

Клинические рекомендации

# **Диагностика и лечение гломерулонефрита, обусловленного антителами к базальной мембране клубочка**

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: N00.7, N01.7, N02.7, N03.7, N05.7, N08.5, M31.0

Возрастная группа: взрослые

Год утверждения: **2021**

Разработчик клинической рекомендации:

- Ассоциация нефрологов России

## Оглавление

Оглавление .....	2
Список сокращений .....	4
Термины и определения .....	5
1. Краткая информация по заболеванию .....	7
1.1 Определение .....	7
1.2 Этиология и патогенез .....	7
1.3 Эпидемиология .....	9
1.4 Особенности кодирования заболевания по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем .....	9
1.5 Классификация .....	9
1.6 Клиническая картина .....	10
2. Диагностика заболевания, медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики .....	12
<b>Введение</b> .....	12
<b>2.1 Жалобы и анамнез</b> .....	12
<b>2.2 Физическое обследование</b> .....	12
<b>2.3 Лабораторная диагностика</b> .....	12
2.4 Инструментальные диагностические исследования .....	14
2.5 Иные диагностические исследования .....	15
3. Лечение .....	16
Введение .....	16
3.1 Иммуносупрессивная терапия .....	17
3.2 Сопутствующая терапия .....	23
3.3 Лечение особых групп пациентов .....	24
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации .....	25
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики .....	26

6. Организация медицинской помощи.....	26
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния).....	26
Критерии оценки качества медицинской помощи .....	28
Список литературы.....	29
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	34
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций .....	36
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата .....	38
Приложение Б. Алгоритмы действий врача .....	39
Приложение В. Информация для пациента .....	40

## Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия  
АД – артериальное давление  
АЗА – азатиоприн  
АНЦА – антитела к цитоплазме нейтрофилов  
ААВ – АНЦА-ассоциированный васкулит  
АТ – антитела  
БМК – базальная мембрана клубочка  
БПГН – быстро прогрессирующий гломерулонефрит  
ГД – гемодиализ  
ГКС – глюкокортикостероиды  
ГН – гломерулонефрит  
ДАК – диффузное альвеолярное кровотечение  
ЗПТ – заместительная почечная терапия  
ИСТ – иммуносупрессивная терапия  
ИФА – иммуноферментный анализ  
КТ – компьютерная томография  
ЛС – лекарственные средства  
ММФ – микофенолата мофетил  
ПО – плазмообмен  
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации  
РТМ – ритуксимаб  
СОЭ – скорость оседания эритроцитов  
СРБ – С-реактивный белок  
ТМА – тромботическая микроангиопатия  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ХБП – хроническая болезнь почек  
ХПН – хроническая почечная недостаточность  
ЦФ – циклофосфамид  
ЭКГН – экстракапиллярный гломерулонефрит

## Термины и определения

Болезнь, обусловленная антителами к базальной мембране клубочка (анти-БМК болезнь) – системный васкулит, характеризующийся поражением капилляров клубочка и/или альвеол с развитием быстро прогрессирующего гломерулонефрита и/или диффузного альвеолярного кровотечения, обусловленный выработкой антител к базальной мембране клубочка в циркуляции.

Быстро прогрессирующий гломерулонефрит (БПГН, синоним быстро прогрессирующий нефритический синдром) – ГН, характеризующийся быстрым снижением азотвыделительной функции почек (двукратным нарастанием уровня креатинина сыворотки крови за  $\leq 3$  мес.)

Гломерулонефрит, ассоциированный с антителами к базальной мембране клубочка (анти-БМК-ГН) – фокальный некротизирующий гломерулонефрит с полулуниями и линейным отложением иммунных депозитов вдоль базальных мембран клубочка, обусловленный выработкой анти-БМК АТ, который может сочетаться с поражением капилляров альвеол или развиваться изолированно.

Глюкокортикостероиды (ГКС) – синтетические аналоги стероидных гормонов коры надпочечников, используемые для проведения иммуносупрессивной терапии.

Диффузный серповидный гломерулонефрит – синоним экстракапиллярного гломерулонефрита (гломерулонефрита с полулуниями); термин возник вследствие неточного перевода Международной классификации болезней 10-го пересмотра.

Иммуносупрессивная терапия (ИСТ) – комплексное лечение, направленное на подавление нежелательных иммунных реакций организма.

Индукция ремиссии – первая стадия иммуносупрессивной терапии, целью которой является быстрое подавление активности иммунного воспаления и клинических проявлений заболевания.

Обострение (рецидив) заболевания – нарастание активности клинических проявлений заболевания, требующее инициации или усиления иммуносупрессивной терапии.

Поддержание ремиссии – вторая фаза иммуносупрессивной терапии, направленная на предотвращение обострений заболевания.

Ремиссия – отсутствие клинических и серологических признаков активности заболевания.

Ритуксимаб (РТМ) – генно-инженерный биологический препарат, химерное моноклональное антитело, направленное против CD20 рецепторов В-лимфоцитов.

Тромботическая микроангиопатия (ТМА) – клинико-морфологический синдром, характеризующийся поражением сосудов микроциркуляторного русла, в основе которого лежит повреждение эндотелия с последующим тромбообразованием.

Циклофосфамид (ЦФ) – синтетический цитостатический препарат алкилирующего действия, подавляющий пролиферацию лимфоцитов.

## **1. Краткая информация по заболеванию**

### **1.1 Определение**

Болезнь, обусловленная антителами к базальной мембране клубочка (анти-БМК болезнь) – системный васкулит, характеризующийся поражением капилляров клубочка и/или альвеол с развитием быстро прогрессирующего гломерулонефрита и/или диффузного альвеолярного кровотечения, обусловленный выработкой антител к базальной мембране клубочка в циркуляции.[1]

Гломерулонефрит, ассоциированный с антителами к базальной мембране клубочка (анти-БМК-ГН) – фокальный некротизирующий гломерулонефрит с полулуниями и линейными депозитами иммуноглобулина G и C3 компонента комплемента вдоль базальных мембран, обусловленный выработкой анти-БМК АТ, который может сочетаться с поражением капилляров альвеол или развиваться изолированно.

В отечественной и зарубежной литературе имеются различия в терминологии, применяемой к обозначению состояний, характеризующихся развитием почечно-легочного синдрома. По сложившейся традиции в зарубежной литературе термином «болезнь Гудпасчера» обозначают поражение почек и легочное кровотечение, ассоциированное с обнаружением анти-БМК АТ, тогда как под «синдромом Гудпасчера» понимают почечно-легочный синдром любой этиологии. В то же время в отечественной литературе для обозначения поражения почек и легких, ассоциированных с анти-БМК-АТ, все еще применяется термин «синдром Гудпасчера». Во избежание терминологических ошибок было принято решение отказаться от использования эпонимов в представленных клинических рекомендациях.

### **1.2 Этиология и патогенез**

Этиология анти-БМК болезни неизвестна. По всей видимости, заболевание развивается у лиц с генетической предрасположенностью, поскольку 80% пациентов являются носителями гаплотипа HLA-DR2 главного комплекса гистосовместимости.[2] При этом аллель HLA-DRB1\*1501 ассоциирован с повышенным риском развития анти-БМК болезни, в то время как аллель DRB1\*01 является протективным. Кроме того, в небольших исследованиях были выявлены ассоциации между развитием анти-БМК и носительством определенных полиморфизмов генов, кодирующих Fcγ-рецепторы и коллаген IV типа (COL4A3).[3–5]

Помимо генетической предрасположенности роль в развитии заболевания играют триггерные факторы. Выявленные в некоторых сериях наблюдений хронологические закономерности и «вспышки» заболевания позволяют предположить вклад факторов внешней среды, в частности инфекции, вызванной вирусом гриппа А.[6–10] Описана ассоциация между курением и развитием альвеолярного кровотечения у пациентов с анти-БМК болезнью.[11] Кроме того, пусковым фактором может служить ингаляция органических растворителей, бензина.[12] По всей видимости эти факторы приводят к повышению проницаемости капилляров и локальному повреждению базальной мембраны альвеол и, как следствие, обнажению скрытых антигенов, что индуцирует выработку аутоантител. Аналогичную роль в «обнажении» скрытых антигенов БМК могут играть ударно-волновая литотрипсия, а также другие формы гломерулонефрита (АНЦА-ассоциированный, IgA-нефропатия, мембранозная нефропатия), ассоциация которых с развитием анти-БМК болезни описана в литературе.[13–16]

Другим триггером развития анти-БМК болезни является терапия алемтузумабом, моноклональным антителом, направленным против CD52 Т-лимфоцитов, который применяют в лечении рассеянного склероза.[17] По всей видимости, развитие патологических аутоиммунных реакций при применении препарата обусловлено дисфункцией регуляторных Т-лимфоцитов и неадекватным восполнением популяции клеток после глубокой деплеции.

Анти-БМК болезнь является классическим примером аутоиммунного заболевания. Основным антигеном, против которого направлены анти-БМК АТ (преимущественно классов IgG1 и IgG3), является терминальный фрагмент  $\alpha 3$ -цепи молекулы коллагена IV типа ( $\alpha 3(\text{IV})\text{NC1}$ ).[18,19] При этом у части пациентов были обнаружены антитела, аффинные к  $\alpha 4$  и  $\alpha 5$  цепям коллагена IV типа.[20] Связывание АТ с антигеном индуцирует развитие локальной воспалительной реакции, активацию Fc-рецепторов и системы комплемента, что приводит к формированию массивной клеточной пролиферации и повреждению капилляров и окружающих тканей. Однако у части пациентов появление анти-БМК АТ может на несколько месяцев опережать дебют заболевания, что свидетельствует о вкладе в патогенез заболевания дополнительных механизмов, одним из которых является активация клеточного иммунитета.[21] CD4-позитивные Т-лимфоциты активно пролиферируют под воздействием анти-БМК АТ, а число аутореактивных Т-лимфоцитов в циркуляции коррелирует с активностью болезни.[22,23] Результаты экспериментов на животных моделях позволяют предположить, что опосредованное Т-лимфоцитами повреждение структур клубочка может способствовать иммунизации

против антигенов БМК.[24,25] Таким образом, патогенез анти-БМК обусловлен дисфункцией механизмов врожденного и адаптивного иммунитета, развивающейся в ответ на пусковые факторы у пациентов с генетической предрасположенностью.

### **1.3 Эпидемиология**

Анти-БМК болезнь является одной из наиболее редких форм системных васкулитов, заболеваемость которой в странах Европы по традиционным представлениям не превышает 1-2 случая на 1 миллион населения в год. Многоцентровое общепопуляционные исследование, проведенное в Ирландии, показало, что заболеваемость составляет 1,64 случая на 1 миллион населения в год.[26] При этом анти-БМК ГН занимает значимое место в структуре причин БПГН – от 6,6 до 15% всех случаев.[27,28]

Анти-БМК болезнь характеризуется бимодальным распределением по возрасту. Первый пик заболеваемости приходится на возраст 20-30 лет, при этом среди заболевших несколько преобладают мужчины, а заболевание характеризуется развитием почечно-легочного синдрома. Второй пик заболеваемости наблюдают в возрасте 60-70 лет, когда среди заболевших несколько преобладают женщины, а в клинической картине преобладает поражение почек.[6]

### **1.4 Особенности кодирования заболевания по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем**

N 00.7 – Острый нефритический синдром. Диффузный серповидный гломерулонефрит

N 01.7 – Диффузный серповидный гломерулонефрит (экстракапиллярный гломерулонефрит)

N 02.7 – Рецидивирующая и устойчивая гематурия. Диффузный серповидный гломерулонефрит

N 03.7 – Хронический нефритический синдром. Диффузный серповидный гломерулонефрит

N 05.7 – Нефритический синдром неуточненный. Диффузный серповидный гломерулонефрит

N 08.5 – Гломерулярные поражения при системных болезнях соединительной ткани

M31.0 – Гиперчувствительный ангиит (синдром Гудпасчера)

### **1.5 Классификация**

В соответствии с определением, принятым на согласительной конференции в Чепел-Хилле в 2012 г, анти-БМК болезнь относят к группе васкулитов мелких сосудов.[1] Хотя особенности клинической картины и серологического профиля позволяют выделить несколько вариантов течения анти-БМК болезни (см. Раздел 1.6), их общепринятая классификация не разработана.

### **1.6 Клиническая картина**

Анти-БМК ГН с развитием быстро прогрессирующей почечной недостаточности является наиболее частым проявлением анти-БМК болезни, которое развивается у 80-90% пациентов. Отличительной чертой БПГН при анти-БМК болезни является крайне агрессивное течение со стремительной утратой функции почек за дни и недели, в связи с чем к моменту установления диагноза до 50% пациентов нуждаются в проведении заместительной почечной терапии. Мочевой синдром обычно представлен гематурией (иногда макрогематурией), цилиндрурией (эритроцитарные цилиндры), протеинурией, редко достигающей нефротического уровня ввиду выраженного снижения СКФ.[29,30] Таким образом, наиболее характерными клиническими проявлениями анти-БМК ГН являются:

- Быстро прогрессирующий гломерулонефрит
- Острый нефритический синдром

В литературе описаны атипичные варианты течения морфологически верифицированного анти-БМК ГН с медленно прогрессирующей почечной дисфункцией, что, по всей видимости, может обусловлено выработкой АТ с атипичными свойствами (в частности иммуноглобулинов класса G4), направленных против неклассических антигенов.[31]

Поражение почек при анти-БМК-ГН морфологически представлено картиной фокального сегментарного некротизирующего гломерулонефрита с полулуниями. В клубочках уже на ранней стадии болезни выявляют сегментарный некроз сосудистых петель, массивную инфильтрацию лейкоцитами, разрывы БМК. Вслед за этим происходит интенсивное образование полулуний, состоящих из эпителиальных клеток капсулы и макрофагов.

У 40-60% пациентов поражение почек сочетается с вовлечением в патологический процесс легких, которое проявляется диффузным альвеолярным кровотечением (ДАК) с быстрым формированием дыхательной недостаточности.[29] Наиболее характерными проявлениями ДАК являются одышка, кашель, кровохарканье и быстрое снижение уровня гемоглобина на 20-30 г/л и более. Выраженность кровохарканья при анти-БМК болезни не

коррелирует с интенсивностью легочного кровотечения, которое может развиваться внезапно и привести к смерти больного в течение нескольких часов. Однако у части пациентов клинические проявления ДАК могут быть стертыми, а о его развитии свидетельствуют лишь данные лабораторных и инструментальных исследований: микроцитарная анемия, рентгенологическая картина или результаты бронхоальвеолярного лаважа.[32]

При аускультации легких выслушивают крепитацию в базальных отделах, иногда бронхиальное дыхание. При рентгенологическом исследовании выявляют очаговые или диффузные инфильтраты в базальных и центральных отделах обоих лёгких, расположенные, как правило, симметрично. Часто поражение лёгких осложняется развитием отёка легких или вторичной инфекции. После купирования острого эпизода интерстициальный фиброз лёгких обычно не развивается. Изолированное поражение легких при анти-БМК болезни описано в отечественной и зарубежной литературе, но его наблюдают лишь у незначительного числа пациентов (<10%).[33–35]

В отличие от других системных васкулитов с поражением мелких сосудов, для анти-БМК болезни не характерны внепочечные и внелегочные клинические проявления, а их развитие требует проведения дифференциального диагноза с другими системными заболеваниями соединительной ткани, в т.ч. перекреста анти-БМК болезни с АНЦА-ассоциированным васкулитом. Однако развитию заболевания нередко предшествуют неспецифические симптомы:

- общая слабость
- недомогание
- лихорадка
- артралгии
- потеря массы тела.

При осмотре пациентов с подозрением на анти-БМК болезнь обратить внимание на жалобы, которые могут указывать на одновременное вовлечение в патологический процесс почек и легких[30,36,37], такие как:

- периферические отеки,
- уменьшение объема отделяемой мочи,
- изменение цвета мочи,
- одышка,
- кашель и кровохарканье.

При осмотре пациентов с подозрением на анти-БМК болезнь целесообразно выполнять следующие манипуляции для выявления неспецифических проявлений и поражения органов-мишеней:

- измерение массы тела и роста;
- измерение артериального давления;
- термометрия;
- осмотр кожных покровов (цианоз)
- оценка периферических отеков;
- осмотр и пальпация периферических суставов (болезненность при пальпации, припухлость суставов);
- аускультация легких (крепитация).

## **2. Диагностика заболевания, медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики**

### **Введение**

До настоящего времени диагностические и классификационные критерии анти-БМК болезни не разработаны. Диагностика заболевания основывается на выявлении типичных клинических проявлений (см. Раздел 1.6), анти-БМК антител в циркуляции и характерных морфологических изменений в ткани почки.

### **2.1 Жалобы и анамнез**

Особого внимания заслуживают жалобы пациентов, указывающие на вовлечение почек и легких (см. раздел 1.6).

### **2.2 Физическое обследование**

Основной целью осмотра пациентов является выявление симптомов, указывающих на одновременное вовлечение почек и легких (см. раздел 1.6).

### **2.3 Лабораторная диагностика**

- Всем пациентам с подозрением на анти-БМК болезнь мы **рекомендуем** проведение лабораторной диагностики в базовом объеме, предусмотренном рекомендациями по ХБП, для выявления поражения почек и оценки выраженности дисфункции почек, а также выявления системной воспалительной реакции[38]:
  - Общий (клинический) анализ крови;

- Общий (клинический) анализ мочи;
- Исследование уровня креатинина, мочевины, калия в крови;
- Расчетное значение СКФ по формуле СКD-EPI;
- Исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови.

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

**Комментарий:** Целью лабораторного обследования является выявление признаков поражения почек (изменения мочевого осадка, протеинурия), оценка состояния функции почек (креатинин, СКФ, калий), а также проявлений системной воспалительной реакции (повышение СОЭ, СРБ).[30,36,37] Выраженная железодефицитная анемия может свидетельствовать о развитии альвеолярного кровотечения, в то время как умеренное снижение гемоглобина иногда наблюдают вместе с другими неспецифическими симптомами до развития развернутой клинической картины.

- Всем пациентам с подозрением на анти-БМК болезнь мы **рекомендуем** незамедлительно проводить количественное определение антител к базальной мембране клубочка (анти-БМК АТ) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА).[39]

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

**Комментарий:** Определение анти-БМК АТ является одним из ключевых моментов диагностики заболевания, а результаты их типирования у пациентов с развернутой клинической картиной (БПГН и/или ДАК) должны быть по возможности доступны в течение 24 ч с момента забора образцов крови. Серологическое исследование имеет критическое значение, поскольку его положительный результат у пациентов с классическими проявлениями заболевания может рассматриваться как основание для экстренной инициации иммуносупрессивной терапии еще до получения результатов нефробиопсии, а также в ситуациях, когда нефробиопсия не может быть срочно выполнена ввиду тяжести состояния пациента.

Современные коммерческие наборы ИФА для определения анти-БМК АТ класса IgG обладают высокой чувствительностью (94,7-100%) и специфичностью (90,9-100%).[39] Однако следует помнить, что стандартные методы не позволяют выявить анти-БМК АТ у 5-10% пациентов, ввиду[40]:

- недостаточной чувствительности применяемой методологии,
- необычного класса анти-БМК АТ (например, IgA или IgG4),

- выработки анти-БМК АТ к атипичным антигенам или эпитопам,
- быстрым исчезновением высоко аффинных АТ из циркуляции вследствие связывания с антигенами в тканях,
- преобладанием у пациента клеточного иммунного ответа или активации комплемента над гуморальным в патогенезе заболевания.

Однако отрицательный результат определения анти-БМК АТ не является достаточным основанием для исключения диагноза анти-БМК ГН до получения результатов морфологического исследования нефробиоптата.

В литературе описаны ситуации, когда при отрицательном результате ИФА анти-БМК АТ удавалось выявить методом вестерн-блоттинга.[41] Однако скудный опыт использования вестерн-блоттинга для определения анти-БМК АТ и его ограниченная доступность в клинической практике не позволяют рекомендовать его рутинное применение.

- Мы **рекомендуем** всем пациентам с анти-БМК ГН проводить определение маркеров АНЦА-ассоциированных васкулитов: антител к протеиназе-3 (PR3, с-ANCA), и миелопероксидазе (МПО, р-ANCA) для выявления перекрестного синдрома.[42,43]

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

Определение АНЦА к протеиназе-3 и миелопероксидазе показано даже пациентам с уже установленным диагнозом анти-БМК ГН, поскольку двойная серопозитивность (АНЦА и анти-БМК АТ) может быть ассоциирована с развитием перекрестного синдрома, который характеризуется большей частотой системных проявлений и рецидивов.[42,43]

#### **2.4 Инструментальные диагностические исследования**

- Всем пациентам с анти-БМК ГН мы рекомендуем выполнение компьютерной томографии (КТ) органов грудной полости для исключения поражения легких в рамках анти-БМК болезни.[44]

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

**Комментарии:** Поражение легких является прогностически наиболее неблагоприятным проявлением анти-БМК болезни и развивается в среднем у 40-60%

пациентов с анти-БМК ГН.[36,44,45] Рентгенография грудной клетки обладает меньшей информативностью, чем КТ.[46]

КТ следует выполнять в том числе у пациентов без значимого кровохарканья, поскольку его выраженность не отражает тяжесть поражения легких.

## **2.5 Иные диагностические исследования**

- Всем пациентам с подозрением на анти-БМК ГН мы **рекомендуем** безотлагательно выполнять биопсию почки с обязательным проведением патолого-анатомического исследования биопсийного материала, в том числе с применением иммуногистохимических методов, с целью верификации диагноза и оценки прогноза. [27,32,47]

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

**Комментарии:** Морфологическая картина анти-БМК ГН соответствует экстракапиллярному (с полулуниями) нефриту I типа (с линейным отложением иммунных депозитов). В крупных сериях наблюдениях было показано, что в 80% случаев доля клубочков с полулуниями превышает 50% и, в среднем, составляет 75%.[27] При этом выраженность морфологических изменений коррелирует со степенью нарушения функции почек и прогнозом заболевания.[32,47]

Важной отличительной особенностью анти-БМК ГН является то, что все полулуния в биоптате обычно находятся на одной стадии эволюции, в отличие от других вариантов ЭКГН (например, АНЦА-ассоциированного), при которых клеточные полулуния в биоптатах сочетаются с фиброзно-клеточными и фиброзными. По мере прогрессирования болезни могут поражаться все клубочки с тотальным некрозом капиллярных петель, что быстро приводит к распространённому нефросклерозу и терминальной почечной недостаточности. Интерстициальные изменения могут сочетаться с гломерулярными и обычно представлены воспалительной инфильтрацией интерстиция. В острый период обычно не выявляют признаков канальцевой атрофии и интерстициального фиброза. При иммунофлюоресцентной микроскопии выявляется линейный тип свечения поликлонального IgG на БМК (в редких случаях IgA или IgM) в сочетании с линейным свечением C3 компонента комплемента у 60 – 70% больных.

Электронная микроскопия не имеет большого значения для диагностики анти-БМК ГН, поскольку для заболевания нехарактерно отложение электронно-плотных депозитов в ткани почки. Однако этот метод может быть востребован при проведении

дифференциального диагноза с другими гломерулопатиями, характеризующимися линейным отложением иммунных депозитов при иммуногистохимическом исследовании, например фибриллярном ГН.

- Мы **рекомендуем** пациентам с подозрением на анти-БМК ГН проводить дообследование в рамках дифференциальной диагностики с другими заболеваниями, которые могут сопровождаться развитием быстро прогрессирующего и острого нефритического синдрома, во избежание диагностических ошибок и назначения адекватного лечения. [48]

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

**Комментарии:** Анти-БМК ГН не является наиболее частой причиной БПГН у взрослых.[27] Сходное течение почечного процесса можно наблюдать при других системных заболеваниях соединительной ткани, в том числе в сочетании с поражением легких – в первую очередь, при АНЦА-ассоциированных васкулитах. В связи с этим в спектр дифференциально-диагностического поиска следует включить следующие нозологии: АНЦА-ассоциированные васкулиты, криоглобулинемический васкулит, волчаночный нефрит, узелковый полиартериит, первичные и вторичные формы тромботической микроангиопатии (тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, атипичный гемолитико-уремический синдром, STEC-гемолитико-уремический синдром, АФС-нефропатия), поражение почек, ассоциированное с гемобластомами, паранеопластическим синдромом, системными инфекциями (инфекционный эндокардит).[48]

### **3. Лечение**

#### **Введение**

До настоящего времени не было проведено полноценных рандомизированных исследований по изучению эффективности и безопасности каких-либо методов лечения анти-БМК болезни, за исключением плазмообмена. В связи с этим современные принципы лечения основаны на историческом опыте крупных серий наблюдений, а также на экстраполяции данных, полученных при изучении других форм гломерулонефрита и системных васкулитов.

Этиотропная терапия анти-БМК болезни не разработана. В основе патогенетической терапии лежит использование различных методов медикаментозной и

немедикаментозной иммуносупрессии для подавления воспалительной активности, подавления выработки анти-БМК АТ и удаления их из циркуляции.

В отсутствие лечения анти-БМК болезнь характеризуется крайне низкими показателями общей и почечной выживаемости. Поскольку темп прогрессирования анти-БМК ГН может быть очень быстрым, а прогноз определяется тяжестью заболевания на момент установки диагноза, оптимальным является немедленное начало патогенетической терапии. При этом интенсивная иммуносупрессивная терапия в сочетании с плазмаферезом, применяемые в практике с 1976 г, улучшают общую и почечную выживаемость.[49] Выраженность морфологических изменений в нефробиоптате, а также степень снижения азотвыделительной функции почек являются значимыми предикторами ответа на лечение. В целом, проведение ИСТ при анти-БМК болезни показано в следующих ситуациях:

- ДАК, независимо от состояния функции почек
- БПГН без потребности в проведении ЗПТ
- БПГН и потребность в проведении ЗПТ при условии:
  - <100% клубочков с полулуниями в биоптате
  - <50% склерозированных клубочков в биоптате
  - Отсутствие олигоанурии
  - Недавнее начало ЗПТ
  - Наличие АНЦА в циркуляции

В отличие от других системных заболеваний соединительной ткани анти-БМК болезнь характеризуется низкой частотой рецидивов заболевания, в связи с чем проведение длительной поддерживающей терапии представляется малооправданным. При развитии обострения заболевания вновь проводят курс индукционной терапии.

### **3.1 Иммуносупрессивная терапия**

- Дсем пациентам с анти-БМК ГН мы **рекомендуем** проводить плазмообмен (ПО) с ежедневными эксфузиями в объеме 40-60 мл/кг (до 4 л/сут) и возмещением 5% раствором альбумина\*\*, а у пациентов с диффузным альвеолярным кровотечением или в течение 3 дней после инвазивной процедуры (например, нефробиопсии) с дополнительным введением свежзамороженной плазмы (СЗП) в объеме 300-600 мл, с целью удаления анти-БМК АТ из циркуляции. [49]

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

**Комментарий:** Проведение ПО позволяет удалить из циркуляции не только аутоантитела, но и цитокины, клеточный детрит и иммунные комплексы. В первом исследовании подобного рода Lockwood et al. показали, что проведение ПО способствует разрешению ДАК и восстановлению функции почек у пациентов, которые не нуждались в заместительной почечной терапии в дебюте заболевания.[49] Единственное рандомизированное исследование показало, что добавление ПО к терапии ГКС и ЦФ ассоциировано с тенденцией к улучшению почечной выживаемости.[50]

Внедрение ПО в клиническую практику радикально улучшило прогноз заболевания у пациентов с ДАК и анти-БМК ГН при раннем начале лечения.[51,52] В когортных исследованиях группы пациентов, получавшие лечение ПО в сочетании с ГКС и ЦФ, характеризовались лучшими показателями выживаемости по сравнению с пациентами, получавшими только медикаментозную иммуносупрессию.[32,44,53] Сопоставление результатов обсервационных исследований с историческим контролем также свидетельствует об улучшении общей и почечной выживаемости при применении ПО.[54] В связи с этим, применение ПО при анти-БМК болезни регламентировано в рекомендациях Американского общества афереза (ASFA) и KDIGO.[55,56]

ПО обычно проводят ежедневно в течение 10-14 дней или до нормализации уровня анти-БМК АТ.[57] Объем эксфузии четко не регламентирован, однако в большинстве серий наблюдений составлял не менее 4 л за сеанс. Возмещение СЗП показано пациентам с высоким риском развития кровотечений (ДАК, нефробиопсия). При этом у всех пациентов следует контролировать в динамике число тромбоцитов (целевые значения  $>70 \times 10^9/\text{л}$ ), фибриногена (целевые значения  $>1 \text{ г/л}$ ), гемоглобина (целевые значения  $>90 \text{ г/л}$ ) и кальция сыворотки (целевые значения в пределах референса лаборатории).[32]

Альтернативным методом экстракорпоральной гемокоррекции, направленным на удаление анти-БМК АТ из циркуляции может быть иммуноадсорбция, результаты применения которой в небольших сериях наблюдений были сходны с эффективностью ПО.[58] Однако недостаточный опыт применения этого метода при анти-БМК болезни и его ограниченная доступность не позволяют в настоящее время рекомендовать его как альтернативу ПО.

- Мы **рекомендуем** назначать пациентам с анти-БМК ГН комбинированную терапию глюкокортикостероидами\*\* (ГКС) в дозе 1 мг/кг/сут по преднизолону\*\* перорально (но не более 60-80 мг/сут) в сочетании с циклофосфамидом\*\* (ЦФ) в дозе 2 мг/кг/сут перорально (с коррекцией по возрасту и СКФ) для достижения

ремиссии заболевания; при этом продолжительность лечения ГКС\*\* должна составлять не более 6 мес., а циклофосфамидом\*\* – не более 3 мес.[59]

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

**Комментарии:** Применение медикаментозной иммуносупрессии в сочетании с ПО позволяет снизить выработку анти-БМК АТ и предотвратить необратимое повреждение почек. В клинических исследованиях и в экспериментах на животных было показано, что применение циклофосфамида\*\* сокращает период активной выработки анти-БМК АТ и позволяет добиться ранней нормализации их уровня в циркуляции.[52,59]

Пероральный прием циклофосфамида\*\* в дозе 2-3 мг/кг остается стандартом лечения анти-БМК ГН. Представляется оправданным не превышать дозу 200 мг/сут у пациентов без снижения функции почек. У пациентов старше 60 лет или при выраженном снижении СКФ представляется целесообразным не использовать дозы, превышающие 1,5-2 мг/кг/сут. Доза ГКС\*\* per os обычно составляет 1 мг/кг (но не более 60-80 мг/сут). Продолжительность лечения четко не определена и для циклофосфамида\*\* обычно составляет 2-3 мес. Снижение дозы ГКС\*\* начинают через 2-4 нед. после начала лечения с целью достичь дозы 20 мг/сут к 6 нед. лечения и полностью отменить препарат к 6 мес. лечения (табл. 1).[45,55] Необходимость проведения ЗПТ не является противопоказанием к проведению ИСТ у пациентов с активным анти-БМК ГН, хотя вероятность восстановления функции почек не столь велика.

Всем пациентам, получающим лечение циклофосфамидом\*\* показан регулярный контроль уровня лейкоцитов периферической крови.

**Таблица 1.** Схема терапии ГКС\*\* при анти-БМК ГН

Время от начала лечения, недель	Доза преднизолона внутрь
0-2	1 мг/кг/сут (не более 60-80 мг/сут)
3-4	0,6 мг/кг/сут
5-8	0,4 мг/кг/сут
9-24	Постепенное снижение дозы в среднем на 2,5 мг в 2 недели до полной отмены

Хотя у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами пульс-терапия циклофосфамидом\*\* по сравнению с пероральным приемом обладает сопоставимой эффективностью и более высокой безопасностью, сопоставление двух схем лечения

никогда не проводилось у пациентов с анти-БМК ГН.[60] Кроме того, недавнее французское исследование показало, что применение ЦФ в режиме пульс-терапии было ассоциировано с более низкой общей выживаемостью пациентов по сравнению с приемом per os, хотя различия не достигали статистически значимого уровня.[61] В связи с этим применение циклофосфамида\*\* в режиме пульс-терапии представляется менее обоснованным. Принимая во внимание незначительную продолжительность лечения, прием циклофосфамида\*\* per os обычно не сопряжен с достижением высокой кумулятивной дозы.

Внутримышечное введение циклофосфамида\*\* при анти-БМК болезни не изучено, а его применение в клинической практике сопряжено с большей частотой нежелательных явлений терапии – агранулоцитозом, инфекциями мягких тканей, а потому не должно использоваться ни при каких обстоятельствах.

Применение пульс-терапии ГКС\*\* у пациентов с анти-БМК ГН не имеет под собой четких научных оснований. При своевременном начале лечения ПО, ГКС\*\* per os и циклофосфамидом\*\* per os назначение ГКС\*\* в режиме пульс-терапии представляется неоправданным.

- У пациентов с абсолютными противопоказаниями к применению циклофосфамида\*\* или рефрактерном течении заболевания, несмотря на стандартное лечение плазмообменом, ГКС\*\* и циклофосфамидом\*\* мы рекомендуем применения #ритуксимаба (РТМ) для достижения ремиссии. [62]

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

**Комментарии:** Хотя применение #ритуксимаба эффективно при других формах ГН, в частности АНЦА-ассоциированном, препарат систематически не изучался у пациентов с анти-БМК ГН. К настоящему времени опубликовано 22 клинических наблюдения применения #ритуксимаба у пациентов с анти-БМК болезнью без сопутствующих аутоиммунных заболеваний, среди них – у 15 пациентов в связи с рефрактерным течением заболевания.[62] Почти у всех пациентов с рефрактерным течением заболевания была достигнута нормализация уровня аутоантител, однако у всех сохранялась диализ-зависимая почечная недостаточность. Среди семи пациентов, получавших #ритуксимаб в составе многокомпонентной терапии первого ряда, у шести была достигнута нормализация титра анти-БМК АТ, однако диализ-зависимая почечная недостаточность развилась у четырех. При этом у всех 22 пациентов удалось добиться купирования ДАК. Дозы #ритуксимаба варьировали от наблюдения к наблюдению и

составляли 375 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю (от 2 до 6 инфузий) или 1000 мг в/в в виде одной или двух инфузий с интервалом 2 нед.

Таким образом, данных об эффективности ритуксимаба при анти-БМК болезни недостаточно для того, чтобы рекомендовать его применение в качестве препарата первого ряда, особенно у пациентов с поражением почек. Однако его назначение в дополнение к ПО, ГКС\*\* и ЦФ\*\* может рассматриваться в качестве терапии спасения у пациентов с рефрактерным течением заболевания и поражением легких, а также при абсолютной непереносимости ЦФ\*\*.

- Мы **не рекомендуем** проведение иммуносупрессивной терапии пациентам с анти-БМК ГН, нуждающимся в ЗПТ на момент обследования, и полулуниями в 100% клубочков по данным нефробиопсии в отсутствие поражения легких с целью избежать необоснованного риска развития нежелательных явлений терапии. [32,63]

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

**Комментарии:** По данным опубликованных когортных исследований восстановления функции почек в результате лечения не удалось добиться ни у одного пациента с полулуниями в 100% клубочков или с более чем 50% фиброзных полулуний по данным нефробиопсии.[32,63] В отсутствие поражения легких проведение ИСТ этой группе пациентов не показано. Однако подобные решения должны приниматься индивидуально в каждом конкретном случае.

Потребность в лечении диализом на момент установления диагноза также является неблагоприятным фактором почечного прогноза, однако примерно у 10% пациентов удается добиться восстановления функции почек. В связи с этим диализ-зависимая почечная недостаточность, особенно если она развилась незадолго до установления диагноза, не является абсолютным противопоказанием к лечению.

Следует помнить, что развитие ДАК является абсолютным показанием к проведению терапии ГКС\*\*, ЦФ\*\* и ПО в полном объеме, **независимо** от состояния функции почек и морфологической картины в нефробиоптате!

- Мы **не рекомендуем** пациентам с анти-БМК ГН проводить поддерживающую терапию после достижения ремиссии, за исключением пациентов с АНЦА в циркуляции, ввиду низкого риска развития обострений заболевания.[32]

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

**Комментарии:** Для анти-БМК болезни, в отличие от других аутоиммунных заболеваний, не характерно развитие обострений. По данным отдельных серий наблюдений их частота не превышает 3-14%. [32] Развитие как ранних, так и поздних обострений заболевания обычно ассоциировано с сохранением или появлением анти-БМК АТ в циркуляции. [64–67] Кроме того, вклад в их развитие, по всей видимости, вносит повторный контакт с неблагоприятными факторами внешней среды, в связи с чем существенное значение в профилактике обострений может играть отказ от курения и предотвращение контакта с растворителями и другими аэрополлютантами.

Частота обострений у пациентов, серопозитивных не только по анти-БМК АТ, но и по АНЦА существенно выше и сопоставима с показателями в группе пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами. [42] В связи с этим представляется оправданным рассмотрение вопроса о назначении поддерживающего лечения у пациентов с двойной серопозитивностью (анти-БМК АТ и АНЦА) по схемам, предложенным в рекомендациях по лечению АНЦА-ассоциированных васкулитов.

- Мы **рекомендуем** пациентам с анти-БМК ГН и терминальной почечной недостаточностью выполнять трансплантацию почки не ранее, чем через 6 мес. после достижения полной клинической ремиссии внепочечных проявлений и нормализации уровня анти-БМК АТ с целью профилактики рецидива в трансплантате. [68]

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

**Комментарии:** Выполнение трансплантации почки пациентам с анти-БМК болезнью, у которых сохраняются анти-БМК АТ в циркуляции, сопряжено с высокой (до 50%) частотой рецидива анти-БМК ГН в трансплантате. [68] В связи с этим существующие рекомендации предлагают выполнять операцию не менее чем через 6 мес. после полного исчезновения анти-БМК АТ из циркуляции. [55] Соблюдение этого принципа и применение современных иммуносупрессивных препаратов для профилактики отторжения существенно снижают риск обострения. По данным регистра Австралии и Новой Зеландии среди 449 пациентов с морфологически верифицированной анти-БМК болезнью частота рецидива после трансплантации составила 2,7%. [69] При этом показатели выживаемости реципиентов и трансплантатов в группе пациентов с анти-БМК болезнью в целом были сопоставимы с общей популяцией трансплантированных пациентов. В более старом европейском исследовании рецидивы заболевания после трансплантации были зарегистрированы у 14% пациентов, однако титр анти-БМК АТ у

этих пациентов неизвестен, а применявшиеся в то время схемы иммуносупрессивной терапии отличались от современных.[70]

### **3.2 Сопутствующая терапия**

Несмотря на то, что продолжительность ИСТ при анти-БМК болезни сравнительно невелика, ее интенсивность повышает риск развития нежелательных явлений, в первую очередь инфекционных.

- Пациентам с анти-БМК ГН, получающим лечение ЦФ, мы **рекомендуем** в отсутствие абсолютных противопоказаний проводить профилактическое лечение сульфаметоксазолом/триметопримом\*\* (ко-тримоксазолом\*\*) в дозе 400/80 мг/сут (или 800/160 мг 3 р/нед) перорально с коррекцией дозы при снижении СКФ в течение всего курса терапии, а также в течение 3 мес. после ее завершения с целью предотвращения развития инфекции, вызванной *Pneumocystis jirovecii*. [71]

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

**Комментарии:** У пациентов с СКФ 15-30 мл/мин дозу сульфаметоксазола/триметоприма\*\* следует уменьшить до 400/80 мг 3 р/нед. Режим дозирования у пациентов с терминальной ХПН не изучен. Частота инфекций, вызванных *P. jirovecii*, у пациентов с анти-БМК болезнью неизвестна. Однако хорошо известно, что применение сходных схем цитостатической терапии для индукции ремиссии у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами в отсутствие профилактического лечения ассоциировано с высокой частотой (до 39%) развития инфекций, среди которых на долю *P.jirovecii* приходится около трети всех случаев.[72,73] Дополнительными факторами риска развития инфекции являются возраст старше 55 лет, число лимфоцитов  $<0,3 \times 10^9/\text{л}$ , длительное лечение ГКС\*\* в дозе, превышающей 15-20 мг/сут по преднизолону\*\*.[72,74] Систематический обзор данных литературы показал, что применение сульфаметоксазола/триметоприма\*\* у иммунокомпрометированных пациентов без ВИЧ-инфекции снижает риск развития инфекций, вызванных *P.jirovecii* на 85% (ОР 0,15; 95% ДИ: 0,004-0,62).[71] В связи с этим применение подобного подхода к пациентам с анти-БМК болезнью представляется оправданным.

- Пациентам, получающим лечение циклофосфамидом\*\*, мы рекомендуем назначать препараты 2-меркаптоэтансульфоновой кислоты в виде натриевой соли (месна) в дни введения ЦФА с целью профилактики токсического повреждения слизистой мочевых путей. [75]

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

**Комментарии:** Месна связывает токсичные метаболиты циклофосамида\*\* (в частности, акролеин), что в сочетании с потреблением достаточного количества жидкости снижает риск повреждения слизистой мочевых путей.[75] Препарат может применяться как внутрь, так и внутривенно. Доза рассчитывается в соответствии с инструкцией в зависимости от вводимой дозы и пути введения циклофосамида\*\*.

- **Рекомендуется** пациентам с анти-БМК ГН, получающим лечение ГКС\*\*, регулярно проводить систематическую оценку риска развития остеопороза и назначать профилактическую терапию препаратами кальция\*\*, витамина D\*\* с целью профилактики развития стероидного остеопороза. [76]

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

**Комментарии:** Эффективность препаратов кальция и витамина D, а также бисфосфонатов для профилактики снижения минеральной плотности костной ткани у пациентов, получающих лечение ГКС, была доказана в мета-анализах.[76]

Длительность лечения ГКС\*\* при анти-БМК болезни обычно меньше, чем при других системных аутоиммунных заболеваниях, а частота развития остеопороза в этой группе пациентов достоверно неизвестна. Кроме того, вклад в его развитие может вносить хроническая почечная недостаточность. В связи с этим, всем пациентам, которым планируется длительная терапия ГКС\*\* следует назначить в отсутствие противопоказаний прием препаратов кальция и холекальциферола.

### **3.3 Лечение особых групп пациентов**

- Пациентам с анти-БМК-ГН, достигшим ремиссии, с неполным восстановлением функции почек мы **рекомендуем** проводить диагностику и лечение хронической болезни почек (ХБП) в соответствии с клиническими рекомендациями Ассоциации нефрологов России (АНР) с целью профилактики прогрессирования почечной дисфункции.[38]

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

**Комментарии:** Распространенность ХБП у пациентов с анти-БМК болезнью достоверно неизвестна. Однолетняя почечная выживаемость по данным крупных серий

наблюдений составляет от 13 до 46%. [32,44,53,63] При этом частота развития различных стадий ХБП у пациентов без тХПН неизвестна.

Хорошо известно, что развитие ХБП, особенно терминальной стадии, само по себе оказывает значимое негативное влияние на частоту развития метаболических и сердечно-сосудистых осложнений, а также общую выживаемость пациентов. В связи с этим у всех пациентов с анти-БМК ГН после достижения ремиссии и стабилизации азотвыделительной функции почек следует проводить диагностику, стратификацию риска ХБП и соответствующие мероприятия по нефропротекции и коррекции обменных нарушений в соответствии с рекомендациями АНР. [38]

#### **4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации**

Стандартизованные подходы к медицинской реабилитации пациентов с анти-БМК ГН не разработаны. Принимая во внимание острое течение анти-БМК болезни и ограниченное число внепочечных проявлений, за исключением поражения легких, наиболее значимым необратимым последствием заболевания является хроническая почечная недостаточность. Кроме того, следует принять во внимание возможность развития нежелательных явлений терапии ГКС и ЦФ: остеопороза, сахарного диабета, нарушения репродуктивной функции и онкологических заболеваний, в т.ч. в отдаленной перспективе. Наиболее оправданным представляется индивидуальная оценка и персонализированный подход к решению этих проблем. Кроме того, существенное значение для исхода может иметь обучение пациента и объяснение принципов и значимости проводимой индукционной терапии.

- Мы **рекомендуем** врачам-нефрологам планировать мероприятия по медицинской реабилитации пациентов с АНЦА-ГН и ХБП в соответствии с рекомендациями АНР для улучшения общего здоровья и качества жизни пациентов. [38]

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

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

Методы первичной профилактики АНЦА-ГН и ААВ не разработаны. Однако у пациентов с уже установленным диагнозом и получающим патогенетическую терапию следует реализовать ряд мер, направленных на предотвращение нежелательных явлений терапии, которые изложены в разделе 3.

### **6. Организация медицинской помощи**

Показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию:

Форма - экстренная, неотложная; условия - стационар:

- 1) Проведение обследования, включая нефробиопсию, и инициация иммуносупрессивной терапии;
- 2) Необходимость продолжения активной иммуносупрессивной терапии у пациентов с инфекционными осложнениями.

Показания к выписке пациента из медицинской организации

- 1) Стойкое улучшение состояния, когда пациент может без ущерба для здоровья продолжить лечение в амбулаторно-поликлиническом учреждении или домашних условиях;
- 2) При необходимости перевода пациента в другую организацию здравоохранения;
- 3) Грубое нарушение госпитального режима;
- 4) По письменному требованию пациента либо его законного представителя, если выписка не угрожает жизни пациента и не опасна для окружающих. В этом случае выписка может быть произведена только с разрешения главного врача больницы или его заместителя по лечебной работе.

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

Восстановление функции почек в результате проводимого лечения наблюдают у большей части пациентов с анти-БМК ГН, не нуждающихся в проведении ЗПТ в дебюте заболевания: в 95% случаев при уровне креатинина в дебюте <500 мкмоль/л, в 82% случаев при уровне креатинина в дебюте >500 мкмоль/л.[32] Купирования ДАК удается добиться у >90% пациентов. Прогноз пациентов с диализ-зависимой почечной

недостаточностью в дебюте заболевания существенно хуже: даже частичного восстановления функции почек удается добиться менее, чем у 10% пациентов.[63,77,78]

В одной из серий наблюдений ни у одного из пациентов с диализ-зависимой почечной недостаточностью в дебюте и полулуниями в 100% клубочков по данным биопсии не удалось добиться восстановления функции почек.[32] В другом когортном исследовании с участием 123 пациентов было установлено, что предикторами терминальной почечной недостаточности являются потребность в ЗПТ на момент установления диагноза, меньшая доля сохранных клубочков и выраженная воспалительная инфильтрация интерстиция.[63] Кроме того, все пациенты с >50% склерозированных клубочков оставались диализ-зависимыми. В двух небольших исследованиях было установлено, что развитие олигоанурии в дебюте является сильным предиктором терминальной почечной недостаточности.[78]

При проведении адекватного лечения однолетняя выживаемость пациентов составляет от 73% до 86%. Факторами, неблагоприятно влияющими на общую выживаемость являются по данным разных исследований[44,61]:

- Дебют заболевания в старшем возрасте
- Меньшее число процедур ПО или отказ от ПО
- Применение нестандартных схем иммуносупрессивной терапии,
- Потребность в искусственной вентиляции легких.

### Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
1.	Выполнено количественное определение антител к базальной мембране клубочка в сыворотке	B	3
2.	Выполнена пункционная биопсия почки, проведено патолого-анатомическое исследование биопсийного материала, в том числе с применением иммуногистохимических методов	B	3
3.	Назначено лечения сеансами плазмообмена с возмещением альбумином или альбумином в сочетании с СЗП при высоком риске кровотечений	A	2
4.	Назначено лечение ГКС в дозе 1 мг/кг/сут и ЦФ в дозе 2-3 мг/кг перорально	B	3
5.	При назначении ЦФ проводится профилактическая терапия триметопримом/сульфаметоксазолом	B	3
6.	При проведении терапии ГКС одновременно назначены препараты кальция и витамина D	A	1

## Список литературы

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11. doi:10.1002/art.37715
2. Fisher M, Pusey CD, Vaughan RW, Rees AJ. Susceptibility to anti-glomerular basement membrane disease is strongly associated with HLA-DRB1 genes. *Kidney Int.* 1997;51(1):222-229. doi:10.1038/ki.1997.27
3. Zhou X-J, Lv J-C, Yu L, et al. FCGR2B gene polymorphism rather than FCGR2A, FCGR3A and FCGR3B is associated with anti-GBM disease in Chinese. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(1):97-101. doi:10.1093/ndt/gfp374
4. Zhou X jie, Lv J cheng, Bu D fang, et al. Copy number variation of FCGR3A rather than FCGR3B and FCGR2B is associated with susceptibility to anti-GBM disease. *Int Immunol.* 2009;22(1):45-51. doi:10.1093/intimm/dxp113
5. Persson U, Hertz JM, Carlsson M, et al. Patients with Goodpasture's disease have two normal COL4A3 alleles encoding the NC1 domain of the type IV collagen  $\alpha 3$  chain. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(8):2030-2035. doi:10.1093/ndt/gfh3556.
6. Savage CO, Pusey CD, Bowman C, Rees AJ, Lockwood CM. Antiglomerular basement membrane antibody mediated disease in the British Isles 1980-4. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986;292(6516):301-304. doi:10.1136/bmj.292.6516.301
7. McAdoo SP, Pusey CD. Clustering of Anti-GBM Disease: Clues to an Environmental Trigger? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(8):1324-1326. doi:10.2215/CJN.05580516
8. Perez GO, Bjornsson S, Ross AH, Aamato J, Rothfield N. A mini-epidemic of Goodpasture's syndrome clinical and immunological studies. *Nephron.* 1974;13(2):161-173. doi:10.1159/000180389
9. Wilson CB, Smith RC. Goodpasture's syndrome associated with influenza A2 virus infection. *Ann Intern Med.* 1972;76(1):91-94. doi:10.7326/0003-4819-76-1-91
10. Gu Q-H, Xie L-J, Jia X-Y, et al. Fever and prodromal infections in anti-glomerular basement membrane disease. *Nephrology (Carlton).* 2018;23(5):476-482. doi:10.1111/nep.1304011.
11. Donaghy M, Rees AJ. Cigarette smoking and lung haemorrhage in glomerulonephritis caused by autoantibodies to glomerular basement membrane. *Lancet (London, England).* 1983;2(8364):1390-1393.
12. Bombassei GJ, Kaplan AA. The association between hydrocarbon exposure and anti-glomerular basement membrane antibody-mediated disease (Goodpasture's syndrome). *Am J Ind Med.* 1992;21(2):141-153.
13. Rutgers A, Slot M, van Paassen P, van Breda Vriesman P, Heeringa P, Tervaert JWC. Coexistence of anti-glomerular basement membrane antibodies and myeloperoxidase-ANCA in crescentic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis.* 2005;46(2):253-262. doi:10.1053/j.ajkd.2005.05.003
14. Jia X, Hu S, Chen J, et al. The clinical and immunological features of patients with combined anti-glomerular basement membrane disease and membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2014;85(4):945-952. doi:10.1038/ki.2013.364
15. Xenocostas A, Jothy S, Collins B, Loertscher R, Levy M. Anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis after extracorporeal shock wave lithotripsy. *Am J Kidney Dis.* 1999;33(1):128-132. doi:10.1016/S0272-6386(99)70268-4
16. Guerin V, Rabian C, Noel LH, et al. Anti-glomerular-basement-membrane disease after lithotripsy. *Lancet (London, England).* 1990;335(8693):856-857. doi:10.1016/0140-6736(90)90971-7
17. Clatworthy MR, Wallin EF, Jayne DR. Anti-glomerular basement membrane disease after alemtuzumab. *N Engl J Med.* 2008;359(7):768-769. doi:10.1056/NEJMc0800484

18. Turner N, Mason PJ, Brown R, et al. Molecular cloning of the human Goodpasture antigen demonstrates it to be the alpha 3 chain of type IV collagen. *J Clin Invest.* 1992;89(2):592-601. doi:10.1172/JCII15625
19. J Saus 1, J Wieslander, J P Langeveld, et al. Identification of the Goodpasture antigen as the alpha 3(IV) chain of collagen IV. *J Biol Chem.* 1988;263(26):13374-80.
20. Pedchenko V, Bondar O, Fogo AB, et al. Molecular Architecture of the Goodpasture Autoantigen in Anti-GBM Nephritis. *N Engl J Med.* 2010;363(4):343-354. doi:10.1056/NEJMoa0910500
21. Olson SW, Arbogast CB, Baker TP, et al. Asymptomatic autoantibodies associate with future anti-glomerular basement membrane disease. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(10):1946-1952. doi:10.1681/ASN.2010090928
22. Salama AD, Chaudhry AN, Ryan JJ, et al. In Goodpasture's disease, CD4(+) T cells escape thymic deletion and are reactive with the autoantigen alpha3(IV)NC1. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12(9):1908-1915.
23. Zou J, Hannier S, Cairns LS, et al. Healthy individuals have Goodpasture autoantigen-reactive T cells. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(2):396-404. doi:10.1681/ASN.2007050546
24. Bolton WK, Innes DJ, Sturgill BC, Kaiser DL. T-cells and macrophages in rapidly progressive glomerulonephritis: clinicopathologic correlations. *Kidney Int.* 1987;32(6):869-876. doi:10.1038/ki.1987.28825.
25. Nolasco FE, Cameron JS, Hartley B, Coelho A, Hildreth G, Reuben R. Intraglomerular T cells and monocytes in nephritis: study with monoclonal antibodies. *Kidney Int.* 1987;31(5):1160-1166. doi:10.1038/ki.1987.123
26. Canney M, O'Hara P V, McEvoy CM, et al. Spatial and Temporal Clustering of Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(8):1392-1399. doi:10.2215/CJN.13591215
27. Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2003;63(3):1164-1177. doi:10.1046/j.1523-1755.2003.00843.x
28. Hirayama K, Yamagata K, Kobayashi M, Koyama A. Anti-glomerular basement membrane antibody disease in Japan: part of the nationwide rapidly progressive glomerulonephritis survey in Japan. *Clin Exp Nephrol.* 2008;12(5):339-347. doi:10.1007/s10157-008-0051-829.
29. Wilson CB, Dixon FJ. Anti-glomerular basement membrane antibody-induced glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1973;3(2):74-89. Accessed February 8, 2018. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4571918>
30. Cui Z, Zhao MH, Xin G, Wang HY. Characteristics and prognosis of Chinese patients with anti-glomerular basement membrane disease. *Nephron - Clin Pract.* 2005;99(2):c49-55. doi:10.1159/000083133
31. Nasr SH, Collins AB, Alexander MP, et al. The clinicopathologic characteristics and outcome of atypical anti-glomerular basement membrane nephritis. *Kidney Int.* 2016;89(4):897-908. doi:10.1016/j.kint.2016.02.001
32. Levy JB, Turner AN, Rees AJ, Pusey CD. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med.* 2001;134(11):1033-1042. doi:10.7326/0003-4819-134-11-200106050-00009
33. Lazor R, Bigay-Gamé L, Cottin V, et al. Alveolar hemorrhage in anti-basement membrane antibody disease: a series of 28 cases. *Medicine (Baltimore).* 2007;86(3):181-193. doi:10.1097/md.0b013e318067da5634.
34. Ang C, Savige J, Dawborn J, et al. Anti-glomerular basement membrane (GBM)-antibody-mediated disease with normal renal function. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13(4):935-939. Accessed February 8, 2018. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9568853>
35. Буланова М.Л., Потапов Д.В., Буланов Н.М., Лысенко Л.В. Атипичное течение болезни Гудпасчера: клиническое наблюдение и обзор литературы. *Терапевтический архив.* 2018;90(6):130-136. doi:10.26442/terarkh2018906130-136.

36. Подзолков ВИ, Махнач ГК, Ишина ТИ, Пономарев АБ, Медведев ИД. К вопросу о сложности диагностики синдрома Гудпасчера. *Терапевтический архив*. 2019;91(3):64-67.
37. Мухин НА. Синдром Гудпасчера. *Клиническая фармакология и терапия*. 2012;21(5):39-44.
38. Смирнов А.В., Ватазин А.В. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек. 2020. [https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD\\_final.pdf](https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD_final.pdf)
39. Sinico RA, Radice A, Corace C, Sabadini E, Bollini B, et al. Anti-glomerular basement membrane antibodies in the diagnosis of Goodpasture syndrome: a comparison of different assays. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Feb;21(2):397-401. doi: 10.1093/ndt/gfi230.
40. Glassock RJ. Atypical anti-glomerular basement membrane disease: lessons learned. *Clin Kidney J*. 2016;9(5):653-656. doi:10.1093/ckj/sfw068
41. Salama AD, Dougan T, Levy JB, et al. Goodpasture's disease in the absence of circulating anti-glomerular basement membrane antibodies as detected by standard techniques. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(6):1162-1167. doi:10.1053/ajkd.2002.33385
42. McAdoo SP, Pusey CD. Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(7):1162-1172. doi:10.2215/CJN.0138021743.
43. Moiseev S, Cohen Tervaert JW, Arimura Y, et al. 2020 international consensus on ANCA testing beyond systemic vasculitis. *Autoimmun Rev*. 2020;19(9):102618. doi:10.1016/j.autrev.2020.102618.
44. Marques C, Carvelli J, Biard L, et al. Prognostic Factors in Anti-glomerular Basement Membrane Disease: A Multicenter Study of 119 Patients. *Front Immunol*. 2019;10. doi:10.3389/fimmu.2019.01665
45. McAdoo SP, Pusey CD. Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(7):1162-1172. doi:10.2215/CJN.01380217
46. Serra G, Brun AL, Toledano D, Cluzel P, Grenier PA. Thoracic involvement in systemic primary vasculitis: Radiological patterns and follow-up. *JBR-BTR*. 2014;97(2):57-68. doi:10.5334/jbr-btr.36
47. Fischer EG, Lager DJ. Anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis: A morphologic study of 80 cases. *Am J Clin Pathol*. 2006;125(3):445-450. doi:10.1309/NPTP4UKV7JU3ELMQ
48. Смирнов АВ, Ватазин АВ, Голубев РВ. Клинические рекомендации. Острое повреждение почек. Published online 2020:1-142. [https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/AKI\\_final.pdf](https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/AKI_final.pdf)
49. Lockwood CM, Pearson TA, Rees AJ, et al. Immunosuppression and plasma-exchange in the treatment of Goodpasture's syndrome. *Lancet*. 1976;307(7962):711-715. doi:10.1016/S0140-6736(76)93089-0
50. Johnson JP, Moore J, Austin HA, Balow JE, Antonovych TT, Wilson CB. Therapy of anti-glomerular basement membrane antibody disease: Analysis of prognostic significance of clinical, pathologic and treatment factors. *Med (United States)*. 1985;64(4):219-227. doi:10.1097/00005792-198507000-00003
51. Lockwood CM, Boulton-Jones JM, Lowenthal RM, Simpson IJ, Peters DK. Recovery from Goodpasture's syndrome after immunosuppressive treatment and plasmapheresis. *Br Med J*. 1975;2(5965):252-254. doi:10.1136/bmj.2.5965.252
52. Peters DK, Rees AJ, Lockwood CM, Pusey CD. Treatment and prognosis in antibasement membrane antibody-mediated nephritis. *Transplant Proc*. 1982;14(3):513-521.
53. Cui Z, Zhao J, Jia XY, et al. Anti-glomerular basement membrane disease: Outcomes of different therapeutic regimens in a large single-center chinese cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2011;90(5):303-311. doi:10.1097/MD.0b013e31822f6f854. Simpson I.J. et al. Plasma exchange in goodpasture's syndrome // *Am. J. Nephrol*. 1982. Vol. 2, № 6. P. 301-311.

54. Simpson IJ, Doak PB, Williams LC, et al. Plasma exchange in Goodpasture's syndrome. *Am J Nephrol.* 1982;2(6):301-311. doi:10.1159/000166666
55. Kidney. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1):1-150. <http://www.kidney-international.org>
56. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *J Clin Apher.* 2016;31(3):149-162. doi:10.1002/jca.21470
57. Williams ME, Balogun RA. Principles of separation: indications and therapeutic targets for plasma exchange. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(1):181-190. doi:10.2215/CJN.04680513
58. Zhang Y, Tang Z, Chen D, Gong D, Ji D, Liu Z. Comparison of double filtration plasmapheresis with immunoabsorption therapy in patients with anti-glomerular basement membrane nephritis. *BMC Nephrol.* 2014;15:128. doi:10.1186/1471-2369-15-128
59. Pusey CD, Bowman C, Peters DK, Lockwood CM. Effects of cyclophosphamide on autoantibody synthesis in the Brown Norway rat. *Clin Exp Immunol.* 1983;54(3):697-704. Accessed November 13, 2019. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6228357>
60. de Groot K, Harper L, Jayne DRW, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;150(10):670-680.
61. Huart A, Josse A-G, Chauveau D, et al. Outcomes of patients with Goodpasture syndrome: A nationwide cohort-based study from the French Society of Hemapheresis. *J Autoimmun.* 2016;73:24-29. doi:10.1016/j.jaut.2016.05.015
62. Jain R, Dgheim H, Bomback AS. Rituximab for Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Kidney Int Reports.* 2019;4(4):614-618. doi:10.1016/j.ekir.2018.12.00263.
63. van Daalen EE, Jennette JC, McAdoo SP, et al. Predicting outcome in patients with anti-GBM glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(1):63-72. doi:10.2215/CJN.04290417
64. Hind CR, Bowman C, Winearls CG, Lockwood CM. Recurrence of circulating anti-glomerular basement membrane antibody three years after immunosuppressive treatment and plasma exchange. *Clin Nephrol.* 1984;21(4):244-246.
65. Liu P, Waheed S, Boujelbane L, Maursetter LJ. Multiple recurrences of anti-glomerular basement membrane disease with variable antibody detection: can the laboratory be trusted? *Clin Kidney J.* 2016;9(5):657-660. doi:10.1093/ckj/sfw038
66. Gu B, Magil AB, Barbour SJ. Frequently relapsing anti-glomerular basement membrane antibody disease with changing clinical phenotype and antibody characteristics over time. *Clin Kidney J.* 2016;9(5):661-664. doi:10.1093/ckj/sfw048
67. Keller F, Nekarda H. Fatal relapse in Goodpasture's syndrome 3 years after plasma exchange. *Respiration.* 1985;48(1):62-66.
68. Choy BY, Chan TM, Lai KN. Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2006;6(11):2535-2542. doi:10.1111/j.1600-6143.2006.01502.x
69. Tang W, McDonald SP, Hawley CM, et al. Anti-glomerular basement membrane antibody disease is an uncommon cause of end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2013;83(3):503-510. doi:10.1038/ki.2012.375
70. Douglas Briggs J, Jones E. Renal transplantation for uncommon diseases. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14(3):570-575. doi:10.1093/ndt/14.3.570
71. Stern A, Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis for Pneumocystis pneumonia (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. *Cochrane database Syst Rev.* 2014;(10):CD005590. doi:10.1002/14651858.CD005590.pub37

72. Mahr A, Girard T, Agher R, Guillevin L. Analysis of factors predictive of survival based on 49 patients with systemic Wegener's granulomatosis and prospective follow-up. *Rheumatology*. 2001;40(5):492-498. doi:10.1093/rheumatology/40.5.492
73. Bligny D, Mahr A, Toumelin P Le, Mouthon L, Guillevin L. Predicting mortality in systemic Wegener's granulomatosis: A survival analysis based on 93 patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2004;51(1):83-91. doi:10.1002/art.20082
74. Kronbichler A, Jayne DRW, Mayer G. Frequency, risk factors and prophylaxis of infection in ANCA-associated vasculitis. *Eur J Clin Invest*. 2015;45(3):346-368. doi:10.1111/eci.12410
75. Matz E.L., Hsieh M.H. Review of Advances in Uroprotective Agents for Cyclophosphamide- and Ifosfamide-induced Hemorrhagic Cystitis // *Urology*. Elsevier Inc., 2017. Vol. 100. P. 16–19.
76. Homik J. et al. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis // *Cochrane Database Syst. Rev*. Wiley, 1998. Vol. 1998, № 2.
77. Huart A, Josse A-G, Chauveau D, et al. Outcomes of patients with Goodpasture syndrome: A nationwide cohort-based study from the French Society of Hemapheresis. *J Autoimmun*. 2016;73:24-29. doi:10.1016/j.jaut.2016.05.015
78. Alchi B, Griffiths M, Sivalingam M, Jayne D, Farrington K. Predictors of renal and patient outcomes in anti-GBM disease: clinicopathologic analysis of a two-centre cohort. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(5):814-821. doi:10.1093/ndt/gfu399

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

- 1) Буланов Николай Михайлович – к.м.н., доцент кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
- 2) Добронравов Владимир Александрович – д.м.н., профессор, 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. Главный внештатный специалист нефролог Минздрава РФ по СЗФО. Член Правления Ассоциации нефрологов.
- 3) Захарова Елена Викторовна – к.м.н., заведующая отделением нефрологии ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, доцент кафедры нефрологии ФПДО Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, председатель РДО
- 4) Козловская Наталья Львовна – д.м.н., профессор, руководитель центра помощи беременным с патологией почек и мочевыводящих путей, ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева» Департамента здравоохранения г. Москвы, профессор кафедры внутренних болезней с курсами кардиологии и функциональной диагностики им. академика В.С. Моисеева РУДН
- 5) Коротчаева Юлия Вячеславовна – к.м.н., доцент кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), врач-нефролог центра помощи беременным с патологией почек и мочевыводящих путей, ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева» Департамента здравоохранения г. Москвы

Конфликт интересов:

Ни у кого из членов рабочей группы при разработке настоящих клинических рекомендаций не возникло конфликта интересов, а именно персональной заинтересованности в получении лично либо через представителя компании материальной

выгоды или иного преимущества, которое повлияло бы или могло повлиять на надлежащее исполнение ими профессиональных обязанностей.

## Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Указания, представленные в настоящих рекомендациях, основаны на систематическом обзоре литературы, выполненном членами группы. Для обзорного изучения были представлены все статьи, опубликованные до 2019 г. Эксперты в составе группы выполнили обзор этих данных и отдельных статей с максимальным уровнем доказательности.

### Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-нефрологи
2. Врачи-ревматологи
3. Врачи-терапевты

**Таблица 2.** 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 3.** 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 4.** Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

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

#### **Порядок обновления клинических рекомендаций.**

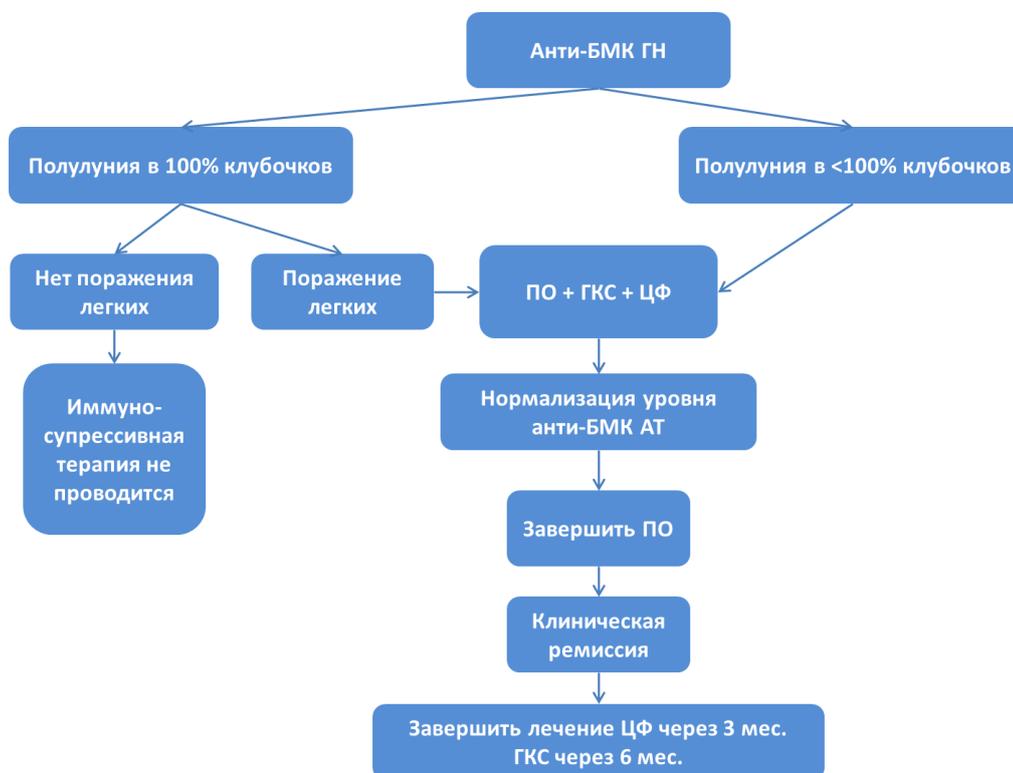
Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных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

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

1. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек.  
[https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD\\_final.pdf](https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD_final.pdf)
2. Клинические рекомендации. Острое повреждение почек.  
[https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/AKI\\_final.pdf](https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/AKI_final.pdf)
3. Инструкции по применению лекарственных препаратов – см. Государственный реестр лекарственных препаратов <https://grls.rosminzdrav.ru/>

## Приложение Б. Алгоритмы действий врача

### Алгоритм лечения анти-БМК ГН



## Приложение В. Информация для пациента

Болезнь, ассоциированная с антителами к базальной мембране клубочка (анти-БМК болезнь или болезнь Гудпасчера) – это аутоиммунное заболевание, при котором происходит воспаление и повреждение мелких кровеносных сосудов в почках и легких. Поражение почек развивается почти у 100% пациентов, а у половины из них оно сочетается с поражением легких. Анти-БМК болезнь – крайне редкое заболевание (за год заболевают 1-2 человека из 1000.000), а причины его развития до конца не ясны. Установлены факторы риска, наличие которых повышает вероятность развития заболевания: курение, тяжелые легочные инфекции, вдыхание паров органических растворителей, генетическая предрасположенность.

Развитие заболевания связано с сбоем в работе иммунной системе, которая начинает вырабатывать особые антитела, направленные против молекул, являющихся компонентом стенки мелких сосудов (капилляров) почек и легких. Воспаление в почках (гломерулонефрит) в отсутствие лечения быстро приводит к необратимой утрате способности почек очищать кровь от продуктов обмена веществ (терминальной почечной недостаточности). Воспаление в легких может привести к развитию легочного кровотечения и тяжелой дыхательной недостаточности. Анти-БМК болезнь развивается стремительно и быстро наносит необратимые повреждения почкам и легким, что в отсутствие правильного лечения может быстро привести к смерти пациента.

Диагноз анти-БМК болезни может быть установлен только врачом на основании результатов лабораторного и инструментального обследования. Помимо общего анализа крови и общего анализа мочи, биохимического анализа крови, необходимо выполнить анализ крови на антитела к базальной мембране клубочка. Если обследование указывает на поражение почек (появление клеток крови и белка в моче, повышение концентрации креатинина в крови), врачи проводят биопсию почки – исследование небольшого фрагмента почки, полученного с помощью прокола специальной иглой. Биопсия почки необходима для подтверждения диагноза и оценки прогноза заболевания всем пациентам с признаками поражения почек при анти-БМК болезни.

Анти-БМК не проходит сама по себе без специального лечения. Основным подходом к лечению заболевания является иммуносупрессивная терапия, направленная на подавление активности иммунной системы. Одним из основных методов лечения является плазмообмен – процедура, при которой из крови удаляют антитела к базальной мембране клубочка, что позволяет предотвратить их повреждающее действие. Также пациентам назначают лекарственные препараты, которые предотвращают образование новых антител. Лечение позволяет сохранить жизнь пациента и достичь ремиссии заболевания – состояния, при котором активность болезни отсутствует. Для анти-БМК болезни нехарактерны повторные эпизоды обострений, однако они могут развиваться при контакте с

повреждающими факторами – органическими растворителями, тяжелыми респираторными инфекциями, курении. У части пациентов лечение не позволяет добиться полного восстановления функции почек, в связи с чем им может потребоваться регулярное наблюдение у врача-нефролога.