

Практические аспекты ведения пациентов с гломерулонефритами

По материалам Клинического руководства KDIGO (2012)

В данной публикации использованы следующие градации доказательности.

Обоснованность клинических рекомендаций	
Градация	Характеристика
1 («KDIGO рекомендует»)	В аналогичной клинической ситуации рассматриваемый подход показан большинству пациентов
2 («KDIGO считает допустимым»)	Целесообразность рассматриваемого подхода определяется индивидуальными особенностями больного, которому следует помочь выбрать наиболее оптимальное для него решение
Без градации	Назначение основано на здравом смысле, либо его доказательное обоснование невозможно
Качество доказательной базы	
Градация	Характеристика
A (высокое)	Полученные данные соответствуют действительности
B (умеренное)	Полученные данные скорее всего соответствуют действительности, хотя несоответствие полностью исключить нельзя
C (низкое)	Полученные данные могут существенно отличаться от действительности
D (очень низкое)	Полученные данные крайне неопределенны и часто весьма далеки от действительности

Болезнь минимальных изменений у взрослых

Лечение первого эпизода

- Для стартовой терапии нефротического синдрома показаны глюкокортикоиды (1C).
- Преднизон или преднизолон назначают в суточной дозе 1 мг/кг (но не более 80 мг/сут) 1 р/сут либо по альтернирующей схеме (через день) в суточной дозе 2 мг/кг (но не более 120 мг/сут) 1 р/сут (2C).

Примечание. По данным рандомизированных клинических испытаний, препараты эквивалентны. Выбор того или иного средства зависит от его доступности в конкретной стране. Далее под глюкокортикоидами будет подразумеваться один из этих препаратов.
- В случае переносимости высоких доз глюкокортикоидов их вводят в течение ≥4 нед (при достижении ремиссии), но не дольше 16 нед (если ремиссия не достигнута) (2C).
- Глюкокортикоиды отменяют постепенно, на протяжении 6 мес, ведя отсчет от момента наступления ремиссии (2D).
- Пациентам с относительными противопоказаниями к назначению высоких доз глюкокортикоидов либо с непереносимостью таковых (например, при неконтролируемом сахарном диабете, психических расстройствах, тяжелом остеопорозе), а также при наличии частых рецидивов болезни показан пероральный прием циклофосфана или ингибиторов кальциневрина (2D).
- При редких рецидивах глюкокортикоиды назначают в тех же дозах и на протяжении того же времени, что и при стартовой терапии (2D).

Частые рецидивы и стероидозависимость

- Показан пероральный прием циклофосфана в дозе 2,0-2,5 мг/кг/сут в течение 8 нед (2C).
- Больным, у которых, несмотря на прием циклофосфана, отмечаются рецидивы, а также пациентам, желающим сохранить фертильность, назначают ингибиторы кальциневрина (циклоспорин в дозе 3-5 мг/кг/сут или такролимус в дозе 0,05-0,10 мг/кг/сут) на протяжении 1-2 лет (2C).
- Пациентам с непереносимостью глюкокортикоидов, циклофосфана и ингибиторов кальциневрина показан прием мофетила микофенолата по 500-1000 мг 2 р/сут в течение 1-2 лет (2D).

Резистентность к глюкокортикоидам

Пациенты, не отвечающие на лечение глюкокортикоидами, нуждаются в повторном обследовании, цель которого состоит в исключении прочих причин нефротического синдрома (без градации).

Поддерживающая терапия

- Пациентам с острой почечной недостаточностью показано проведение почечнозаместительной терапии с обязательным приемом глюкокортикоидов по той же схеме, что и при первом эпизоде болезни (2D).
- Пациентам, у которых нефротический синдром развивался впервые, не показан прием статинов (для коррекции гиперлипидемии) и ингибиторов

ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) / блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) (для снижения протеинурии при отсутствии артериальной гипертензии) (2D).

Идиопатический фокально-сегментарный гломерулосклероз у взрослых

Исходная оценка клинического статуса

- Показано тщательное обследование для исключения вторичных форм заболевания (без градации).
- Не следует без специальных показаний выполнять генетическое тестирование (без градации).

Стартовая терапия

- Глюкокортикоиды и иммуносупрессивную терапию можно применять лишь при идиопатической форме заболевания, проявляющейся нефротическим синдромом (1C).
 - Преднизон назначают в суточной дозе 1 мг/кг (но не более 80 мг/сут) 1 р/сут либо по альтернирующей схеме (через день) в суточной дозе 2 мг/кг (но не более 120 мг/сут) 1 р/сут (2C).
 - Глюкокортикоиды в исходно высокой дозе принимают в течение ≥4 нед или, в случае переносимости, до достижения полной ремиссии, но не дольше 16 нед (2D).
 - Глюкокортикоиды отменяют постепенно, на протяжении 6 мес, ведя отсчет с момента наступления полной ремиссии (2D).
 - У пациентов с относительными противопоказаниями к назначению высоких доз глюкокортикоидов либо с непереносимостью таковых препаратами выбора являются ингибиторы кальциневрина (2D).
- Лечение рецидива**
- Рецидив нефротического синдрома лечится в соответствии с рекомендациями, разработанными для рецидивов болезни минимальных изменений у взрослых (2D).
- Резистентность к глюкокортикоидам**
- Показан прием циклоспорина в дозе 3-5 мг/кг/сут, разделенной на несколько приемов, в течение ≥4-6 мес (2B).
 - При достижении частичной или полной ремиссии следует продолжить прием циклоспорина на протяжении еще как минимум 12 мес с постепенной отменой препарата в дальнейшем (2D).
 - Больным с непереносимостью циклоспорина назначают комбинированную терапию мофетила микофенолатом и высокими дозами дексаметазона (2C).

Идиопатическая мембранозная нефропатия

Оценка клинического статуса

Во всех случаях гистологически подтвержденного диагноза показано тщательное обследование для исключения вторичных форм заболевания (без градации).

Отбор пациентов для лечения иммуносупрессантами

- Стартовую терапию у пациентов с нефротическим синдромом можно начинать только при наличии хотя бы одного из следующих условий:
 - персистирующая протеинурия >4 г/сут, если ее величина превышает 50% от исходной или же не демонстрирует существенного снижения на фоне антигипертензивной и антипротеинурической терапии, проводимой ≥6 мес (1B);
 - тяжелый, инвалидизирующий, представляющий угрозу для жизни нефротический синдром (1C);
 - повышение концентрации сывороточного креатинина на 30% в течение 6-12 мес с момента постановки диагноза, если при этом расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) составляет не менее 25-30 мл/мин/1,73 м², а ухудшение почечной функции нельзя объяснить присоединившимися осложнениями (2C).
 - Иммуносупрессивную терапию не назначают больным, у которых концентрация сывороточного креатинина сохраняется на уровне >3,5 мг/дл (>309 мкмоль/л) или рСКФ равна <30 мл/мин/1,73 м², а размер почек по данным ультразвукового исследования снижен (<8 см в длине). Кроме того, иммуносупрессанты противопоказаны пациентам с тяжелыми, потенциально опасными для жизни сопутствующими инфекциями (без градации).
- Стартовая терапия**
- Показано назначение в течение 6 мес перемежающихся 30-дневных циклов глюкокортикоидов / алкилирующих цитостатиков (табл. 1) (1B).

Таблица 1. Циклическая терапия идиопатической мембранозной нефропатии (режим Ponticelli)
• Месяц 1: метилпреднизолон – в первые 3 дня по 1,0 г в/в; в последующие 27 дней по 0,5 мг/кг/сут перорально • Месяц 2: хлорамбуцил по 0,15-0,20 мг/кг/сут или циклофосфан по 2,0 мг/кг/сут перорально в течение 30 дней* • Месяц 3: цикл месяца 1 • Месяц 4: цикл месяца 2 • Месяц 5: цикл месяца 1 • Месяц 6: цикл месяца 2
<i>Примечание.</i> * Необходимо следить за количеством лейкоцитов в периферической крови, концентрацией сывороточного креатинина и альбумина, экскрецией белка с мочой. Частота мониторинга: в первые 2 мес – 1 раз в 2 нед, в последующие 6 мес – 1 раз в месяц. Если количество лейкоцитов составляет <3,5×10⁹/л, прием хлорамбуцила или циклофосфана прекращают до тех пор, пока количество лейкоцитов не станет >4,0×10⁹/л.

- При выборе между хлорамбуцилом и циклофосфаном предпочтение следует отдавать последнему (2B).
 - По завершении режима Ponticelli, прежде чем констатировать отсутствие ремиссии, а следовательно, и неэффективность терапии, больных необходимо лечить консервативно на протяжении еще ≥6 мес. На отсутствие ремиссии будут указывать ухудшение почечной функции либо тяжелое, инвалидизирующее, потенциально опасное для жизни течение нефротического синдрома (1C).
 - Повторная биопсия показана только тем пациентам, у которых отмечается быстрое ухудшение почечной функции (удвоение концентрации сывороточного креатинина на протяжении 1-2 мес наблюдения), но при этом отсутствует массивная протеинурия (>15 г/сут) (без градации).
 - Дозу циклофосфана и хлорамбуцила необходимо корректировать в зависимости от возраста больного и величины рСКФ (без градации).
 - Постоянный ежедневный (нециклический) прием пероральных алкилирующих цитостатиков также может быть эффективен. Однако такой подход повышает риск развития токсических эффектов, особенно если длительность терапии составляет 46 мес (2C).
- Альтернативные режимы стартовой терапии: ингибиторы кальциневрина**
- Циклоспорин или такролимус (табл. 2) могут быть назначены на срок ≥6 мес в том случае, если пациенту показана стартовая терапия, но он отказывается от циклического приема глюкокортикоидов / алкилирующих цитостатиков, либо эти препараты больному противопоказаны (1C).

Таблица 2. Ингибиторы кальциневрина в терапии идиопатической мембранозной нефропатии
• Циклоспорин – 6-месячный пероральный прием в дозе 3,5-5,0 мг/кг/сут, разделенной на 2 приема (интервал между дозами должен составлять 12 ч), в комбинации с преднизоном в дозе 0,15 мг/кг/сут • Такролимус – 6-12-месячный пероральный прием в дозе 0,050-0,075 мг/кг/сут, разделенной на 2 приема (интервал между дозами должен составлять 12 ч), без дополнительного назначения преднизона
<i>Примечание.</i> Начинать терапию как циклоспорином, так и такролимусом целесообразно с минимальной рекомендуемой дозы, а затем в случае необходимости нужно постепенно ее повышать. Такой подход позволяет уменьшить риск развития острой почечной недостаточности.

- Ингибиторы кальциневрина следует отменять у тех пациентов, у которых на протяжении 6 мес терапии не удалось достичь полной либо частичной ремиссии (2C).
 - При достижении ремиссии и отсутствии нефротоксических эффектов, требующих отмены терапии, дозу ингибитора кальциневрина необходимо за 4-8 нед снизить примерно в 2 раза и продолжать прием препарата на протяжении еще ≥12 мес (2C).
 - В начальный период терапии ингибиторами кальциневрина следует регулярно выполнять общий анализ крови, проведение которого также показано, если отмечается необъяснимое увеличение (на >20%) концентрации сывороточного креатинина (без градации).
- Нерекомендуемые схемы стартовой терапии**
- Монотерапия глюкокортикоидами (1B).
 - Монотерапия мофетила микофенолатом (2C).
- Лечение пациентов, не отвечающих на применение рекомендуемых схем стартовой терапии**
- Больным, не отвечающим на циклическую терапию глюкокортикоидами / алкилирующими цитостатиками, показано назначение ингибиторов кальциневрина (2C).

2. Больным, не отвечающим на лечение ингибиторами кальциневрина, показано назначение циклической терапии глюкокортикоидами / алкилирующими цитостатиками (2С).

Лечение взрослых пациентов с рецидивом нефротического синдрома

1. При рецидиве нефротического синдрома показано повторное назначение того режима, на фоне которого была достигнута первичная ремиссия (2D).

2. Если в качестве стартовой терапии применялся циклический режим приема глюкокортикоидов / алкилирующих цитостатиков, то для лечения рецидива данная схема может быть использована лишь один раз (2В).

Лечение детей

1. У детей лечебные подходы должны быть такими же, как и у взрослых (2С).

2. Детям можно назначить только один курс циклической терапии глюкокортикоидами / алкилирующими цитостатиками (2D).

Профилактическая антикоагулянтная терапия

Пациентам с нефротическим синдромом и существенным снижением концентрации сывороточного альбумина (<25 г/л), а также с дополнительными факторами риска тромбоза показана профилактическая антикоагулянтная терапия, в частности пероральный прием варфарина (2С).

Идиопатический мембранопролиферативный гломерулонефрит

Оценка клинического статуса

Прежде чем приступить к выбору той или иной схемы терапии у больных с гистологически подтвержденным диагнозом (с помощью световой микроскопии), необходимо исключить наличие первичной патологии (табл. 3) (без градации).

Таблица 3. Заболевания, вызывающие мембранозную нефропатию
- Хронические инфекции, особенно вирусный гепатит С - Аутоиммунные заболевания, в частности системная красная волчанка - Моноклональная гаммапатия, особенно болезнь отложения легких цепей и моноклональная IgG-болезнь - Нарушения в системе комплемента, в частности дефицит фактора Н системы комплемента - Тромботическая микроангиопатия

Лечение

Детям и взрослым, у которых сформировался нефротический синдром и отмечается прогрессирующее снижение почечной функции, показан пероральный прием циклофосфана или мофетила микофенолата в комбинации с низкими дозами глюкокортикоидов (ежедневно либо по альтернирующей схеме). Длительность стартовой терапии должна составлять <6 мес (2D).

Гломерулонефрит, связанный с инфекцией

Общие замечания

Лечение ряда гломерулонефритов, связанных с инфекцией, подразумевает адекватную антибактериальную терапию, а также общепринятую борьбу с почечной симптоматикой. К таким гломерулонефритам относят постстрептококковый; обусловленный инфекционным эндокардитом; шунт-нефрит (2D).

Гломерулонефрит, связанный с вирусным гепатитом С

1. Больным, инфицированным HCV и имеющим хроническую болезнь почек (ХБП) 1-2 ст., показана комбинированная противовирусная терапия пегилированным интерфероном и рибавирином (табл. 4) (2С). Дозу рибавирина следует титровать, основываясь на толерантности пациента к препарату, а также на состоянии его почечной функции (без градации).

2. Больным, инфицированным HCV и имеющим ХБП 3-5 ст., но при этом не получающим гемодиализ,

Таблица 4. Лечебная тактика при вирусном гепатите С в зависимости от стадии ХБП		
Стадия ХБП	Интерферон*	Рибавирин**
1-2	Пегилированный IFNα-2a – п/к по 180 мкг 2 р/нед Пегилированный IFNα-2b – п/к по 1,5 мкг/кг 2 р/нед	800-1200 мг/сут, разделенных на 2 введения
3-5	Пегилированный IFNα-2a – п/к по 135 мкг 2 р/нед Пегилированный IFNα-2b – п/к по 1 мкг/кг 2 р/нед	В настоящее время считается допустимым назначать пациентам с ХБП 3-5 ст. рибавирин в дополнение к интерферону***

Примечания. * У пациентов, имеющих генотипы 1 и 4, терапия интерфероном должна длиться в течение 48 нед (при условии, что ранний вирусный ответ (падение титра вируса на >2 log) будет получен к 12 нед).
** У больных с генотипами 2 и 3 терапию следует продолжать на протяжении 24 нед. Доза рибавирина определяется генотипом больного: при 2 и 3 – 800 мг/сут, при 1 и 4 – 1000-1200 мг/сут.
*** Прием рибавирина может длиться до тех пор, пока его побочные эффекты невелики и коррегируемы. Особую осторожность нужно проявлять у больных с клиренсом креатинина <50 мл/мин (требуется существенное снижение дозы).

показана монотерапия пегилированным интерфероном (табл. 4), дозу которого следует титровать, основываясь на состоянии почечной функции пациента (2D).

3. Больным, инфицированным HCV и имеющим смешанную криоглобулинемию (IgG/IgM) с протеинурией нефротического уровня, либо подтвержденную прогрессирующую нефропатию, либо высокую активность криоглобулинемии, показан плазмаферез, ритуксимаб или циклофосфан в комбинации с внутривенно вводимым метилпреднизолоном на фоне противовирусной терапии (2D).

Гломерулонефрит, связанный с вирусным гепатитом В

1. Больным, инфицированным HBV и имеющим гломерулонефрит, показана комбинированная терапия интерфероном-альфа и аналогами нуклеозидов (табл. 5).

2. Доза этих препаратов должна определяться состоянием почечной функции (табл. 5) (1С).

Таблица 5. Коррекция дозы пероральных противовирусных препаратов у больных с HBV-инфекцией в зависимости от состояния почечной функции				
Препарат	Клиренс эндогенного креатинина, мл/мин			
	>50	31-50	11-30	≤10
Ламивудин	300 мг 1 р/сут или 150 мг 2 р/сут	150 мг 1 р/сут	150 мг первая доза, далее 100 мг 1 р/сут*	150 мг первая доза, далее 50 мг 1 р/сут**
Адефовир	10 мг 1 р/сут	10 мг 1 р в 2 сут	10 мг 1 р в 3 сут	рекомендации отсутствуют
Энтекавир	0,50 мг 1 р/сут	0,25 мг 1 р/сут	0,15 мг 1 р/сут	0,05 мг 1 р/сут
Энтекавир у больных, не отвечающих на терапию ламивудином	1,0 мг 1 р/сут	0,5 мг 1 р/сут	0,3 мг 1 р/сут	0,1 мг 1 р/сут
Телбивудин	600 мг 1 р/сут	600 мг 1 р в 2 сут	600 мг 1 р в 3 сут	600 мг 1 р в 4 сут
Тенофовир	300 мг 1 р/сут	300 мг 1 р в 2 сут	300 мг 1 р в 3-4 сут	300 мг 1 р/нед

Примечания. * При клиренсе креатинина <15 мл/мин стартовая доза препарата составляет 150 мг (далее 50 мг/сут).
** При клиренсе креатинина <5 мл/мин стартовая доза препарата составляет 50 мг (далее 25 мг/сут).

Гломерулопатии, обусловленные вирусом иммунодефицита человека

Всем больным с гистологически подтвержденным HIV-ассоциированным поражением почек показана антиретровирусная терапия независимо от количества CD4 (1В).

Шистосомозная, филяриозная и малярийная нефропатия

1. Пациентам с гломерулонефритом на фоне малярии, шистосомоза или филяриоза показано назначение антипротозойной терапии в эффективных дозах и достаточной для эрадикации патогенов длительности (без градации).

2. При шистосомозной нефропатии не следует применять глюкокортикоиды и иммунодепрессанты, поскольку поражение почек в данном случае обусловлено непосредственным влиянием патогена, а также иммунным ответом на него (2D).

3. При шистосомозе, протекающем с гепатоспленомегалией, отклонениями в общем анализе мочи и/или снижением СКФ, необходимо исследовать гемокультуру на наличие сальмонелл (2С). У всех пациентов с положительной гемокультурой на сальмонеллез следует проводить соответствующую антибактериальную терапию (2С).

IgA-нефропатия

Исходная оценка клинического статуса

Необходимо оценить риск прогрессирования нефропатии. В частности, у всех больных с гистологически подтвержденной IgA-нефропатией нужно исключить ее вторичный генез. Риск прогрессирования определяется уровнем протеинурии, величиной артериального давления (АД), а также рСКФ на момент постановки диагноза и в последующем. Прогноз целесообразно оценивать, основываясь на гистологических особенностях нефропатии (без градации).

Антипротеинурическая и антигипертензивная терапия

1. При протеинурии >1,0 г/сут (1В), а возможно и 0,5-1,0 г/сут (у детей – 0,5-1,0 г/сут/1,73 м²) (2D), показан прием ИАПФ или БРА, дозу которых следует титровать до такой, которая позволит контролировать уровень АД и снизить протеинурию до <1,0 г/сут (2С).

2. Целевой уровень АД при протеинурии <1,0 г/сут составляет <130/80 мм рт. ст., а при протеинурии >1,0 г/сут – <125/75 мм рт. ст. (без градации).

Глюкокортикоиды

Если, несмотря на 3-6-месячную терапию (ИАПФ/БРА + контроль АД), отмечается персистирующая протеинурия ≥1,0 г/сут, а СКФ составляет >50 мл/мин/1,73 м², следует назначить 6-месячный курс глюкокортикоидов (2С).

Иммуносупрессанты

1. Глюкокортикоиды не следует комбинировать с циклофосфаном и азатиоприном. Исключением являются случаи прогрессирующего течения нефропатии с быстро ухудшающейся функцией почек (2D).

2. Не следует назначать иммуносупрессивную терапию больным с СКФ <30 мл/мин/1,73 м². Исключением являются случаи прогрессирующего течения нефропатии с быстро ухудшающейся функцией почек (2D).

3. Не рекомендуется применять мофетила микофенолат (2С).

Прочие подходы

1. Прием рыбьего жира показан больным с персистирующей протеинурией ≥1,0 г/сут, которая сохраняется, несмотря на 3-6-месячную терапию (ИАПФ/БРА + контроль АД) (2D).

2. Не следует применять антитромбоцитарные средства (2С).

3. Не следует выполнять тонзиллэктомию (2С).

Атипичные формы IgA-нефропатии

1. Если отмечается нефротический синдром, а по данным биопсии почек имеют место минимальные изменения с мезангиальными депозитами IgA, нужно руководствоваться принципами терапии, разработанными для болезни минимальных изменений (2В).

2. Острая почечная недостаточность на фоне макрогематурии является показанием для повторной биопсии почек в том случае, если в течение первых 5 суток не удается добиться улучшения ренальной функции (без градации). Пациентам, у которых эпизод макрогематурии по данным биопсии почек сочетается лишь с острым тубулярным некрозом и наличием внутриканальцевых эритроцитарных цилиндров, можно назначить только стандартную поддерживающую терапию (2С).

3. Критерием диагностики прогрессирующей IgA-нефропатии является вовлечение в процесс >50% гломерул (по данным биопсии) у больных с быстро нарастающим снижением почечной функции (без градации). Этим больным, как и пациентам с ANCA-васкулитом, показан прием глюкокортикоидов и циклофосфана (2D).

Поражение почек при геморрагическом васкулите

Лечение детей

1. Больным с персистирующей протеинурией >0,5-1,0 г/сут/1,73 м² показано назначение ИАПФ или БРА (2D).

2. Пациентам с СКФ <50 мл/сут/1,73 м² и персистирующей протеинурией >1,0 г/сут/1,73 м², которая сохраняется, несмотря на достаточно длительный прием ИАПФ/БРА, показан 6-месячный курс глюкокортикоидов (2D).

Лечение прогрессирующей нефропатии у детей

Лечение детей с прогрессирующей нефропатией, которая проявляется нефротическим синдромом и/или ухудшением функции почек, должно соответствовать принципам терапии, рекомендуемой при прогрессирующей IgA-нефропатии (2D).

Профилактика нефропатии у детей

Для профилактики нефропатии не следует назначать глюкокортикоиды (1В).

Нефропатия у взрослых

Лечение нефропатии у взрослых соответствует таковому у детей (2D).

Волчаночная нефропатия (люпус-нефрит)

Люпус-нефрит I класса

(минимальный мезангиальный)

Объем терапии определяется экстраренальными проявлениями системной красной волчанки – СКВ (2D).

Люпус-нефрит II класса

(мезангиально-пролиферативный)

1. При протеинурии <1,0 г/сут объем терапии определяется экстраренальными проявлениями СКВ (2D).

2. При протеинурии >1,0 г/сут необходимо назначение глюкокортикоидов или ингибиторов кальциневрина, как при болезни минимальных изменений (2D).

Стартовая терапия люпус-нефрита III (фокального) и IV (диффузного) классов

1. Показана терапия глюкокортикоидами (1А) в комбинации с циклофосфаном (1В) или мофетила микофенолатом (1В).

2. Если в течение первых 3 мес терапии отмечается прогрессирование люпус-нефрита (повышение концентрации сывороточного креатинина / усугубление протеинурии), следует либо перейти на альтернативную схему

Продолжение на стр. 66.

Практические аспекты ведения пациентов с гломерулонефритами

По материалам Клинического руководства KDIGO (2012)

Продолжение. Начало на стр. 64.

стартовой терапии, либо выполнить биопсию почек, результаты которой позволят выбрать дальнейшую тактику лечения (2D).

Поддерживающая терапия люпус-нефрита III и IV классов

1. По завершении стартовой терапии больных следует переводить на поддерживающее лечение азатиоприном (1,5–2,5 мг/кг/сут) или мофетила микофенолатом (1–2 г/сут, разделенных на 2 приема) в комбинации с малыми дозами пероральных глюкокортикоидов (≥ 10 мг/сут в пересчете на преднизон) (1B).

2. У больных с непереносимостью мофетила микофенолата и азатиоприна в качестве средства поддерживающей терапии можно использовать глюкокортикоиды в низких дозах (2C).

3. По достижении полной ремиссии длительность поддерживающего лечения должна составлять ≤ 1 год, после чего дозу иммуносупрессанта допустимо снизить (2D).

4. Если полная ремиссия не наступила и по истечении 12 мес поддерживающей терапии, следует рассмотреть целесообразность повторной биопсии почек, результаты которой позволят решить, нужно ли корректировать лечение (без градации).

5. Если после снижения дозы иммуносупрессанта отмечается ухудшение почечной функции либо усугубление протеинурии, то терапию необходимо вернуть к исходному объему, позволявшему контролировать течение люпус-нефрита (2D).

Люпус-нефрит V класса (мембранозный)

1. В случае нормальной функции почек и протеинурии, не достигающей нефротического уровня, показаны антипротеинурические и антигипертензивные средства. Глюкокортикоиды и иммуносупрессанты назначают лишь пациентам, которые нуждаются в этих препаратах для контроля экстраренальных проявлений СКВ (2D).

2. При персистирующей протеинурии нефротического уровня больным назначают глюкокортикоиды в комбинации с иммуносупрессантом — циклофосфаном (2C), или ингибитором кальциневрина (2C), или мофетила микофенолатом (2D), или азатиоприном (2D).

Общие принципы лечения люпус-нефрита

Все пациенты с люпус-нефритом независимо от класса заболевания должны получать гидроксихлорохин (максимальная доза — 6,0–6,5 мг/кг идеальной массы тела), если к приему данного препарата отсутствуют специфические противопоказания (2C).

Люпус-нефрит VI класса (с далеко зашедшими склеротическими изменениями)

Глюкокортикоиды и иммуносупрессанты показаны лишь в том случае, если этого требуют экстраренальные проявления СКВ (2D).

Рецидив люпус-нефрита

1. Рецидив люпус-нефрита после того, как была достигнута полная или частичная ремиссия, требует той же терапии, что применялась в начальном и поддерживающем периодах лечения (2B). Если повторное назначение циклофосфана сопряжено с превышением допустимого порога для суммарной дозы, следует использовать мофетила микофенолат в дозе $\geq 3,0$ г/сут на протяжении 6 мес (2B).

2. Если есть основания полагать, что рецидивирующий люпус-нефрит изменил морфологический класс, необходима биопсия почек. Последняя также показана для того, чтобы выяснить, каков генез прироста креатининемии и/или протеинурии (без градации).

Лечение резистентных форм

1. Если по завершении одной из стартовых схем терапии у больного продолжает увеличиваться концентрация сывороточного креатинина и/или усугубляться протеинурия, следует выполнить биопсию почек для дифференциальной диагностики между активной нефропатией и нефросклерозом (без градации).

2. Больным, у которых наблюдают нарастание уровня сывороточного креатинина и/или протеинурии, а по данным биопсии в почках отмечается активный процесс, следует назначить одну из альтернативных схем стартовой терапии (без градации).

3. Если пациент не отвечает на применение нескольких схем стартовой терапии, ему показаны ритуксимаб, внутривенный иммуноглобулин или ингибиторы кальциневрина (2D).

СКВ и тромботическая микроангиопатия

1. При наличии у больного СКВ антифосфолипидного синдрома, протекающего с вовлечением почек (на фоне люпус-нефрита либо без него), необходимо назначение

антикоагулянтов (целевой уровень международного нормализованного отношения 2,0–3,0) (2D).

2. Пациенты с СКВ и тромботической тромбоцитопенической пурпурой (ТТП) должны получать обменные переливания плазмы, как и больные ТТП без СКВ (2D).

СКВ и беременность

1. Женщинам следует советовать избегать беременности до тех пор, пока не будет достигнута полная ремиссия люпус-нефрита (2D).

2. Во время беременности не рекомендуется назначать циклофосфан, мофетила микофенолат, ИАПФ и БРА (1A).

3. Беременность не является противопоказанием для приема гидроксихлорохина (2B).

4. Если пациентка с люпус-нефритом до гестации принимала мофетила микофенолат, при наступлении беременности ее следует перевести на азатиоприн (1B).

5. При возникновении рецидива люпус-нефрита во время беременности необходимо назначать глюкокортикоиды, а при тяжелом течении процесса — азатиоприн (1B).

6. Если беременная получает глюкокортикоиды или азатиоприн, эти препараты не нужно отменять ни во время беременности, ни в течение ≥ 3 мес после родоразрешения (2D).

7. Во время беременности для профилактики внутриутробной смерти плода рекомендуется принимать низкие дозы аспирина (2C).

Люпус-нефрит у детей

У детей терапия люпус-нефрита соответствует таковой у взрослых. Дозировка препарата должна учитывать площадь поверхности тела и величину СКФ (2D).

Малыммуный (pauci-иммунный) фокальный сегментарный некротизирующий гломерулонефрит

Стартовая терапия

1. В качестве стартовой терапии следует использовать циклофосфан и глюкокортикоиды (1A).

2. Альтернативной схемой стартовой терапии является комбинированный прием ритуксимаба и глюкокортикоидов. Эту схему можно применять при нетяжелых формах болезни, а также у лиц, которым противопоказано назначение циклофосфана (1B).

Особые группы больных

1. Больным, которые нуждаются в гемодиализе или у которых отмечается быстрое увеличение концентрации сывороточного креатинина, дополнительно следует проводить плазмаферез (1C).

2. Пациенты с диффузным легочным кровотечением нуждаются в дополнительном проведении плазмафереза (2C).

3. Дополнительное назначение плазмафереза необходимо при перекрестном синдроме (ANCA-васкулит и гломерулонефрит, ассоциированный с антителами к гломерулярной базальной мембране) (2D).

4. У больных, которые, несмотря на 3-месячную терапию, продолжают нуждаться в гемодиализе, но при этом не имеют никаких внепочечных проявлений болезни, циклофосфан следует отменить (2C).

Поддерживающая терапия

1. Поддерживающая терапия показана пациентам, у которых удалось достичь ремиссии (1B).

2. Длительность поддерживающей терапии у больных, достигших полной ремиссии, должна составлять ≤ 18 мес (2D).

3. Поддерживающая терапия не показана пациентам, которые нуждаются в гемодиализе и у которых при этом отсутствуют внепочечные проявления болезни (1C).

Выбор препарата для поддерживающей терапии

1. В качестве средства поддерживающей терапии рекомендовано применять азатиоприн в суточной дозе 1–2 мг/кг перорально (1B).

2. У больных с непереносимостью азатиоприна или аллергическими реакциями на него в качестве средства поддерживающей терапии следует использовать мофетила микофенолат в дозе 1,0 г 2 р/сут (2C).

3. При вовлечении в патологический процесс верхних дыхательных путей дополнительно назначают триметоприм-сульфаметоксазол (2B).

4. Если пациент не переносит азатиоприн и мофетила микофенолат, а величина его СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м², в качестве средства поддерживающей терапии можно применять метотрексат (стартовая доза — 0,3 мг/кг/нед, максимальная — 25 мг/нед) (1C).

5. Для адьювантной терапии не следует использовать этанерцепт (1A).

Терапия рецидива

1. Для лечения больных с тяжелым (угрожающим жизни либо функциональной состоятельности органа) рецидивом ANCA-васкулита рекомендуется использовать те же подходы, что и для стартовой терапии (1C).

2. В остальных случаях при рецидиве ANCA-васкулита прибегают к повторному назначению либо интенсификации иммуносупрессивной терапии, в частности к лечению глюкокортикоидами, которые применяют как в комбинации с азатиоприном или мофетила микофенолатом, так и в виде монотерапии. Циклофосфан назначать не следует (2C).

Лечение резистентных форм

При ANCA-гломерулонефрите, резистентном к стартовой терапии циклофосфаном и глюкокортикоидами, рекомендуются дополнительное назначение ритуксимаба (1C) либо альтернативные подходы — внутривенное введение иммуноглобулина (2C) / плазмаферез (2D).

Оценка эффективности

Не следует оценивать динамику иммуносупрессии, руководствуясь одними только данными о титре ANCA (2D).

Трансплантация почек

1. Трансплантация почек должна быть отложена до тех пор, пока у пациента не будут стойко (12 мес) отсутствовать внепочечные проявления болезни (1C).

2. Не следует откладывать трансплантацию почек у ANCA-положительных больных, у которых достигнута полная ремиссия (1C).

Гломерулонефрит, ассоциированный с антителами к гломерулярной базальной мембране

1. Практически всем больным в качестве стартовой терапии показаны циклофосфан и глюкокортикоиды в сочетании с плазмаферезом (табл. 6). Исключение составляют лишь те пациенты без легочного кровотечения, которые на момент манифестации заболевания нуждаются в гемодиализе и по данным биопсии почек имеют тотальное поражение клубочков (1B).

Таблица 6. Схема терапии гломерулонефрита, ассоциированного с антителами к гломерулярной базальной мембране			
Неделя	Глюкокортикоиды	Циклофосфан	Плазмаферез
0-2	Метилпреднизолон 500-1000 мг/сут в/в в течение 3 дней, затем преднизон 1 мг/кг идеальной массы тела (но не более 80 мг/сут) внутрь	2 мг/кг/сут внутрь	Замещающий объем 4 л/сут с 5% раствором альбумина *
2-4	0,6 мг/кг/сут	То же	—
4-8	0,4 мг/кг/сут	То же	—
8-10	30 мг/сут	То же	—
10-11	25 мг/сут	То же	—
11-12	20 мг/сут	То же	—
12-13	17,5 мг/сут	—	—
13-14	15 мг/сут	—	—
14-15	12,5 мг/сут	—	—
15-16	10 мг/сут	—	—
16 и далее	7,5 мг/сут (если идеальная масса тела <70 кг) 10 мг/сут (если идеальная масса тела ≥ 70 кг)	—	—
Примечание: * Если у пациента отмечалось легочное кровотечение либо он недавно перенес хирургическое вмешательство (в т. ч. биопсию почек), то в конце каждого сеанса следует дополнительно вводить 150-300 мл свежезамороженной плазмы. Плазмаферез проводят в течение 14 дней либо до того момента, пока перестанут определяться антитела против гломерулярной базальной мембраны.			

2. Как только диагноз гломерулонефрита, ассоциированного с антителами к гломерулярной базальной мембране, верифицирован, следует безотлагательно приступить к стартовой терапии. Если диагноз представляется высоковероятным, то еще до его верификации необходимо назначать глюкокортикоиды в высоких дозах и плазмаферез (табл. 6) (без градации).

3. Не рекомендуется проводить поддерживающую иммуносупрессивную терапию (1D).

4. Не следует выполнять трансплантацию почек до тех пор, пока не пройдет ≥ 6 мес с момента исчезновения антител к гломерулярной базальной мембране (без градации).