

L/O/G/O



*Лечение гломерулонефрита по доказательной  
медицине*

В данной публикации использованы следующие градации доказательности.



### Обоснованность клинических рекомендаций

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

## Болезнь минимальных изменений у взрослых



### Лечение первого эпизода

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

*Примечание.* По данным рандомизированных клинических испытаний, препараты эквивалентны. Выбор того или иного средства зависит от его доступности в конкретной стране. Далее под глюкокортикоидами будет подразумеваться один из этих препаратов.

3. В случае переносимости высоких доз глюкокортикоидов их вводят в течение  $\geq 4$  нед (при достижении ремиссии), но не дольше 16 нед (если ремиссия не достигнута) (2C).
4. Глюкокортикоиды отменяют постепенно, на протяжении 6 мес, ведя отсчет от момента наступления ремиссии (2D).
5. Пациентам с относительными противопоказаниями к назначению высоких доз глюкокортикоидов либо с непереносимостью таковых (например, при неконтролируемом сахарном диабете, психических расстройствах, тяжелом остеопорозе), а также при наличии частых рецидивов болезни показан пероральный прием циклофосфана или ингибиторов кальциневрина (2D).





**6. При редких рецидивах глюкокортикоиды назначают в тех же дозах и на протяжении того же времени, что и при стартовой терапии (2D).**

### **Частые рецидивы и стероидозависимость**

**1. Показан пероральный прием циклофосфана в дозе 2,0-2,5 мг/кг/сут в течение 8 нед (2C).**

**2. Больным, у которых, несмотря на прием циклофосфана, отмечаются рецидивы, а также пациентам, желающим сохранить фертильность, назначают ингибиторы кальциневрина (циклоспорин в дозе 3-5 мг/кг/сут или такролимус в дозе 0,05-0,10 мг/кг/сут) на протяжении 1-2 лет (2C).**

**3. Пациентам с непереносимостью глюкокортикоидов, циклофосфана и ингибиторов кальциневрина показан прием мофетила микофенолата по 500-1000 мг 2 р/сут в течение 1-2 лет (2D).**

### **Резистентность к глюкокортикоидам**

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

# Поддерживающая терапия



1. Пациентам с острой почечной недостаточностью показано проведение почечнозаместительной терапии с обязательным приемом глюкокортикоидов по той же схеме, что и при первом эпизоде болезни (2D).
2. Пациентам, у которых нефротический синдром развился впервые, не показан прием статинов (для коррекции гиперлипидемии) и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) / блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) (для снижения протеинурии при отсутствии артериальной гипертензии) (2D).

## *Идиопатический фокально; сегментарный гломерулосклероз у взрослых*

### **Исходная оценка клинического статуса**

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

# Стартовая терапия



1. Глюкокортикоиды и иммуносупрессивную терапию можно применять лишь при идиопатической форме заболевания, проявляющейся нефротическим синдромом(1С).
2. Преднизон назначают в суточной дозе 1 мг/кг (но не более 80 мг/сут) 1 р/сут либо по альтернирующей схеме (через день) в суточной дозе 2 мг/кг (но не более 120 мг/сут) 1 р/сут (2С).
3. Глюкокортикоиды в исходно высокой дозе принимают в течение  $\geq 4$  нед или, в случае переносимости, до достижения полной ремиссии, но не дольше 16 нед (2D).
4. Глюкокортикоиды отменяют постепенно, на протяжении 6 мес, ведя отсчет с момента наступления полной ремиссии (2D).
5. У пациентов с относительными противопоказаниями к назначению высоких доз глюкокортикоидов либо с непереносимостью таковых препаратами выбора являются ингибиторы кальциневрина (2D).

## Лечение рецидива

Рецидив нефротического синдрома лечится в соответствии с рекомендациями, разработанными для рецидивов болезни минимальных изменений у взрослых (2D).



# Резистентность к глюкокортикоидам



1. Показан прием циклоспорина в дозе 3-5 мг/кг/сут, разделенной на несколько приемов, в течение  $\geq 4-6$  мес (2B).
2. При достижении частичной или полной ремиссии следует продолжить прием циклоспорина на протяжении еще как минимум 12 мес с постепенной отменой препарата в дальнейшем (2D).
3. Больным с непереносимостью циклоспорина назначают комбинированную терапию мофетила микофенолатом и высокими дозами дексаметазона (2C).

# Идиопатическая мембранозная нефропатия



## Оценка клинического статуса

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

## Отбор пациентов для лечения иммуносупрессантами

1. Стартовую терапию у пациентов с нефротическим

синдромом можно начинать только при наличии хотя бы

одного из следующих условий:

- персистирующая протеинурия  $>4$  г/сут, если ее величина превышает 50% от исходной или же не демонстрирует существенного снижения на фоне антигипертензивной и антипротеинурической терапии, проводимой  $\geq 6$  мес (1B);
- тяжелый, инвалидизирующий, представляющий угрозу для жизни нефротический синдром (1C);
- повышение концентрации сывороточного креатинина на 30% в течение 6-12 мес с момента постановки диагноза, если при этом расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) составляет не менее 25-30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, а ухудшение почечной функции нельзя объяснить присоединившимися осложнениями (2C).





2. Иммуносупрессивную терапию не назначают больным, у которых концентрация сывороточного креатинина сохраняется на уровне  $>3,5$  мг/дл ( $>309$  мкмоль/л) или рСКФ равна  $<30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, а размер почек по данным ультразвукового исследования снижен ( $<8$  см в длиннике). Кроме того, иммуносупрессанты противопоказаны пациентам с тяжелыми, потенциально опасными для жизни сопутствующими инфекциями (без градации).

### **Стартовая терапия**

1. Показано назначение в течение 6 мес перемежающихся 30-дневных циклов глюкокортикоидов / алкилирующих цитостатиков (табл. 1) (1В).

2. При выборе между хлорамбуцилом и циклофосфаном предпочтение следует отдавать последнему (2В).

3. По завершении режима Ponticelli, прежде чем констатировать отсутствие ремиссии, а следовательно, и неэффективность терапии, больных необходимо лечить консервативно на протяжении еще  $\geq 6$  мес. На отсутствие ремиссии будут указывать ухудшение почечной функции либо тяжелое, инвалидизирующее, потенциально опасное для жизни течение нефротического синдрома (1С).

## Таблица 1. Циклическая терапия идиопатической мембранозной нефропатии (режим Ponticelli)

- Месяц 1: метилпреднизолон – в первые 3 дня по 1,0 г в/в; в последующие 27 дней по 0,5 мг/кг/сут перорально
- Месяц 2: хлорамбуцил по 0,15-0,20 мг/кг/сут или циклофосфан по 2,0 мг/кг/сут перорально в течение 30 дней\*
- Месяц 3: цикл месяца 1
- Месяц 4: цикл месяца 2
- Месяц 5: цикл месяца 1
- Месяц 6: цикл месяца 2

**Примечание.** \*Необходимо следить за количеством лейкоцитов в периферической крови, концентрацией сывороточного креатинина и альбумина, экскрецией белка с мочой.

Частота мониторинга: в первые 2 мес – 1 раз в 2 нед, в последующие 6 мес – 1 раз в месяц. Если количество лейкоцитов составляет  $<3,5 \times 10^9$ /л, прием хлорамбуцила или циклофосфана прекращают до тех пор, пока количество лейкоцитов не станет  $>4,0 \times 10^9$ /л.





4. Повторная биопсия показана только тем пациентам, у которых отмечается быстрое ухудшение почечной функции (удвоение концентрации сывороточного креатинина на протяжении 1\_2 мес наблюдения), но при этом отсутствует массивная протеинурия ( $>15$  г/сут) (без градации).
5. Дозу циклофосфана и хлорамбуцила необходимо корректировать в зависимости от возраста больного и величины рСКФ (без градации).
6. Постоянный ежедневный (нециклический) прием пероральных алкилирующих цитостатиков также может быть эффективен. Однако такой подход повышает риск развития токсических эффектов, особенно если длительность терапии составляет 4-6 мес (2С).



## Альтернативные режимы стартовой терапии: ингибиторы кальциневрина

1. Циклоспорин или такролимус (табл. 2) могут быть назначены на срок  $\geq 6$  мес в том случае, если пациенту показана стартовая терапия, но он отказывается от циклического приема глюкокортикоидов / алкилирующих цитостатиков, либо эти препараты больному противопоказаны (1С).

### Таблица 2. Ингибиторы кальциневрина в терапии идиопатической мембранозной нефропатии

- Циклоспорин – 6-месячный пероральный прием в дозе 3,5-5,0 мг/кг/сут, разделенной на 2 приема (интервал между дозами должен составлять 12 ч), в комбинации с преднизоном в дозе 0,15 мг/кг/сут
- Такролимус – 6-12-месячный пероральный прием в дозе 0,050-0,075 мг/кг/сут, разделенной на 2 приема (интервал между дозами должен составлять 12 ч), без дополнительного назначения преднизона

**Примечание.** Начинать терапию как циклоспорином, так и такролимусом целесообразно с минимальной рекомендуемой дозы, а затем в случае необходимости нужно постепенно ее повышать. Такой подход позволяет уменьшить риск развития острой почечной недостаточности.



2. Ингибиторы кальциневрина следует отменять у тех пациентов, у которых на протяжении 6 мес терапии не удалось достичь полной либо частичной ремиссии (2С).
3. При достижении ремиссии и отсутствии нефротоксических эффектов, требующих отмены терапии, дозу ингибитора кальциневрина необходимо за 4-8 нед снизить примерно в 2 раза и продолжать прием препарата на протяжении еще  $\geq 12$  мес (2С).
4. В начальный период терапии ингибиторами кальциневрина следует регулярно выполнять общий анализ крови, проведение которого также показано, если отмечается необъяснимое увеличение (на  $>20\%$ ) концентрации сывороточного креатинина (без градации).





## **Нерекомендуемые схемы стартовой терапии**

1. Монотерапия глюкокортикоидами (1В).
2. Монотерапия мофетила микофенолатом (2С).

## **Лечение пациентов, не отвечающих на применение рекомендуемых схем стартовой терапии**

1. Больным, не отвечающим на циклическую терапию глюкокортикоидами / алкилирующими цитостатиками, показано назначение ингибиторов кальциневрина (2С).



## Лечение взрослых пациентов с рецидивом нефротического синдрома



1. При рецидиве нефротического синдрома показано повторное назначение того режима, на фоне которого была достигнута первичная ремиссия (2D).
2. Если в качестве стартовой терапии применялся циклический режим приема глюкокортикоидов / алкилирующих цитостатиков, то для лечения рецидива данная схема может быть использована лишь один раз (2B).

### Лечение детей

1. У детей лечебные подходы должны быть такими же, как и у взрослых (2C).
2. Детям можно назначить только один курс циклической терапии глюкокортикоидами /алкилирующими цитостатиками (2D).

### Профилактическая антикоагулянтная терапия

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