

Разработчик:
Научное общество нефрологов России,
Ассоциация нефрологов России

**Национальные рекомендации
«Диагностика и лечение
быстропрогрессирующего гломерулонефрита
(экстракапиллярного гломерулонефрита
с полулуниями)»**

«Утверждено»
18 декабря 2014 г.

2014 г. Москва

Рабочая группа:

Шилов Е.М. – зав. кафедрой нефрологии и гемодиализа ИПО Первого МГМУ им.И.М.Сеченова, профессор, д.м.н.

Козловская Н.Л. - профессор кафедры нефрологии и гемодиализа ИПО, в.н.с. отдела нефрологии НИЦ Первого МГМУ им.И.М.Сеченова, д.м.н., профессор

Коротчаева Ю.В. – с.н.с. отдела нефрологии НИЦ, доцент кафедры нефрологии и гемодиализа ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М., к.м.н.

Сокращения:

АД- артериальное давление

АЗА- азатиоприн

АНЦА – антитела к цитоплазме нейтрофилов

АНЦА-СВ – АНЦА-ассоциированный системный васкулит

АНЦА-ГН – АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит

АТ - антитела

БПГН – быстро прогрессирующий гломерулонефрит

БРА - блокаторы рецепторов ангиотензина

ВДП – верхние дыхательные пути

ВИГ – внутривенный иммуноглобулин

ГД – гемодиализ

ГПА - гранулематоз с полиангиитом (Вегенера)

ГК- глюкокортикоиды

ГН- гломерулонефрит

ЗПТ – заместительная почечная терапия

и-АПФ - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ЛС – лекарственные средства

ММФ – микофенолат мофетил

МПА - микроскопический полиангиит

МПО –миелопероксидаза

МФК – микофеноловая кислота

НС - нефротический синдром

ПР-3 – протеиназа-3

ПФ - плазмаферез

рСКФ - расчетная скорость клубочковой фильтрации

СКВ – системная красная волчанка

УЗИ – ультразвуковое исследование

УП – узелковый периартериит

ХБП - хроническая болезнь почек

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ЦНС – центральная нервная система

ЦФ – циклофосфамид

ЭКГ - электрокардиограмма

ЭГПА - эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (синоним – синдром Чёрга-Страусс)

Оглавление:

1) Методика оценки рекомендаций.....	стр.5
2) Определение, эпидемиология, этиология	стр.7
3) Патогенез	стр.7
4) Классификация	стр.8
5) Клинические проявления	стр.11
6) Принципы диагностики.....	стр.12
7) Лечение	стр.15
8) Прогноз.....	стр.21
9) Скрининг.....	стр.22
10) Литература.....	стр.22

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	Рекомендации, вероятно, потребуют обсуждения с участием всех заинтересованных сторон до принятия их в качестве клинического стандарта

		соответствовать ценностям и предпочтениям данного пациента	
«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, этиология (Таблица 3)

Определение
<p>Быстро прогрессирующий гломерулонефрит (БПГН) – ургентная нефрологическая ситуация, требующая срочных диагностических и лечебных мероприятий. БПГН клинически характеризуется остронефритическим синдромом с быстро прогрессирующей почечной недостаточностью (удвоение креатинина в срок 3 мес.), морфологически - наличием в более чем в 50% клубочков экстракапиллярных клеточных или фиброзно-клеточных полулуний.</p> <p>Синонимы термина: Подострый ГН, злокачественный ГН; Общепринятый морфологический термин, используемый для обозначения БПГН – экстракапиллярный гломерулонефрит с полулуниями</p>
Эпидемиология
<p>Частота БПГН составляет 2-10% всех форм гломерулонефрита, регистрируемых в специализированных нефрологических стационарах.</p>
Этиология
<p>БПГН может быть идиопатическим или развиваться в рамках системных заболеваний (АНЦА-ассоциированный васкулит, синдром Гудпасчера, СКВ)</p>

3. Патогенез (Таблица 4)

Полулуния являются следствием выраженного повреждения клубочков с разрывом стенок капилляров и проникновением плазменных белков и воспалительных клеток в пространство капсулы Шумлянско-Боумана. Основной причиной такого тяжелого

повреждения является воздействие АНЦА, анти-БМК-антител и иммунных комплексов. Клеточный состав полулуний представлен в основном пролиферирующими париетальными эпителиальными клетками и макрофагами. Эволюция полулуний – обратное развитие или фиброз - зависит от степени накопления макрофагов в пространстве капсулы Шумлянско-Боумена и ее структурной целостности. Преобладание в клеточных полулуниях макрофагов сопровождается разрывом капсулы, последующим поступлением из интерстиция фибробластов и миофибробластов, синтезом этими клетками матричных белков – коллагенов I и III типов, фибронектина, что ведет к необратимому фиброзу полулуний. Важная роль в регуляции процессов привлечения и накопления макрофагов в полулуниях принадлежит хемокинам – моноцитарному хемоаттрактантному протеину-I (MCP-I) и макрофагальному воспалительному протеину-1 (MIP-1). Высокая экспрессия этих хемокинов в местах формирования полулуний с высоким содержанием макрофагов обнаруживается при БПГН с наиболее тяжелым течением и плохим прогнозом. Важным фактором, приводящим к фиброзу полулуний, является фибрин, в который трансформируется фибриноген, попадающий в полость капсулы вследствие некроза капиллярных петель клубочка.

4. Классификация

В зависимости от преимущественного механизма повреждения, клинической картины и лабораторных показателей в настоящее время выделены пять иммунопатогенетических типов БПГН (Glassock, 1997). Основными иммунопатологическими критериями, определяющими каждый из типов БПГН, являются тип свечения иммунореактантов в почечном

биоптате и наличие повреждающего фактора (антитела к БМК, иммунные комплексы, АНЦА) в сыворотке больного (Таблица 5).

Таблица 5. **Характеристика иммунопатогенетических типов ЭКГН**

Патогенетический тип ЭКГН	ИФ-микроскопия почечной ткани (тип свечения)	Сыворотка		
		Анти-БМК	Комплемент (снижение уровня)	АНЦА
Тип I	линейное	+	-	-
Тип II	гранулярное	-	+	-
Тип III	-	-	-	+
Тип IV	линейное	+	-	+
Тип V	-	-	-	-

Тип I («антительный», «анти-БМКнефрит»). Обусловлен повреждающим действием антител к БМК. Характеризуется «линейным» свечением антител в почечном биоптате и наличием циркулирующих антител к БМК в сыворотке крови. Существует или как изолированная (идиопатическая) болезнь почек, или как заболевание с содружественным поражением легких и почек (синдром Гудпасчера).

Тип II («иммунокомплексный»). Вызван депозитами иммунных комплексов в различных отделах почечных клубочков (в мезангии и капиллярной стенке). В почечном биоптате выявляется в основном «гранулярный» тип свечения, в сыворотке анти-БМК-антитела и АНЦА отсутствуют, у многих больных может быть снижен уровень комплемента. Наиболее характерен для БПГН, связанных с инфекциями (постстрептококковый БПГН), криоглобулинемией, системной красной волчанкой (СКВ).

Тип III («малоиммунный»). Повреждение обусловлено клеточными иммунными реакциями, в том числе нейтрофилами и моноцитами, активированными антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА). Свечение иммуноглобулинов и комплемента в биоптате отсутствует

или незначительно (pauci-immune, «малоиммунный» ГН), в сыворотке выявляются АНЦА, направленные против протеиназы-3 или миелопероксидазы. Этот тип ЭКГН - проявление АНЦА-ассоциированного васкулита (МПА, ГПА (Вегенера)).

Тип IV представляет собой сочетание двух патогенетических типов - антительного (первый тип) и АНЦА-ассоциированного, или малоиммунного (третий тип). При этом в сыворотке крови определяются и антитела к БМК, и АНЦА, а в почечном биоптате выявляют линейное свечение антител к БМК как при классическом анти-БМК-нефрите. При этом возможна и пролиферация мезангиальных клеток, отсутствующая при классическом антительном типе ЭКГН.

Тип V (истинный «идиопатический»). При этом крайне редком типе иммунные факторы повреждения не удается выявить ни в циркуляции (отсутствуют анти-БМК-антитела и АНЦА, уровень комплемента нормальный), ни в почечном биоптате (полностью отсутствует свечение иммуноглобулинов). Предполагается, что в его основе лежит клеточный механизм повреждения почечной ткани.

Среди всех типов БПГН более половины (55%) приходится на АНЦА-ассоциированный БПГН (III тип), два других типа БПГН (I и II) распределяются примерно поровну (20% и 25%). Характеристика основных типов БПГН представлена в таблице 6.

По наличию тех или иных серологических маркеров (и их комбинации) можно предположить тип свечения в почечном биоптате и, соответственно, механизм повреждения – патогенетический тип БПГН, что важно учитывать при выборе программы лечения.

Таблица 6. Классификация типов БПГН

Тип БПГН	Характеристика	Клинические варианты	Частота
I	Опосредованный антителами к БМК: линейные отложения IgG при иммуногистологическом исследовании ткани почек	Синдром Гудпасчера Изолированное поражение почек, ассоциированное с антителами к БМК	5%
II	Имунокомплексный : Гранулярные отложения иммуноглобулина в клубочках почки	Постинфекционный Постстрептококковый При висцеральных абсцессах Люпус-нефрит Геморрагический васкулит IgA-нефропатия Смешанная криоглобулинемия Мембранопролиферативный ГН	30-40%
III	АНЦА-ассоциированный: Малоиммунный с отсутствием иммунных отложений при иммунологическом исследовании	ГПА МПА ЭГПА	50%
IV	Сочетание I и III типов	-	-
V	АНЦА-негативный васкулит почек: С отсутствием иммунных отложений	Идиопатический	5-10%

Рекомендация 1. Во всех случаях БПГН необходимо выполнять биопсию почки, по возможности, безотлагательно. Морфологическое исследование ткани почки должно проводиться с обязательным применением люминесцентной микроскопии.

Комментарий: АНЦА-СВ – наиболее частая причина БПГН. Вовлечение почек при этих заболеваниях является фактором неблагоприятного прогноза в отношении как почечной, так и общей выживаемости. В связи с этим биопсия почки чрезвычайно важна не только с диагностической, но и с прогностической точки зрения.

5. Клинические проявления БПГН (таблица 7).

Клинический синдром БПГН включает в себя два компонента:

1. остроснефритический синдром (синдром острого нефрита)
2. быстро прогрессирующую почечную недостаточность, которая по темпам потери функции почек занимает промежуточное положение между острой почечной недостаточностью и ХПН, т.е. подразумевает развитие уремии в пределах года с момента первых признаков болезни. Таким темпам прогрессирования соответствует удвоение уровня креатинина сыворотки за каждые 3 месяца болезни. Однако часто

фатальная потеря функции происходит всего за несколько (1-2) недель, что соответствует критериям ОПН.

6. Принципы диагностики БПГН

БПГН диагностируют на основании оценки темпа ухудшения функции почек и выделения ведущего нефрологического синдрома (остронефритический и/или нефротический).

6.1. Лабораторная диагностика БПГН (Таблица 8)

- Общий анализ крови: нормохромная анемия, возможны нейтрофильный лейкоцитоз или лейкопения, тромбоцитоз или тромбоцитопения, повышение СОЭ
- Общий анализ мочи: протеинурия (от минимальной до массивной), эритроцитурия, как правило, выраженная, наличие эритроцитарных цилиндров, лейкоцитурия.
- Биохимический анализ крови: повышение концентрации креатинина, мочевой кислоты, калия, гипопротейн- и гипоальбуминемия, дислипидемия в случаях нефротического синдрома.
- Снижение СКФ (определенное по клиренсу креатинина - проба Реберга и/или расчетными методами СКD-EPI, MDRD; использование формулы Кокрофта-Голта не желательно в связи с «завышением» СКФ на 20-30 мл
- Иммунологические исследования: определение
 - иммуноглобулинов А, М и G
 - комплемента
 - АНЦА в сыворотке крови методом непрямой иммунофлюоресценции или с помощью иммуноферментного анализа с определением специфичности к ПР-3 и МПО
 - анти-БМК-антител

6.2 Гистологические исследования биоптата почки

Комментарий: Всем больным БПГН показана биопсия почки. Проведение ее необходимо в первую очередь с целью оценки прогноза и выбора оптимального метода лечения: своевременно примененная агрессивная схема иммуносупрессивной терапии иногда позволяет добиться восстановления фильтрационной функции почек даже в ситуации, когда степень ее ухудшения достигла терминальной почечной недостаточности (тХПН). В связи с этим при БПГН биопсию почки необходимо выполнять и при выраженной, требующей проведения гемодиализа (ГД) почечной недостаточности.

Морфологическую характеристику разных типов БПГН см. в рекомендациях по анти-БМК ГН, АНЦА-ГН и волчаночному нефриту

6.3. Дифференциальная диагностика

При выявлении синдрома БПГН необходимо исключить состояния, которые внешне напоминают (имитируют) БПГН, но имеют другую природу и поэтому требуют иного терапевтического подхода. По своей природе - это три группы заболеваний:

- (1) нефриты – острый постинфекционный и острый интерстициальный, как правило, с благоприятным прогнозом, - при которых только в части случаев применяются иммуносупрессанты;
- (2) острый канальцевый некроз со своими закономерностями течения и лечения;
- (3) группа сосудистых болезней почек, объединяющих поражение сосудов разного калибра и разной природы (тромбозы и эмболии крупных сосудов почек, склеродермическую нефропатию, тромботические микроангиопатии разного генеза). В большинстве случаев эти состояния можно исключить клинически (см. таблицу 9).

С другой стороны, наличие и особенности внепочечной симптоматики могут указать на болезнь, при которой часто развивается БПГН (СКВ, системные васкулиты, лекарственная реакция)

Таблица 9. Дифференциальная диагностика БПГН

Состояния, воспроизводящие БПГН	Отличительные особенности
Антифосфолипидный синдром (АФС-нефропатия)	<p>Наличие сывороточных антител к кардиолипину классов IgM и IgG и/или антител к β_2- гликопротеиду¹, волчаночного антикоагулянта. Повышение плазменной концентрации D-димера, продуктов деградации фибрина.</p> <p>Отсутствие или незначительные изменения анализа мочи (обычно «следовая» протеинурия, скудный мочево́й осадок) при выраженном снижении СКФ</p> <p>Клинические проявления артериальных (острый коронарный синдром/острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения) и венозных (тромбоз глубоких вен голени, тромбоэмболия легочных артерий, тромбоз почечных вен) сосудов, сетчатое ливедо.</p>
Гемолитико-уремический синдром	<p>Связь с инфекционной диареей (при типичном гемолитико-уремическом синдроме). Выявление триггеров активации комплемента (вирусные и бактериальные инфекции, травма, беременность, лекарства). Тяжелая анемия с признаками микроангиопатического гемолиза (повышение уровня ЛДГ, снижение гаптоглобина, шизоцитоз), тромбоцитопения.</p>
Склеродермическая нефропатия	<p>Кожные и органые признаки системной склеродермии. Выраженный и некупируемый подъем АД. Отсутствие изменений в анализах мочи.</p>
Острый канальцевый некроз	<p>Связь с приемом лекарственного препарата (особенно НПВП, ненаркотического анальгетика, антибиотика). Макрогематурия (возможно отхождение сгустков крови). Быстрое развитие олигурии</p>
Острый тубулоинтерстициальный нефрит	<p>Как правило, четкая причина (прием лекарственного препарата, саркоидоз). Снижение относительной плотности мочи при отсутствии выраженной протеинурии</p>

Холестериновая эмболия внутрипочечных артерий и артериол *	Связь с эндоваскулярной процедурой, тромболизисом, тупой травмой живота. Выраженный подъем АД Признаки острофазового ответа (лихорадка, потеря аппетита, массы тела, артралгии, увеличение СОЭ, сывороточной концентрации С-реактивного белка). Гиперэозинофилия, эозинофилурия. Сетчатое ливедо с трофическими язвами (чаще на коже нижних конечностей). Системные признаки холестериновой эмболии (внезапная односторонняя слепота, острый панкреатит, гангрена кишки)
--	--

* В редких случаях приводит к развитию БПГН, в том числе АНЦА-ассоциированного

7. Лечение БПГН

7.1. Общие принципы лечения БПГН(экстракапиллярного ГН)

- БПГН встречается чаще как проявление системного заболевания (СКВ, системные васкулиты, эссенциальная смешанная криоглобулинемия и др.), реже — как идиопатическая болезнь, однако принципы лечения общие.
- Необходимо — по возможности — экстренное исследование сыворотки на наличие анти-БМК-антител и АНЦА; биопсия почки необходима для своевременной постановки диагноза (выявления ЭКГН и типа свечения антител — линейного, гранулярного, «малоиммунного»), оценки прогноза и выбора тактики терапии.

Рекомендация 1. Для предотвращения необратимой катастрофической потери почечной функции необходимо срочно начинать и сразу же после установления клинического диагноза БПГН (остронефритического синдрома в сочетании с быстро прогрессирующей почечной недостаточностью при нормальных размерах почек и исключении других причин ОПН). (1В)

Комментарии: Задержка лечения на несколько дней может ухудшить эффективность лечения, так как при развитии анурии лечение почти всегда

безуспешно. Это единственная форма ГН, при которой опасность развития побочных явлений иммуносупрессивной терапии не сопоставима с возможностью неблагоприятного прогноза при естественном течении болезни и несвоевременном начале лечения.

Рекомендация 1. 1. Лечение БПГН следует начинать еще до получения результатов диагностических исследований (серологических, морфологического) с пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе до 1000 мг в течение 1-3 дней. (1А)

Комментарии:

- Такая тактика полностью оправдана даже в случае невозможности проведения биопсии почки у больных, тяжесть состояния которых препятствует этой процедуре. Сразу после верификации диагноза БПГН к глюкокортикоидам следует добавить алкилирующие препараты (циклофосфамид (ЦФ) в сверхвысоких дозах), особенно у больных с васкулитом (локальнопочечным или системным) и циркулирующими АНЦА и волчаночным нефритом. Интенсивный плазмаферез (ПФ) целесообразно сочетать с иммуносупрессантами в случаях:

а) анти-БМК нефрита при условии начала лечение до появления потребности в гемодиализе

б) у больных с не анти-БМК ЭКГН, имеющих признаки почечной недостаточности, требующей лечения гемодиализом в момент постановки диагноза (СКр более 500мкмоль/л) в отсутствие признаков необратимого повреждения почек по данным нефробиопсии (более 50 % клеточных или фиброзно-клеточных полулуний).

Инициальная терапия БПГН зависит от его иммунопатогенетического типа и потребности в диализе с момент постановки диагноза (таблица 10) .

Таблица 10. Начальная терапия БПГН (ЭКГН) в зависимости от патогенетического типа

Тип	Серология	Терапия / потребность в ГД	
		нет	есть
I	Анти-БМК-болезнь (а-БМК +) (АНЦА -)	ГК (0,5 -1 мг/кг внутрь ± пульс терапия в дозе до 1000 мг в течение 1-3 дней) ПФ (интенсивный)	Консервативное ведение
II	ИК-болезнь (а-БМК -), (АНЦА -)	ГК (внутри или «пульсы»)±Цитостатики (ЦФ) - внутрь (2 мг/кг/сут) или внутривенно (15 мг/кг, но не > 1 г.)	
III	«Малоиммунный» (а-БМК -) (АНЦА +)	ГК (внутри или «пульсы») ЦФ	ГС (внутри или «пульсы») ЦФ. Интенсивный плазмообмен - ежедневно в течение 14 дней с объемом замещения 50 мл/кг/сут.
IV	Комбинированный (а-БМК +) (АНЦА +)	Как при I типе	Как при I типе
V	«Идиопатический» (а-БМК -) (АНЦА -)	Как при III типе	Как при III типе

7.2. Рекомендации по лечению отдельных патогенетических типов ЭКГН

7.2.1. Анти БМК нефрит (тип I по Glassock, 1997), в том числе синдром Гудпасчера.

Рекомендация 2.: Всем пациентам с анти-БМК ГН (за исключением диализ-зависимых на момент установки диагноза, имеющих 100% полулуний по данным адекватной нефробиопсии и не имеющих при этом легочных кровотечений) следует начинать иммуносупрессию циклофосфамидом, кортикостероидами и плазмаферезом. (1B)

Комментарий:

- При уровне креатинина крови менее 600 мкмоль/л назначают преднизолон внутрь в дозе 1мг/кг/сут и циклофосфамид в дозе 2 – 3 мг/кг/сут. По достижении стабильного клинического эффекта дозу преднизолона постепенно снижают в течение последующих 12 нед, а циклофосфамид полностью отменяют через 10 нед лечения. Терапию иммуносупрессивными препаратами сочетают с интенсивным плазмаферезом, который проводят ежедневно. В случае риска развития лёгочного кровотечения часть объема удалённой плазмы замещают свежемороженой плазмой. Стабильный эффект достигают после проведения 10 – 14 сеансов плазмафереза. Такой режим терапии позволяет добиться улучшения функции почек

почти у 80% больных, причем снижение азотемии начинается уже через несколько суток после начала плазмафереза.

- При содержании креатинина в крови более 600 мкмоль/л агрессивная терапия малоэффективна и улучшение функции почек возможно лишь у небольшого числа больных с недавней историей заболевания, бурным прогрессированием (в течение 1 – 2 нед) и наличием в биоптате почки потенциально обратимых изменений. В этих ситуациях основную терапию проводят в сочетании с сеансами гемодиализа.

Рекомендация 3.: В случае развития обострений синдрома Гудпасчера применяют тот же терапевтический режим, что и в дебюте болезни.

Рекомендация 4: Проведение поддерживающей иммуносупрессивной терапии при анти-БМК ГН не целесообразно. (1D)

7.2.2. Иммунокомплексный БПГН (тип II по Glassock, 1997).

Рекомендация 5. При иммунокомплексном БПГН лечение следует начинать с внутривенных «пульсов» метилпреднизолоном (по 1000 мг в течение 3-5 дней) с дальнейшим приемом преднизолона внутрь (60 мг/кг в сутки).

Рекомендация 6. При быстро прогрессирующем волчаночном ГН (IV тип) рекомендовано назначать циклофосфамид (ЦФ) (1B) внутривенно в дозе 500 мг каждые 2 недели в течение 3 мес (суммарная доза 3г) или препараты микофеноловой кислоты (МФК) (микофенолата мофетил [ММФ] (1B) в целевой дозе 3г/сутки в течение 6 месяцев, или микофенолат натрия в эквивалентной дозе) в сочетании с ГКС в виде в/в «пульсов» метилпреднизолона в дозе 500-750мг в течение 3 последовательных дней, и затем преднизолона внутрь 1.0-0.5мг/кг/сутки в течение 4 недель с постепенным снижением до ≤ 10 мг/сутки к 4-6 месяцам (1A).

Комментарии: Цитостатики эффективны как при СКВ, так и при криоглобулинемическом ГН (после исключения гепатита, вызванного вирусом гепатита С). При инфицировании вирусом гепатита С показано добавление интерферона-альфа.

Рекомендация 7. Лечение плазмаферезом при иммунокомплексном БПГН не показано. (2B)

Комментарии: Польза плазмафереза доказана лишь при БПГН у больных с криоглобулинемией.

7.2.3. Малоиммунный БПГН, ассоциированный с АНЦА (тип III по Glassock, 1997).

Рекомендация 8: В качестве инициальной терапии АНЦА-ГН необходимо назначение циклофосфида (ЦФА) внутрь (2 мг/кг/сут) или внутривенно (15 мг/кг, но не > 1 г., с интервалом 2 недели первые 3 инфузии, а затем каждые 3 недели) в сочетании с кортикостероидами в высоких дозах (0,5 -1 мг/кг внутрь ± пульс терапия в дозе до 1000 мг в течение 1-3 дней. (1A)

Комментарии:

- Несвоевременное назначение циклофосфида способствует более тяжелому течению с высокой клинической активностью, последующему рецидиву заболевания.
 - У пациентов в возрасте старше 60 лет, а также с нарушением функции почек дозу ЦФА следует снизить на 25%
- Лечение ЦФА продолжают в течение 3-12 мес.

Рекомендация 9: У пациентов с менее тяжелыми формами заболевания или имеющих противопоказания к циклофосфамиду, следует назначать ритуксимаб и кортикостероиды в качестве альтернативного режима инициальной терапии. (1B)

Комментарии:

- Терапия ритуксимабом при АНЦА-ГН сопоставима по эффективности с ЦФА и не различается по частоте побочных эффектов
- Поскольку сравнительные исследования различных режимов дозирования ритуксимаба не проводились, могут быть использованы оба часто используемых режима:
 - ✓ в/в по 375 мг/м² 1 раз в неделю в течение 4 нед.
 - ✓ или в/в по 1000 мг дважды с интервалом в 2 недели.
- Для снижения риска инфузионных реакций введение ритуксимаба следует проводить на фоне премедикации метилпреднизолоном в/в по 250-500 мг и антигистаминными препаратами (хлоропирамина гидрохлорид (супрастин) по 20 мг в/м)

Рекомендация 10: Пациентам, нуждающимся в лечении диализом, и пациентам с быстро нарастающим СКр показано дополнительное к лечению кортикостероидами и циклофосфамидом проведение плазмафереза (1C)

Рекомендация 11: Дополнительно проведение плазмафереза рекомендовано пациентам с диффузными легочными кровотечениями (2C) и пациентам с перекрестным синдромом (сочетанием АНЦА-васкулита и анти-ГБМ ГН, в соответствии с предложенными критериями и режимами для анти-ГБМ ГН). (2D)

Рекомендация 12: У пациентов, остающихся диализзависимыми и не имеющих внепочечных проявлений заболевания, терапию циклофосфамидом следует отменить через 3 месяца (2C).

7.2.4. Комбинированный БПГН (сочетание анти-БМК-нефрита и АНЦА-ГН) (тип IV по Glassock, 1997).

Рекомендация 13. При IV типе БПГН, лечение нужно проводить как при анти-БМК-ГН (1B)

Комментарий: поскольку прогноз течения анти-ГБМ хуже, чем при АНЦА-ГН, при сочетании этих типов лечение должно быть более агрессивным, чем при АНЦА-ГН.

7.2.5. «Идиопатический» (анти-БМК – и АНЦА-негативный ГН) (тип V по Glassock, 1997).

Рекомендация 14. Больных с V типом БПГН следует лечить по протоколу, применяемому при III (АНЦА-ассоциированном ГН) типе БПГН

Комментарий: Хотя при идиопатическом БПГН необходимость добавления цитостатиков (циклофосфамид в пульсах или внутрь) не доказана, применение ЦФА представляется оправданным.

7.3. Дальнейшее ведение больных с БПГН

Рекомендация 15: Пациентам, достигшим ремиссии, следует проводить поддерживающую терапию в менее агрессивных режимах. (1B)

Рекомендация 16.: Пациентам, у которых сохраняется полная ремиссия, поддерживающую терапию следует проводить не менее 18 месяцев. (2D)

Рекомендация 17: Пациентам, остающимся диализ-зависимыми и не имеющим внепочечных проявлений заболевания, поддерживающую терапию проводить не следует. (1C)

Рекомендация 18.: Режим поддерживающей терапии определяет основное заболевание, в рамках которого развился БПГН (1B).

Рекомендация 19.: Для лечения АГ необходимо применять антигипертензивные препараты различных групп в разных комбинациях с обязательным использованием

ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II с антипротеинурической и нефропротективной целями.

Рекомендация 20.: Пациентам с протеинурией более 500мг/с (белок/креатинин мочи >50 мг/моль) назначение ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II строго обязательно.

8. Прогноз (таблица 11)

При определении прогноза необходимо принимать во внимание клинические, лабораторные и морфологические факторы (2С)

- Без лечения развитие терминальной почечной недостаточности при БПГН в течение первого года достигает 100%.
- В результате активной иммуносупрессивной терапии ремиссия достигается у 80% пациентов
- При системных заболеваниях прогноз может определяться также поражением других органов (сердечно-сосудистая система, легкие)
- Прогноз больных БПГН в первую очередь определяется тяжестью (распространенностью) поражения — количеством клубочков, имеющих полулуния:
 - При обширном поражении (полулуния в 50 % клубочков и более) БПГН редко подвергается спонтанной ремиссии и при отсутствии специальной терапии почечная выживаемость не превышает 6—12 мес.
 - При небольшой степени поражения (30 % клубочков и менее), особенно если полулуния наслаиваются на ранее существовавший ГН (например, IgA-нефрит, постстрептококковый), нарушенная функция почек может спонтанно восстанавливаться, иногда даже до исходного уровня.

- При умеренном поражении (30—50 % клубочков) потеря почечной функции происходит медленнее, но без лечения все равно развивается ТПН, поэтому иммуносупрессивная терапия показана всем больным БПН, если только клинические и морфологические прогностические факторы не говорят о необратимости процесса даже при «агрессивном» лечении и если она не сопряжена с высоким риском осложнений.
- Выживаемость почечного трансплантата у больных БПН в течение 1 года достигает 90%.

9. Скрининг

Скрининг БПН не проводят

Литература

1. Захарова Е.В. Совместные рекомендации Европейской лиги по борьбе с ревматизмом и Европейской почечной ассоциации- Европейской ассоциации диализа и трансплантации по ведению волчаночного нефрита у взрослых и детей. Нефрология и диализ, 2012, Т.14, №4:206-222
2. Козловская Н.Л., Моисеев С.В., Новиков П.И. Лечение волчаночного нефрита: новые рекомендации EULAR/ERA-EDTA. Клиническая фармакология и терапия, 2013, 22(1): 62-68
3. Мухин Н.А., Шилов Е.М. Быстропрогрессирующий гломерулонефрит. Нефрология. Национальное руководство краткое издание, ГЭОТАР-Медиа, М., 2014; 210-215
4. Шилов Е.М. Экстракапиллярный (быстропрогрессирующий) гломерулонефрит Рациональная фармакотерапия в нефрологии. Руководство для практических врачей под ред. Н.А.Мухина, Литтерра, М., 2006; 242-246
5. Лечение гломерулонефрита, обусловленного антителами к гломерулярной базальной мембране. Клинические практические рекомендации KDIGO по лечению гломерулонефритов. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis Kidney International supplements Volume 2/ issue 2/ June 2012., Нефрология и диализ. Приложение., 2014, с.136-140
6. Пауци-иммунный (малоиммунный) фокальный и сегментарный некротизирующий гломерулонефрит. Клинические практические

- рекомендации KDIGO по лечению гломерулонефритов. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis Kidney International supplements Volume 2/ issue 2/ June 2012., Нефрология и диализ. Приложение., 2014, с.127-136
7. Adler S, Bruns FJ, Fraley DS et al. Rapid progressive glomerulonephritis: relapse after prolonged remission. *Arch Intern Med* 1981; 141: 852–854.
 8. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2010 Oct;21(10):1628-36.
 9. Choy BY, Chan TM, Lai KN. Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6: 2535–2542.
 10. Cui Z, Zhao MH, Xin G et al. Characteristics and prognosis of Chinese patients with anti-glomerular basement membrane disease. *Nephron Clin Pract* 2005; 99: c49–c55.
 11. Chen M1, Kallenberg CG. New advances in the pathogenesis of ANCA-associated vasculitides. *Clin Exp Rheumatol.* 2009 Jan-Feb;27(1 Suppl 52):S108-14.
 12. Guillevin L. Treatment of severe and/or refractory ANCA-associated vasculitis. *Curr Rheumatol Rep.* 2014 Aug;16(8):430.
 13. Hirayama K, Yamagata K, Kobayashi M et al. Anti-glomerular basement membrane antibody disease in Japan: part of the nationwide rapidly progressive glomerulonephritis survey in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2008; 12: 339–347.
 14. Hind CR, Bowman C, Winearls CG et al. Recurrence of circulating anti-glomerular basement membrane antibody three years after immunosuppressive treatment and plasma exchange. *Clin Nephrol* 1984; 21: 244–246.
 15. Johnson JP, Moore Jr J, Austin III HA et al. Therapy of anti-glomerular basement membrane antibody disease: analysis of prognostic significance of clinical, pathologic and treatment factors. *Medicine (Baltimore)* 1985; 64: 219–227.
 16. Jindal KK. Management of idiopathic crescentic and diffuse proliferative glomerulonephritis: evidence-based recommendations. *Kidney Int Suppl* 1999; 70: S33–S40.