

Клинические рекомендации

Гломерулярные болезни: мембранопролиферативный гломерулонефрит и С3-гломерулопатия

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: N00.1, N00.3, N00.4, N00.5, N00.6, N00.7; N01.1, N01.3, N01.4, N01.5, N01.6, N01.7; N03.1, N03.3, N03.4, N03.5, N03.6, N03.7; N04.1, N04.3, N04.4, N04.5, N04.6, N04.7; N06.1, N06.3, N06.4, N06.5, N06.6, N06.7
с указанием стадии ХБП
N18.1/N18.2/N18.3/N18.4/N18.5/N18.9

Возрастная группа: Взрослые

Год утверждения: **2026 (пересмотр каждые 3 года)**

Разработчик клинической рекомендации:

- Ассоциация нефрологов

Оглавление

Оглавление	2
Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	5
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	8
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	8
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) ...	10
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	14
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	14
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	15
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	16
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	19
2.1 Жалобы и анамнез	21
2.2 Физикальное обследование.....	21
2.3 Лабораторные диагностические исследования.....	21
2.4 Инструментальные диагностические исследования.....	25
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 Комплемент-блокирующая терапия.....	32
3.2 Иммуносупрессивная терапия	35
3.3 Поддерживающая терапия первичного МПГН/СЗГП.....	36
3.4 Лечение рецидива первичного МПГН/СЗГП.....	37
3.5 Лечение резистентного первичного МПГН/СЗГП.....	38
3.6 Другие подходы к лечению первичного МПГН/СЗГП.....	38
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.....	42
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	42
6. Организация оказания медицинской помощи	43
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния).....	45
Критерии оценки качества медицинской помощи	46
Список литературы.....	46
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	59
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.....	60
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	62
Приложение Б. Алгоритмы действий врача.....	65
Приложение В. Информация для пациента	66
Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях	67

Список сокращений

- БПНС – быстро прогрессирующий нефритический синдром
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ГБМ – гломерулярная базальная мембрана
ГК – глюкокортикоиды
ИГ – иммуноглобулины
ИК – иммунные комплексы
ИК-МППН – опосредованный иммунными комплексами мембранопролиферативный
гломерулонефрит
ИСТ – иммуносупрессивная терапия
КБТ – комплемент-блокирующая терапия
КР – клинические рекомендации
мИГ – моноклональный иммуноглобулин
ММФ – микофеналата мофетил (микофеноловая кислота)
МППН – мембранопролиферативный гломерулонефрит
НС – нефритический синдром
ОПП – острое повреждение почек
РГ – рабочая группа
РКИ – рандомизированные клинические исследования
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации
ТПН – терминальная почечная недостаточность
ХБП – хроническая болезнь почек
ЦФ – циклофосфамид
ЭМ – электронная микроскопия
СЗГП – СЗ-гломерулопатия

Термины и определения

Болезнь плотных депозитов («болезнь плотного осадка» по МКБ-10) – клинкоморфологический вариант С3-гломерулопатии, особенностями которого является отложение С3-фракции комплемента в базальной мембране клубочков и перитубулярных сосудов в виде протяженных интрамембранных депозитов высокой плотности при трансмиссионной электронной микроскопии, а главной причиной – образование аутоантител к С3-конвертазе.

Быстропрогрессирующий нефритический синдром – снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации $\geq 50\%$ в течение 3 месяцев на фоне персистирования протеинурии, гематурии в результате активного/некротизирующего воспаления клубочков.

Изолированный мочевого синдром – состояние, проявляющееся персистенцией в общем анализе мочи гломерулярной протеинурии и/или гломерулярной гематурии при отсутствии артериальной гипертензии, отеков и прогрессирования дисфункции почек.

Иммуносупрессивная терапия – лечение, которое направлено на подавление различных механизмов активации иммунной системы и включает иммунодепрессанты, глюкокортикостероиды и противоопухолевые препараты.

Комплемент-блокирующая терапия – лечение с применением препаратов, специфически ингибирующих активацию комплемента на разных его уровнях.

Мембранопролиферативный гломерулонефрит (МПГН) – это генерический термин («морфологический паттерн»), объединяющий группу заболеваний клубочков, обусловленных комплемент-индуцированным воспалением (как основным механизмом), имеющих сходную морфологическую картину при световой микроскопии: мезангиальную пролиферацию и увеличение матрикса, эндокапиллярную гиперклеточность, утолщение/дупликации стенок капилляров, но различающихся по этиологии, патогенезу, иммуногистохимическим и ультраструктурным изменениям почечной паренхимы.

Моноклональные гаммапатии – онкогематологические состояния, связанные с образованием в организме клона В-клеточной линии, продуцирующего молекулы иммуноглобулина или его части (легкой цепи/тяжелой цепи).

Моноклональный иммуноглобулин – иммуноглобулин одного класса или часть иммуноглобулина (легкая цепь одного типа или тяжелая цепь одного типа), синтезируемые с измененной структурой и в избыточном количестве клоном В-клеточной линии.

Нефритический синдром – клиническое отображение воспалительно-экссудативного процесса, локализующегося в клубочках почки и проявляющегося гломерулярными гематурией, протеинурией, цилиндрурией, периферическими отеками, артериальной гипертензией, снижением СКФ и другими проявлениями дисфункции почек.

Нефротический синдром – состояние, обусловленное выраженным нарушением проницаемости гломерулярного барьера для плазменных протеинов и характеризующееся наличием двух обязательных критериев - выраженной протеинурии (более 3,5 г/сутки/1,73м²) и гипоальбуминемией (менее 30 г/л), которые часто сочетаются с гиперлипидемией, а также периферическими и полостными отеками различной выраженности (вплоть до анасарки).

Острое повреждение почек – патологическое состояние, развивающееся в результате непосредственного острого воздействия ренальных и/или экстраренальных повреждающих факторов, продолжающееся до 7-ми суток и характеризующееся быстрым (часы-дни) развитием дисфункции почек различной степени выраженности.

Острый нефритический синдром – симптомокомплекс, отражающий острый воспалительный процесс в клубочках и характеризующийся острым (дни-недели) появлением гематурии (макро- и микро-), протеинурии, цилиндрурии, снижением СКФ, периферическими отеками, артериальной гипертензией, олигурией.

Первичный мембранопролиферативный гломерулонефрит – вариант МПГН, обусловленный генетически детерминированными или аутоиммунными механизмами дисрегуляции системы комплемента, преимущественно по альтернативному пути, вне очевидной связи с экстраренальными патологическими процессами, и характеризующийся ко-депозицией С3 фракции комплемента и иммуноглобулинов в структурах клубочка, не являющимися иммунными комплексами в их классическом варианте.

Вторичный мембранопролиферативный гломерулонефрит – вариант МПГН, при котором воспаление клубочков на фоне активации системы комплемента является результатом экстраренальных патологических процессов (например, депозиции иммунных комплексов при аутоиммунных заболеваниях и инфекциях, моноклонального иммуноглобулина при плазмоклеточных дискразиях и проч.).

Скорость клубочковой (гломерулярной) фильтрации – это количество миллилитров плазмы крови, профильтровавшейся во всех клубочках почек за одну минуту. Величина СКФ определяется величинами почечного плазматочка, фильтрационного давления, фильтрационной поверхности и зависит от массы действующих нефронов; в клинической практике используют как интегральный показатель функционального состояния почек, стандартизированный на площадь поверхности тела.

Терминальная почечная недостаточность – это патологическое состояние, отражающее необратимую потерю функции почек и характеризующееся величиной СКФ менее 15 мл/мин/1,73м², что соответствует 5-й стадии хронической болезни почек (ХБП) и

англоязычным терминам «End-stage renal disease (ESRD)» или «End-stage kidney disease (ESKD)».

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

Хронический нефритический синдром – симптомокомплекс, отражающий постепенное прогрессирование воспалительного патологического процесса в клубочках и характеризующийся персистенцией нефритических симптомов (гематурия, протеинурия, цилиндрурия, артериальная гипертензия, отеки) на протяжении более трех месяцев и постепенным снижением СКФ, как правило, в течение нескольких лет.

С3-гломерулопатия – группа заболеваний, которые опосредованы повреждением структур клубочков в результате активации комплемента, как основного механизма, и характеризуются доминирующей или изолированной депозицией С3-фракции комплемента (включает 2 варианта – болезнь плотных депозитов и С3-гломерулонефрит).

С3-гломерулонефрит – вариант С3-гломерулопатии, при котором депозиты С3 локализуются в мезангии, субэндо- и субэпителиально и характерны пролиферативные реакции в клубочке.

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

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Мембранопролиферативный гломерулонефрит (МПГН) и С3-гломерулопатия (СЗГП) – комплемент-опосредованные гломерулопатии, в механизме которых основную роль играет дисрегуляция (гиперактивация) системы комплемента [1-6].

МПГН – это генерический термин, объединяющий группу болезней клубочков, опосредованных активацией комплемента, имеющих сходную морфологическую картину при световой микроскопии, но различающихся по этиологии, патогенезу, иммуноморфологическим и ультраструктурным изменениям [1-8]. Определение «мембранопролиферативный» связано с характерным морфологическим паттерном, проявляющейся утолщением и дупликацией гломерулярной базальной мембраны (ГБМ); интерпозицией мезангиоцитов; пролиферацией мезангиальных клеток, эндотелиоцитов, увеличением мезангиального матрикса, а также аккумуляцией в капиллярах клубочков воспалительных клеток с формированием гиперклеточности и лобулярности клубочков [7, 8].

Иммуноморфологически МПГН подразделяют на 2 типа.

Первый тип – с доминирующей депозицией С3 в структурах клубочка (при минимальной депозиции иммуноглобулинов (ИГ) А, М, G или без таковой) и определяемый как СЗГП. Морфологические проявления СЗГП не ограничиваются только паттерном МПГН и могут включать другие изменения клубочков (см. табл. 3) [2, 4-6]. СЗГП возникает из-за генетических аномалий, нарушающих функции компонентов комплемента (главным образом, альтернативного пути), или образования к ним аутоантител.

Второй тип – с ко-доминирующими отложениями в клубочках С3 и ИГ, исторически называемый «иммунокомплексным» МПГН (ИК-МПГН). Термин «иммунокомплексный» предполагает, что активация комплемента в клубочках опосредована образованием иммунных комплексов (ИК) *in situ* или депозицией циркулирующих ИК [7-9]. Так происходит при вторичном МПГН, когда ИК, образовавшиеся в рамках другого (экстраренального) патологического процесса, аккумулируются в структурах гломерул и активируют систему комплемента по классическому или лектиновому пути. В результате, большинство вторичных форм МПГН представляют собой «истинный» ИК-МПГН.

Основной патомеханизм первичного МПГН - активация комплемента преимущественно по альтернативному пути [4]. Депозиты ИГ, выявляемые (в сочетании с С3)

в клубочке при первичном МПГН, не являются ИК и могут представлять собой антитела к факторам комплемента на поверхности эндотелия (например, C3 и C5 нефритические факторы) или быть эпифеноменом болезни [10]. В этой связи по отношению к первичному МПГН использование термина «опосредованный иммунными комплексами» (ИК-МПГН) (immune complex mediated) является неверным, но по традиции используется в литературе до настоящего времени. Это вносит путаницу в понимание сути патогенеза болезни и ее классификацию. Чтобы избежать возможных противоречий и недопонимания в контексте данных клинических рекомендаций (КР) мы далее:

- 1) не применяем термины «идиопатический МПГН» и «ИК-МПГН»;
- 2) используем подход к терминологии и классификации МПГН/СЗГП, основанный на представлениях об этиологии болезни [2, 5] (см. рис.1).

Мы определяем **вторичные** варианты МПГН/СЗГП, как воспаление клубочков на фоне активации системы комплемента в результате экстраренальных патологических процессов (например, депозиции ИК при аутоиммунных заболеваниях и инфекциях или моноклонального иммуноглобулина (МИГ) при плазмоклеточных дискразиях).

Под **первичными** МПГН и СЗГП мы понимаем болезни клубочков, возникающие в результате действия генетических (ок. 20%) или аутоиммунных факторов (ок. 80%), приводящих к активации комплемента, при исключении вторичных вариантов болезни (см. табл.1) [2, 9]. Первичный МПГН формально отличается от СЗГП отчетливыми депозитами ИГ при иммуноморфологии. Вместе с тем, эти болезни представляют собой единую патогенетическую сущность [2, 4].

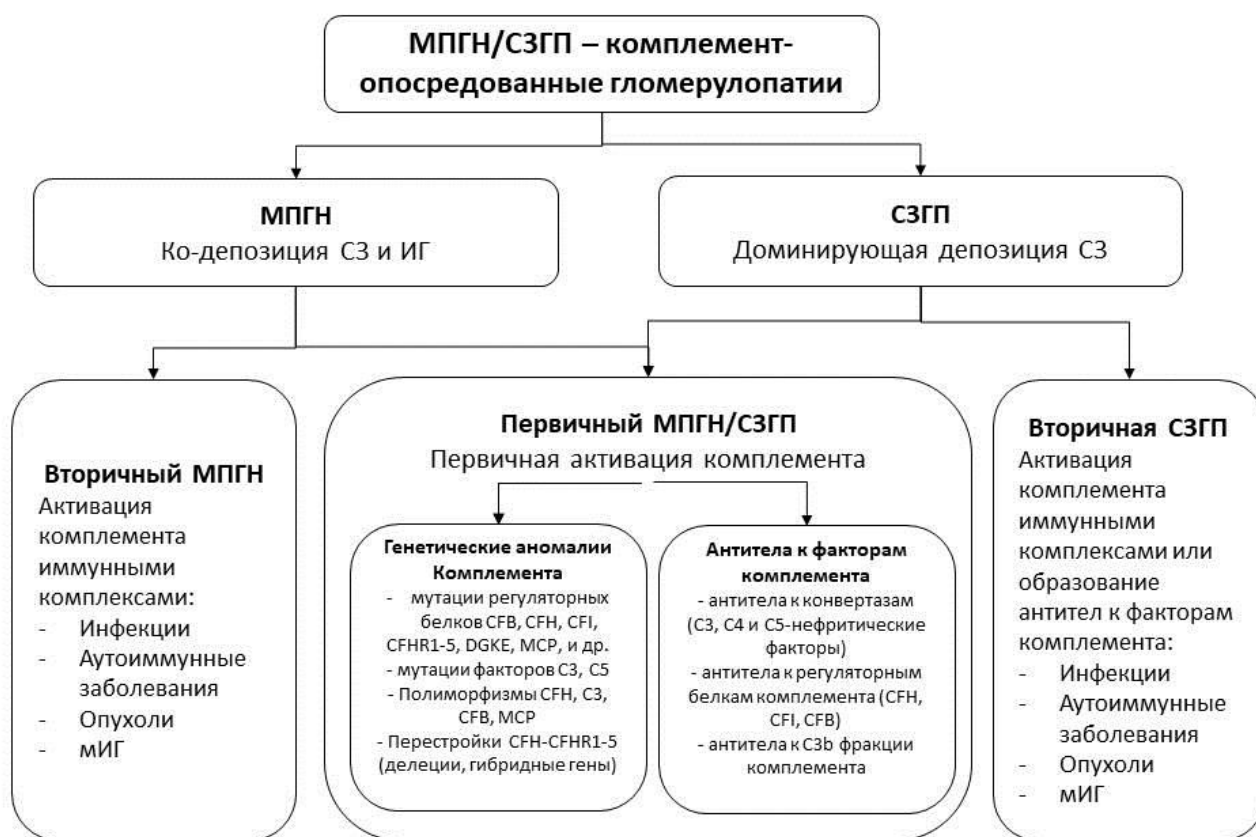


Рис.1. Подход к терминологии и классификации МПГН/СЗГП. Примечания. СЗ – СЗ фракция комплемента; СЗГП – СЗ-гломерулопатия; ИГ – иммуноглобулины; МИГ – моноклональный иммуноглобулин; МПГН – мембранопролиферативный гломерулонефрит; DGKE - diacylglycerol kinase epsilon; CFH – фактор Н комплемента; CFI – фактор I комплемента; CFHR1-5 – белки, связанные с фактором Н комплемента (complement factor H related proteins); CFB – фактор В комплемента; MCP - membrane cofactor protein.

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

Этиологически МПГН/СЗГП необходимо подразделять на первичный и вторичный, последний вариант является преобладающим [1, 10, 11]. Вторичные варианты МПГН и СЗГП имеют разную этиологическую структуру и механизмы патогенеза.

Вторичный МПГН возникает при активации комплемента в результате гломерулярной депозиции ИК, сформировавшихся в результате инфекций, аутоиммунных болезней, а также МИГ при парапротеинемиях [3, 7-12] (таблица 1). Депозиты ИК или МИГ активируют классический/лектиновый пути комплемента [7]. Такие варианты болезни (ранее вторичный ИК-МПГН) проявляются депозитами поликлонального иммуноглобулина (IgG, IgA, IgM, по

отдельности или в сочетаниях) или мИГ, вместе с отложениями С3 и С1q и/или С4d компонентами комплемента при рутинных иммуноморфологических исследованиях.

Как предполагают, вторичная СЗГП возникает при стабилизации/активации конвертаз комплемента в результате взаимодействия их с мИГ (чаще) или образовавшихся к ним аутоантител на фоне течения аутоиммунных болезней, опухолей, инфекции (реже) [10-14]. Морфология вторичной СЗГП не отличается от первичного варианта болезни.

Следует учитывать, что наличие явной причины МПГН/СЗГП (табл.1) не исключает наличия генетической аномалии или аутоантител к факторам комплемента, поскольку инфекции, аутоиммунитет и мИГ могут быть триггерами активации комплемента у пациентов с генетической предрасположенностью [13].

Таблица 1. Наиболее частые причины вторичного МПГН/СЗГП.

Этиологический фактор активации комплемента: наиболее частая этиология
Депозиция ИК (антиген-антитело), образовавшихся в результате персистирования инфекции (МПГН): - Вирусы: гепатит В, гепатит С, ВИЧ - Бактерии: инфекционный эндокардит, инфицированный вентрикулоатриальный и вентрикулоперитонеальный шунты, висцеральный абсцесс, лепра, менингококковый менингит, септицемия - Простейшие/ другие возбудители: малярия, шистосомоз, микоплазма, лейшманиаз, филяриаз, гистоплазмоз, микобактерии
Депозиция ИК (МПГН) или образование аутоантител к конвертазам комплемента (СЗГП) на фоне аутоиммунных заболеваний: - Системная красная волчанка (III и IV классы) - Синдром Сьегрена - Ревматоидный артрит - Смешанные заболевания соединительной ткани - Криоглобулинемия 2 и 3 типов
Депозиция моноклональных ИГ в клубочках (МПГН) или их связывание с конвертазами комплемента (СЗГП) при моноклональных гаммапатиях: • В-клеточная лимфома • Лимфолейкоз • Моноклональная гаммапатия неопределенного значения • Множественная миелома • Макроглобулинемия Вальденстрема

Депозиция ИК, образовавшихся в результате иных процессов (МПГН):

- меланома
- спленоренальный шунт при хирургическом вмешательстве по поводу портальной гипертензии
- саркоидоз
- рак почки
- карциномы других локализаций (легкие, желудок, кишечник, щитовидная железа)

Примечания: ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; ИГ – иммуноглобулины; ИК – иммунные комплексы; МПГН – мембранопротрофиеративный гломерулонефрит; СЗГП – СЗ-гломерулопатия.

Под **первичным вариантом комплемент-опосредованной гломерулопатии** понимают те случаи, когда, несмотря на тщательную диагностику, не удается выявить конкретные этиологические факторы болезни (т.е. другие болезни, приводящие к гиперактивации комплемента, см. табл.1). Основным механизмом развития и первичного МПГН, и первичной СЗГП является активация альтернативного комплемента в результате генетических нарушений факторов системы комплемента или образования аутоантител, стабилизирующих (активирующих) конвертазы системы комплемента («нефритических факторов») или блокирующих факторы, регулирующие комплемент (таблица 2) [2- 5, 14-16]. СЗГП является классическим морфологическим проявлением активации альтернативного пути комплемента, чаще в виде типичного паттерна МПГН и реже с изолированным поражением мезангия и/или перитубулярных сосудов [6]. В редких случаях СЗГП наблюдают признаки системной или почечной комплемент-опосредованной ТМА (атипичного ГУС). Другим редким проявлением СЗГП является подоцитопатия по типу болезни минимальных изменений [17].

При первичном МПГН (ранее первичный/идиопатический ИК-МПГН), в отличие от вторичных МПГН, не происходит активация комплемента ИК, что подтверждает отсутствие депозитов C1q и C4d (в большинстве случаев) и возможность трансформации первичного «ИК-МПГН» в СЗГП, и наоборот [2]. Комплексные клинические, морфологические и молекулярно-генетические исследования определено указывают на то, что этиологические факторы и патогенез первичных МПГН и СЗГП схожи, а эти болезни представляют собой единую сущность с общими подходами к диагностике и лечению [4].

Таблица 2. Этиология первичного МПГН/ СЗГП [2, 4, 5, 9].

Этиологические варианты	Этиологические факторы
Генетические факторы (более частые варианты)	- мутации регуляторных белков комплемента (CFB, CFH, CFI, CFHR1-5, DGKE, MCP, и др.) - мутации факторов комплемента (C3, C5) - Полиморфизмы CFH, C3, CFB, MCP - Перестройки CFH-CFHR1-5 (делеции, гибридные гены)
Аутоиммунные факторы	- антитела к конвертазам (C3, C4 и C5-нефритические факторы) - антитела к регуляторным белкам комплемента (CFH, CFI, CFB) - антитела к C3b фракции комплемента

Примечания: DGKE - diacylglycerol kinase epsilon, CFH – фактор H комплемента; CFI – фактор I комплемента; CFHR1-5 – белки, связанные с фактором H комплемента (complement factor H related proteins); CFB – фактор В комплемента; MCP - membrane cofactor protein.

Патогенез комплемент-опосредованного повреждения клубочков при разных вариантах МПГН/СЗГП имеет общие черты и связан с образованием анафилатоксинов и мембраноатакующего комплекса (C5b-9) [7]. Активация комплемента по тому или иному пути или их сочетанию приводит к образованию C5b-9 и литическим повреждениям резидентных клеток клубочка, нарушением проницаемости стенки капилляров и ее очаговыми некрозами [18]. Субфракции комплемента C3a и C5a (анафилотоксины) активируют макрофаги и нейтрофилы, которые за счет провоспалительных цитокинов и протеолитических энзимов обуславливают формирование в гломеруле экссудативно-воспалительной реакции и очаговых некрозов стенки капилляров. Резидентные клетки клубочка (эндотелиоциты, мезангиоциты) в ответ на повреждение провоспалительными цитокинами и цитопатическое действие мембрано-атакующего комплекса отвечают пролиферацией, синтезом основного вещества (ГБМ, мезангиальный матрикс) и продукцией ростовых факторов (трансформирующий фактор роста $\beta 1$, тромбоцитарный фактор роста). В конечном итоге формируются морфологические признаки в виде «фенотипа мембранопролиферативного гломерулонефрита» - удвоения ГБМ, пролиферации мезангиоцитов и расширением мезангиального матрикса, лобулизации клубочка, зон склероза (клубочки и тубулоинтерстиций), зачастую с формированием «полулуний» [8, 17].

В репаративной фазе тромботической микроангиопатии и иных вариантов повреждения эндотелия [7, 17, 19] изменения в клубочке лишь выглядят светооптически подобно МПГН, не являясь гломерулонефритом и оставаясь за рамками этих клинических рекомендаций (КР).

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В связи с тем, что СЗГП как отдельный вариант гломерулопатии выделена недавно, эпидемиологические данные касаются МПГН в целом. По данным крупных морфологических регистров в странах Западной Европы доля МПГН среди первичных и вторичных гломерулонефритов варьирует от 4 % до 11,3% [20-24]. В странах Восточной Европы, Африки и Азии распространенность МПГН по некоторым данным достигает 30%, что связывают с большей распространенностью инфекций, прежде всего, вирусных гепатитов В и С [25]. В российской популяции по данным недавнего клинико-морфологического исследования распространенность МПГН составила 8,6% среди всех первичных и вторичных гломерулопатий [1]. В этом исследовании, выполненного на базе крупнейшего нефрологического стационара Санкт-Петербурга, за 17-летний период было выявлено 214 случаев этого варианта гломерулонефрита (включая 21 случай СЗГП), то есть 12 случаев в год (первичного МПГН – 3,9 случаев в год).

Первичный МПГН – редкое заболевание [1]. По данным международных регистров заболеваемость составляет менее 5 случаев на 1 млн населения в Соединенных Штатах Америки и около 0,2-1 случаев на 1 млн населения в Европе [9]. В Российской Федерации заболеваемость МПГН близка к таковой в других странах [1], а МПГН/СЗГП включены в Перечень редких (орфанных) заболеваний МЗ РФ.

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

Особенности кодирования обусловлены тем, что: 1) клинически МПГН/СЗГП может манифестировать в виде любого гломерулярного синдрома (см. раздел 1.5); 2) этиология МПГН/СЗГП различна (см. раздел 1.2); 3) В МКБ-10, разработанной задолго до имплементации в клиническую практику диагнозов первичного МПГН и СЗГП, соответствующие этим заболеваниям коды отсутствуют.

Кодирование первичного МПГН должно включать синдромальный уровень (Гломерулярные болезни – N 00-07) с уточнением морфологического типа МПГН (подрубрики .0, .3, .4, .5, .6, .7) (таблица 3).

Таблица 3. Особенности кодирования МПГН по международной классификации болезней 10.

Клинические проявления	Код по МКБ-10	Морфологические проявления	Код по МКБ-10
Острый нефритический синдром	N00	Незначительные гломерулярные нарушения (Болезнь минимальных изменений)	.0
Быстропрогрессирующий нефритический синдром	N01	Диффузный мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит	.3
Хронический нефритический синдром	N03	Диффузный эндокапиллярный пролиферативный гломерулонефрит	.4
Нефротический синдром	N04	Диффузный мезангиокапиллярный гломерулонефрит (мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит 1 и 3 типов или без других указаний)	.5
Изолированная протеинурия с уточненным морфологическим поражением	N06	Болезнь плотного осадка [†] (мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит тип 2)	.6
Наследственная нефропатия, не классифицированная в других рубриках	N07	Диффузный серповидный гломерулонефрит (экстркапиллярный гломерулонефрит)	.7

†- соответствует современному термину «болезнь плотных депозитов» (dense deposit disease)

СЗГП не упомянута в МКБ-10, поэтому для ее кодирования следует использовать рубрики синдромального уровня (Гломерулярные болезни – N 00-06) с уточнением морфологического типа поражения (таблица 3) и рубрику N 08* для вторичной СЗГП с подрубкой, соответствующей первичному заболеванию.

Генетические случаи МПГН/СЗГП следует обозначать кодом N07 с уточнением морфологического типа поражения (подрубрики .0, .3, .4, .5, .6, .7, .8).

МПГН может манифестировать в виде острого повреждения почек (ОПП) или хронической болезни почек (ХБП). Для обозначения стадии ОПП следует использовать коды рубрики N17. Для обозначения стадии ХБП следует использовать коды рубрики N18.

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) В соответствии с текущими этиопатогенетическими представлениями, комплемент-опосредованные гломерулопатии (МПГН и СЗГП) следует классифицировать на первичные и вторичные (см. раздел 1.2.) [2, 4, 5, 9]. Применяемые ранее классификации, основанные на данных иммуноморфологического и/или ультраструктурного анализа [7], на

текущий момент носят в большей степени исторический характер. Значение ультраструктурного анализа (трансмиссионная электронная микроскопия, ЭМ) сохраняется для случаев СЗГП, которые по ЭМ могут быть подразделены на болезнь плотных депозитов (аккумуляция электронноплотных депозитов интрамембранозно) и другие варианты СЗГП (мезангиальное и/или субэндотелиальное и/или субэпителиальное расположение депозитов). В таких случаях данные ЭМ позволяют классифицировать случай заболевания, что имеет значение для терапии и прогноза [26].

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

Ренальные проявления. Клиническая манифестация МПГН/СЗГП может быть представлена изолированно или в сочетании: протеинурией, гематурией, любым из гломерулярных нефритических синдромов, нефротическим синдромом (НС) [1, 3, 6, 12, 14, 26] (таблица 4). У многих пациентов в анамнезе есть указания на недавно перенесенный инфекционный эпизод. Среди клинических симптомов превалируют: артериальная гипертензия; макро- и микрогематурия (практически у 100%); высокая протеинурия (нефротическая); прогрессирующее снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), отеки. Ведущий клинический синдром в дебюте заболевания в 20 – 30% случаев представлен острым нефритическим синдромом или быстро прогрессирующим нефритическим синдромом (БПНС). Другими проявлениями МПГН/СЗГП могут быть хронический нефритический синдром, в основе которого лежит вялотекущее, торпидное воспалительное поражение клубочков, и изолированный мочевои синдром. В случае МПГН/СЗГП причиной повреждения гломерулярного барьера и развития НС является депозиция ИК и/или фракций комплемента субэндотелиально, интрамембранозно и/или субэпителиально. При СЗГП у 40 – 70% пациентов с самого начала развивается НС, в 10 – 20% случаев отмечается рецидивирующая макрогематурия. У 20 – 30% пациентов болезнь представлена только изменениями в общем анализе мочи в виде сочетания протеинурии с микрогематурией и цилиндрурией [5, 6, 14, 27].

Таблица 4. Клинические проявления МПГН/СЗГП в соответствии с гломерулярными синдромами.

Клинические симптомы	ОНС	БПНС	ХНС	ИМС	НС
Макрогематурия	+	+	+	-	-
Артериальная гипертензия	+	+	+	-	-
Олигурия, анурия	+	+	-	-	-
Периферические отеки	+	+	+	-	++
Полостные отеки	+/-	+/-	-	-	++

Симптомы уремии	+/-	+/-	-	-	-
Изменения в общем анализе мочи					
гломерулярная гематурия	+	+	+	+/-	-
цилиндрурия	+	+	+	+	+
эритроцитарные цилиндры	+	+	+	+/-	-
Протеинурия	+	+	+	+	++
Суточная протеинурия >3,5 г/1,73 м ²	-	-	-	-	+
Оценка функции почек					
Снижение СКФ	++	++	+/-	-	+/-
Причина снижения СКФ	ОПП	ОПП	ХБП	-	ОПП

Примечания: БПНС – быстро прогрессирующий нефритический синдром, ИМС – изолированный мочевого синдром, НС – нефротический синдром, ОНС – острый нефритический синдром, ОПП – острое повреждение почек; СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ТПН – терминальная почечная недостаточность, ХБП – хроническая болезнь почек; ХНС – хронический нефритический синдром

Экстраренальные проявления. При вторичных МПГН/СЗГП помимо симптомов поражения почек могут быть экстраренальные проявления, характерные для основного патологического процесса. При моноклональных гаммапатиях: лимфоаденопатия, гепатоспленомегалия, анемия, В-симптомы, боли в костях и спонтанные переломы, а также симптомы, обусловленные воздействием парапротеина на различные органы и ткани (полинейропатия, кожные высыпания, симптомы сердечной недостаточности, поражения желудочно-кишечного тракта и проч.). При аутоиммунных заболеваниях, например, системной красной волчанке: суставной синдром, кожные изменения, симптомы анемии и проч. Инфекционный процесс будет характеризоваться лихорадкой, признаками инфекционного поражения какого-либо органа или системной инфекции; лабораторно - повышением СРБ, прокальцитонина [9].

При СЗГП выявляют ассоциированные состояния в виде приобретенной частичной липодистрофии, утратой подкожно-жировой клетчатки лица и верхней половины тела, и/или макулярной дистрофии сетчатки глаза в виде друз в мембране Бруха сетчатки в зоне макулы (желтого пятна). Оба состояния связаны с локальной активацией альтернативного пути комплемента [28, 29, 30].

Лабораторные симптомы. Типичным лабораторным симптомом комплемент-опосредованной гломерулопатии является снижение в крови фракции комплемента С3 (примерно, у 50%) и реже С4, что отражает активацию комплемента в жидкой фазе и активность заболевания [2, 4, 5, 26]. Также может быть выявлено повышение концентраций

продуктов активации проксимального и терминального комплемента: Ва, Вb, С3а, С3d, С5а, растворимой формы С5b-9, пропердина, фактора В. Комплексный лабораторный анализ концентраций в крови разных факторов комплемента может быть существенным для диагностики и выбора лечения, включая комплемент-блокирующую терапию (КБТ), у пациентов с МПГН/СЗГП. Так, снижение С3 при нормальном уровне С4 и высоком С5b-9 или С5а будет указывать активацию альтернативного комплемента в жидкой фазе (циркуляции) вплоть до С5. При низком С3 и нормальном уровне С5b-9 следует предполагать активацию комплемента на уровне С3-конвертазы, что часто опосредовано С3-нефритическими факторами с развитием болезни плотных депозитов. В случае изолированного снижения С4 можно думать о вторичном МПГН на фоне активации классического или лектинового путей. При нормальном уровне С3/С4 фракций комплемента в крови следует предположить его дисрегуляцию на эндотелии, что подтверждается повышением концентраций С5b-9 или С5а [26].

Другие существенные для диагностики и тактики лечения первичного МПГН/СЗГП молекулярно-генетические и иммунологические изменения (см. табл.2) подробно описаны в разделе 2.

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

Введение. По определению (см. раздел 1.1.) диагноз МПГН/СЗГП основан на гистологических данных – выявлении типичных светооптических и иммуноморфологических изменений при исследовании образца почки. Дальнейшая клиническая и молекулярная диагностика должна быть направлена на уточнение этиологического варианта болезни (табл. 1 и 2) [2-14]. Алгоритм поиска этиологии МПГН/СЗГП представлен в Приложении Б, Алгоритм 1. При отсутствии данных в пользу вторичного генеза болезни (табл.1) следует установить диагноз первичного МПГН/СЗГП и провести дифференциальную диагностику генетически детерминированных или приобретенных (аутоиммунных) случаев (табл.2). **Выполнение** такой диагностики критически важно для определения прогноза и подходов к лечению – КБТ или иммуносупрессивной терапии (ИСТ) или их сочетания (см. раздел 3). Приобретенные (аутоиммунные) варианты болезни потенциально излечимы при проведении иммуномодулирующей терапии, в т.ч. в сочетании с таргетной КБТ. Случаи генетических первичных МПГН/СЗГП, в которых ИСТ неоправдана, а ее неправильное назначение может привести к серьезным осложнениям, могут потребовать длительной КБТ. **Возможности** дифференциальной диагностики первичного МПГН/СЗГП в РФ ограничены. В частности, из-за сложности методов отсутствует возможность определять аутоантитела к С3, С4 и С5- конвертазам (нефритические факторы), являющиеся наиболее частой причиной возникновения болезни [2, 26], но доступно определение антител к фактору Н комплемента (CFH). С учетом этого обстоятельства, в реальной практике диагноз приобретенного аутоиммунного МПГН/СЗГП (ассоциированного с нефритическими факторами) может быть установлен при отсутствии антител к фактору Н и генетических аномалий (после выполнения генетического исследования).

- Для правильного выбора направлений дальнейшей диагностики и терапии у пациентов с морфологическими признаками МПГН/СЗГП мы рекомендуем провести поиск причин вторичного МПГН/СЗГП (см. табл.1) [1, 7, 9, 14].

Уровень убедительности рекомендаций **С (уровень достоверности доказательств – **5**)**

Комментарии: Диагностика МПГН/СЗГП на уровне морфологического синдрома относительно проста (см. тезисы, раздел 2.5.1). Вместе с тем, для выбора правильной терапии (раздел 3) решающее значение имеет подтверждение или исключение вторичности МПГН/СЗГП. Основные направления в диагностике вторичного МПГН/СЗГП (табл.1): 1)

исключение инфекционного процесса, особенно хронических вирусных инфекций: гепатита С, В, вируса иммунодефицита человека (ВИЧ); 2) поиск моноклональной гаммапатии; 3) диагностика аутоиммунного заболевания, например, системной красной волчанки; 4) поиск солидной опухоли. В разделе 2 отмечены принципы диагностики вторичного МПГН/СЗГП. Детальная диагностика состояний, которые могут быть ассоциированы с МПГН/СЗГП, подробно изложена в соответствующих КР [9, 31-42] (Приложение А3, таблица 1) и находится за рамками данных КР.

- Мы рекомендуем направлять пациентов с подозрением на МПГН/СЗГП или с МПГН/СЗГП неуточненной этиологии в экспертные (федеральные) центры, для проведения первичной диагностики и определения подходов к терапии [4, 9].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Этиологическая диагностика МПГН/СЗГП сложна (Приложение Б, алгоритм 1). Выполнение многих исследований может быть ограничено на региональном уровне, а процесс диагностики может быть длительным и не укладываться во временные рамки стандартной госпитализации в нефрологическое отделение. Кроме того, интерпретация результатов исследований может требовать наличия экспертного опыта с учетом орфанности болезни. Это касается всех этапов диагностики, начиная с морфологического исследования почечной ткани, для корректного анализа которого зачастую необходимо наличие соответствующих ресурсов в патологоанатомической лаборатории (см. раздел 2.5) и имеющего опыт нефропатолога. На местах может быть ограничен требуемый объем исследований для диагностики моноклональной гаммапатии, аутоиммунного заболевания, проведения генетических исследований, определения аутоантител и факторов комплемента, что определяет целесообразность направления таких пациентов в экспертные центры, имеющие опыт диагностики и ведения пациентов с МПГН/СЗГП.

- Для правильного выбора дальнейшей диагностики и терапии у пациентов с морфологическими признаками МПГН/СЗГП мы рекомендуем диагностировать первичный МПГН/СЗГП после исключения других причин поражения почек (см. табл.1) [7, 9, 14].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: При исключении вторичного МПГН/СЗГП (табл.1) генез заболевания может быть связан с генетическими аномалиями белков комплемента и/или аутоантителами к факторам комплемента [2, 4, 5, 43]. Такие случаи относят к первичному МПГН/СЗГП [2, 4,

5, 9, 14]. Их дальнейшая диагностика заключается в проведении молекулярно-генетического исследования и определения антител к факторам комплемента (табл.2).

- У пациентов с доказанным первичным МПГН/СЗГП при отсутствии генетических аномалий белков комплемента, предсказанных как патогенные или вероятно патогенные (табл.2), мы рекомендуем считать наиболее вероятной аутоиммунную этиологию болезни для принятия решений о выборе лечения [2, 5, 14, 26, 44].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: При отрицательных результатах генетического тестирования и отсутствии данных об уровне аутоантител к факторам комплемента (невозможности определения или задержке выполнения теста) наиболее вероятной причиной первичного МПГН/СЗГП следует считать аутоиммунный процесс (табл. 2) [14]. Аутоиммунные случаи первичного МПГН/СЗГП встречаются чаще, чем генетически детерминированные варианты болезни (частота регистрации аутоантител составляет до 80% случаев первичного МПГН, генетических вариантов – около 20%) [2, 26, 44]. Такой подход, важен для случаев, в которых необходим срочный старт терапии.

2.1 Жалобы и анамнез Жалобы и анамнез представлены в разделе «Клиническая картина».

2.2 Физикальное обследование

Данные физикального обследования указаны в разделе 1.6.

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- У пациентов с предполагаемым или установленным диагнозом первичного или вторичного МПГН/СЗГП мы рекомендуем определение уровней С3 и С4 фракций комплемента для оценки вовлеченности комплемента в патологический процесс, прогноза заболевания и мониторинга эффективности терапии [26, 45-47].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: По данным нескольких когортных исследований с контролем референсным методом (клинико-морфологическая диагностика СЗГП/МПГН) [26, 45] и рандомизированных клинических исследований (РКИ) определение уровней С3 и С4 фракций комплемента в крови позволяет оценить уровень дисрегуляции комплемента, что важно для диагностики состояния и мониторингирования ответа на терапию (при исходном их снижении) [46, 47].

- У пациентов с предполагаемым или установленным диагнозом первичного или вторичного МПГН/СЗГП мы рекомендуем проведение лабораторной диагностики в базовом объеме, предусмотренном рекомендациями по ХБП, с целью оценки выраженности дисфункции почек, прогноза, определения ренопротективной терапии [48].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: МПГН/СЗГП, по определению, является хроническим повреждением почки, поэтому все случаи этого заболевания должны быть классифицированы в соответствии с рекомендациями по хронической болезни почек. В клинических рекомендациях «Хроническая болезнь почек (ХБП)» детально отражены подходы к диагностике наличия и выраженности дисфункции почек, которые полностью применимы для пациентов с МПГН/СЗГП [48].

- У пациентов с предполагаемым или установленным диагнозом МПГН/СЗГП мы рекомендуем проводить подсчет дисморфных эритроцитов и акантоцитов для клинической диагностики и оценки тяжести гломерулярного поражения [49].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: Оценка может быть проведена при микроскопическом исследовании осадка мочи или автоанализаторе осадка мочи.

- У пациентов с предполагаемым или установленным диагнозом МПГН/СЗГП и нефротическим синдромом (код МКБ-10 N 04.) мы рекомендуем выполнять коагулограмму (ориентировочное исследование системы гемостаза) для диагностики нарушений коагуляции, их своевременной коррекции и профилактики жизнеугрожающих осложнений [50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: При НС потери с мочой антикоагуляционных факторов (антитромбина III, протеина S, плазминогена и др.) могут быть существенными, приводя к гиперкоагуляции и увеличению риска венозных и артериальных тромбозов [50, 51].

- У пациентов с установленным диагнозом МПГН/СЗГП и подозрением на ВИЧ-инфекцию и/или хронический вирусный гепатит В или С мы рекомендуем проводить лабораторную диагностику этих инфекционных заболеваний в объеме, предусмотренном КР по ВИЧ-инфекции у взрослых, КР по хроническому гепатиту С и КР по хроническому гепатиту В для исключения этих инфекций как причин МПГН/СЗГП [32-34].

Уровень убедительности рекомендаций **C (уровень достоверности доказательств – **5**)**

- У пациентов с установленным диагнозом МПГН/СЗГП и подозрением на сепсис мы рекомендуем выполнять исследование уровня прокальцитонина и С-реактивного белка в сыворотке крови для своевременной диагностики бактериального сепсиса как причины поражения почек [52-55].

Уровень убедительности рекомендаций **A (уровень достоверности доказательств – **1**)**

- У пациентов с установленным диагнозом МПГН/СЗГП мы рекомендуем выполнять определение содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК (антинуклеарный фактор) в крови для диагностики аутоиммунного заболевания как вероятного этиологического фактора заболевания почек [56, 57].

Уровень убедительности рекомендаций **A (уровень достоверности доказательств – **1**)**

- У пациентов с установленным диагнозом МПГН/СЗГП и положительным титром антинуклеарного фактора мы рекомендуем выполнять определение антител к двуспиральной ДНК количественным методом (определение содержания антител к ДНК нативной) для исключения или подтверждения системной красной волчанки, как вероятной причины развития вторичного МПГН в рамках волчаночного нефрита III/IV класса или вторичной СЗГП [58].

Уровень убедительности рекомендаций **A (уровень достоверности доказательств – **1**)**

- У пациентов с установленным диагнозом МПГН/СЗГП и подозрением на ревматоидный артрит мы рекомендуем проводить определение содержания ревматоидного фактора в крови, определение содержания антител к цитруллинированному виментину в крови и определение содержания антител к циклическому цитрулиновому пептиду (анти-CCP) в крови для диагностики ревматоидного артрита как причины поражения почек [59-61].

Уровень убедительности рекомендаций **A (уровень достоверности доказательств – **1**)**

- У пациентов с установленным диагнозом МПГН/СЗГП мы рекомендуем выполнять определение содержания антител к бета-2-гликопротеину в крови и определение содержания антител к кардиолипину в крови с целью скрининга антифосфолипидного синдрома как причины поражения почек [62, 63].

Уровень убедительности рекомендаций **B (уровень достоверности доказательств – **1**)**

- У пациентов с установленным диагнозом МПГН/СЗГП мы рекомендуем выполнять исследование уровня криоглобулинов в крови с соблюдением температурного режима

преаналитического этапа исследования (хранение биобразца при температуре не ниже 37С) с целью скрининга криоглобулинемии как причины поражения почек [64-66].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

- У пациентов с установленным диагнозом МПГН/СЗГП для диагностики моноклональной гаммапатии мы рекомендуем проводить исследования в следующем объеме:
 - исследование моноклональности иммуноглобулинов в крови методом иммунофиксации,
 - исследование моноклональности иммуноглобулинов в моче методом иммунофиксации,
 - исследование моноклональности легких цепей иммуноглобулинов в моче методом иммунофиксации,
 - исследование моноклональности легких цепей иммуноглобулинов в крови методом иммунофиксации [67, 68].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: Причиной дисрегуляции альтернативного пути комплемента и формирования СЗГП или депозиции мИГ в почке и развития вторичного МПГН может быть моноклональная гаммапатия [1, 2, 7, 8]. При МПГН, ассоциированном с мИГ, нередки случаи, когда парапротеин трудно поддается выявлению в сыворотке крови и/или в моче рутинными методами, что может требовать выполнения повторных тестов [69]. В исследовании с контролем референсным методом было показано, что чувствительность и специфичность метода иммунофиксации для диагностики моноклональной гаммапатии существенно выше, чем электрофорез белков сыворотки или мочи [68].

- У пациентов с предполагаемым или установленным диагнозом МПГН/СЗГП для диагностики моноклональной гаммапатии мы рекомендуем определение содержания свободных легких цепей в крови [70, 71].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

- У пациентов с установленным диагнозом МПГН/СЗГП мы рекомендуем определение активности лактатдегидрогеназы в крови, исследование уровня гаптоглобина крови, исследование уровня тромбоцитов в крови, исследование уровня шизоцитов в крови для диагностики микроваскулярного гемолиза и тромботической микроангиопатии как причины поражения почек [72].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- У пациентов с установленным или предполагаемым диагнозом первичного МПГН/СЗГП мы рекомендуем выполнять молекулярно-генетическое исследование

мутаций факторов H, I, B, C3, тромбомодулина, MCP, а также мутаций других компонентов комплемента (см. табл.2) для определения генетической этиологии поражения почек [26, 27, 43, 73].

Уровень убедительности рекомендаций ▲ (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Выявление генетически-детерминированного МПГН/СЗГП критично для определения направлений терапии. В этих случаях следует избегать неоправданной ИСТ, в пользу назначения КБТ [2, 5, 9]. Первичный МПГН/СЗГП может быть обусловлен мутациями белков комплемента или регулирующих белков [2, 4, 5, 9, 14]. Считается, что минимальный набор генов, который должен быть скринирован при СЗГП, включает CFH, CFI, C3, C5, CFB, CFHR1-5, MCP, DGKE (табл.2) [9, 14]. Молекулярно-генетический анализ должен быть выполнен с применением соответствующих технологий, позволяющих определить вариации числа копий, обнаружить гибридные гены и другие сложные-перестройки в области генов CFH/CFHR [43].*

- У пациентов с диагнозом первичного МПГН/СЗГП мы рекомендуем определение содержания антител к фактору H для диагностики аутоиммунной этиологии болезни [15, 26, 27, 74].

Уровень убедительности рекомендаций ▲ (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Выявление анти-фактор H антител позволяет определить аутоиммунную природу МПГН/СЗГП. В приведенных исследованиях этот анализ был выполнен с контролем референсным методом, а именно морфологическим исследованием почечной ткани [14, 15, 26, 27, 74]. Частота выявления антител к фактору H при первичном МПГН/СЗГП составляет 6-12% против 80% выявления антител к C3 и C5-конвертазам [2, 26]. Возможности определения антител к фактору H в РФ ограничены, как и нефритических факторов, антител к фактору B, I и C3b-фракции комплемента. В этой связи целесообразно включать пациентов в исследовательские программы, которые могут быть доступны в федеральных экспертных центрах.*

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- У пациентов с предполагаемым или установленным первичным или вторичным МПГН/СЗГП мы рекомендуем выполнять ультразвуковое исследование почек для оценки их структуры [75].

Уровень убедительности рекомендаций ▲ (уровень достоверности доказательств – 2)

2.5 Иные диагностические исследования

- У пациентов с первичным или вторичным МПГН/СЗГП мы рекомендуем назначать прием (осмотр, консультацию) врача-офтальмолога первичный (при необходимости – повторный) с целью выявления макулярной дистрофии [29].

Уровень убедительности рекомендаций **С (уровень достоверности доказательств – **4**)**

Комментарии: Патология альтернативного пути комплемента зачастую не ограничивается только почечной тканью. В ретроспективном исследовании комплемент-опосредованных случаев МПГН у ок.40% пациентов были выявлены признаки комплемент-опосредованного поражения органа зрения в виде макулярной дистрофии, в половине случаев с нарушением его функции [29]. Офтальмологический осмотр пациентов с МПГН/СЗГП и выявление специфического поражения сетчатки могут косвенно указывать на первичный вариант дисрегуляции альтернативного пути комплемента и способствовать профилактике нарушения функции органа зрения у таких пациентов.

- У пациентов с диагнозом МПГН/СЗГП и выявленным мИГ в сыворотке и/или моче мы рекомендуем назначать прием (осмотр, консультация) врача-гематолога первичный (при необходимости – повторный) для определения дальнейшего объема обследования и лечения в рамках моноклональной гаммапатии [76, 77].

Уровень убедительности рекомендаций **С (уровень достоверности доказательств – **5**)**

2.5.1. Морфологическое исследование

- Для подтверждения диагноза у пациентов с подозрением на МПГН/СЗГП мы рекомендуем выполнение биопсии почки под УЗИ контролем с патолого-анатомическим исследованием биопсийного материала при отсутствии противопоказаний [1, 78-81].

Уровень убедительности рекомендаций **А (уровень достоверности доказательств – **2**)**

Комментарии: Морфологическое исследование почечной ткани позволяет диагностировать тип гломерулярного повреждения и является неотъемлемым этапом первичной диагностики МПГН/СЗГП. Доказательная база тезиса-рекомендации основана на крупном исследовании [78], в котором с применением данной диагностической методологии определяли случаи МПГН и СЗГП среди других гломерулопатий. Эффективность подобного подхода подтверждают данные исследования МПГН в РФ [1] и несколько систематических обзоров [79-81], посвященных эпидемиологии первичных и вторичных гломерулонефритов в

различных регионах мира, диагностированных с помощью биопсии почки и последующего клинико-морфологического анализа.

Биопсия почки является инвазивной процедурой и требует оценки ее наличия показаний и противопоказаний [48]. В отдельных случаях МПГН/СЗГП, например, при нарастании протеинурии на фоне текущего лечения для оценки морфологической активности заболевания и степени выраженности хронических изменений и определения дальнейшей тактики ведения может быть выполнено повторное морфологическое исследование [9].

- Для диагностики МПГН/СЗГП пациентам с подозрением на это заболевание при выполнении патолого-анатомического исследования биопсийного материала почки мы рекомендуем, как минимум, применять:

- световую микроскопию (микроскопия микропрепарата тканей почки) (окраски на парафиновых срезах: гематоксилином и эозином, трихромальная окраска по Массону, ПАС-реакция, импрегнация серебром по Джонсу);
- иммунофлюоресцентные методы с оценкой гломерулярных депозитов (ИГ А, М, G, легкие цепи лямбда и каппа, фибриноген, фракции комплемента C3, C1q) [78-81].

Уровень убедительности рекомендаций **A (уровень достоверности доказательств – **2**)**

Комментарий: Для первичной диагностики МПГН/СЗГП необходимы данные световой микроскопии и иммунофлюоресценции. Каждый из этих методов направлен на выявление различных морфологических параметров, характеризующих особенности МПГН/СЗГП в конкретном случае, что имеет свое значение для диагностики болезни. Подобный подход к оценке почечной ткани является стандартным в нефрологической практике [82-84]. В качестве доказательной базы тезиса приведены исследования, включая систематические обзоры, в которых МПГН/СЗГП верифицированы морфологически при использовании всех указанных методик [78-81].

- Для дифференциальной диагностики пациентам с диагнозом МПГН/СЗГП по данным световой и иммунофлюоресцентной микроскопии мы рекомендуем включать в патолого-анатомическое исследование биопсийного материала почки электронную микроскопию микропрепарата тканей почки [78-81].

Уровень убедительности рекомендаций **A (уровень достоверности доказательств – **2**)**

Комментарий: Ультроструктурный анализ посредством электронной микроскопии необходим для уточнения характера депозитов и их локализации в структурах клубочка.

Этот метод является единственным надежным для дифференциальной диагностики разных форм СЗГП - болезни плотных депозитов и СЗ-гломерулонефрита [85] и может быть полезен при сомнительных результатах иммунофлуоресценции, а также для диффдиагностики с другими иммунокомплексными гломерулярными болезнями, поскольку субструктура депозитов комплемента и ИК имеет определенные отличия [17].

- У пациентов с подозрением на СЗГП при проведении патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала почки с применением иммунофлюоресцентных методов с целью диагностики СЗГП мы рекомендуем считать диагностическим критерием болезни депозицию С3, интенсивность которой превышает интенсивность отложения других реактантов в структурах гломерул, как минимум, на 2 балла при полуколичественной оценке от 0 до 3 баллов [1, 26, 27, 46, 47].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

- У пациентов с доминирующей депозицией С3 по данным иммуноморфологического анализа мы рекомендуем выполнять патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала почки с применением иммуногистохимических методов с дигестией с целью выявления скрытых (маскированных) эпитопов ИГ и дифференциальной диагностики типа гломерулярного повреждения [86, 87].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: Иммунофлуоресцентное исследование при МПГН может иметь некоторые ограничения: 1) эпитопы ИГ, которые должны взаимодействовать с антителами к ИГ при иммунологической реакции, могут быть закрыты другими молекулами, 2) иммунофлуоресцентное исследование на свежемзамороженных срезах может давать ложно-негативные результаты. В таких случаях рутинные иммуноморфологические методы должны быть дополнены иммуногистохимическим исследованием почечной ткани с дигестией - энзимным демаскированием эпитопов антигенов ИГ [86-87].

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

Введение. Кратко- и среднесрочные цели лечения МПГН/СЗГП – редукция протеинурии, нефротического синдрома, купирование активности нефрита, что в долгосрочной перспективе приводит к пролонгированию функции почек [5]. Известно, что снижение

протеинурии, как минимум, на 50% или более в течение года от начала лечения ассоциировано со снижением риска утраты функции почек при МПГН/СЗГП [5, 88].

При выявлении заболевания, являющегося причиной МПГН/СЗГП (табл.1), все лечебные усилия необходимо направить на лечение этого процесса. Подходы к лечению наиболее частых состояний, ассоциированных с МПГН/СЗГП, подробно освещены в соответствующих КР (Таблица 1 Приложение А3.) и остаются за рамками данных КР. При отсутствии стандартов лечения заболевания, приведшего к МПГН/СЗГП, следует применить персонафицированный подход [9].

Стратегию ведения пациентов с **первичным МПГН/СЗГП** определяют: активность клинических проявлений и морфологических изменений (рис.2); и этиология болезни – аутоиммунный или генетический варианты (рис.1); эти факторы должны быть учтены при принятии решений о сроках проведения и объеме терапии.



Рис.2. Критерии клинической и морфологической активности первичного МПГН/СЗГП. Примечания: МПГН – мембранопролиферативный гломерулонефрит, СЗГП – С3-гломерулопатия; ИФ – иммунофлюоресценция; С3 – депозиция С3 фракции комплемента в клубочке при иммунофлюоресценции; БПНС – быстро прогрессирующий нефритический синдром; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

* у пациентов со снижением рСКФ и/или выраженными фибропластическими изменениями почек (интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия/гломерулосклероз >50%) причиной протеинурии >1 г/сут может быть не активность СЗГП/МПГН, а гемодинамическая перегрузка клубочков в рамках вторичного фокально-сегментарного склероза клубочков.

Лица с неактивным течением болезни имеют благоприятный прогноз и, как правило, не требуют иммуномодулирующей терапии и/или КБТ. У пациентов с активным течением, имеющих высокие риски прогрессирования болезни и развития терминальной почечной недостаточности (ТПН), следует рассмотреть как можно более быстрое начало терапии с учетом вероятных сроков завершения диагностики вероятных причин и темпов прогрессирования дисфункции почек. При стабильной функции почек следует рассмотреть возможность отсрочки терапии в пользу завершения диагностики; в случаях с прогрессирующей дисфункцией почек лечение следует инициировать в кратчайшие сроки [4, 9]. При развитии острого повреждения почек (ОПП), БПНС с некротизирующим поражением клубочков и/или тяжелого НС и/или распространенного тубуло-интерстициального воспаления лечение стоит начинать незамедлительно из-за очень высоких рисков развития ТПН в ближайшее время. Такие случаи, обычно имеют аутоиммунные механизмы болезни [26], поэтому оправдано начало ИСТ до завершения полной диагностики, с оценкой краткосрочного ответа на лечение (Приложение Б, алгоритм 2).

В случае генетически детерминированного варианта заболевания **КБТ** является основным инструментом индукции и поддержания ремиссии болезни. Индукционная иммуномодулирующая терапия (**ИСТ**) оправдана у пациентов с выраженной воспалительной реакцией в клубочке [47] и/или при недоступности КБТ.

Применение **ИСТ** в случаях аутоиммунного варианта первичного МПГН/СЗГП может модулировать неблагоприятные эффекты активации клеточного иммунитета на уровне почки (воспаления) и снижения образования аутоантител для достижения стойкой долгосрочной ремиссии. Активность комплемент-опосредованных воспалительных реакций в клубочке также может быть подавлена с помощью КБТ [47].

Можно предполагать синергизм комбинированной терапии (ИСТ и КБТ) и увеличение вероятности достижения ремиссии при ее применении. Такое комбинированное лечение представляется оправданным для усиления ответа в случаях и аутоиммунной, и генетической природы МПГН/СЗГП [2].

Мы считаем, что комбинированную терапию (ИСТ и КБТ) следует рассматривать для индукции ремиссии в случае выраженных клинико-морфологических проявлений болезни с высоким/очень высоким риском развития ТПН (высокая протеинурия, НС, БПНС или высокие темпы снижения функции) (рис.2, Приложение Б, алгоритм 2). Однако, осуществление такого подхода на практике может быть органичено отсутствием оперативного доступа к

КБТ. В таких случаях оправдан ранний старт индукционной ИСТ с последующим подключением КБТ при отсутствии ответа на лечение.

Снижение выраженности морфологической и клинической активности заболевания с применением как КБТ, так и ИСТ при любом варианте первичного МПГН/СЗГП приводит к достижению цели лечения - редукции протеинурии и улучшению прогноза [47].

Следует понимать, что комбинированное применение КБТ и ИСТ, включая определение сроков начала, длительности, выбора препаратов и их сочетаний, требует персонализированного подхода, учитывающего выраженность активных клинических и иммуноморфологических проявлений заболевания, необратимых изменений почечной паренхимы и баланс ожидаемого позитивного эффекта и вероятности осложнений [4, 5].

- У пациентов с первичными МПГН и СЗГП мы рекомендуем принимать индивидуализированное решение о выборе лечения и сроках его начала для индукции ремиссии и замедления прогрессирования болезни с учетом предполагаемой этиологии и типа болезни, ее клинико-гистологической активности, рисков прогрессии и развития осложнений терапии (рис. 4) [2, 4, 5].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Для СЗГП разработаны и валидизированы критерии морфологической активности [6], которые в ряде основных исследований применены и для МПГН [46, 47]. Помимо признаков активности гломерулонефрита в виде эндокапиллярной, мезангиальной, экстракапиллярной пролиферации, для первичного МПГН/СЗГП активность определяется выраженностью депозиции С3 фракции комплемента в структурах почки [4, 17]. Представленные признаки клинической активности гломерулонефрита (рис.3) были использованы в ряде исследований для определения тактики ведения пациентов, наряду с морфологическими симптомами активного заболевания [46, 47].

- Для оценки эффективности лечения пациентов с диагнозом первичного или вторичного МПГН/СЗГП мы рекомендуем определять частичную ремиссию при снижении суточной протеинурии $>50\%$ до уровня $<3,5$ г/сутки и регрессе НС (если таковой был на момент начала лечения) при отсутствии снижения уровня СКФ $>20\%$ от исходного уровня; полную ремиссию – при снижении суточной протеинурии $<0,5$ г/сут при отсутствии снижения уровня СКФ $>20\%$ от исходного [9].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Достижение ремиссии может потребовать нескольких недель или месяцев терапии. При необходимости можно оценить краткосрочный эффект на терапию до

развития ремиссии. Критериями такого ответа следует считать: снижение протеинурии >20% от исходного, уменьшение/регресс гематурии, повышение/нормализация концентрации С3 комплемента в сыворотке крови, стабилизация/улучшение рСКФ [85, 88, 89]. Ориентировочная частота опеределения СКФ и суточной протеинурии для оценки эффективности терапии представлена в Приложении А3, таблица 2.

3.1.Комплемент-блокирующая терапия (КБТ)

- Для лечения пациентов с первичным МПГН и первичной СЗГП и СПБ>1 г/сутки, с активным течением и высокими или очень высокими рисками прогрессирования болезни (рис.3) мы рекомендуем рассмотреть применение комплемент-блокирующих препаратов с доказанной эффективностью [46, 47].

Уровень убедительности рекомендаций ▲ (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: В течение последней декады появились клинические данные об эффективности различных антикомплемментарных препаратов при первичном МПГН/СЗГП или проводятся клинические исследования [90-94]. Комплемент-блокирующая терапия ингибитором С5 фракции комплемента #экулизумабом** и подобными препаратами (#равулизумаб) оказалась эффективна не во всех случаях МПГН/СЗГП, а преимущественно при БПНС или при сочетании с ТМА (перекрест с аГУС) [95]. Ингибитор терминального комплемента на уровне рецептора к С5а – #авакопан показал эффективность лишь в группе пациентов с нетяжелым течением СЗГП в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ACCOLADE [92]. Блокада С3-зависимого пути, приводящего к образованию анафилотоксина С3а и С3b, их депозиции в клубочке и воспалению, представляется более перспективной [4]. По ряду новых антикомплемментарных препаратов – иптакопану (ингибитор фактора В) и пэгцетакоплану (ингибитор С3) исследования - завершены и опубликованы РКИ 3 фазы [46, 47].

- Для индукции ремиссии и замедления прогрессирования ХБП у пациентов с активным течением и высокими или очень высокими рисками прогрессирования первичного МПГН и первичной СЗГП мы рекомендуем применение пэгцетакоплана [47].

Уровень убедительности рекомендаций ▲ (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: Пэгцетакоплан (регистрация препарата для лечения МПГН/СЗГП в РФ ожидается в 2026 г) – ингибитор С3/С3b, напрямую блокирующий избыточное образование С3 и препятствующий дальнейшей аккумуляции продуктов деградации С3 в почечной ткани.

РКИ Valiant включало пациентов с МПГН/СЗГП вне зависимости от уровня С3 фракции комплемента в крови, но с симптомами активности заболевания (рис.3). Это РКИ показало эффект эгзетакоплана (подкожная инъекция 20 мл (1080 мг) 2 р/нед при весе более 50 кг в течение 26-52 недель) в виде снижения протеинурии (на 68%) и увеличения рСКФ к 26 неделе лечения у пациентов с первичным МПГН/СЗГП по сравнению с плацебо [47]. Подобный эффект был продемонстрирован во всех подгруппах пациентов: подростков и взрослых, с «ИК-МПГН» и с СЗГП, в нативной почке и в трансплантате, и вне зависимости от применения ИСТ. Снижение протеинурии и стабилизации функции почек сохранялись на 52 неделе от начала терапии. Существенным эффектом эгзетакоплана является уменьшение интенсивности депозиции С3 при повторном иммуноморфологическом анализе на 26 неделе по сравнению с исходной. Профиль безопасности препарата был сравним с таковым в группе плацебо. При достижении ремиссии следует рассмотреть возможность отмены препарата при достижении полной ремиссии [47].

- Для снижения протеинурии и замедления прогрессирования ХБП у пациентов с активным течением первичной СЗГП, высокими или очень высокими рисками прогрессирования болезни и снижением концентрации С3 фракции комплемента в крови мы рекомендуем рассмотреть применение иптакопана [46].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: Иптакопан – пероральный препарат, блокирующий альтернативный путь активации комплемента на уровне петли амплификации через ингибирование фактора В и снижение активности С3-конвертазы. В результате действия иптакопана не образуются С3а и С5а анафилоксины, ответственные за рекрутирование иммунных клеток в капилляры клубочка, и мембрано-атакующий комплекс, приводящий к непосредственному повреждению капиллярной стенки. На микроскопическом уровне эффекты иптакопана реализуются в виде уменьшения интрагломерулярной гиперклеточности и снижения интенсивности депозиции С3 в структурах клубочка [46]. Вслед за несколькими несравнительными исследованиями эффективности и безопасности этого препарата у пациентов с МПГН/СЗГП [96] опубликованы результаты третьей фазы исследования APPEAR-C3G [46] – первого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования в этой области. В исследование были включены 74 пациента с **морфологически верифицированной СЗГП и низким содержанием С3-комплемента в крови**. 38 и 36 пациентов получали иптакопан в дозе 200 мг 2 р/сутки перорально и плацебо, соответственно, в сочетании со средствами, действующими на ренин-ангиотензиновую систему, и/или иммунодепрессантами (#ММФ**, ГК <7,5 мг/сут) и/или ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера типа 2 и/или

антагонистами альдостерона. Первичная конечная точка, установленная как относительное снижение протеинурии через 6 месяцев приема препарата, была достигнута: редукция протеинурии в группе итакопана была на 35,1% больше, чем в группе плацебо. Значимого улучшения рСКФ по сравнению с группой плацебо зафиксировано не было. В группе итакопана регистрировали уменьшение выраженности депозиции С3 в клубочке при иммуноморфологическом исследовании. Профиль безопасности препарата был сравним с таковым в группе плацебо, фатальных инфекционных и иных осложнений зарегистрировано не было. Можно рассмотреть возможность отмены препарата в случае достижения ремиссии и при контроле активности заболевания.

- У пациентов с первичным МПГН/СЗГП в сочетании с комплемент-ассоциированной тромботической микроангиопатией (атипичным гемолитико-уремическим синдромом) мы рекомендуем применение экулизумаба** или равулизумаба для предупреждения почечных и системных осложнений, неблагоприятных исходов болезни [97].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: Блокада комплемента на уровне С5 при первичном МПГН/СЗГП оказалась эффективной в случае течения процесса в виде фокально-некротизирующего гломерулонефрита с полулуниями [5]. Однако, при сочетании МПГН/СЗГП с другим комплемент-опосредованным состоянием – атипичным гемолитико-уремическим синдроме [19, 98] – применение блокаторов С5-фракции комплемента имеет безусловный органосохраняющий эффект [97]. Экулизумаб** может быть применен в дозе 900 мг в/в 1 раз в неделю первые 4 недели (индукция) и затем 1200 мг в/в 1 раз в 2 недели в течение 48 недель [97]. Доза равулизумаба при МПГН/СЗГП в сочетании с аГУС в зависимости от веса пациента: нагрузочная доза в первый день терапии - 2400 мг при 40-59 кг, 2700 мг при 60-99 кг, 3000 мг при весе более 100 кг. Поддерживающая доза на 15-ый день терапии и далее каждые 8 недель: 3000 мг при 40-59 кг, 3300 мг при 60-99 кг, 3600 мг при весе более 100 кг [97]. Продолжительность терапии – до сохранения эффекта.

- При активном течении аутоиммунного МПГН/СЗГП и отсутствии ремиссии или ответа на индукционную ИСТ мы рекомендуем применение КБТ в качестве следующей линии терапии с целью снижения протеинурии и улучшения функции почек/замедления прогрессирования ХБП [47].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

3.2 Иммуносупрессивная терапия

- У пациентов с первичным МПГН и первичной СЗГП с активным течением с высокими или очень высокими рисками прогрессирования болезни при отсутствии противопоказаний мы рекомендуем рассмотреть применение ИСТ в сочетании или без сочетания с КБТ для индукции ремиссии [2, 4, 9].

Уровень убедительности рекомендаций **С (уровень достоверности доказательств – **5**)**

- У пациентов с первичным МПГН и первичной СЗГП с активным течением с высокими или очень высокими рисками прогрессирования болезни и при отсутствии противопоказаний мы рекомендуем в качестве индукционной терапии применение #ММФ** (перорально 750-1500 мг 2 раза в сутки в течение 12 мес) в сочетании с ГК с целью снижения прогрессирования заболевания и достижения ремиссии [99-104].

Уровень убедительности рекомендаций **В (уровень достоверности доказательств – **3**)**

Комментарии: Данные об эффективности #ММФ** представлены несколькими сравнительными исследованиями [99-104]. #ММФ** при первичном МПГН/СЗГП применяют перорально в дозе 750-1500 мг 2 раза в сутки в комбинации с пероральным приемом ГК [9, 99-104]. Все исследования показали более высокую частоту ремиссий при применении #ММФ** в сравнении с монотерапией ГК, ЦФ** и другими препаратами. Продолжительность терапии до 12 мес [9, 99-104]. Дозы, способ введения и продолжительность применения ГК указаны в таблице 3, Приложение А3.

- Для индукции ремиссии болезни у пациентов с первичным МПГН и первичной СЗГП с активным течением с высокими или очень высокими рисками прогрессирования болезни мы рекомендуем применение ЦФ** в сочетании или без ГК в качестве альтернативы #ММФ** при противопоказаниях к его применению, неэффективности или непереносимости [105].

Уровень убедительности рекомендаций **В (уровень достоверности доказательств – **3**)**

Комментарии: Применение ГК в высоких дозах и длительно ассоциировано с рядом тяжелых побочных эффектов [9]. Перед назначением ГК должны быть оценены индивидуальные риски осложнений терапии ГК и с учетом тяжести заболевания почек подобраны и максимально редуцированы дозы и сроки приема препаратов [9]. В случае отсутствия эффекта лечения спустя 3 месяца после начала следует провести редукцию и затем полную отмену ГК раньше. Пример: пульс-терапия преднизолоном** 1000-3000 мг в/в за три приема с переходом на пероральный прием 1 мг/кг/день в течение месяца со снижением дозы до поддерживающей 5-7,5 мг к 6-8 мес [9]. Доза ЦФ** 1) перорально 2

мг/кг/д в течение 3х месяцев, при сохраняющейся активности – продолжительность может быть расширена до 6 мес; редукция дозы у пациентов старше 60 лет на 25-50%, редукция дозы до 0,5 мг/кг/д при рСКФ<30 мл/мин/1,73м²; 2) внутривенно: 15 мг/кг 1 раз в 2 недели 6 введений, продолжение при необходимости – каждые 2 недели. Максимальная доза ЦФ** при приеме внутрь 2 мг/кг/сут или 200 мг/сутки [9].

- У пациентов с первичным МПГН и первичной СЗГП с активным течением с высокими или очень высокими рисками прогрессирования болезни мы рекомендуем рассмотреть применение #ритуксимаба** (в/в инфузия в дозе 375 мг/м² (максимально 1000 мг) 1 раз в неделю 1-4 недели или 1000 мг 1 раз в недели всего 2 введения) для повышения эффективности терапии и индукции ремиссии [106-109].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Доступные на текущий момент исследования эффективности #ритуксимабом** при первичном МПГН/СЗГП без криоглобулинемии, несмотря на то, что включают суммарно небольшое число пациентов, продемонстрировали эффект в виде снижения протеинурии при отсутствии прогрессирования дисфункции почек и существенных побочных эффектов [106-109]. #Ритуксимаб** можно сочетать с ГК или #ММФ** или ЦФ** [101]. Альтернативным способом применения #Ритуксимаба** с целью уменьшения суммарной дозы препарата и минимизации риска осложнений терапии является назначение следующей дозы препарата при реконституции В-клеток (исследование CD19+ и CD20+ в периферической крови) [110, 111].

3.3 Поддерживающая терапия первичного МПГН/СЗГП

- У пациентов с первичным МПГН и первичной СЗГП с активным течением с высокими или очень высокими рисками прогрессирования болезни, ответивших на индукционную терапию, мы рекомендуем #ММФ** (перорально 750-1500 мг 2 раза в сутки в течение 12-24 мес) в сочетании с ГК в низких дозировках для поддерживающего лечения [101].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: Поддерживающая ИСТ направлена на контроль активации системного иммунитета и локального воспаления клубочков и может включать ГК в дозе 5-7,5 мг и #ММФ** в дозе 750-1500 мг 2 раза в сутки [9, 101]. Длительность поддерживающей терапии определяется индивидуально, исходя из 1) достижения полной/частичной ремиссии – СПБ<1 г и купирование НС/ снижение СПБ>50% при отсутствии снижения рСКФ >20%; 2) индивидуальных рисков осложнений ИСТ [9]. При отсутствии ремиссии на фоне ИСТ

следует провести ревизию диагноза и терапии, целесообразно направить пациента в экспертный центр [2, 6]. Персистирование клиничко-морфологической активности первичного МПГН/СЗГП следует рассматривать как резистентный вариант. Поэтапную отмену поддерживающих доз ИСТ следует начать сразу после достижения стойкой ремиссии и проводить под контролем активности заболевания (рис.3) [9].

- При первичном МПГН и первичной СЗГП в качестве поддерживающего лечения с целью замедления прогрессирования ХБП мы рекомендуем повторное введение #ритуксимаба** (в/в инфузия в дозе 375 мг/м^2 (максимально 1000 мг) 1 раз в неделю 1-4 недели или 1000 мг 1 раз в 2 недели всего 2 введения) в случае его эффективности при индукционной терапии [107, 109].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- У пациентов с первичным МПГН и первичной СЗГП с высокими или очень высокими рисками прогрессирования болезни, ответивших на индукционную терапию КБТ, мы рекомендуем поддерживающую КБТ в течение 6-12 месяцев после наступления ремиссии [46, 47].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: Оптимальная длительность поддерживающей КБТ на настоящий момент не установлена. Предположительно, в случае аутоиммунного первичного МПГН/МСЗГП сроки КБТ могут составлять от 6 до 12 месяцев с последующей попыткой отмены под контролем клинической активности заболевания (рис.3) [46, 47]. Генетический вариант МПГН/СЗГП может потребовать более длительной КБТ [2, 4].

3.4 Лечение рецидива

- Для индукции ремиссии и замедления прогрессирования ХБП у пациентов с рецидивом первичного МПГН/СЗГП мы рекомендуем повторить лечение, которое было эффективно ранее [9, 112].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- У пациентов с рецидивом первичного МПГН/СЗГП с целью редукции протеинурии и замедления прогрессирования ХБП мы рекомендуем рассмотреть применение КБТ, если ее не применяли раньше [2, 5].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- У пациентов с рецидивом первичного МПГН/СЗГП в почечном трансплантате с целью замедления прогрессирования ХБП и улучшения прогноза мы рекомендуем применение пэгцетакопла в сочетании со стандартной терапией иммуносупрессантами [47].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: Единственное РКИ, включившее популяцию пациентов с рецидивом МПГН/СЗГП в почечном трансплантате, является Valiant, в котором был продемонстрирован эффект пэгцетакопла в отношении снижения протеинурии и степени дисфункции почек [47]. Дозы, способ применения и длительность лечения указаны в комментариях к одному из предыдущих тезисов, а также в приложении А3, таблица 5. Анализ эффективности других препаратов КБТ при рецидиве в аллогraft почки ограничен когортными исследованиями и сериями наблюдений [113, 114].

3.5 Лечение резистентного МПГН/СЗГП. В случае резистентного к ИСТ первичного МПГН/СЗГП аутоиммунной этиологии необходимо провести ревизию клиничко-морфологического и генетического диагнозов (в условиях экспертного центра). При выявлении сопутствующего генетического фактора может быть применена КБТ (см. 3.1.1) [2, 5]. При морфологической активности заболевания и отсутствии выявленной мутации в генах системы комплемента или при невозможности оперативного выполнения генетического тестирования в качестве следующей линии терапии может быть выбрана КБТ [5, 95, 115].

- У пациентов с резистентным к ИСТ течением МПГН/СЗГП и доказанной или высоковероятной аутоиммунной этиологией заболевания с целью замедления прогрессирования ХБП мы рекомендуем применение КБТ [95, 115].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

3.2 Другие подходы к лечению первичного МПГН/СЗГП

- У пациентов с предполагаемой или доказанной аутоиммунной этиологией МПГН/СЗГП и прогрессированием дисфункции почек для лечения заболевания мы рекомендуем рассмотреть применение плазмообмена (6-8 сеансов в течение двух недель) в сочетании с ИСТ [116].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- У пациентов с МПГН/СЗГП и доказанным или предполагаемым снижением активности фактора Н мы рекомендуем проводить инфузии свежезамороженной плазмы каждые 2 недели в течение 3 месяцев для лечения болезни [117, 118].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- У пациентов с диагнозом МПГН/СЗГП с признаками ХБП С1-С5 вне зависимости от его этиологии мы рекомендуем проводить лечение по показаниям и в объеме, предусмотренном рекомендациями по ХБП, для снижения протеинурии и темпов прогрессирования болезни, предупреждения и лечения осложнений дисфункции почек [48].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: МПГН/СЗГП, по определению, является хроническим повреждением почки, поэтому все случаи этого заболевания должны быть классифицированы в соответствии с рекомендациями по хронической болезни почек. В клинических рекомендациях «Хроническая болезнь почек (ХБП)» детально отражены подходы к лечению ХБП и её осложнений, которые полностью применимы для пациентов с МПГН/СЗГП [49].

- У пациентов с диагнозом МПГН/СЗГП и НС (код МКБ-10 - N04) с высоким риском его осложнений и/или уже развившимися осложнениями для их предупреждения или контроля мы рекомендуем назначать альбумин человека**, раствор для инфузий, 20% [119, 120].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: Поскольку гипоальбуминемия снижает эффект фуросемида**, при НС и гипопроteinемии сочетанное назначение 20% раствора альбумина человека** вместе с фуросемидом** может способствовать улучшению диуретического эффекта последнего, увеличению натриуреза и диуреза и купированию отеков, что было подтверждено в нескольких РКИ [119, 120]. Возможная схема внутривенного введения: 20% раствор для инфузий альбумина человека** 200 мл + фуросемид**, раствор для внутривенного введения, 10 мг/мл 6 мл внутривенно капельно медленно 1 раз в сутки [120] до достижения эффекта. Доза раствора фуросемида** для внутривенного введения может быть постепенно увеличена до максимально эффективной до получения диуретического эффекта [9].

- У пациентов с НС (код МКБ-10 - N04) на фоне известного или предполагаемого МПГН/СЗГП при выраженных периферических и полостных отеках с проявлениями жизнеугрожающей гипергидратации (отек легких, отек головного мозга), резистентных к другой терапии, мы рекомендуем проведение ультрафильтрации крови с целью

профилактики осложнений, купирования асцита и обусловленного им синдрома интраабдоминальной гипертензии, отека и повреждения почечной паренхимы [121, 122].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Применение ультрафильтрации целесообразно сочетать с введением 20% раствора альбумина человека** для потенцирования диуреза [123].*

- У пациентов с НС (код МКБ-10 - N04) на фоне известного или предполагаемого МПГН или СЗГП мы рекомендуем проводить антикоагулянтную терапию при отсутствии противопоказаний с целью профилактики тромбоэмболических осложнений до момента купирования нефротического синдрома [124-126].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Нефротический синдром при МПГН/СЗГП, как и при любом другом гломерулонефрите, ассоциирован с повышенным риском тромбоэмболических осложнений [127]. В два систематических обзора, посвященных целесообразности применения антитромботических средств при НС, были включены и исследования пациентов с МПГН/СЗГП [124, 125]. Мета-анализ исследований, в которых с целью профилактики тромбозов и тромбоэмболий применяли различные антитромботические средства, включая эноксапарин**, варфарин**, продемонстрировал эффективность такого подхода и при НС [126]. В качестве профилактики тромбозов и тромбоэмболий (показание для применения лекарственного средства) можно применять раствор для внутривенного и подкожного введения гепарин натрия**, эноксапарин натрия**, таблетки варфарин** (целевой уровень МНО 2-3). В последние годы появились исследования эффективности и безопасности непрямых пероральных антикоагулянтов – прямых ингибиторов фактора Ха #апиксабана** (перорально таблетки 5 мг 2 р/д) и ривороксабана** - с целью профилактики венозной тромбоэмболии у пациентов с НС [124, 126]. Коррекция дозы необходима в случае снижения функции почек согласно инструкции к препарату. Алгоритм применения антикоагулянтной/дезагрегантной терапии у пациентов с нефротическим синдромом и МПГН/СЗГП на основе факторов риска и шкалы риска кровотечения HAS-BLED представлен в Приложении Б, рис.3. Шкала HAS-BLED представлена в Приложении Г1-2.*

- У пациентов с первичной МПГН/СЗГП перед началом КБТ с целью профилактики инфекционных осложнений, вызванных инкапсулированными бактериями, мы рекомендуем проведение вакцинации против *Neisseria meningitides*, *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae* или антибактериальную профилактику при невозможности выполнить вакцинацию [46, 47].

Уровень убедительности рекомендаций **A (уровень достоверности доказательств – **2**)**

Комментарий: Поскольку полисахаридные капсулы инкапсулированных бактерий (*Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae*) маскируют поверхностные антигены, делая неэффективным их фагоцитоз, комплемент-опосредованная опсонизация критически важна для защиты от этих инфектов. КБТ ассоциирована с более высоким риском этих инфекций и требует вакцинации против соответствующих микроорганизмов или антибиотикопрофилактики [128]. В двух РКИ при применении вакцинации или антибиотикопрофилактики ни одного случая этих инфекционных осложнений на фоне терапии КБТ зарегистрировано не было. Подробнее подходы к профилактике этих инфекций обозначены в официальных инструкциях к препарату. В РФ доступны следующие вакцины: менингококковая инфекция - Менактра, Менквадфи, Менцевакс, Менинго А+С; *Haemophilus influenzae* - Пентаксим, Инфанрикс; *Streptococcus pneumoniae* – Превенар, Пневмовакс и другие.

- У пациентов, получающих ИСТ для лечения МПГН/СЗГП, с целью снижения рисков фатальных и нефатальных осложнений лечения мы рекомендуем проводить профилактику инфекционных и неинфекционных осложнений терапии в соответствии с действующими рекомендациями [9, 129-131].

Уровень убедительности рекомендаций **C (уровень достоверности доказательств – **5**)**

Комментарий: Перед инициацией ИСТ следует оценить индивидуальные риски развития инфекционных и неинфекционных осложнений. В качестве профилактики инфекционных осложнений могут быть применены: 1) вакцинация против наиболее распространенных, в том числе сезонных, инфекций – гепатитов А, В, varizella zoster, COVID, грипп, pneumococcus, *Haemophilus influenzae* В и проч.; (2) лекарственная профилактика. Последняя включает против: 1) *Pneumocystis jiroveci pneumonia* – сульфаметоксазол-триметоприм**; 2) HSV, herpes zoster – ацикловир**, ганцикловир**; 3) микозы - нистатин** (кандидоз верхних отделов желудочно-кишечного тракта), флуконазол**. Неинфекционные осложнения: 1) поражение слизистой желудочно-кишечного тракта - фамотидин**, 2) остеопороз - колекальциферол** в сочетании с препаратами кальция. Дозы препаратов назначаются по инструкции и должны быть скорректированы по рСКФ.

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

Специфической медицинской реабилитации при МПГН и СЗГП не разработано.

- У пациентов с любым вариантом МПГН/СЗГП и ХБП мы рекомендуем проводить медицинскую реабилитацию по показаниям и в объеме, предусмотренными КР по ХБП, с целью улучшения почечного прогноза и прогноза жизни [48].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

Методы первичной профилактики первичного МПГН/СЗГП не разработаны. Профилактика вторичных вариантов МПГН/СЗГП, например, при системных аутоиммунных заболеваниях, хронических инфекциях, моноклональной гаммапатии, может заключаться в лечении основного заболевания до появления гломерулярного синдрома, однако, доказательная база в этом отношении ограничена.

- У пациентов с МПГН/СЗГП, ассоциированным с моноклональной гаммапатией, получающих заместительную почечную терапию и являющихся кандидатами на пересадку почки, мы рекомендуем проводить контроль гематологического ответа и при необходимости клон-ориентированное лечение в объеме, предусмотренном в соответствующих КР, совместно с врачом-гематологом в пре- и посттрансплантационном периоде с целью профилактики рецидива МПГН/СЗГП в аллографте почки [35-37, 41].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Профилактика рецидива МПГН/СЗГП в почечном трансплантате может быть реализована при некоторых вторичных вариантах заболевания, например, в случаях, ассоциированных с моноклональной гаммапатией. Частота рецидива МПГН (пролиферативного гломерулонефрита с отложением моноклонального ИГ) в аллографте почки при отсутствии гематологического ответа является высокой и связана с низкой выживаемостью трансплантированного органа [69, 132].*

- У пациентов с МПГН/СЗГП мы рекомендуем проводить мероприятия, направленные на профилактику осложнений дисфункции почек и ОПП, и диспансерное наблюдение в объеме, предусмотренном КР по ХБП, с целью улучшения почечного прогноза и выживаемости [48].

Уровень убедительности рекомендаций **С (уровень достоверности доказательств – **5**)**

6. Организация оказания медицинской помощи

Основные показания к экстренной госпитализации в стационар пациентов с МПГН и СЗГП:

- 1) Развитие или подозрение на развитие ОПП (снижение темпов диуреза $<0,5$ мл/кг/час в течение >6 часов или повышение креатинина крови $>50\%$ от исходного за 7 дней или повышение креатинина крови на >26 мкмоль/л за 48 часов);
- 2) Быстро прогрессирующее снижение СКФ и/или повышение уровня креатинина крови (на $>50\%$ в течение 3 месяцев);
- 3) Острый нефритический синдром;
- 4) Водно-электролитные нарушения и ацидоз (потеря жидкости и гиповолемия, гиперкалиемия, гипокалиемия, гипонатриемия, метаболический ацидоз, декомпенсированный);
- 5) Любое из следующих осложнений, требующее экстренной терапии, включая начало диализа: нарушение функций центральной нервной системы; серозиты; декомпенсация метаболического ацидоза; гиперкалиемия; неконтролируемая гипергидратация (анасарка, отек легких) и артериальная гипертензия; тяжелая белково-энергетическая недостаточность;
- 6) Резистентная к амбулаторному лечению артериальная гипертензия (включая гипертензивный криз);
- 7) Впервые выявленное снижение СКФ <30 мл/мин/1,73 м².

Основные показания к выписке пациента из стационара после экстренной госпитализации пациентов с МПГН и СЗГП:

- 1) Подтвержден или исключен диагноз ОПП; при подтверждении – установлена этиология ОПП;
- 2) Проведено лечение ОПП в полном объеме, завершившееся исходом (регресс, прогрессирование ХБП, терминальная почечная недостаточность);
- 3) Установлена причина быстро прогрессирующего снижения СКФ и/или повышения уровня креатинина крови (на $>50\%$ в течение 2-6 месяцев) и проведено лечение, завершившееся исходом (регресс, прогрессирование ХБП, терминальная почечная недостаточность);
- 4) Купированы проявления острого нефритического синдрома, установлена его причина;

- 5) Проведено лечение клинически значимых осложнений дисфункции почек: водно-электролитных нарушений, нарушений кислотно-основного состояния крови: купированы или компенсированы гиповолемия, гиперкалиемия, гипокалиемия, гипонатриемия, метаболический ацидоз, метаболический алкалоз (консервативными методами или методами диализа);
- 6) Снижено артериальное давление, устранены жизнеугрожающие проявления гипертензии и оптимизирована антигипертензивная терапия у пациентов ХБП С1-С5Д;
- 7) При впервые выявленном снижении СКФ <30 мл/мин/1,73 м² – проведены диагностика и лечение основных осложнений дисфункции почек.

Основные показания к плановой госпитализации в стационар:

- 1) Первичная диагностика при подозрении на МПГН или СЗГП;
- 2) у пациентов с известным диагнозом МПГН или СЗГП:
 - a. нарастание протеинурии и/или гематурии;
 - b. впервые выявленный нефротический синдром или сочетание гипоальбуминемии и протеинурии $>3,5$ г/сутки/1,73 м²;
 - c. необходимость диагностики/дифференциальной диагностики с применением биопсии почек или других диагностических исследований, требующих госпитализации;
- 3) формирование доступа для диализа;
- 4) на фоне беременности;
- 5) проведение ИСТ МПГН или СЗГП и/или лечение ассоциированных патологических процессов;
- 6) подготовка к проведению оперативного лечения по разным показаниям.

Основные показания к выписке пациента из стационара после плановой госпитализации:

- 1) Подтвержден или опровергнут диагноз МПГН или СЗГП, проведены лечение и первичная диагностика с применением биопсии почек или других диагностических исследований в соответствии с рекомендациями;
- 2) Подтвержден или опровергнут диагноз обострения/рецидива, проведено лечение в соответствии с рекомендациями;
- 3) Проведена диагностика причин вторичного МПГН в соответствии с рекомендациями;
- 4) Сформирован доступ для диализа;

5) МПГН или СЗГП на фоне беременности – определен почечный прогноз, проведены лечение и диагностика в соответствии с рекомендациями;

6) Проведение индукционной ИСТ/КБТ – проведен цикл или госпитальная фаза иммуносупрессивной терапии, выполнена диагностика и лечение осложнений ИСТ, осуществлен контроль функционального состояния почек, проведены диагностика и лечение осложнений дисфункции почек (если таковые были выявлены);

7) Подготовка к проведению оперативного лечения – осуществлена необходимая диагностика и коррекция осложнений ХБП, влияющих на риски оперативного вмешательства (консервативно или методами диализа).

Принципы организации амбулаторной помощи:

Амбулаторное ведение пациентов с МПГН и СЗГП должно быть организовано в соответствии с принципами, изложенными в рекомендациях по ХБП [31].

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

Несмотря на активные меры профилактики инфекций, которые объясняют наметившуюся в последние 15-20 лет явную тенденцию к снижению распространенности МПГН/СЗГП в большинстве регионов мира [1], этот вариант гломерулонефрита нельзя считать прогностически благоприятным. МПГН/СЗГП остается одной из основных причин ТПН среди всех остальных форм первичного гломерулонефрита [133]. Определить точно прогноз в отношении развития МПГН/СЗГП затруднительно, поскольку за последние годы изменились представления о патогенезе болезни, что делает невозможным использование «исторического контроля». 10-летняя почечная выживаемость для МПГН, составляет 50-60% и зависит от многих факторов (табл.3), главным из которых является формирование полулуний более чем в 50% клубочков. При СЗГП 10-летняя почечная выживаемость составляет 30-50% (при генетических вариантах – более низкая). Частота возвратного гломерулонефрита в трансплантате при МПГН колеблется в пределах 18-50% [134], а при СЗГП - от 67 до 100% [135].

Табл.3. Предикторы неблагоприятного прогноза в отношении почечной выживаемости при МПГН/СЗГП.

Клинические	• мужской пол • нефротический синдром • артериальная гипертензия • макрогематурия • отсутствие спонтанной или медикаментозно обусловленной клинической ремиссии в течение болезни
Лабораторные	• низкий уровень гемоглобина • повышение креатинина и/или снижение СКФ в дебюте болезни
Морфологические	• диффузное удвоение базальных мембран по сравнению с фокально-сегментарным • полулуния более чем в 20% клубочков • выраженная мезангиальная пролиферация (лобулярный вариант) • мезангиальные депозиты и склероз

	• выраженные тубуло- интерстициальные изменения
--	---

Примечания: МПГН – мембранопролиферативный гломерулонефрит; СЗГП – СЗ-гломерулопатия; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерий качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
1	Пациенту с предполагаемым или установленным диагнозом МПГН/СЗГП выполнено определение уровней С3 и С4 фракций комплемента	A	2
2	Пациенту с диагнозом МПГН/СЗГП выполнено молекулярно-генетическое исследование, включая мутации факторов H, I, B, C3, тромбомодулина, MCP и др.	A	2
3	Пациенту с диагнозом МПГН/СЗГП выполнено определение содержания антител к фактору H	A	2
4	Пациенту с предполагаемым или установленным диагнозом МПГН/СЗГП выполнено ультразвуковое исследование почек	A	2
5	Пациенту с подозрением на МПГН/СЗГП выполнена биопсия почки под УЗИ контролем с патолого-анатомическим исследованием биопсийного материала при отсутствии противопоказаний	A	2
6	Пациенту с первичным МПГН/СЗГП проведено или рекомендовано лечение иптакопаном или #пэгцетокoplanом	A	2
7	Пациенту с первичным МПГН/СЗГП, НС и/или прогрессирующей дисфункцией почек проведено лечение ГК (при отсутствии противопоказаний) в сочетании с ЦФ** или #ММФ**	B	3

Список литературы

1. Dobronravov VA, Smirnov AV. Membranoproliferative glomerulonephritis in Russian population. Ter Arkh. 2018 Dec 30;90(12):39-47. doi: 10.26442/00403660.2018.12.000007
2. Filippone EJ, Farber JL. Primary membranoproliferative glomerulonephritis: natural history, pathogenesis, and treatment. Front Nephrol. 2026 Feb 13;6:1747678. doi: 10.3389/fneph.2026.1747678.
3. Iatropoulos P, Daina E, Curreri M et al. Cluster Analysis Identifies Distinct Pathogenetic Patterns in C3 Glomerulopathies/ Immune Complex-Mediated Membranoproliferative GN. J Am Soc Nephrol 2018;29(1):283-294. <https://doi.org/10.1681/ASN.2017030258>
4. Noris M, Remuzzi G. C3G and Ig-MPGN-treatment standard. Nephrol Dial Transplant. 2024;39(2):202-214. doi:10.1093/ndt/gfad182
5. Kavanagh D, Ariceta G, Vivarelli M, et al. Current and Emerging Therapies for C3 Glomerulopathy and Primary (Idiopathic) Immune Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis. Kidney Int Rep. 2025 Nov 5; 11(1):17-31. doi: 10.1016/j.ekir.2025.10.020

6. Bomback AS, Santoriello D, Avasare RS, et al. C3 glomerulonephritis and dense deposit disease share a similar disease course in a large United States cohort of patients with C3 glomerulopathy. *Kidney Int.* 2018;93(4):977-985. doi:10.1016/j.kint.2017.10.022
7. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis: Pathogenetic heterogeneity and proposal for a new classification. *Semin Nephrol* 2011; 31: 341–348. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2011.06.005>
8. Cook HT, Pickering MC. Histopathology of MPGN and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol* 2015; 11(1):14-22. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2014.217>
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4S):S1-S276. doi:10.1016/j.kint.2021.05.021
10. Sethi S. Finding the etiology of MPGN. *Kidney Int.* Published online March 25, 2026. doi:10.1016/j.kint.2026.02.030
11. Pavinic J, Miglinas M. The incidence of possible causes of membranoproliferative glomerulonephritis: a single-center experience. *Hippokratia* 2015; 19(4):314-318
12. Zand L, Kattah A, Fervenza FC, Smith RJ, Nasr SH, Zhang Y, Vrana JA, Leung N, Cornell LD, Sethi S. C3 glomerulonephritis associated with monoclonal gammopathy: a case series. *Am J Kidney Dis.* 2013 Sep;62(3):506-14. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.02.370
13. Alexander MP, Fervenza FC, De Vriese AS, et al. C3 glomerulonephritis and autoimmune disease: more than a fortuitous association?. *J Nephrol.* 2016;29(2):203-209. doi:10.1007/s40620-015-0218-9
14. Pickering M.C., D'Agati V.D., Nester C.M., Smith R.J., Haas M., Appel G.B., Alpers C.E., Bajema I.M., Bedrosian C., Braun M., et al. C3 glomerulopathy: Consensus report. *Kidney Int.* 2013;84:1079–1089. doi: 10.1038/ki.2013.377
15. Iatropoulos P, Noris M, Mele C et al. Complement gene variants determine the risk of immunoglobulin-associated MPGN and C3 glomerulopathy and predict long-term renal outcome. *Mol Immunol* 2016; 71:131-142. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2016.01.010>
16. Marinozzi MC, Roumenina LT, Chauvet S et al. Anti-Factor B and Anti-C3b Autoantibodies in C3 Glomerulopathy and Ig-Associated Membranoproliferative GN. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28(5):1603-1613. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016030343>
17. Jean Hou, Kevin Yi Mi Ren, Mark Haas; C3 Glomerulopathy: A Review with Emphasis on Ultrastructural Features. *Glomerular Dis* 7 July 2022; 2 (3): 107–120

18. Бутылин АА, Филиппова АЕ, Шахиджанов СС, Атауллаханов ФИ. Патологии системы комплемента. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020;19(1):131-138. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2020-19-1-131-138>
19. Jandal A, Zhong W, Gopal D, Horner V, Frater-Rubsam L, Djamali A, Bhutani G. What lies in-between: C3 glomerulopathy with non-hemolytic renal microangiopathy and an ultra-rare C3 variant. *Am J Med Sci*. 2023 Mar;365(3):286-293. doi: 10.1016/j.amjms.2022.10.004
20. Fernández-Juárez G, Villacorta-Pérez J. Glomerulonefritis membranoproliferativa. In: Lorenzo V, López Gómez JM, editors. *Nefrología al día*. Available from: <http://dev.nefro.elsevier.es/es-monografias-nefrologia-dia-articulo-glomerulonefritis-membranoproliferativa-12>
21. M. Yusuf, B. Das, A. Shaha, et al. Histopathological types in adult nephrotic syndrome. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 27 (2016), pp. 576-580. <http://dx.doi.org/10.4103/1319-2442.182403>
22. C.A. Mendoza-Cerpaa, M.V. Soto-Abraham. Prevalence of membranoproliferative glomerulonephritis at Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” over a 5-year period. *Revista Médica del Hospital General de México*, 2016, 80 (4): 197-203
23. Wilson GJ, Cho Y, Teixeira-Pinto A, Isbel N, Campbell S, Hawley C, Johnson DW. Long-term outcomes of patients with end-stage kidney disease due to membranoproliferative glomerulonephritis: an ANZDATA registry study. *BMC Nephrol*. 2019 Nov 21;20(1):417. doi: 10.1186/s12882-019-1605-6
24. Shin HS, Cho DH, Kang SK, Kim HJ, Kim SY, Yang JW, Kang GH, Kim YN, Jung Y, Cheon BK, Rim H. Patterns of renal disease in South Korea: a 20-year review of a single-center renal biopsy database. *Ren Fail*. 2017 Nov;39(1):540-546. doi: 10.1080/0886022X.2017.1348955
25. Covic A, Schiller A, Volovat C, et al. Epidemiology of renal disease in Romania: a 10 year review of two regional renal biopsy databases, *Nephrol Dial Transplant*, 2006, vol. 21 (pg. 419-424)
26. Benigni A, Daina E, Löffler-Wirth H, et al. Hierarchical clustering uncovered disease patterns and further untangled complexities in immune complex-mediated idiopathic MPGN and C3 glomerulopathy. *Kidney Int*. 2026;109(1):178-195. doi:10.1016/j.kint.2025.08.035
27. Ravindran A, Fervenza FC, Smith RJH, De Vriese AS, Sethi S. C3 Glomerulopathy: Ten Years' Experience at Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc*. 2018 Aug;93(8):991-1008. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.05.019
28. Mansour AM, Lima LH, Arevalo JF, Amaro MH, Lozano V, Ghannam AB, Chan EW. Retinal findings in membranoproliferative glomerulonephritis. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2017 Jun 22;7:83-90. doi: 10.1016/j.ajoc.2017.06.011

29. Dalvin LA, Fervenza FC, Sethi S, Pulido JS. Manifestations of Complement-Mediated and Immune Complex-Mediated Membranoproliferative Glomerulonephritis: A Comparative Consecutive Series. *Ophthalmology*. 2016 Jul;123(7):1588-94. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.02.018
30. Misra A, Peethambaram A, Garg A. Clinical features and metabolic and autoimmune derangements in acquired partial lipodystrophy: report of 35 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2004 Jan;83(1):18-34. doi: 10.1097/01.md.0000111061.69212.59
31. Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных устройств. Клинические рекомендации. Доступ: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/54_3
32. ВИЧ-инфекция у взрослых. Клинические рекомендации. Доступ: http://cr.rosminzdrav.ru/schema/79_1
33. Хронический вирусный гепатит В (ХВГВ) у взрослых. Клинические рекомендации. Доступ: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/672_2
34. «Хронический вирусный гепатит С». Клинические рекомендации. Доступ: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/516_3
35. Макроглобулинемия Вальденстрема. Клинические рекомендации. Доступ: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/827_1
36. Агрессивные нефолликулярные лимфомы - диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности с перестройкой генов с-МЫС и BCL2/BCL6, первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, медиастинальная лимфома серой зоны, лимфома Беркитта, плазмобластная лимфома. Клинические рекомендации. Доступ: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/129_3
37. Множественная миелома. Клинические рекомендации. Доступ: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/144_2
38. Проект клинических рекомендаций «Диагностика и лечение волчаночного нефрита». Доступ: https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2024/06/КР_ВФ_от_12.05.24.pdf
39. Ревматоидный артрит. Клинические рекомендации. Доступ: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/250_3
40. Проект КР «Диагностика и лечение гломерулонефрита при HCV и HBV инфекции, включая нефрит при криоглобулинемическом васкулите». Доступ: <https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2021/09/cryo.pdf>
41. Другие плазмоклеточные новообразования. Клинические рекомендации. Доступ: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/883_1

42. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the management of LUPUS NEPHRITIS. *Kidney Int.* 2024;105(1S):S1-S69. doi:10.1016/j.kint.2023.09.002

43. Servais A, Noël LH, Roumenina LT, Le Quintrec M et al. Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomerulopathies. *Kidney Int.* 2012 Aug;82(4):454-64. doi: 10.1038/ki.2012.63

44. Levine AP, Chan MMY, Sadeghi-Alavijeh O, et al. Large-Scale Whole-Genome Sequencing Reveals the Genetic Architecture of Primary Membranoproliferative GN and C3 Glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(2):365-373. doi:10.1681/ASN.2019040433

45. Zhang Y, Nester CM, Martin B, et al. Defining the complement biomarker profile of C3 glomerulopathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(11):1876-1882. doi:10.2215/CJN.01820214

46. Kavanagh D, Bomback AS, Vivarelli M, et al. Oral iptacopan therapy in patients with C3 glomerulopathy: a randomised, double-blind, parallel group, multicentre, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet.* 2025;406(10512):1587-1598. doi:10.1016/S0140-6736(25)01148-1

47. Fakhouri F, Bomback AS, Ariceta G, et al. Trial of Pegcetacoplan in C3 Glomerulopathy and Immune-Complex MPGN. *N Engl J Med.* 2025;393(22):2210-2220. doi:10.1056/NEJMoa2501510

48. Хроническая болезнь почек (ХБП). Клинические рекомендации. Доступ: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/713_2

49. Jiang S, Wang Y, Zhang Z, Dai P, Yang Y, Li W. Accuracy of hematuria for predicting non-diabetic renal disease in patients with diabetes and kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018 Sep;143:288-300. doi: 10.1016/j.diabres.2018.07.027

50. Чеботарева Н.В., Бернс А.С., Лебедева М.В., Моисеев С.В. Клиническое значение нарушений плазменного звена гемостаза и методы их коррекции у больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом. *Гематология и трансфузиология.* 2020;65(4):473-482. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-4-473-482>

51. Leslom AN, Alrawiah ZMS, Al-Asmari AMA, Alqashaneen MDA, Alahmari AOT, Al-Ahmari HOB. Prevalence of pulmonary thromboembolism in nephrotic syndrome patients: A systematic review and meta-analysis. *J Family Med Prim Care.* 2020 Feb 28;9(2):497-501. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1076_19

52. de Oliveira VM, Moraes RB, Stein AT, Wendland EM. Accuracy of C - Reactive protein as a bacterial infection marker in critically immunosuppressed patients: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care.* 2017 Dec;42:129-137. doi: 10.1016/j.jcrc.2017.07.025

53. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2013 May;13(5):426-35. doi: 10.1016/S1473-3099(12)70323-7
54. Tan M, Lu Y, Jiang H, Zhang L. The diagnostic accuracy of procalcitonin and C-reactive protein for sepsis: A systematic review and meta-analysis. *J Cell Biochem*. 2019 Apr;120(4):5852-5859. doi: 10.1002/jcb.27870
55. Song GG, Bae SC, Lee YH. Diagnostic accuracies of procalcitonin and C-reactive protein for bacterial infection in patients with systemic rheumatic diseases: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Mar-Apr;33(2):166-73
56. Kim J, Lee W, Kim GT, Kim HS, Ock S, Kim IS, Jeong S. Diagnostic utility of automated indirect immunofluorescence compared to manual indirect immunofluorescence for anti-nuclear antibodies in patients with systemic rheumatic diseases: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Feb;48(4):728-735. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.03.015
57. Li Z, Han R, Yan Z, Li L, Feng Z. Antinuclear antibodies detection: A comparative study between automated recognition and conventional visual interpretation. *J Clin Lab Anal*. 2019 Jan;33(1):e22619. doi: 10.1002/jcla.22619
58. Bizzaro N, Villalta D, Giavarina D, Tozzoli R. Are anti-nucleosome antibodies a better diagnostic marker than anti-dsDNA antibodies for systemic lupus erythematosus? A systematic review and a study of metanalysis. *Autoimmun Rev*. 2012 Dec;12(2):97-106. doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.002
59. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 2007 Jun 5;146(11):797-808. doi: 10.7326/0003-4819-146-11-200706050-00008
60. Lee YH, Bae SC, Song GG. Diagnostic accuracy of anti-MCV and anti-CCP antibodies in rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Z Rheumatol*. 2015 Dec;74(10):911-8. doi: 10.1007/s00393-015-1598-x
61. Zhu JN, Nie LY, Lu XY, Wu HX. Meta-analysis: compared with anti-CCP and rheumatoid factor, could anti-MCV be the next biomarker in the rheumatoid arthritis classification criteria? *Clin Chem Lab Med*. 2019 Oct 25;57(11):1668-1679. doi: 10.1515/cclm-2019-0167
62. Helbert M, Bodger S, Cavenagh J, D'Cruz D, Thomas JM, MacCallum P. Optimising testing for phospholipid antibodies. *J Clin Pathol*. 2001 Sep;54(9):693-8. doi: 10.1136/jcp.54.9.693
63. Pierangeli SS, Harris EN. Clinical laboratory testing for the antiphospholipid syndrome. *Clin Chim Acta*. 2005 Jul 1;357(1):17-33. doi: 10.1016/j.cccn.2005.02.002

64. Javaugue V, Valeri AM, Jaffer Sathick I, et al. The characteristics of seronegative and seropositive non-hepatitis-associated cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2022 Aug;102(2):382-394. doi: 10.1016/j.kint.2022.03.030.
65. Li C, Li H, Su W, et al. Clinicopathological study of mixed cryoglobulinemic glomerulonephritis secondary to hepatitis B virus infection. *BMC Nephrol.* 2020 Sep 14;21(1):395. doi: 10.1186/s12882-020-02057-4.
66. Coliche V, Sarda MN, Laville M, et al. Predictive factors of renal involvement in cryoglobulinaemia: a retrospective study of 153 patients. *Clin Kidney J.* 2018 Nov 9;12(3):365-372. doi: 10.1093/ckj/sfy096
67. Wood PB, McElroy YG, Stone MJ. Comparison of serum immunofixation electrophoresis and free light chain assays in the detection of monoclonal gammopathies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2010 Aug;10(4):278-80. doi: 10.3816/CLML.2010.n.057
68. Jenner W, Klingberg S, Tate JR, Wilgen U, Ungerer JP, Pretorius CJ. Combined light chain immunofixation to detect monoclonal gammopathy: a comparison to standard electrophoresis in serum and urine. *Clin Chem Lab Med.* 2014 Jul;52(7):981-7. doi: 10.1515/cclm-2014-0023
69. Bridoux F, Javaugue V, Nasr SH, Leung N. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits: a nephrologist perspective. *Nephrol Dial Transplant.* 2021 Jan 25;36(2):208-215. doi: 10.1093/ndt/gfz176
70. Fulton RB, Fernando SL. Serum free light chain assay reduces the need for serum and urine immunofixation electrophoresis in the evaluation of monoclonal gammopathy. *Ann Clin Biochem.* 2009 Sep;46(Pt 5):407-12. doi: 10.1258/acb.2009.009038
71. Ansari AA, Tipu HN, Ahmed D, Farhan M. Evaluation of Serum Free Light Chain in Diagnosis and Monitoring of Plasma Cell Disorders. *Crit Rev Immunol.* 2019;39(3):203-210. doi: 10.1615/CritRevImmunol.2019032260
72. Arnold DM, Patriquin CJ, Nazy I. Thrombotic microangiopathies: a general approach to diagnosis and management. *CMAJ.* 2017 Jan 30;189(4):E153-E159. doi: 10.1503/cmaj.160142
73. Osborne AJ, Breno M, Borsa NG, et al. Statistical Validation of Rare Complement Variants Provides Insights into the Molecular Basis of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome and C3 Glomerulopathy. *J Immunol.* 2018;200(7):2464-2478. doi:10.4049/jimmunol.1701695
74. Blanc C, Togarsimalemath SK, Chauvet S, et al. Anti-factor H autoantibodies in C3 glomerulopathies and in atypical hemolytic uremic syndrome: one target, two diseases. *J Immunol.* 2015;194(11):5129-5138. doi:10.4049/jimmunol.1402770
75. Moghazi S, Jones E, Schroeppe 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

76. Leung N, Bridoux F, Batuman V et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat Rev Nephrol* 2019;15(1):45-59. doi: 10.1038/s41581-018-0077-4
77. Смирнов А.В., Афанасьев Б.В., Поддубная И.В., Добронравов В.А., Храброва М.С., Захарова Е.В., Никитин Е.А., Козловская Л.В., Бобкова И.Н., Рамеев В.В., Батюшин М.М., Моисеев И.С., Дарская Е.И., Пирогова О.В., Менделеева Л.П., Бирюкова Л.С. Моноклональная гаммапатия ренального значения: консенсус гематологов и нефрологов России по введению нозологии, диагностике и обоснованности клон-ориентированной терапии. *Нефрология*. 2019;23(6):9-28. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2019-236-9-28>
78. Hu R, Quan S, Wang Y, Zhou Y, Zhang Y, Liu L, Zhou XJ, Xing G. Spectrum of biopsy proven renal diseases in Central China: a 10-year retrospective study based on 34,630 cases. *Sci Rep*. 2020 Jul 3;10(1):10994. doi: 10.1038/s41598-020-67910-w
79. Yang Y, Zhang Z, Zhuo L, Chen DP, Li WG. 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
80. Ekrikpo UE, Obiagwu PN, Udo AI, Chukwuonye II, Noubiap JJ, Okpechi-Samuel US, Udoudo UN, Tannor EK, Ngoka SC, Mbah IO, Bello AK, Okpechi IG. Prevalence and distribution of primary glomerular diseases in Africa: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Pan Afr Med J*. 2023 Aug 9;45:153. doi: 10.11604/pamj.2023.45.153.40741
81. Okpechi IG, Ameh OI, Bello AK et al. Epidemiology of Histologically Proven Glomerulonephritis in Africa: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016;11(3):e0152203. doi: 10.1371/journal.pone.0152203
82. Agarwal SK, Sethi S, Dinda AK. Basics of kidney biopsy: A nephrologist's perspective. *Indian J Nephrol*. 2013 Jul;23(4):243-52. doi: 10.4103/0971-4065.114462
83. Sethi S, Haas M, Markowitz GS, D'Agati VD, et al. Mayo Clinic/Renal Pathology Society Consensus Report on Pathologic Classification, Diagnosis, and Reporting of GN. *J Am Soc Nephrol*. 2016 May;27(5):1278-87. doi: 10.1681/ASN.2015060612
84. Singh, G., Singh, L., Ghosh, R., Nath, D., & Dinda, A. K. (2016). Immunofluorescence on paraffin embedded renal biopsies: Experience of a tertiary care center with review of literature. *World journal of nephrology*, 5(5), 461–470. <https://doi.org/10.5527/wjn.v5.i5.461>
85. Карунная, А. В. Ремиссии и прогрессирование С3-гломерулопатии / А. В. Карунная, В. А. Добронравов // *Терапевтический архив*. – 2022. – Т. 94, № 6. – С. 718-724. – DOI 10.26442/00403660.2022.06.201564. – EDN KGQWAQ.

86. Messias NC, Walker PD, Larsen CP. Paraffin immunofluorescence in the renal pathology laboratory: more than a salvage technique. *Mod Pathol* 2015; 28: 854–860. doi: 10.1038/modpathol.2015.1
87. Larsen CP, Messias NC, Walker PD et al. Membranoproliferative glomerulonephritis with masked monotypic immunoglobulin deposits. *Kidney Int* 2015; 88: 867–873. doi: 10.1038/ki.2015.195
88. Masoud S., Wong K., Pitcher D., et al. Quantifying association of early proteinuria and estimated glomerular filtration rate changes with long-term kidney failure in C3 glomerulopathy and immune-complex membranous proliferative glomerulonephritis using the United Kingdom RaDaR Registry. *Kidney Int.* 2025;108:455–469. doi: 10.1016/j.kint.2025.06.003
89. Caravaca-Fontán F, Toledo-Rojas R, Huerta A, et al; C3G study group from the Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases. Comparative Analysis of Proteinuria and Longitudinal Outcomes in Immune Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis and C3 Glomerulopathy. *Kidney Int Rep.* 2025 Jan 18;10(4):1223-1236. doi: 10.1016/j.ekir.2025.01.024. PMID: 40303231; PMCID: PMC12034854.
90. Ruggenti P, Daina E, Gennarini A, et al. C5 Convertase Blockade in Membranoproliferative Glomerulonephritis: A Single-Arm Clinical Trial. *Am J Kidney Dis.* 2019;74(2):224-238
91. Carrara C, Podestà MA, Abbate M, et al. Morphofunctional Effects of C5 Convertase Blockade in Immune Complex-Mediated Membranoproliferative Glomerulonephritis: Report of Two Cases with Evidence of Terminal Complement Activation. *Nephron.* 2020;144(4):195-203
92. Bomback AS, Herlitz LC, Kedia PP, et al. Safety and Efficacy of Avacopan in Patients with Complement 3 Glomerulopathy: Randomized, Double-Blind Clinical Trial. *J Am Soc Nephrol.* 2025;36(3):487-499. doi:10.1681/ASN.0000000526
93. Dixon BP, Greenbaum LA, Huang L, et al. Clinical Safety and Efficacy of Pegcetacoplan in a Phase 2 Study of Patients with C3 Glomerulopathy and Other Complement-Mediated Glomerular Diseases. *Kidney Int Rep.* 2023;8(11):2284-2293. Published 2023 Aug 25. doi:10.1016/j.ekir.2023.08.033
94. Vivarelli M, Bomback AS, Meier M, et al. Iptacopan in Idiopathic Immune Complex-Mediated Membranoproliferative Glomerulonephritis: Protocol of the APPARENT Multicenter, Randomized Phase 3 Study. *Kidney Int Rep.* 2023;9(1):64-72. Published 2023 Oct 29. doi:10.1016/j.ekir.2023.10.022

95. Le Quintrec M, Lapeyraque AL, Lionet A, et al. Patterns of Clinical Response to Eculizumab in Patients With C3 Glomerulopathy. *Am J Kidney Dis.* 2018;72(1):84-92. doi:10.1053/j.ajkd.2017.11.019
96. Wong E, Nester C, Cavero T, et al. Efficacy and Safety of Iptacopan in Patients With C3 Glomerulopathy. *Kidney Int Rep.* 2023;8(12):2754-2764. Published 2023 Sep 22. doi:10.1016/j.ekir.2023.09.017
97. Pugh D, O'Sullivan ED, Duthie FA, Masson P, Kavanagh D. Interventions for atypical haemolytic uraemic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;3(3):CD012862. Published 2021 Mar 23. doi:10.1002/14651858.CD012862.pub2
98. Çelikkaya E, Güngör T, Karakaya D, Kargın Çakıcı E, Yazılıtaş F, Özaltın F, Bülbül M. Clinically Different Presentations of Family Members With the Same Homozygote Diacylglycerol Kinase Epsilon Mutation: Case Report. *Exp Clin Transplant.* 2022 May;20(Suppl 3):45-48. doi: 10.6002/ect.PediatricSymp2022.O13
99. Jones G, Juszczak M, Kingdon E, Harber M, Sweny P, Burns A. Treatment of idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis with mycophenolate mofetil and steroids. *Nephrol Dial Transplant.* 2004 Dec;19(12):3160-4. doi: 10.1093/ndt/gfh526
100. Yuan M, Zou J, Zhang X, Liu H, Teng J, Zhong Y, Ding X. Combination therapy with mycophenolate mofetil and prednisone in steroid-resistant idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis. *Clin Nephrol.* 2010 May;73(5):354-9. doi: 10.5414/cnp73354
101. Caravaca-Fontán F, Díaz-Encarnación MM, Lucientes L, Cavero T, Cabello V et al. Mycophenolate Mofetil in C3 Glomerulopathy and Pathogenic Drivers of the Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020 Sep 7;15(9):1287-1298. doi: 10.2215/CJN.15241219
102. Segarra A, Amoedo ML, Martinez Garcia JM, Pet al. Efficacy and safety of 'rescue therapy' with mycophenolate mofetil in resistant primary glomerulonephritis--a multicenter study. *Nephrol Dial Transplant.* 2007 May;22(5):1351-60. doi: 10.1093/ndt/gfl805
103. Avasare RS, Canetta PA, Bomback AS, et al. Mycophenolate Mofetil in Combination with Steroids for Treatment of C3 Glomerulopathy: A Case Series. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018 Mar 7;13(3):406-413. doi: 10.2215/CJN.09080817
104. Rabasco C, Cavero T, Román E, et al. Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases (GLOSEN). Effectiveness of mycophenolate mofetil in C3 glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2015 Nov;88(5):1153-60. doi: 10.1038/ki.2015.227
105. Faedda R, Satta A, Tanda F, Pirisi M, Bartoli E. Immunosuppressive treatment of membranoproliferative glomerulonephritis. *Nephron.* 1994;67(1):59-65. doi: 10.1159/000187889

106. Dillon JJ, Hladunewich M, Haley WE, Reich HN, Cattran DC, Fervenza FC. Rituximab therapy for Type I membranoproliferative glomerulonephritis. *Clin Nephrol.* 2012 Apr;77(4):290-5. doi: 10.5414/cn107299
107. Sugiura H, Takei T, Itabashi M, Tsukada M, Moriyama T, Kojima C, Shiohira T, Shimizu A, Tsuruta Y, Amemiya N, Ogawa T, Uchida K, Tsuchiya K, Nitta K. Effect of single-dose rituximab on primary glomerular diseases. *Nephron Clin Pract.* 2011;117(2):c98-105. doi: 10.1159/000319656
108. Kong WY, Swaminathan R, Irish A. Our experience with rituximab therapy for adult-onset primary glomerulonephritis and review of literature. *Int Urol Nephrol.* 2013 Jun;45(3):795-802. doi: 10.1007/s11255-012-0206-0
109. Giaime P, Daniel L, Burtey S. Remission of C3 glomerulopathy with rituximab as only immunosuppressive therapy. *Clin Nephrol.* 2015;83(1):57-60. doi:10.5414/CN107945
110. Kyoda N, Ago R, Masuzawa N, Yanamoto M, Aizawa M, Masaki T. Single-dose rituximab as induction therapy in adult IgA vasculitis with rapidly progressive glomerulonephritis: a case report with peripheral blood CD19⁺ B-cell monitoring. *CEN Case Rep.* 2026 Apr 29;15(3):78. doi: 10.1007/s13730-026-01118-1
111. Wang Q, Wang S, Liu X, Cheng F, Xu Y. B cell-driven reduced-dose rituximab as induction therapy for 2 patients with ANCA-associated renal vasculitis: A case series. *Clin Nephrol.* 2025 Feb;103(2):140-147. doi: 10.5414/CN111372
112. Nakao Y, Kunieda J, Taguchi T, et al. Delayed Therapeutic Response to Oral Corticosteroids and Rituximab Leading to Dialysis Independence in a Patient with Treatment-resistant C3 Glomerulonephritis. *Intern Med.* Published online October 9, 2025. doi:10.2169/internalmedicine.6219-25
113. Zuckerman J, Pham PT, Parakkal M, et al. C3 glomerulopathy post kidney transplantation: A single center experience. *World J Transplant.* 2025;15(2):101517. doi:10.5500/wjt.v15.i2.101517
114. Escudero-Saiz VJ, Gonzalez Á, García-Herrera A, et al. Factor B Inhibition with Iptacopan in Recurrent C3 Glomerulopathy Following Kidney Transplant: A Report of Two Cases. *Kidney Med.* 2024;6(6):100823. Published 2024 Apr 12. doi:10.1016/j.xkme.2024.100823
115. Arnold S, Nickler M, Dickenmann M, Menter T, Hopfer H, Hirt-Minkowski P. First Successful Treatment of a Patient with a Primary Immune Complex-Membranoproliferative Glomerulonephritis with Iptacopan: A Case Report. *Case Rep Nephrol Dial.* 2024;14(1):138-147. Published 2024 Aug 7. doi:10.1159/000540013

116. Häffner K, Michelfelder S, Pohl M. Successful therapy of C3Nef-positive C3 glomerulopathy with plasma therapy and immunosuppression. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(11):1951-1959. doi:10.1007/s00467-015-3111-9
117. Han SS, Yu XJ, Wang SX, Zhou FD, Yu F, Zhao MH. A novel mutation in complement 2 accompanied by susceptibility variants in C3 glomerulonephritis: A case study. *Nefrologia (Engl Ed).* 2019;39(6):664-671. doi:10.1016/j.nefro.2019.01.008
118. Licht C, Heinen S, Józsi M, et al. Deletion of Lys224 in regulatory domain 4 of Factor H reveals a novel pathomechanism for dense deposit disease (MPGN II). *Kidney Int.* 2006;70(1):42-50. doi:10.1038/sj.ki.5000269.
119. Ghafari A, Mehdizadeh A, Alavi-Darazam I, Rahimi E, Kargar C, Sepehrvand N. Co-administration of albumin-furosemide in patients with the nephrotic syndrome. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2011 May;22(3):471-5
120. Fliser D, Zurbrüggen I, Mutschler E, Bischoff I, Nussberger J, Franek E, Ritz E. Coadministration of albumin and furosemide in patients with the nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 1999 Feb;55(2):629-34. doi: 10.1046/j.1523-1755.1999.00298.x
121. Davenport A. Ultrafiltration in diuretic-resistant volume overload in nephrotic syndrome and patients with ascites due to chronic liver disease. *Cardiology.* 2001;96(3-4):190-5. doi: 10.1159/000047403
122. Klepikov PV, Tsogtboiar D, Ermolenko VM, Milovanov IuS. Primenenie izolirovannoï ul'trafil'tratsii pri rezistentom k deïstviiu diuretikov nefrotichekom oteke [Use of isolated ultrafiltration in nephrotic edema resistant to diuretics]. *Ter Arkh.* 1989;61(6):94-6
123. Ho JJ, Adnan AS, Kueh YC, Ambak NJ, Van Rostenberghe H, Jummaat F. Human albumin infusion for treating oedema in people with nephrotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Jul 12;7(7):CD009692. doi: 10.1002/14651858.CD009692
124. Pincus KJ, Hynicka LM. Prophylaxis of thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome. *Ann Pharmacother.* 2013 May;47(5):725-34. doi: 10.1345/aph.1R530.
125. Lin R, McDonald G, Jolly T, Batten A, Chacko B. A Systematic Review of Prophylactic Anticoagulation in Nephrotic Syndrome. *Kidney Int Rep.* 2019 Dec 12;5(4):435-447. doi: 10.1016/j.ekir.2019.12.001
126. De Pascali F, Brunini F, Rombolà G, Squizzato A. Efficacy and safety of prophylactic anticoagulation in patients with primary nephrotic syndrome: a systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2023 Sep 15]. *Intern Med J.* 2023;10.1111/imj.16227. doi:10.1111/imj.16227

127. Hârza M, Ismail G, Mitroi G, Gherghiceanu M, Preda A, Mircescu G, Sinescu I. Histological diagnosis and risk of renal vein thrombosis, and other thrombotic complications in primitive nephrotic syndrome. *Rom J Morphol Embryol*. 2013;54(3):555-60
128. Halacova N, Brndiarova M, Slenker B, Ruzinak Bobcakova A, Schniederova M, Markocsy A, Urbancikova I, Jesenak M. Complement Inhibitors and the Risk of (Breakthrough) Infections—Critical Analysis and Preventive Strategies. *Biologics*. 2026; 6(1):3. <https://doi.org/10.3390/biologics6010003>
129. Schweitzer L, Miko BA, Pereira MR. Infectious Disease Prophylaxis During and After Immunosuppressive Therapy. *Kidney Int Rep*. 2024 Apr 25;9(8):2337-2352. doi: 10.1016/j.ekir.2024.04.043. PMID: 39156157; PMCID: PMC11328545
130. Avino LJ, Naylor SM, Roecker AM. Pneumocystis jirovecii Pneumonia in the Non-HIV-Infected Population. *Ann Pharmacother* 2016;50(8):673-9. doi: 10.1177/1060028016650107
131. Мельниченко ГА, Белая ЖЕ, Рожинская ЛЯ и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Проблемы эндокринологии* 2017;63(6):392-426. doi: 10.14341/probl2017636392-426 95.
132. Buxeda A, Said SM, Nasr SH, Leung N, El Ters M, Cosio FG. Recurrent Proliferative Glomerulonephritis With Monoclonal Immunoglobulin Deposits in Kidney Allografts Treated With Anti-CD20 Antibodies. *Transplantation*. 2019 Jul;103(7):1477-1485. doi: 10.1097/TP.0000000000002577
133. O'Shaughnessy MM, Montez-Rath ME, Lafayette RA, Winkelmayer WC. Patient characteristics and outcomes by GN subtype in ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Jul 7;10(7):1170-8. doi: 10.2215/CJN.11261114
134. Cosio FG, Cattran DC. Recent advances in our understanding of recurrent primary glomerulonephritis after kidney transplantation. *Kidney Int*. 2017 Feb;91(2):304-314. doi: 10.1016/j.kint.2016.08.030
135. Gonzalez Suarez ML, Thongprayoon C, Hansrivijit P, Kovvuru K, Kanduri SR, Aeddula NR, Pivovarov AI, Chewcharat A, Bathini T, Mao MA, Basu A, Cheungpasitporn W. Treatment of C3 Glomerulopathy in Adult Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review. *Med Sci (Basel)*. 2020 Oct 21;8(4):44. doi: 10.3390/medsci80400441
136. Martin P, Awan AA, Berenguer MC, et al. Executive Summary of the KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2022 ;102(6):1228-1237. doi: 10.1016/j.kint.2022.07.012

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

- 1. Бобкова И.Н.** – д.м.н., проф., профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва. Член правления Национальной Ассоциации нефрологов.
- 2. Ватазин А.В.** – 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. Президент Национальной Ассоциации нефрологов. Заслуженный врач РФ. Заслуженный деятель науки РФ.
- 3. Добронравов В.А. (председатель рабочей группы)** – 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 университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург. Вице-президент Национальной Ассоциации нефрологов.
- 4. Захарова Е.В.** – к.м.н., доцент кафедры нефрологии и диализа Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, доцент кафедры нефрологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, заведующая отделением нефрологии Городской клинической больницы им. С.П. Боткина, Москва. Член правления Национальной Ассоциации нефрологов. Председатель Российского диализного общества.
- 5. Карунная А.В. (секретарь рабочей группы)** – врач-нефролог отделения хронического гемодиализа клиники научно-исследовательского института нефрологии, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург. Член Национальной Ассоциации нефрологов.
- 6. Козловская Н.Л.** – д.м.н., проф., кафедра внутренних болезней с курсом функциональной диагностики и кардиологии им. акад. В.С. Моисеева, Российский университет дружбы народов, руководитель центра помощи беременным с патологией почек, Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева, Москва. Член Национальной Ассоциации нефрологов.
- 7. Храброва М.С.** – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург. Член Национальной Ассоциации нефрологов.
- 8. Чеботарева Н.В.** – д.м.н., профессор, кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет). Член Национальной Ассоциации нефрологов

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

В качестве основы для разработки клинических рекомендаций по МПГН были использованы рекомендации «Мембранопролиферативный гломерулонефрит» 2013 г., международные рекомендации по проблеме. Процесс подготовки рекомендаций состоял из следующих этапов: выбор руководителя, членов рабочей группы (РГ) и секретариата; определение в ходе дискуссий наиболее важных для реальной клинической практики областей, которые должны покрывать рекомендации; определение частных вопросов для исследования и формулировки рекомендаций; разработки приемов поиска доказательной базы; формирование окончательного перечня рекомендаций и его структуры. Указания, представленные в настоящих рекомендациях, основаны на выполненном членами группы анализе исследований в нефрологии и смежных областях медицины, их систематических обзоров и мета-анализов, опубликованных до июня 2026г. Первая версия КР была представлена в МЗ РФ летом 2021 года. После получения рецензии ЦЭКМП в в 2023 году, РГ были внесены необходимые изменения в текст КР, а проект направлен на повторную рецензию. За истекший период 2023-26 гг в понимании сути заболевания, подходов к классификации, диагностике и лечению первичного МПГН/СЗГП произошли существенные изменения, а часть положений проекта КР устарела, что потребовало обновления последнего в представленной версии 2026 г. Члены РГ стремились, чтобы каждая рекомендация базировалась на максимально возможных уровнях достоверности и убедительности рекомендаций. Тем не менее, РГ сочла необходимым оставить ряд рекомендаций, формально имеющих низкий уровень доказательности или основанных на экспертной оценке, с учетом многолетнего опыта ведения пациентов соответствующего профиля и того, что эти рекомендации могут иметь существенное значение для практической работы.

Для оценки качества и силы рекомендации использовали уровни достоверности доказательств и убедительности рекомендаций (табл.1-3).

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врач-нефролог.

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 утвержденным 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

Подходы к лечению вторичных вариантов МПГН/СЗГП [9]:

- 1) лечение основного заболевания;
- 2) при активном варианте течения МПГН/СЗГП, включая БПНС, следует рассмотреть применение ИСТ при отсутствии противопоказаний, например, текущего инфекционного процесса;
- 3) при наличии криоглобулинемии и обусловленных ею осложнений (васкулит, синдром гипервязкости и проч.) следует направить лечение на элиминацию криоглобулинов с помощью плазмообмена и снижение их продукции В-клетками.

При выявлении заболевания, явившегося причиной МПГН/СЗГП (табл.1), все лечебные усилия необходимо направить на лечение этого процесса. Подходы к лечению наиболее частых состояний, ассоциированных с МПГН/СЗГП, подробно освещены в соответствующих КР (Таблица 3, Приложение А3) [31-41]. При отсутствии стандартов лечения заболевания, приведшего к МПГН/СЗГП, следует применить персонифицированный подход [9]. При вторичном МПГН/СЗГП применение ИСТ оправдано в случае угрозы утраты почек и при тщательной оценке риска осложнений [9]. При некоторых заболеваниях, например, онкогематологических процессах, лечение основного заболевания может быть отсрочено в связи с оформлением пациентом доступа к необходимым препаратам и их получением. При этом в почечной ткани могут развиваться необратимые изменения. В каждом подобном случае целесообразно индивидуально рассмотреть применение ИСТ, не дожидаясь начала лечения основного заболевания, с учетом развития потенциальных осложнений лечения [9]. При криоглобулинемическом варианте МПГН, который протекает с выраженными признаками криоглобулинемического васкулита (поражение кожи, легких, гломерулонефрит с полулуниями), препаратом выбора является #ритуксимаб**, приводящий к истощению пула В-лимфоцитов, продуцирующих криоглобулины [136]. Эффективной альтернативой также является плазмаобмен в сочетании с ГК и/или ЦФ** в течение 2 – 4 мес [136].

Таблица 1. Клинические рекомендации, одобренные МЗ РФ, и проекты клинических рекомендаций по нозологиям, которые могут являться причиной (этиологией) вторичного МПГН/СЗГП.

Заболевание	КР (проект)	Ссылка
Волчаночный нефрит 3 /4 ± 5 класс	Проект КР «Диагностика и лечение волчаночного нефрита»	https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2024/06/KP_ВФ_от_12.05.24.pdf
Ревматоидный	КР «Ревматоидный артрит»	https://cr.minzdrav.gov.ru/previe

артрит		w-cr/250_3
Криоглобулинемия при HCV, HBV	Проект КР «Диагностика и лечение гломерулонефрита при HCV и HBV инфекции, включая нефрит при криоглобулинемическом васкулите»	https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2021/09/cryo.pdf
МГРЗ	КР «Другие плазмоклеточные новообразования»	https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/883_1
Миелома	КР «Множественная миелома»	https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/144_2
Макроглобулинемия Вальденстрема	КР «Макроглобулинемия Вальденстрема»	https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/827_1
В-Лимфома	КР «Агрессивные нефолликулярные лимфомы - диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности с перестройкой генов с-МΥС и BCL2/BCL6, первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, медиастинальная лимфома серой зоны, лимфома Беркитта, плазмобластная лимфома»	https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/129_3
Гепатит С	КР «Хронический вирусный гепатит С»	https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/516_3
	КР «Острый гепатит С (ОГС) у взрослых»	https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/771_1
Гепатит В	КР «Острый гепатит В (ГВ) у взрослых»	https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/672_2
ВИЧ	КР «ВИЧ-инфекция у взрослых»	https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/79_2
Сепсис	КР «Сепсис»	https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/953_1
Инфекционный эндокардит	КР «Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных устройств»	https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/54_3

Примечания: ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; ГВ – гепатит В; КР – клинические рекомендации; ОГС – острый гепатит С; HCV – инфекция, вызванная вирусом гепатита С; HBV – инфекция, вызванная вирусом гепатита В.

Таблица 2. Ориентировочная частота определения СКФ и суточной протеинурии для оценки эффективности терапии.

Клиническая ситуация	Частота оценки клинических показателей (СКФ, белок в суточной моче, общий анализ мочи, альбумин в сыворотке и т.д.)
Первый год лечения любого вида после	1 раз в месяц

установления диагноза МПГН/СЗГП или после смены терапии в связи с активностью заболевания	
Второй и последующие годы терапии при отсутствии изменений в ней	1 раз в 2 месяца

Примечания: СКФ – скорость клубочковой фильтрации

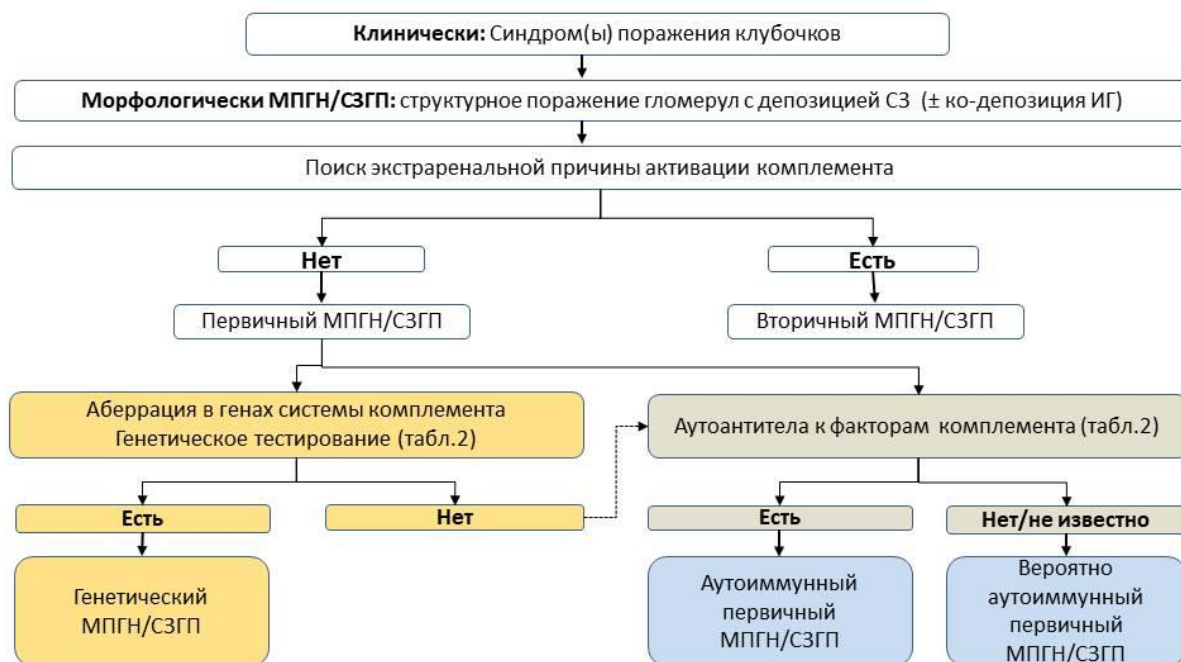
Таблица 3. Дозы лекарственных препаратов, применяемых для лечения МПГН/СЗГП офф-лейбл.

ЛС, способ введения	Дозы	Длительность	Источник
Индукция			
#ММФ**, перорально	750-1500 мг 2 раза в сутки	до 12 мес или до проявления противопоказаний к применению	[9, 99, 100-104]
#ритуксимаб**, внутривенно медленно	375 мг/м ² /нед 1-4 недели или 1 грамм в неделю 0 и через 2 недели	2-4 недели или до проявления противопоказаний к введению	[9, 106-109]
пэгцетакоплан, подкожная инфузия	1080 мг 2 раза в неделю (при весе более 50 кг, уменьшение дозы до 810 мг при весе 40-50 кг)	26-52 недели, при необходимости продолжение терапии до сохранения эффекта или проявления противопоказаний к введению	[47]
Иптакопан, перорально	200 мг 2 раза в сутки	26-52 недели, при необходимости продолжение терапии до сохранения эффекта или проявления противопоказаний к применению	[46]
Поддерживающая			
#ММФ**, перорально	750-1500 мг 2 раза в сутки	До 12-24 мес или до проявления противопоказаний к применению	[9, 101]
#ритуксимаб** - внутривенно медленно	375 мг/м ² /нед 1 раз в 2-4 недели	До сохранения эффекта или проявления противопоказаний к введению	[9, 106-109]

Примечания: ЛС – лекарственное средство; ММФ – микофенолата мофетил.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Алгоритм 1. Алгоритм диагностики МПГН/СЗГП.



Примечания: С3 – С3 фракция комплемента; СЗГП – С3-гломерулопатия; ИГ – иммуноглобулины; МПГН – мембранопролиферативный гломерулонефрит.

Алгоритм 2. Подходы к индукционной терапии первичного МПГН/СЗГП в зависимости от этиологии и клинической и морфологической активности заболевания.



Примечания: МПГН – мембранопролиферативный гломерулонефрит, СЗГП – СЗ-гломерулопатия; КБТ – комплемент-блокирующая терапия; ИСТ – иммуносупрессивная терапия.

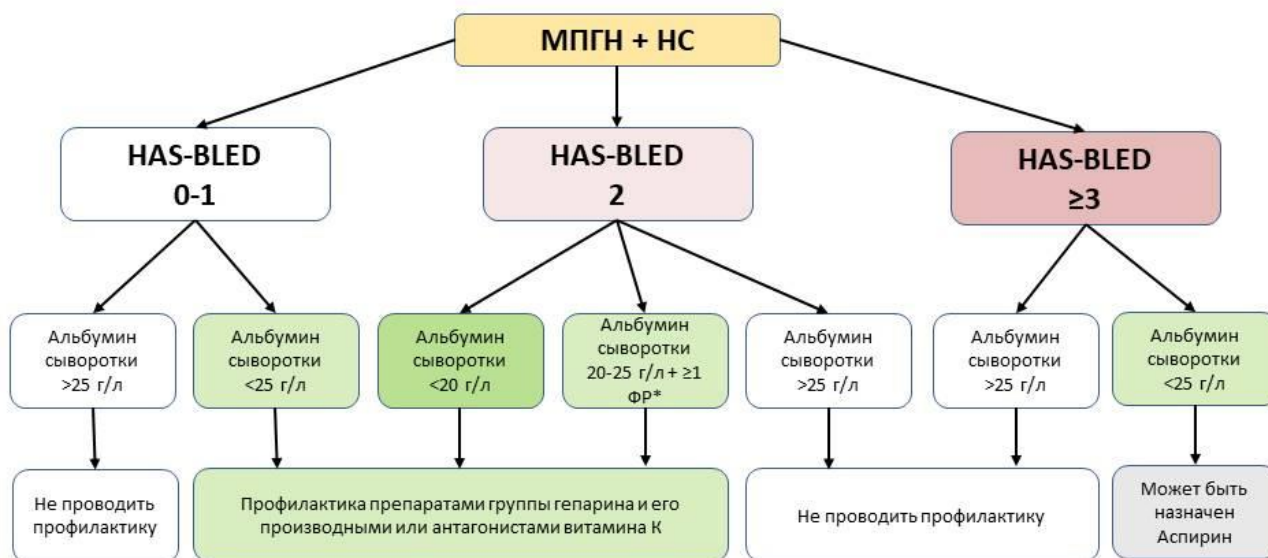
*, при недоступности КБТ и необходимости начала лечения; при генетическом варианте заболевания вопрос об проведении ИСТ должен решаться индивидуально

**, при доступности КБТ

***, ответ на терапию (>20% снижение протеинурии), уменьшение/исчезновение гематурии, повышение/нормализация СЗ в сыворотке крови, стабилизация/улучшение рСКФ или развитие ремиссии [85, 88, 89]

****, инициация КТБ (если не было); инициация/изменение ИСТ

Алгоритм 3. Алгоритм применения антикоагулянтной/ дезагрегантной терапии для профилактики тромботических осложнений у пациентов с нефротическим синдромом и МПГН или СЗГП.



Примечания: НС – нефротический синдром; ФР – факторы риска. * суточная протеинурия >10 г/л, индекс массы тела >35 кг/м², наследственная тромбофилия, хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса, недавнее хирургическое лечение, иммобилизация.

Приложение В. Информация для пациента

МПГН/СЗГП – это вариант гистологического течения хронического заболевания почек, которое приводит к утрате их функции в случае отсутствия своевременной диагностики и

лечения. МПГН/СЗГП является лишь морфологическим диагнозом, но не говорит об этиологии патологического процесса, приведшего к нему. Как правило, этот патологический процесс вторичен по отношению к какой-либо иной болезни. Например, поражение почек в виде МПГН/СЗГП может быть при хронической инфекции, в частности, при гепатитах С и В, при системной красной волчанке, при гематологических заболеваниях.

Подозревать наличие МПГН/СЗГП позволяет наличие таких симптомов, как снижение количества мочи, появление отеков, возникновение артериальной гипертензии, появление белка и/или эритроцитов в моче. Дальнейшая диагностика МПГН/СЗГП должна проводиться врачом-нефрологом. Диагностика включает 2 основных момента, которые должны проводиться одновременно: 1) выполнение биопсии почки для установления именно этого типа поражения почек и определения прогноза; 2) обследование для установления причины поражения почек и выбора тактики лечения. Морфологическое исследование при МПГН/СЗГП обязательно должно включать иммунофлюоресцентное исследование, поскольку оно позволяет во многом определить происхождение заболевания. В некоторых случаях необходимо проведение электронной микроскопии для более точной оценки степени повреждений клубочков и оценке прогноза. Обследование в отношении вторичных причин МПГН/СЗГП может включать разный спектр исследований в зависимости от клинической ситуации и должно проводиться опытным врачом-нефрологом. В случае если причина МПГН/СЗГП не выявлена, может быть установлен диагноз первичного МПГН/СЗГП, причина которого кроется в генетическом дефекте факторов иммунитета или нарушения их регуляции в связи с образованием к ним аутоантител (приобретенный вариант). От установления этиологии зависит лечение. Так, лечение при МПГН/СЗГП, обусловленным инфекционным процессом, будет кардинально отличаться от такового при системной красной волчанке или гематологической патологии.

Прогноз МПГН/СЗГП зависит от своевременно установленной этиологии процесса, но в целом не является благоприятным в отношении сохранности функции почек. Пациенты с МПГН любой этиологии должны наблюдаться у врача-нефролога для своевременного выявления активности заболевания и профилактики обострений.

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

Приложение Г1. Шкала оценки риска кровотечения HAS-BLED

Название на русском языке: шкала для оценки риска кровотечений HAS-BLED (акроним от Hypertension, Abnormal renal-liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (65 years), Drugs or alcohol concomitantly).

Оригинальное название (если есть): bleeding risk score termed HAS-BLED

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):
<https://www.mdcalc.com/has-bleed-score-major-bleeding-risk>

Тип (подчеркнуть):

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

Назначение: оценка риска кровотечения у пациента при назначении антикоагулянтной/дезагрегантной терапии

Содержание (шаблон):

Показатель	Комментарий	Балл
Гипертония	Неконтролируемая, систолическое АД >160 мм рт. ст.	1 б
Нарушение функции печени	цирроз, нарушения в печеночных пробах: билирубина > 2 норм + АЛТ/АСТ/ЩФ > 3 норм	1 б
Нарушение функции почек	диализ, трансплантация почки, креатинин более 200 мкмоль/л	1 б
Инсульт в анамнезе	Особенно лакунарный	1 б
Кровотечения	Большие кровотечения в анамнезе (интракраниальное, либо требующее госпитализации, либо со снижением Hb > 2 г/л, либо требующее гемотрансфузии), анемия или предрасположенность к кровотечениям	1 б
Лабильное МНО	<60 % времени в терапевтическом диапазоне, высокое МНО	1 б
Возраст > 65	более 65 лет	1 б
Прием лекарств	прием лекарств, усиливающих риск кровотечения: антиагреганты, НПВП	1 б
Злоупотребление алкоголем	>8 рюмок в неделю	1 б

Ключ (интерпретация): см. баллы Пояснение: Результат в 3 балла и более ассоциирован с высоким риском развития кровотечения (3,74 кровотечения на 100 пациенто-лет). Результат в 2 балла и менее — нет значимого повышения риска кровотечений (1,88 кровотечения на 100 пациенто-лет)

Приложение Г2.

Он-лайн калькулятор HAS-BLED: <https://medsoftpro.ru/kalkulatory/has-bled-scale>