

Клинические рекомендации

Мембранозная нефропатия

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: N00.2, N01.2, N03.2, N04.2, N05.2, N06.2, N08.0*, N08.1*, N08.2*, N08.5*
\9

Возрастная группа: **взрослые**

Год утверждения:

Разработчик клинической рекомендации:

- Ассоциация нефрологов
- Научное общество нефрологов России

Оглавление

Оглавление	2
Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	6
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	7
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	7
1.2 Этиология и патогенеззаболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	7
1.3 Эпидемиологиязаболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	9
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	10
1.5 Классификациязаболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) ...	11
1.6 Клиническая картиназаболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	14
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	17
2.1 Жалобы и анамнез	18
2.2 Физикальное обследование.....	19
2.3 Лабораторные диагностические исследования.....	19
2.4 Инструментальные диагностические исследования	24
2.5 Иные диагностические исследования.....	26
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	28
3.1 Поддерживающая терапия	28
3.1.1 Антикоагулянтная терапия	35
3.2 Иммуносупрессивная терапия	35
3.2.1 Инициальная иммуносупрессивная терапия.....	35
3.2.2 Лечение рецидива НС при ИМН	35
3.2.3 Лечение резистентных форм	47
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации	47

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	48
6. Организация оказания медицинской помощи	49
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	50
Критерии оценки качества медицинской помощи	50
Список литературы.....	52
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	68
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	70
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	72
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	73
Приложение В. Информация для пациента	76
Приложение Г1-ГН. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....	80

Список сокращений

- АГ** – артериальная гипертензия
- АТ** – антитела
- АТЭО** – артериальные тромбоэмболические осложнения
- ВТЭО** – венозные тромбоэмболические осложнения
- ГБМ** – гломерулярная базальная мембрана
- ИгG** – иммуноглобулин G
- ИМН** – идиопатическая мембранозная нефропатия
- КТ** – компьютерная томография
- МАК** – мембраноатакующий комплекс
- МКБ 10** – международная классификация болезней 10-го пересмотра
- МН** – мембранозная нефропатия
- МНО** – международное нормализованное отношение
- НС** – нефротический синдром
- ОПП** – острое повреждение почек
- ПУ** – протеинурия
- СКВ** – системная красная волчанка
- СКФ** – скорость клубочковой фильтрации
- СР** – спонтанная ремиссия
- ТПН** – терминальная почечная недостаточность
- УЗИ** – ультразвуковое исследование
- ХБП** – хроническая болезнь почек
- ХГН** – хронический гломерулонефрит
- ELISA** – иммуноферментный анализ (англ. enzyme-linked immunosorbent assay)
- EXT1/EXT2** – экзостозин 1/экзостозин 2(англ. exostosin 1/ exostosin 2)
- IIFT** – метод непрямой иммунофлюоресценции на трансфицированных клетках (англ. indirect immunofluorescence on transfected cells)
- NCAM1** – молекула адгезии нервных клеток 1 (англ. neural cell adhesion molecule 1)
- NELL-1** – невральный протеин 1, подобный эпидермальному фактору роста (англ. neural epidermal growth factor-like 1)
- NEP** – нейтральная эндопептидаза (англ. neutral endopeptidase)
- PLA₂R** – рецептор фосфолипазы A₂ М-типа (англ. M-type phospholipase A2 receptor)
- Sem-3B** – семафорин 3B (англ. semaphorin 3B)

THSD7A – домен тромбоспондина 1 типа, содержащий 7A (англ. thrombospondin type 1 domain-containing 7A)

Термины и определения

Быстропрогрессирующая почечная недостаточность — удвоение концентрации сывороточного креатинина менее чем за 3 месяца.

Мембраноатакующий комплекс системы комплемента (МАК) — структура, образующаяся на поверхности клеток в результате активации альтернативного, классического или лектинового путей системы комплемента и формирующая поры — трансмембранные каналы, нарушающие целостность мембран клеток-мишеней, что приводит к их лизису и гибели. Активный МАК состоит из белковых субъединиц C5b-C6-C7-C8-C9.

Нефротический синдром — клинико-лабораторный симптомокомплекс, включающий массивную протеинурию (более 3,5 г в сутки), нарушения белкового (гипоальбуминемия, гипопротеинемия, диспротеинемия) и липидного (гиперлипидемия, липидурия) обменов, а также отеки различной степени выраженности.

Острый нефритический синдром — состояние, характеризующееся внезапно возникшими или нарастающими отеками, микро- или макрогематурией, протеинурией (как правило, менее 3,5 г в сутки), артериальной гипертензией, нарушением азотовыделительной функции почек.

Полная ремиссия гломерулонефрита – снижение протеинурии до уровня < 0,3 г в сутки, подтвержденное дважды с интервалом в одну неделю, при нормальном уровне альбумина сыворотки крови.

Система комплемента — каскадная система протеолитических ферментов, предназначенная для гуморальной защиты организма от действия чужеродных агентов и участвующая в реализации иммунного ответа организма; активация системы комплемента происходит по трем основным путям: классическому, альтернативному и лектиновому.

Спонтанная ремиссия гломерулонефрита – самостоятельная регрессия заболевания в отсутствие специфической терапии.

Хроническая болезнь почек — это персистирующее в течение трех месяцев или более поражение органа вследствие действия различных этиологических факторов, анатомической основой которого является процесс замещения нормальных анатомических структур фиброзом, приводящий к его дисфункции.

Частичная ремиссия гломерулонефрита – снижение протеинурии до < 3,5 г в сутки или на $\geq 50\%$ от исходного нефротического уровня, подтвержденное дважды с интервалом в одну неделю, сопровождающееся улучшением или нормализацией показателя альбумина сыворотки крови.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Мембранозная нефропатия (МН) – гетерогенная группа заболеваний, характеризующихся общей гистопатологической картиной в виде диффузного утолщения и изменения структуры гломерулярной базальной мембраны (ГБМ) в результате субэпителиальной и интрамембранозной депозиции иммунных комплексов и отложения матричного материала, продуцируемого пораженными подоцитами [1,2].

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

МН — иммунокомплексное заболевание [1,2], при котором в почках *in situ* формируются иммунные комплексы, состоящие из собственных подоцитарных или экзогенных антигенов и вырабатываемых к ним аутоантител, относящихся к классу IgG. Это приводит к активации комплемента по классическому пути с образованием в субэпителиальном пространстве мембраноатакующего комплекса (МАК).

Основным субклассом антител при первичной (идиопатической) МН является иммуноглобулин G₄ (IgG₄), при вторичных формах МН в депозитах могут обнаруживаться другие субклассы иммуноглобулина G (IgG₁, IgG₃ и др.) Поскольку IgG₄ не способен активировать комплемент по классическому пути, допускают манансвязывающий (лектиновый) путь его активации, а также независимый от комплемента механизм повреждения подоцитов аутоантителами [3].

МАК вызывает сублетальное повреждение подоцитов за счет образования реактивных кислородных радикалов и эйкозаноидов, реорганизации актинового цитоскелета, диссоциации белков щелевидной диафрагмы путем прямого цитопатического действия, возможно, также при участии реактивных Т-лимфоцитов. В результате повреждения подоцитов развивается протеинурия (ПУ) и формируется нефротический синдром (НС). Поврежденный подоцит начинает продуцировать компоненты матрикса, которые откладываются в подлежащей ГБМ, вызывая ее характерное утолщение. Нарушение связи поврежденных подоцитов с ГБМ и активация механизмов апоптоза при сниженном пролиферативном потенциале подоцитов способствуют их «слищиванию» и формированию очагов гломерулосклероза.

При первичной и вторичной формах МН идентифицированы следующие антигены и антитела:

- У 80% пациентов с первичной МН в системной циркуляции и/или в ткани почек обнаруживают аутоантитела к подоцитарному трансмембранному **рецептору фосфолипазы A₂ М-типа (PLA₂R)** [2,4,5].

Установлена генетическая предрасположенность к развитию первичной МН, ассоциированная с вариантами генов, потенциально ответственных за синтез рецептора фосфолипазы A₂ М-типа и АТ к нему. В российской популяции генетическим фактором высокого риска развития первичной МН является сочетанное носительство аллеля А полиморфного маркера rs4664308 гена рецептора фосфолипазы A₂ М-типа (PLA₂R1) и генотипа А/А полиморфного маркера rs2187668 гена главного комплекса гистосовместимости (HLA-DQA1), ассоциированных соответственно с конформационными изменениями рецептора PLA₂R, увеличивающими его иммуногенность, и выработкой специфических антител (АТ) к PLA₂R [6,7].

- У 1-5% пациентов с PLA₂R-негативной МН выявляют аутоантитела (преимущественно субкласса IgG₄) к подоцитарному белку **домену тромбоспондина 1 типа, содержащему 7A (THSD7A)** в крови и/или белок **THSD7A** в ткани почек [2,8]. Поскольку THSD7A также экспрессируется при ряде злокачественных новообразований, противоопухолевый гуморальный ответ организма может быть направлен и на THSD7A, локализующийся в почечных клубочках, приводя к развитию МН [9]. Примерно у 20% пациентов с THSD7A-позитивной МН в течение 3 месяцев после выявления поражения почек диагностируют злокачественную опухоль [10].
- В ряде случаев при PLA₂R-негативной МН в клубочках почек обнаруживают **невральный протеин 1, подобный эпидермальному фактору роста (NELL-1)** — белок, экспрессируемый различными клетками, в том числе подоцитами [2,11]. Среди всех форм МН на долю NELL-1-ассоциированной МН приходится приблизительно 2,5% случаев. При NELL-1-ассоциированной МН преобладают аутоантитела субкласса IgG₁. В отдельных наблюдениях описана связь между NELL-1-ассоциированной МН и злокачественными новообразованиями [11].
- У некоторых пациентов с PLA₂R-негативной МН (преимущественно у детей в возрасте до 2 лет, реже у взрослых) в подоцитах обнаруживается трансмембранный протеин **семафорин 3В (Sem-3В)**, а в циркуляции — аутоантитела к Sem-3В в основном субклассов IgG₁ или IgG₃ [12,13].

- При вторичной МН, ассоциированной с системными аутоиммунными заболеваниями (главным образом при волчаночном нефрите V класса), в составе иммунных депозитов могут присутствовать экспрессируемые подоцитами белки **экзостозин 1** и **экзостозин 2 (EXT1/EXT2)** [13,14].
- Приблизительно у 6% пациентов с волчаночным нефритом V класса и 2,0% пациентов с первичной МН в ткани почек экспрессируются **молекулы адгезии нервных клеток 1 (NCAM1)**, а в сыворотке крови определяются антитела к NCAM1 [15].
- Кроме того, описан редкий неонатальный вариант МН у детей, рожденных от матерей с генетически обусловленным отсутствием **нейтральной эндопептидазы (NEP)** — мембраноассоциированного антигенного белка подоцитов. В результате аллоиммунизации к NEP плода в организме матери вырабатываются анти-NEP АТ (субклассов IgG₄ или IgG₁), которые проникают через плацентарный барьер и взаимодействуют с NEP подоцитов плода, приводя к развитию типичной МН у новорожденных [16].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

МН является одной из наиболее распространенных причин нефротического синдрома (НС) у взрослых (20-40% случаев) [2,17,18]. Заболеваемость МН составляет примерно 1 случай на 100 000 населения в год [2,19]. В структуре морфологических вариантов хронического гломерулонефрита (ХГН) у взрослых на долю МН приходится до 10-23% случаев [20-22]. В российской популяции распространенность МН среди морфологически подтвержденных гломерулопатий составляет 14% [21].

У взрослых первичная МН, ассоциированная с образованием АТ к собственным антигенам подоцитов (в первую очередь к PLA₂R), развивается чаще (70% случаев), чем вторичная МН [10]. Пик заболеваемости МН приходится на возраст 40-60 лет (средний возраст пациентов с первичной МН составляет ≈ 50 лет); при вторичной МН распределение по возрасту шире [23]. Данные закономерности подтверждены и в ряде отечественных исследований [7,21]. Среди пациентов с PLA₂R-ассоциированной первичной МН преобладают мужчины (соотношение мужчины : женщины составляет 2 : 1), при других вариантах МН преобладание лиц мужского пола выражено в меньшей степени [2,24].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

В соответствии с Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ) 10-го пересмотра МН кодируется в рубриках N00-N06 (подрубрика «.2») (табл. 1).

Таблица 1. Кодирование первичной (идиопатической) МН по МКБ-10.

Код рубрики МКБ-10	Клинический синдром	Код подрубрики МКБ-10	Морфологические изменения
N00	Острый нефритический синдром	.2	Диффузный мембранозный гломерулонефрит
N01	Быстро прогрессирующий нефритический синдром		
N02	Рецидивирующая и устойчивая гематурия		
N03	Хронический нефритический синдром		
N04	Нефротический синдром		
N05	Нефротический синдром неуточненный		
N06	Изолированная протеинурия с уточненным морфологическим		

Случаи вторичной МН следует классифицировать в зависимости от основного заболевания как:

N08.0* – Гломерулярные поражения при инфекционных и паразитарных болезнях, классифицированных в других рубриках

N08.1* – Гломерулярные поражения при новообразованиях

N08.2* – Гломерулярные поражения при болезнях крови и иммунных нарушениях

N08.5* – Гломерулярные поражения при системных болезнях соединительной ткани.

Согласно определению, МН представляет собой хроническое поражение почек, поэтому в диагнозе также следует указывать соответствующую стадию хронической болезни почек (ХБП) (коды N18.1-5) (табл. 2).

Таблица 2. Соответствие стадий ХБП кодам МКБ-10.

Код МКБ-10*	Название	Уровень СКФ, мл/мин/1,73 м²	Обозначение стадии ХБП
N18.1	Хроническая болезнь почек, стадия 1	> 90	C1
N18.2	Хроническая болезнь почек, стадия 2	60–89	C2
N18.3	Хроническая болезнь почек, стадия 3а	45–59	C3a
	Хроническая болезнь почек, стадия 3б	30–44	C3б
N18.4	Хроническая болезнь почек, стадия 4	15–29	C4
N18.5	Хроническая болезнь почек, стадия 5	< 15	C5

* Код N18.9 используют для обозначения случаев ХБП с неуточненной стадией.

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Выделяют идиопатическую (первичную), вторичную и аллоиммунную формы МН (табл. 3). Термин «идиопатическая» МН (ИМН) используют для описания варианта нефропатии, при котором аутоиммунный ответ формируется как реакция на собственный подоцитарный антиген, а признаки заболевания, которое могло стать причиной вторичной нефропатии, отсутствуют [1,2]. Вторичная МН развивается на фоне аутоиммунных заболеваний, опухолей, инфекций, лекарственных воздействий и т.п. [25]. Аллоиммунная МН обусловлена выработкой аллоиммунных антител к подоцитарному антигену другого человека (как например, при неонатальной МН) [2,16].

В диагнозе по возможности следует указывать антиген, патогенетически связанный с развитием МН (например, PLA₂R-позитивная), поскольку в ряде случаев при отсутствии признаков вторичного заболевания различие между первичной и вторичной формами МН может быть размыто. Так, у некоторых пациентов PLA₂R-позитивная МН сочетается с заболеваниями, которые могут приводить к развитию вторичной МН (такими как инфекции, вызванные вирусами гепатитов В и С, саркоидоз, злокачественные новообразования и др.). Тем не менее преобладание у этих пациентов антител,

относящихся к субклассу IgG₄, повышает вероятность того, что эти случаи представляют собой первичную МН [9,26-29].

Таблица 3. Формы мембранозной нефропатии и причины их развития

Форма МН	Этиология/Этиологический фактор	Идентифицированные антигены?
Первичная МН	Неизвестна	<ul style="list-style-type: none"> • PLA₂R-ассоциированная МН • THSD7A-ассоциированная МН • NELL-1-ассоциированная МН • Sem-3B-ассоциированная МН • МН, ассоциированная с еще неидентифицированными антигенами
Вторичная МН	<p>Аутоиммунные заболевания СКВ, ревматоидный артрит, смешанное заболевание соединительной ткани, дерматомиозит, анкилозирующий спондилит, системная склеродермия, миастения gravis, буллезный пемфигоид, аутоиммунный тиреоидит, болезнь/синдром Шегрена, саркоидоз, болезнь Крона и др.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • EXT1/EXT2-ассоциированная МН при СКВ и системных аутоиммунных заболеваниях • NCAM1-ассоциированная МН при СКВ
	<p>Инфекции Вирусы гепатитов В и С, вирус иммунодефицита человека, малярия, шистосомоз, филяриоз, сифилис, эхинококкоз, лепра и др.</p>	
	<p>Злокачественные опухоли</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>карциномы</i> (легких, пищевода, толстой кишки, молочной железы, желудка, почки, яичников, простаты, полости рта и гортани) • <i>не карциномы</i> (лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы, хронический лимфолейкоз, мезотелиома, меланома, опухоль Вильмса, аденома печени, ангиофолликулярная лимфома, шваннома, нейробластома, ганглионейрома надпочечников) 	<p>Редко ассоциируется с экспрессией THSD7A в опухоли и развитием THSD7A-ассоциированной МН. Возможно развитие NELL-1-позитивной МН, ассоциированной со злокачественными опухолями</p>
	<p>Лекарства/токсины Препараты золота, пенцилламины, буцилламин, препараты ртути, каптоприл, пробенецид, триметадион, нестероидные</p>	

	противовоспалительные средства, ингибиторы циклооксигеназы-2, клопидогрель, литий, формальдегид, углеводородные соединения и др.	
	Редкие заболевания Серповидно-клеточная анемия, поликистоз, болезнь Вебера-Кристиана, первичный билиарный цирроз системный мастоцитоз синдром Гийена-Барре, уртикарный васкулит, гемолитико-уремический синдром, герпетиформный дерматит, миелодисплазия и др.	
Аллоиммунная МН	<ul style="list-style-type: none"> • Антенатальная аллоиммунная МН, вызванная АТ к NEP • МН, развившаяся <i>de novo</i> в аллотрансплантате почки • Болезнь трансплантата против хозяина 	Антитела к NEP

Примечания: PLA₂R – рецептор фосфолипазы A₂ M-типа; THSD7A – домен тромбоспондина 1 типа, содержащий 7A; NELL-1 – невральный эпидермальноподобный фактор роста 1; Sem-3B – семафорин 3B; EXT1/EXT2 – экзостозин 1/экзостозин 2; NCAM1 – молекула адгезии нервных клеток 1; NEP – нейтральная эндопептидаза.

МН также классифицируют по стадиям морфологических изменений (табл. 4).

Общие морфологические признаки МН [30]:

- Светоптическая микроскопия: изменение капиллярной стенки за счет утолщения ГБМ, стенка одноконтурная, клеточная пролиферация отсутствует.
- Иммунофлуоресцентная микроскопия: гранулярное свечение поликлонального IgG (при ИМН преимущественно IgG4) и компонентов комплемента (C3, C5b-9). При ИМН обнаруживают гранулярное свечение анти-PLA₂R АТ в местах депозиции IgG и комплемента.
- Электронная микроскопия: сглаживание ножковых отростков подоцитов, диффузные субэпителиальные депозиты.

Таблица 4. Классификация МН по стадиям морфологических изменений.

Морфологическая стадия МН	Описание характерных изменений
I	Светооптически ГБМ не изменена, при электронной микроскопии

	на ее эпителиальной стороне выявляют гранулы электронно-плотного материала (иммуногистохимически ему соответствуют отложения иммуноглобулинов и комплемента). Изменения очаговые, сегментарные
II	Светооптически находят утолщение стенок капилляров, при серебрении тонких срезов (окраска по Джонсу) видны «пунктирность», «шипики» на эпителиальной стороне ГБМ. Электронно-микроскопически выявляют субэпителиальные гранулы электронно-плотного материала, диффузно распределенные по базальной мембране всех капилляров.
III	Светооптически характеризуется выраженным диффузным утолщением и неравномерным окрашиванием стенок капилляров клубочка. При электронной микроскопии выявляют замурованные в ГБМ отложения, имеющие зернистую структуру и меньшую электронную плотность, чем на первых двух стадиях.
IV	ГБМ неравномерной толщины, просветы капилляров сужены. При электронной микроскопии в резко утолщенной ГБМ обнаруживают полости с остатками бывших там ранее отложений электронно-плотного материала. Иммунофлюоресценция в этой стадии, как правило, дает отрицательные результаты

Примечания: ГБМ — гломерулярная базальная мембрана.

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Наиболее частым клиническим проявлением МН являются отеки различной степени выраженности (от пастозности голеней, стоп, лица до полостных отеков). Характерно изменение локализации отеков в течение дня. При гидротораксе пациентов могут беспокоить одышка, при асците – чувство тяжести и распираания живота, увеличение его в объеме.

Пациенты могут предъявлять жалобы на уменьшение количества выделяемой мочи, появление пенящейся мочи (обусловлено наличием в ней белка).

В начале заболевания у большинства пациентов артериальное давление сохраняется в пределах нормальных значений, однако у 20-50% пациентов в дальнейшем развивается артериальная гипертензия (АГ) [2]. Закономерно ее появление при прогрессирующем течении болезни с развитием фиброзных изменений в почечной ткани и снижением функции почек. При АГ пациенты предъявляют жалобы на головные боли, головокружения, шум в ушах, давящие боли в области сердца, нарушения сердечного

ритма. Повышенное АД в дебюте МН, как правило, наблюдается у пациентов с предрасполагающей АГ, а также при развитии гиперволемического варианта НС.

У пациентов с МН и НС чаще, чем при других морфологических вариантах ХГН, развиваются тромбоэмболические осложнения (в том числе в дебюте МН). Преобладают венозные тромбозы, которые выявляются у 29% пациентов с МН и НС, тогда как частота тромбозов при фокальном сегментарном склерозе составляет 25%, при IgA-нефропатии – 18%, при мембранопролиферативном ГН – 15% и при болезни минимальных изменений – 13% [31]. Наиболее распространенными вариантами венозного тромбоэмболизма у пациентов с МН являются тромбоз глубоких вен (34,8% случаев) и тромбоэмболия легочной артерии (26,1% случаев), тромбоз почечных вен развивается у 13% пациентов [31,32]. При остром тромбозе глубоких вен конечностей обычно определяются отек, местная болезненность в проекции глубоких вен, расширение коллатеральных вен пораженной конечности. Хронический тромбоз глубоких вен голени может протекать без болей, сопровождаться лишь отеком конечности. Симптомы тромбоэмболии легочной артерии неспецифичны, но в большинстве случаев включают одышку, боль в груди, пресинкопальное состояние или обморок, кровохарканье, в более тяжелых случаях – нестабильность гемодинамики [33,34]. Для острого тромбоза почечной вены характерны боли в боковой и подвздошной областях на соответствующей тромбозу стороне и микро- или макрогематурия. Двусторонний тромбоз почечных вен может манифестировать острым повреждением почек (ОПП), основным механизмом которого является снижение перфузионного давления с последующим снижением СКФ. Острая обструкция печеночных вен сопровождается слабостью, болью в правом верхнем квадранте живота, тошнотой, рвотой, умеренно выраженной желтухой, болезненной гепатомегалией и асцитом. При хронической обструкции печеночных вен могут наблюдаться слабость, абдоминалгии и гепатомегалия. Для острого тромбоза мезентериальных вен характерны боль в животе и диспепсия (метеоризм, диарея, тошнота, рвота), с последующим развитием пареза кишечника, выраженной интоксикация и гиповолемии; может определяться примесь крови в стуле [35]. Тромбоз нижней полой вены всегда обуславливает двустороннее поражение нижних конечностей. Боли бывают разлитыми, распространяются на нижнюю конечность. Отек равномерно захватывает всю нижнюю конечность вплоть до стопы, нередко половые органы, ягодицы и переднюю брюшную стенку. Подкожные вены варикозно расширяются на голени, бедре (в меньшей степени) и значительно над лобком и по переднебоковым отделам брюшной стенки.

У 80% пациентов основным клиническим проявлением МН является НС (ПУ более

3,5 г/сут, гипоальбуминемия, гипопроteinемия, гиперхолестеринемия, отеки). В отличие от болезни минимальных изменений, для которой характерно почти внезапное развитие НС, при МН НС формируется постепенно. У 15-30% пациентов с МН наблюдается один и более рецидивов НС, у 50% — персистирующий НС.

Субнефротическая ПУ выявляется в 20% случаев МН, из них у 60% пациентов в течение первого года, как правило, развивается НС (особенно при наличии анти-PLA₂R АТ) [10].

У 25-40% пациентов с МН может наблюдаться незначительная микрогематурия, развитие макрогематурии не характерно.

Функция почек в начале заболевания сохранна более чем у 90% пациентов с ИМН. В отсутствие НС ИМН практически никогда не прогрессирует [36]. Терминальная почечная недостаточность при ИМН развивается только в 10-20% случаев [10]. Неблагоприятным отдаленным последствием ИМН является прогрессирующая потеря функции почек, которая наблюдается у 60% нелеченных пациентов, примерно у 35% из них в конечном итоге в течение 10 лет развивается ТПН.

Для ИМН характерно развитие спонтанных ремиссий (СР), которые выявляются примерно у трети пациентов [10]. Частичная СР наступает у 15% пациентов с ИМН (в среднем через 14 месяцев), полная СР — у 15% (в среднем через 38,5 месяцев) [37]. Вероятность развития СР при ИМН тем выше, чем ниже уровни ПУ и АТ к PLA₂R на момент установления диагноза [38,39]. Показано, что у пациентов с ИМН с ПУ > 4 г/сут вероятность наступления СР через 6 месяцев консервативной терапии составляет 45%, а с ПУ > 8 г/сут — 34% [40]. В работе L. Rodas и соавт. [41] исходный уровень АТ к PLA₂R ниже 40 МЕ/мл оказался наиболее значимым независимым предиктором СР (отношение шансов 2,7, 95% доверительный интервал 1,2–6,0, P=0,01). Несмотря на то, что СР, как правило, бывают нестабильными, у пациентов с ИМН, достигших СР, прогноз более благоприятный, чем у пациентов с персистирующим НС. В частности, у пациентов с достигнутой СР ниже общая смертность и частота развития ТПН [37].

При вторичных формах МН наряду с неспецифическими проявлениями поражения почек могут определяться клинические признаки основного заболевания, вызвавшего развитие нефропатии (например, поражение кожи, суставов, легких, печени и т.д.).

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Диагностические исследования при МН должны быть направлены на подтверждение диагноза, установление формы МН (первичная или вторичная), оценку тяжести клинического течения и прогноза, а также выявление осложнений, которые могут влиять на выбор тактики лечения МН и определять прогноз пациента.

Клинические проявления при первичной и вторичных формах МН не различаются, следовательно, диагностика ИМН должна базироваться на исключении всех возможных причин вторичной МН (см. раздел 1.5, табл. 3).

Общие критерии диагностики МН представлены в Таблице 5.

Таблица 5. Критерии установления диагноза ИМН.

Критерий	Критерий присутствует	Примечание	Диагноз МН
Клинический			
<ul style="list-style-type: none"> • НС • СКФ в норме • АГ отсутствует 	Да	Характерно	Не подтвержден ^{1,2}
<ul style="list-style-type: none"> • Стойкая ПУ • СКФ в норме • АГ отсутствует 	Да	Возможно, но реже, чем НС	Не подтвержден ^{1,2}
<ul style="list-style-type: none"> • НС или субнефротическая ПУ • Медленное снижение СКФ • АГ 	Да	Возможно, но реже, чем сохраняемая СКФ ³	Не подтвержден ¹
Острый нефритический синдром	Да	Возможно, но нехарактерно ³	Не подтвержден ¹
Быстро прогрессирующая почечная недостаточность	Да	Возможно, но нехарактерно ³	Не подтвержден ¹
Морфологический			
Морфологические признаки МН	Да		Подтвержден
	Нет		Исключен
Серологический			
АТ к PLA ₂ R	Да		Подтвержден
	Нет		Не исключен ¹

¹Требуется морфологическое подтверждение МН.

²В случае выявления положительных серологических маркеров (АТ к PLA₂R) от проведения биопсии почки с целью подтверждения диагноза МН можно воздержаться.

³Как правило, при сочетании МН с другими морфологическими изменениями.

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; АТ к PLA₂R – антитела к рецептору фосфолипазы А₂ М-типа; МН – мембранозная нефропатия; НС – нефротический синдром;

ПУ – протеинурия; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

- **Рекомендуется** при отсутствии в медицинском учреждении соответствующих ресурсов для уточнения причины развития НС или субнефротической ПУ (включая возможность проведения современной морфологической и серологической диагностики МН как наиболее частой причины НС у взрослых) направлять таких пациентов в медицинские организации, осуществляющие оказание специализированной (в том числе высокотехнологичной) медицинской помощи, для проведения биопсии почки и определения дальнейшей тактики лечения [42,43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Рекомендация отражает единодушное мнение экспертов-нефрологов и направлена на предоставление возможности получения специализированной (в том числе высокотехнологичной) медицинской помощи пациентам, проживающими в регионах с ограниченными медицинскими ресурсами. Ниже рассмотрена диагностика МН у взрослых.*

2.1 Жалобы и анамнез

- **Рекомендуется** у всех пациентов с предполагаемым или подтвержденным диагнозом МН провести сбор жалоб и анамнеза с целью уточнения давности заболевания почек, выявления факторов, которые предшествовали заболеванию и, возможно, способствовали его развитию, определения тяжести заболевания, сопутствующей патологии, дифференциальной диагностики между первичной и вторичной формами МН и оценки эффективности предшествующей терапии (если проводилась) [42,43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Рекомендация представляет собой экспертное мнение и отражает стандартный подход к диагностике заболеваний почек, в частности МН, в реальной клинической практике.*

Сбор анамнеза имеет большое значение для уточнения давности заболевания, а также дифференциальной диагностики между первичной и вторичной формами МН, поскольку позволяет выявить возможные причины развития нефропатии (наличие признаков системной красной волчанки, саркоидоза, злокачественной опухоли, вирусных гепатитов и др. инфекций, прием лекарственных препаратов и т.д.) (см. раздел 1.5, табл. 3).

2.2 Физикальное обследование

- **Рекомендуется** у всех пациентов с предполагаемым или подтвержденным диагнозом МН провести тщательное физикальное обследование, включая оценку основных показателей жизненно важных функций (исследование температуры тела, частоты дыхания, частоты сердцебиения, пульса, измерение артериального давления на периферических артериях), а также наличия и выраженности отеков, уровня диуреза, для определения тяжести клинических проявлений и выявления возможных осложнений заболевания [42,43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Рекомендация представляет собой экспертное мнение и отражает стандартный подход к диагностике заболеваний почек в реальной клинической практике. У пациентов с НС при физическом обследовании можно выявить рыхлые и подвижные отеки, кожа над отеками обычно бледная, при надавливании остается ямка. Нефротические отеки на конечностях, как правило, симметричные, наличие асимметричных отеков конечностей, болезненности и покраснения может быть признаком тромбоза вен. Присутствие полостных отеков (асцит, гидроторакс, гидроперикард), может отражать тяжесть НС, быть следствием его осложнений (например, асцит при тромбозе почечных вен) или служить проявлением фонового/основного заболевания (например, асцит при канцероматозе брюшины, односторонний гидроторакс при раке легкого и др.), поэтому требует тщательного мониторинга и обследования. У пациентов могут регистрироваться повышенные цифры АД, акцент II тона над аортой, возможны нарушения ритма. Признаки различных тромбэмболических осложнений НС описаны в разделе 1.6 (подробнее см. соответствующие руководства/клинические рекомендации).*

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- **Рекомендуется** у всех пациентов с предполагаемым или подтвержденным диагнозом МН провести исследование общего (клинического) анализа крови развернутого, общего (клинического) анализа мочи, уровней общего белка, альбумина, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, калия, натрия, общего кальция, неорганического фосфора, глюкозы, холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой плотности, аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы,

общего билирубина, билирубина свободного (неконъюгированного), лактатдегидрогеназы в крови для выявления признаков основного заболевания, ассоциированного с развитием МН, и/или осложнений МН [10,25-29,44].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *Лабораторная диагностика первичных и вторичных форм МН и их осложнений МН имеет большое значение для выбора терапии МН и оценки ее прогноза. Так, отклонения показателей клинического анализа крови (например, анемия, лейкопения, тромбоцитопения) и мочи (например, не характерная для МН гематурия), могут быть проявлением основного заболевания, ассоциированного с развитием МН, в частности системной красной волчанки, различных опухолей. Степень снижения уровней альбумина и общего белка в сыворотке крови позволяет оценить наличие и выраженность НС. Уровень креатинина и рассчитанная на его основании СКФ отражают состояние функции почек. Отклонения биохимических показателей крови могут быть экстраренальными проявлениями основного заболевания (например, повышение уровня трансаминаз и билирубина при гепатите, гиперкальциемия при саркоидозе и др.).*

- **Рекомендуется** у всех пациентов с предполагаемым или подтвержденным диагнозом МН провести определение количества белка в суточной моче или определение белка в моче и исследование уровня креатинина в моче с расчетом отношения белок/креатинин в порции утренней мочи для стратификации риска прогрессирования МН и выбора дальнейшей тактики ведения, а также оценки эффективности проводимой терапии [37,40,45,46].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Уровень ПУ играет важную роль в оценке риска прогрессирования МН и определения тактики ведения пациентов [37,40,45,47]. Концентрация белка в разовой порции мочи не вполне точно отражает потерю белка почками за сутки, поскольку на нее оказывает влияние степень разведения мочи в каждой пробе. «Золотым стандартом» оценки ПУ является определение суточной экскреции белка с мочой, поэтому в условиях стационара целесообразно исследовать суточную экскрецию белка. В амбулаторной практике для удобства пациента ПУ может оцениваться по отношению белок/креатинин в утренней порции мочи. Данная рекомендация отражает существующий в реальной*

клинической практике стандартный подход к оценке ПУ при ХБП любой этиологии (см. раздел 2.3 клинических рекомендаций «Хроническая болезнь почек», Ассоциация нефрологов, 2021 г.).

- **Рекомендуется** всем пациентам с предполагаемым или подтвержденным диагнозом МН провести лабораторную диагностику, включая серологические и иммунологические тесты, для выявления заболеваний, с которыми может быть ассоциирована МН [10,25-29,48-50].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: У трети пациентов с МН выявляется вторичная форма заболевания [25]. В зависимости от экстраренальных проявлений для диагностики предполагаемого ассоциированного с МН заболевания могут быть исследованы следующие маркеры:

- антинуклеарный фактор на HEp-2 клетках и/или иммуноблот антинуклеарных антител, АТ к двухспиральной ДНК;
- маркеры различных инфекций (в первую очередь гепатитов В и С, вируса иммунодефицита человека, сифилиса);
- С3 и С4 фракции комплемента и/или его активность; ревматоидный фактор, АТ к циклическому цитруллиновому пептиду;
- криоглобулины;
- М-градиент (парапротеин) с количественной оценкой с помощью электрофореза белков сыворотки крови и мочи и иммунофиксации с панелью антисывороток (к IgG, IgA, IgM, каппа и лямбда цепям) и/или метода Фрилайт (иммунохимическая оценка уровня свободных легких цепей иммуноглобулинов в сыворотке крови) и др.

В настоящее время важную роль в диагностике МН отводят выявлению в сыворотке крови АТ к PLA₂R, которые обнаруживаются у 80% пациентов с ИМН и отсутствуют при других морфологических вариантах ХГН [49-50].

Уровни АТ к PLA₂R оценивают с помощью двух методов: непрямой иммунофлюоресценции на трансфицированных клетках, гиперэкспрессирующих PLA₂R (IFT), и твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) (см. таблицу 6). При IFT результат выражается в титрах и считается положительным при титрах более 1:10. ELISA является менее чувствительным методом оценки низких концентраций АТ к PLA₂R, чем IFT. При выявлении уровня АТ к PLA₂R по методу

ELISA в пределах 2-14 ЕД/мл, целесообразно исследовать данные АТ методом IFT для исключения ложноположительных результатов. В Российской Федерации большинство лабораторий определяют уровень АТ к PLA₂R методом IFT.

Таблица 6. Оценка уровней АТ к PLA₂R.

Результат	IFT, титры	ELISA, ЕД/мл
Вероятный	1:10 (+/-)	2–13
Положительный, уровень АТ		
низкий	до 1:100 (+)	14–79
средний	от 1:100 до 1:320 (++)	80–149
высокий	от 1:320 до 1:1000 (+++)	≥ 150

Согласно международным рекомендациям, определение АТ к PLA₂R может использоваться в качестве информативного теста для диагностики МН (чувствительность ≈ 78%, специфичность ≈ 99%) [48] и дифференциальной диагностики ее первичной и вторичной форм (чувствительность ≈ 71%, специфичность ≈ 72%) [52,53]. Таким образом, взрослым пациентам с изолированным НС или стойкой субнефротической ПУ в сочетании с сохранной фильтрационной функцией почек или медленно прогрессирующим ее нарушением целесообразно исследовать уровни АТ к PLA₂R для подтверждения/исключения диагноза МН, особенно при невозможности проведения биопсии почки [48-50].

К настоящему времени получены многочисленные доказательства, свидетельствующие о том, что взрослым пациентам с подтвержденным диагнозом МН следует определять уровни АТ к PLA₂R в сыворотке крови для дифференциальной диагностики первичной или вторичной форм МН, мониторинга иммунологической активности заболевания (в том числе вероятности развития ремиссии), выбора и контроля проводимого лечения, оценки прогноза [48,52,54,55,56]. В частности, показано, что уровень АТ к PLA₂R коррелирует с вероятностью развития спонтанных ремиссий и ремиссий на фоне лечения: у пациентов с высокими титрами АТ к PLA₂R спонтанная ремиссия МН наблюдается гораздо реже, чем у пациентов с низкими титрами данных антител (4% по сравнению с 38% соответственно) [54]. Высокие титры АТ к PLA₂R ассоциированы с меньшей вероятностью и более длительным временем достижения клинической ремиссии, а также с повышенным риском ухудшения функции почек [56]. Установлено, что уровень АТ к PLA₂R отражает активность заболевания. Так, у пациентов с высокой активностью заболевания и массивной ПУ выявляют высокие титры АТ к PLA₂R в крови. И, наоборот, на фоне лечения

уровни АТ к PLA₂R снижаются, становясь неопределяемыми в период ремиссии заболевания [54,57]. Рецидив ИМН сопровождается нарастанием титра АТ к PLA₂R.

- **Рекомендуется** у пациентов с предполагаемым или подтвержденным диагнозом МН в возрасте ≥ 55 лет, а также пациентов в возрасте < 55 лет при наличии у них факторов риска развития злокачественных новообразований, проводить исследование маркеров наиболее распространенных в популяции злокачественных опухолей (с учетом имеющихся факторов риска, жалоб, данных анамнеза, результатов предшествующего клиничко-лабораторного и инструментального обследования), особенно при невозможности проведения соответствующих инструментальных исследований, с целью выявления паранеопластического характера нефропатии [10,25,58,59,60,61,62].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: Связь МН со злокачественными новообразованиями четко установлена [25,58-60,62] частота развития онкологического заболевания у пациентов с МН оказалась в 9,8 и 12,3 раз выше (у мужчин и женщин соответственно) по сравнению с общей популяцией. Более того, риск развития ассоциированной с опухолью МН увеличивался с возрастом, составляя около 2% у пациентов моложе 55 лет и достигая 20-25% у лиц в возрасте старше 60 лет [59]. В систематическом обзоре и метаанализе 6 наблюдательных исследований, включавшем 785 пациентов с МН, распространенность злокачественных новообразований составила 10%, средний возраст пациентов на момент установления диагноза онкологического заболевания составил 67 лет, у 20% пациентов опухоль была диагностирована до манифестации МН, тогда как остальные случаи были диагностированы на момент биопсии почки или в период последующего наблюдения [62]. Таким образом, имеющиеся данные в достаточной степени обосновывают целесообразность онкопоиска у пациентов с МН, относящихся к старшей возрастной группе (возраст ≥ 55 -60 лет). Наиболее часто с МН ассоциированы рак легких, желудка, кишечника, простаты, молочных желез, щитовидной железы [60], что диктует необходимость проведения соответствующего лабораторного обследования в рамках онкопоиска (например, определение уровня простатспецифического антигена у мужчин с изменениями в

простате, проведение иммуноэлектрофореза белков сыворотки крови и мочи при подозрении на парапротеинемию и т.д.).

Злокачественные новообразования чаще выявляются у пациентов с МН, ассоциированной с АТ к THSD7A (33,3%), и у пациентов, у которых АТ к PLA2R или к THSD7A отсутствуют (10,4%), в то же время описаны редкие случаи выявления опухолей при PLA2R-позитивной МН (5,4%) [63]. Следовательно, необходимо сохранять онконастороженность при обследовании пациентов с МН (особенно в старшей возрастной группе) независимо от их серологического статуса.

- **Рекомендуется** у пациентов с предполагаемым или подтвержденным диагнозом МН при подозрении на развитие тромбозных осложнений и отсутствии возможности выполнить соответствующее инструментальное исследование определить концентрацию Д-димера в крови для исключения тромбоза [33,34].

Уровень убедительности рекомендаций _С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Повышенная концентрация Д-димера в крови является высокочувствительным показателем тромбообразования. Вместе с тем этот тест характеризуется низкой специфичностью, поскольку увеличение уровней Д-димера наблюдается при разных состояниях, в том числе при НС. В связи с этим нормальный уровень Д-димера в крови с высокой степенью вероятности свидетельствует об отсутствии тромбоза, в то время как при выявлении повышенных значений этого показателя может потребоваться дополнительное инструментальное обследование для исключения/подтверждения тромбоза.

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- **Рекомендуется** всем пациентам с предполагаемым или подтвержденным диагнозом МН выполнить инструментальную диагностику в объеме, достаточном для оценки выраженности структурных изменений почек, а также других органов и систем, с целью оценки тяжести заболевания, проведения дифференциальной диагностики между первичной и вторичной формами МН и определения тактики ведения [64-69]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** всем пациентам с предполагаемым или подтвержденным диагнозом МН в возрасте ≥ 55 лет, а также пациентам в возрасте < 55 лет при наличии у них

факторов риска развития злокачественных новообразований, проведение инструментального обследования (с учетом имеющихся факторов риска, жалоб, данных анамнеза, результатов клинико-лабораторного и предшествующего инструментального обследования) в объеме, достаточном для исключения злокачественных новообразований как причины паранеопластической МН [10,25,58-60,62].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Рекомендация представляет собой экспертное мнение и отражает стандартный подход к инструментальной диагностике наиболее часто описываемых в литературе злокачественных новообразований, ассоциированных с развитием МН, в частности, опухолей легких и органов грудной клетки, желудка, кишечника, предстательной, молочной и щитовидной желез [10,25,58-60,62]. Подробности см. выше (комментарии в разделе «2.3 Лабораторные диагностические исследования»).*

- **Рекомендуется** у пациентов с предполагаемым или подтвержденным диагнозом МН и выраженным НС и/или снижением СКФ при рассмотрении возможности проведения визуализирующих исследований с контрастным усилением оценивать соотношение пользы (в том числе диагностической ценности результатов исследования, их влияния на определение тактики лечения и оценку прогноза) и риска с целью снижения вероятности развития постконтрастного ОПП [70].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Экспертное мнение относительно распространенных клинических ситуаций, требующих проведения визуализирующих исследований с внутрисосудистым введением контрастных препаратов, применение которых может стать причиной повреждения почек. Возможность применения таких диагностических методов следует рассматривать на индивидуальной основе с учетом пользы результатов исследования для пациента и потенциальных рисков, в том числе со стороны почек.*

- **Рекомендуется** при подозрении на развитие у пациентов с предполагаемым или подтвержденным диагнозом МН с НС тромботических осложнений использовать

для их подтверждения методы инструментальной диагностики, предлагаемые в соответствующих клинических рекомендациях [33,34].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Рекомендация представляет собой экспертное мнение и отражает стандартный подход к инструментальной диагностике часто развивающихся при МН тромбозмболических осложнений.*

2.5 Иные диагностические исследования

- **Рекомендуется** у пациентов с предполагаемым диагнозом МН при отсутствии противопоказаний выполнять биопсию почки под контролем ультразвукового исследования с последующим патолого-анатомическим исследованием биопсийного материала для подтверждения диагноза, оценки выраженности изменений и прогноза, а также выбора метода лечения [10,30,64].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Проведение биопсии почки с морфологическими исследованиями препарата согласно установленному порядку для данного вида исследования является стандартным методом диагностики разнообразных диффузных поражений органа, что с убедительной доказательной базой отражено в КР по ХБП МЗ РФ 2021г [64]. Прижизненные морфологические данные необходимы для определения адекватной этиотропной и патогенетической терапии с целью купирования активности патологического процесса, торможения прогрессирования и предупреждения неблагоприятных исходов болезни почек [17,18,71-73].*

Диагноз МН основывается на результатах морфологического исследования ткани почки, которое чаще всего проводят в связи с выявлением у пациентов НС или стойкой субнефротической ПУ. Возможно выявление МН (как правило, вторичных форм или сочетания МН с другими вариантами поражения почек) у пациентов с остроснефритическим синдромом, прогрессирующей дисфункцией почек [10,30].

Биопсия почки является золотым стандартом диагностики МН. Однако идентификация в последнее десятилетие собственных подоцитарных антигенов и аутоантител к ним позволила обсуждать неинвазивный подход к диагностике ИМН, основанный в первую очередь на выявлении в сыворотке крови АТ к PLA₂R.

Информативность этого теста на сегодняшний день подтверждена многочисленными исследованиями. Так, в мета-анализе 15 исследований, включавших 2212 пациентов (710 пациентов с МН и 1502 пациентов, составивших контрольную группу), чувствительность выявления анти-PLA₂R-АТ в сыворотке для диагностики МН составила 78%, а специфичность 99% [48]. 95% доверительный интервал специфичности составил от 0,96 до 1,0, что сопоставимо с диагностическими показателями биопсии почки [48]. Поскольку определение АТ к PLA₂R в сыворотке крови позволяет с высокой точностью установить диагноз ИМН и избежать потенциальных рисков, связанных с биопсией почки (гематома, кровотечение, взятие недостаточного для окончательного диагноза материала и др.), у пациентов с обнаруженными в сыворотке крови АТ к PLA₂R и характерной для МН клинической картиной (НС или субнефротическая ПУ, СКФ > 60 мл/мин/1,73м²) предлагается не проводить пункционную биопсию почки только для подтверждения диагноза МН ввиду высокой специфичности серологической диагностики [48-50]. Неинвазивная диагностика ИМН также может иметь дополнительные преимущества у пациентов с относительными противопоказаниями к биопсии почки (единственная почка, нарушение свертываемости крови и т.д.).

В недавних исследованиях показана дополнительная ценность биопсии почки для диагностики МН у пациентов с положительными уровнями АТ к PLA₂R [49,50]. Установлено, что у пациентов без системных проявлений, со СКФ > 60 мл/мин/1,73м² и положительным тестом на АТ к PLA₂R при нефробиопсии в основном ожидаемо выявлялась МН и лишь в очень редких случаях сочетание МН с другой патологией, которая не оказывала существенного влияния на тактику лечения МН. В тоже время среди анти-PLA₂R-АТ-позитивных пациентов со СКФ < 60 мл/мин/1,73м² значительно чаще выявлялось сочетание МН с другой патологией (острым интерстициальным нефритом, диабетической нефропатией, острым канальцевым некрозом, IgA-нефропатией, полулунным гломерулонефритом и др.).

Таким образом, у анти-PLA₂R-АТ-позитивных пациентов с нормальной СКФ можно воздержаться от проведения биопсии почки только с целью подтверждения диагноза ИМН. Однако пациентам с повышенными титрами АТ к PLA₂R и нетипичной для МН клинической картиной (СКФ < 60 мл/мин/1,73м² в дебюте заболевания, острый нефритический синдром, быстро прогрессирующая

почечная недостаточность и др.), а также пациентам с НС, сохраняющимся несмотря на снижение/исчезновение АТ к PLA₂R в процессе лечения, биопсия почки необходима для выявления дополнительных, помимо МН, морфологических изменений, лежащих в основе прогрессирования ХБП, которые могут повлиять на тактику лечения пациента и его прогноз [29,50] При принятии решения о проведении биопсии почки необходимо учитывать риски, связанные с биопсией (схема 1).

Пациентам с характерной для МН клинической картиной (НС или стойкая субнефротическая ПУ, СКФ > 60 мл/мин/1,73м²) и отрицательными АТ к PLA₂R в сыворотке крови рекомендуется выполнение пункционной биопсии почки для подтверждения диагноза МН. При отрицательных титрах АТ к PLA₂R в сыворотке крови целесообразно исследовать наличие антигена PLA₂R в ткани почки, что является более чувствительным тестом для диагностики PLA₂R-ассоциированной МН [5,29,74-76]. Например, у пациента с ИМН могут быть получены ложноотрицательные результаты при определении АТ к PLA₂R в сыворотке крови в связи с их низкими титрами в системной циркуляции, но диагноз в данном случае может быть подтвержден при выявлении PLA₂R в ткани почек. Кроме того, существует мнение, что в ранней фазе ИМН АТ к PLA₂R в сыворотке крови могут отсутствовать, поскольку активно депонируются в ткани почек, но появляются в дальнейшем при более длительном наблюдении [5].

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1 Поддерживающая терапия

Пациенты с ИМН должны получать оптимальную поддерживающую терапию с целью предупреждения развития и коррекции имеющихся осложнений заболевания, что оказывает положительное влияние на течение нефропатии и значительно улучшает прогноз. Мероприятия в рамках поддерживающей терапии должны быть направлены на снижение ПУ и нормализацию АД, замедление скорости прогрессирования МН, профилактику и лечение метаболических и тромботических осложнений. В ряде случаев это позволяет отсрочить начало иммуносупрессивной терапии и/или уменьшить ее объем.

Важную роль играет модификация образа жизни, в том числе изменение диеты (ограничение потребления натрия, умеренное ограничение количества потребляемого белка, включение в рацион разрешенных продуктов), обеспечение адекватной физической активности, отказ от курения и ограничение потребления алкоголя.

- **Рекомендуется** всем пациентам с МН и ПУ > 0,5 г/сут при отсутствии противопоказаний проводить терапию препаратами, блокирующими активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента или антагонистами рецепторов ангиотензина II) с целью снижения ПУ, замедления скорости прогрессирования ХБП и уменьшения риска сердечно-сосудистых событий и общей смертности [77-82].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- **Рекомендуется** у всех пациентов с ИМН и отношением альбумин мочи/креатинин мочи > 200 мг/г, рСКФ \geq 30 мл/мин/1,73 м², не нуждающихся в иммуносупрессивной терапии, при отсутствии противопоказаний рассмотреть возможность применения ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2) (#дапаглифлозин**) с целью снижения риска прогрессирования ХБП, а также риска смерти от сердечно-сосудистых осложнений [83-85].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Недавно проведенное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование DAPA-CKD по изучению эффектов ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2) #дапаглифлозина** (10 мг/сут) в популяции пациентов с ХБП (n=4304) диабетической и недиабетической природы (отношение альбумин мочи/креатинин мочи 200-5000 мг/г, рСКФ > 25-75 мл/мин/1,73м²) показало, что по сравнению с плацебо #дапаглифлозин** улучшал почечные исходы (уменьшал риски снижения рСКФ на 50% от исходного уровня, достижения терминальной почечной недостаточности, смерти от почечных причин) и снижал смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [83-85]. При этом была подтверждена безопасность лечения дапаглифлозином. Анализ в подгруппах подтвердил сохранение почечных и сердечно-сосудистых эффектов #дапаглифлозина** независимо от природы ХБП (диабетическая нефропатия, ХГН, гипертоническая нефропатия и др.) [83-85].*

*Результаты исследования DAPA-CKD позволяют рекомендовать рассмотреть возможность назначения препаратов данной группы в качестве средств кардио-нефропротекции пациентам с ХБП любой природы, в том числе вследствие ИМН. Как было показано на категории пациентов с ХБП и сахарным диабетом, #дапаглифлозин** следует назначать в дозе 10 мг 1 раз в сутки внутрь при рСКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м² пациентам с рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м² препарат не назначается. Необходима коррекция дозы у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени: начальная доза препарата 5 мг. Подробная информация представлена в инструкции по применению лекарственного препарата (см. Государственный реестр лекарственных средства, <http://grls.rosminzdrav.ru>).*

- **Рекомендуется** у всех пациентов с МН и дислипидемией проводить коррекцию нарушений липидного обмена согласно текущим рекомендациями для пациентов с ХБП [64,86,87].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** всем пациентам с МН соблюдать диету с ограничением натрия до < 2 г/сут (эквивалент < 5 г соли) с целью уменьшения выраженности отеков и улучшения контроля АД и ПУ [88,89].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *Несмотря на доказанное положительное влияние ограничения количества потребляемого с пищей натрия на контроль АД и снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [88,89], в настоящее время установлено, что избыточное ограничение потребления соли не является оправданным с физиологической точки зрения, поскольку при этом наблюдается повышение риска смерти от ССЗ, сопоставимое с таковым при употреблении натрия > 6 г в сутки [90,91].*

- **Рекомендуется** всем пациентам с МН соблюдать диету с оптимальным содержанием белков, других нутриентов и минеральных веществ в зависимости от стадии ХБП согласно действующими рекомендациями для пациентов с ХБП с целью торможения прогрессирования дисфункции почек [64,92,93].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

3.1.1 Антикоагулянтная терапия

- **Рекомендуется** всем пациентам с МН и подтвержденными тромбэмболическими осложнениями для их устранения проводить терапию в соответствии с действующими клиническими рекомендациями по лечению венозных и артериальных тромбэмболических осложнений [33,34].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** у пациентов с МН и НС при решении вопроса о назначении антикоагулянтной терапии с целью профилактики тромбэмболических осложнений учитывать уровень альбумина в сыворотке крови, а также риски тромбоза и кровотечения [94].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- **Рекомендуется** пациентам с МН и гипоальбуминемией < 28 г/л проводить антикоагулянтную терапию в течение первых 6 месяцев персистирования НС или до повышения уровня альбумина в крови > 28 г/л (в зависимости от того, что наступит раньше) для профилактики тромбэмболических осложнений [94-97].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *Уровень альбумина является значимым предиктором развития венозных тромбэмболических осложнений при НС [95,98-100]. Тяжесть гипоальбуминемии рассматривают в качестве суррогатного маркера, отражающего степень дисбаланса между про- и противотромботическими факторами, и коррелирующего с риском тромботических осложнений. Пороговые значения концентрации альбумина в сыворотке крови, при которых следует начинать профилактическую антикоагулянтную терапию, четко не установлены, в то же время в большинстве исследований в качестве такого показателя предлагается рассматривать уровни альбумина в пределах 20-30 г/л [94,95,100]. При определении пороговых значений сывороточного альбумина, по-видимому, также целесообразно учитывать метод, с помощью которого проводился анализ. Так, по данным van de Logt и соавт.[101], уровню альбумина в сыворотке крови,*

равному 25 г/л, определенному колориметрическим методом с бромкрезоловым зеленым, соответствует концентрация альбумина, равная 20 г/л, полученная с использованием бромкреолового пурпурного или иммунонефелометрии. Соответственно пороговые значения концентрации сывороточного альбумина, при которых рекомендуется начинать профилактическую антикоагулянтную терапию, различаются в зависимости от методов определения.

В когортном исследовании S. Lionaki и соавт. [95], включавшем 898 пациентов с ИМН, риск ВТЭО возрастал в 2,13 раза при снижении уровня сывороточного альбумина на каждые 10 г/л, при этом пороговое значение уровня альбумина в крови, ниже которого риск развития ВТЭО значимо увеличивался, составило 2,8 г/дл (28 г/л). С учетом этих результатов может обсуждаться повышение порогового значения для начала профилактической антикоагулянтной терапии у пациентов с ИМН до 28 г/л, вместо 20-25 г/л, как рекомендовалось ранее [42,94,102]. Дополнительным аргументом служит более высокая по сравнению с другими морфологическими вариантами гломерулонефрита частота тромботических осложнений при МН (до 10,8 раз выше, чем при IgA-нефропатии) [103].

Учитывая максимальный риск возникновения тромбозов в первые 6 месяцев после выявления НС [97,98,100,104], профилактическую антикоагулянтную терапию следует начинать как можно раньше, однако при этом необходимо оценить соотношение риска тромбозов и риска кровотечений. T. Lee и соавт. [105] разработали шкалу, оценивающую вероятность развития одного случая кровотечения на определенное число предотвращенных тромбозов при назначении варфарина пациентам с МН (см. <http://www.med.unc.edu/gntools/bleedrisk.html>). Эта шкала используется в предложенном J.M. Hofstra и соавт. [94] алгоритме антикоагулянтной терапии у пациентов с МН и НС. Алгоритм также включает оценку риска артериальных тромбоэмболических событий (АТЭО), который определяется как традиционными (возраст, наличие в анамнезе артериальных тромбозов, сахарного диабета, артериальной гипертензии и курения), так и «почечными» (уровни ПУ, рСКФ) факторами [98,104,106].

Проспективные рандомизированные исследования профилактической антикоагулянтной терапии не проводились, тем не менее в ряде ретроспективных анализов показана эффективность профилактического применения антикоагулянтов (варфарина**, низкомолекулярных гепаринов) у пациентов с

ИМН [96,105,107]. Некоторые авторы предлагают назначать пациентам с ИМН ацетилсалициловую кислоту, в частности при уровне сывороточного альбумина от 25 до < 32 г/л и высоком риске АТЭО [94]. Обсуждается также назначение препаратов ацетилсалициловой кислоты пациентам с сочетанием высокого риска ВТЭО и высокого риска кровотечения [94]. Однако поскольку данные о роли ацетилсалициловой кислоты в профилактике тромботических событий при НС противоречивы [95,98], рекомендуется подходить к решению вопроса о ее назначении индивидуально в каждом конкретном случае. На схеме 2 представлен модифицированный алгоритм назначения профилактической антикоагулянтной терапии пациентам с ИМН. В таблице 7 приведены препараты, применяемые для профилактики тромботических осложнений у пациентов с ИМН и НС.

При выборе препаратов для проведения профилактической антикоагулянтной терапии необходимо учитывать особенности их фармакокинетики в условия НС. Так, при тяжелой гипоальбуминемии применение варфарина** может привести к развитию геморрагических осложнений из-за нарушения полноценного связывания варфарина** с альбумином, следовательно, в такой ситуации потребуются частый мониторинг международного нормализованного отношения (МНО) со своевременной коррекцией дозы препарата. НМГ в силу пролонгированного антитромботического действия, большей биодоступности, обусловленной меньшей способностью связываться с белками крови, могут рассматриваться как препараты выбора для профилактической антикоагулянтной терапии при МН с НС и СКФ > 30 мл/мин/1,73 м². В то же время часто выявляемое при НС снижение уровня антитромбина III, который является плазменным кофактором гепарина, может снижать эффективность последнего [108-110]. В этой связи у пациентов с тяжелой гипоальбуминурией перед назначением НМГ целесообразно исследовать уровень антитромбина III в крови для прогнозирования эффективности терапии. Для обеспечения оптимальной эффективности профилактической антикоагулянтной терапии при тяжелой гипоальбуминемии предлагается начинать лечение с НМГ и по достижении уровня альбумина > 25 г/л переводить пациентов на прием варфарина** (целевое МНО 2-3).

Данные о применении прямых пероральных антикоагулянтов при НС ограничены описаниями отдельных случаев и одним небольшим РКИ. Во всех этих работах (за исключением одного случая) оценивалась эффективность в

отношении лечения тромбозов, а полученные результаты были противоречивыми. В единственном пилотном РКИ, сравнивающим применение НМГ (далтепарин** 5000 ЕД 2 раза в сутки) и ривароксабана** (30 мг/сут) для лечения венозных тромбозов (ТГВ и ТЭЛА) у 16 пациентов с НС (включая 4 пациентов с МН), ривароксабан** продемонстрировал большую эффективность в лечении ТГВ у пациентов с низкими уровнями антитромбина III по сравнению с НМГ [111]. Кроме того, терапия характеризовалась хорошей приверженностью и не требовала мониторинга. Тем не менее многие препараты этой группы, в частности ривароксабан**, имеют преимущественно почечную экскрецию и, следовательно, при назначении их пациентам с нарушенной функцией почек увеличивается риск кровотечений [112]. Из прямых пероральных антикоагулянтов наиболее перспективным для профилактического применения у пациентов с МН и НС представляется #апиксабан**, у которого величина почечной экскреции составляет 27% от общего клиренса, что позволяет не корректировать дозу препарата у пациентов со снижением СКФ до 15 мл/мин/1,73 м².

Таблица 7. Препараты, применяемые для профилактики тромботических осложнений при МН¹ [113].

Группа	Действующее вещество	Доза и способ применения	Применение при нарушении функции почек
Антагонисты витамина К	Варфарин**	Доза, необходимая для достижения и поддержания целевого значения МНО (2-3), внутрь 1 р/сут	Титрация дозы под контролем МНО
Гепарин и его производные	Гепарин натрия**	5000 МЕ подкожно с интервалом 8-12 ч	Титрация дозы под контролем АЧТВ
	#Эноксапарин натрия**	40 мг подкожно 1 р/сут	<ul style="list-style-type: none"> • Не рекомендуется при СКФ < 15 мл/мин/1,73 м² • При СКФ 15-29 мл/мин/1,73 м² 20 мг подкожно 1 раз в сутки
	#Далтепарин натрия**	2500 МЕ подкожно 1 р/сут	Не указано
	#Надропарин кальция**	0,3 мл (2850 анти-Ха МЕ) подкожно 1 р/сут	Доза должна быть снижена на 25–33% у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (С1 креатинина <30 мл/мин)

			(см. «Особые указания» и «Фармакокинетика»).
Прямые ингибиторы фактора Ха	#Ривароксабан**	20 мг внутрь 1 р/сут	<ul style="list-style-type: none"> • Не рекомендуется при СКФ < 15 мл/мин/1,73 м² • При СКФ 15-49 мл/мин 15 мг 1 раз в день
	#Апиксабан*	2,5 мг внутрь 2 р/сут	Не рекомендуется при СКФ < 15 мл/мин/1,73 м ²

¹Подробная информация по каждому препарату представлена в инструкции по применению лекарственного препарата (см. Государственный реестр лекарственных средства, <http://grls.rosminzdrav.ru>).

3.2 Иммуносупрессивная терапия

Поскольку спонтанные ремиссии развиваются в среднем у трети пациентов с идиопатической МН (см. раздел 1.6), а иммуносупрессивная терапия имеет побочные эффекты, до принятия решения о начале иммуносупрессивной терапии необходимо оценить риск прогрессирующего снижения функции почек. Установлены следующие факторы риска прогрессирования МН:

- протеинурия > 4 г/сут, сохраняющаяся на уровне > 50% от исходных значений, несмотря на применение в течение 6 месяцев препаратов, блокирующих РААС [37,114-117];
- повышение концентрации креатинина в крови на $\geq 30\%$ в течение 6-12 месяцев с момента установления диагноза, которое не может быть объяснено другими причинами [114,118];
- высокий уровень АТ к PLA₂R [54];
- наличие тяжелых, инвалидизирующих и/или жизнеугрожающих симптомов, связанных с НС (тяжелый отечный синдром, острое повреждение почек, рецидивирующие инфекции, тромбоэмболические осложнения) [114,118]

На основании этих факторов пациентов с ИМН стратифицируют на категории низкого, среднего, высокого и очень высокого риска прогрессирующей потери функции почек (табл. 8), что играет важную роль при выборе тактики лечения. Благодаря такому подходу можно с большей точностью идентифицировать пациентов с высокой вероятностью благоприятного течения и/или наступления спонтанной ремиссии и соответственно ограничиться консервативным лечением и наблюдением, или, наоборот, выявить пациентов с риском прогрессирующего повреждения почек и поэтому нуждающихся в иммуносупрессивной терапии.

Согласно «двухмерной» модели, включающей показатели ПУ и сывороточного креатинина, у пациентов с ИМН и ПУ < 4 г/сут, нормальной функцией почек на момент установления диагноза и в последующие 6 месяцев наблюдения отмечается низкий риск прогрессирования (ожидается, что в ближайшие 10 лет почечная недостаточность не разовьется у 85-90% пациентов) [114]. Пациенты с ПУ 4-8 г/сут и нормальной функцией почек в течение 6 месяцев наблюдения имеют средний риск прогрессирования (прогрессирование ХБП через 10 лет ожидается у 50-55% пациентов). У пациентов с ИМН и ПУ > 8 г/сут отмечается высокий риск прогрессирования независимо от состояния функции почек (ТПН в течение 10 лет наступит у 65-80% пациентов). Очевидно, что при сочетании ПУ > 8 г/сут и нарушения функции почек уже в дебюте ИМН, риск ТПН будет максимальным (категория очень высокого риска).

Несмотря на то, что в настоящее время модель, включающая все вышеперечисленные факторы риска, отсутствует, в клинической практике целесообразно проводить комплексную оценку. При таком подходе высокая ПУ у пациентов с низкими титрами АТ к PLA2R может оцениваться в отношении прогрессирования иначе, чем высокая ПУ при наличии высоких титров АТ к PLA2R.

Таблица 8. Клинико-лабораторная стратификация риска прогрессирования МН.

	Риск прогрессирования			
	Низкий	средний	высокий	очень высокий
	В течение периода наблюдения от 3 до 6 мес должно присутствовать не < 2 из 3 критериев:			≥2 критериев на момент диагностики МН
Функция почек	рСКФ>60мл/мин1.73м ² или стабильная рСКФ (снижение<25%) за период наблюдения	рСКФ>60мл/мин1.73м ² или стабильная рСКФ (снижение<25%) за период наблюдения	снижение рСКФ ≥25%, не объяснимое другими причинами, в любое время в течение периода наблюдения	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SCr ≥1,5 мг/дл (≥133 мкмоль/л), обусловлено активностью МН ▪ Снижение рСКФ ≥25% от исходного уровня за предыдущие 2 года, обусловленное активностью МН ▪ Тяжелый, инвалидизирующий или угрожающий жизни НС
Протеинурия	<4 г/сут в конце периода наблюдения	От 4 до 8 г/сут в конце периода наблюдения	>8 г/сут в конце периода наблюдения или стойкий НС	
Сывороточный уровень АТ к PLA2R (только при анти-PLA2R позитивной МН)	устойчиво низкий титр (при произвольном определении методом ELISA <50 U/ml) или снижение на ≥25% в течение периода наблюдения	стабильный титр <150 U/ml или увеличение на <25% от исходного уровня	Устойчиво высокий титр (при произвольном определении методом ELISA ≥50 U/ml) или увеличивается до ≥150 U/ml	

3.2.1 Инициальная иммуносупрессивная терапия ИМН

- **Не рекомендуется** проведение иммуносупрессивной терапии пациентам с МН с ПУ $< 3,5$ г/сут и рСКФ > 60 мл/мин/1,73 м² ввиду низкого риска развития почечной недостаточности и отсутствия опасных осложнений НС [118-120].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: В настоящее время отсутствуют РКИ по оценке влияния иммуносупрессивной терапии на почечные исходы у пациентов с МН с ПУ $< 3,5$ г/сут. Тем не менее клинический опыт и результаты когортных исследований свидетельствуют о благоприятном прогнозе у таких пациентов даже в отсутствие лечения иммунодепрессантами [118-120]. Так, ПУ донефротического уровня и низкая скорость прогрессирования ХБП ($-0,93$ мл/мин/год) сохраняются в течение 10 лет у 40% нелеченных пациентов с МН без НС, в то время как функция почек остается на уровне $> 50\%$ от исходных значений у всех пациентов [120]. Таким образом, возможность благоприятного исхода без риска развития побочных эффектов иммуносупрессии позволяет воздержаться от агрессивного лечения пациентов с МН и ПУ $< 3,5$ г/сут и рСКФ > 60 мл/мин/1,73 м².

- **Рекомендуется** воздержаться от иммуносупрессивной терапии и продолжить прием ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II пациентам с ИМН среднего риска, у которых в результате проводимой в течение 6-12 месяцев терапии блокаторам РААС наблюдается снижение ПУ на $\geq 50\%$ от исходного значения [37,121].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: По данным ретроспективного многоцентрового когортного исследования, включавшего 328 пациентов с ИМН и НС, снижение с помощью блокады РААС ПУ на 50% по сравнению с исходным уровнем в течение первого года наблюдения является значимым независимым предиктором ремиссии НС и благоприятного прогноза заболевания [37]. Большинство исследований естественного течения МН были проведены в эпоху, предшествовавшую появлению препаратов, блокирующих РААС. Долгосрочные эффекты блокады РААС в лечении ИМН оценивали в основном у пациентов с ПУ более 10 г/сут. Лишь в одном небольшом РКИ ($n=27$) у пациентов с ИМН и ПУ 2,5-7 г/сут (соответствует среднему риску прогрессирования ИМН) была показана эффективность ингибитора АПФ и антагониста рецепторов ангиотензина II по

снижению ПУ (в среднем на 2,5 г/сут через 12 месяцев лечения), что ассоциировалось с благоприятным течением ИМН [121]. Небольшой объем исследования и отсутствие плацебо-контроля не позволяют считать полученные данные сильным доказательством, но в целом указанные выше аргументы могут служить обоснованием представленной рекомендации.

- **Рекомендуется** проведение иммуносупрессивной терапии пациентам с ИМН и НС при наличии хотя бы одного фактора риска прогрессирования нефропатии (протеинурия > 4 г/сут, необъяснимое быстрое снижение функции почек, высокий уровень АТ к PLA₂R, жизнеугрожающие осложнения НС и др.) для индукции ремиссии [37,42,47,114,115,118].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: РКИ по оценке влияния иммуносупрессивной терапии на почечные исходы у пациентов с ИМН и НС без факторов риска прогрессирования отсутствуют. Однако результаты РКИ и когортных исследований с участием пациентов с ИМН, у которых имеется хотя бы один фактор риска, демонстрируют более благоприятные исходы у пациентов со спонтанными ремиссиями (СР) по сравнению с пациентами с персистирующим НС [37], более низкую частоту развития СР и более быстрые темпы прогрессирования ХБП у пациентов с ИМН с высокой ПУ (>8 по сравнению с >4 г/сут) [114-116], худшие исходы при повышенном уровне креатинина на момент установления диагноза ИМН [114,118], а также более низкую вероятность развития СР у пациентов с высокими титрами АТ к PLA₂R [54]. Кроме того, в РКИ доказано, что индуцированные лечением ремиссии связаны с улучшением прогноза [122,123]. Выбор терапии зависит от клинических характеристик пациента, эффективности и доступности лекарственных средств, предпочтений пациента и врача, профиля побочных эффектов конкретного препарата.

- **Рекомендуется** проведение комбинированной терапии алкилирующими препаратами (циклофосфамид**, хлорамбуцил**) и глюкокортикоидами (преднизолон**, метилпреднизолон**) в течение 6 месяцев пациентам с ИМН среднего риска и признаками прогрессирования заболевания (снижение рСКФ, нарастание ПУ), а также пациентам с ИМН высокого и очень высокого риска для индукции ремиссии НС [121,124-129].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: В ряде РКИ по изучению эффектов алкилирующих препаратов (циклофосфамид**, хлорамбуцил**) при ИМН было показано, что по сравнению с плацебо или глюкокортикоидами алкилирующие препараты не только увеличивают частоту ремиссии, но и в значительной степени снижают риск почечной недостаточности [121,124-129]. РКИ STARMEN также продемонстрировало, что комбинированное лечение циклофосфамидом** и глюкокортикоидами индуцирует ремиссию у значительно большего числа пациентов с ИМН, чем такролимус** или ритуксимаб** [130]. Алкилирующие препараты токсичны и часто вызывают серьезные кратковременные и длительные побочные эффекты [131], в связи с чем их применение целесообразно ограничить пациентами с высоким риском прогрессирования или пациентами с умеренным риском, у которых наблюдается ухудшение течения заболевания на момент начала терапии (нарастание ПУ, снижение СКФ). В этой ситуации польза от предотвращения прогрессирующей почечной недостаточности и снижения риска осложнений НС превосходит риски, связанные с побочными эффектами иммуносупрессивной терапией.

Так как циклофосфамид** эквивалентен по эффективности хлорамбуцилу**, но реже вызывает побочные эффекты, то для инициальной терапии предпочтительнее использовать циклофосфамид** [127,132]. Дозы циклофосфамида** и хлорамбуцила** модифицируют в соответствии с возрастом и рСКФ пациента.

Ранее проведенные РКИ продемонстрировали эффективность пероральной терапии алкилирующими препаратами у пациентов с ИМН и сниженной функцией почек, в то же время ежемесячная внутривенная «пульс»-терапия низкими дозами циклофосфамида** оказалась неэффективна для сохранения функции почек у таких пациентов [125,133]. Внутривенное введение циклофосфамида** может рассматриваться у пациентов с нормальной рСКФ, однако РКИ по оценке эффективности внутривенного применения циклофосфамида** в отношении конечных «почечных» точек не проводились.

- **Рекомендуется** проведение терапии моноклональными антителами (#ритуксимаб**) в течение как минимум 6 месяцев пациентам с ИМН среднего риска и пациентам с ИМН высокого риска, у которых имеются противопоказания к

применению глюкокортикоидов и/или алкилирующих препаратов (достижение предельной безопасной кумулятивной дозы циклофосфамида*, тяжелый сахарный диабет, психические расстройства, остеопороз, нарушение репродуктивной функции и др.) или которые отказываются от их циклического применения, для индукции ремиссии НС [130,134,135].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- **Рекомендуется** проведение терапии ингибиторами кальцинейрина (#такролимус**, циклоспорин**) в течение как минимум 6-12 месяцев пациентам с ИМН среднего риска и стабильной СКФ и пациентам с ИМН высокого риска, у которых есть противопоказания к применению глюкокортикоидов и/или алкилирующих препаратов (достижение предельной безопасной кумулятивной дозы циклофосфамида, тяжелый сахарный диабет, психические расстройства, остеопороз, нарушение репродуктивной функции) или которые отказываются от их циклического применения, для индукции ремиссии НС [129,134,136].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *Отсутствуют прямые доказательства того, что #ритуксимаб** и ингибиторы кальцинейрина (ИКН) предотвращают почечную недостаточность у пациентов с ИМН. В то же РКИ GEMRITUX, включавшее пациентов с ИМН [134], показало, что через 6 месяцев после присоединения к антипротеинурической терапии #ритуксимаба** у 50% пациентов была достигнута полная иммунологическая, а у 35,1% – частичная или полная клиническая ремиссия ИМН. Post hoc-анализ выявил значительное преимущество #ритуксимаба** при длительном наблюдении: к 17 месяцу клинической ремиссии достигли 64,9% пациентов, получавших данный препарат. РКИ MENTOR показало, что применение при ИМН монотерапии #ритуксимабом** не менее эффективно и даже несколько превосходит терапию циклоспином** в отношении поддержания достигнутой ремиссии [135]. В исследованиях MENTOR и GEMRITUX [134,135] был продемонстрирован хороший профиль безопасности #ритуксимаба**, сопоставимый со стандартной антипротеинурической терапией, и превосходящий таковой у циклоспорино**, что в совокупности с эффективностью в отношении индукции и удержания ремиссии позволяет рекомендовать применение #ритуксимаба** у пациентов с ИМН и умеренным*

риском прогрессирования, нуждающихся в иммуносупрессивной терапии. Режим дозирования #ритуксимаба**: 375 мг/м² 1 раз в неделю, 4 введения; или 1000 мг 1 раз в 2 недели, 2 введения [134,135]. Подробная информация представлена в инструкции по применению лекарственного препарата (см. Государственный реестр лекарственных средства, <http://grls.rosminzdrav.ru>).

Мета-анализ 21 РКИ (1187 пациентов) по изучению применения циклоспорина** и #такролимуса** при ИМН продемонстрировал лучшую по сравнению с алкилирующими препаратами безопасность и эффективность при краткосрочном наблюдении (в течение 6 месяцев) [136]. Однако в отличие от алкилирующих препаратов, при лечении ИКН достигнутые ремиссии менее стойкие, а после отмены ИКН чаще развиваются рецидивы НС (в меньшей степени при применении #такролимуса**) [129,136]. Способность ИКН сокращать длительность персистирования высокой ПУ, их эффективность, продемонстрированная в краткосрочных исследованиях, и превосходящий циклофосфамид** общий профиль безопасности [136] позволяют рекомендовать применение ИКН (предпочтительнее #такролимуса**) в качестве инициальной иммуносупрессивной терапии у пациентов с ИМН среднего риска и с сохранной функцией почек. Режим дозирования #такролимуса**: 0,05-0,1 мг/кг/сут, суточную дозу разделяют на 2 приема в равных дозах (каждые 12 часов); длительность терапии 6-12 месяцев. Подробная информация представлена в инструкции по применению лекарственного препарата (см. Государственный реестр лекарственных средства, <http://grls.rosminzdrav.ru>).

Для удержания достигнутой ремиссии терапию ИКН можно продлить до 12 месяцев, снизив дозу ИКН с интервалом в 4-8 недель до уровня около 50% от начальной [137]. Необходим регулярный контроль уровня ИКН в крови в течение начального периода лечения и в случае необъяснимого повышения уровня сывороточного креатинина > 20% в период терапии. Нефротоксичность ИКН может усиливаться при исходном нарушении функции почек. В связи с этим для лечения пациентов с ИМН и снижением СКФ предпочтительны схемы на основе циклофосфамида**. При наличии противопоказаний или нежелании пациента принимать алкилирующие препараты альтернативой данному лечению могут быть ИКН (при условии тщательного контроля за проявлениями нефротоксичности).

Накапливаются результаты исследований, свидетельствующие о возможности достижения у пациентов с ИМН и высоким риском

прогрессирования более полной и длительной ремиссии путем комбинирования терапии ИКН и #ритуксимабом** [138,139].

Алгоритм выбора инициальной терапии у пациентов с ИМН представлен на схеме 3. Препараты, применяемые для лечения ИМН, приведены в таблице 9.

Таблица 9. Препараты,¹ применяемые для инициальной терапии ИМН.

Алкилирующий препарат + ГК (циклический режим)	<ul style="list-style-type: none"> • Метилпреднизолон** 1 г в/в 3 дня подряд (1, 3, 5 месяц) • Преднизолон** 0,5 г/кг/сут (1, 3, 5 месяц) • Циклофосфамид** 2,5 мг/кг/сут (2, 4, 6 месяц)
Алкилирующий препарат + ГК (постоянный режим)	<ul style="list-style-type: none"> • Метилпреднизолон** 1 г в/в 3 дня подряд • Преднизолон** 0,5 мг/кг/сут 1–6 месяцев с постепенным снижением дозы • Циклофосфамид** 1,5 мг/кг/сут 1–6 месяцев
Моноклональные антитела	<ul style="list-style-type: none"> • #Ритуксимаб** 1000 мг в/в капельно (медленно) на 1-й и 15-й день • #Ритуксимаб** 375 мг/м² в/в капельно (медленно) 1–4 введения, интервал между введениями 1 нед <p>Примечание: перед каждой инфузией проводится премедикация: 100 мг метилпреднизолона** в/в + анальгетик/антипиретик + антигистаминный препарат)</p>
ИКН	<ul style="list-style-type: none"> • #Такролимус** 0,05–0,1 мг/кг/сут, суточную дозу следует разделить на 2 приема равными дозами (каждые 12 часов) + преднизолон** 10 мг/сут или метилпреднизолон** 8 мг/сут (6–12 месяцев) • Целевая концентрация #такролимуса** в крови: 5-10 нг/мл
ИКН	<ul style="list-style-type: none"> • Циклоспорин** 3–5 мг/кг/сут, суточную дозу следует разделить на 2 приема равными дозами (каждые 12 часов) + преднизолон** 10 мг/сут ИЛИ метилпреднизолон** 8 мг/сут (6–12 месяцев) • Целевая концентрация циклоспорина** в крови: 125–225 нг/мл

ИКН #ритуксимаб**	+ <ul style="list-style-type: none"> • Циклоспорин** 3–5 мг/кг/сут, суточную дозу следует разделить на 2 приема равными дозами (каждые 12 часов) + преднизолон** 10 мг/сут или метилпреднизолон** 8 мг/сут (6 месяцев) + #ритуксимаб** 1000 мг в/в капельно (медленно) на 1-й и 15-й день ИЛИ #ритуксимаб** 375 мг/м² в/в капельно (медленно) 1–4 введения, интервал между введениями 1 нед • Через 6 месяцев снижение дозы циклоспорина** на 50 мг/сут каждые 3 недели до полной отмены + #ритуксимаб** 1000 мг в/в на 1-й и 15-й день ИЛИ #ритуксимаб** 375 мг/м² в/в капельно (медленно) 1–4 введения, интервал между введениями 1 нед (если число CD19+ В-лимфоцитов ≥ 5 клеток/мкл) <p>Примечание: перед каждой инфузией #ритуксимаба** проводится премедикация: 100 мг метилпреднизолона** в/в + анальгетик/антипиретик + антигистаминный препарат)</p>
----------------------	---

¹Подробная информация о конкретном препарате представлена в инструкции по применению лекарственного препарата (см. Государственный реестр лекарственных средства, <http://grls.rosminzdrav.ru>).

Примечание: в/в – внутривенно; ГК – глюкокортикоиды; ИКН – ингибиторы кальцинейрина.

- Пациентам с ИМН высокого и среднего риска для индукции ремиссии не рекомендуется монотерапия #микофенолата мофетилом** [140].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Рекомендация основана на данных РКИ с участием 36 пациентов с ИМН, показавшего, что монотерапия #микофенолата мофетилом** в течение 12 месяцев не увеличивает частоту ремиссий ИМН по сравнению с поддерживающей терапией [140]. Применение ММФ в сочетании с глюкокортикоидами продемонстрировало большую эффективность. В частности, ряд РКИ показал, что в краткосрочных наблюдениях частота ремиссий ИМН при комбинированном применении #микофенолата мофетилом** и глюкокортикоидов сопоставима с таковой при использовании алкилирующих препаратов [141-144]. Однако у пациентов с ИМН, получавших #микофенолата мофетил**, значительно чаще*

развивались рецидивы НС [145]. Кроме того, систематический обзор, выявил низкую частоту достижения иммунологической ремиссии у пациентов с ИМН, леченных #микофенолата мофетилом** [146]. Возможно, для подавления продукции антител к PLA₂R и индукции стойкой ремиссии ИМН требуются более высокие дозы #микофенолата мофетила** (2-3 г/сут), чем дозы, применяемые в вышеперечисленных исследованиях.

Таким образом, применение #микофенолата мофетила** в качестве монотерапии неэффективно, в сочетании с глюкокортикоидами хоть и демонстрирует сопоставимую с алкилирующими препаратами и ИКН эффективность, но имеющаяся доказательная база данного лечения противоречива, невысокого качества, представлена в основном краткосрочными наблюдениями, а высокая частота рецидивов ИМН на фоне терапии #микофенолата мофетилом** существенно снижает ожидания успеха от данного терапевтического подхода при ИМН.

3.2.2 Лечение рецидива НС при ИМН

- **Рекомендуется** пациентам с ИМН для купирования рецидива НС проводить лечение повторными курсами тех же препаратов, которые ранее вызывали ремиссию (но не более одного повторного курса для циклофосфида**) [147-150]. **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

Комментарии: В ряде наблюдательных исследований, показано, что при рецидивах ИМН, которые возникают приблизительно у трети пациентов, получивших курс инициальной терапии (как правило, после достижения частичной ремиссии), эффективно повторное введение алкилирующих препаратов/глюкокортикоидов или ИКН, хотя полная ремиссия наступает только примерно в половине случаев [147-149]. Такая стратегия позволяет уменьшить протеинурию и поддержать функцию почек у большинства пациентов. По данным отдельных наблюдательных исследований, #ритуксимаб** также может эффективно применяться для лечения рецидивов НС при ИМН, в частности у пациентов, ранее получавших ИКН и нуждающихся в снижении дозы этих препаратов [150].

Таким образом, если в качестве инициальной терапии пациент получал #ритуксимаб**, то при рецидиве НС оправдано его повторное применение.

*#Ритуксимаб** также может быть введен пациентам, у которых рецидив НС развился после или на фоне применения ИКН, в этом случае дополнительно может рассматриваться повторное назначение или увеличение дозы ИКН. Если первый эпизод НС у пациента с ИМН был купирован в результате применения алкилирующих препаратов в сочетании с глюкокортикоидами, то при рецидиве НС возможно повторить курс, но не более одного раза (кумулятивная доза циклофосфана** не должна превышать 10 г, если необходимо сохранить фертильность, и 25 г, чтобы ограничить риск развития злокачественных новообразований).*

3.2.3 Лечение резистентных форм ИМН

- **Рекомендуется** у пациентов с ИМН, резистентной к инициальной терапии алкилирующими препаратами/глюкокортикоидами или ИКН, и стабильной функцией почек для купирования НС использовать схемы лечения на основе *#ритуксимаба*** [134,135].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- **Рекомендуется** у пациентов с ИМН, резистентной к инициальной терапии *#ритуксимабом*** или ИКН, и сниженной функцией почек для купирования НС использовать алкилирующие препараты/глюкокортикоиды [127,130].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

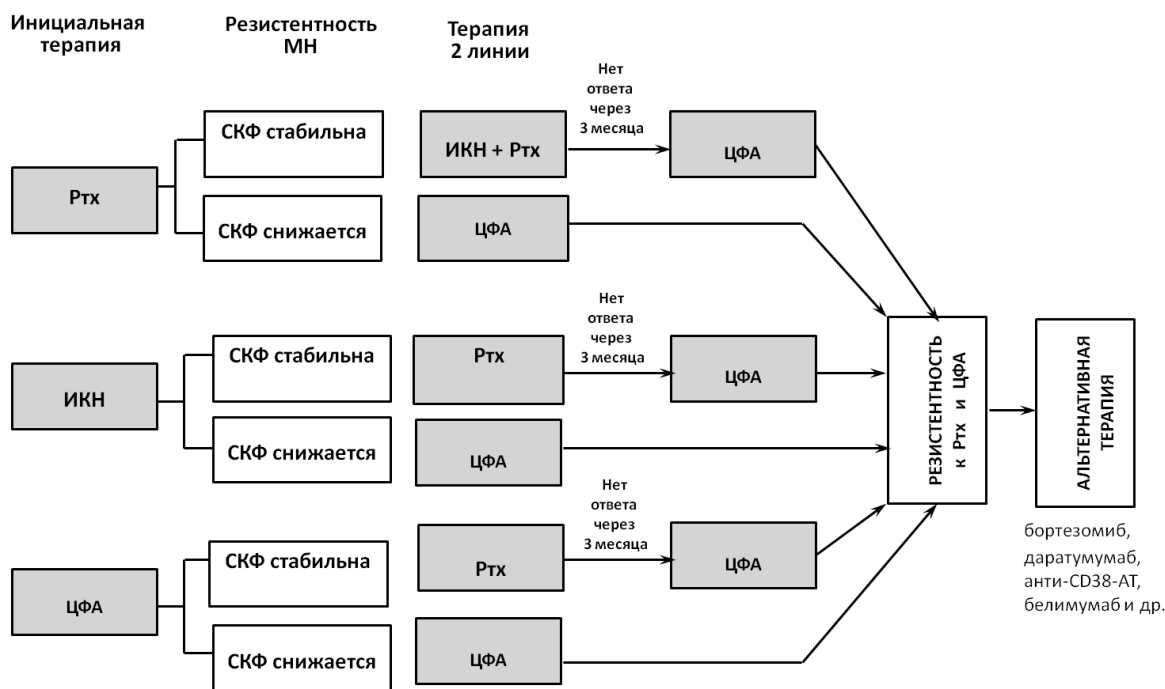
Комментарии: *Оптимальный подход к ведению пациентов с резистентной формой ИМН не установлен. РКИ, сравнивающие различные варианты лечения таких пациентов, отсутствуют. Эффективность альтернативных терапевтических стратегий при резистентной к лечению ИМН в настоящее время не может быть предсказана с какой-либо определенной степенью точности. Отсутствие ответа на один вид лечения не позволяет достоверно прогнозировать отсутствие ответа на другой режим. В связи с этим, к выбору терапии резистентных форм ИМН следует подходить индивидуально. Целесообразно назначать альтернативный режим лечения на основе схем инициальной терапии ИМН (см. раздел «инициальная терапия ИМН с НС») с учетом клинических данных и серологического статуса пациента. У резистентных к лечению пациентов с ИМН может ухудшаться функция почек.*

При прогрессирующем снижении СКФ предпочтительнее использовать схему, включающую алкилирующие препараты и глюкокортикоиды, поскольку такая терапия индуцирует ремиссию у значительно большего числа пациентов с ИМН, чем ИКН или #ритуксимаб** [130]. Однако в этом случае необходимо учитывать, что кумулятивная доза ЦФА не должна превышать 10 г, если требуется сохранение фертильности пациента, и 25 г, чтобы ограничить риск злокачественных новообразований. К настоящему времени проведено только одно небольшое РКИ по оценке применения циклоспорина** у пациентов с высокой ПУ (>10 г/сут) и сниженной СКФ (~ 55 мл/мин), которое продемонстрировало торможение темпов потери функции почек при применении циклоспорина** [151]. У пациентов, не ответивших на проводимую в течение 6 месяцев индукционную терапию ИКН, возможно альтернативное лечение на основе циклофосфида** в режиме, применяемом для индукции ремиссии. Однако у пациентов с установленной или прогрессирующей почечной недостаточностью при этом чаще развиваются побочные эффекты. #Ритуксимаб** может быть эффективен у пациентов с ИМН, ранее не ответивших на лечение ИКН [150] или алкилирующими препаратами, особенно у пациентов с персистирующими повышенными титрами АТ к PLA₂R. При применении #ритуксимаба** в качестве альтернативного метода лечения следует оценить динамику ПУ и АТ к PLA₂R через 3 месяца после введения препарата, чтобы определить целесообразность продолжения данной терапии или необходимость изменения терапевтической тактики.

У пациентов, которые не ответили на лечение #ритуксимабом**, циклофосфидом** и ИКН, могут рассматриваться экспериментальные методы терапии. Например, пациенты, резистентные к #ритуксимабу**, могут реагировать на обинутузумаб – анти-CD20-антитело II типа, оказывающее более мощное действие на В-клетки по сравнению с анти-CD20-антителами I типа [152]. Кроме того, обсуждаются другие современные направления таргетной анти-В-клеточной терапии (бортезомиб, даратумумаб, анти-CD38-антитела, белилумаб) [152].

Ориентировочный алгоритм выбора терапии резистентных форм ИМН представлен на схеме 5.

Рисунок 1. Тактика лечения резистентных форм ИМН.



Примечание: ЦФА- циклофосфамид, ИКН- ингибиторы кальцинейрина, Ртх- ритуксимаб

3.N Иное лечение

Введение в подраздел (по желанию)

- **Рекомендуется /не рекомендуется(что?) ... (кому?) ... (зачем, в каких целях?) [...].**

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Специфическая медицинская реабилитация для пациентов с МН не разработана.

- **Рекомендуется** у пациентов с МН проводить медицинскую реабилитацию по показаниям и в объеме, предусмотренном для пациентов с хронической болезнью почек, с целью улучшения состояния здоровья, функционального состояния, трудоспособности и качества жизни [64,92].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Профилактика идиопатической МН не разработана. Основой профилактики вторичных форм МН является своевременное выявление и лечение заболеваний, которые могут стать причиной развития МН. Вторичная профилактика МН должна быть направлена на раннее выявление и предупреждение обострений и осложнений заболевания, замедление темпов прогрессирования ХБП и снижение риска преждевременной смерти, профилактику снижения трудоспособности и ограничений жизнедеятельности, в том числе инвалидизации. Наиболее эффективным методом профилактики является диспансеризация как способ раннего выявления заболеваний, динамического наблюдения и направленного лечения.

- **Рекомендуется** всех пациентов с подозрением на МН (нарастающая изолированная ПУ, субнефротическая ПУ или НС) своевременно направлять к врачу-нефрологу для диагностики, определения тактики ведения и улучшения прогноза [64].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** всем пациентам с МН проводить регулярное медицинское обследование с участием врача-нефролога, периодичность которого определяется активностью заболевания, с целью коррекции проводимой терапии и своевременного выявления признаков обострения нефрита и/или прогрессирования ХБП [64].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

- **Рекомендуется** всем пациентам с МН и снижением СКФ (ХБП С3б-С5) регулярное наблюдение врача-нефролога с целью своевременной подготовки к ЗПТ, улучшения отдаленных исходов и достижения медико-экономического эффекта [64,153-155].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: В качестве примера периодичности обследований пациентов с МН можно рассматривать ориентировочную частоту обследований пациентов с ХБП (см. клинические рекомендации «Хроническая болезнь почек», табл. 26). При проведении иммуносупрессивной терапии может потребоваться более частое

наблюдение, например, при проведении «пульс»-терапии ГК и ЦФА или подборе дозы ингибитора кальцинейрина.

- **Рекомендуется** рассмотреть возможность проведения вакцинации против пневмококка у пациентов с МН и НС, которым планируется иммуносупрессивная терапии, для снижения рисков инфекционных осложнений [42,156,157].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** рассмотреть возможность проведения профилактической терапии, направленной на предупреждение пневмоцистной пневмонии, в соответствии с действующими рекомендациями у пациентов с МН, которым проводится иммуносупрессивная терапия с применением глюкокортикоидов (в высоких дозах), циклофосфида** или #ритуксимаба**, [42,158,159].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** у пациентов с МН, длительно получающих лечение глюкокортикоидами, проведение мероприятий, направленных на профилактику осложнений данной терапии [160].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

6. Организация оказания медицинской помощи

Показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию:

- 1) впервые выявленная ПУ > 1 г/сут, особенно стойкая и/или нарастающая;
- 2) впервые выявленный НС;
- 3) впервые выявленное снижение рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² или прогрессирующее ухудшение функции почек;
- 4) необходимость проведения биопсии почки;
- 5) необходимость начала или продолжения иммуносупрессивной терапии;
- 6) необходимость коррекции проводимой терапии (при неэффективности мер, предпринятых на амбулаторном этапе);
- 7) оценка эффективности проводимой терапии.

Показания для экстренной госпитализации в медицинскую организацию:

- 1) тяжелый нефротический синдром с развитием угрожающих жизни осложнений;
- 2) ОПП с развитием угрожающих жизни осложнений;
- 3) угрожающие жизни тромбоэмболические события;
- 4) угрожающие жизни лекарственные осложнения.

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

- 1) при впервые выявленной субнефротической ПУ или НС установлен диагноз и форма (первичная/вторичная) МН, начато лечение в соответствии с рекомендациями;
- 2) достигнута положительная клиническая динамика: уменьшилась выраженность отеков при наличии отечного синдрома, достигнуты целевые значения АД;
- 3) у пациентов с ранее установленным диагнозом МН проведена оценка эффективности и при необходимости выполнена коррекция проводимой терапии с учетом активности МН, проведена диагностика и при необходимости лечение осложнений.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Прогноз ИМН в целом благоприятный. У нелеченных пациентов с ИМН и НС прогрессирование с развитием ТПН через 5 лет наблюдается в 14% случаев, через 10 лет – в 30% случаев и через 15 лет – в 40% случаев [10].

Факторами риска прогрессирования ХБП у пациентов с МН являются повышение сывороточной концентрации креатинина более 1,5 мг/дл (133 мкмоль/л), снижение рСКФ на 20% и более за 12 месяцев на любом этапе течения заболевания, которое не может быть объяснено другими причинами, персистирование ПУ более 8 г/сут в течение 6 месяцев, присутствие в моче низкомолекулярных белков (low-molecular-weight proteinuria) и, возможно, высокие титры АТ к PLA₂R [161].

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
1.	Пациенту с подозрением на МН при отсутствии противопоказаний проведена биопсия почки с патолого-анатомическим исследованием биопсийного материала	Да/нет
2.	Пациенту с МН и ПУ > 0,5 г/сутки при отсутствии противопоказаний назначено лечение ингибитором АПФ или	Да/нет

	антагонистом рецепторов ангиотензина II	
3.	Пациенту с МН и ПУ > 200 мг/г креатинина мочи, рСКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м ² , не нуждающемуся в иммуносупрессивной терапии, при отсутствии противопоказаний назначено лечение ингибитором SGLT2 #дапаглифлозином**	Да/нет
4.	Пациенту с предполагаемым или подтвержденным диагнозом МН проведена диагностика, включая серологические и иммунологические тесты, для исключения вторичной формы МН	Да/нет
5.	У пациента с предполагаемым или подтвержденным диагнозом МН в возрасте ≥ 55 лет, а также пациента в возрасте < 55 лет при наличии у него факторов риска развития злокачественных новообразований, исключен паранеопластический характер нефропатии	Да/нет
6.	Пациенту с МН и НС с гипоальбуминемией < 28 г/л и низким риском кровотечения назначена профилактическая антикоагулянтная терапия на срок как минимум до достижения уровня альбумина в крови ≥ 28 г/л	Да/нет
7.	Пациенту с МН и НС с подозрением на развитие тромбэмболических осложнений проведена необходимая лабораторная и инструментальная диагностика для их исключения	Да/нет
8.	Пациенту с МН и НС с установленными тромбэмболическими осложнениями назначена необходимая антикоагулянтная терапия	Да/нет
9.	Пациенту с ИМН и НС при наличии хотя бы одного фактора риска прогрессирования нефропатии назначена оптимальная индукционная иммуносупрессивная терапия (алкилирующие препараты в сочетании с глюкокортикоидами, #ритуксимаб** или ингибиторы кальцинейрина) длительностью не менее 6 месяцев	Да/нет
10.	Пациенту с ИМН и рецидивом НС назначен повторный курс терапии (с учетом эффективности и безопасности), на фоне которой ранее была достигнута ремиссия	Да/нет
11.	Пациентам с ИМН, резистентной к инициальной терапии, проведена коррекция лечения с выбором оптимальной схемы преодоления резистентности (алкилирующие препараты в сочетании с глюкокортикоидами, #ритуксимаб** или ингибиторы кальцинейрина) в каждом конкретном случае	Да/нет

Список литературы

1. Ronco P, Debiec H. Molecular pathogenesis of membranous nephropathy. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2020. 15:287–313
2. Alsharhan L, Beck LH. Membranous Nephropathy: Core Curriculum 2021. *Am J Kidne Dis*. 2020; XX(XX):1-14. doi:10.1053/j.ajkd.2020.10.009
3. Xu Z, Chen L, Xiang H et al. Advances in Pathogenesis of Idiopathic Membranous Nephropathy. *Kidney Dis*. 2020 Sep 6(5): 330-345. doi: 10.1159/00050770
4. Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 2009;361(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa0810457
5. Debiec H, Ronco P. PLA2R autoantibodies and PLA2R glomerular deposits in membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2011; 364: 689-690 doi: 10.1056/NEJMc1011678
6. Камышова ЕС, Бобкова ИН, Горелова И.А. и др. Генетические детерминанты развития и течения мембранозной нефропатии. *Тер архив*. 2018;90(6):105-111. doi.org/10.26442/terarkh2018906105-111
7. Бобылева ИА, Кахсуруева ПА, Камышова ЕС, Бобкова ИН и др. Изучение ассоциации вариантов гена рецептора фосфолипазы А2 М-типа (PLA2R1) с предрасположенностью к развитию идиопатической мембранозной нефропатии. *Клиническая фармакология и терапия*. 2019; 28(3)29-33. doi 10.32756/0869-5490-2019-3-29-33
8. Tomas NM, Beck LH J, Meyer-Schwesinger C, et al. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 2014;371(24):2277-2287
9. Xian L, Dong D, Luo J et al. Expression of THSD7A in neoplasm tissues and its relationship with proteinuria. *BMC Nephrol*. 2019; 20:332 <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1489-5>
10. Couser WG. Primary Membranous Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(6):983-997. doi:10.2215/CJN.11761116
11. Sethi S, Debiec H, Madden B, et al. Neural epidermal growth factor-like 1 protein (NELL-1) associated membranous nephropathy. *Kidney Int*. 2020;97(1):163-174. doi:10.1016/j.kint.2019.09.014

12. Sethi S, Debiec H, Madden B, et al. Semaphorin 3B-associated membranous nephropathy is a distinct type of disease predominantly present in pediatric patients. *Kidney Int.* 2020;98(5):1253-1264. doi:10.1016/j.kint.2020.05.030
13. Hayashi N, Beck LH Jr. Moore's law for membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2020;98(5):1081-1084. doi:10.1016/j.kint.2020.06.020
14. Sethi S, Madden BJ, Debiec H, et al. Exostosin 1/Exostosin 2-Associated Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30(6):1123-1136. doi:10.1681/ASN.2018080852
15. Caza TN, Hassen SI, Kuperman M, et al. Neural cell adhesion molecule 1 is a novel autoantigen in membranous lupus nephritis. *Kidney Int* 2020 Oct 9; S0085-2538(20)31180-7. DOI: 10.1016/j.kint.2020.09.016
16. Debiec H, Guignonis V, Mougnot B. Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies. *N Engl J Med.* 2002; 346: 2053-2060
17. Ozturk S, Sumnu A, Seyahi N, et al. Demographic and clinical characteristics of primary glomerular diseases in Turkey. *Int Urol Nephrol.* 2014; 46(12):2347–2355. doi: 10.1007/s11255-014-0838-3.
18. United States Renal Data System. *USRDS annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States.* National Institutes of Health NIDDK. 2018.
19. Hofstra JM, Wetzels JF. Introduction of a cyclophosphamide-based strategy and the risk of ESRD in patients with idiopathic membranous nephropathy: a nationwide survey in the Netherlands. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:3534–810. 1093/ndt/gfn350
20. Li LS and Liu ZH. Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China: analysis based on 13519 renal biopsies. *Kidney Int.* 2004; 66: 920-923. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00837.x
21. Добронравов В. А., Майер Д. А., Бережная О. В. и др. Мембранозная нефропатия в российской популяции. *Тер архив.* 2017;89(6):21-29. doi.org/10.17116/terarkh201789621-29
22. Hu R, Quan S, Wang Y, et al. Spectrum of biopsy proven renal diseases in Central China: a 10-year retrospective study based on 34,630 cases. *Sci Rep.* 2020;10(1):10994. doi: 10.1038/s41598-020-67910-w.

23. Yamaguchi M, Ando M, Yamamoto R, et al. Patient age and the prognosis of idiopathic membranous nephropathy. *PLoS One*. 2014; 9(10): e110376 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110376>
24. Wang Y, Wang GP, Li BM, Chen QK. Clinicopathological analysis of idiopathic membranous nephropathy in young adults. *Gen Mol Res*. 2015;14(2):4541–4548 DOI: 10.4238/2015
25. Moroni G, Ponticelli C. Secondary Membranous Nephropathy. A Narrative Review. *Front Med*. 2020; 7:611317. doi: 10.3389/fmed.2020.611317.
26. Ahmad SB, Appel GB. Antigens, antibodies, and membranous nephropathy: a decade of progress. *Kidney Int*. 2020 Jan; 97(1):29-31. doi: 10.1016/j.kint.2019.10.009
27. Stehle T, Audard V, Ronco P, Debiec H. Phospholipase A2 receptor and sarcoidosis-associated membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2015; 30: 1047–1050 doi: 10.1093/ndt/gfv080
28. Xie Q, Li Y, Xue J, et al. Renal phospholipase A2 receptor in hepatitis B virus-associated membranous nephropathy. *Am J Nephrol*. 2015;41(4-5):345-353. doi:10.1159/000431331
29. Larsen CP, Messias NC, Silva FG, et al. Determination of primary versus secondary membranous glomerulopathy utilizing phospholipase A2 receptor staining in renal biopsies. *Mod Pathol*. 2013; 26: 709–715. doi: 10.1038/modpathol.2012.207
30. Fogo AB, Lusco MA, Najafian B, et al. Atlas of Renal Pathology: Membranous Nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 2015; 66(3):e15-e17 doi: 10.1053/j.ajkd.2015.07.006
31. Barbour SJ, Greenwald A, Djurdjev O, et al. Disease-specific risk of venous thromboembolic events is increased in idiopathic glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2012;81(2):190-195 doi:10.1038/ki.2011.312
32. Боброва ЛА, Козловская НЛ. Тромбоэмболические осложнения нефротического синдрома. *Тер архив* 2020; 92 (6): 105–116. DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000667
33. Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). *Флебология*. 2015;9(4-2):1-52.

34. Konstantinides S.V. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой легочной эмболии, разработанные в сотрудничестве с Европейским респираторным обществом (ERS), 2019. Российский кардиологический журнал. 2020;25(8):3848. doi:10.15829/1560-4071-2020-3848
35. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: guidelines on intestinal ischemia [published correction appears in Gastroenterology 2000 Jul;119(1):280-1]. Gastroenterology. 2000;118(5):951-953. doi:10.1016/s0016-5085(00)70182-x
36. Diaz M, Agraz I, Soler MJ. Anti-phospholipase A2 receptor antibody and spontaneous remission in membranous nephropathy. Clin Kidney J. 2019;12(1):33-35. doi:10.1093/ckj/sfy079
37. Polanco N, Gutiérrez E, Covarsí A, et al. Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2010;21(4):697-704. doi:10.1681/ASN.2009080861.
38. Kanigicherla D, Gummadova J, McKenzie EA et al. Anti-PLA2R antibodies measured by ELISA predict long-term outcome in a prevalent population of patients with idiopathic membranous nephropathy. Kidney Int 2013; 83: 940–948
39. Hoxha E, Thiele I, Zahner G et al. Phospholipase A2 receptor autoantibodies and clinical outcome in patients with primary membranous nephropathy. J Am Soc Nephrol 2014; 25: 1357–1366
40. Seitz-Polski B, Debiec H, Rousseau A, et al. Phospholipase A2 Receptor 1 Epitope Spreading at Baseline Predicts Reduced Likelihood of Remission of Membranous Nephropathy. J Am Soc Nephrol 2018; 29: 401-408
41. Rodas L, Matas Garcia A, Barros X et al. Antiphospholipase A2 receptor antibody levels to predict complete spontaneous remission in primary membranous nephropathy. Clin Kidney J 2018; doi: 10.1093/ckj/sfy005.
42. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group: KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. Kidney Int 2012; 2(suppl 2): 139–274.
43. Бобкова И.Н., Лысенко (Козловская) Л.В., Цыгин А.Н., Шилов Е.М. Мембранозная нефропатия. В кн.: Нефрология. Клинические рекомендации / под ред. Е.М. Шилова, А.В. Смирнова, Н.Л. Козловской. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 816 с.

44. Zeng CH, Chen HM, Wang RS et al. Etiology and clinical characteristics of membranous nephropathy in Chinese patients. *Am J Kidney Dis.* 2008; 52: 691-698 DOI:<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.06.006>
45. Xiaofan H, Jing X, Chenni G, et al. New risk score for predicting progression of membranous nephropathy. *J Transl Med.* 2019;17(1):41. Published 2019 Feb 8. doi:10.1186/s12967-019-1792-8
46. Wu MT, Lam KK, Lee WC et al. Albuminuria, proteinuria, and urinary albumin to protein ratio in chronic kidney disease. *J Clin Lab Anal* 2012;26(2):82-92. doi: 10.1002/jcla.21487 38
47. Yamaguchi M, Ando M, Katsuno T et al. Urinary protein and renal prognosis in idiopathic membranous nephropathy: a multicenter retrospective cohort study in Japan. *Ren Fail.* 2018 Nov; 40(1):435-441. doi: 10.1080/0886022X.2018.148786
48. Du Y, Li J, He F, et al. The diagnosis accuracy of PLA2R-AB in the diagnosis of idiopathic membranous nephropathy: a meta-analysis. *PLoS ONE.* 2014; 9:e104936. doi:10.1371/journal.pone.0104936
49. Bobart SA, De Vriese AS, Pawar AS, et al. Noninvasive diagnosis of primary membranous nephropathy using phospholipase A2 receptor antibodies. *Kidney Int.* 2019; 95: 429-438. doi: 10.1016/j.kint.2018.10.021
50. Wiech T, Stahl RAK, Hoxha E. Diagnostic role of renal biopsy in PLA2R-antibody-positive patients with nephrotic syndrome. *Mod Pathol.* 2019; 32: 1320-1328. doi.org/10.1038/s41379-019-0267-z
51. Hoxha E, Harendza S, Zahner G, et al. An immunofluorescence test for phospholipase-A2-receptor antibodies and its clinical usefulness in patients with membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(8):2526–2532. doi:10.1093/ndt/gfr247
52. Radice A, Pieruzzi F, Trezzi B, et al. Diagnostic specificity of autoantibodies to M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R) in differentiating idiopathic membranous nephropathy (IMN) from secondary forms and other glomerular diseases. *J Nephrol.* 2018;31(2):271-278. doi:10.1007/s40620-017-0451-5
53. Li W, Zhao Y, Fu P. Diagnostic Test Accuracy of Serum Anti-PLA2R Autoantibodies and Glomerular PLA2R Antigen for Diagnosing Idiopathic Membranous Nephropathy: An Updated Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:101. Published 2018 Apr 26. doi:10.3389/fmed.2018.00101

54. Hofstra JM, Debiec H, Short CD, et al. Antiphospholipase A2 receptor antibody titer and subclass in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(10):1735-43. DOI: 10.1681/ASN.2012030242
55. De Vriese AS, Glassock RJ, Nath KA, et al. A proposal for a serology-based approach to membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(2):421-430 DOI: 10.1681/ASN.2016070776
56. Zhang Q, Huang B, Liu X, et al. Ultrasensitive Quantitation of Anti-Phospholipase A2 Receptor Antibody as A Diagnostic and Prognostic Indicator of Idiopathic Membranous Nephropathy. *Sci Rep.* 2017; 7(1):12049. doi: 10.1038/s41598-017-12014-1
57. Ruggenenti P, Debiec H, Ruggiero B, et al. Anti-Phospholipase A2 Receptor Antibody Titer Predicts Post-Rituximab Outcome of Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(10):2545-2558. doi:10.1681/ASN.2014070640
58. Cagnoli L.G. Solid tumors and paraneoplastic glomerulonephritis. *Ital Nefrol.* 2010;27 Suppl 50: S51-57
59. Lefaucheur C, Stengel B, Nochy D, et al. Membranous nephropathy and cancer: Epidemiologic evidence and determinants of high-risk cancer association. *Kidney Intern* 2006; 70: 1510-1517. doi:10.1038/sj.ki.5001790
60. Bacchetta J, Juillard L, Cochat P, Droz JP. Paraneoplastic glomerular diseases and malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2009; 70: 39-58 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2008.08.003
61. Beck LH. Membranous nephropathy and malignancy. *Semin Nephrol.* 2010; 30(6):635-44. doi: 10.1016/j.semnephrol.2010.09.011
62. Leeaphorn N, Kue-A-Pai P, Thamcharoen N, et al. Prevalence of cancer in membranous nephropathy: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Nephrol.* 2014; 40:29–35. doi: 10.1159/000364782
63. Hoxha E, Beck LH Jr, Wiech T, et al. An Indirect Immunofluorescence Method Facilitates Detection of Thrombospondin Type 1 Domain-Containing 7A-Specific Antibodies in Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(2):520-531. doi:10.1681/ASN.2016010050
64. Клинические рекомендации «Хроническая болезнь почек (ХБП)», Ассоциация нефрологов, 2021; https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD_final.pdf

65. Moghazi S, Jones E, Schroeppele J et al. Correlation of renal histopathology with sonographic findings. *Kidney Int.* 2005;67(4): 1515-1520. doi: 10.1111/j. 1523-1755.2005.00230.x 50
66. Lucisano G, Comi N, Pelagi E et al. Can renal sonography be a reliable diagnostic tool in the assessment of chronic kidney disease? *J Ultrasound Med.* 2015;34(2):299-306. doi: 10.7863/ultra.34.2.299 46
67. Yaprak M, Çakır Ö, Turan MN, et al. Role of ultrasonographic chronic kidney disease score in the assessment of chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol.* 2017 Jan;49(1):123-131. doi: 10.1007/s11255-016-1443-4
68. Whittier WL, Korbet SM. Renal biopsy: update. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2004; 13(6):661-5. doi: 10.1097/00041552-200411000-00013.
69. Bandari J, Fuller TW, Turner Li RM, D'Agostino LA. Renal biopsy for medical renal disease: indications and contraindications. *Can J Urol.* 2016; 23(1):8121-6.
70. Клинические рекомендации «Острое повреждение почек (ОПП)». Ассоциация нефрологов, 2021 г. https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/AKI_final.pdf
71. Yang Y, Zhang Z, Zhuo L et al. The Spectrum of Biopsy-Proven Glomerular Disease in China: A Systematic Review. *Chin Med J (Engl)* 2018; 131(6):731-735. doi: 10.4103/0366- 6999.226906 61
72. Rychlik I, Jancova E, Tesar V et al. The Czech registry of renal biopsies. Occurrence of renal diseases in the years 1994-2000. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(12):3040-9
73. Haider DG, Masghati S, Goliash G et al. Kidney biopsy results versus clinical parameters on mortality and ESRD progression in 2687 patients with glomerulonephritis. *Eur J Clin Invest* 2014;44(6):578-86. doi: 10.1111/eci. 12274
74. Hoxha E, Kneibler U, Stege G, et al. Enhanced expression of the M-type phospholipase A2 receptor in glomeruli correlates with serum receptor antibodies in primary membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2012; 82(7):797-804. doi: 10.1038/ki.2012.209
75. Svobodova B, Honsova E, Ronco P, Tesar V, Debiec H. Kidney biopsy is a sensitive tool for retrospective diagnosis of PLA2R-related membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(7):1839-1844. doi:10.1093/ndt/gfs439.

76. Hanset N, Aydin S, Demoulin N et al. Podocyte antigen staining to identify distinct phenotypes and outcomes in membranous nephropathy: a retrospective multicenter cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2020;76(5):624-635. doi:10.1053/j.ajkd.2020.04.013
77. Xie X, Liu Y, Perkovic V, et al. Renin-Angiotensin System Inhibitors and Kidney and Cardiovascular Outcomes in Patients With CKD: A Bayesian Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(5):728-741. doi:10.1053/j.ajkd.2015.10.011
78. Catapano F, Chiodini P, De Nicola L, et al. Antiproteinuric response to dual blockade of the renin-angiotensin system in primary glomerulonephritis: meta-analysis and metaregression. *Am J Kidney Dis.* 2008;52(3):475-485. doi:10.1053/j.ajkd.2008.03.008
79. Furumatsu Y, Nagasawa Y, Tomida K, et al. Effect of renin-angiotensin-aldosterone system triple blockade on non-diabetic renal disease: addition of an aldosterone blocker, spironolactone, to combination treatment with an angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin II receptor blocker. *Hypertens Res.* 2008;31(1):59-67. doi:10.1291/hypres.31.59
80. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med.* 2008;148(1):30-48. doi:10.7326/0003-4819-148-1-200801010-00190
81. Geng DF, Sun WF, Yang L, En G, Wang JF. Antiproteinuric effect of angiotensin receptor blockers in normotensive patients with proteinuria: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2014;15(1):44-51. doi:10.1177/1470320312474054
82. Weir MR. Effects of renin-angiotensin system inhibition on end-organ protection: can we do better? *Clin Ther.* 2007;29(9):1803-1824. doi:10.1016/j.clinthera.2007.09.019
83. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotte R. et al. Dapagliflozin in patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436-46. doi:10.1056/NEJMoa2024816
84. Wheeler DC, Stefánsson BV, Batiushin M et al. The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial: baseline

- characteristics. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35(10):1700-1711. doi: 10.1093/ndt/gfaa234
85. Wheeler DC, Stefansson BV, Jongs N et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021; 9(1):22-31.doi: 10.1016/S2213-8587(20)30369-7
 86. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2013; 3: 259–305.
 87. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(5):CD007784. Published 2014 May 31. doi:10.1002/14651858.CD007784.pub2
 88. McMahon EJ, Campbell KL, Bauer JD, Mudge DW. Altered dietary salt intake for people with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(2):CD010070. Published 2015 Feb 18. doi:10.1002/14651858.CD010070.pub2
 89. Garofalo C, Borrelli S, Provenzano M, et al. Dietary Salt Restriction in Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Nutrients.* 2018;10(6):732. Published 2018 Jun 6. doi:10.3390/nu10060732
 90. Strom BL, Yaktine AL, Oria M, Committee on the Consequences of Sodium Reduction in Populations; Food and Nutrition Board; Board on Population Health and Public Health Practice; Sodium Intake in Populations: Assessment of Evidence. Washington (DC): National Academies Press (US); August 27, 2013.
 91. O'Donnell M, Mente A, Rangarajan S, et al. Urinary sodium and potassium excretion, mortality, and cardiovascular events [published correction appears in *N Engl J Med.* 2014 Sep 25;371(13):1267]. *N Engl J Med.* 2014;371(7):612-623. doi:10.1056/NEJMoa1311889
 92. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2013; 3: 1–150. doi:10.1038/kisup.2012.73

93. Palmer SC, Maggo JK, Campbell KL, et al. Dietary interventions for adults with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;4(4):CD011998. Published 2017 Apr 23. doi:10.1002/14651858.CD011998.pub2
94. Hofstra JM, Wetzels JFM. Should aspirin be used for primary prevention of thrombotic events in patients with membranous nephropathy?. *Kidney Int.* 2016;89(5):981-983. doi:10.1016/j.kint.2016.01.019
95. Lionaki S, Derebail VK, Hogan SL, et al. Venous thromboembolism in patients with membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(1):43-51. doi:10.2215/CJN.04250511
96. Kelddal S, Nykjær KM, Gregersen JW, Birn H. Prophylactic anticoagulation in nephrotic syndrome prevents thromboembolic complications. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):139. Published 2019 Apr 25. doi:10.1186/s12882-019-1336-8
97. Kumar S, Chapagain A, Nitsch D, Yaqoob MM. Proteinuria and hypoalbuminemia are risk factors for thromboembolic events in patients with idiopathic membranous nephropathy: an observational study. *BMC Nephrol.* 2012;13:107. Published 2012 Sep 10. doi:10.1186/1471-2369-13-107
98. Zou PM, Li H, Cai JF, et al. A Cohort Study of Incidences and Risk Factors for Thromboembolic Events in Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy. *Chin Med Sci J.* 2018;33(2):91-99. doi:10.24920/11809
99. Glasscock RJ. Prophylactic anticoagulation in nephrotic syndrome: a clinical conundrum. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(8):2221-2225. doi:10.1681/ASN.2006111300
100. Gyamlani G, Molnar MZ, Lu JL, Sumida K, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP. Association of serum albumin level and venous thromboembolic events in a large cohort of patients with nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(1):157-164. doi:10.1093/ndt/gfw227
101. van de Logt AE, Hofstra JM, Wetzels JF. Pharmacological treatment of primary membranous nephropathy in 2016. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016; 9: 1463-1478
102. Bellomo R, Atkins RC. Membranous nephropathy and thromboembolism: is prophylactic anticoagulation warranted?. *Nephron.* 1993;63(3):249-254. doi:10.1159/000187205
103. Barbour SJ, Greenwald A, Djurdjev O, et al. Disease-specific risk of venous thromboembolic events is increased in idiopathic glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2012;81(2):190-195. doi:10.1038/ki.2011.312

104. Mahmoodi B.K., ten Kate M.K., Waanders F. High absolute risks and predictors of venous and arterial thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome: results from a large retrospective cohort study. *Circulation*. 2008;117:224–230.
105. Lee T, Biddle AK, Lionaki S, et al. Personalized prophylactic anticoagulation decision analysis in patients with membranous nephropathy. *Kidney Int*. 2014;85(6):1412-1420. doi:10.1038/ki.2013.476
106. Lee T, Derebail VK, Kshirsagar AV, et al. Patients with primary membranous nephropathy are at high risk of cardiovascular events. *Kidney Int*. 2016;89(5):1111-1118. doi:10.1016/j.kint.2015.12.041
107. Medjeral-Thomas N, Ziaj S, Condon M, et al. Retrospective analysis of a novel regimen for the prevention of venous thromboembolism in nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(3):478-483. doi:10.2215/CJN.07190713
108. Saxena R, Batra VV, Singh ND. Prothrombotic factors in nephrotic syndrome. *Indian J Pathol Microbiol*. 2000;43(3):319-323
109. Bharadwaj J, Jayaraman C, Shrivastava R. Heparin resistance. *Lab Hematol*. 2003;9(3):125-131.
110. Spiess BD. Treating heparin resistance with antithrombin or fresh frozen plasma. *Ann Thorac Surg*. 2008;85(6):2153-2160. doi:10.1016/j.athoracsur.2008.02.037
111. Zhang L, Zhang H, Zhang J, Tian H, Liang J, Liu Z. Rivaroxaban for the treatment of venous thromboembolism in patients with nephrotic syndrome and low AT-III: A pilot study. *Exp Ther Med*. 2018;15(1):739-744. doi:10.3892/etm.2017.5471
112. Radhakrishnan J. Hypercoagulability in nephrotic syndrome – UpTo-Date. <https://www.uptodate.com/contents/hypercoagulability-in-nephrotic-syndrome/>
113. Рекомендации Евразийской ассоциации терапевтов. Современные аспекты антикоагулянтной терапии в терапевтической и кардиологической практике у пациентов с нарушением функции почек. Доступно по ссылке: <https://euat.ru/upload/recommendation/1566466710.pdf>
114. Pei Y, Cattran D, Greenwood C. Predicting chronic renal insufficiency in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 1992; 42: 960–966 doi:10.1038/ki.1992.374
115. Cattran DC, Pei Y, Greenwood CM et al. Validation of a predictive model of idiopathic membranous nephropathy: its clinical and research implications. *Kidney Int* 1997; 51: 901–907.

116. Cattran D. Management of membranous nephropathy: when and what for treatment. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1188–1194 doi:<https://doi.org/10.1681/ASN.2005010028>
117. van den Brand JA, Hofstra JM, Wetzels JF. Prognostic value of risk score and urinary markers in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012; 7: 1242-1248.
118. Glasscock RJ. Diagnosis and Natural Course of Membranous Nephropathy. *Seminars in Nephrology* 2003; 23 (4): 324-332 doi:10.1016/S0270-9295(03)00049-4
119. Schieppati A, Mosconi L, Perna A, et al. Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 1993;329(2):85-89. doi:10.1056/NEJM199307083290203
120. Hladunewich MA, Troyanov S, Calafati J, Cattran DC; Metropolitan Toronto Glomerulonephritis Registry. The natural history of the non-nephrotic membranous nephropathy patient. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(9):1417-1422. doi:10.2215/CJN.01330209
121. Kosmadakis G, Filiopoulos V, Smirloglou D, Skarlas P, Georgoulas C, Michail S. Comparison of immunosuppressive therapeutic regimens in patients with nephrotic syndrome due to idiopathic membranous nephropathy. *Ren Fail*. 2010;32(5):566-571. doi:10.3109/08860221003728754
122. Laluck Jr BJ, Cattran DC. Prognosis after a complete remission in adult patients with idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 1026–1032.
123. Troyanov S, Wall CA, Miller JA et al. Idiopathic membranous nephropathy: definition and relevance of a partial remission. *Kidney Int* 2004; 66: 1199–1205
124. Donadio JV, Holley KE, Anderson CF, et al. Controlled trial of cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 1974; 6: 431-439
125. Falk RJ, Hogan SL, Muller KE, et al. Treatment of progressive membranous glomerulopathy. A randomized trial comparing cyclophosphamide and corticosteroids with corticosteroids alone. The Glomerular Disease Collaborative Network. *Ann Intern Med* 1992; 116: 438-445.

126. Braun N, Erley CM, Benda N, et al. Therapy of membranous glomerulonephritis with nephrotic syndrome. 5 years follow-up of a prospective, randomized multi-centre study [abstract]. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 967
127. Ponticelli C, Altieri P, Scolari F, et al. A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 444-450
128. Jha V, Ganguli A, Saha TK, et al. A randomized, controlled trial of steroids and cyclophosphamide in adults with nephrotic syndrome caused by idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1899-1904
129. Howman A, Chapman TL, Langdon MM et al. Immunosuppression for progressive membranous nephropathy: a UK randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 744-751 doi: 10.1016/S0140-6736(12)61566-9
130. Fernández-Juárez G, Rojas-Rivera J, Logt AV, et al. The STARMEN trial indicates that alternating treatment with corticosteroids and cyclophosphamide is superior to sequential treatment with tacrolimus and rituximab in primary membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2021;99(4):986-998. doi:10.1016/j.kint.2020.10.014
131. van den Brand JA, van Dijk PR, Hofstra JM, et al. Cancer risk after cyclophosphamide treatment in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9: 1066-1073
132. Branten AJ, Reichert LJ, Koene RA, Wetzels JF. Oral cyclophosphamide versus chlorambucil in the treatment of patients with membranous nephropathy and renal insufficiency. *QJM.* 1998;91(5):359-366. doi:10.1093/qjmed/91.5.359
133. Reichert LJ, Huysmans FT, Assmann K, et al. Preserving renal function in patients with membranous nephropathy: daily oral chlorambucil compared with intermittent monthly pulses of cyclophosphamide. *Ann Intern Med* 1994; 121: 328-333.
134. Dahan K, Debiec H, Plaisier E, et al. Rituximab for Severe Membranous Nephropathy: A 6-Month Trial with Extended Follow-Up. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(1):348-358. doi:10.1681/ASN.2016040449
135. Fervenza FC, Appel GB, Barbour SJ, et al. Rituximab or Cyclosporine in the Treatment of Membranous Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;381(1):36-46. doi:10.1056/NEJMoa1814427

136. Qiu TT, Zhang C, Zhao HW, Zhou JW. Calcineurin inhibitors versus cyclophosphamide for idiopathic membranous nephropathy: A systematic review and meta-analysis of 21 clinical trials. *Autoimmun Rev.* 2017;16(2):136-145. doi:10.1016/j.autrev.2016.12.005
137. Yuan H, Liu N, Sun GD, et al. Effect of prolonged tacrolimus treatment in idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome. *Pharmacology* 2013; 91: 259-266
138. Waldman M, Beck LH Jr, Braun M, Wilkins K, Balow JE, Austin HA 3rd. Membranous nephropathy: Pilot study of a novel regimen combining cyclosporine and Rituximab. *Kidney Int Rep.* 2016;1(2):73-84. doi:10.1016/j.ekir.2016.05.002
139. Pathak V, Venkatesan M, Regunathan-Shenk R. Low-dose Rituximab Monotherapy or in Combination with Tacrolimus Is Effective in Primary Membranous Nephropathy. *KIDNEY* 360. 2021;2: 336–338, doi: <https://doi.org/10.34067/KID.0004672020>
140. Dussol B, Morange S, Burtey S, et al. Mycophenolate mofetil monotherapy in membranous nephropathy: a 1-year randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 699-705
141. Chan TM, Lin AW, Tang SC, et al. Prospective controlled study on mycophenolate mofetil and prednisolone in the treatment of membranous nephropathy with nephrotic syndrome. *Nephrology (Carlton)* 2007; 12: 576-581.
142. Senthil N L, Ganguli A, Rathi M, et al. Mycophenolate mofetil or standard therapy for membranous nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis: a pilot study. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1926-1930
143. Choi JY, Kim DK, Kim YW, et al. The Effect of Mycophenolate Mofetil versus Cyclosporine as Combination Therapy with Low Dose Corticosteroids in High-risk Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy: a Multicenter Randomized Trial. *J Korean Med Sci* 2018; 33: e74
144. Peng L, Wei SY, Li LT, et al. Comparison of different therapies in high-risk patients with idiopathic membranous nephropathy. *J Formos Med Assoc* 2016; 115: 11-18
145. Branten AJ, du Buf-Vereijken PW, Vervloet M, et al. Mycophenolate mofetil in idiopathic membranous nephropathy: a clinical trial with comparison to a historic control group treated with cyclophosphamide. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 248-256

146. van de Logt AE, Hofstra JM, Wetzels JF. Pharmacological treatment of primary membranous nephropathy in 2016. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016; 9: 1463-1478
147. Ponticelli C, Passerini P, Altieri P et al. Remissions and relapses in idiopathic membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7(Suppl 1): 85–90
148. Suki WN, Trimarchi H, Frommer JP. Relapsing membranous nephropathy. Response to therapy of relapses compared to that of the original disease. *Am J Nephrol* 1999; 19: 474–479
149. du Buf-Vereijken PW, Wetzels JF. Efficacy of a second course of immunosuppressive therapy in patients with membranous nephropathy and persistent or relapsing disease activity. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2036–2043
150. Segarra A, Praga M, Ramos N et al. Successful treatment of membranous glomerulonephritis with rituximab in calcineurin inhibitor-dependent patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1083–1088
151. Cattran DC, Greenwood C, Ritchie S, et al. A controlled trial of cyclosporine in patients with progressive membranous nephropathy. Canadian Glomerulonephritis Study Group. *Kidney Int* 1995; 47: 1130–1135.
152. Ruggenti P, Fervenza FC, Remuzzi G. Treatment of membranous nephropathy: time for a paradigm shift. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(9):563–79
153. Chan MR, Dall AT, Fletcher KE, Lu N, Trivedi H. Outcomes in patients with chronic kidney disease referred late to nephrologists: a meta-analysis. *Am J Med.* 2007;120(12):1063-1070. doi:10.1016/j.amjmed.2007.04.024
154. Smart NA, Dieberg G, Ladhani M, Titus T. Early referral to specialist nephrology services for preventing the progression to end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(6):CD007333. Published 2014 Jun 18. doi:10.1002/14651858.CD007333.pub2.
155. Black C, Sharma P, Scotland G, et al. Early referral strategies for management of people with markers of renal disease: a systematic review of the evidence of clinical effectiveness, cost-effectiveness and economic analysis. *Health Technol Assess.* 2010;14(21):1-184. doi:10.3310/hta14210
156. National Center for Immunization and Respiratory Diseases. General recommendations on immunization --- recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [published correction appears in

- MMWR Recomm Rep. 2011 Jul 29;60:993]. MMWR Recomm Rep. 2011;60(2):1-64.
157. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2012;61(40):816-819.
 158. Eddens T, Kolls JK. Pathological and protective immunity to *Pneumocystis* infection. *Semin Immunopathol*. 2015;37(2):153-162. doi:10.1007/s00281-014-0459-z
 159. Gingerich AD, Norris KA, Mousa JJ. *Pneumocystis* Pneumonia: Immunity, Vaccines, and Treatments. *Pathogens*. 2021;10(2):236. Published 2021 Feb 19. doi:10.3390/pathogens10020236
 160. Liu D, Ahmet A, Ward L, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2013;9(1):30. Published 2013 Aug 15. doi:10.1186/1710-1492-9-30/
 161. Floege J, Barbour SJ, Cattran DC, et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 1): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2019;95(2):268-280. doi:10.1016/j.kint.2018.10.018

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. Батюшин Михаил Михайлович – д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней №2, заведующий нефрологическим отделением ФГБОУ ВО РостМГУ Минздрава России, г. Ростов-на-Дону. Член Правления Ассоциации нефрологов, член правления Научного общества нефрологов России.
2. Бобкова Ирина Николаевна (председатель рабочей группы) – д.м.н., профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва. Член правления Ассоциации нефрологов, президент Научного общества нефрологов России
3. Боброва Лариса Александровна – к.м.н., ассистент кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва. Член Ассоциации нефрологов, член Научного общества нефрологов России
4. Ватазин Андрей Владимирович – д.м.н., проф., руководитель хирургического отделения трансплантации почки, зав. кафедрой трансплантологии, нефрологии и искусственных органов, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва. Главный внештатный специалист нефролог Минздрава РФ по ЦФО. Президент Ассоциации нефрологов. Заслуженный врач РФ. Заслуженный деятель науки РФ.
5. Добронравов Владимир Александрович – д.м.н., проф., зам. директора научно-исследовательского института нефрологии по научной работе, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университета им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург. Член правления Ассоциации нефрологов, член правления Научного общества нефрологов России
6. Захарова Елена Викторовна – к.м.н., заведующая нефрологическим отделением ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, доцент кафедры нефрологии ФПДО Московского государственного медикостоматологического университета им. А.И. Евдокимова, доцент кафедры нефрологии и гемодиализа

Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Москва. Председатель Российского диализного общества

7. Камышова Елена Сергеевна (секретарь рабочей группы) – к.м.н., доцент кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва. Член Ассоциации нефрологов, ответственный секретарь Научного общества нефрологов России.
8. Козловская Наталья Львовна – д.м.н., проф., руководитель центра помощи беременным с патологией почек и мочевыводящих путей, ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева» Департамента здравоохранения г. Москвы, профессор кафедры внутренних болезней с курсами кардиологии и функциональной диагностики им. академика В.С. Моисеева РУДН, Москва. Член Ассоциации нефрологов.
9. Лысенко (Козловская) Лидия Владимировна (сопредседатель рабочей группы) – д.м.н., профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва. Член Ассоциации нефрологов, член правления Научного общества нефрологов России.
10. Смирнов Алексей Владимирович – д.м.н., проф., директор научно- клинического исследовательского центра, директор научно- исследовательского института нефрологии, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт- Петербург. Член правления Ассоциации нефрологов, вице-президент Научного общества Нефрологов России
11. Чеботарева Наталья Викторовна – д.м.н., профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва. Член Ассоциации нефрологов, член Научного общества нефрологов России.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

При разработке данных рекомендаций в качестве основы использовали рекомендации «Мембранозная нефропатия» 2016 г., а также международные рекомендации по этой проблеме. Тезисы-рекомендации основаны на систематическом обзоре опубликованных по 2021 г. статей, выполненном членами рабочей группы. Для оценки качества и силы рекомендаций использовали уровни достоверности доказательств и убедительности рекомендаций (табл. 1-3).

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врач-нефролог.
2. Врач-терапевт.
3. Врач-терапевт участковый.
4. Врач общей практики (семейный врач).

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»

5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов
---	---

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

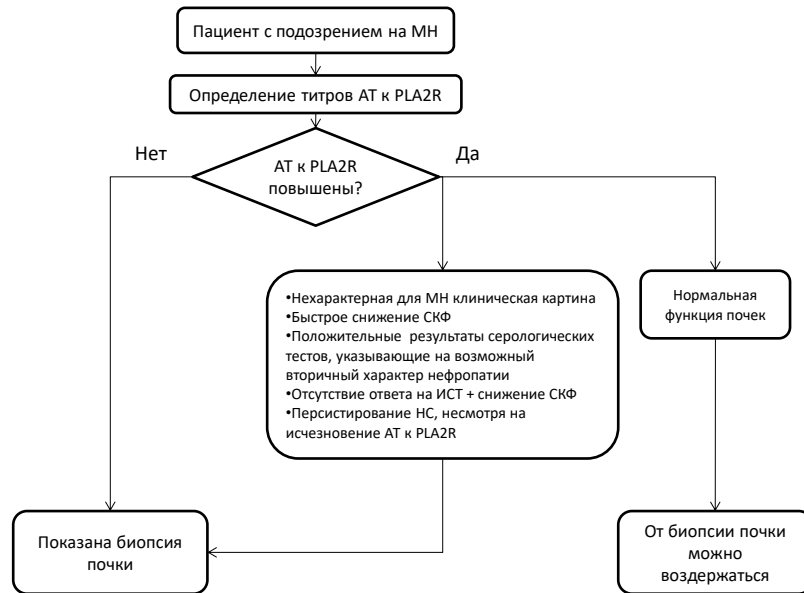
Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

1. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек.
https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD_final.pdf
2. Клинические рекомендации. Острое повреждение почек.
https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/AKI_final.pdf
3. Инструкции по применению лекарственных препаратов – см. Государственный реестр лекарственных препаратов
<http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>

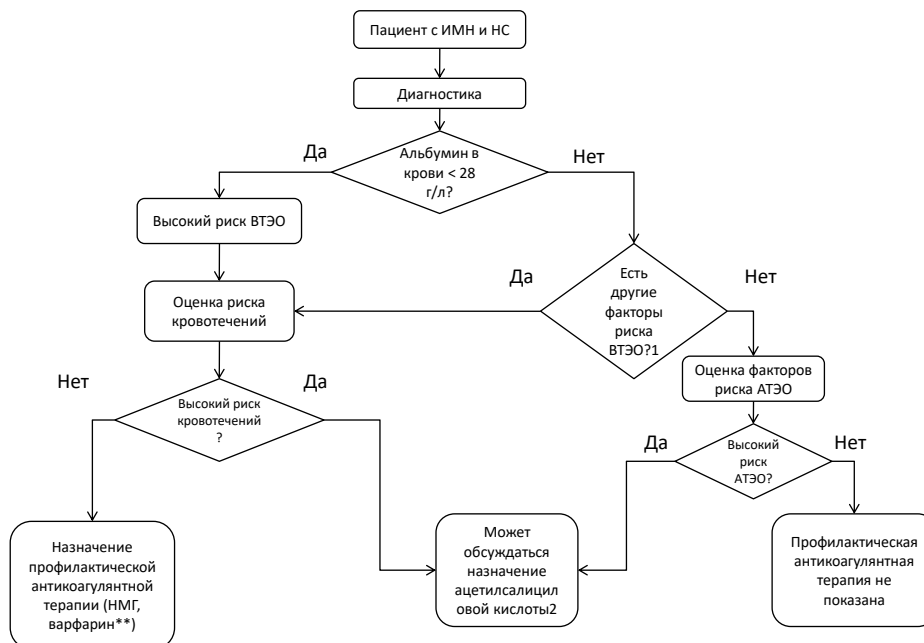
Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Схема 1. Алгоритм принятия решения о необходимости проведения биопсии почки при подозрении на МН.



Примечания: АТ к PLA2R – антитела у рецептору фосфолипазы А2; ИСТ – иммуносупрессивная терапия; МН – мембранозная нефропатия; НС – нефротический синдром; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Схема 2. Алгоритм выбора антикоагулянтной терапии у пациентов с МН

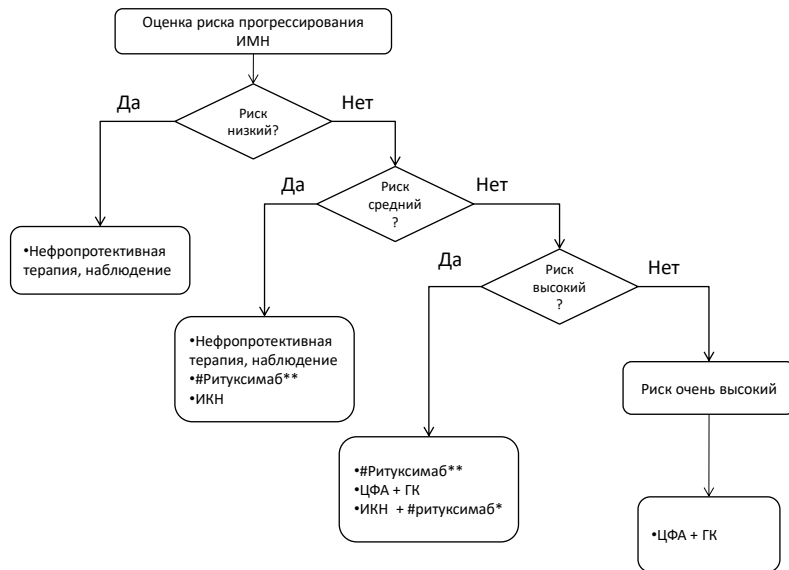


¹ В качестве дополнительных факторов риска могут обсуждаться: протеинурия > 10 г/сут, ИМТ > 35 кг/м², генетическая предрасположенность к тромбозам, сердечная недостаточность III или IV функционального класса по классификации New York Heart Association, недавно перенесенное ортопедическое или общехирургическое вмешательство, длительная иммобилизация и т.п. [42]

² Обсуждается индивидуально в каждом конкретном случае (подробности см. в пункте 3.1.1)

Примечания: АТ к PLA2R – антитела у рецептору фосфолипазы А2; АТЭО – артериальные тромбоэмболические осложнения; ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения; ИМН – идиопатическая мембранозная нефропатия; ИМТ – индекс массы тела; НМГ – низкомолекулярные гепарины; НС – нефротический синдром.

Схема 3. Алгоритм выбора терапии у пациентов с ИМН в зависимости от степени риска прогрессирования.



Примечание: ГК – глюкокортикоиды; ИКН – ингибиторы кальцинейрина; ИМН – идиопатическая мембранозная нефропатия; ЦФА – #циклофосфамид**.

Приложение В. Информация для пациента

У Вас диагностирована мембранозная нефропатия (МН). Внимательно ознакомьтесь с приведенной ниже информацией об этом заболевании и при необходимости обсудите непонятные вопросы с лечащим врачом. Тщательное следование рекомендациям врача позволит улучшить Ваше самочувствие и снизить риск тяжелых осложнений.

Краткая информация о заболевании

Мембранозная нефропатия представляет собой аутоиммунное заболевание почек, при котором развивается иммунологически опосредованное повреждение базальной мембраны клубочка – основной структуры, выполняющей в почках функцию фильтра. В результате содержащиеся в крови белки попадают в мочу (протеинурия). При потере большого количества белка формируется состояние, определяемое как «нефротический синдром».

Выделяют первичную (идиопатическую) и вторичную формы мембранозной нефропатии. У большинства пациентов с первичной мембранозной нефропатией образуются антитела к рецептору фосфолипазы А2, которые повреждают «почечный» фильтр. Вторичная мембранозная нефропатия развивается вследствие других заболеваний/состояний, в том числе:

- аутоиммунных болезней (таких как системная красная волчанка,);
- злокачественных новообразований;
- инфекций (например, вызванных вирусами гепатита В или С);
- паразитарных инвазий (например, при малярии);
- применения некоторых лекарственных средств.

Клинико-лабораторные проявления

Мембранозная нефропатия, как правило, развивается постепенно, при этом у части пациентов клинические проявления заболевания отсутствуют в течение длительного времени, и признаки поражения почек обнаруживают случайно при обследовании по поводу другого заболевания. Характерные клинические симптомы мембранозной нефропатии включают:

- отеки различной степени выраженности (от небольших отеков стоп и голеней до отека подкожно-жировой клетчатки и скопления жидкости в брюшной и плевральных полостях);
- прибавку массы тела;

- уменьшение количества выделяемой мочи, появление пенящейся мочи («пена» сохраняется в течение длительного времени);
- утомляемость;
- иногда повышение артериального давления (АД) в сочетании с жалобами на головные боли, головокружения, шум в ушах.

При лабораторном обследовании пациентов с мембранозной нефропатией выявляют следующие типичные изменения:

- протеинурию (наличие белка в моче);
- снижение уровней общего белка и альбумина в биохимическом анализе крови;
- повышение уровней липидов в крови (общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности, липопротеинов очень низкой плотности).

Диагноз

Диагноз мембранозной нефропатии устанавливают на основании морфологического исследования ткани почки, полученной с помощью биопсии, и/или выявления повышенных титров антител к рецептору фосфолипазы А2 в крови. При отсутствии возможности исследовать антитела к рецептору фосфолипазы А2 или при получении отрицательного результата проводится обследование, направленное на исключение вторичного характера мембранозной нефропатии, в том числе системных заболеваний, инфекций, злокачественных новообразований.

Лечение

Мембранозная нефропатия – хроническое заболевание, которое полностью не излечивается, а протекает с периодами ремиссий и обострений. Целью лечения является достижение стойкой (в идеале пожизненной) ремиссии. Объем терапии определяется формой (первичная или вторичная) мембранозной нефропатии и риском прогрессирования почечной недостаточности.

Пациентам с первичной мембранозной нефропатией и умеренной потерей белка с мочой (протеинурия менее 4 граммов в сутки) в сочетании со стабильной функцией почек может быть назначена поддерживающая терапия, которая включает:

- диету с ограничением соли;
- препараты, блокирующие активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, которые снижая протеинурию и АД, тормозят прогрессирования нефросклероза;
- лекарственные средства, снижающие уровень холестерина в крови: статины;

- мочегонные (при выраженных отеках).

Если в течение периода наблюдения, продолжительность которого определяется врачом-нефрологом, отклонения клинико-лабораторных показателей не разрешаются или нарастают, может обсуждаться начало иммуносупрессивной терапии. Для подавления иммунной системы применяют глюкокортикостероиды и цитостатики и/или препараты моноклональных антител. Схему лечения пациента определяет врач-нефролог с учетом соотношения пользы и риска в каждом конкретном случае и в соответствии с принятыми клиническими рекомендациями.

При вторичной мембранозной нефропатии терапия основного заболевания иногда способствует наступлению ремиссии почечного процесса.

Если на фоне проводимой терапии ухудшилось самочувствие или появились признаки побочных эффектов, следует обратиться к врачу для установления причины ухудшения и при необходимости коррекции терапии.

Осложнения

У пациентов с мембранозной нефропатией, особенно при наличии нефротического синдрома, повышен риск тромбозов и тромбоземболий. Наиболее частыми вариантами являются:

- тромбоз глубоких вен нижних и/или верхних конечностей (проявляется отеком и/или местной болезненностью пораженной конечности);
- тромбоземболия легочной артерии (проявления неспецифичны, могут наблюдаться внезапно возникшая одышка/затрудненное дыхание, боль в грудной клетке, обморок/предобморочное состояние, кровохарканье [кровь в мокроте]);
- тромбоз почечной вены (характеризуется болью в боковой или поясничной области, иногда появлением примеси крови в моче).

При появлении прогрессирующего затруднения дыхания в сочетании с болью в грудной клетке и/или кровохарканьем, боли в поясничной области или боку в сочетании с «красной» мочой, одностороннего отека и болезненности конечности следует незамедлительно обратиться к врачу.

При мембранозной нефропатии с нефротическим синдромом у пациентов также повышен риск инфекционных осложнений, в связи с чем следует избегать контактов с пациентами, страдающими острыми респираторными заболеваниями, и своевременно обращаться к врачу при признаках любого инфекционного заболевания.

Профилактика и прогноз

Меры по профилактике первичной мембранозной нефропатии отсутствуют.

Профилактика вторичной мембранозной нефропатии заключается в своевременном выявлении и лечении заболеваний, которые могут стать причиной ее развития. При установленном диагнозе мембранозной нефропатии необходимо регулярное наблюдение врача-нефролога с контролем анализов крови, мочи, проведением при необходимости визуализирующих исследований для оценки активности заболевания, эффективности проводимой терапии и своевременного выявления осложнений.

Прогноз мембранозной нефропатии индивидуален. У одних пациентов может наступить самопроизвольная ремиссия, у других наблюдается умеренная активность заболевания, не требующая проведения иммуносупрессивной терапии. У части пациентов мембранозная нефропатия прогрессирует, приводя к развитию терминальной почечной недостаточности; в таких случаях проводится заместительная почечная терапия (диализ или трансплантация почки).

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Название на русском языке: Шкала принятия решения о назначении профилактической антикоагулянтной терапии у пациентов с мембранозной нефропатией

Оригинальное название: Prophylactic Anticoagulation in Patients with Membranous Nephropathy: A Decision Analysis

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): <http://www.med.unc.edu/gntools/index.html>

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки
- индекс
- вопросник
- другое (уточнить): _____

Назначение: Оценка риска кровотечений пациентов с ИМН при назначении варфарина

Содержание (шаблон):

Необходимо указать следующие характеристики пациента:

Возраст (в годах): Укажите число лет пациента в годах

Пол мужской или женский: Отметьте соответствующий пункт

Раса афроамериканская или нефароамериканская: Отметьте соответствующий пункт

Креатинин в сыворотке крови (мг/дл): Укажите значение

Азот мочевины в крови (мг/дл): Укажите значение

Альбумин в сыворотке крови (г/дл): Укажите значение

Гемоглобин (г/дл): Укажите значение

Наличие любых кровотечений в анамнезе? Да или Нет (Отметьте соответствующий пункт)

Наличие артериальной гипертензии? Да или Нет (Отметьте соответствующий пункт)

Получает ли пациент диализную терапию? Да или Нет (Отметьте соответствующий пункт)

Укажите приемлемое соотношение пользы и риска (число предотвращенных ВТЭО на 1 развившееся значимое кровотечение): 2:1, 5:1, 10:1 Отметьте соответствующий пункт

Нажмите на кнопку «Рассчитать риск кровотечений и пользу антикоагуляции»

Prophylactic Anticoagulation in Patients with Membranous Nephropathy:

A Decision Analysis

Please enter below the corresponding characteristics of your patient

Age (in Years)

Sex Male Female

Race African American Non-African American

Serum Creatinine (in mg/dl):

Serum BUN (in mg/dl):

Serum Albumin (in g/dl):

Hemoglobin Level (in g/dl)?

Any History of Hemorrhage? Yes No

Diagnosis of Hypertension? Yes No

Is your Patient on Dialysis? Yes No

What benefit to risk ratio do you consider acceptable
(number of VTE prevented for 1 major hemorrhage incurred)?

2:1 5:1 10:1

Ключ (интерпретация): В результате будет рассчитана вероятность (в процентах) пользы от профилактического назначения варфарина, при этом на 2/5/10* предотвращенных ВТЭО будет приходиться 1 случай значимого кровотечения.

* В зависимости от выбранного приемлемого соотношения пользы и риска: 2:1, 5:1, 10:1