

1. Диагноз ААВ

Диагноз ААВ должен быть установлен как можно раньше, чтобы снизить риск постоянной утраты функции почек и жизнеугрожающих осложнений. В случае, если клинические проявления согласуются с васкулитом мелких сосудов, и серологические тесты на антитела к миелопероксидазе (МПО) или протеиназе 3 (ПР3) положительны, не следует откладывать начало иммуносупрессивной терапии в ожидании возможности выполнить биопсию почки, особенно у пациентов с быстро прогрессирующим ухудшением функции почек (Рис.1).

2. Инициальная терапия

Инициальная терапия ААВ – глюкокортикоиды в сочетании с циклофосфамидом или ритуксимабом. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек или быстро прогрессирующим её ухудшением предпочтительно назначение циклофосфамида ввиду недостаточного количества данных о применении ритуксимаба (Рис.2).

3. Ритуксимаб в качестве инициальной терапии

Ритуксимаб предпочтителен в качестве инициальной терапии у детей и подростков, женщин пременопаузального возраста и мужчин, обеспокоенных сохранением репродуктивной функции, у ослабленных лиц старшего возраста, пациентов с рецидивом заболевания, пациентов с ПР3-АНЦА-позитивностью и пациентов, для которых особенно важен глюкокортикоид-сберегающий эффект.

4. Плазмообмен

Проведение плазмообмена целесообразно у пациентов с уровнем креатинина сыворотки >5,7 мг/дл (500 мкмоль/л), нуждающихся в диализе, или при быстром повышении уровня креатинина, а также у пациентов с диффузным альвеолярным кровотечением и гипоксемией (Рис.2). Добавление плазмообмена к инициальной терапии показано у пациентов с перекрестным синдромом, когда ААВ сочетается с анти-ГБМ болезнью.

5. Снижение дозы глюкокортикоидов

Несмотря на то, что для инициальной терапии ААВ традиционно используются высокие дозы глюкокортикоидов, недавние исследования показали, что применение более низких доз сопоставимо по эффективности, но с меньшим количеством побочных эффектов.

6. Поддерживающая терапия

После индукции ремиссии показана поддерживающая терапия ритуксимабом или азатиоприном в сочетании с низкими дозами глюкокортикоидов (Рис.2). Оптимальная продолжительность поддерживающей терапии не определена, однако предлагается проводить её от 18 месяцев до 4 лет.

7. Выбор препарата для поддерживающей терапии

Применение ритуксимаба в качестве поддерживающей терапии предпочтительно у пациентов с рецидивирующим течением заболевания, ПР3-АНЦА-серопозитивностью, у ослабленных лиц старшего возраста, при непереносимости азатиоприна, а также в случаях, когда особенно важен глюкокортикоид-сберегающий эффект.

8. Отмена поддерживающей терапии

При отмене поддерживающей терапии следует учесть все риски рецидива заболевания, а пациенты должны быть предупреждены о необходимости немедленного вмешательства при возобновлении симптомов.

9. Рецидив заболевания

Пациентам с рецидивами заболевания (жизне- или органорушающими) показана реиндукция, препаратом выбора является ритуксимаб.

10. Рефрактерные формы заболевания

Пациентам с резистентностью предлагается назначать высокие дозы глюкокортикоидов (перорально или внутривенно) в сочетании с ритуксимабом, если ранее для индукции применялся циклофосфамид, и наоборот. Возможно применение плазмообмена.

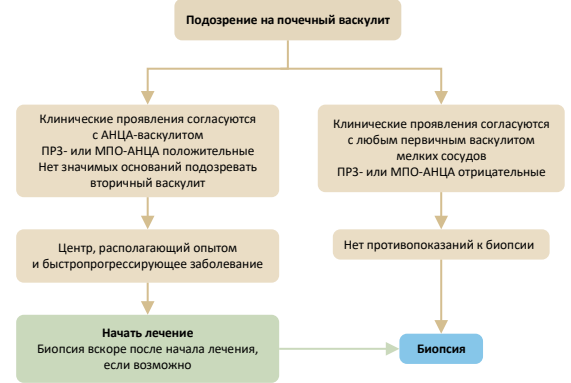


Рисунок 1

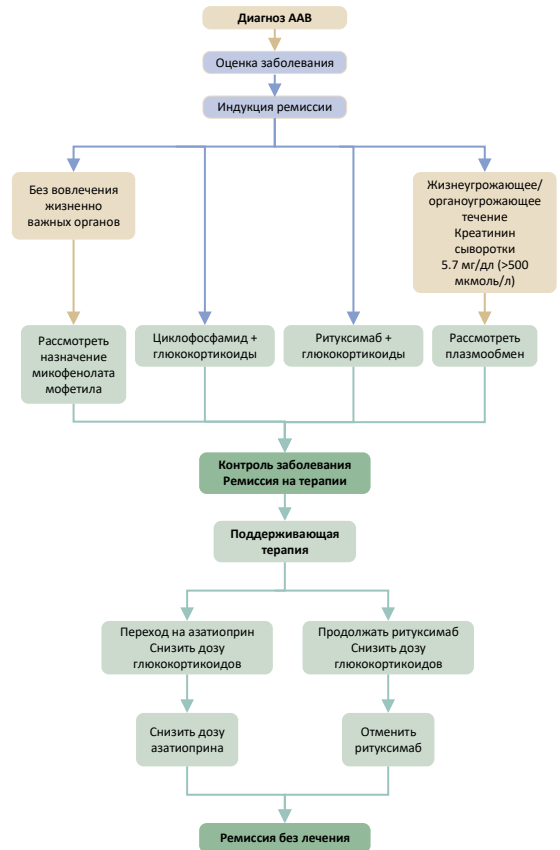


Рисунок 2

Топ 5

Ключевые положения Клинических Практических Рекомендаций KDIGO 2021 по ведению анти-ГБМ гломерулонефрита



1 Диагноз

У всех пациентов с быстро прогрессирующим гломерулонефритом диагноз должен быть установлен в кратчайшие сроки, однако при подозрении на анти-ГБМ болезнь лечение следует начать безотлагательно, даже если диагноз ещё не подтвержден (Рис.1).

2 Лечение

Иммуносупрессивная терапия циклофосфамидом и глюкокортикоидами в сочетании с плазмаферезом показана всем пациентам с анти-ГБМ, за исключением тех, кто нуждается в диализе на момент установки диагноза, у кого нет легочных кровотечений, а также если по данным адекватной нефробиопсии имеются полулуния в 100% клубочков или полностью склерозированы более 50% клубочков (Рис.1). Лечение анти-ГБМ болезни должно быть начато безотлагательно при подозрении на диагноз, даже в случае, если он ещё не подтвержден.

3 Продолжительность лечения

Плазмообмен следует проводить до исчезновения анти-ГБМ антител в сыворотке. Циклофосфамид необходимо назначать на срок 2-3 месяца, а дозу глюкокортикоидов постепенно снижать на протяжении 6 месяцев. Поддерживающая терапия при анти-ГБМ болезни не рекомендуется, за исключением пациентов, имеющих также положительные АНЦА (двойная серопозитивность).

4 Рефрактерные формы болезни

В случае рефрактерной формы заболевания возможно применение ритуксимаба.

5 Трансплантация почки

Проведение трансплантации почки у пациентов с утратой почечной функции вследствие анти-ГБМ болезни следует отложить до исчезновения анти-ГБМ антител в течение как минимум 6 месяцев.

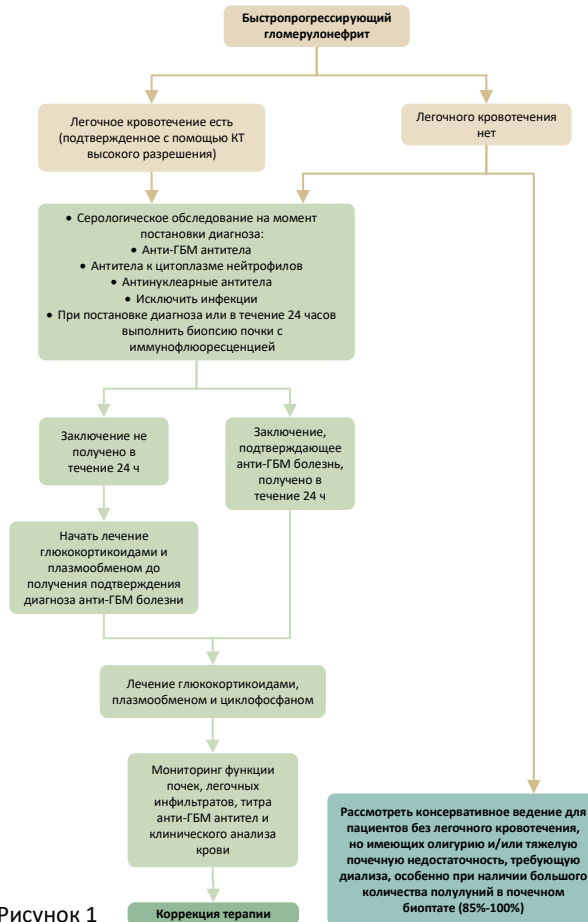


Рисунок 1

1 **Диагноз болезни минимальных изменений (БМИ)**
БМИ диагностируется с помощью биопсии почки. Неинвазивные маркеры заболевания отсутствуют.

2 **Инициальная терапия БМИ**
Для инициальной терапии БМИ рекомендованы высокие дозы глюкокортикоидов.

3 **Продолжительность инициальной терапии глюкокортикоидами**
Высокие дозы глюкокортикоидов не должны назначаться на срок более 16 недель.

4 **Снижение дозы глюкокортикоидов при инициальной терапии**
Постепенное снижение глюкокортикоидов следует начинать через 2 недели после достижения ремиссии с общей длительностью их применения около 24 недель

5 **Противопоказания к глюкокортикоидам**
Схемы инициальной терапии для пациентов, имеющих противопоказания к приему глюкокортикоидов, включают циклофосфамид, ингибиторы кальциневрина и микофенолаты (с глюкокортикоидами в низких дозах). (Рис.1)

6 **Прогноз**
Отдаленная почечная выживаемость у пациентов, отвечающих на терапию, очень высока.

7 **Глюкокортикоид-резистентные пациенты**
Лечение пациентов, резистентных к глюкокортикоидам, аналогично лечению стероид-резистентного фокального сегментарного гломерулосклероза.

8 **Редкие рецидивы**
Лечение редких рецидивов БМИ аналогично лечению дебюта заболевания, с использованием более низких доз и более коротких курсов глюкокортикоидов.

9 **Часто рецидивирующая/стероид-зависимая (ЧР/СЗ) БМИ**
После индукции ремиссии глюкокортикоидами, у часто рецидивирующих или стероид-зависимых пациентов для продления ремиссии и снижения частоты рецидивов возможно применение циклофосфамида, ритуксимаба, ингибиторов кальциневрина и микофенолатов. (Рис.2)

10 **Выбор терапии при ЧР/СЗ БМИ**
В целом, нет данных о различии между препаратами, используемыми при ЧР/СЗ БМИ. Необходимо учитывать выбор пациента, локальную доступность препаратов и стоимость лечения.

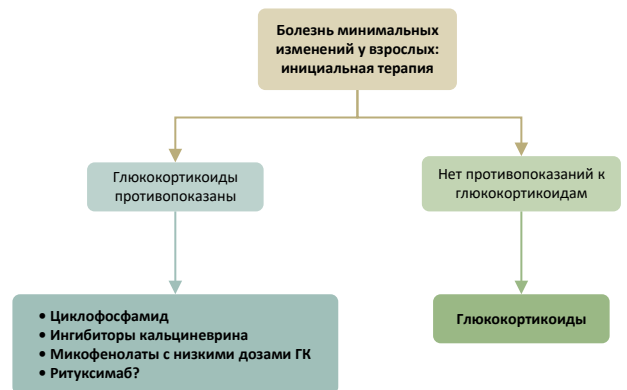


Рисунок 1

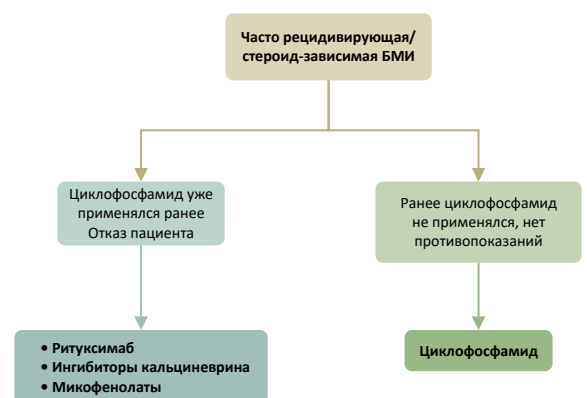


Рисунок 2

1 Диагноз волчаночного нефрита

Ранняя диагностика и своевременное начало лечения активного волчаночного нефрита очень важны для сохранения почечной ткани. Нарушение функции почек или протеинурия, выявляемая в серии анализов, могут свидетельствовать о наличии волчаночного нефрита (ВН), что может быть подтверждено с помощью биопсии почки.

2 Антиmalarийные препараты

Гидроксихлорохин рекомендован всем пациентам с ВН при отсутствии противопоказаний.

3 Волчаночный нефрит I/II классов

При назначении иммуносупрессивной терапии пациентам с I/II классами ВН следует руководствоваться экстраренальными проявлениями заболевания, за исключением пациентов с нефротическим синдромом вследствие волчаночной подоцитопатии, ведение которых осуществляется в соответствии с рекомендациями для болезни минимальных изменений.

4 Инициальная иммуносупрессия при активном ВН III/IV классов

Инициальная терапия активного пролиферативного (\pm мембранозного) ВН – это глюкокортикоиды в сочетании с ММФ или низкими дозами (режим Euro-Lupus) циклофосфамида внутривенно (Рисунок 1).

5 Дозирование глюкокортикоидов

Несмотря на то, что для терапии ВН традиционно используются высокие дозы глюкокортикоидов, недавние исследования показали, что применение более низких доз сопоставимо по эффективности, но с меньшим количеством побочных эффектов.

6 Длительность иммуносупрессии при ВН III/IV классов

После завершения инициальной терапии пролиферативного ВН для продолжения иммуносупрессии предпочтительным является ММФ, прием которого следует продолжать не менее 36 месяцев.

7 Волчаночный нефрит V класса

Ведение пациентов с ВН V класса включает блокаду РАС, контроль артериального давления и гидроксихлорохин, дополнительная иммуносупрессия рассматривается для пациентов с протеинурией нефротического уровня.

8 Неудовлетворительный ответ на лечение

Неудовлетворительный ответ на терапию возможен при низкой приверженности к лечению, использовании неадекватных доз иммуносупрессантов или значительном хроническом повреждении почек, снижающем вероятность полного восстановления почечной функции. Пациенты, у которых эти факторы исключены, могут иметь резистентную к лечению форму ВН (Рисунок 3).

9 Терминальная стадия болезни почек

Трансплантация почки является предпочтительной модальностью заместительной почечной терапии для пациентов с ВН, достигших терминальной стадии ХБП.

10 Беременность у пациенток с ВН

Для благоприятного исхода беременности требуется предварительное консультирование и планирование. Следует избегать беременности при активном течении ВН или в случаях, когда пациентки подвергаются воздействию потенциально тератогенных препаратов.

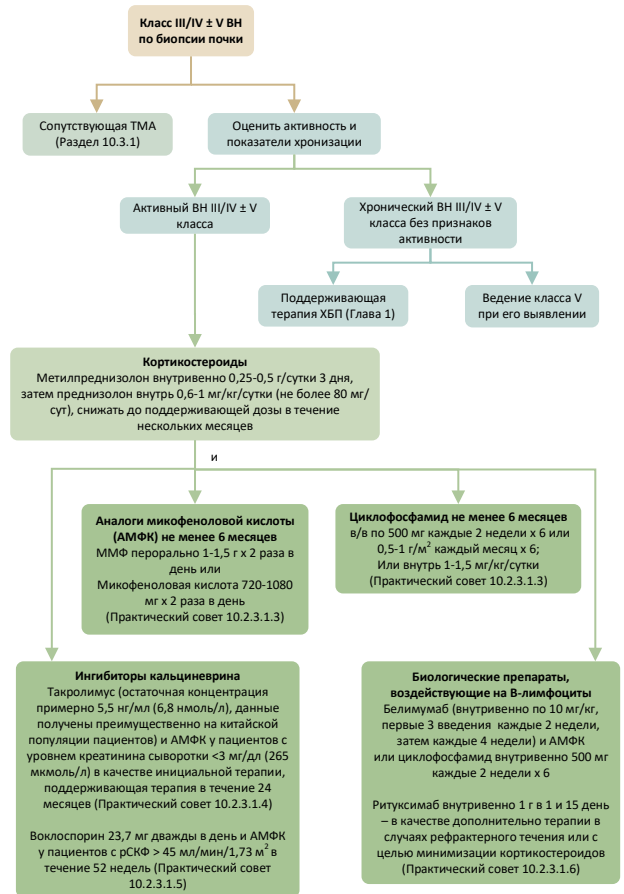


Рисунок 1

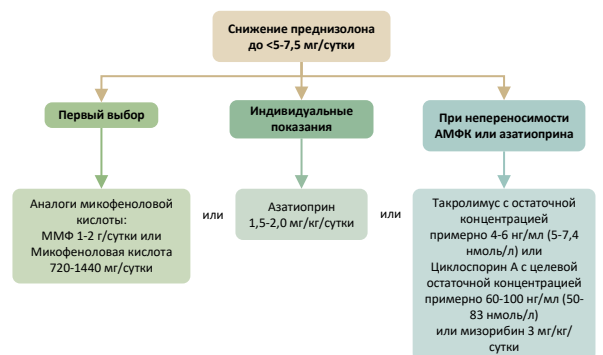


Рисунок 2

1	Оцените приверженность к лечению
2	Убедитесь в адекватности дозы иммуносупрессивного препарата, измерив концентрацию препарата в плазме, если это применимо или доступно (проверьте уровень микофеноловой кислоты, если используются АМФ / проверьте записи о введении препарата, если это циклофосфамид)
3	Повторная биопсия при подозрении на хронизацию или другой диагноз (например, тромботическая микроангиопатия)
4	Рассмотрите возможность на другой вариант терапии первой линии при сохраняющейся активности заболевания (с АМФ на циклофосфамид и наоборот)
5	Рассмотрите следующие варианты для пациентов, рефрактерных к терапии первой линии: <ul style="list-style-type: none"> • Комбинация АМФ и ингибиторов кальциневрина или • Добавление ритуксимаба или другого биологического препарата • Удлинение курса внутривенной пульс-терапии циклофосфамидом

Рисунок 3

- ### 1 Диагноз IgA нефропатии (IgA-N)

Диагноз IgA-N может быть установлен только с помощью биопсии почки. Валидированные диагностические биомаркеры крови/мочи отсутствуют. Дифференциальная диагностика IgA-доминантного гломерулонефрита включает первичную IgA-N, IgA васкулит, ГН, ассоциированный с инфекциями, циррозом печени и воспалительными заболеваниями ЖКТ. (Рис. 1)
- ### 2 Прогноз

Международная шкала International IgAN Prediction Tool позволяет спрогнозировать риск снижения рСКФ на 50% или прогрессирования вплоть до утраты функции почек на протяжении 6,7 лет от момента выполнения нефробиопсии, что может помочь в принятии решения совместно с пациентом (доступно в калькуляторе QxMD¹). (Рис. 2) Не существует каких-либо других валидированных прогностических биомаркеров крови/мочи, кроме рСКФ и протеинурии.
- ### 3 Лечение для всех пациентов с IgA-N

Основа ведения пациентов – поддерживающая терапия, включающая модификацию образа жизни (отказ от курения, контроль веса, регулярные физические упражнения, ограничение потребления натрия с пищей), контроль артериального давления и блокаду РАС в максимально переносимом объеме.
- ### 4 Выявление пациентов с высоким риском прогрессирования

Необходима регулярная оценка риска прогрессирования у всех пациентов с IgA-N. Высокий риск определяется как персистирующая протеинурия >1 г/сут, несмотря на оптимальную поддерживающую помощь в течение 3 месяцев. Несмотря на то, что снижение протеинурии до уровня менее 1 г/сут является суррогатным маркером улучшения почечных исходов при IgA-N, персистирующая протеинурия 0,5-1 г/сут, вероятно, также увеличивает риск прогрессирования заболевания. (Рис. 3)
- ### 5 Ведение пациентов с сохраняющимся на фоне оптимизированной поддерживающей терапии высоким риском

Ни International IgAN Prediction Tool, ни Оксфордская классификация MEST-C сами по себе не могут быть использованы для определения возможного влияния какого-либо из режимов лечения. Если включение пациента в клиническое исследование невозможно, терапия глюкокортикоидами может снижать риск утраты функции почек при IgA-N. Если рассматривается лечение глюкокортикоидами, следует обсудить с пациентом риск лекарственно-индуцированных побочных эффектов, например, инфекционных осложнений – особенно при рСКФ <50 мл/мин/1,73 м² (Рис.3)
- ### 6 Расово-специфические альтернативные варианты терапии

Существуют данные, поддерживающие применение микофенолата мофетила (ММФ) в качестве стероид-сберегающего препарата в китайской популяции пациентов. Данные в пользу рутинного применения тонзиллактомии существуют только для японской популяции пациентов. (Рис.3)
- ### 7 Варианты течения IgA-N - быстро прогрессирующий гломерулонефрит

Редко у пациентов с IgA-N развивается быстро прогрессирующий гломерулонефрит, ассоциированный с образованием большого количества полулуний. В таких случаях должно быть предложено лечение циклофосфамидом и глюкокортикоидами, аналогично лечению ANCA-ассоциированных васкулитов. Наличие полулуний в биоптате без сопутствующего повышения уровня креатинина сыворотки не является основанием для диагностики БПГН.
- ### 8 Варианты течения IgA-N – ОПП и нефротический синдром

Эпизоды массивной макрогематурии могут осложняться развитием острого повреждения почек. Терапия – поддерживающая. Редко при IgA-N развивается нефротический синдром. В таких случаях при электронной микроскопии могут быть обнаружены гистологические признаки, соответствующие болезни минимальных изменений (БМИ), и такие пациенты должны получать лечение в соответствии с рекомендациями для БМИ.
- ### 9 IgA-N у детей

Калькулятор IgAN Prediction Tool валидирован для применения у детей. Ведение детей с IgA-N аналогично таковому у взрослых, за исключением более низкого порога для раннего применения глюкокортикоидов. Необходимо длительное наблюдение в отдаленном периоде даже после полной ремиссии, так как рецидивы у детей могут развиваться после долгих лет стабильного течения заболевания.
- ### 10 IgA васкулит

Диагноз часто устанавливается только на основании клинических признаков, однако следует рассматривать биопсию почки для пациентов с БПГН, протеинурией > 1 г/сут и/или снижением функции почек. У пациентов с изолированными экстраренальными проявлениями IgA-N не следует использовать глюкокортикоиды с целью предотвращения развития нефрита. Ведение взрослых и детей соответствует таковому при IgA-N.

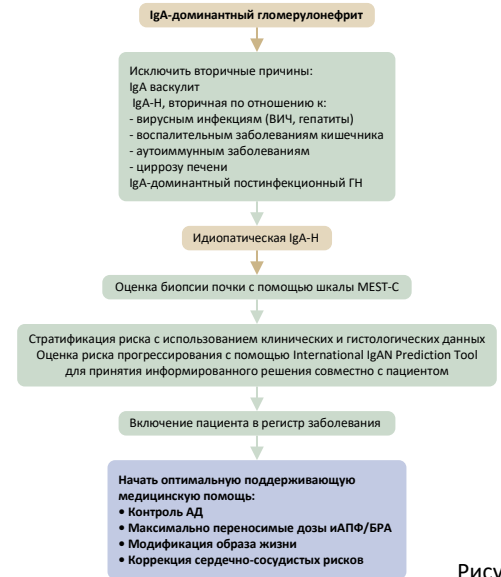


Рисунок 1

рСКФ на момент биопсии.....	мл/мин/1,73 м ²
Систолическое АД на момент биопсии.....	мм.рт.ст.
Диастолическое АД на момент биопсии.....	мм.рт.ст.
Протеинурия на момент биопсии.....	г/сут
Возраст на момент биопсии.....	лет
Этническая популяция	
европейская	
китайская	
японская	
другое	
Прием иАПФ/БРА на момент биопсии	
Нет	
Да	
MEST M-оценка	
0	
1	
MEST E-оценка	
0	
1	
MEST S-оценка	
0	
1	
MEST T-оценка	
0	
1	
2	
Иммуносупрессия на момент биопсии	
Нет	
Да	

Рисунок 2

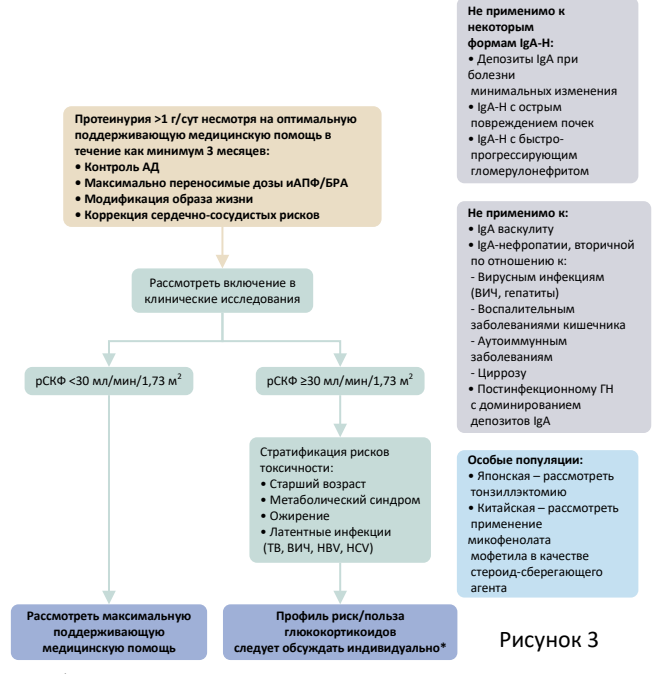


Рисунок 3

¹https://qxmd.com/calculate/calculator_499/international-igan-prediction-tool-at-biopsy-adults?_branch_match_id=656546875419766679

1

Диагноз мембранозной нефропатии (МН)

Биопсия почки не является необходимой для подтверждения диагноза МН у пациента с нефротическим синдромом и положительным тестом на антитела к PLA2R, но она может помочь в определении прогноза и тактики лечения. (Рис. 1)

2

Дополнительная ценность окрашивания при биопсии

Отрицательный результат теста на AT к PLA2R не исключает диагноз PLA2R-ассоциированной МН. AT к PLA2R могут отсутствовать в начале заболевания. Позитивное окрашивание материала биопсии с экспрессией PLA2R указывает на диагноз PLA2R-ассоциированной МН.

3

Найдите о новых антигенах

Определение новых антигенов может помочь выявить основную причину у PLA2R-негативных пациентов.

4

Исключите вторичные причины МН

Оценить наличие вторичных причин МН: инфекции, системные заболевания, опухоли, некоторые лекарства (НПВП) или биодобавки (липовая кислота).

5

Профилактическая антикоагулянтная терапия

Пациенты с МН имеют повышенный риск артериальных и венозных тромбозов. Профилактическая антикоагулянтная терапия рекомендована пациентам с низким уровнем альбумина сыворотки, с учетом риска кровотечений. (Рис. 2)

6

Консервативное лечение

Все пациенты должны получать оптимальное поддерживающее лечение, направленное на контроль отеков, артериального давления, липидного профиля и потребления соли. Регулярно наблюдайте за пациентом, оценивая параметры риска (см. ниже). Длительность консервативной терапии может различаться в зависимости от степени риска и ответа.

7

Оценка риска иммуносупрессивной терапии

Начало ИСТ и выбор препаратов определяются оценкой риска, основанной на сочетании изменений уровня креатинина сыворотки, альбумина сыворотки и протеинурии (Рис. 3). В случаях, когда это доступно, дополнительную диагностическую ценность имеют уровень AT к PLA2R, индекс селективности протеинурии и экскреция низкомолекулярных белков с мочой.

8

Иммунологический мониторинг

Несмотря на то, что целью терапии является клиническая ремиссия, иммунологический ответ опережает её на несколько месяцев. У пациентов с PLA2R-позитивной МН регулярная оценка уровня AT к PLA2R после начала терапии дает возможность ранней оценки ответа на лечение и изменения лечения в случае необходимости.

9

Резистентность к терапии

Отсутствие клинического ответа после нескольких линий терапии указывает на резистентность, и пациента следует направить в экспертный центр для обсуждения дополнительной терапии. Остаточная протеинурия сама по себе не является признаком активной МН, необходимо исключение вторичного ФГСГ, особенно у пациентов с иммунологической ремиссией или нормальным уровнем альбумина сыворотки.

10

Трансплантация почки

Оценка уровня AT к PLA2R и, при необходимости, PLA2R-антигена помогает спрогнозировать рецидив после трансплантации. У пациентов с рецидивами МН и протеинурией >1 г/сут эффективен ритуксимаб (Рис.4)



Рисунок 1

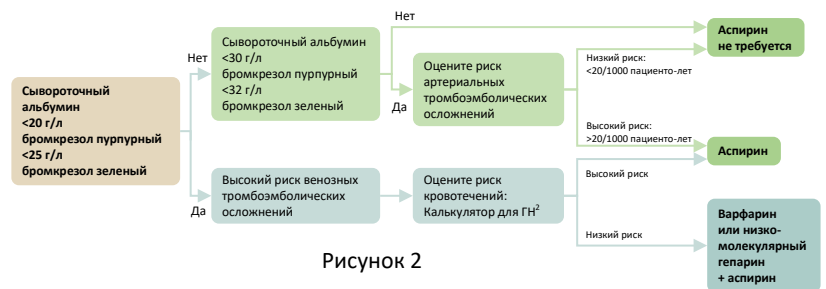


Рисунок 2

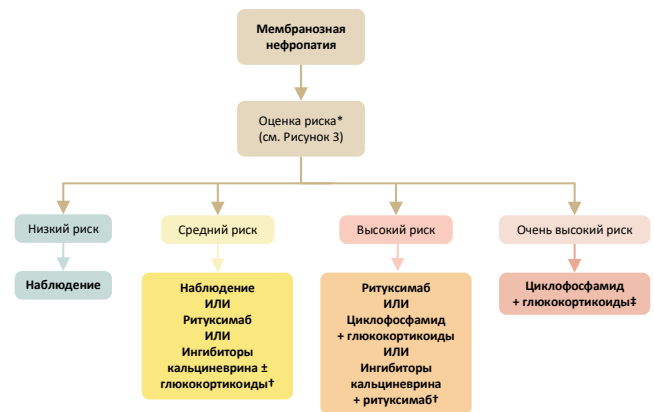


Рисунок 3

Претрансплантационное обследование: максимум усилий, чтобы оценить, связана ли МН с AT к PLA2R*

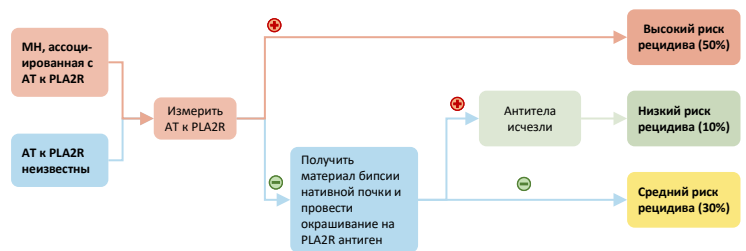


Рисунок 4

Ключевые положения Клинических Практических Рекомендаций KDIGO 2021 по ведению иммуноглобулин- и комплемент-опосредованных гломерулярных заболеваний с мембранопротролиферативным профилем повреждения (МПГН)



1 МПГН – это не заболевание

МПГН – это не отдельное специфическое заболевание, а профиль повреждения почек, выявляемый при световой микроскопии. Следует отказаться от прежней номенклатуры МПГН 1-3 типов.

2 Классификация МПГН

Гломерулярные повреждения с профилем МПГН в настоящее время классифицируют по патогенетическому механизму, основываясь на результатах иммунофлуоресцентной микроскопии биопсийного материала. Выделяют три большие группы: повреждения с негативной иммунофлуоресценцией, с доминированием комплемента и иммуноглобулин-позитивные (Рисунок 1).

3 Дифференциальная диагностика МПГН

Дифференциальная диагностика гломерулярных повреждений с профилем МПГН включает широкий спектр заболеваний, а именно: гломерулонефрит, связанный с инфекциями, аутоиммунные заболевания, комплемент-опосредованные заболевания (Рисунок 2).

4 Исключение инфекции

Инфекционный генез должен быть исключен у пациентов с иммунокомплекс-медированными ГН, с последующим исключением аутоиммунного заболевания. При наличии депозитов моноклонального иммуноглобулина необходимо исключить онкогематологическое заболевание.

5 Вероятность идиопатического ИКГН у взрослых

Идиопатический иммунокомплексный гломерулонефрит (ИКГН) у взрослых встречается редко. Если нет установленной причины, необходимо провести исследование системы комплемента и факторов, вызывающих нарушение его регуляции. С3-гломерулопатия (СЗГ) может выглядеть как идиопатический иммунокомплексный гломерулонефрит.

6 Вероятность СЗГ

Прежде чем устанавливать диагноз СЗГ, необходимо исключить инфекции, а также моноклональные гаммапатии у лиц старше 50 лет.

7 Лечение ИКГН известной этиологии

Лечение иммунокомплекс-медированного ГН должно быть направлено на лечение основного заболевания.

8 Лечение идиопатического ИКГН

В отсутствие установленной причины при идиопатическом ИКГН применяют глюкокортикоиды и/или другие иммуносупрессивные препараты, в зависимости от тяжести течения и активности заболевания.

9 Лечение СЗ-ГН

Для пациентов с СЗГ, имеющих протеинурию >1 г/сут и/или снижение функции почек в течение 6 месяцев, предлагается инициальная терапия ММФ в сочетании с глюкокортикоидами, а в случае неуспеха – рассмотреть терапию экулизумабом.

10 Клинические исследования

Для пациентов с СЗГ, не отвечающих на терапию, следует рассмотреть возможность включения в клинические исследования.

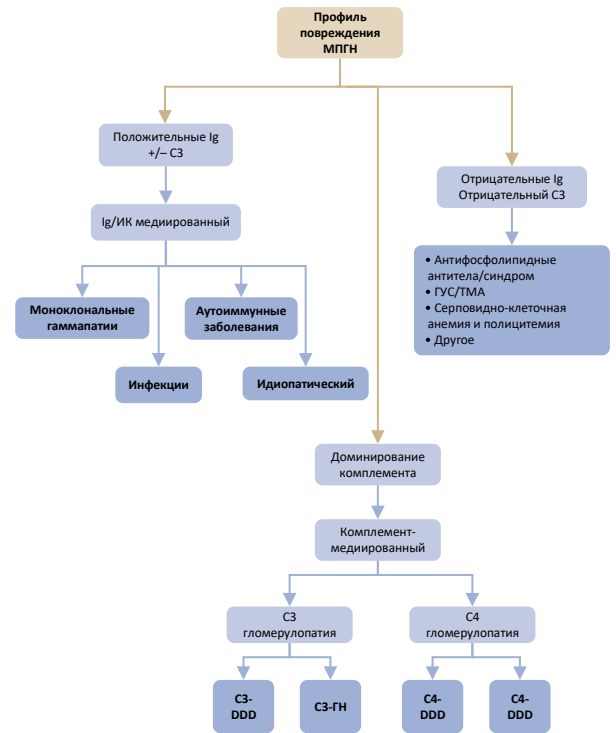


Рисунок 1

Медиованные иммуноглобулинами и иммунными комплексами	<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
Комплемент-медиованные	<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, СНВ
МПГН без иммунных комплексов и без депозитов комплемента	<p>С4 гломерулонефриты и С4 DDD</p> <ul style="list-style-type: none"> Фаза репарации после ГУС/ТТП Антифосфолипидный (антикардиолипиновый) синдром РОЕМС 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 2

1

Инициальное ведение

В возрасте до 1 года всех детей, соответствующих критериям нефротического синдрома, следует направить к специалисту в области детской нефрологии. Это также относится к формам нефротического синдрома, резистентным к стероидам, атипичным (включая начало в возрасте старше 12 лет) или стероид-чувствительным, требующим глюкокортикоид-сберегающей терапии.

2

Биопсия почки

Прогноз при нефротическом синдроме у детей определяется в первую очередь ответом на инициальную терапию и частотой рецидивов в течение первого года после лечения. Таким образом, биопсия почки, как правило, не требуется в дебюте заболевания, за исключением случаев стероид-резистентности, атипичного клинического течения, или если возраст пациента > 12 лет на момент дебюта.

3

Лечение первого эпизода

Инициальная терапия нефротического синдрома у детей пероральным приемом преднизона/преднизолона не должна продолжаться дольше 12 недель: нет достаточного объема доказательств в пользу приема полной дозы в течение 4 недель с последующим назначением в альтернирующем режиме в течение 4 недель (всего 8 недель), или приема полной дозы 6 недель с последующим переходом на альтернирующий режим в течение 6 недель (всего 12 недель). (Рисунок 1)

4

Лечение рецидива

Лечение рецидива включает преднизон ежедневно однократно в дозе 60 мг/м² или 2 мг/кг веса (максимум 60 мг/сут) до полной ремиссии в течение как минимум 3 дней. После достижения полной ремиссии преднизон снижают до 40 мг/м² или 1,5 мг/кг веса (максимум 50 мг/сут) через день, не менее 4 недель.

5

Назначение стероид-сберегающих препаратов

Мы рекомендуем назначение стероид-сберегающих препаратов детям с часто рецидивирующим нефротическим синдромом и выраженными побочными эффектами глюкокортикоидов, а также детям с стероид-зависимым нефротическим синдромом (Рисунок 1).

6

Выбор стероид-сберегающего препарата: пациент

Выбор наиболее подходящего стероид-сберегающего препарата между циклофосфамидом внутрь, левамизолом, микофенолата мофетилем, ритуксимабом или ингибиторами кальциневрина зависит от нужд конкретного пациента: ресурсы, приверженность терапии, потенциальные побочные эффекты, предпочтения пациента.

7

Выбор стероид-сберегающего препарата: болезнь

Среди стероид-сберегающих препаратов при стероид-чувствительном нефротическом синдроме следует отдавать предпочтение циклофосфамиду внутрь и левамизолу при частых рецидивах болезни. Микофенолата мофетил, ритуксимаб и ингибиторы кальциневрина следует предпочесть при стероидзависимой форме заболевания.

8

Генетическое обследование

При стероид-резистентном нефротическом синдроме следует рассмотреть вероятность наследственных причин, при которых иммуносупрессия бесполезна. Если есть семейный анамнез и/или проявления наследственных синдромов, генетическое обследование, выполненное экспертом, следует провести как можно скорее, особенно при младенческой форме болезни.

9

РААС блокада при СРНС

Детям с стероид-резистентным нефротическим синдромом следует назначать блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, тщательно контролируя гидробаланс для снижения риска развития ОПП.

10

Ингибиторы кальциневрина при СРНС

Мы рекомендуем применять циклоспорин или такролимус в качестве инициальной терапии второй линии детям с стероид-резистентным нефротическим синдромом.

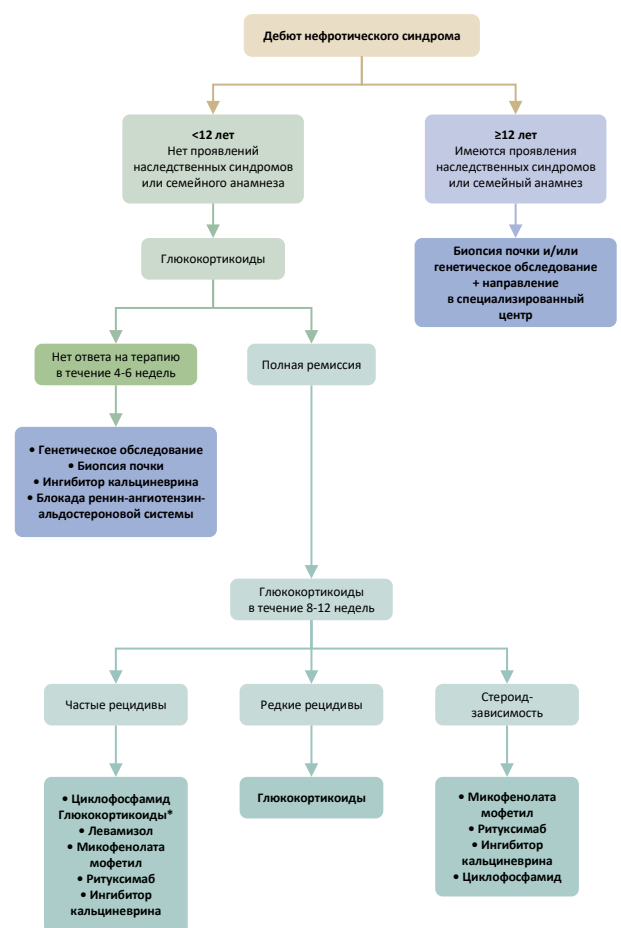


Рисунок 1

1

Биопсия почки

Биопсия почки - «золотой стандарт» диагностики гломерулярных заболеваний, способствующий принятию решения о начале или изменении терапии и/или дающий информацию о прогнозе. В некоторых случаях возможно начало лечения без проведения биопсии почки. (Рисунок 1)

2

Оценка протеинурии

У взрослых оптимальным способом определения экскреции белка является измерение белка и креатинина в суточной моче; разумным компромиссом является «целевой» сбор суточной мочи с определением ОБК в отмеренной части общего количества собранной мочи. У детей альтернативой является определение ОБК в первой утренней порции мочи. Разовый анализ мочи не оптимален из-за колебаний экскреции белка и креатинина в течение суток.

3

Исследование мочи

Протеинурию следует оценивать количественно и в динамике. При гематурии необходимо микроскопическое исследование мочи на наличие акантоцитов и эритроцитарных цилиндров при всех формах гломерулярных болезней.

4

Лечение отеков, гипертензии и протеинурии

Первая линия терапии - диета с ограничением натрия в пище и петлевые диуретики. При резистентных отеках применяют диуретики с действием на другие сегменты нефрона и в редких случаях альбумин. В тяжелых случаях может потребоваться гемодиализ или ультрафильтрация. Для снижения протеинурии и контроля артериальной гипертензии следует использовать иАПФ/БРА с титрацией дозы до максимально переносимой, с регулярным контролем безопасности. При необходимости рассмотрите возможность их применения вместе с выводящими калий диуретиками и пероральными К биндерами (Рисунок 2).

5

Лечение метаболического ацидоза и гиперлипидемии

Следует поддерживать уровень бикарбоната сыворотки >22 ммоль/л. При персистирующей гиперлипидемии в качестве терапии первой линии следует применять статины.

6

Лечение тромботических осложнений

При легочных эмболиях, артериальных и венозных тромбозах и клапанной фибрилляции предсердий показано назначение антикоагулянтов в полной дозе на срок от 6-12 месяцев или до разрешения нефротического синдрома. Следует рассмотреть профилактическое назначение антикоагулянтов в полной дозе при уровне альбумина сыворотки <20-25 г/л. Аспирин может быть разумной альтернативой для пациентов, имеющих абсолютные или относительные противопоказания к АК или высокий риск кровотечения. Калькулятор риска доступен по ссылке: <https://www.med.unc.edu/gntools/bleedrisk.html>

7

Лечение гломерулярных болезней

Следует выбирать вариант лечения гломерулярного заболевания, который снижает непосредственную заболеваемость от основного заболевания, предотвращает его прогрессирование и минимизирует побочные эффекты терапии.

8

Профилактика инфекций при иммуносупрессивной терапии

Необходим скрининг и лечение латентных инфекций до начала иммуносупрессивной терапии. Следует рекомендовать вакцинацию от инфекционных заболеваний, избегая применения живых вакцин. Рекомендуется назначение препаратов для профилактики инфицирования определенными возбудителями, включая пневмоцисты (триметоприм-сульфаметоксазол, атоваквон, дапсон) и менингококк, особенно в случае применения ингибиторов комплемента (менингококковая вакцина против серотипов A, C, W, Y и B; назначение пенициллина или ципрофлоксацина при аллергии на пенициллин.)

9

Оптимальные исходы беременности требуют планирования

(в идеале, пренатального) с участием пациентки, акушера и нефролога. Эффективная контрацепция необходима для предотвращения фетотоксичности при иммуносупрессивной терапии. Оптимальные исходы беременности достигаются, если беременность откладывается до достижения ремиссии гломерулярного заболевания.

10

Используйте синергию модификации образа жизни

для усиления антигипертензивной и антипротеинурической стратегии терапии. Рекомендована нормализация веса, регулярная физическая активность, здоровое питание, отказ от избыточного потребления белка с пищей и отказ от курения.

Алгоритм принятия решений о выполнении биопсии почки пациентам с протеинурией и/или клубочковой гематурией

Пациенты, как правило, не нуждающиеся в выполнении биопсии почки для лечения

У детей:
• Стероид-чувствительный нефротический синдром < 12 лет
• Постстрептококковый ГН

Биопсия почки - золотой стандарт диагностики гломерулярных заболеваний. Биопсия должна проводиться в случаях, если результат способен повлиять на лечение и/или необходима дополнительная информация о прогнозе

Примеры клинических состояний, лечение которых биопсией возможно без подтверждения диагноза с помощью биопсии почки:
• PLA2R+ мембранозный ГН (особенно при нормальной рСКФ)
• МПО+ или ПР3+ АНЦА васкулит
• анти-ГБМ болезнь
• синдром Альпорта
• болезнь Фабри
• семейный фокальный сегментарный гломерулосклероз в семьях с установленными мутациями
• биопсия противопоказана по совокупности данных анамнеза, объективного осмотра, лабораторных данных
• системная красная волчанка

Рисунок 1

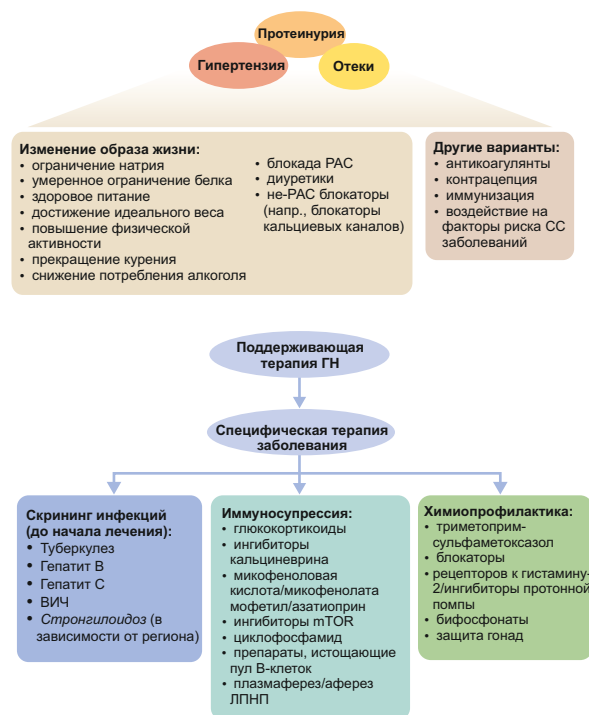


Рисунок 2

Сокращения: иАПФ - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА - блокаторы рецепторов к ангиотензину II; СКФ - скорость клубочковой фильтрации; ОБК - отношение белок/креатинин

1

ГН, связанный с бактериальными инфекциями

ГН, связанный с бактериальными инфекциями, может развиваться спустя некоторое время (часто от нескольких дней до нескольких недель) после бактериальной инфекции (постинфекционный ГН), или на фоне продолжающейся острой или хронической бактериальной инфекции (связанный с инфекцией ГН).

2

Клинический диагноз

Как правило, для постановки клинического диагноза при бактериальной инфекции достаточно совокупности данных анамнеза, объективного осмотра, обследования почек (ОАМ, ОАК, ОБК, рСКФ), посевов крови, мочи, иных биологических жидкостей и тканей, а также серологическое обследование (СЗ, С4, криоглобулин, фактор В, уровень IgA сыворотки, АСЛ-О, анти-ДНКаза В, антигиалуронидаза, АНЦА).

3

Биопсия почки

В неясных случаях у пациентов с бактериальными инфекциями для подтверждения диагноза и/или получения информации о прогнозе может потребоваться выполнение биопсии почки.

4

Лечение ГН, связанного с инфекциями

Лечение постинфекционного ГН заключается в поддерживающей терапии с целью контроля отеков, протеинурии и гипертензии. Иммуносупрессия в целом не рекомендована. При ГН, связанном с инфекциями, дополнительно необходима терапия для эрадикации основной инфекции.

5

Гепатит В

Приблизительно 250–350 миллионов человек (5% населения мира) хронически инфицированы HBV, что делает его одним из наиболее распространенных патогенов человека. Приблизительно у 3-5% пациентов с хронической HBV-инфекцией в качестве осложнения развивается заболевание почек.

6

Лечение HBV

Взрослые с хронической HBV-инфекцией находятся в группе риска развития почечной недостаточности. Пациенты с репликативной фазой HBV-инфекции (определяемой как количество ДНК HBV >2000 МЕ/мл) и ГН подлежат лечению аналогами нуклеоз(т)идов в соответствии со стандартными клиническими практическими рекомендациями лечения HBV-инфекции для общей популяции.

7

Избегайте иммуносупрессии при HBV

Применение иммуносупрессии для лечения ГН, связанного или не связанного с HBV, может вызвать рецидив хронической нелеченной HBV-инфекции.

8

Распространенность и диагноз при ВИЧ

По результатам биопсии почки у пациентов с ВИЧ наблюдается множество вариантов поражения почек, включая, в порядке убывания частоты встречаемости: иммунокомплексный ГН, диабетическое поражение почек, ВИЧ-ассоциированную нефропатию (ВИЧАН), токсичность тенофовира, ФСГС, глобальный склероз (неспецифический), острое повреждение канальцев, другие тубулоинтерстициальные, гломерулярные и сосудистые поражения. По возможности для уточнения диагноза должна быть выполнена биопсия почки.

9

Лечение ВИЧ

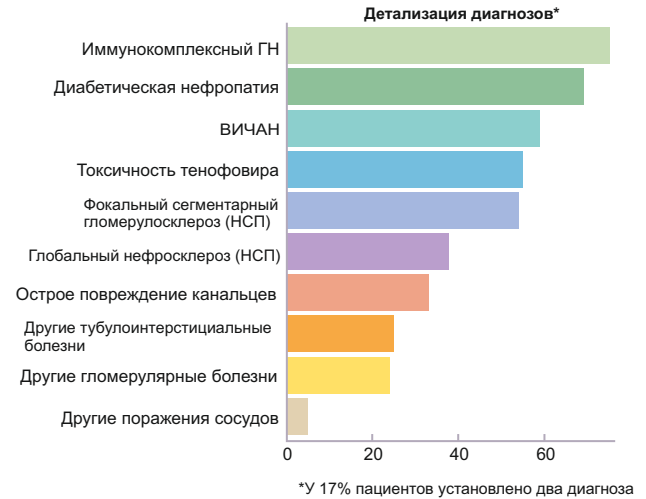
Проведение антиретровирусной терапии рекомендовано всем пациентам с ВИЧ и ХБП с коррекцией на состояние функции почек, независимо от числа CD4. Раннее начало высокоактивной антиретровирусной терапии ассоциировано со снижением частоты развития ВИЧАН на 60%. Отсутствуют рандомизированные исследования по лечению заболеваний почек, связанных с ВИЧ.

10

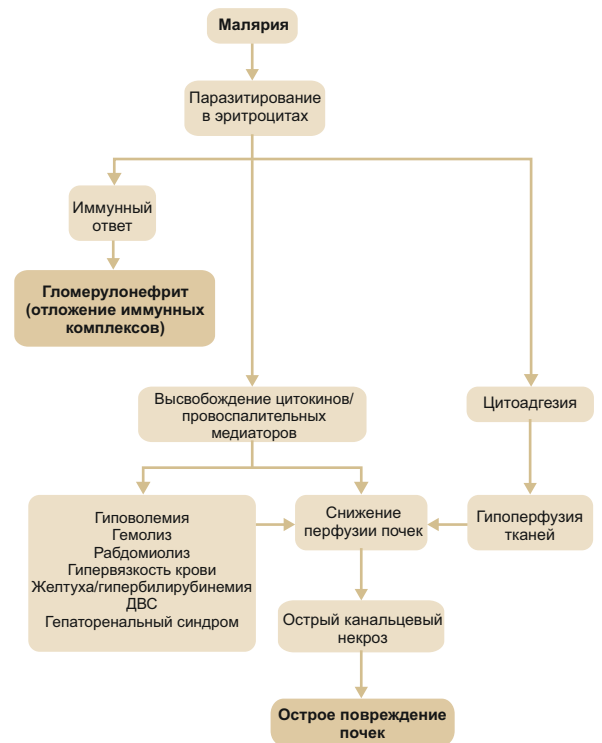
Паразитарные инфекции

Паразитарные инфекции следует лечить до достижения эрадикации возбудителя. 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. Иммуносупрессивная терапия не показана при ГБ, осложняющих течение паразитарных инфекций.

Спектр морфологических находок у пациентов с ВИЧ в настоящее время



Патофизиология поражения почек при малярии



Сокращения: ОАК - отношение альбумин/креатинин; АНЦА - антитела к цитоплазме нейтрофилов; АСЛ-О - титр антистрептолизина О; ХБП - хроническая болезнь почек; рСКФ - расчетная скорость клубочковой фильтрации; ГБ - гломерулярная болезнь; ГН - гломерулонефрит; HBV - вирус гепатита В; ВИЧ - вирус иммунодефицита человека; ОБК - отношение белок/креатинин; ОАМ - общий анализ мочи

1 Первичный ФСГС

Термин «первичный ФСГС» будет использоваться для описания заболевания, вероятно обусловленного действием до сих пор не идентифицированного токсичного для подоцитов фактора, и зачастую поддающегося иммуносупрессивной терапии. Это клиничко-патологический синдром, характеризующийся наличием гистологических признаков ФСГС в сочетании с диффузным расщеплением малых отростков подоцитов при электронной микроскопии, наличием нефротического синдрома, определяемого как протеинурия $>3,5$ г/сут и гипоальбуминемия <30 г/л, в отсутствие генетической или другой идентифицируемой причины (Рисунок 1 и 2).

2 ФСГС с неуточненной причиной (ФСГС-Н)

ФСГС, развивающийся в отсутствие генетической или другой идентифицируемой причины, без нефротического синдрома, не соответствующий критериям диффузного расщепления малых отростков подоцитов при электронной микроскопии, обозначается как ФСГС-Н. Таким пациентам следует назначать поддерживающее лечение, воздержаться от иммуносупрессивной терапии и регулярно контролировать протеинурию и уровень альбумина сыворотки (Рисунок 1).

3 Генетическое обследование при ФСГС

Рутинное генетическое обследование у взрослых с ФСГС не рекомендуется, однако оно может рассматриваться в некоторых клинических ситуациях, особенно при наличии семейного анамнеза или резистентности к иммуносупрессивной терапии. Таких пациентов следует направить в специализированный центр, имеющий опыт генетического обследования и консультирования (Рисунок 3).

4 Вторичный ФСГС

Взрослые пациенты с ФСГС без нефротического синдрома должны быть обследованы с целью исключения вторичной формы заболевания. Пациентам с вторичным ФСГС не следует назначать иммуносупрессивную терапию.

5 Инициальная терапия ФСГС

В качестве терапии первой линии при первичном ФСГС рекомендованы высокие дозы глюкокортикоидов перорально. Однако у взрослых пациентов с первичным ФСГС, имеющих относительные противопоказания или непереносимость глюкокортикоидов, в качестве альтернативного варианта терапии первой линии могут применяться ингибиторы кальциневрина.

6 Длительность терапии высокими дозами кортикостероидов

Инициальную терапию высокими дозами ГК при хорошей переносимости следует продолжать до достижения полной ремиссии, но не более 16 недель – срок, который используется для определения стероид-резистентности. Стероид-чувствительные пациенты скорее всего продемонстрируют некоторое снижение протеинурии в сроки менее 16 недель, и может не быть необходимости продолжать лечение высокими дозами глюкокортикоидов, если нет тенденции к снижению протеинурии, особенно у пациентов с развитием побочных эффектов.

7 Стероид-резистентный первичный ФСГС

Терапия циклоспорином или такролимусом рекомендована для взрослых с стероид-резистентным ФСГС, её следует продолжать по меньшей мере 6 месяцев, прежде чем констатировать резистентность.

8 Длительность терапии ингибиторами кальциневрина

Пациентам со стероид-резистентным первичным ФСГС, отвечающим на терапию ингибиторами кальциневрина, следует продолжать лечение не менее 12 месяцев, чтобы минимизировать развитие обострений.

9 Другие варианты терапии, помимо глюкокортикоидов и иКН

Пациентов со стероид-резистентным первичным ФСГС, имеющих непереносимость или резистентность к ингибиторам кальциневрина, следует направить в специализированный центр для решения вопроса о повторной нефробиопсии, альтернативном варианте лечения или включении в клиническое исследование.

10 Лечение рецидивов первичного ФСГС

У взрослых с предшествующим стероид-чувствительным первичным ФСГС при рецидиве заболевания применяется та же тактика, что и при лечении рецидивирующей болезни минимальных изменений.

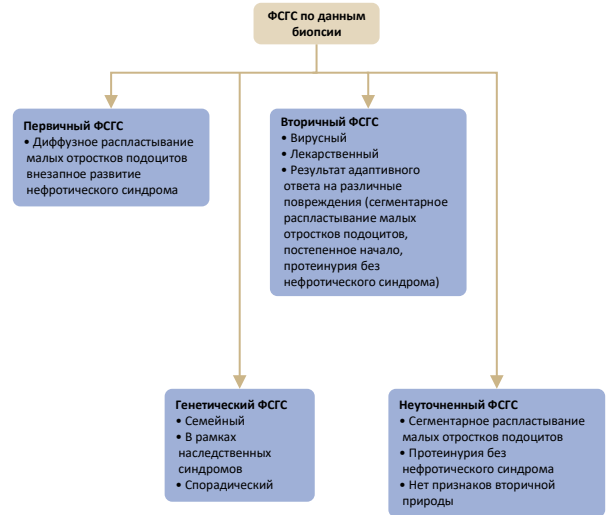


Рисунок 1

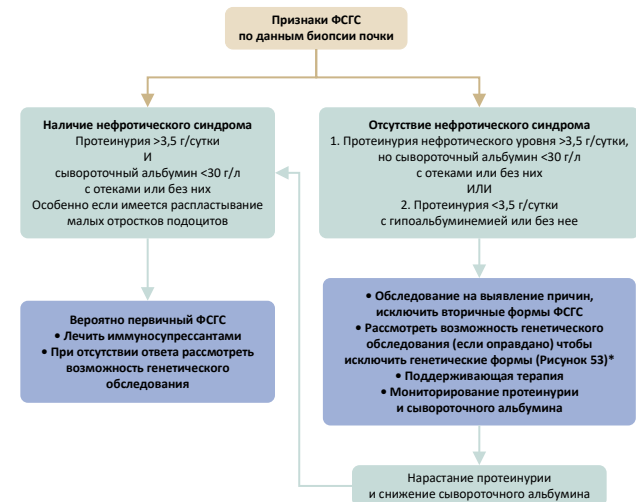


Рисунок 2

Генетические формы ФСГС	
Генетические мутации подоцитов и белков гломерулярной базальной мембраны	<ul style="list-style-type: none"> Семейный В рамках наследственных синдромов Спорадический
Показания к генетическому обследованию у взрослых с ФСГС	
<ul style="list-style-type: none"> Семейный анамнез и/или клинические признаки, характерные для наследственных синдромов Помощь в постановке диагноза, особенно если клинические проявления не являются специфичными для конкретного заболевания Ограничение применения иммуносупрессивной терапии, особенно у пациентов, которые вероятнее всего на нее не ответят Определение риска рецидива заболевания после трансплантации почки Для оценки риска при трансплантации от родственного донора или при высоком подозрении на наличие мутации гена <i>APOL1</i> Помощь в пренатальной диагностике 	

Рисунок 3