поражением верхних дыхательных путей. (2B)
- 13.4.4: Мы предлагаем использовать метотрексат (в начальной дозе 0,3 мг/кг/нед, максимально 25 мг/нед) для поддерживающей терапии у пациентов с непереносимостью азатиоприна и ММФ, но только если СКФ > 60 мл/мин. (1C)
- 13.4.5: Мы рекомендуем не использовать этанерсепт в качестве дополнительной терапии. (1A)

13.5: Лечение обострений

- 13.5.1: Мы рекомендуем проводить лечение тяжелых обострений АНЦА-васкулитов (с развитием орган-угрожающих и жизне-угрожающих симптомов) согласно рекомендациям по проведению инициальной терапии (см. раздел 13.1). (1C)
- 13.5.2: Менее тяжелые обострения АНЦА-васкулитов мы предлагаем лечить возобновлением иммуносупрессивной терапии или увеличением ее интенсивности, но без применения ЦФ (назначение кортикостероидов или увеличение их дозы с азатиоприном или ММФ, либо без них). (2C)

13.6: Лечение рефрактерных форм заболевания

- 13.6.1: При АНЦА ГН, резистентном к индукционной терапии ЦФ и кортикостероидами, мы рекомендуем добавить к лечению ритукисмаб (1C), и предлагаем в качестве альтернативы использовать в/в иммуноглобулин (2C), или плазмаферез (2D).

13.7: Мониторирование

13.7.1: Мы предлагаем не менять режим иммуносупрессии на основании только изменений титров АНЦА. (2D)

13.8: Трансплантация

13.8.1: Мы рекомендуем отложить трансплантацию почки до тех пор, пока длительность полной ремиссии внепочечных проявлений не составит 12 месяцев. (1C)

13.8.2: Мы рекомендуем не откладывать трансплантацию пациентам, находящимся в стадии полной ремиссии, но остающимся АНЦА-позитивными. (1C)

Глава 14: Лечение гломерулонефрита, обусловленного антителами к гломерулярной базальной мембране

14.1: Лечение анти-ГБМ ГН

14.1.1: Мы рекомендуем начинать иммуносупрессию циклофосфамидом, кортикостероидами и плазмаферезом (см. таблицу 31) всем пациентам с анти-ГБМ ГН, за исключением тех, кто является диализ-зависимым на момент установки диагноза, по данным адекватной нефробиопсии имеет 100% полулуний, и не имеет легочных кровотечений. (1B)

14.1.2: Лечение анти-ГБМ ГН следует начинать безотлагательно, как только диагноз подтвержден. Если имеется высокий индекс подозрения, целесообразно начать лечение высокими дозами кортикостероидов и плазмаферезом (Таблица 31), и проводить его пока диагноз не будет подтвержден. (нет степени)

14.1.3: Мы рекомендуем не проводить поддерживающую иммуносупрессивную терапию при анти-ГБМ ГН. (1D)

14.1.4: Трансплантацию почки после анти-ГБМ ГН следует отложить до тех пор, пока антитела к ГБМ не будут отсутствовать в крови в течение как минимум 6 месяцев. (нет степени)

Таблица 31 Лечение анти-ГБМ ГН

Кортикостероиды	
Неделя	Доза преднизолона
0-2	Метил-преднизолон 500-1000 мг в/в ежедневно в течение 3 дней, затем внутрь 1 мг/кг/сут ИМТ* (максимально 80 мг)
2-4	Внутрь 0,6 мг/кг/сут
4-8	Внутрь 0,4 мг/кг/сут
8-10	Внутрь 30 мг/сут
10-11	Внутрь 25 мг/сут
11-12	Внутрь 20 мг/сут
12-13	Внутрь 17,5 мг/сут
13-14	Внутрь 15 мг/сут
14-15	Внутрь 12,5 мг/сут
15-16	Внутрь 10 мг/сут
16 -	ИМТ < 70 кг 7,5 мг/сут ИМТ > 70 кг 10 мг/сут
Отменить по истечении 6 месяцев	

*ИМТ – идеальная масса тела

Циклофосфамид 2 мг/кг/сут в течение 3 месяцев

Плазмаферез – обмен 4 литров в день с замещением 5% альбумином. Добавлять 150-300 мл свежемороженой плазмы в конце каждой процедуры при легочных кровотечениях, или если проводилось хирургическое вмешательство, в т.ч. биопсия почки. Плазмаферезы проводить ежедневно в течение 14 дней, или до тех пор, пока антитела не исчезнут из крови. Доказательств, поддерживающих такие режимы дозирования и базирующихся на данных о благоприятных исходах при обсервационных исследованиях, нет.

Использование практических клинических рекомендаций

- Эти Практические Клинические Рекомендации являются документом, основанным на данных систематического обзора литературы, законченного в январе 2011 г, с дополнениями доказательств, полученных к ноябрю 2011г.
- Рекомендации предназначены для того, чтобы обеспечить клиницистов информацией и помочь в принятии решений, и не предполагаются для использования в качестве стандартов медицинской помощи.
- Рекомендации не следует рассматривать как стандарты или интерпретировать как предписания к проведению исключительно тех или иных курсов лечения
- Отклонения от рекомендаций в реальной практике неизбежны, так как клиницисты должны принимать во внимание особенности отдельных пациентов, доступность различных препаратов и ограничения, связанные со спецификой конкретных лечебных учреждений
- Каждый практикующий профессионал, использующий эти рекомендации, ответственен за оценку уместности их применения в конкретной клинической ситуации.