



10 MARCH 2022
Kidney Health for All
#worldkidneyday #kidneyhealthforall
www.worldkidneyday.org

Bridge the
knowledge gap
to better
kidney care.

World Kidney Day
is a joint initiative of
© World Kidney Day 2006 - 2022

ОБНОВЛЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ KDIGO ПО ВЕДЕНИЮ ГЛОМЕРУЛЯРНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Всемирный день почки 2022

Санкт-Петербург

10 марта 2022

Е.В. Захарова



Доклад Захаровой Е.В.

Научно-практическая конференция РДО, посвященная

Раскрытие конфликта интересов:

Подготовка этой презентации не поддерживалась никакими

грантами или финансовыми соглашениями

Руководство KDIGO одобрило сообщение о новых рекомендациях

по гломерулярным болезням, но не оказывало финансовой

поддержки для подготовки этой презентации

Доклад Захаровой Е.В.

Научно-практическая конференция РДО, посвященная

Всемирному Дню Почки-2022 в Санкт-Петербурге

10 марта 2022



Краткий обзор Рекомендаций KDIGO 2021 по ведению гломерулярных заболеваний

Брэд Ровин, Шарон Адлер, Джонатан Бэррэтт, Фрэнк Бриду, Келли Бёрдж, Тэк Мао Чан, Терренс Кук, Фернандо Фервенца, Кейша Джибсон, Ричард Глэссок, Дэвид Джейн, Вивекананд Джа, Эдриан Лье, Жи-Хонг Лиу, Хуан Мейа-Вилет, Карла Нестер, Джей Радакришнан, Элизабет Рэйв, Хизер Рейш, Пьер Ронко, Ян-Стефан Сандерс, Санджев Сети, Юцуке Сузуки, Сидней Танг, Владимир Тезар, Марина Виварелли, Джек Ветцельс, Любовь Литвин, Джонатан Крейг, Дэвид Танклифф, Мартин Хоуэлл, Марчелло Тонелли, Майкл Чонг, Эми Эрли, Йорген Флёге

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

- ❑ Клинические практические рекомендации Инициативы по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (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
- ❑ Сфера охвата включает различные гломерулярные заболевания, в том числе:
 - **IgA нефропатию и IgA васкулит**
 - **мембранозную нефропатию**
 - **нефротический синдром**
 - **болезнь минимальных изменений**
 - **фокальный сегментарный гломерулосклероз**
 - **васкулит ассоциированный с антителами к цитоплазме нейтрофилов**
 - **волчаночный нефрит**
 - **гломерулонефрит ассоциированный с антителами к гломерулярной базальной мембране**
- ❑ Кроме того, эти рекомендации **впервые затронули такой подтип, как комплемент-медиированные 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
- ❑ Руководство **адресовано всем клиницистам, занимающимся лечением ГН**, и учитывает потенциальные последствия для политики здравоохранения и затраты

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
- ❑ Подходы к **лечению отеков при НС мало изменились** по сравнению с 2012 годом. 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 иАПФ или БРА в максимально переносимых или максимально допустимых дозах
- ❑ В качестве терапии первой линии у пациентов с ГН и протеинурией, но без гипертензии, следует использовать иАПФ или БРА и титровать дозировки до максимально переносимой или максимально допустимой суточной дозы, и рекомендовать пациентам ограничение потребления натрия с пищей; при этом необходимо советовать пациентам **приостановить прием ингибиторов РАС при риске гиповолемии** – например при возникновении интеркуррентного заболевания
- ❑ 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
- ❑ 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

Минимизация побочных эффектов, связанных с иммуносупрессией

Практический совет 1.13.1
Выберите режим лечения
гломерулонефрита, который
предотвращает непосредственные
осложнения основного заболевания

- 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

- 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

- Информировать 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

Глава 2: IgA нефропатия и IgA васкулит

- ❑ После подтверждения диагноза IgA-Н с помощью биопсии почки, включая использование гистологической шкалы MEST-C, необходимо оценить прогноз заболевания. Хорошую возможность предоставляет калькулятор International IgAN Prediction Tool, 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**
- ❑ Основное внимание при ведении пациентов с IgA-Н следует уделять комплексной оптимальной поддерживающей медицинской помощи, включающей: блокаду PАС, 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 PАС должна применяться вне зависимости от наличия гипертензии если у пациента имеется протеинурия >0.5 г/сутки**
- ❑ 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**, или, что предпочтительно, участие пациента в клиническом исследовании по лечению IgA-Н. **Поскольку клинические преимущества глюкокортикоидов при IgA-Н 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

Ведение пациентов с IgA-Н, у которых сохраняется высокий риск прогрессирования несмотря на...

Протеинурия > 1 г/сутки несмотря на оптимальную поддерживающую медицинскую помощь в течение как минимум 3 месяцев:

- Контроль АД
- Максимально переносимые дозы иАПФ/БРА
- Модификация образа жизни
- Коррекция сердечно-сосудистых рисков

Не применимо к некоторым формам IgA-Н:

- Депозиты IgA при болезни минимальных изменения
- IgA-Н с острым повреждением почек
- IgA-Н с быстро прогрессирующим гломерулонефритом

Не применимо к:

- IgA васкулиту
- IgA-нефропатии, вторичной по отношению к:
 - Вирусным инфекциям (ВИЧ, гепатиты)
 - Воспалительным заболеваниями кишечника
 - Аутоиммунным заболеваниям
 - Циррозу
- Постинфекционному ГН с доминированием депозитов IgA

Рассмотреть включение в клинические исследования

рСКФ < 30 мл/мин на 1.73м²

рСКФ ≥ 30 мл/мин на 1.73м²

Стратификация рисков токсичности:

- Старший возраст
- Метаболический синдром
- Ожирение
- Латентные инфекции (ТВ, ВИЧ, HBV, HCV)

Особые популяции:

- Японская – рассмотреть тонзиллэктомию
- Китайская – рассмотреть применение микофенолата мофетила в качестве стероид-сберегающего агента

Рассмотреть максимальную поддерживающую медицинскую помощь

Профиль риск/польза глюкокортикоидов следует обсуждать индивидуально

❑ **Никакие другие виды иммуносупрессивной терапии, помимо глюкокортикоидов, при IgA-Н не рекомендуются**, это касается и азатиоприна, и циклофосфамида (за исключением случаев быстро прогрессирующей IgA-Н), и ингибиторов кальциневрина, и ритуксимаба

❑ Особую ситуацию при IgA-Н представляет наличие НС. Пациенты, у которых при биопсии почки выявлены депозиты **IgA в мезангии, но имеются гистологические признаки, соответствующие БМИ, должны получать лечение в соответствии с рекомендациями для БМИ**. В то же время, пациенты с НС и гистологическими признаками мезангиопролиферативного ГН, подлежат ведению как пациенты с IgA-Н высокого риска

❑ И наконец, **при IgA-Н может наблюдаться протеинурия нефротического уровня без НС, и это обычно отражает наличие сопутствующего вторичного ФСГС** (например, при ожирении или неконтролируемой гипертензии), или развитие тяжелого гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза

❑ IgA-Н может также приводить к ОПП на фоне массивной макрогематурии. Проведение **повторной биопсии почки следует рассматривать в случаях, когда в течение 2 недель после прекращения макрогематурии функция почек не улучшается**

❑ Кроме того, ОПП в отсутствии макрогематурии может быть следствием течения IgA-Н в виде 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 АНЦА-ассоциированного васкулита

Доклад Захаровой Е.В.

- Для взрослых, в отличие от детей, не существует общепринятых международных критериев диагностики IgA васкулита, и диагноз 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
- У пациентов с **изолированными экстраренальными проявлениями IgA-В не следует использовать глюкокортикоиды** с целью предотвращения развития нефрита
- Нефропатия при IgA-В с БПГН **нередко ассоциирована с тяжелыми экстраренальными проявлениями (например легочными, желудочно-кишечными и кожными), что может служить основанием для применения альтернативных вариантов иммуносупрессии**. В не контролируемых сериях наблюдений, включавших пациентов с жизнеугрожающими или тяжелыми органными экстраренальными осложнениями IgA-В, описаны потенциальные преимущества плазмообменов, применявшихся для усиления эффекта глюкокортикоидной терапии

10 марта 2022

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. 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, или другие антитела

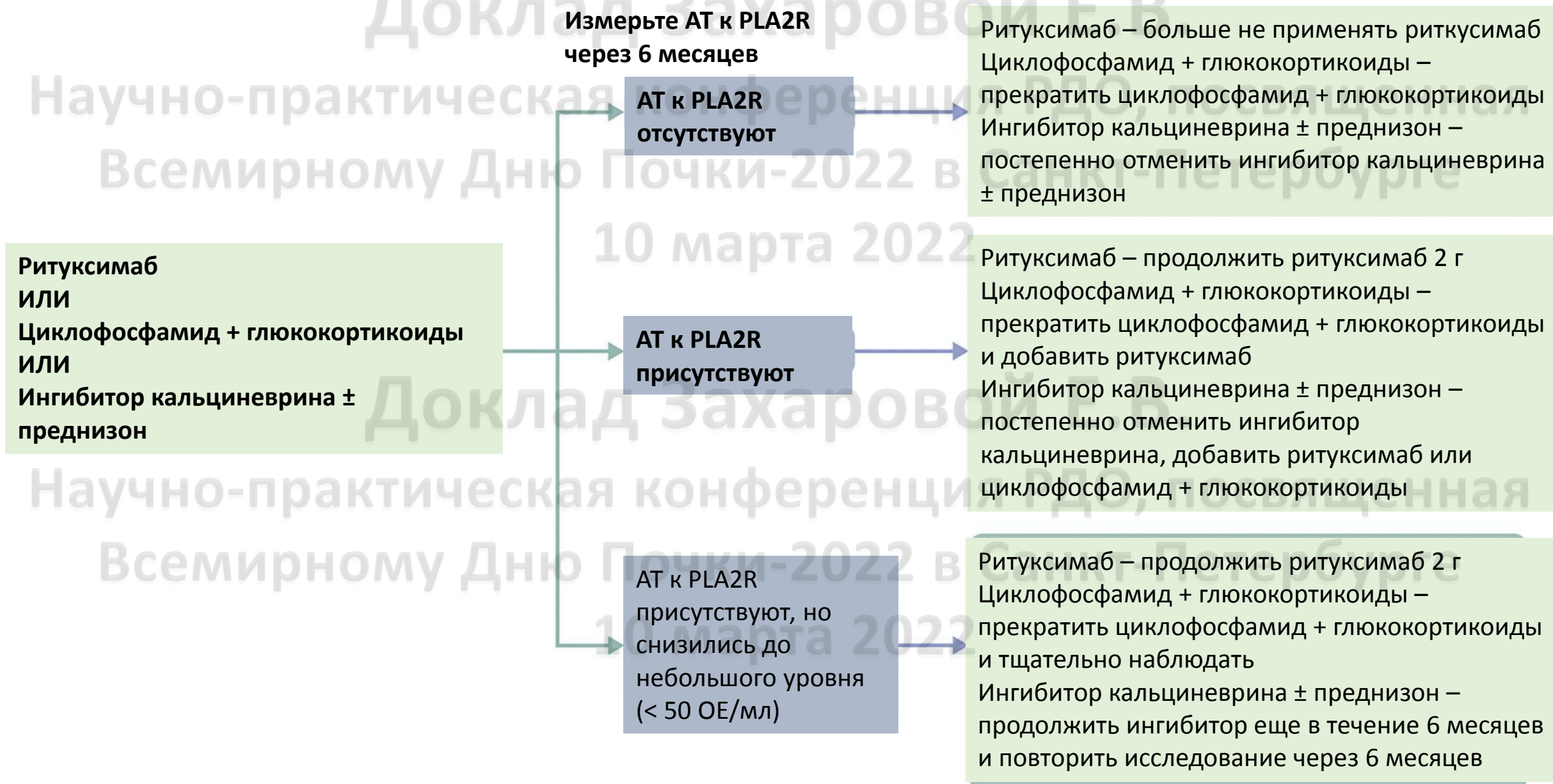
- ❑ Для оценки риска прогрессирующей утраты функции почек должны быть использованы следующие критерии:

Низкий риск	Средний риск	Высокий риск	Очень высокий риск
<ul style="list-style-type: none">• Нормальная рСКФ, протеинурия < 3,5 г/сутки и сывороточный альбумин > 30 г/л ИЛИ• Нормальная рСКФ, протеинурия < 3,5 г/сутки или ее снижение > 50% после 6 месяцев консервативной терапии иАПФ/БРА	<ul style="list-style-type: none">• Нормальная рСКФ, протеинурия > 3,5 г/сутки или отсутствие ее снижения > 50% после 6 месяцев консервативной терапии иАПФ/БРА И• Не удовлетворяет критериям высокого риска	<ul style="list-style-type: none">• рСКФ < 60 мл/мин/1,73м²* и/или протеинурия > 8 г/сутки более 6 месяцев ИЛИ• Нормальная рСКФ, протеинурия > 3,5 г/сутки или отсутствие ее снижения > 50% после 6 месяцев консервативной терапии иАПФ/БРА И хотя бы один критерий из:<ul style="list-style-type: none">• сывороточный альбумин < 25 г/л• АТ к PLA2R > 50 ОЕ/мл• IgG в моче > 1 мг/мл• β2-микроглобулин в моче > 250 мг/сутки• Индекс селективности протеинурии > 0.20	<ul style="list-style-type: none">• Жизнеугрожающий нефротический синдром ИЛИ• Быстрое ухудшение функции почек, не имеющее других объяснений

- ❑ 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, 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 ОПП, инфекции, тромбоэмболических осложнений)
- ❑ 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



Продолжительное мониторирование 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



Ведение резистентной МН

Инициальная терапия

Резистентность
Оценка

2-я линия терапии
Оценка

Нет
ответа
через 3
мес

Ритуксимаб

рСКФ
стабильная

Ингибитор
кальциневрина
+ ритуксимаб

Циклофосфамид +
глюкокортикоиды

рСКФ
снижается

Циклофосфамид +
глюкокортикоиды

Ингибитор
кальциневрина

рСКФ
стабильная

Ритуксимаб

Нет ответа
через 3 мес

Циклофосфамид +
глюкокортикоиды

рСКФ
снижается

Циклофосфамид +
глюкокортикоиды

Циклофосфамид +
глюкокортикоиды

рСКФ
стабильная

Ритуксимаб

Нет ответа
через 3 мес

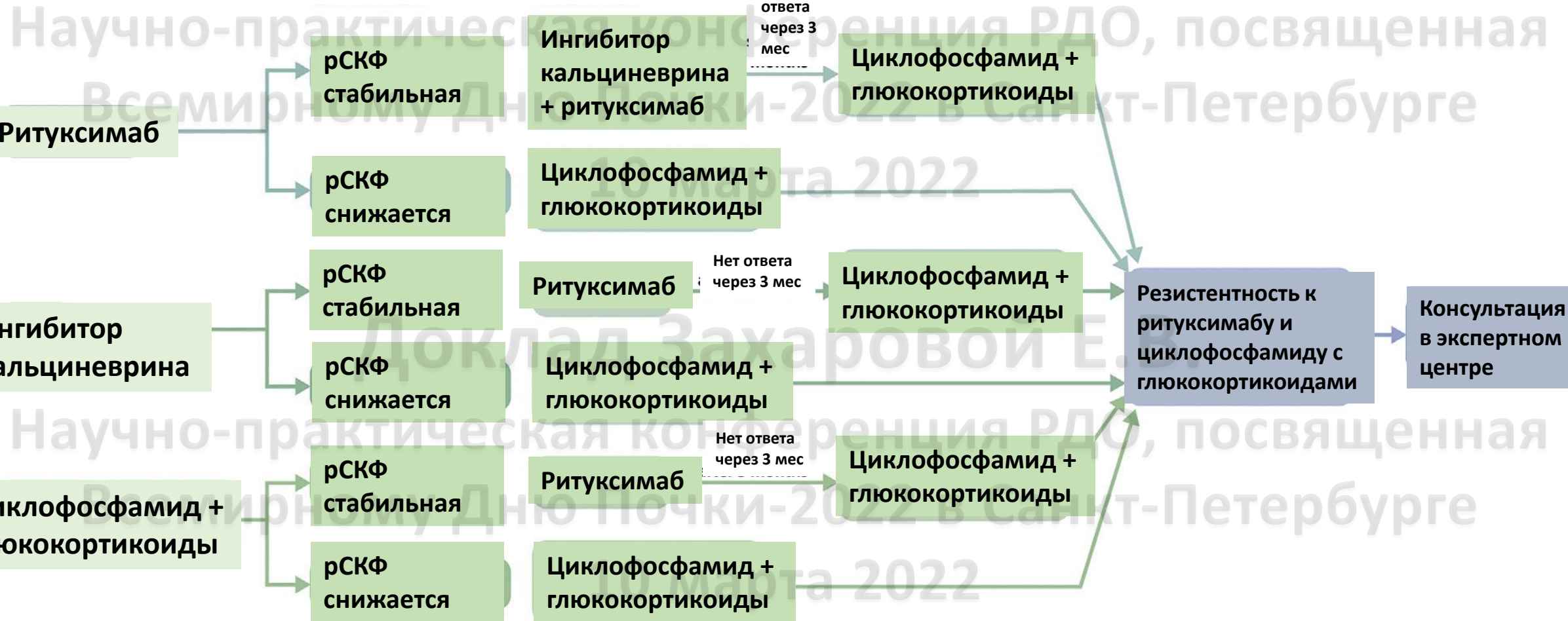
Циклофосфамид +
глюкокортикоиды

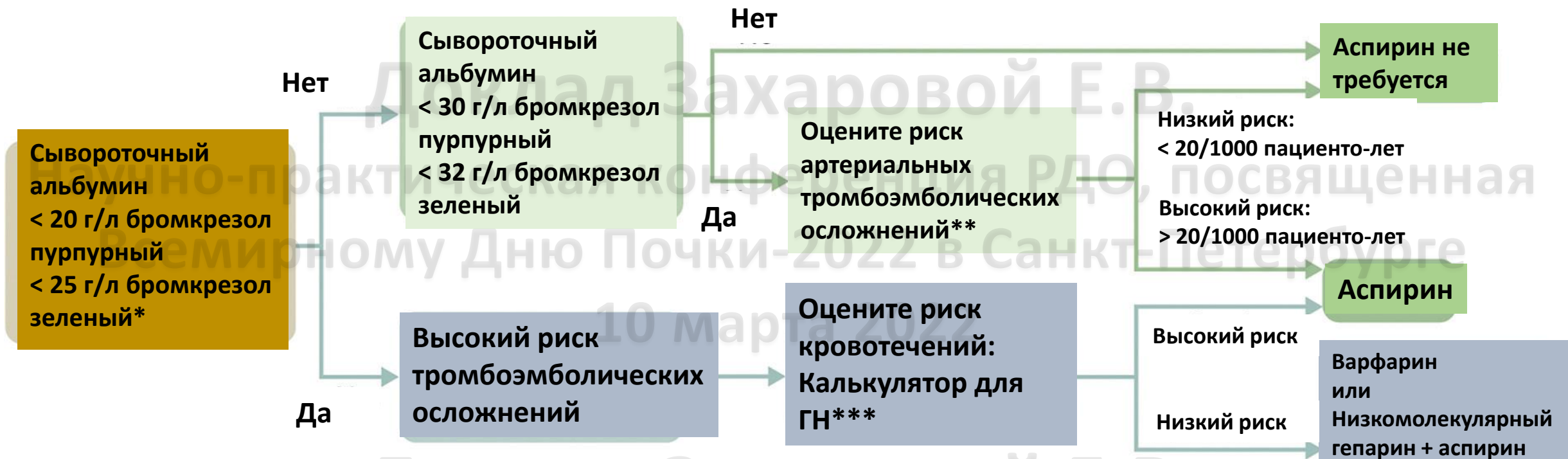
рСКФ
снижается

Циклофосфамид +
глюкокортикоиды

Резистентность к
ритуксимабу и
циклофосфамиду с
глюкокортикоидами

Консультация
в экспертном
центре





*Концентрация сывороточного альбумина 25 г/л [2.5 г/дл] при использовании бромкрезола зеленого соответствует концентрации ~20 г/л [2.0 г/дл] при использовании бромкрезола пурпурного или иммунонефелометрии

**Риск артериальных тромботических событий зависит от возраста, наличия тромбозов в анамнезе, диабета, рСКФ, курения, и тяжести НС. Оценка риска может быть осуществлена с помощью Фрамингемской шкалы риска, и включать предшествующие тромбозы и протеинурию

***Оцените риск венозных тромбозов и риск кровотечений с помощью калькулятора (<http://www.med.unc.edu/gntools/>).

- Аспирин недостаточно для профилактики венозных тромбоэмболий; использование варфарина позволяет их предотвратить
- Существует значительная вариабельность показателей 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 НМГ, последующим осторожным добавлением варфарина, и отменой гепарина при достижении его терапевтической дозы. **Хорошей альтернативой является использование НМГ в сочетании с аспирином в течение 3 месяцев перед тем, как перейти на варфарин, в этот момент решение принимается в зависимости от динамики протеинурии**

- Глюкокортикоиды повышают риск тромбозов; соответственно, не следует пренебрегать антикоагулянтной терапией при начале лечения преднизолоном

Глава 5: Болезнь минимальных изменений у взрослых

- ❑ Диагноз БМИ у взрослых, в отличие от детей, требует подтверждения с помощью биопсии почки
- ❑ Инициальная терапия БМИ – это высокие дозы глюкокортикоидов, если к ним нет противопоказаний, в противном случае альтернативой являются циклофосфамид, иКН, ММФ, и, возможно, ритуксимаб
- ❑ Оптимальный режим применения глюкокортикоидов не достаточно 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 должны применяться для лечения часто-рецидивирующей/стероид-зависимой БМИ



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 молекулярных 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



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

Пациент с профилем повреждения ФГС

Наличие нефротического синдрома
Протеинурия > 3,5 г/сутки
И
Сывороточный альбумин < 30 г/л с отеками или без них
Особенно если имеется распластывание малых отростков подоцитов

Отсутствие нефротического синдрома
1. Протеинурия нефротического уровня > 3,5 г/сутки, но сывороточный альбумин < 30 г/л с отеками или без них
ИЛИ
2. Протеинурия < 3,5 г/сутки с гипоальбуминемией или без нее

Вероятно первичный ФГС

- Лечить иммуносупрессантами
- При отсутствии ответа рассмотреть возможность генетического обследования

- Обследование на выявление причин, исключить вторичные формы ФГС
- Рассмотреть возможность генетического обследования (если оправдано) чтобы исключить генетические формы
 - Поддерживающая терапия
- Мониторинг протеинурии и сывороточного альбумина

Наращение протеинурии и снижение сывороточного альбумина

Лечение	Дозы и длительность
Глюко- кортикоиды	<p>Начальная доза:</p> <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) <p>Длительность применения высокой дозы:</p> <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 <p>Постепенная отмена глюкокортикоидов:</p> <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	<p>Начальная доза:</p> <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) <p>Длительность лечения для определения эффективности иКН:</p> <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 иКН <p>Общая длительность лечения иКН:</p> <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

Доклад Захаровой Е.В.

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
- Прогноз и лечение классических ГН, связанных с инфекциями, зависит от характера инфекции. В целом при ранней установке диагноза и лечении инфекции антибиотиками прогноз благоприятный
- При IgA-доминантном ГН, связанном с инфекциями, в острой фазе нередко требуется диализ, и лишь <20% пациентов возвращаются к преморбидному уровню функции почек
- Не ясно, 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 С3 может служить показанием к биопсии почки с целью исключения С3 гломерулонефрита

10 марта 2022

	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 низким санитарным состоянием	Самый высокий: вентрикуло-артиальные 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	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 О, 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 специальные питательные среды возбудители, такие как Candida, Coxiella brunetii, Borellia, и Bartonella 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	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-PR3-АНЦА при шунт-нефрите и эндокардите), антитела к ГБМ			Сывороточный IgA может быть повышен

ГН, связанный с инфицированием вирусом гепатита С

- ❑ См. Клинические практические рекомендации KDIGO 2018 по предупреждению, диагностике, оценке и лечению гепатита С при хронической болезни почек. (<https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-2018-Hep-C-GL.pdf>).

ГН, связанный с инфицированием вирусом гепатита В

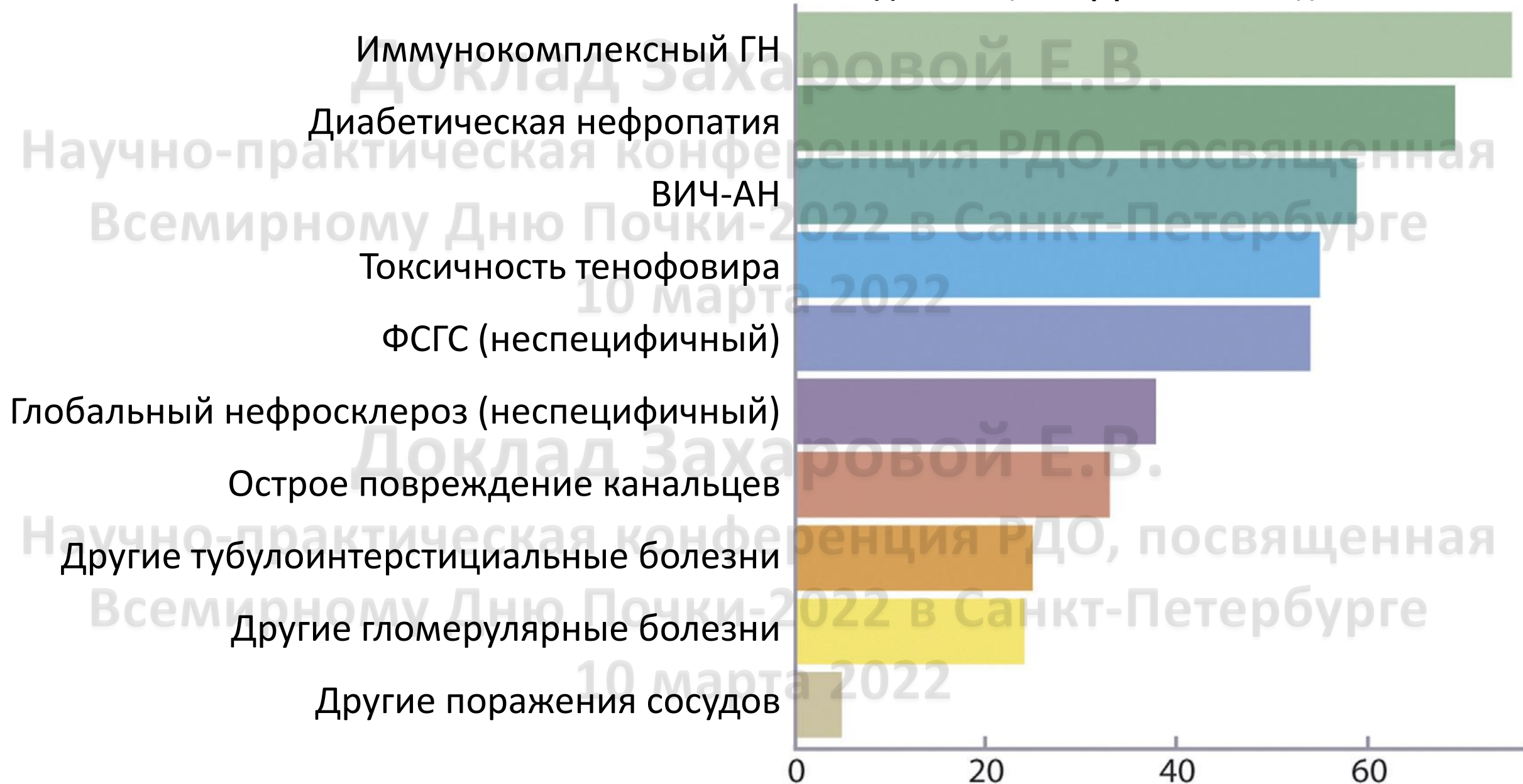
- ❑ Пациенты с протеинурическими гломерулярными заболеваниями подлежат обследованию на HBV инфекцию, взрослые пациенты с хронической HBV инфекцией должны рассматриваться как находящиеся в группе риска развития почечной недостаточности
- ❑ Мы рекомендуем для пациентов с репликативной фазой HBV инфекции и ГН лечение аналогами нуклеозидов с соответствии со стандартными клиническими рекомендациями для HBV инфекции в общей популяции

- ❑ 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-медиированной МН до тех пор, пока на фоне терапии аналогами нуклеозидов не будет достигнута устойчивая вирусологическая ремиссия**. Попытки применения плазмообмена оправданы при наличии криоглобулинемического васкулита

ГН, связанный с вирусом иммунодефицита человека

- ❑ 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
- ❑ Мы рекомендуем **проводить АРТ всем пациентам с ВИЧ и ХБП, особенно при подтвержденной биопсией ВИЧ-АН, независимо от числа CD4**, но с коррекцией на состояние функции почек. Решение о необходимости применения глюкокортикоидов в качестве **дополнительной терапии при ВИЧ-АН должно приниматься индивидуально**, поскольку соотношение риска и пользы в отдалённом периоде остается не ясным

Детализация морфологических диагнозов



У 17% пациентов установлено два диагноза

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

Медиированные иммуноглобулинами и иммунными комплексами	<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Отложение иммунных комплексов антиген-антитело в результате инфекций<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<input type="checkbox"/> Отложение иммунных комплексов при аутоиммунных заболеваниях<ul style="list-style-type: none">• СКВ• Синдром Шегрена• Ревматоидный артрит• Смешанное заболевание соединительной ткани<input type="checkbox"/> Отложение моноклональных Ig при плазмоклеточных и В-клеточных заболеваниях<input type="checkbox"/> Фибриллярный гломерулонефрит<input type="checkbox"/> Идиопатический<ul style="list-style-type: none">• Исключены все вышеуказанные причины
Комплемент-медиированные	<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> C3 гломерулонефрит и C3 DDD<ul style="list-style-type: none">• Мутации регуляторных белков: CFH, CFI, CFHR5• Мутации факторов комплемента: C3• Антитела к факторам комплемента: C3, C4 и C5 нефритические факторы• Антитела к регуляторным белкам: CFH, CFI, CNB<input type="checkbox"/> C4 гломерулонефриты и C4 DDD
МПГН без иммунных комплексов и без депозитов комплемента	<ul style="list-style-type: none">• Фаза репарации после ГУС/ТТП• Антифосфолипидный (антикардиолипидный) синдром• ROEMS 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

❑ 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 МПГН из новых рекомендаций по гломерулярным заболеваниям в пользу более патофизиологического подхода** к классификации этих болезней

❑ Особые ситуации:

- Нарушения регуляции комплемента могут иметь место при иммунокомплексных гломерулярных заболеваниях. Следственно, СЗ ГН может выглядеть как ИКГН, особенно если триггером является инфекция. Поэтому во всех случаях, когда ИКГН кажется идиопатическим, разумно будет исключить комплемент-медиированный процесс
- И наоборот, прежде чем устанавливать диагноз СЗ ГН, 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 СЗ ГН при отсутствии депозиции иммуноглобулинов в клубочках, и их **следует включить в круг дифференциальной диагностики, особенно у пациентов с дебютом СЗ ГН в возрасте старше 50 лет**

❑ Идиопатический иммунокомплексный гломерулонефрит у взрослых встречается редко, **и все другие диагностические варианты должны быть исчерпаны, прежде чем будет установлен этот диагноз**

❑ Для пациентов с СЗ ГН, 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 1-й линии предлагается ММФ. При неуспехе ММФ дальнейшее направление лечения остается не ясным. У небольшого количества пациентов применяли экулизумаб с различными результатами

❑ В отличие от рекомендаций 2012, современный подход к идиопатическому ИКГН более детализированный, и **не подразумевает немедленного начала иммуносупрессивной терапии**

❑ 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**

Проявления идиопатического ИКГН	Предлагаемый подход к лечению
Протеинурия <3,5 г/сутки Отсутствие нефротического синдрома Нормальная рСКФ	Поддерживающая терапия Блокада РАС
Нефротический синдром Нормальная или близкая к нормальной рСКФ	Поддерживающая терапия Блокада РАС Короткий курс глюкокортикоидов
Сниженная рСКФ Активный мочево́й осадок Нет полулуний Протеинурия любого уровня	Поддерживающая терапия Блокада РАС Глюкокортикоиды Иммуносупрессивная терапия
Быстро прогрессирующее заболевание Есть полулуния	Поддерживающая терапия Блокада РАС Глюкокортикоиды Циклофосфамид
рСКФ < 30 мл/мин/1.73м ²	Поддерживающая терапия Блокада РАС

Глава 9: Васкулит, ассоциированный с антителами к цитоплазме нейтрофилов

- ❑ АНЦА-ассоциированный васкулит является наиболее частой причиной быстро прогрессирующей почечной недостаточности, другими важными причинами являются ГН, обусловленный антителами к ГБМ и волчаночный нефрит



- ❑ В связи с потенциальной тяжестью ААВ, у пациентов с клиническими проявлениями, согласующимися с васкулитом мелких сосудов, и положительными серологическими тестами на антитела к МРО (МПО) или PR3 (ПР 3), **не следует откладывать начало иммуносупрессивной терапии в ожидании возможности выполнить биопсию почки и получить результаты морфологического исследования**
- ❑ 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
- ❑ Во всех случаях перед началом массивной иммуносупрессии следует со всей возможной уверенностью исключить инфекции



- ❑ Инициальная терапия впервые возникшего ААВ включает индукцию циклофосфамидом или ритуксимабом в сочетании с глюкокортикоидами. Недавние исследования показали, что **доза глюкокортикоидов может быть безопасно снижена по сравнению с высокодозным режимом, традиционно используемым при ААВ**
- ❑ Данные о применении ритуксимаба для индукции при тяжелом нарушении функции почек, для таких пациентов циклофосфамид остается предпочтительным иммуносупрессантом, хотя возможно и использование комбинации циклофосфамида и ритуксимаба
- ❑ При рецидиве пациенты должны получать ре-индукцию, и препаратом выбора является ритуксимаб, **особенно у пациентов, которые достигли уже кумулятивной дозы циклофосфамида более 36 грамм**, поскольку дальнейшее применение циклофосфамида повышает риск развития злокачественных новообразований

Индукционная терапия		Поддерживающая терапия	
Ритуксимаб предпочтителен	Циклофосфамид предпочтителен	Ритуксимаб предпочтителен	Азатиоприн предпочтителен
<ul style="list-style-type: none"> • Дети и подростки • Женщины в пременопаузальном 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 	<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

❑ Недавно опубликованные результаты исследования PEXIVAS 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 плазмаобмены в рутинной практике лечения ААВ

❑ Если имеется перекрестный синдром и ААВ сочетается с анти-ГБМ ГН, плазмообмен показан

❑ Поскольку при лечении ААВ используются препараты с значительным риском побочных эффектов, то необходимо учитывать, что в части случаев лечение бесперспективно. Рабочая группа **предлагает прекратить иммуносупрессию у пациентов, не имеющих внепочечных проявлений заболевания и остающихся диализ-зависимыми в течение 3 месяцев**

❑ 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:

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 циклофосфамида• Отмена иммуносупрессии• Отмена глюкокортикоида

Глава 10: Волчаночный нефрит

- ❑ Рекомендации по ведению ВН претерпят существенные изменения в самое 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
- ❑ Холистический подход к ВН, общие принципы снижения риска:

Риск	Уменьшение риска
Сердечно-сосудистый риск	Модификация образа жизни – отказ от курения, оптимизация веса тела, физические упражнения Коррекция дислипидемии Низкие дозы аспирина в период беременности
Протеинурия (Глава 1)	Исключить высокое потребление натрия Контроль артериального давления Блокада РАС
Риск инфекций	Изучения анамнеза – herpes zoster, туберкулез Скрининг на HBV, HCV, ВИЧ, вакцинация против HBV Профилактика Pneumocystis jirovecii (проблемы побочных эффектов лекарственных препаратов освещены ниже) Вакцинация против гриппа и пневмококка Решение по поводу применения рекомбинантной вакцины против zoster принимается индивидуально Решения по поводу вакцинации против других инфекций принимаются индивидуально, если в период лечения это диктуется требованиями общественного здравоохранения
Повреждения костей	Исследование минеральной плотности костей и оценка риска переломов Добавки кальция и витамина D Бифосфонаты, если это необходимо
Воздействие ультрафиолетового излучения	Солнцезащитные кремы с широким спектром Ограничение воздействия ультрафиолетового излучения
Преждевременное угасание функции яичников	Агонисты гонадотропного гормона (например леупролид) Консервация спермы/яйцеклеток
Незапланированная беременность	Индивидуальная оценка и консультирование по вопросам выбора метода контрацепции (предпочтения, риск тромбозов, возраст)
Рак	Оценка индивидуальных факторов риска злокачественных новообразований Онко-скрининг в соответствии с возрастом Ограничить использование циклофосфида 36 граммами за весь период жизни

Индукционная терапия пролиферативного ВН KDIGO 2012

- Метилпреднизлон внутривенно 0,5-1 г/сутки 1-3 дня, затем
- Преднизолон внутрь до 1 мг/кг/сутки на идеальный вес тела

Плюс

Циклофосфамид
внутривенно 1г/м²
1 раз в месяц x 6

Циклофосфамид внутрь
1-1,5 мг/сутки, максимум 150
мг/сутки, в течение 2-4
месяцев

Циклофосфамид
внутривенно
по 500 мг каждые 2
недели x 6

Микофенолата мофетил
внутри 2-3 г/сутки
в течение 6 месяцев

Индукционная терапия пролиферативного ВН KDIGO 2021

- Метилпреднизлон внутривенно **0,25-0,5 г/сутки** 3 дня, затем
- Преднизолон внутрь **0,6-1 мг/кг/сутки** на идеальный вес тела, снижать до $\leq 7,5$ мг/сутки к концу 3 месяца

Плюс

Циклофосфамид внутривенно по
500 мг каждые 2 недели x 6

или

Микофенолата мофетил внутри
2-3 г/сутки в течение 6 месяцев

Определения ответа на терапию ВН

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



Класс V ВН по биопсии
почки

Доклад Захаровой Е.В.

Научно-практическая конференция РДО, посвященная
Всемирному Дню Почки-2022 в Санкт-Петербурге

Низкий уровень протеинурии

Нефротический синдром

Мониторинг протеинурии и профилактика и лечение
осложнений (тромбозы, дислипидемия, отеки)

1. Блокада ренин-ангиотензиновой системы и контроль артериального давления
2. Иммуносупрессивная терапия по внепочечным показаниям
3. Гидроксихлорохин

1. Блокада ренин-ангиотензиновой системы и контроль артериального давления
2. Иммуносупрессивная терапия комбинацией глюкокортикоидов и других препаратов (аналоги микофеноловой кислоты, циклофосфамид, ингибиторы кальциневрина, ритуксимаб, азатиоприн)
3. Гидроксихлорохин

Если протеинурия нарастает и/или развиваются осложнения (тромбозы, дислипидемия, отеки) – рассмотреть иммуносупрессивную терапию

Научно-практическая конференция РДО, посвященная
Всемирному Дню Почки-2022 в Санкт-Петербурге

10 марта 2022

❑ До сих пор не разрешен вопрос об общей длительности иммуносупрессии. Для пациентов, достигших полного почечного ответа и не имеющих внепочечных проявлений СКВ, предлагается **общая продолжительность инициальной плюс поддерживающей ИСТ не <36 месяцев**

❑ Предлагается рассмотреть **отмену глюкокортикоидов у пациентов не имеющих внепочечных проявлений**, требующих их применения, и с сохраняющимся в течение года полным клиническим почечным ответом.

❑ Пациенты, достигшие не полной, а лишь **частичной ремиссии**, будут нуждаться в продолжении иммуносупрессии **неопределенно длительное время**

❑ 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. **Целенаправленное выполнение повторных биопсий может быть полезным в определении длительности иммуносупрессии**

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
- ❑ 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

- ❑ 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**

Доклад Захаровой Е.В.

Заключение

Рекомендации KDIGO 2021 по ведению гломерулярных болезней явились результатом широкомасштабного изучения литературных источников и данных, поддерживающих подходы к ведению пациентов с гломерулярными заболеваниями

Эти рекомендации должны рассматриваться как «актуализируемый документ», который будет обновляться по мере того, как нефрологическое сообщество будет получать новые высококачественные данные и доказательства

Полный текст перевода «Краткого обзора Рекомендаций KDIGO 2021 по ведению гломерулярных заболеваний» на русский язык будет опубликован в 1 номере журнала Нефрология и Диализ за 2022 год, то есть через 3 недели

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!