

ПРОЕКТ
Клинических рекомендаций
по диагностике и лечению
мембранозной нефропатии.

Разработчик:

Научное общество нефрологов России

Рабочая группа:

Проф. Бобкова И.Н.

Проф. Козловская Л.В.

Проф. Цыгин А.Н.

Проф. Шилов Е.М.

2013 г.

Сокращения:

БРА - блокаторы рецепторов ангиотензина

ГН- гломерулонефрит

и-АПФ - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

МН - мембранозная нефропатия

МП - метилпреднизолон

НС - нефротический синдром

ПН - почечная недостаточность

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

рСКФ - расчетная скорость клубочковой фильтрации

ХБП - хроническая болезнь почек

ЦФА- циклофосфамид

Оглавление:

1) Методика оценки рекомендаций.....	стр.4
2) Определение, эпидемиология.....	стр.6
3) Этиология, классификация.....	стр.6
4) Клиническая картина.....	стр.7
5) Принципы диагностики.....	стр.7
6) Дифференциальная диагностика.....	стр.9
7) Лечение	
7.1. Спонтанные ремиссии.....	стр.9
7.2. Стратификация риска.....	стр.9
7.3. Лечение больных без нефротического синдрома.....	стр.10
7.4. Лечение больных с нефротическим синдромом	
Терапия блокаторами РААС.....	стр.11
Показания к иммуносупрессивной терапии.....	стр.11
Иммуносупрессивная терапия.....	стр.11
8) Прогноз.....	стр.15
9) Литература.....	стр.16

1. Методика оценки силы рекомендаций и уровня их предсказательности, использованная при составлении данных клинических рекомендаций

- Для рекомендаций сила указана как уровень 1, 2 или «нет степени» (табл.1), качество доказательной базы обозначено как А, В, С (табл.2).

Таблица 1. Оценка силы рекомендаций
(составлена в соответствии с клиническими рекомендациями KDIGO)

Уровень	Оценка рекомендаций		
	Со стороны пациентов	Со стороны врача	Дальнейшее направление использования
Уровень 1 «Эксперты рекомендуют»	Подавляющее большинство пациентов, оказавшихся в подобной ситуации, предпочли бы следовать рекомендуемым путем и лишь небольшая часть из них отвергли бы этот путь	Подавляющему большинству своих пациентов врач будет рекомендовать следовать именно этим путем	Рекомендация может быть принята в качестве стандарта действия медицинского персонала в большинстве клинических ситуаций
Уровень 2 «Эксперты полагают»	Большая часть пациентов, оказавшихся в подобной ситуации, высказались бы за то, чтобы следовать рекомендуемым путем, однако значительная часть отвергла бы этот путь	Для разных пациентов следует подбирать различные варианты рекомендаций, подходящие именно им. Каждому пациенту необходима помощь в выборе и принятии решения, которое будет соответствовать ценностям и предпочтениям данного пациента	Рекомендации, вероятно, потребуют обсуждения с участием всех заинтересованных сторон до принятия их в качестве клинического стандарта
«Нет градации» (НГ)	Данный уровень применяется в тех случаях, когда в основу рекомендации укладывается здравый смысл исследователя-эксперта или тогда, когда обсуждаемая тема не допускает адекватного применения системы доказательств, используемых в клинической практике.		

Таблица 2. Оценка качества доказательной базы
(составлена в соответствии с клиническими рекомендациями KDIGO)

Качество доказательной базы	Значение
A – высокое	Эксперты уверены, что ожидаемый эффект близок к рассчитываемому
B - среднее	Эксперты полагают, что ожидаемый эффект близок к рассчитываемому эффекту, но может и существенно отличаться
C – низкое	Ожидаемый эффект может существенно отличаться от рассчитываемого эффекта
D – Очень низкое	Ожидаемый эффект очень неопределенный и может быть весьма далек от рассчитываемого

- **Методы, используемые для формулировки рекомендаций:** Консенсус экспертов

2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ (Таблица 3).

<i>Определение</i>
Мембранозная нефропатия (МН) (синоним мембранозный гломерулонефрит) - вариант иммуноопосредованной гломерулопатии, характеризующийся диффузным утолщением и изменением структуры гломерулярной базальной мембраны вследствие субэпителиальной и интрамембранозной депозиции иммунных комплексов и отложения матриксного материала, продуцируемого пораженными подоцитами. Клеточная пролиферация при МН не выявляется.
<i>Эпидемиология</i>
<ul style="list-style-type: none">• МН составляет 12-23% всех морфологических вариантов первичного гломерулонефрита (ГН) у взрослых и 1-5% у детей.• Первичная МН развивается чаще у взрослых (особенно в возрасте 30-50 лет), среди заболевших преобладают мужчины (2,2м:1ж). У мужчин МН протекает тяжелее, чем у женщин.• У взрослых МН – самая частая причина нефротического синдрома (НС) - 20-40% случаев, у детей она выявляется менее чем у 2% больных с НС.• Вторичная МН чаще развивается у детей (75%), чем у взрослых (25%).• МН рецидивирует в трансплантате у 10% больных, может развиваться в трансплантате de novo.

3. КЛАССИФИКАЦИЯ, ЭТИОЛОГИЯ (Таблица 4).

<i>Классификация</i>
<ul style="list-style-type: none">• Первичная (идиопатическая) МН Основой формирования иммунных комплексов является образование аутоантител к внутренним антигенам клубочка. У 70-80% пациентов выявляются антитела к подоцитарному трансмембранному рецептору фосфолипазы А₂ М-типа (PLA₂R-AT) (преимущественно IgG₄ класса). У 20-30% пациентов с первичной МН внутренние антигены клубочков и аутоантитела к ним не идентифицированы.
<ul style="list-style-type: none">• Вторичная МН Является результатом специфического поражения клубочков иммунными комплексами, в которые включены экзогенные (вирусные, опухолевые и др.) антигены. Развивается на фоне аутоиммунных заболеваний, опухолей, инфекций, лекарственных воздействий.
<ul style="list-style-type: none">• Аллоиммунная МН Связывают с фетоматеринской иммунизацией женщин антителами к нейтральной эндопептидазе (NEP) (мембраноассоциированному антигенному белку подоцитов) и развитием типичной МН у плода. Аллоиммунный механизм развития наблюдается в случае de novo развившейся посттрансплантационной МН у NEP-дефицитных реципиентов.
<i>Механизм развития</i>
Иммунокомплексный: <ul style="list-style-type: none">• In situ формируются иммунные комплексы из связанного с подоцитами антигена и аутоантител IgG-класса, что ведет к активации комплемента по классическому пути

с образованием в субэпителиальном пространстве мембраноатакующего комплекса – МАС (C_{5b-9}). Основной субкласс антител при идиопатической МН - IgG_4 , при вторичных формах МН могут обнаруживаться субэпителиальные и интрамембранозные депозиты и других субклассов – IgG_1 , IgG_3 и др.

- МАС (C_{5b-9}) вызывает сублетальное повреждение подоцитов через образование реактивных кислородных радикалов и эйкозаноидов, реорганизацию активного цитоскелета, диссоциацию белков щелевидной диафрагмы путем прямого цитопатического действия. В результате этих повреждений усиливается проницаемость гломерулярной капиллярной стенки, развивается протеинурия (ПУ).

4. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА (Таблица 5).

<i>Клиническая картина</i>
<ul style="list-style-type: none"> • У большинства больных развивается НС (80%), реже ПУ без НС (20%). • Артериальная гипертензия в начале заболевания наблюдается редко, в дальнейшем она развивается у 20-50% больных. • Содержание комплемента в сыворотке крови при первичной МН не изменено, при ряде вторичных форм (системная красная волчанка, НВV- инфекция) может быть снижено. • При вторичной форме отмечают клинические и лабораторные признаки заболевания, вызвавшего развитие МН. • У больных МН с НС чаще, чем при других морфологических вариантах ГН, развиваются тромботические осложнения, в том числе тромбоз почечных вен (29%), тромбозы глубоких вен конечностей (17 %), легочные тромбоэмболии (17%).

5. ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ

5.1. Диагноз МН основывается на данных морфологического исследования (НГ)

Таблица 6.

<i>Морфологические критерии МН</i>
<i>Общие признаки:</i>
<p>На светооптическом уровне - изменение капиллярной стенки за счет утолщения гломерулярной базальной мембраны, отсутствие клеточной пролиферации, при иммуногистохимическом исследовании - фиксация разных классов IgG и компонентов комплемента (C_3, C_{5b-9}), при электронной микроскопии – субэпителиальные депозиты.</p>
<i>Стадии МН</i>
<p>- <i>На первой стадии</i> светооптически базальная мембрана не изменена, а при электронной микроскопии на ее эпителиальной стороне выявляют гранулы электронно-плотного материала (иммуногистохимически ему соответствуют отложения иммуноглобулинов и комплемента). Изменения очаговые, сегментарные.</p> <p>- <i>На второй стадии</i> светооптически находят утолщение стенок капилляров, при серебрении тонких срезов – «пунктирность», «шипики» на эпителиальной стороне мембраны. Электронно-микроскопически выявляют диффузно распределенные по базальной мембране всех капилляров субэпителиальные гранулы электронно-плотного материала.</p> <p>- <i>Третья стадия</i> МН светооптически характеризуется выраженным диффузным утолщением и неравномерным окрашиванием стенок капилляров клубочка. При</p>

электронной микроскопии выявляют замурованные веществом базальной мембраны отложения, имеющие зернистую структуру и меньшую электронную плотность, чем в первых двух стадиях.

- **В четвертой стадии** базальная мембрана неравномерной толщины, просветы капилляров сужены. При электронной микроскопии в резко утолщенной базальной мембране обнаруживают полости с остатками бывших там ранее отложений электронно-плотного материала. Иммунофлюоресценция в этой стадии, как правило, дает отрицательные результаты

Первые две стадии морфологических изменений выявляют у больных на 1-2 году болезни, при них возможны обратное развитие ПУ, ремиссия НС, обусловленные регрессом мембранозной трансформации клубочков. Третью стадию МН наблюдают на 4-5 году болезни, клинически она проявляется высокой ПУ, НС, возможно формирование ПН (ПН). Четвертую стадию морфологических изменений наблюдают в период от 5 до 10 лет болезни и позднее, эти изменения, как правило, необратимые, клубочковые изменения усугублены явлениями склероза в интерстиции, сосудистыми изменениями. Клинически для этой стадии характерны явления ПН, артериальная гипертония.

5.2. Клиническая диагностика идиопатической МН должна базироваться на исключении всех возможных вторичных причин заболевания. (НГ)

- Первоочередная задача обследования больного с впервые выявленной МН - исключить вторичные причины заболевания (см.табл.6). Необходим тщательный сбор анамнеза, комплексная оценка клинико-лабораторных данных.
- Больным МН, относящимся к старшей возрастной группе (особенно старше 65 лет), должен быть проведен онкопоиск с целью исключения паранеопластического характера нефропатии.

Таблица 6. Причины вторичной МН

<i>Аутоиммунные заболевания</i>
Системная красная волчанка, ревматоидный артрит, смешанное заболевание соединительной ткани, дерматомиозит, анкилозирующий спондилит, системная склеродермия, миастения gravis, буллезный пемфигоид, аутоиммунный тиреоидит, синдром Шегрена, височный артериит, болезнь Крона, реакция «трансплантат-против хозяина»))
<i>Инфекции</i>
Гепатит В, гепатит С, вирус иммунодефицита человека, малярия, шистосомиаз, филяриоз, сифилис, энтерококковый эндокардит, эхинококкоз, лепра
<i>Злокачественные опухоли</i>
- <i>карциномы</i> (легких, пищевода, толстой кишки, молочной железы, желудка, почек, яичников, простаты, полости рта и гортани) - <i>не карциномы</i> (Ходжкинская лимфома, не-Ходжкинская лимфома, хроническая лимфоцитарная лейкемия, мезотелиома, меланома, опухоль Вильмса, аденома печени, ангиофоликулярная лимфома, Шваннома, нейробластома, ганглионейрома надпочечников)
<i>Лекарства/токсины</i>
Золото, пеницилламины, буцилламин, препараты ртути, каптоприл, пробенецид, триметадион, нестероидные противовоспалительные средства, ингибиторы циклооксигеназы 2, клопидогрель, литий, формальдегид, углеводородные соединения
<i>Редкие заболевания</i>
Саркоидоз, серповидно-клеточная анемия, поликистоз, дефицит α 1-антитрипсина, болезнь Вебера-Кристиана, первичный билиарный цирроз, системный мастоцитоз, синдром Гийена-Баре, уртикарный васкулит, гемолитико-уремический синдром, герпетиформный дерматит, миелодисплазия)

6. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

- 6.1. Дифференциальную диагностику проводят с другими протеинурическими формами ГН, для чего обязательно морфологическое исследование ткани почки (НГ)
- 6.2. Клинические проявления МН не различаются при идиопатическом и вторичном вариантах заболевания, в этой связи дифференциальная диагностика этих форм должна базироваться на исключении всех возможных вторичных причин МН (см. табл.6) (НГ)
- 6.3. Детальное морфологическое исследование ткани почки, в частности, уточнение преобладающего класса IgG, выявление антител к PLA₂R при иммунофлюоресценции, а также обнаружение этих антител в сыворотке крови могут быть полезными при разграничении первичной и вторичной форм МН, однако диагностическая значимость и специфичность этих тестов нуждается в дальнейших исследованиях. (НГ)

7. ЛЕЧЕНИЕ

- 7.1. У больных идиопатической МН возможно развитие спонтанных ремиссий. (НГ)

Таблица 7.

<i>Спонтанные ремиссии</i>
<ul style="list-style-type: none">• Примерно у 20 % пациентов с идиопатической МН развиваются <i>полные спонтанные ремиссии НС</i> (протеинурия <0,3г в сутки, подтвержденная дважды с интервалом исследования в 1 неделю, при нормальном уровне альбумина сыворотки крови), у 15-20% - <i>частичные спонтанные ремиссии НС</i> (ПУ <3,5г в сутки или снижение ПУ ≥50% от исходно высокого уровня, подтвержденные дважды с интервалом исследования в 1 неделю, сопровождающиеся улучшением или нормализацией показателя альбумина сыворотки крови). Около 15-30% больных имеют один или более рецидивов НС, у 50% больных наблюдается персистирующий НС.• Спонтанные ремиссии могут продолжаться 18-24 месяца, но в большинстве случаев они крайне нестабильны.• Частота достижения спонтанных ремиссий у больных МН тем ниже, чем более высокая ПУ выявляется на момент постановки диагноза.• Несмотря на нестабильность спонтанных ремиссий, при возможности их достижения прогноз у больных с МН более благоприятный, чем у пациентов с персистирующим НС.• Предсказать, у кого из больных МН разовьется спонтанная ремиссия, не представляется возможным.• По немногочисленным наблюдениям у детей частота спонтанных ремиссий составляет от 30% до 75%. Они более вероятны при отсутствии артериальной гипертензии и при дебюте заболевания в более младшем возрасте.

- 7.2. Современная тактика лечения больных МН основывается на стратификации рисков (табл.8).

7.2.1. Установлены основные факторы, с наибольшей точностью предсказывающие почечный прогноз. Неблагоприятное прогностическое значение имеют высокая персистирующая ПУ, нарушение функции почек на момент диагноза и/или ее ухудшение в течение 6 месяцев наблюдения. (1В).

7.2.2. С меньшей степенью доказательности в качестве предикторов прогрессирования МН рассматриваются мужской пол, возраст (старше 50 лет), наличие артериальной гипертонии, гистологические признаки тубулоинтерстициального фиброза и канальцевой атрофии, уровень экскреции с мочой IgG, C_{5B-9} и др. (НГ).

Таблица 8.

Стратификация риска прогрессирования МН
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Низкий риск</i> прогрессирования имеют больные МН с ПУ < 4 г в сутки, с нормальной функцией почек на момент диагноза и сохраняющие ее в течение 6 месяцев наблюдения (с вероятностью 85-90% ПН не разовьется в ближайшие 10 лет) • <i>Средний риск</i> прогрессирования имеют пациенты с ПУ 4-8 г в сутки, с нормальной функцией почек и без ее ухудшения в течение 6 месяцев наблюдения (с вероятностью 50-55% прогрессирование ХБП через 10 лет) • <i>Высокий риск</i> прогрессирования имеют больные МН с ПУ > 8 г в сутки, независимо от состояния функции почек (с вероятностью 65-80% прогрессирование ХБП в течение 10 лет), а в сочетании с нарушенной функцией почек, а также при выявлении тубулоинтерстициальных изменений в ткани почек эта вероятность значительно увеличивается.

7.3. Лечение больных идиопатической МН без нефротического синдрома (табл.9., рис.1).

Таблица 9.

Лечение больных без НС
7.3.1. Больным МН без НС с нормальной функцией почек не целесообразно проведение иммуносупрессивной терапии, так как риск развития ПН у них минимален и они не подвержены опасным проявлениям НС (НГ)
7.3.2. Пациенты должны находиться под регулярным наблюдением нефролога для своевременного выявления артериальной гипертензии, роста ПУ, креатинина. (НГ)
7.3.3. При ПУ > 0,5 г в сутки назначаются ингибиторы АПФ (и-АПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) как с антипротеинурической целью, так и для замедления развития фиброза в почках. (НГ)
7.3.4. У пациентов с МН и дислипидемией проводится коррекция нарушений липидного обмена согласно соответствующим рекомендациям для больных ХБП (НГ)
7.3.5. Пациентам с артериальной гипертензией показано своевременное лечение антигипертензивными препаратами, с позиций нефро- и кардиопротекции предпочтительны и-АПФ или БРА. (НГ)

Таблица 10.

Лечение препаратами, блокирующими РААС
<p>7.4.1. В связи с возможностью развития при идиопатической МН спонтанных ремиссий (30-35% случаев), у пациентов с НС, у которых не наблюдаются быстрое ухудшение функции почек и осложнения НС, оправдана попытка отсрочить начало иммуносупрессивной терапии как минимум на 6 месяцев с назначением препаратов, блокирующих РААС (и-АПФ, БРА). Нефропротективная терапия без назначения иммуносупрессантов при идиопатической МН с НС может быть более 6 месяцев при четкой тенденции к снижению ПУ, стабильной функции почек, отсутствии осложнений НС. (НГ)</p>
Показания к иммуносупрессивной терапии
<p>7.4.2. Инициальную иммуносупрессивную терапию рекомендуют только больным МН с НС при наличии как минимум одного из следующих условий:</p> <p>7.4.2.а. экскреция белка превышает 4 г в сутки у взрослых (более 2,5 г/л в сутки у детей), сохраняется на уровне >50% от исходного и не имеет тенденции к снижению на фоне антигипертензивной и антипротеинурической терапии в течение периода наблюдения как минимум 6 месяцев (1В)</p> <p>7.4.2.в. имеются тяжелые, инвалидизирующие и жизнеугрожающие симптомы, связанные с НС (1С)</p> <p>7.4.2.с. креатинин сыворотки повышается на 30% или более в течение 6-12 месяцев от момента постановки диагноза (но рСКФ не < 25-30 мл/мин/1,73 м²), и эти изменения не могут быть объяснены другими осложнениями (2С)</p> <p>7.4.3. Позднее начало иммуносупрессивной терапии, когда развилась ПН, и имеются выраженные тубулоинтерстициальные изменения в ткани почки, малоэффективно. Кроме того, у больных с ПН выше риск осложнений иммуносупрессивной терапии. (НГ)</p> <p>7.4.4. Иммуносупрессивная терапия не применяется у больных МН: со стабильным креатинином > 3,5 мг/дл (> 320 мкмоль/л) (или рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) и уменьшением размеров почек по данным УЗИ (длина почки < 8 см) или у пациентов с тяжелыми или потенциально жизнеугрожающими инфекциями (НГ)</p>
Иммуносупрессивная терапия больных МН с НС
<p>7.4.5. Инициальная иммуносупрессивная терапия</p> <p>7.4.5.1. Для инициальной терапии МН рекомендуется 6-месячный курс с чередованием циклов кортикостероидов внутрь и в/в и алкилирующих препаратов (циклофосфамид (ЦФА) или хлорамбуцил). (1В)</p> <p>При лечении МН алкилирующими цитостатиками в сочетании с</p>

кортикостероидами у 60% больных удается достичь полной ремиссии, что в 1,5–2 раза превышает таковую при лечении ингибиторами кальцинейрина с кортикостероидами.

7.4.5.2. Так как ЦФА эквивалентен по эффективности хлорамбуцилу, но имеет меньше побочных реакций, то для инициальной терапии предпочтительнее ЦФА. (2B)

7.4.5.3. Дозу ЦФА и хлорамбуцила модифицируют в соответствии с возрастом больного и рСКФ. (HG)

Схема Понтичелли:

Месяц 1: в/в метил-преднизолон (МП) (1 г) ежедневно трижды затем внутрь МП (0,5 мг/кг/сут) в течение 27 дней

Месяц 2: ЦФА внутрь (2,0 мг/кг/сут) или хлорамбуцил внутрь (0,15-0,2 мг/кг/сут) 30 дней *

Месяц 3: Повторить месяц 1

Месяц 4: Повторить месяц 2

Месяц 5: Повторить месяц 1

Месяц 6: Повторить месяц 2

* Контролировать креатинин сыворотки, альбумин, лейкоциты периферической крови и экскрецию белка с мочой каждые 2 недели в течение первых 2 месяцев, затем ежемесячно до 6 месяцев. Если количество лейкоцитов в периферической крови снижается $< 3,5 \times 10^9/\text{л}$, отменить ЦФА или хлорамбуцил до восстановления лейкоцитов $> 4,0 \times 10^9/\text{л}$

7.4.5.4. Безуспешность лечения констатируют только при отсутствии достижения ремиссии минимум после 6 месяцев указанной терапии, если не пришлось его прекратить по причине резкого снижения функции почек или развития жизнеугрожающих осложнений НС. (1C).

7.4.5.5. При быстром снижении функции почек (удвоение креатинина сыворотки в течение 1-2 месяцев наблюдения) при отсутствии массивной ПУ (>15 г/сут) показана повторная биопсия почки для уточнения причины нарастания (HG).

7.4.5.6. Альтернативой преднизолону и алкилирующим агентам для инициальной терапии МН являются ингибиторы кальцинейрина (циклоспорин, такролимус).

Циклоспорин (Цс), помимо иммуносупрессорного действия на уровне Т- и В-клеток, оказывает непосредственное воздействие на подоциты. Он блокирует кальцинейрин-опосредованное дефосфорилирование синаптоподина (защищает его от протеолиза), стабилизируя таким образом актиновый цитоскелет подоцита.

7.4.5.6.а. Циклоспорин или такролимус рекомендуется использовать для инициальной терапии МН минимум 6 месяцев у больных с НС, отвечающим критериям проведения инициальной терапии (см. выше), которые имеют противопоказания к применению преднизолона/алкилирующих препаратов (тяжелый диабет, психические расстройства, остеопороз, нарушение репродуктивной функции) или отказываются от их циклического приема. (1C)

Циклоспорин: 3,5-5,0 мг/кг/сут внутрь в два приема в равных дозах с интервалом в 12 часов, в комбинации с преднизолоном 0,15 мг/кг/сут в течение 6 месяцев.

Такролимус: 0,05-0,075 мг/кг/сут в два приема в равных дозах с интервалом в 12 часов без преднизолона в течение 6 -12 месяцев.

7.4.5.6.b. Терапию данными препаратами начинать с наименьшей рекомендованной дозы и повышать ее постепенно во избежание острой нефротоксичности. Необходимо регулярно мониторировать концентрацию препаратов в крови в период инициальной терапии, а также при выявлении необъяснимого повышения креатинина крови (>20%) в любом периоде лечения. (НГ)

- *Острая нефротоксичность* развивается в первые 3 месяца лечения, тесно связана с увеличением дозы Цс. Проявляется развитием артериальной гипертензии снижением СКФ и увеличением уровня креатинина сыворотки крови, в основе которых лежат вызванные Цс системная вазоконстрикция и сужение приносящей артериолы в клубочках. Поэтому необходим мониторинг артериального давления, уровня креатинина и концентрации Цс в крови. С целью профилактики гипертензивного побочного действия Цс и его констриктивного воздействия на афферентную артериолу клубочков могут быть использованы антагонисты кальция.
- В первый месяц лечения уровень Цс в крови контролируют 1 раз в неделю, подбирая дозу до оптимального значения по нулевой точке C_0 в пределах 125-200 нг/мл ($C_2 < 500$ нг/мл).
- Контроль за уровнем препарата в крови (C_0) во 2 месяц лечения осуществляют 1 раз в 2 недели, с 3 по 6 месяц - 1 раз в месяц, далее - 1 раз в 2 месяца.
- При увеличении концентрации креатинина более чем на 30% от исходного уровня (даже в рамках нормальных его значений) требуется снижение его дозы – обычно на 1 мг/кг/сут. Если доза Цс снижена на 1 мг/кг/сут, а уровень креатинина продолжает превышать 30% от базального уровня, Цс временно отменяют. Когда креатинин снизится до уровня, не превышающего 15% от исходного, можно возобновить прием Цс в более низких дозах.
- Особой формой острой циклоспориновой нефротоксичности (особенно в детской практике) является *тромботическая микроангиопатия*, обусловленная повреждением эндотелия сосудов микроциркуляторного русла (ишемия, активация РААС, прямое нефротоксическое действие Цс), агрегацией тромбоцитов и активацией протромбогенных плазменных факторов. Развитие тромботической микроангиопатии требует отмены Цс. Сочетанное применение Цс с кортикостероидами снижает риск развития этого осложнения, но не предупреждает его.
- *Хроническая нефротоксичность* может отмечаться даже в случаях строгого соблюдения дозировки Цс, как правило, при длительном его применении. В развитии этого осложнения, помимо сосудистых причин (см. выше), важную роль играет активация профиброгенных и провоспалительных цитокинов. Морфологическими эквивалентами хронической Цс-нефротоксичности являются тубулоинтерстициальный фиброз, атрофия и микрокальцификация канальцев, гиалиноз срединной оболочки артериол, гипертрофия юкстагломерулярного аппарата клубочков. В тяжелых случаях развивается фокально-сегментарный или глобальный гломерулосклероз. В диагностике хронической Цс-нефротоксичности большое значение имеет нефробиопсия, которую лучше всего выполнять на регулярной основе (1 раз в год или реже по показаниям). Регулярный прием блокаторов РАСС, статинов способен предотвратить выраженные изменения в почечной паренхиме, обусловленные хронической Цс-нефротоксичностью.

7.4.5.6.c. У пациентов, которые не достигли полной или частичной ремиссии в течение 6 месяцев, предлагается отменять ингибиторы кальцинейрин (2С)

7.4.5.6.d. Предлагается снижать дозу ингибиторов кальцинейрина с интервалами 4-8 недель до 50% от начальной дозы, если ремиссия сохраняется и нет признаков токсичности, и продолжать такое лечение как минимум 12 месяцев. (2C)

7.4.5.7. Для инициальной терапии при идиопатической МН не рекомендуется монотерапия кортикостероидами (1B)

7.4.5.8. Для инициальной терапии МН предлагается не применять:

7.4.5.8.a. препараты микофеноловой кислоты (2C)

7.4.5.8.в. ритуксимаб (2D)

7.4.5.9. При лечении идиопатической МН у детей предлагается:

7.4.5.9.a. Использовать рекомендации по лечению для взрослых (2C)

7.4.5.9.в. Не назначать более одного курса циклической терапии кортикостероидами и алкилирующими агентами (2D)

7.4.5.9.с. С учетом большей вероятности спонтанных ремиссий и риска необратимой гонадотоксичности при применении алкилирующих агентов лечение МН у детей предпочтительно начинать с ингибиторов кальцинейрина под контролем концентрации в крови. Целевой уровень C_0 для Цс 70-100 нг/мл, для такролимуса – 5-10 нг/мл. Общую продолжительность терапии желателно ограничить 1-2 годами с последующей попыткой снижения дозы. (НГ)

7.4.6. Терапия резистентных форм

7.4.6.1. Для лечения идиопатической МН, резистентной к терапии преднизолоном и алкилирующими препаратами, предлагается применять ингибиторы кальцинейрина (2C)

7.4.6.2. Лечение пациентов с МН, резистентной к ингибиторам кальцинейрина, предлагается проводить с использованием преднизолона/алкилирующих препаратов (2C)

7.4.6.3. Для лечения МН, резистентной к терапии преднизолоном и алкилирующими препаратами, а также к ингибиторам кальцинейрина, возможно применение ритуксимаба, однако доказательная база нуждается в усилении. (НГ)

7.4.7. Терапия рецидивов НС

7.4.7.1. Лечение рецидивов НС у больных с МН предлагается проводить повторными курсами тех же препаратов, которые ранее вызывали ремиссию (2D)

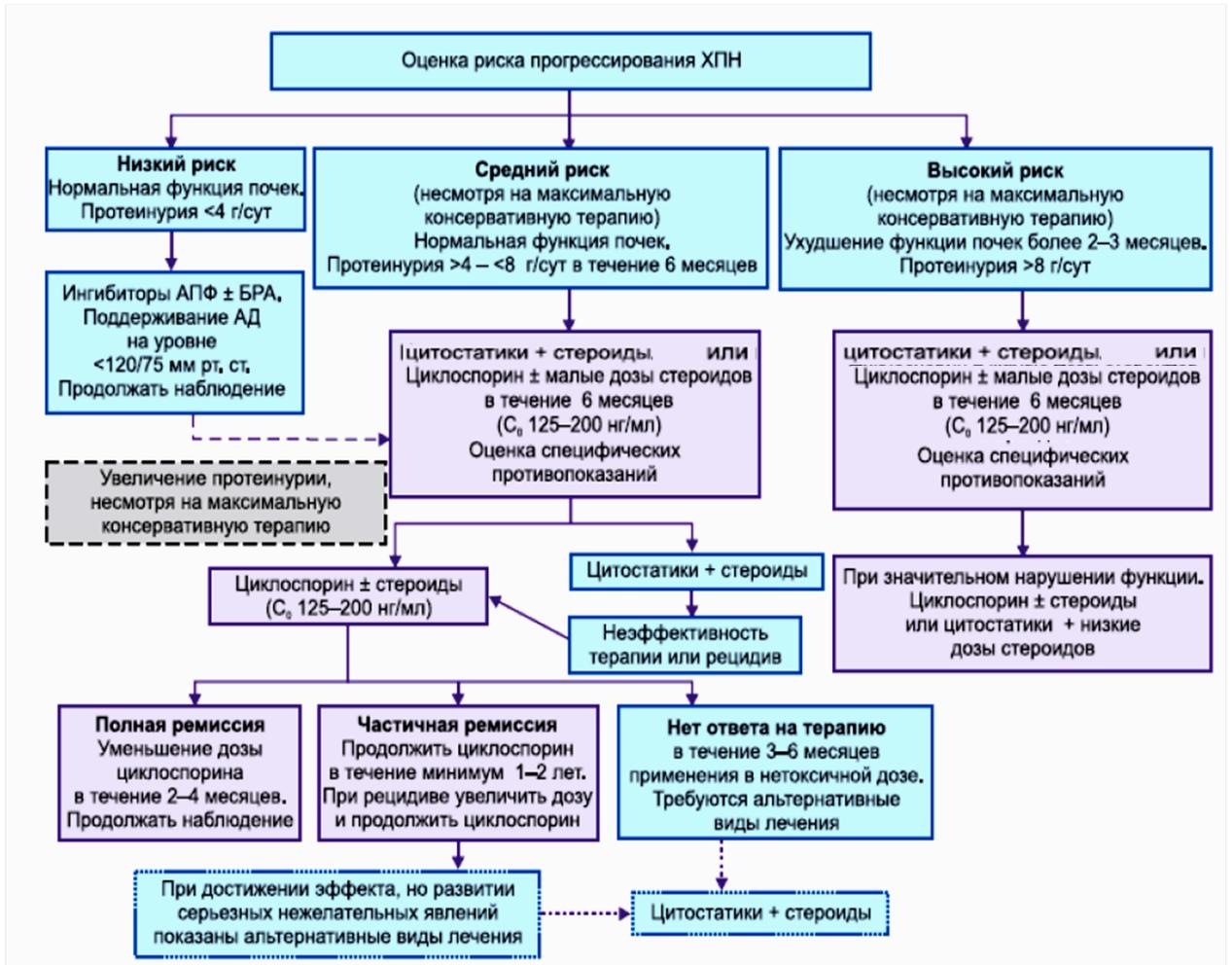
7.4.7.2. В тех случаях, когда в качестве инициальной терапии использовались циклические 6-месячные курсы кортикостероидов/алкилирующих препаратов, предлагается повторять эту схему для лечения рецидивов не более одного раза (2B)

7.4.8. При противопоказаниях к активной иммуносупрессивной терапии или при ее неэффективности целесообразно проводить лечение и-АПФ или БРА, гиполипидемическими препаратами (НГ)

7.4.9. Больным МН с НС при снижении сывороточного альбумина $< 2,5$ г/дл и при наличии дополнительных факторов риска тромбозов (иммобилизация, обезвоживание, интеркуррентные инфекции, хирургические вмешательства и др.)

предлагается профилактическая антикоагулянтная терапия с использованием варфарина (2С)

Рис.1. Алгоритм лечения мембранозной нефропатии



8. ПРОГНОЗ

- В целом прогноз благоприятный. У нелеченных больных идиопатической МН с НС прогрессирование с развитием терминальной ПН через 5 лет наблюдается у 14% пациентов, через 10 лет - у 30% , через 15 лет - у 40% . У детей развитие ПН отмечено в 17-25% случаев.
- Факторами неблагоприятного прогноза являются ПУ> более 8 г/сут, снижение почечной функции на момент постановки диагноза, мужской пол, возраст старше 50 лет, выраженность тубулоинтерстициального фиброза, отсутствие ответа на лечение (см. выше стратификацию риска).

Литература:

1. Аткинс Р. К. Гломерулонефриты. Нефрология и диализ. 2000; 2 (4)
2. Захарова ЕВ,. Роль циклоспорина в лечении идиопатического гломерулонефрита и волчаночного нефрита. Нефрология и диализ 2010; 12(2): 126-141
3. Козловская Л.В. Хронический гломерулонефрит: аргументы в пользу циклоспорина. Клиническая нефрология 2010; 3: 56-61
4. Мухин Н.А., Козловская Л.В. Мембранозная нефропатия: как дифференцировать первичный и вторичный варианты. Клиническая нефрология 2009; 2: 75-78
5. Смирнов А.В. Лечение гломерулопатий циклоспорином: правильный подход с неверным обоснованием. Нефрология 2010; 14 (4): 9-22
6. Смирнов А.В. Практические вопросы применения циклоспорина в лечении гломерулопатий Нефрология 2010; 14 (4): 96-102
7. Beck L.H., Bonegio R.G., Lambeau G. et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. N Eng J Med 2009; 361:11-21
8. Beck L.H., Fervenza F.C. Beck D.M. et al. Rituximab-induced depletion of anti-PLA₂R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy. J Am Soc Nephrol 2011; 22: 1543-1550
9. Bomback A.S. , Derebail V.K. , McGregor J.G. Rituximab therapy for membranous nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4: 734-744
10. Branten A.J. Mycophenolate mofetil in idiopathic membranous nephropathy. Clinical trial with comparison to a historical control group treated with cyclophosphamide. Am. J. Kidney Dis. 2007; 50: 248-256
11. Cattran DC. Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephritic syndrome: workshop recommendations. Kidney Int 2007; 72(12): 1429-1447
12. Cattran D.C. North America nephrotic syndrome study G: Cyclosporin in patients with steroid resistant membranous nephropathy: a randomize trial. J Am Soc Nephrol 2001; 59: 1484-1490
13. Cattran D.C. Management of Idiopathic membranous nephropathy. What and When for treatment. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 1188-1194
14. Debeick H., Lefeu F., Kemper M.J. et al. Early childhood membranous nephropathy induced by antibodies to cationic bovine serum albumin. N Eng J Med 2011; 364: 2101-2110
15. Glasscock R.J. The pathogenesis of idiopathic membranous nephropathy: a 50-year odyssey .Am. J. Kidney Dis. 2010; 38: 157–167.
16. Glasscock R.J. Diagnosis and natural course of membranous nephropathy. Sem Nephrol. 2003; 23: 324-332.
17. Kidney Diseases: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for glomerulonephritis. Kidney Int. Suppl 2012; 2(2):139-274
18. Ponticelli C. Membranous nephropathy. J Nephrol 2007; 20(3): 268-287
19. Ronco P., Debeic H. Advances in membranous nephropathy: success stories of a long journey . Clin. and Experiment. Pharmacol. and Physiol. 2011; 38: 410–416