

Общероссийская общественная организация
Научное общество нефрологов России (НОНР)

Утверждено на заседании
Президиума Правления НОНР
13 марта 2014 г.

**Клинические рекомендации
по диагностике и лечению
фокально-сегментарного
гломерулосклероза.**

Рабочая группа:

Проф. Бобкова И.Н.
Проф. Козловская Л.В.
Проф. Цыгин А.Н.
Проф. Шилов Е.М.

2014 г.

Сокращения:

АГ - артериальная гипертония
БМИ - болезнь минимальных изменений
БРА - блокаторы рецепторов ангиотензина
ГН - гломерулонефрит
ГБМ - гломерулярная базальная мембрана
иАПФ - ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
КС - кортикостероиды
КНИ - ингибиторы кальциейрина
НС - нефротический синдром
ПЗ - преднизолон
ПН - почечная недостаточность
ПУ - протеинурия
РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система
рСКФ - расчетная скорость клубочковой фильтрации
ТПН - терминальная почечная недостаточность
ФСГС - фокальный сегментарный гломерулярный склероз
ХБП - хроническая болезнь почек
Цс - циклоспорин

Оглавление:

1. Методика оценки рекомендаций	стр.4
2. Определение, эпидемиологи	стр.6
3. Этиология, классификация	стр.6
4. Механизма развития	стр.7
5. Клиническая картина	стр.8
6. Принципы диагностики	стр.8
7. Дифференциальная диагностика	стр.11
8. Лечение	стр.11
9. Прогноз	стр.18
10. Литература	стр.19

1. МЕТОДОЛОГИЯ

1.1. 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 отвергла 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

1.2. Методы, используемые для формулировки рекомендаций: Консенсус экспертов

2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

(Таблица 3).

<i>Определение</i>
<p>Фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) — форма гломерулопатии, для которой характерно склерозирование отдельных сегментов (сегментарные изменения) в части клубочков (фокальные изменения); остальные клубочки в начале болезни интактны.</p> <p>Этот морфологический тип изменений трудно отличим от болезни минимальных изменений (БМИ). Полагают, что это разной тяжести варианты или разные стадии одного и того же заболевания, объединяемые термином «идиопатический нефротический синдром».</p>
<i>Эпидемиология</i>
<ul style="list-style-type: none">• Наблюдается у 15% взрослых больных хроническим гломерулонефритом (ХГН)• ФСГС - самая частая причина нефротического синдрома (НС) у взрослых (20-25%) и стероидрезистентного НС у детей (более 50%).• В структуре идиопатического НС ФСГС занимает до 35% у взрослых, до 20% у детей• Как прогрессирующая форма поражения почек, ФСГС является наиболее частой причиной терминальной почечной недостаточности (ТПН), требующей заместительной почечной терапии• Среди взрослых больных ФСГС преобладают мужчины (60%).• ФСГС рецидивирует в трансплантированной почке у 30–50% больных.

3. ЭТИОЛОГИЯ, КЛАССИФИКАЦИЯ.

Различают первичную (идиопатическую) и вторичную формы ФСГС (табл.4).

Таблица 4.

<i>Классификация</i>
<ul style="list-style-type: none">• Первичный (идиопатический) ФСГС – причины неизвестны
<ul style="list-style-type: none">• Вторичный ФСГС<ol style="list-style-type: none">1. Генетически обусловленный<ul style="list-style-type: none">- Мутации <i>ACTN4, NPHS1, NPHS2, CD2AP, TRPC6, WT-1</i> и др.- Связанный с другими наследственными заболеваниями (с-м Альпорта, Дауна, митохондриальные цитопатии, болезнь Шарко-Мари-Туф)2. Ассоциированный с вирусами (HIV, парвовирус B19, цитомегаловирусы, вирус Эпштейн-Барр, вирус Коксаки и др.)3. Индукцированные лекарствами

(героин, интерферон-α, адриамицин, доксорубицин, литий, анаболические стероиды, памидронат и др.)

4. Адаптивные структурно-функциональные изменения, вызванные гипертрофией клубочков или гиперфилтрацией

4.1. при уменьшении массы почечной ткани

(олигомеганефрония, односторонняя агенезия, дисплазия почечной ткани, кортикальный некроз, рефлюкс-нефропатия, нефрэктомия, хроническая трансплантационная нефропатия, низкий вес при рождении, поздняя стадия любого заболевания почек со снижением массы действующих нефронов и др.)

4.2. при изначально нормальном числе нефронов

(артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, врожденные «синие» пороки сердца, серповидно-клеточная анемия)

5. Злокачественные новообразования (лимфома и др.)

6. Неспецифические ФСГС-подобные изменения, вызванные сморщиванием почек при гломерулярных заболеваниях

(очаговый пролиферативный ГН, пурпура Шенляйн-Геноха, мембранозная нефропатия, волчаночный нефрит, тромботические микроангиопатии).

4. МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ

При ФСГС выявляется поражение подоцитов различной этиологии, в связи с чем это заболевание относят к группе «подоцитопатий».

Таблица 5

<i>Механизм развития</i>
<p>Основную роль в развитии ФСГС отводят повреждению подоцитов вследствие молекулярного генетического дефекта, воздействия циркулирующих факторов проницаемости или внешних повреждающих агентов</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Структурные нарушения подоцитов, дезорганизация их актинового цитоскелета, сглаживание ножек, слияние фильтрационных щелей приводят к развитию протеинурии (ПУ). При длительном и/или выраженном воздействии повреждающего фактора активируются механизмы апоптоза, подоциты погибают, теряют связь с гломерулярной базальной мембраной (ГБМ), слущиваются в мочевое пространство, оголяя в этих местах участки ГБМ. Имея высокие адгезивные свойства, оголенная ГБМ формирует синехии с капсулой Боумена. В местах «сращения» с ГБМ и в мезангиуме образуются очаги фиброза. В зонах фокально-сегментарного склероза фильтрация меняет свое направление в сторону интерстиция, окружающего клубочек. В итоге образуется глобальный гломерулосклероз и интерстициальный фиброз. Кроме того, подоциты в ходе повреждения подвергаются трансдифференциации, приобретают свойства фибробластов и участвуют в синтезе экстрацеллюлярного матрикса, ускоряя формирование очагов фиброза.▪ В качестве факторов проницаемости рассматривают кардиотропиноподобный

цитокин 1 (из семейства интерлейкина-6), растворимый рецептор к урокиназе, гемопексин и др. При ФСГС и БМИ активность циркулирующих факторов проницаемости зависит от баланса между продукцией этих факторов (в результате Т-клеточной дисрегуляции) и потерей с мочой их ингибиторов (предположительно липопротеидов высокой плотности). Мишенью факторов проницаемости могут являться белки щелевидной диафрагмы подоцитов (подоцин, нефрин, CD2AP и др.), участвующие в поддержании структуры и селективности гломерулярного фильтра.

- При вирус-индуцированном ФСГС допускают прямое повреждающее действие вируса на подоциты или через освобождение воспалительных цитокинов, взаимодействующих с подоцитарными рецепторами.
- В повреждении подоцитов при вторичном ФСГС, связанном с уменьшением массы почек, рефлюкс-нефропатией, ожирением, важную роль играют гемодинамические механизмы — адаптивная внутриклубочковая гипертензия и гиперфльтрация с увеличением объема клубочков, ведущие к повышению механической нагрузки на подоциты. Гиперпродукция ангиотензина II и усиление синтеза TGF- β вызывают активацию апоптоза, реорганизацию цитоскелета и дедифференциацию подоцитов.

5. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

(Таблица 6).

Клиническая картина

- НС развивается более чем у 70% больных, персистирующую ПУ без НС имеют <30% пациентов
- У большинства больных НС и ПУ сочетаются с микрогематурией, макрогематурия редка
- Более чем у 50% больных наблюдается артериальная гипертензия (АГ)
- У 25–50% больных уже в дебюте заболевания отмечается ПН
- При генетических вариантах ФСГС в начале проявлений болезни протеинурия часто носит субнефротический характер.
- Развитие вторичной стероидрезистентности у детей в большинстве случаев может быть связано с трансформацией минимальных изменений в ФСГС
- При ряде вторичных форм ФСГС отмечают клинические и лабораторные признаки заболевания, вызвавшего поражение почек

5. ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ

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

Биопсию почки проводят с дифференциально-диагностической целью и для оценки морфологических критериев прогноза.

У детей до 12 лет биопсия проводится, как правило, только при подтверждении стероидрезистентности.

Морфологические критерии ФСГС

Общие признаки:

На светооптическом уровне - в начале заболевания изменения квалифицируются как минимальные, в последующем выявляются зоны склероза и гиалиноза в некоторых сегментах отдельных клубочков (не >60% клубочков в препарате), умеренная клеточная пролиферация, адгезия петель клубочков к капсуле с образованием синехий. Фокальные изменения начинаются либо превалируют на кортико-медуллярном уровне, затем вовлекаются клубочки поверхностных отделов коркового вещества. Выявляется разной степени интерстициальный фиброз.

При иммунофлуоресцентном исследовании - в склерозированных сегментах свечение IgM и C3, при вторичных формах ФСГС возможно выявление и других иммуноглобулинов; в неизмененных клубочках – свечение отсутствует.

При электронной микроскопии - гипертрофия и вакуолизация подоцитов, слияние ножковых отростков, пенистого вида материал в просвете капилляров, пенистые клетки в мезангии, виллезная трансформация подоцитов, отслойка подоцитов, оголение участков БМК, синехии с капсулой, жировая и белковая дистрофия эпителия канальцев

Морфологические варианты ФСГС:

В зависимости от локализации зон повреждения в клубочках выделяют гистологические варианты болезни, различающиеся по клиническим проявлениям, частоте и скорости прогрессирования в ХПН:

1. Верхушечный вариант (tip-lesion)

Составляет 17 % всех форм ФСГС.

Чаще встречается у представителей белой расы, реже у афроамериканцев (15%).

Характеризуется пролапсом склерозированной дольки в начальный отдел проксимального канальца. Повреждение тубулоинтерстициальной зоны и сосудов, по сравнению с другими вариантами ФСГС, менее выражено.

Клинические проявления: у 80% - выраженная ПУ с тяжелым НС, реже, чем при других вариантах ФСГС, развивается АГ и ПН, лучший ответ на стероидную терапию, полные ремиссии НС развиваются у 50% больных.

Прогноз вполне благоприятный - 5-летняя почечная выживаемость -76%.

2. Перихилярный вариант

Составляет 26 % всех форм ФСГС.

Чаще встречается у представителей белой расы.

Характеризуется расположением склероза и гиалиноза в области ворот клубочка, часто выявляется гломеруломегалия. Рассматривается как вторичная форма ФСГС и развивается при заболеваниях, сопровождающихся уменьшением массы действующих нефронов, внутриклубочковой гипертензией, при ожирении.

Клинические проявления: НС встречается реже – в 55% случаев, у 80% больных выявляется АГ. Редко достигаются полные (10%) и частичные (10%) ремиссии, тем не менее, прогноз вполне благоприятный: почечная выживаемость составляет к 3 годам 75%.

3. Коллапсирующий вариант (коллапсирующая гломерулопатия)

Составляет 11 % всех форм ФСГС.

Встречается преимущественно (91%) у представителей черной расы.

Характеризуется пролиферацией подоцитов с образованием клеточных полулуний, коллапсом капиллярных петель всего клубочка, с образованием свободного подкапсульного пространства, быстрым развитием склероза. Характерны выраженные тубулоинтерстициальные изменения.

Развивается вследствие дедифференцировки подоцитов с потерей ими маркеров зрелых подоцитов, экспрессии маркеров пролиферации и эпителиальных макрофагов.

Подобные изменения наблюдаются при ВИЧ-ассоциированной нефропатии, гломерулопатии, вызванной памидронатом, нефропатии у героинового наркоманов.

Клинические проявления: высокая ПУ, тяжелый НС, ПН уже в начале болезни и быстро (в среднем через 15 месяцев) прогрессирует до ТХПН. Ответ на кортикостероиды наблюдается у 25% больных.

Прогноз неблагоприятный: по сравнению с другими вариантами ФСГС, почечная выживаемость наихудшая – 33% к 3 годам.

4. Клеточный вариант

Является самым редким (3%) и наименее изученным вариантом ФСГС.

Имеет много общего с коллапсирующей нефропатией.

Характеризуется расширением мезангия, пролиферацией подоцитов, а также пролиферацией эндотелия со стазом лейкоцитов в просвете капилляра, коллапсом капиллярных петель. Может быть поврежден любой сегмент (перихиллярный или периферический). Наблюдается накопление лейкоцитов и пенистых клеток.

Редкость клеточного варианта, возможно, связана с отсутствием варианта как такового, потому что вышеуказанные изменения могут встречаться при других вариантах ФСГС, например, при верхушечном варианте.

По ответу на лечение, скорости развития ТХПН занимает промежуточное положение между tip-lesion и коллапсирующей нефропатией.

5. Неспецифический вариант (иногда называемый классический)

Морфологические изменения клубочка трудно отнести к какому-либо другому варианту, поэтому он встречается чаще всего (42%).

Тубулоинтерстициальные повреждения, как правило, не выражены.

Клинические проявления занимают промежуточную позицию между другими вариантами ФСГС: НС развивается у 67% больных, АГ – у 80% , полные ремиссии достигаются у 13% больных.

Прогноз вполне благоприятный: 3-летняя почечная выживаемость – 65%.

- Сегментарные склеротические изменения в клубочках также могут выявляться при пролиферативных формах ГН и других гломерулопатиях.

5.2. Клиническая диагностика идиопатического ФСГС должна базироваться на исключении вторичных причин заболевания. (НГ)

ФСГС представляет собой целую группу патологических состояний, объединенных не конкретным этиологическим фактором, а характером гистологических изменений. Сегментарные склеротические изменения в клубочках могут быть вызваны различными факторами и встречаться при различных состояниях, в том числе, при

уже имеющейся патологии почек (полулунном ГН, IgA-нефропатии, синдроме Альпорта, болезни Фабри и др.), что отражает конечную точку в гистопатологической эволюции совершенно различных биологических процессов. Поэтому очень важно исключить вторичность ФСГС.

5.3. Не использовать генетическое обследование в рутинной практике (НГ)

Нет убедительной доказательной базы для целесообразности проведения генетического тестирования взрослых с ФСГС, даже в случаях стероидрезистентности. При отсутствии семейного анамнеза ФСГС мутации в генах нефрина (*NPHS1*), подоцина (*NPHS2*), *ACTN4*, *CD2AP* и *TRPC-6* обнаружены только у 0-3% взрослых больных с ФСГС. Очевидно, что у детей она значительно выше. Вариабельность этих мутаций в отношении их клинического фенотипа и противопоказаний к иммуносупрессивной терапии остается пока невыясненной.

У детей молекулярно-генетическое исследование показано при раннем дебюте НС и наличии сибсов с аналогичными проявлениями.

6. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальную диагностику идиопатического ФСГС проводят с другими формами ГН и вторичным ФСГС, для чего необходима комплексная оценка клинико-лабораторных данных, морфологическое исследование ткани почки. (НГ)

7. ЛЕЧЕНИЕ

7.1. Редкость спонтанных ремиссий при идиопатическом ФСГС обосновывает необходимость достижения медикаментозной ремиссии. (НС)

- Спонтанные ремиссии ПУ при идиопатическом ФСГС возникают лишь у 5-6 % больных.
- Спонтанные ремиссии возможны у пациентов:
 - с «tip-lesion» ФСГС
 - с сохранной функцией почек на момент установления диагноза
 - с невысокой ПУ
- У больных ФСГС с НС шанс развития спонтанных ремиссий достоверно ниже, чем у больных без НС.
- В большинстве случаев спонтанные ремиссии крайне нестабильны

7.2. Лечение больных идиопатическим ФСГС без НС (табл.8, рис.1).

Таблица 8.

<i>Лечение больных без НС</i>	
7.2.1.	Больным ФСГС без НС с ПУ > 0,5 г в сутки, показано назначение ингибиторов АПФ (иАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) как с антипротеинурической целью, так и для замедления развития фиброза в почках. (НГ)
7.2.2.	Пациенты должны находиться под регулярным наблюдением нефролога для контроля уровня ПУ, АГ, креатинина с целью своевременного выявления показаний для иммуносупрессивной терапии. (НГ)
7.2.3.	Пациентам с АГ показано своевременное лечение антигипертензивными препаратами. С позиций нефро- и кардиопротекции предпочтительны иАПФ или БРА. (НГ)

7.2.4. У пациентов с ФСГС и дислипидемией проводится коррекция нарушений липидного обмена согласно соответствующим рекомендациям для больных ХБП (НГ)

7.3. Лечение больных первичным ФСГС с НС.

(табл.9 , рис.1, рис.2).

Таблица 9.

<i>Лечение препаратами, блокирующими РААС</i>		
7.3.1. Больным ФСГС с НС показано назначение препаратов, блокирующих РААС — иАПФ, БРА. (НГ) и-АПФ или БРА назначают всем больным с НС при отсутствии противопоказаний к их применению.		
<i>Иммunosupрессивная терапия</i>		
7.3.2. <u>Инициальная терапия идиопатического ФСГС у взрослых:</u> (рис.1)		
7.3.2.1. Рекомендуется применение КС и иммунодепрессантов при ФСГС с клиническими признаками НС. (1С) Иммunosupрессивную терапию следует начинать, когда в результате максимальной консервативной терапии не удается снизить ПУ < 3г/сут. Цель терапии – достижение полной или частичной ремиссии ПУ, сохранение СКФ (табл.10)		
7.3.2.2. Преднизолон (ПЗ) предлагается назначать взрослым больным ежедневно в один прием в дозе 1 мг/кг (максимально 80 мг/сут) или в альтернирующем режиме один прием через день в дозе 2 мг/кг (максимально 120 мг/сут). (2С)		
7.3.2.3. В качестве инициальной терапии предлагается назначать высокие дозы КС как минимум в течение 4 недель; продолжать КС в высоких дозах при удовлетворительной их переносимости максимально до 16 недель или до достижения полной ремиссии, если она разовьется ранее 16 недель (2D)		
Протокол лечения ПЗ		
<ul style="list-style-type: none">• ПЗ принимать ежедневно 1 мг/кг/сут (максимально 80 мг/сут) или в альтернирующем режиме 2 мг/кг/сут (максимально 120 мг/сут) минимум 4 недели (1 месяц) максимум 16 недель (4 месяца). Возможен вариант лечения, когда в начале проводится «пульс» ПЗ (три введения по 15 мг/кг, но не более 1000 мг на введение), а далее описанная выше схема лечения ПЗ 1 мг/кг/сут или 2 мг/кг/сут в альтернирующем режиме.• После этого дозу ПЗ постепенно (по 2,5 мг в неделю) уменьшают до 0,6 мг/кг/сут (примерно 6 месяцев) и сохраняют в течение 1 месяца. При достижении дозы ПЗ 20-30 мг/сут во избежание подавления функции надпочечников рекомендуется альтернирующий режим приема ПЗ. Перевод на альтернирующий режим возможен и ранее, особенно у пожилых пациентов.• В последующем снижать дозу ПЗ каждые 2 недели по 2,5 мг до поддерживающей – 10-15 мг/сут. В случаях полной и неполной ремиссии поддерживающая терапия продолжается около 24 месяцев, при необходимости		

- она может быть продлена до 5 лет
- При абсолютной неэффективности такой схемы в течение первого года лечения следует обсудить другие варианты терапии.

7.3.2.4. Дозу КС предлагается снижать постепенно в течение 6 месяцев после достижения полной ремиссии (2D)

7.3.2.5. У пациентов с относительными противопоказаниям или непереносимостью высоких доз КС предлагается в качестве препаратов первой линии использовать ингибиторы кальцинейрина (КНИ). (2D)

Терапия циклоспорином (Цс) обеспечивает ремиссию ФСГС у значительной части пациентов (в среднем 40-50% у взрослых и до 60-70% у детей). Большинство этих пациентов стероид-резистентны, у стероид-чувствительных больных ответ на терапию Цс лучше.

Протокол лечения ЦС

- Цс назначается при персистировании ПУ $>3\text{г/сут}$, несмотря на терапию ПЗ (до 16 недель), а также в случаях, когда взрослые пациенты не достигли хотя бы частичной ремиссии (см.табл.9) после 8 недель ежедневного приема ПЗ. Цс также назначают больным стероид-зависимым ФСГС (см. табл.9), а также при наличии противопоказаний или выраженных побочных эффектах КС-терапии (неконтролируемый диабет, психические заболевания, тяжелый остеопороз, язвенная болезнь желудка или 12-типерстной кишки, ожирение и т.д.).
- Терапию ЦС следует проводить с коррекцией на возраст и функцию почек. Цс следует применять с осторожностью у пациентов с СКФ $<60\text{ мл/мин/1,73м}^2$ и с тубулоинтерстициальными изменениями в ткани почки; не использовать при СКФ $<30\text{ мл/мин/1,73м}^2$ и при выраженных тубулоинтерстициальных изменениях в ткани почки. При решении вопроса о назначении Цс для оценки СКФ целесообразно проведение пробы Реберга, а не использование расчетных формул.
- Терапию ЦС следует начинать с низких доз (2мг/кг/сут в два приема с 12 часовым перерывом) с постепенным ее увеличением в среднем до $3,5\text{-}4\text{ мг/кг/сут}$ под тщательным фармакокинетическим контролем. Доза Цс не должна превышать 5 мг/кг/сут . Для достижения максимального эффекта требуется длительное лечение ($>6\text{-}12$ месяцев), при терапии Цс <6 месяцев наиболее часто развиваются рецидивы НС.
- 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 $125\text{-}175\text{ нг/мл}$ ($C_2 < 500\text{ нг/мл}$).
- 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.
- В дни контроля концентрации Цс в крови контролируют также следующие показатели: уровень креатинина, альбумина, билирубина, глюкозы, трансаминаз, электролитов в крови. Оценивают динамику ПУ.
- Дозу Цс в крови уменьшают при увеличении $C_0 > 250\text{ нг/мл}$ или при нарастании креатинина крови более чем на 30% от исходного уровня, либо увеличении сывороточного уровня трансаминаз и билирубина.
- После достижения полной ремиссии дозу Цс снижают постепенно по $0,5\text{ мг/кг/сут}$ до минимально эффективной дозы ($1,5\text{-}2\text{ мг/кг/сут}$) и проводят такую поддерживающую терапию в течение 1-2 лет.
- Если при применении Цс в течение 6 месяцев ответа на терапию не наблюдается (минимальным ответом следует считать снижение ПУ на 50% по сравнению с

исходным уровнем) или развиваются значимые нежелательные эффекты, должен рассматриваться вопрос о замене Цс другим препаратом.

- Пациенты, достигшие ремиссии, со стабильной функцией почек, получающие поддерживающую дозу Цс < 2 мг/кг/сут имеют низкий риск развития нефротоксичности. У пациентов, требующих более высоких доз Цс, после 24 месяцев лечения Цс необходимо проведение повторной пункционной биопсии почек для оценки признаков хронической циклоспориновой нефротоксичности.
- Применение Цс возможно как в виде монотерапии (при наличии противопоказаний к кортикостероидам), так и в сочетании с ПЗ. ПЗ назначается в дозе 0,15 мг/кг/сут в течение 4-6 месяцев, затем постепенно снижается до 5-7,5 мг/сут и сохраняется до конца лечения Цс.

7.3.3. Лечение рецидивов ФСГС:

7.3.3.1. Лечение рецидива НС (табл.10) у больных ФСГС предлагается проводить в соответствии с рекомендациями для рецидивирующей БМИ у взрослых - при редких рецидивах повторить курс терапии ПЗ или провести лечение КНИ. (2D)

7.3.4. Лечение стероид-резистентного ФСГС:

7.3.4.1. Для лечения стероидрезистентного ФСГС (табл.10) предлагается использовать Цс в дозе 3-5 мг/кг/сут в два приема как минимум в течение 4-6 месяцев. (2B)

7.3.4.2. При достижении частичной или полной ремиссии предлагается продолжить лечение Цс как минимум в течение 12 месяцев, с последующим постепенным снижением дозы. (2D)

7.3.4.3. У пациентов со стероидрезистентным ФСГС и непереносимостью Цс предлагается лечение микофенолатамофетилем (2C)

7.4. Лечение ФСГС у детей. (рис.2)

7.4.1. Выявление ФСГС у детей в большинстве случаев происходит после проведения нефробиопсии, назначенной в результате констатации стероидрезистентности. Детям раннего возраста, с субнефротической ПУ и при наличии сибсов с НС желательно проведение молекулярно-генетического исследования, положительный результат которого с большой долей вероятности предсказывает неэффективность иммуносупрессивной терапии. Следует исключить синдромальные состояния, на фоне которых может развиваться ФСГС (синдром Шимке, синдром Пирсона, синдром Шарко-Мари-Тут и др.) (2D)

7.4.2. При отсутствии данных за вторичный или генетический характер ФСГС показано лечение КНИ – Цс в дозе 3-6 мг/кг в два приема с 12 часовым интервалом под контролем концентрации в крови (C₀-70-100 нг/мл, C₂-500-1000 нг/мл), креатинина, калия и артериального давления.

7.4.3. Лечение Цс желательно сочетать с ПЗ в дозе 0,5-1 мг/кг через день. При побочных косметических эффектах возможна замена Цс на такролимус, однако опыт применения последнего недостаточен.

7.4.4. При отсутствии ремиссии на фоне лечения Цс в течение 3-6 месяцев возможно применение 3-6 пульсовых введений метилпреднизолона в дозе 20 мг/кг.

7.4.5. При достижении полной или частичной ремиссии НС на протяжении 6 месяцев применения Цс показано продление терапии еще не менее чем на 6 месяцев.

7.4.6. При рецидиве НС возможно повторное применение пульсов метилпреднизолона и или продолжить лечение Цс.

7.4.7. При рефрактерности к лечению Цс возможно достижение ремиссии применением микофенолатамофетила.

7.4.8. Применение алкилирующих агентов при ФСГС у детей не рекомендуется.

7.4.9. У детей с ФСГС и субнефротической протеинурией, а также при рефрактерности к

иммуносупрессивной терапии показано длительное применение иАПФ и/или БРА для снижения ПУ и замедления прогрессирования ХБП

Таблица 10.

Полная ремиссия	Снижение ПУ до уровня <0,2г/сут (или <20мг/моль (<0,2г/г креатинина) и альбумин сыворотки >35 г/л
Частичная ремиссия	Снижение ПУ до уровня <0,2-20 г/сут (или <20-200мг/моль , <0,2-20г/г креатинина) и стабильная СКФ (изменение креатинина <25%) или Снижение ПУ до уровня <0,2-3,5 г/сут и снижение >50% от исходного уровня, стабильная СКФ
Рецидив	Увеличение ПУ>3,5 г/сут или (>350мг/моль (>3,5г/г креатинина) и альбумин сыворотки >35 г/л после того, как была достигнута полная ремиссия
Стероид-резистентность	Персистирующая ПУ, несмотря на лечение ПЗ 1мг/кг/сут или 2мг мг/кг через день, проводимое > 4 месяцев
Стероид-чувствительность	2 рецидива во время курса стероидной терапии или в период 2 недель после завершения курса стероидной терапии

Рисунок 1. Алгоритм лечения идиопатического ФСГС у взрослых.

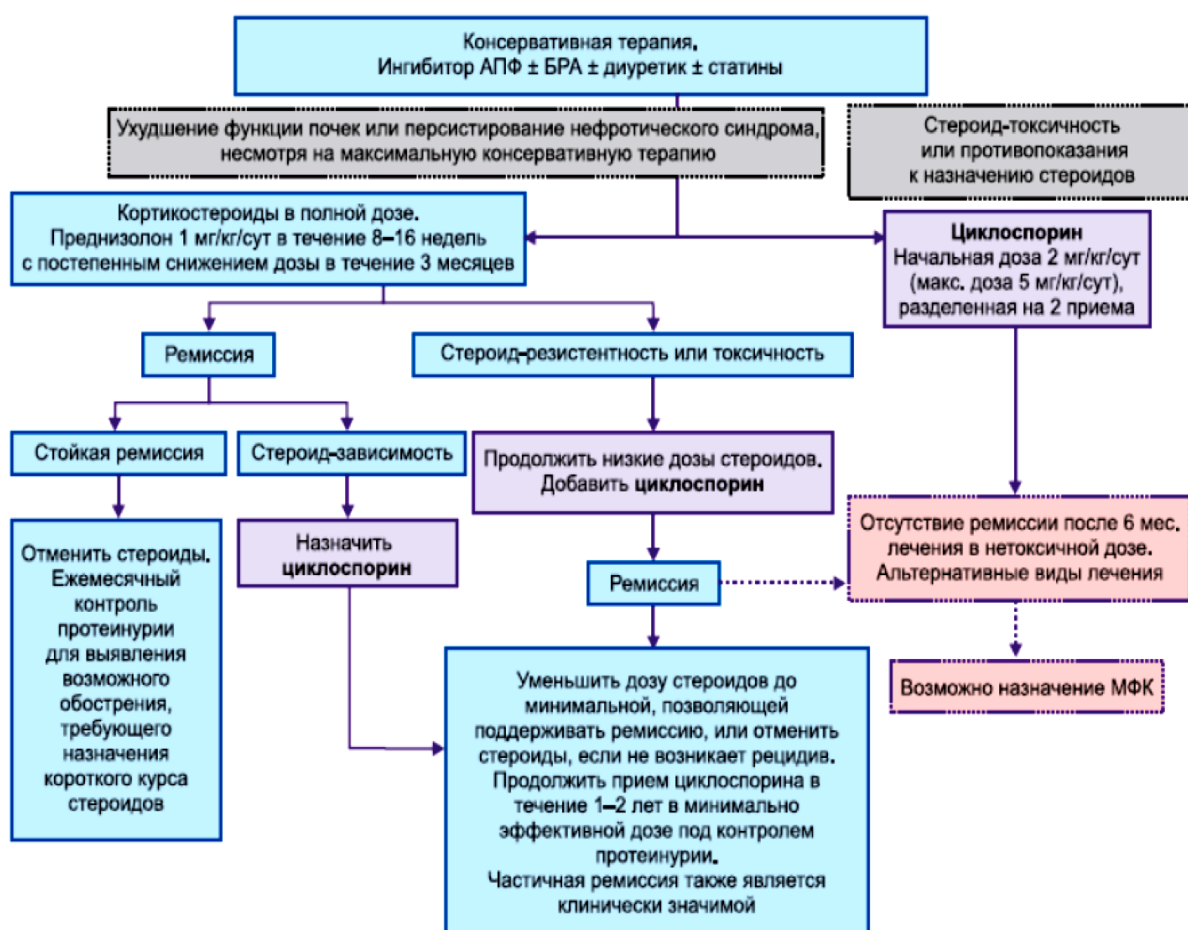
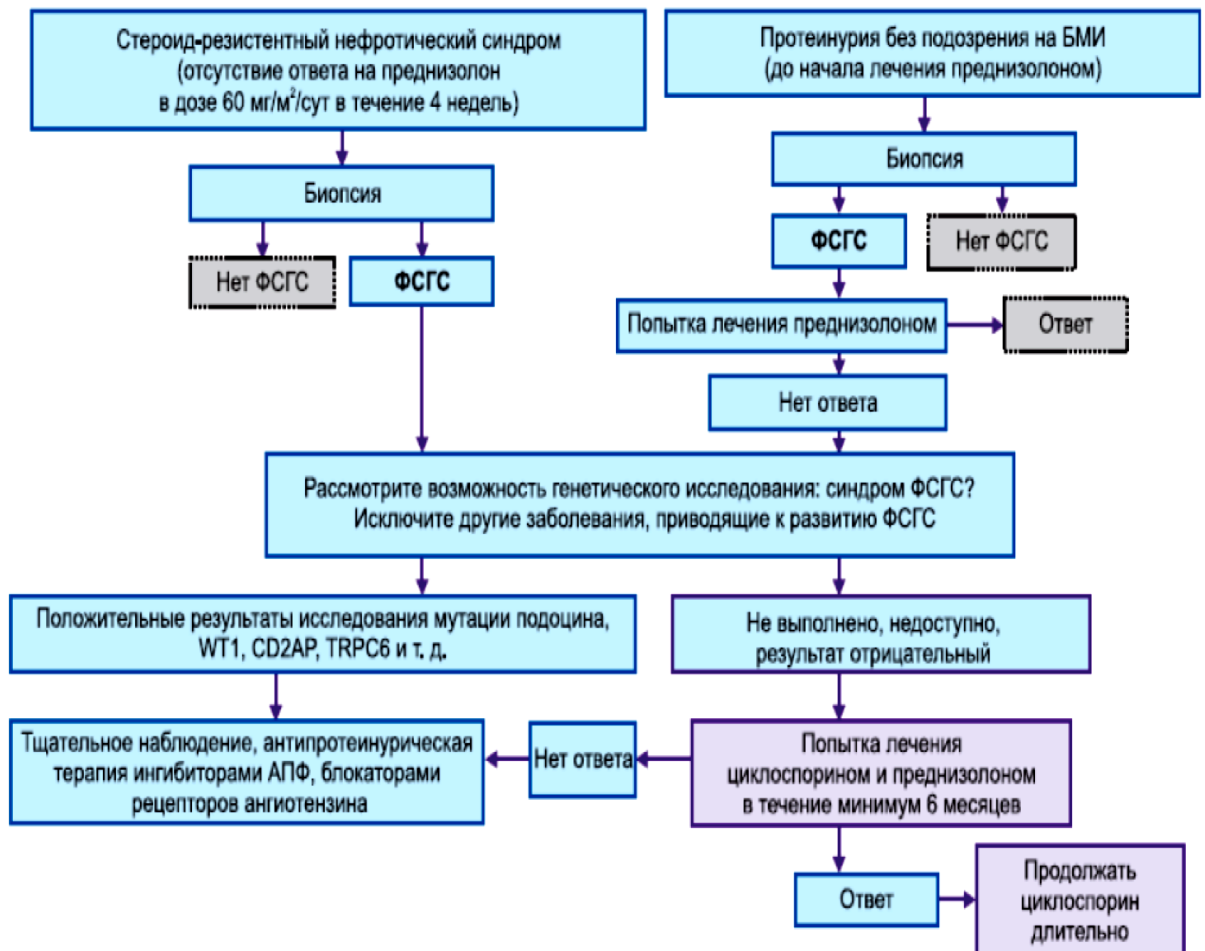


Рисунок 2. Алгоритм лечения идиопатического ФСГС у детей.



7. ПРОГНОЗ

- Прогноз при идиопатическом ФСГС, протекающем без НС и нарушения функции почек, благоприятный - риск развития ТПН низкий, почечная выживаемость в течение 6,5-9 лет более 95%. Больные ФСГС с персистирующей ПУ (даже без НС) имеют повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений. Снизить риск прогрессирования ХБП и ССЗ позволяют препараты, блокирующие РАСС.
- Прогноз ухудшают
 - наличие НС
(10-летняя выживаемость больных ФСГС с НС составляет- 50%, без НС - 90%)
 - снижение почечной функции на момент постановки диагноза
 - артериальная гипертония
 - отсутствие ответа на терапию
(5-летняя выживаемость у резистентных к терапии больных – 65%, 10-летняя- 30%)
- Среди морфологических признаков прогностически неблагоприятными являются:
 - тяжелые изменения интерстиция, атрофия канальцев, сосудистые изменения
 - коллапсирующий вариант ФСГС
(3-летняя почечная выживаемость при коллапсирующей нефропатии - 33%, тогда как при благоприятном варианте «tip-lesion» - 5-летняя выживаемость -76%)
- Значительно возрастает доля ФСГС в структуре ТПН (до 50%), что указывает в целом на прогрессирующий характер заболевания.

Литература:

1. Грене Г.-Й., Кисс Е. Нефротический синдром: гистопатологическая диагностика. Болезнь минимальных изменений, фокально-сегментарный гломерулосклероз, мембранозная нефропатия. Нефрология 2007; 11 (4): 88-94
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. Смирнов А.В. Лечение гломерулопатий циклоспорином: правильный подход с неверным обоснованием. Нефрология 2010; 14 (4): 9-22
5. Смирнов А.В. Практические вопросы применения циклоспорина в лечении гломерулопатий. Нефрология 2010; 14 (4): 96-102
6. Комарова О.В., Матвеева М.В., Цыгин А.Н., Леонова Л.В., Тимофеева А.Г. Эффективность и безопасность пролонгированной терапии циклоспорином детей с фокально-сегментарным гломерулосклерозом. Вопросы современной педиатрии 2010; 9(4): 155-159
7. Braun N, Schmutzler F, Lange C et al. Immunosuppressive treatment for focal segmental glomerulosclerosis in adults. Cochrane Database Syst Rev 2008; 16 (3): CD003233
8. Cattran DC, Alexopoulos E, Heering P et al. Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephritic syndrome: workshop recommendations. Kidney Int 2007; 72 (12): 1429-1447
9. Cattran D.C., Appel GB, Hebert LA et al. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. North America Nephrotic Syndrome Study Group. Kidney Int 1999; 56 (6): 2220-2226
10. Chun M.J., Korbet S.M., Schwartz M.M. et al. Focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic adults: presentation, prognosis, and response to therapy of the histologic variants. J Am Soc Nephrol 2004; 8: 2169–2177.
11. D'Agati V. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis. Sem Nephrol 2003; 23(2):117-134
12. Deegens JK. Review of diagnosis and treatment of focal glomerulosclerosis. Neth J Med 2008; 66(3): 11-16
13. Gipson D., Gipson K., Gipson P., Watkins S., Moxey-Mims M. Therapeutic approach to FSGS in children. Pediatr Nephrol 2007; 22: 28-36
14. Kidney Diseases: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for glomerulonephritis. Kidney Int. Suppl 2012; 2(2):139-274
15. Korbet S.M. Treatment of primary FSGS in adults. J Am Soc Nephrol 2012; 23:1769-1776
16. Korbet S.M. Treatment of primary FSGS in adults. Kidney Intern 2002; 62(6):2301-2310
17. Shankland S.J. The podocyte's response to injury: Role in proteinuria and glomerulosclerosis. Kidney Int 2006; 69: 2131–2147.
18. Senthil Nayagam L. Mycophenolatemofetil ore standard therapy for membranous nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis: a pilot study. Nephrol Dial Transplant. 2008; 23(6): 1926-1930