

Клинические рекомендации

# **Диагностика и лечение гломерулонефрита при HCV и HBV инфекции, включая нефрит при криоглобулинемическом васкулите**

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: N08.2, N00/ N01/ N02/ N03/ N04//N06 (с подрубриками 2,3,5)

Возрастная группа: **взрослые**

Год утверждения: **2021\_**

Разработчик клинической рекомендации:

- Ассоциация нефрологов
- Научное общество нефрологов России

## Оглавление

Оглавление .....	2
Список сокращений .....	4
Термины и определения .....	5
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) .....	7
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....	7
1.2 Этиология и патогенеззаболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	7
1.3 Эпидемиологиязаболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) ....	8
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем .....	9
1.5 Классификациязаболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)...	11
1.6 Клиническая картиназаболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	12
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики .....	16
2.1 Жалобы и анамнез.....	18
2.2 Физикальное обследование .....	19
2.3 Лабораторные диагностические исследования .....	19
2.4 Инструментальные диагностические исследования .....	21
2.5 Иные диагностические исследования.....	21
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения.....	22
3.1 Подраздел1 (например, «Консервативное лечение») <b>Ошибка! Закладка не определена.</b>	
3.N Подраздел N.....	22
3.N Иное лечение..... <b>Ошибка! Закладка не определена.</b>	
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации.....	30

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики .....	31
6. Организация оказания медицинской помощи .....	32
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) .....	31
Критерии оценки качества медицинской помощи .....	31
Список литературы .....	34
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций .....	42
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций .....	43
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата .....	45
Приложение Б. Алгоритмы действий врача .....	45
Приложение В. Информация для пациента .....	49
Приложение Г1-ГН. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях .....	51

## Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия  
АД – артериальное давление  
БМК- базальная мембрана клубочков  
БРА - блокаторы рецепторов ангиотензина  
БПГН – быстро прогрессирующий гломерулонефрит  
ВГС – вирусный гепатит С  
ГН- гломерулонефрит  
и-АПФ –ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента  
ИК –иммунные комплексы  
КГ - криоглобулинемия  
МКГН –мезангиокапиллярный гломерулонефрит  
МПГН - мембранопролиферативный гломерулонефрит  
МН - мембранозная нефропатия  
МП - метилпреднизолон  
НС - нефротический синдром  
НХЛ – неходжкинская лимфома  
ОПП – острое повреждение почек  
ПВТ – противовирусная терапия  
ПН - почечная недостаточность  
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система  
РФ – ревматоидный фактор  
рСКФ - расчетная скорость клубочковой фильтрации  
СКГ – смешанная криоглобулинемия  
СРБ – С-реактивный белок  
УП – узелковый полиартериит  
ФСГС – фокально- сегментарный гломерулосклероз  
ХБП - хроническая болезнь почек  
ЦФА- циклофосфамид

## Термины и определения

Гломерулонефрит (ГН), ассоциированный с вирусами гепатита С или гепатита В представляет собой одну из вторичных форм поражения почек.

Криоглобулинемия (КГ) - патологическое состояние, характеризующееся появлением в крови белка (криоглобулина) с преципитирующими при температуре ниже 37° С свойствами.

Криоглобулинемический гломерулонефрит (ГН), ассоциированный с вирусом гепатита С, представляет собой одну из вторичных форм поражения почек в рамках смешанной криоглобулинемии.

Синонимы:

- Криоглобулинемический гломерулонефрит, ассоциированный с вирусом гепатита С
- Криоглобулинемический мембранопрлиферативный гломерулонефрит (МПГН), ассоциированный с хронической инфекцией вируса гепатита С

Синонимом термина мембранопрлиферативный гломерулонефрит в отечественной литературе и клинической практике долгое время был термин мезангиокапиллярный ГН. Смешанная криоглобулинемия (СКГ) – заболевание из группы системных васкулитов с поражением преимущественно мелких сосудов, которое характеризуется отложением в них иммунных комплексов, состоящих из иммуноглобулинов разных классов, способных обратимо преципитировать на холоде: IgG (обычно анти HCV) и обычно IgM – моноклонального IgMк (смешанная КГ II типа) или поликлонального IgM (смешанная КГ III типа) со свойствами ревматоидного фактора (РФ)

Ассоциированный с вирусом гепатита В (HBV) гломерулонефрит представляет собой, как правило, мембранозный (у детей) или мембранопрлиферативный (у взрослых) гломерулонефрит.

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

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

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

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

### 1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Гломерулонефрит (ГН), ассоциированный с вирусами гепатита С (как криоглобулинемический ГН [НСV+крио ГН], так и некриоглобулинемический) и гепатита В, представляет собой одну из вторичных форм поражения почек [1,2].

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

Этиология отражена в самом названии – НCV-инфекция иНВV-инфекция

#### 1.2.1. Патогенез поражения почек при НCV-инфекции

В патогенезе КГ, ассоциированной с НCV- инфекцией, решающее значение имеет лимфотропность НCV к В-лимфоцитам. Результатом взаимодействия антигенов вируса со специфическими рецепторами на поверхности В-лимфоцитов является поли/олиго/моноклональная пролиферация В-лимфоцитов с повышенной продукцией широкого спектра аутоантител и образованием иммунных комплексов, лежащих в основе клинических проявлений КГ.

У части больных длительная активация В-лимфоцитов с накоплением генетических мутаций ведет к развитию злокачественной В-клеточной пролиферации – В-клеточной неходжкинской лимфомы (НХЛ).

От момента инфицирования до развития смешанной КГ с поликлональным IgMк (III типа) или моноклональным IgMк (II типа) проходит в среднем  $7,6 \pm 7,7$  и  $14,2 \pm 13,7$  лет, соответственно [1-4].

Моноклональный компонент IgMк РФ КГ II типа (с особым WA-кросс-идиотипом) может перекрестно связываться с тканевыми структурами почки, вызывая развитие криоглобулинемического васкулита. Этим объясняют высокую нефритогенность смешанной КГ II типа - в 3 раза выше по сравнению со смешанной КГ III типа [1-5].

### 1.2.2. Патогенез поражения почек при HBV-инфекции

На сегодняшний день существует несколько гипотез поражения почек при HBV-инфекции: прямая инвазия HBV в почечные клетки, приводящие к повреждению почек; воспалительные реакции, вызванные отложением иммунных комплексов; аутоиммунные реакции, вызванные инвазией HBV; повреждение ткани почек, опосредованные высвобождающимися цитокинами во время инфекции [6-10]. Так, в клубочках выявляются депозиты различных антигенов HBV, включая HBsAg, HBeAg, HBcAg; у части больных в ткани почки была обнаружена HBV ДНК. Иммунные комплексы (ИК) могут активировать комплемент и вызывать поражение клубочков путем формирования мембраноатакующих комплексов и дальнейшего каскада реакций, таких как индукция протеаз, оксидативное повреждение и разрушение цитоскелета нефрона.

Узелковый полиартериит (УП) – системный HBV-ассоциированный васкулит с поражением средних и мелких артерий. Отмечено, что в большинстве случаев он является следствием острого гепатита В, характеризующегося HBe-антигемией и высокой репликативной активностью вируса. Предположительно повреждение почек происходит в результате отложения ИК, содержащих антигены вируса и антитела к ним (HBeAg-HbeAb) [11-14].

В отдельных исследованиях была выявлена также ассоциация HBV и криоглобулинемического васкулита. Последний может развиваться у 0,5-4% пациентов, инфицированных HBV. Среди больных со смешанной криоглобулинемией (СКГ) вирус гепатита В выявляется в 3-17% случаев. [15-17]

### 1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Количество больных хроническим гепатитом С в мире составляет около 71 млн человек (1% населения) [18].

В России предполагаемое количество больных может составлять около 4,5 млн человек (почти 3% населения). К факторам риска инфицирования относятся внутривенная наркомания, хирургические манипуляции, гемотрансфузии, донорство, медицинская профессия, татуировки и т.д.

- Частота СКГ среди больных с хронической инфекцией вируса гепатита С колеблется от 34 до 54% [19]

- Вирус гепатита С в сыворотке крови среди больных СКГ обнаруживают в 71 - 90% случаев, в криопреципитатах - 93 - 99% случаев.

- Низкий уровень циркулирующих криоглобулинов может обнаруживаться более чем у 50% инфицированных ВГС лиц, в то время как криоглобулинемический синдром развивается только примерно у 5% [2].

- Частота развития гломерулонефрита, ассоциированного с ВГС, невелика (0,2-11%) [20-21].

- В настоящее время КГ II типа с моноклональным IgMκ рассматривают как специфический маркер хронической HCV-инфекции.

- Роль других вирусов, в частности вируса Эпштейна-Барр, гепатита В, менее значима.

Заболевание развивается в любом возрасте (от 20 до 70 лет), чаще после 50 лет; соотношение женщины:мужчины - 1,5:1.

### **1.3.2.Эпидемиология хронического гепатита В**

- Хроническая инфекция вирусом гепатита В наблюдается почти у 300 млн человек в мире (около 4% от всего населения). В России, согласно последним данным, инфицированы около 1,5% населения (2 млн) [22].

Основными факторами риска инфицирования являются внутривенная наркомания, хирургические манипуляции, гемотрансфузии, медицинская профессия, контакт с больными острым гепатитом В, половой путь передачи вируса и т.д.

Сведения, касающиеся частоты поражения почек при HBV-инфекции, противоречивы. В России частота разных форм поражения почек среди больных хроническим гепатитом В оценивается как 6-14% [12].

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

Случаи ГН при хроническом гепатите С (B18.2) и/или хроническом гепатите В (B18.0 и 18.1), а также при узелковом полиартериите (M30.0) с учетом разнообразия

клинических и морфологических проявлений гломерулонефрита (ГН), следует кодировать по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) в соответствии с кодами, отражающими клинические синдромы и гистологию. Трехзначные рубрики N00-06 основаны на клинических синдромах. Подрубрики классифицируют морфологические изменения (в случае выполнения биопсия или аутопсии почки).

Случаи ГН при криоглобулинемии (D89.1) следует кодировать как N08.2 (Гломерулярные поражения при болезнях крови и иммунных нарушениях)

Таблица 1. Кодирование ГН по МКБ-10

Клинические проявления (отметить доминирующую форму)	Код МКБ-10	Морфологические проявления (отметить доминирующую форму)	Код МКБ-10
Острый нефритический синдром	N00	Диффузный мезангиокапиллярный гломерулонефрит. Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит	5
Быстро прогрессирующий нефритический синдром	N01	Диффузный мембранозный гломерулонефрит	2
Рецидивирующая и устойчивая гематурия	N02	Диффузный мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит	3
Хронический нефритический синдром	N03		
Нефротический синдром	N04		
Изолированная протеинурия	N06		

Для обозначения степени нарушения функции почек (стадий ХБП) у пациентов с ГН, ассоциированным с вирусами гепатита С (как криоглобулинемический ГН [HCV+крио ГН], так и некриоглобулинемический) и гепатита В следует использовать коды N18.1-N18.5

Таблица 2. Соответствие стадий ХБП кодировке МКБ-10\*

Код МКБ-10**	Название	Обозначение стадий ХБП
--------------	----------	------------------------

N18.1	Хроническая болезнь почек, стадия 1	C1
N18.2	Хроническая болезнь почек, стадия 2	C2
N18.3	Хроническая болезнь почек, стадия 3	C3a C3б
N18.4	Хроническая болезнь почек, стадия 4	C4
N18.5	Хроническая болезнь почек, стадия 5	C5

Примечание: \* - для обозначения этиологии ХБП следует использовать соответствующие коды заболеваний; \*\* - кодом N18.9 обозначаются случаи ХБП с неуточненной стадией

### **1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

На сегодняшний день общепринятой классификации заболеваний почек, ассоциированных с вирусами гепатитов С и В не разработано.

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

Основные признаки, позволяющие предположить наличие ГН, ассоциированного с вирусами гепатита С (как криоглобулинемического ГН [HCV+крио ГН], так и некриоглобулинемического) и гепатита В, представлены в таблице 3.

Таблица 3. Основные признаки, позволяющие предполагать наличие ГН, ассоциированного с вирусами гепатита С (как криоглобулинемического ГН [HCV+крио ГН], так и некриоглобулинемического) и гепатита В

Маркер	Примечание
<i>Жалобы, анамнез и анализ медицинской документации</i>	
Жалобы	Изменений цвета мочи, объема диуреза (олигурия, полиурия), повышение артериального давления, в том числе в сочетании с признаками поражения кожи, суставов, ЖКТ, ЦНС, легких, слабость
Данные анамнеза и анализа медицинской документации	Указание на выявленные ранее изменения мочи, крови, в том числе в сочетании с

	признаками поражения кожи, суставов, ЖКТ, ЦНС, легких. Указание на инфицирование вирусами гепатитов С и/или В. Возможную связь выраженности изменений с переохлаждением
Физикальное обследование	Увеличение размера почек, симптомы уремии, периферические и полостные отеки, изменение цвета и объема мочи, артериальная гипертензия, геморрагическая кожная сыпь, поражение суставов, абдоминальные боли, нарушение стула, поражение легких и бронхов, печени, парестезии, «сухой» синдром
<i>Лабораторные данные</i>	
Повышенная альбуминурия/протеинурия	Маркеры увеличения клубочковой проницаемости и тубулярной дисфункции
Стойкое изменение в клеточном осадке мочи	Эритроцитурия (гематурия)
Маркеры вирусных гепатитов С и В в сыворотке крови	Выявление антигена (HBsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) и/или антител к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови, РНК вируса гепатита С (Hepatitis C virus) в крови методом ПЦР, ДНК вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови методом ПЦР
Криоглобулинемия	Выявление криоглобулинов в крови
Другие изменения состава крови и мочи	Азотемия, уремия, снижение сывороточных белковых показателей, изменения сывороточной и мочевой концентрации электролитов, повышение СРБ, РФ, снижение фракций комплемента в сыворотке
Изменения почек по данным лучевых методов исследования	Изменение размеров почек, нарушение интратенальной гемодинамики

### **1.6.1. Клинические проявления поражения почек при хроническом гепатите С**

Почечные симптомы при смешанной КГ II типа появляются чаще всего через несколько месяцев или лет (в среднем через 4 года) после возникновения первых

признаков васкулита, хотя у отдельных больных (примерно у 29%) они могут возникать одновременно с другими системными проявлениями и даже предшествовать им («нефритические маски» СКГ).[23]

Клиническая картина:

- Умеренный мочевого синдром (протеинурия более 0,5 г/сут, микрогематурия) (50-55%)
- Нефротический синдром (20-25%)
- Остронефритический синдром (25%) (у большинства больных клиническое течение соответствует быстро прогрессирующему гломерулонефриту (БПН); примерно у 5% развивается ОПП.

У больных смешанной КГ могут отмечаться кратковременные периоды анурии даже в отсутствие клинических проявлений поражения почек. Предрасполагающими факторами могут быть обезвоживание, воздействие холода, влияние лекарств. Особенностью всех форм поражения почек в рамках смешанной КГ является раннее развитие артериальной гипертензии (в 50 - 90% случаев), нередко трудно контролируемой с тяжелыми изменениями на глазном дне и сердечно-сосудистыми осложнениями. Гипертензия может иметь злокачественное течение, обычно при БПН [24,25 ].

Тяжесть поражения почек зависит от типа и степени выраженности смешанной КГ: тяжелые формы ГН с нефротическим или остронефритическим синдромом, в большинстве случаев наблюдаются у больных со смешанной КГ II типа и высоким уровнем КГ (более 300 мкг/мл) (криокрит более 5%) [4,5].

Поражение почек может сочетаться с другими признаками криоглобулинемического васкулита: кожная пурпура (в 40% - 98% случаев), артралгии (в 20% - 90% случаев); периферическая невропатия (в 20%-80% случаев). Реже могут вовлекаться другие органы (желудочно–кишечный тракт, печень, легкие, сердце и центральная нервная система) [2,5, 26-28].

**Комментарии:** Почечные симптомы у пациентов с HCV-инфекцией (в том числе HCV+крио) и HBV – инфекцией, как правило, появляются в среднем спустя 12 лет после инфицирования вирусами гепатита В и/или С. [29]

**Комментарии:** Пурпура при криоглобулинемическом васкулите пальпируемая; обычно располагается на нижних конечностях (особенно голенях), имеет

рецидивирующее течение. После разрешения остаются участки гиперпигментации, обусловленные отложением гемосидерина. Патоморфологическую основу пурпуры составляет венулит (васкулит вен); Морфологически - лейкоцитокластический васкулит. Язвенно-некротическое повреждение кожи, обычно сочетается с пурпурой, при этом язвы, как правило, безболезненные [2]

**Комментарии:** Механизм невропатии при СКГ связывают с нарушением микроциркуляции в системе *vasa nervorum* из-за отложения КГ, что ведет к ишемии, развитию эпинеурального васкулита, дегенерации аксонов, демиелинизации. Поражение периферической нервной системы у больных СКГ, ассоциированной с HCV- инфекцией наблюдается в 20-56% случаев. Симметричная или асимметричная сенсорная полиневропатия может проявляться болезненными парестезиями, мышечной слабостью, предшествующими моторным нарушениям мононевритами (в т. ч. множественные). Поражение ЦНС наблюдается крайне редко. При биопсии нерва выявляется васкулит в вовлечением *vasa vasorum* [26,30]

**Комментарии:** Поражение легких у больных смешенной КГ, ассоциированной с HCV- инфекцией, наблюдается в 0,7-12% случаев. Клинические проявления: одышка, дыхательная недостаточность, кровохарканье, кровотечение. Морфологически - васкулит легочных капилляров и артериол, возможно развитие легочных инфильтратов с последующей деструкцией; легочный фиброз или фиброзирующий альвеолит [26]

**Комментарии:** Поражение желудочно-кишечного тракта у больных смешанной КГ обусловлено васкулитом, проявляющимся абдоминальными болями, диареей, тошнотой, рвотой, кровотечением, перфорацией кишечника [26]

### **Морфологические варианты поражения почек при HCV-инфекции:**

Мембранопролиферативный ГН

- криоглобулинемический

- некриоглобулинемический

• Мезангиопролиферативный ГН

• Мембранозный ГН

• Редко диагностируемые варианты

- Болезнь минимальных изменений

- ФСГС

- IgA-нефропатия
- Фибриллярный ГН
- Иммунотактоидный ГН
- Тромботическая микроангиопатия

Поражение почек при смешанной КГ, ассоциированной с HCV-инфекцией, представлено в основном криоглобулинемическим мембранопротролиферативным гломерулонефритом (МПГН)[3-5, 31].

Морфологическая картина в почках сходна с картиной МПГН 1 типа, однако ее отличают некоторые особенности:

- наличие внутрикапиллярных «тромбов», состоящих из преципитатов КГ и имеющих вид фибриллярных или кристаллоидных структур при электронной микроскопии
- гиперклеточность клубочков из-за массивной инфильтрации лейкоцитами, главным образом моноцитами
- выраженное удвоение и утолщение БМК (вследствие периферической интерпозиции мезангиоцитов)
- васкулиты артерий мелкого и среднего калибра с участками фибриноидного некроза и моноцитарной инфильтрацией стенки.
- Склеротические изменения чаще выражены умеренно и выявляются непостоянно, хотя возможно и быстро прогрессирующее течение с развитием нефросклероза.

При дифференциальной диагностике МПГН необходимо исключить все возможные причины вторичного МПГН [11-14].

У пациентов с некриоглобулинемическим МПГН клиническая картина, гистологические особенности и лабораторные данные неотличимы от “классического” идиопатического МПГН. Связь других гломерулярных заболеваний, которые могут быть верифицированы у пациентов с HCV-инфекцией (мезангиопротролиферативный ГН, мембранозный ГН [32], ФСГС [33], IgA-нефропатия [34], тромботическая

микроангиопатия [35], фибриллярный ГН и иммунотактоидный ГН [36] остается пока неопределенной.

### **1.6.2. Клинические проявления поражения почек при хроническом гепатите В**

Клиническая картина ГН, ассоциированного с HBV, отличается у детей и взрослых.

У детей выявляется преимущественно нефротический синдром в сочетании с микрогематурией, без нарушений функции почек и АГ.

У взрослых больных клинически чаще наблюдается также нефротический синдром, микрогематурия, у половины больных – АГ, у 20% - нарушение функции почек.

В некоторых случаях может наблюдаться сочетание ГН с другими системными проявлениями хронического гепатита В (суставной синдром, кожный васкулит, синдром Шегрена и др.) [14].

У 0,5-4% пациентов, инфицированных вирусом гепатита В может развиваться криоглобулинемический васкулит с поражением почек, других органов (кожи, легких, желудочно-кишечного тракта, нервной системы и др) [15,16].

### **Морфологические варианты поражения почек при HBV-инфекции**

- Мембранозный ГН
- Мембранопролиферативный ГН (в основном некриоглобулинемический, редко - криоглобулинемического)
- Мезангиопролиферативный ГН (IgA-нефропатия)
- Тубулоинтерстициальный нефрит
- В рамках васкулита при узелковом полиартериите, ассоциированном с HBV-инфекцией
- Редко диагностируемые:
  - Болезнь минимальных изменений
  - ФСГС
  - ГН с полулуниями
  - Тубулоинтерстициальный нефрит с почечным канальцевым ацидозом и синдромом Фанкони.

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

Диагностические критерии ГН, ассоциированного с хронической инфекцией вирусом гепатита С и смешанной КГ

До настоящего времени достоверные диагностические критерии ГН, обусловленного вирусом гепатита С и смешанной КГ не разработаны.

Диагноз ГН, обусловленного вирусом гепатита С и смешанной КГ, основывается на данных клинического и морфологического исследований [37].

Связь МКГН с инфекцией вирусом гепатита С и смешанной КГ подтверждается:

- наличием клинических признаков смешанной КГ (пурпура, в том числе в составе триады Мельтцера, поражение нервной системы и другие)
- обнаружением в сыворотке крови и криопреципитатах маркеров HCV (антител к HCV и HCV-РНК)
- повышением уровня криоглобулинов сыворотки крови более 100 мкг/мл (иногда до 2000-4000 мкг/мл) или высоким уровнем криокрита (отношение объема осажденных КГ к остальному объему плазмы) - более 5%
- выявлением РФ (при смешанной КГ его уровень в сыворотке крови может быть высоким)
- снижением сывороточного уровня компонентов комплемента, особенно С4 и в меньшей степени С3, СН50
- высоким уровнем экскреции с мочой ИЛ-6 (у больных с остросептическим и нефротическим синдромами)

Дифференциальный диагноз следует проводить с заболеваниями, при которых имеется сочетание поражения почек с кожной пурпурой:

- геморрагическим васкулитом Шенлейна-Геноха
- инфекционным эндокардитом
- другими системными васкулитами
- СКВ
- В-клеточными неходжкинскими лимфомами (НХЛ)
- Лимфоплазмцитомы/макроглобулинемия Вальденстрема (чаще у пожилых)

Дифференциально-диагностическими признаками, криоглобулинемического ГН, являются:

- повышенный уровень криоглобулинов в сыворотке крови (криокрит больше 1%)
- выявление РФ
- сниженный уровень компонентов комплемента (СН50, С3, С4)
- наличие НСV.

Для дифференциального диагноза ГН, ассоциированного с вирусом гепатита С, имеет значение также и морфологическая картина почечного биоптата.

Диагностические критерии ГН, ассоциированного с хронической инфекцией вирусом гепатита В

Диагноз ГН, обусловленного вирусом гепатита В, основывается на данных клинического и морфологического исследований

Связь ГН с инфекцией вируса гепатита В подтверждается:

- наличием ГН в сочетании с выявленными маркерами HBV-инфекции в сыворотке крови (HBsAg, HBeAg, HBV-DNA, HBcAb класса IgM), а также с другими системными проявлениями хронического гепатита В (суставной синдром, кожный васкулит, синдром Шегрена и др.)
- обнаружение антигенов HBV в составе иммунных депозитов в клубочках почки (HBsAg и/или HBeAg), выявление морфологических признаков гепатита В в биоптате печени.

Дифференциальный диагноз следует проводить:

- с другими заболеваниями печени (вирусный гепатит С, аутоиммунный гепатит и др.)
- системными васкулитами (пурпура Шенлейна-Геноха, микроскопический полиангиит, гранулематозом с полиангиитом (Вегенера) и т.д.)
- СКВ
- инфекционным эндокардитом и т.д.

## **2.1 Жалобы и анамнез**

Клинические данные, полученные при анализе жалоб и анамнеза и указывающие на вероятную связь ГН с вирусами гепатита С (как криоглобулинемический ГН [HCV+криоГН], так и некриоглобулинемический) и гепатита В, приведены в разделе 1.6

**Рекомендуется** при осмотре пациентов с подозрением на ГН, ассоциированный с вирусами гепатита С (как криоглобулинемический ГН [HCV+криоГН], так и некриоглобулинемический) и гепатита В, обратить внимание на следующие жалобы:

- периферические отеки, уменьшение объема отделяемой мочи, изменение цвета мочи, особенно в сочетании с болями в суставах, слабостью, геморрагической кожной сыпью, лихорадкой, кровохарканьем, нарушением чувствительности кистей и стоп, синдромом Шегрена [14, 26-28]

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

**Комментарии:** Поражение почек у пациентов с гепатитами С и В в дебюте заболевания может протекать бессимптомно, однако часто сочетается с внепочечными проявлениями, выявление которых может помочь врачу сузить спектр дифференциально-диагностического поиска. Особого внимания заслуживают жалобы пациентов, указывающие на одновременное вовлечение различных органов и систем (см. введение в раздел).

## **2.2 Физикальное обследование**

Данные физикального обследования, указывающие на вероятное наличие ГН, ассоциированного с вирусами гепатита С (как криоглобулинемический ГН [HCV+криоГН], так и некриоглобулинемический) и гепатита В, указаны в разделе 1.6

## **2.3 Лабораторные диагностические исследования**

**Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на ГН, ассоциированный с вирусами гепатита С (как криоглобулинемический ГН [HCV+криоГН], так и некриоглобулинемический) и гепатита В, выполнять стандартное обследование в соответствии с Национальными рекомендациями по ХБП, раздел 2.3 с целью диагностики, оценки прогноза и выявления факторов, которые могут повлиять на тактику лечения [37]

**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 (СОЭ, СРБ) [11].*

**Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на ГН, ассоциированный с вирусами гепатита С (как криоглобулинемический ГН [HCV+криоГН], так и некриоглобулинемический) и гепатита В проводить скрининговое экспресс-исследование на гепатиты В и С (anti-HCV и HBs-Ag) с целью выявления признаков инфицирования гепатитами С и/или В [1,3,28].

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

**Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на ГН, ассоциированный с вирусами гепатита С (как криоглобулинемический ГН [HCV+криоГН], так и некриоглобулинемический) и гепатита В определение уровня криоглобулинов сыворотки крови или криокрита (отношение объема осажденных КГ к остальному объему плазмы) для диагностики криоглобулинемического ГН [23, 38]

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

**Комментарии:** *Наличие криоглобулинемии у пациента с клиническими признаками нефрита может указывать на криоглобулинемический нефрит. Транзиторная КГ может наблюдаться во время инфекций, а у здоровых людей могут выявляться низкие уровни криоглобулинов в сыворотке. Уровень криоглобулинов сыворотки крови более 100 мкг/мл или криокрита более 5% с высокой вероятностью позволяет обсуждать диагноз криоглобулинемического гломерулонефрита, однако концентрация в сыворотке крови не всегда коррелирует с тяжестью симптомов. Так, в некоторых случаях, у пациентов с признаками тяжелого криоглобулинемического васкулита уровень КГ может быть низким [19], а отдельные тесты на криоглобулинемию могут быть отрицательные [2,3]. Это обусловлено тем, что количество КГ в крови сильно варьирует. В этой ситуации необходимо длительное наблюдение и регулярные тесты на определение криоглобулинов в сыворотке крови.*

*Для исследования криоглобулинов пробирки с кровью транспортируют в лабораторию при температуре 37°C (обычно это достигается погружением пробирок в теплую воду во время транспортировки в лабораторию). Важно, чтобы температура образца не опускалась ниже 37°C до полного отделения сыворотки, чтобы избежать преждевременного осаждения. Неправильное обращение с образцами может привести к*

ошибочному диагнозу криоглобулинемии [39]. Криопреципитат I типа может появиться уже через 24 часа, но смешанные криоглобулины могут осаждаться через несколько дней; поэтому исследование занимает до 7 дней (если осадок не образуется изначально) [40].

**Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на ГН, ассоциированный с вирусами гепатита С (как криоглобулинемический ГН [HCV+криоГН], так и некриоглобулинемический) и гепатита В исследование в сыворотке крови ревматоидного фактора (РФ), уровня комплемента и его фракций (С3 фракции комплемента и С4 фракции комплемента) для оценки активности криоглобулинемического васкулита [41].

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

**Комментарии:** При смешанной КГ отмечается повышение уровня РФ и снижение уровня С4 (в 65% -100% случаев) и С3 (в 20% -70% случаев) в сыворотке крови (в 45% - 95% случаев [42]).

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

Специфическая инструментальная диагностика для ГН, ассоциированного с вирусами гепатита С (как криоглобулинемический ГН [HCV+криоГН], так и некриоглобулинемический) и гепатита В, не предусмотрена.

Однако для скрининга осложнений и других сопутствующих аутоиммунных заболеваний по показаниям проводится дополнительное обследование (см. раздел 2.5 «Иная диагностика»).

#### **2.5 Иные диагностические исследования**

**Рекомендуется** всем пациентам с клиническими признаками ГН и верифицированной инфекцией гепатита С и/или В при отсутствии противопоказаний выполнять биопсию почки под контролем ультразвукового исследования с последующим патолого-анатомическим исследованием биопсийного материала почки с применением иммуногистохимических методов с целью верификации диагноза, оценки выраженности ренальных повреждений и прогноза [37, 43].

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

**Комментарии:** Морфологическое исследование ткани почки остается золотым стандартом диагностики ГН, ассоциированного с вирусами гепатита С (как криоглобулинемический ГН [HCV+криоГН], так и некриоглобулинемический) и гепатита В для оценки точной гистологической картины заболевания и вероятности того, что наблюдаемые поражения причинно связаны с HCV-инфекцией, поскольку другие гломерулярные заболевания (включая диабетическую нефропатию и другие варианты ГН)

также могут обнаруживаться среди пациентов с HCV- инфекцией [44]. Кроме того, морфологическое исследование ткани почки позволяет оценить степень активности ГН и необходимость в безотлагательной иммуносупрессивной терапии, а также распространенность склеротических изменений, которые вряд ли могут быть обратимыми при иммуносупрессии. Таким образом, некоторые пациенты могут быть избавлены от иммуносупрессии при наличии выраженного нефросклероза, когда нет внепочечных показаний для иммуносупрессии.

**Комментарии:** Диагностическая ценность электронной микроскопии сомнительна. При электронной микроскопии почек обнаружение вирусоподобных частиц было зарегистрировано только в нескольких исследованиях, проведенных на HCV-инфицированных пациентах [45,46]. В исследовании Sabry et al вирусоподобные частицы были обнаружены в иммунных комплексах. Вирусоподобные частицы, связанные с HCV, имели диаметр около 30-45 нм и располагались в электронно-плотных отложениях в парамезангиальных областях [45].

- **Рекомендуется** пациентам с ГН, ассоциированным с вирусами гепатита С (как криоглобулинемический ГН [HCV+криоГН], так и некриоглобулинемический) и гепатита В, рентгенография легких, ЭКГ, УЗИ брюшной полости для исключения системных проявлений гепатитов В и С, системной КГ [12,26,28,30,43].

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

- **Рекомендуется** пациентам с ГН, ассоциированным с вирусами гепатита С (как криоглобулинемический ГН [HCV+криоГН], так и некриоглобулинемический) и гепатита В, проводить дообследование в рамках дифференциальной диагностики с другими заболеваниями, которые могут приводить к поражению почек, во избежание диагностических ошибок и назначения адекватного лечения [37,43-45].

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

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

Не проводились крупные клинические исследования у пациентов с HCV-ассоциированным поражением почек, поэтому доказательно обоснованные рекомендации

по лечению для этой группы пациентов не могут быть представлены. Экстраполированы принципы лечения HCV из массива данных, касающихся популяции пациентов без поражения почек, с соответствующей и необходимой модификацией дозы препаратов [43].

### **3.1 Лечение HCV-ассоциированного поражения почек**

При HCV-ассоциированном ГН основу лечения составляет элиминация вируса гепатита С

**Рекомендуется** всем пациентам с ГН, ассоциированным с вирусом гепатита С (как криоглобулинемическим так и некриоглобулинемическим), противовирусная терапия (ПВТ) [36,38, 43, 47-54].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** *в настоящее время, препараты прямого противовирусного действия (ингибиторы протеазы и полимеразы HCV) составляют основу лечения HCV-ассоциированного ГН. Эффективность ПВТ в отношении элиминации вируса гепатита С достигает 95%. У пациентов после элиминации HCV в результате ПВТ, описано уменьшение или исчезновение протеинурии, гематурии, улучшении СКФ с развитием полной или частичной ремиссией ГН в 33% и 29% случаев соответственно [47-49].*

*В связи с этим противовирусная терапия должна рассматриваться как терапия первой линии у пациентов с мочевым синдромом, субнефротической протеинурией и стабильной функцией почек. Сообщений об ухудшении функции почек у пациентов, получавших противовирусную терапию прямого действия, не выявлено. Менее 5% пациентов с криоглобулинемическим ГН, ассоциированным с вирусом гепатита С, получавших противовирусную терапию прямого действия, нуждались в иммуносупрессии [48,50-54].*

*Выбор схемы лечения определяется генотипом вируса, тяжестью поражения печени и почек.*

**Рекомендуется** пациентам с сохранной/умеренно сниженной функцией почек (рСКФ>30 мл/мин) и компенсированным поражением печени (класс А по Чайлд-Пью) ПВТ препаратами:

1. Велпатасвир+ Софосбувир\*\* (Эпклюза®\*\*) в течение 12 нед или
2. Глекапревир+Пибрентасвир\*\* (Мавирет \*\*) в течение 8 нед или
3. Гразопревир+Элбасвир\*\* (Зепатир®\*\*) (только 1b генотип HCV) в течение 8 нед (при фиброзе F0-2) или 12 нед (при фиброзе F3-4)

[37,38, 43]

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

**Комментарии:** *Пациентам с сохранной или умеренно сниженной функцией почек (СКФ<30 мл/мин) противовирусная терапия проводится в соответствии с рекомендациями по лечению хронического гепатита С.*

**Рекомендуется** пациентам с сохранной/умеренно сниженной функцией почек (рСКФ>30 мл/мин) и декомпенсированным поражением печени (класс В или С по Чайлд-Пью) Велпатасвир+ Софосбувир\*\* (Эпклюза®\*\*) в течение 24 нед

[55-59]

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

**Рекомендуется** пациентам с признаками нарушения функции почек (рСКФ<30 мл/мин) и компенсированным поражением печени (класс А по Чайлд-Пью)

- Глекапревир+Пибрентасвир\*\* (Мавирет \*\*) в течение 8 нед или Гразопревир+Элбасвир\*\* (Зепатир®\*\*) (только 1, 4-6 генотипы HCV) в течение 8 нед (при фиброзе F0-2) или 12 нед (при фиброзе F3-4)

[56-57]

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

**Комментарии:** *При тяжелом поражении почек (рСКФ<30 мл/мин) используют препараты с преимущественным печеночным клиренсом (глекапревир/пибрентасвир и гразопревир/элбасвир), которые эффективны и безопасны, в том числе и у больных с терминальной почечной недостаточностью [56,57]. В последних исследованиях показано, что применение софосбувир-содержащих схем противовирусной терапии, несмотря на преимущественную почечную экскрецию метаболитов софосбувира, также безопасно и у больных с тяжелым нарушением функции почек (СКФ<30 мл/мин) [58,59].*

**Рекомендуется** пациентам с сохранной/умеренно сниженной функцией почек (рСКФ>30 мл/мин) и декомпенсированным поражением печени (класс В или С по Чайлд-Пью) Велпатасвир+ Софосбувир\*\* (Эпклюза®\*\*) в течение 12 нед [60-62].

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

**Комментарии:** У части больных (почти в 30% случаев), несмотря на элиминацию вируса, сохраняется криоглобулинемия и проявления криоглобулинемического васкулита, включая поражения почек. Причиной сохранения продукции криоглобулинов и соответственно возможного прогрессирования васкулита, несмотря на элиминацию вируса, может служить персистенция HCV в лимфоцитах – т.н. латентная HCV – инфекция. Этим больным необходимо дальнейшее наблюдение и иммуносупрессивная терапия, в том числе селективная (anti-CD20-терапия) [61-62].

**Рекомендуется** пациентам с HCV-инфекцией с признаками криоглобулинемического васкулита, нефротическим синдромом или быстро прогрессирующей почечной недостаточностью в дополнение к лечению ПВТ иммуносупрессивная терапия (ИСТ) в сочетании с плазмообменом (3 литра плазмы 3 раза в неделю в течение 2-3 недель) или без него (табл.4) [4,5,37,43, 63-65].:

- #ритуксимаб\*\* (375 мг/м<sup>2</sup> еженедельно в течение 4 недель) с глюкокортикоидами или без них (см. ниже)
- или циклофосфамид\*\* (2 мг/кг/сут) 2-4 месяца) в сочетании с пульсами метилпреднизолона\*\* 0,5 - 1 г/сут в течение 3-х дней.

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:** Целью назначения циклофосфамида\*\* при HCV-ассоциированном ГН является ингибирование В-лимфоцитов и, следовательно, выработки криоглобулина. Однако при назначении циклофосфамида\*\* следует иметь в виду возможность обострения ВГС-инфекции и повышения уровня HCV-RNA [63].

При наличии тяжелых проявлений смешанной криоглобулинемии глюкокортикоиды могут применяться в больших дозах внутрь (например, преднизолон 0,5-1,5 мг/кг в сутки) или внутривенно в виде «пульса» (метилпреднизолон\*\* 0,5-1,0 г/сут в течение 3 дней с последующим пероральным приемом преднизолона\*\*). Однако глюкокортикоиды также могут усиливать репликацию ВГС и ухудшать состояние печени.

Целью плазмообмена (ПО) является удаление циркулирующих криоглобулинов из плазмы и, следовательно, уменьшение отложения иммунных комплексов в почках.

Плазмообмен безопасен у пациентов с криоглобулинемическим ГН. ПО применяют у пациентов с тяжелым криоглобулинемическим васкулитом, особенно с признаками БПГН, для предотвращения необратимого повреждения почек. Хотя его эффективность у пациентов с полиорганной недостаточностью ограничена, ПО является единственным

методом лечения, который может быстро удалить циркулирующие криоглобулины, и его следует рассматривать как экстренное лечение [64].

В качестве начального подхода предлагается режим самостоятельной ИСТ или комбинированной терапии (ИСТ плюс ПВТ) (см.табл.)

При комбинированной терапии 10-летняя выживаемость пациентов по результатам наиболее крупного исследования Tarantino A и соавт (включавшего 105 пациентов с криоглобулинемическим ГН) составляет 49%, однако стойкая клиничко-лабораторная ремиссия ГН наблюдалась только у 14% пациентов [65].

**Рекомендуется** в качестве первой линии иммуносупрессивной терапии HCV-ассоциированного ГН назначение #ритуксимаба\*\* в виде внутривенных инфузий в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> №4 с интервалом 7 дней [43, 66-68]

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

**Комментарии:** #Ритуксимаб\*\* был зарегистрирован как эффективное лечение HCV-ассоциированного ГН в 2003 году и в настоящее время рекомендуется как иммуносупрессивная терапия первой линии для пациентов с гистологически активным HCV-ассоциированным ГН в соответствии с рекомендациями KDIGO в 2018 году [43]. Установлено, что #ритуксимаб\*\* превосходит по эффективности глюкокортикоиды, азатиоприн, циклофосфамид или плазмаферез при лечении тяжелом криоглобулинемического ГН, ассоциированного с HCV, когда ПВТ противопоказана или оказалась неэффективной [66]. Ритуксимаб оказался эффективным также у пациентов, которые перешли от стандартной ИСТ к #ритуксимабу\*\* [67].

Средняя продолжительность ответа на #ритуксимаб\*\* составила 18 месяцев. В целом лечение #ритуксимабом\*\* хорошо переносилось. У пациентов, у которых ранее была эффективна терапия #ритуксимабом\*\*, она может быть возобновлена в случае рецидива заболевания и может поддерживаться в течение длительного времени у большинства пациентов [68].

**Рекомендовано** при одновременном лечении противовирусными препаратами и препаратами для иммуносупрессии необходимо учитывать возможные межлекарственные взаимодействия [www.hep-druginteractions.org] [43,63-65]

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

**Таблица 4. Лечение HCV-криоглобулинемического васкулита**

Степени васкулита	Лечение
-------------------	---------

Васкулит низкой активности (поражение почек с умеренным мочевым синдромом, пурпура, артралгии, сенсорная полиневропатия)	ПВТ
Тяжелый васкулит (прогрессирующее поражение почек, множественный мононеврит, кожный язвенно-некротический ангиит)	#ритуксимаб** и/или глюкокортикоиды ПВТ
Угрожающие жизни состояния (быстро прогрессирующий ГН, поражение ЦНС, желудочно-кишечного тракта, легочный васкулит)	Плазмаферез, глюкокортикоиды, циклофосфан** и/или АнтиCD20- антитела (#ритуксимаб**) ПВТ

### 3.2 Лечение HBV-ассоциированного поражения почек

Выбор терапевтического режима и доз лекарственных препаратов определяется клинико-лабораторными признаками активности ГН (нефротический/остронефритический синдром, быстро прогрессирующий ГН), выраженностью поражения других органов и систем (печени, ЖКТ, нервной системы), наличием активной репликации HBV [69,70]

**Рекомендуется** пациентам с HBV-ассоциированным поражением почек противовирусная терапия (ПВТ) аналогами нуклеоз(т)идов (с учетом скорости клубочковой фильтрации) [71-74].

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

**Комментарии:** Проведение ПВТ пациентам с HBV-ассоциированным поражением почек рекомендуются в качестве терапии первой линии. Ранее было высказано предположение, что лечение ламивудином\*\* может улучшить функцию почек у пациентов с HBV-ассоциированным ГН [72], однако широкое и длительное применение ламивудина\*\* было ограничено в клиническом применении из-за высокой частоты встречаемости резистентных к ламивудину\*\* мутантов в штаммах HBV и частых рецидивов протеинурии [72,73].

Результаты лечения энтекавиром\*\* продемонстрировали, наряду со снижением уровня HBV-ДНК в сыворотке крови, значительное снижение 24-часовой протеинурии через 12 недель терапии. Титры сывороточной ДНК HBV в исходном состоянии и через 52 недели лечения составили  $4,3 \pm 2,8 \log_{10}$  и  $2,3 \pm 1,7 \log_{10}$  соответственно. При этом рСКФ увеличилась со  $100,3 \pm 20,5$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> до  $107,7 \pm 15,9$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> после 52 недель лечения [74].

**Рекомендуется** всем больным до начала терапии аналогами нуклеоз(т)идов определить уровень креатинина сыворотки и клиренс креатинина для расчета режима дозирования препаратов [72-74]

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

**Комментарии:** при лечении энтекавиром\*\* у пациентов с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин требуется коррекция дозы (таблица 5). При лечении тенофовира алафенамид\*\* (вемлиди®\*\*) пациентов с рСКФ  $\geq 15$  мл/мин или пациентов с рСКФ  $< 15$  мл/мин, получающих гемодиализ, коррекции дозы не требуется. В дни гемодиализа препарат следует принимать после процедуры гемодиализа. Тенофовира алафенамид\*\* противопоказан пациентам с рСКФ  $< 15$  мл/мин, не получающим гемодиализ.

**Таблица 5. Режим дозирования энтекавира\*\* у больных с нарушением функции почек**

Клиренс креатинина мл/мин	первичные больные	больные с исходной резистентностью к ламивудину
$\geq 50$	0,5 мг 1 раз в сутки	1 мг 1 раз в сутки
30-49	0,25 мг 1 раз в сутки или 0,5 мг 1 раз в 2 дня	0,5 мг 1 раз в сутки
10-29	0,15 мг 1 раз в сутки или 0,5 мг 1 раз в 3 дня	0,3 мг 1 раз в сутки ил 0,5 мг 1 раз в 2 дня
$< 10$	0,05 мг 1 раз в сутки или 0,5 мг 1 раз в 5-7 дней	0,1 мг 1 раз в сутки или 0,5 мг 1 раз в 3 дня

**Рекомендуется** пациентам с HBV-ассоциированным ГН с протеинурией нефротического уровня и/или быстром прогрессировании почечной недостаточности лечение глюкокортикоидами:

- Метилпреднизолон\*\* в режиме пульс-терапии внутривенно 0,5-1,0 г/сут в течение 3 дней, затем внутрь (0,5-1 мг/кг/сут, но не более 60 мг/сут) [75,76]

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

**Комментарии:** *Длительная терапия глюкокортикоидами средними дозами без противовирусных препаратов оказалась эффективной и безопасной для пациентов с ассоциированной с HBV мембранозной нефропатией- частота ремиссии нефротического синдрома составила 23.1%, 61.5%, 73.1%, 76.2%, 90.5%, и 81,0%, соответственно, после 1, 3, 6, 12, 24, и 36 месяцев. Основной побочной реакцией была бактериальная инфекция. Прогрессирования почечной недостаточности не отмечалось. Ни у одного из пациентов не было признаков репликации HBV.*

*Для пациентов с другими формами HBV-ассоциированного ГН необходим мониторинг HBV-ДНК и маркеров HBV в сыворотке крови во время монотерапии глюкокортикоидами [76]*

**Рекомендуется** пациентам с узелковым полиартериитом, ассоциированным с HBV-инфекцией, в дополнение к ПВТ иммуносупрессивная терапия (ИСТ) в сочетании с плазмообменом

- Глюкокортикоиды (Преднизолон 0,5 -1 мг/кг/сут, не более 60 мг/сут с быстрым снижением в течение 2-4 нед)
- Плазмаферез (удаление 3,5 л за 1 сеанс, 3-4 раза в неделю в течение 1 мес, далее 2-3 раза в нед в течение 1 мес)
- Противовирусная терапия: этекавир\*\* или тенофовира алафенамид\*\* (с учетом СКФ)

[77]

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

**Рекомендуется** пациентам с HBV-ассоциированным ГН по возможности избегать назначения цитостатиков [75]

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

**Рекомендуется** всем пациентам с криоглобулинемическим ГН, ассоциированным с вирусом гепатита В, противовирусная терапия (ПВТ) нуклеозидными аналогами [69, 78,79].

## **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** *при HBV-ассоциированном криоглобулинемическом ГН рекомендуется противовирусная терапия аналогами нуклеоз(т)идов. В нескольких исследованиях выявлена корреляция между подавлением репликации HBV и регрессией КГ после терапии нуклеозидными аналогами (NAs) [16,69]. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что репликация HBV играет важную роль в этиопатогенезе КГ. Среди различных противовирусных препаратов предпочтение отдается энтекавиру, учитывая его противовирусную эффективность, низкую склонность к лекарственной устойчивости, а также низкий риск нефротоксичности [78].*

*Лечение аналогами нуклеозидов при HBV-ассоциированном криоглобулинемическом ГН ассоциируется с вирусологической и клинической ремиссией у большинства больных. У пациентов с тяжелым криоглобулинемическим нефритом рекомендуется дополнительно иммуносупрессивная терапия HBV [79].*

## **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**

Стандартизованные подходы к медицинской реабилитации пациентов с ГН при HCV и HBV инфекции, включая нефрит при криоглобулинемическом васкулите ГН, не разработаны. 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 [1,37,43,].

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

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

Методы первичной профилактики ГН при HCV и HBV инфекции, включая нефрит при криоглобулинемическом васкулите ГН не разработаны. У пациентов с уже установленным диагнозом и получающим патогенетическую терапию следует реализовать ряд мер, направленных на предотвращение нежелательных явлений терапии [37,43,].

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

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

Показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию:

Форма - экстренная, неотложная; условия - стационар:

- 1) Проведение обследования, включая нефробиопсию, и инициация иммуносупрессивной и/или противовирусной 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)**

**Прогноз при HCV-обусловленном поражении почек**

- При латентно протекающем криоглобулинемическом ГН, ассоциированном с HCV-инфекцией, прогноз благоприятный. Характерно медленное прогрессирование почечной недостаточности.
- Клиническими факторами неблагоприятного прогноза являются: возраст старше 50 лет, рецидивирующая кожная пурпура, исходно уровень креатинина в сыворотке крови более 1,5 мг/дл, низкий уровень С3 компонента комплемента (менее 54 мг/дл), высокий уровень криокрита (более 5 %), сочетание HCV- и HBV-инфекции.
- Морфологическими факторами неблагоприятного прогноза являются: массивные внутрикапиллярные (внутрипросветные) тромбы, острый васкулит почечных артерий с полями фибриноидного некроза и моноцитарной инфильтрацией стенки.
- Основные причины смерти: поражение почек с сердечно-сосудистыми осложнениями (~в 60% случаев), печеночная недостаточность (~в 20%), инфекции (~в 10%), генерализованный васкулит с легочными кровотечениями (~4-5%) [80,81].

#### **Прогноз при HBV-обусловленном поражении почек**

- При мембранозном ГН у детей, ассоциированном с HBV-инфекцией, прогноз благоприятный: у 50% больных отмечается спонтанная ремиссия в первые 6 месяцев болезни, у 64% - к 4 годам и у 84% - к 10 годам, чаще с наступлением сероконверсии в HBe-системе (HBeAg →HBeAb), однако у 15-20% этих больных ГН прогрессирует.
- При МПГН у взрослых, ассоциированном с HBV-инфекцией, течение процесса неуклонно-прогрессирующее, спонтанные ремиссии редки. У больных с нефротическим синдромом 10-летняя почечная выживаемость составляет не более 50 %
- Клиническими предикторами неблагоприятного прогноза являются: нефротический синдром, диастолическая АГ, снижение функции почек в дебюте заболевания

При определении прогноза необходимо принимать во внимание клинические, лабораторные и морфологические факторы[76-78,82].

Скрининг криоглобулинемического HCV- ассоциированного поражения почек следует проводить у всех лиц с факторами риска HCV-инфекции, особенно при наличии у них рецидивирующей геморрагической пурпуры, локализующейся преимущественно на коже нижних конечностей (голени, стоп) и нижней половины живота; артралгии, миалгии, слабости, повышенной чувствительности к холоду (синдром Рейно), онемения в пальцах ног и рук, неустойчивости походки, повышения АД

## Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1.	Выполнен клинический анализ крови	5	С
2.	Выполнен биохимический анализ крови (белок общий, альбумин, креатинин, мочеви́на, мочева́я кислота, калий, натрий, кальций общий, общий холестерин, холестерин липопротеидов низкой плотности, триглицериды, билирубин общий, прямой билирубин, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, щелочная фосфотаза, гамма-глутамилтрансфераза)	5	С
3.	Выполнен расчет скорости клубочковой фильтрации	5	С
4.	Выполнен общий анализ мочи	5	С
5.	Выполнен скрининг на вирусный гепатит В, вирусный гепатит С, ВИЧ-инфекцию, сифилис и туберкулез	5	С
6.	Выполнено количественное определение РФ, определение общей гемолитической активности комплемента СН50 и его фракций, исследование уровня С3 фракции комплемента, уровня С4 фракции комплемента	5	С
7.	Выполнено количественное определение криоглобулинов	3	В
8.	Выполнена биопсия почки под контролем ультразвукового исследования с последующим патолого-анатомическим исследованием биопсийного материала почки с применением иммуногистохимических методов	5	С
9.			

## Список литературы

1. Козловская Л.В., Гордовская Н.Б., Малышко Е.Ю и др., Криоглобулинемическое поражение почек: особенности течения и лечения. *Нефрол и диализ* 2002; т.4, 1: 4-8
2. Ramos-Casals, M., Stone, J. H., Cid, M. C. & Bosch, X. The cryoglobulinaemias. *Lancet* 379, 348–360 (2012).
3. Ferri C. Mixed cryoglobulinemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2008 Sep 16; 3:25. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-3-25>.
4. Roccatello D, Saadoun D, Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Fervenza FC, Cacoub P, Zignego AL, Ferri C. Cryoglobulinaemia. *Nat Rev Dis Primers.* 2018 Aug 2;4(1):11. doi: 10.1038/s41572-018-0009-4.
5. Мухин Н.А., Козловская Л.В., Малышко Е.Ю. Криоглобулинемический нефрит, ассоциированный с хронической инфекцией вируса гепатита С. *Тер арх* 2000; 6: 1-5
6. Bhimma R, Coovadia H M, Adhikari M. Hepatitis B virus-associated nephropathy in black South African children. *Pediatr Nephrol.* 2004;12(6):479–84. doi.org/10.1159/000077065;
7. Xu G, Huang T. Hepatitis B virus-associated glomerular nephritis in East Asia: progress and challenges. *Eur J Intern Med.* 2011; 22(2):161–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2010.11.005>;
8. Khedmat H, Taheri S. Hepatitis B virus-associated nephropathy: an International Data Analysis. *Iran J Kidney Dis.* 2010;4(2):101–5.;
9. Li P, Wei RB, Tang L, Wu J, Zhang XG, Chen XM. Clinical and pathological analysis of hepatitis B virus-related membranous nephropathy and idiopathic membranous nephropathy. *Clin Nephrol.* 2012;78(6):456–64. DOI 10.5414/CN107615 ;
10. Kupin WL. Viral-associated GN: hepatitis B and other viral infections. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(9):1529–33. DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.09180816B>
11. GuptaA, QuiggRJ. Glomerular Diseases Associated With Hepatitis B and C. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2015 Sep;22(5):343-51. doi: 10.1053/j.ackd.2015.06.003.
12. Абдурахманов Д.Т. Хронический гепатит В и D. М: ГЭОТАР-Медиа; 2010.

13. Kamimura H, Setsu T, Kimura N, Yokoo T, Sakamaki A, Kamimura K, Tsuchiya A, Takamura M, Yamagiwa S, Terai S. Renal Impairment in Chronic Hepatitis B: A Review. *Diseases*. 2018 Jun 19;6(2). pii: E52. doi: 10.3390/diseases6020052.
14. Chan T.M. Hepatitis B and renal disease. *Curr. Hepatol. Rep.* 2010;9:99–105. doi: 10.1007/s11901-010-0042-6
15. Wang C, Ye ZY, Zeng DH, Xie FL, Qu LJ, Zheng ZY. Clinicopathological features of cryoglobulinemic glomerulonephritis associated with HBV infection: a retrospective analysis of 8 cases in China. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015 Sep 1;8(9):10475-81. eCollection 2015.;
16. Viganò M, Martin P, Cappelletti M, Fabrizi F. HBV-associated cryoglobulinemic vasculitis: remission after antiviral therapy with entecavir. *Kidney Blood Press Res.* 2014;39(1):65-73. doi: 10.1159/000355778.;
17. Liver EAFTSOT: EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:227-242.;
18. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. The Polaris Observatory HCV Collaborators *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 161–76
19. Cacoub P, Gragnani L, Comarmond C, Zignego AL. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Dig Liver Dis.* 2014;46S5:S165–S73
20. Arase Y, Ikeda K, Murashima N, et al. Glomerulonephritis in autopsy cases with hepatitis C virus infection. *Intern Med.* 1998;37:836–840. ;
21. El-Serag HB, Hampel H, Yeh C, et al. Extrahepatic manifestations of hepatitis C among United States male veterans. *Hepatology.* 2002;36:1439–1445
22. The Polaris Observatory Collaborators. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3: 383–403
23. Tarantino A, DeVecchi A, Montagnino G, et al. Renal disease in essential mixed cryoglobulinaemia. Long-term follow-up of 44 patients. *Q J Med.* 1981;50:1–30.
24. Meyers CM, Seeff LB, Stehman-Breen CO, Hoofnagle JH. Hepatitis C and renal disease: an update. *Am J Kidney Dis.* 2003;42:631–657.
25. Tedeschi A, Baratè C, Minola E, Morra E. Cryoglobulinemia. *Blood Rev* 2007; 21:183–200. doi: 10.1016/j.blre.2006.12.002.,
26. Trejo O, Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Yagüe J, Jiménez S, de la Red G, et al. Cryoglobulinemia: study of etiologic factors and clinical and immunologic features in 443 patients from a single center. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80:252–262. doi: 10.1097/00005792-200107000-00004.;

27. Gorevic PD, Kassab HJ, Levo Y, Kohn R, Meltzer M, Prose P, et al. Mixed cryoglobulinemia: clinical aspects and long-term follow-up of 40 patients. *Am J Med* 1980; 69:287–308.
28. Милованова С.Ю. Смешанная криоглобулинемия, ассоциированная с хроническим гепатитом С: значение в развитии внепеченочных проявлений, методы лечения. : диссертация на соискание степени доктора медицинских наук: 14.01.04 / ГОУВПО "Российский университет дружбы народов". Москва, 2013
29. Gemignani F, Melli G, Inglese C, Marbini A. Cryoglobulinemia is a frequent cause of peripheral neuropathy in undiagnosed referral patients. *J Peripher Nerv Syst.* 2002 Mar;7(1):59-64.doi: 10.1046/j.1529-8027.2002.02007.x.;
30. Monti G, Galli M, Invernizzi F, Pioltelli P, Saccardo F, Monteverde A, et al. . Cryoglobulinaemias: a multi-centre study of the early clinical and laboratory manifestations of primary and secondary disease. GISC: Italian group for the study of cryoglobulinaemias. *QJM* (1995) 88:115–26.
31. Morales JM, Pascual-CapdevilaJ, CampistolJM, etal.Membranous glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection in renal transplant patients. *Transplantation.* 1997;63:1634–1639.
32. Stehman-Breen C, Alpers CE, Fleet WP, et al. Focal segmental glomerular sclerosis among patients infected with hepatitis C virus. *Nephron.* 1999;81:37–40
33. Dey AK, Bhattacharya A, Majumdar A. Hepatitis C as a potential cause of IgA nephropathy. *Indian J Nephrol.* 2013;23:143–145.
34. Baid S, Pascual M, Williams WW Jr, et al. Renal thrombotic microangiopathy associated with anticardiolipin antibodies in hepatitis C-positive renal allograft recipients. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:146–153.
35. Markowitz GS, Cheng JT, Colvin RB, et al. Hepatitis C viral infection is associated with fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid glomerulopathy. *J am Soc Nephrol.* 1998;9:2244–2252
36. Angeletti A, Cantarelli C, Cravedi P. HCV-Associated Nephropathies in the Era of Direct Acting Antiviral Agents. *Front Med (Lausanne).* 2019 Feb 8;6:20. doi: 10.3389/fmed.2019.00020. eCollection 2019.
37. Клинические рекомендации НОНР по ХБП [https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD\\_final.pdf](https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD_final.pdf)

38. Chen YP, Cheng H, Rui HL, Dong HR. Cryoglobulinemic vasculitis and glomerulonephritis: concerns in clinical practice. *Chin Med J (Engl)*. 2019 Jul 20;132(14):1723-1732. doi: 10.1097/CM9.0000000000000325.
39. Vermeersch P, Gijbels K, Marien G, et al. A critical appraisal of current practice in the detection, analysis, and reporting of cryoglobulins. *Clin Chem* 2008; 54: 39–43
40. Motyckova G, Murali M. Am J Hematol. *Laboratory testing for cryoglobulins*. 2011 Jun;86(6):500-2. doi: 10.1002/ajh.22023.
41. Gulli F, Basile U, Gragnani L, Fognani E, Napodano C, Colacicco L, Miele L, De Matthaeis N, Cattani P, Zignego AL, Rapaccini GL. Autoimmunity and lymphoproliferation markers in naïve HCV-RNA positive patients without clinical evidences of autoimmune/lymphoproliferative disorders. *Dig Liver Dis*. 2016 Aug;48(8):927–33. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2016.05.013>.
42. Rui HL, Cheng H, Wang GQ, Xu XY, Luan HX, Yang M, et al. Clinical and pathological analysis of 30 cases of cryoglobulinemia-associated glomerulonephritis (in Chinese). *Chin J Pract Intern Med* 2018;38:553–558. doi: 10.19538/j.nk 2018060116;
43. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Hepatitis C Work Group. Translational Nephrology C, Agarwal A, et al. KDIGO 2018 clinical practice guideline for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 8: 91-165, 2018
44. Kupin WL. Viral-Associated GN: Hepatitis C and HIV. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12:1337–1342.
45. Sabry A, E-Agroudy A, Sheashaa H, El-Husseini A, Mohamed Taha N, Elbaz M, Sobh M. HCV associated glomerulopathy in Egyptian patients: clinicopathological analysis. *Virology*. 2005;334:10–16.;
46. Fornasieri A, Tazzari S, Li M, Armelloni S, Tarelli LT, Sessa A, D'Amico G. Electron microscopy study of genesis and dynamics of immunodeposition in IgMk-IgG cryoglobulin-induced glomerulonephritis in mice. *Am J Kidney Dis*. 1998 Mar;31(3):435-42. doi: 10.1053/ajkd.1998.v31.pm9506680
47. Cacoub P, Si Ahmed SN, Ferfar Y, et al. Long-term efficacy of interferon-free antiviral treatment regimens in patients with hepatitis C virus-associated cryoglobulinemia vasculitis [e-pub ahead of print]. *Clin Gastroenterol Hepatol*. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.05.021>.

48. Rutledge SM, Chung RT, Sise ME. Treatment of hepatitis C virus infection in patients with mixed cryoglobulinemic syndrome and cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Hemodial Int*. 2018 Apr;22 Suppl 1:S81-S96. doi: 10.1111/hdi.12649.
49. Bonacci M, Lens S, Marino Z, et al. Long-term outcomes of patients with HCV-associated cryoglobulinemic vasculitis after virologic cure [e-pub ahead of print]. *Gastroenterology*. 2018;155:311–315.
50. Bonacci M, Lens S, Londono MC et al. Virologic, clinical, and immune response outcomes of patients with hepatitis C virus-associated cryoglobulinemia treated with direct-acting antivirals. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:575–583.
51. Gragnani L, Visentini M, Fognani E, et al. Prospective study of guideline-tailored therapy with direct-acting antivirals for hepatitis C virus associated mixed cryoglobulinemia. *Hepatology*. 2016;64:1473–1482.
52. Cacoub P, Vautier M, Desbois AC, et al. Effectiveness and cost of hepatitis C virus cryoglobulinaemia vasculitis treatment: From interferon-based to direct-acting antivirals era. *Liver Int*. 2017;37:1805–1813.
53. Rutledge SM, Chung RT, Sise ME. Treatment of hepatitis C virus infection in patients with mixed cryoglobulinemic syndrome and cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Hemodial Int*. 2018 Apr; 22 Suppl 1:S81-S96. doi: 10.1111/hdi.12649.
54. Bonacci M, Lens S, Marino Z, et al. Long-term outcomes of patients with HCV-associated cryoglobulinemic vasculitis after virologic cure [e-pub ahead of print]. *Gastroenterology*. 2018;155:311–315.
55. Curry MP, O’Leary JG, Bzowej N, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. *N Engl J Med*. 2015;373:2618-2628.
56. Bruchfeld A, Roth D, Martin P, et al. Elbasvir plus grazoprevir in patients with hepatitis C virus infection and stage 4-5 chronic kidney disease: clinical, virological, and health-related quality-of-life outcomes from a phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:585-594
57. Gane E, Lawitz E, Pugatch D, et al. Glecaprevir and pibrentasvir in patients with HCV and severe renal impairment. *N Engl J Med*. 2017;377:1448-14552.
58. Cox-North P, Hawkins KL, Rossiter ST, Hawley MN, Bhattacharya R, Landis CS. Sofosbuvir-based regimens for the treatment of chronic hepatitis C in severe renal dysfunction. *Hepatol Commun* 2017;1:248–255.

59. Desnoyer A, Pospai D, Le MP, Gervais A, Heurgue-Berlot A, Laradi A, et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of a full dose sofosbuvir-based regimen given daily in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2016;65:40–47]
60. Borgia SM, Dearden J, Yoshida EM, Shafran SD, Brown A, Ben-Ari Z, et al. Sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks in hepatitis C virus-infected patients with end-stage renal disease undergoing dialysis. *J Hepatol* 2019;71:660–665.
61. Artemova M, Abdurakhmanov D, Ignatova T, Mukhin N. Persistent Hepatitis C Virus–Associated Cryoglobulinemic Vasculitis Following Virus Eradication After Direct-Acting Antiviral Therapy. *Hepatology*. 2017;65(5):1770-71. doi: 10.1002/hep.28981
62. Zubkin ML, Abdurakhmanov DT, Sagalova OI, Bakulin IG, Maevskaya MV, Ivashkin VT. Persistent mixed cryoglobulinemia after successful antiviral treatment of chronic hepatitis C virus infection: What's the next? *Scandinavian J Gastroenterology*. 2018;53(7):883-4. doi: 10.1080/00365521.2018.1477988
63. Quigg RJ, Brathwaite M, Gardner DF, Gretch DR, Ruddy S. Successful cyclophosphamide treatment of cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *Am J Kidney Dis*. 1995;25:798-800.;
64. Marson P, Monti G, Montani F, Riva A, Mascia MT, Castelnovo L, Filippini D, Capuzzo E, Moretto M, D'Alessandri G, Marenchino D, Zani R, Fraticelli P, Ferri C, Quartuccio L, De Silvestro G, Oreni L, Accorsi P, Galli M. Apheresis treatment of cryoglobulinemic vasculitis: A multicentre cohort study of 159 patients. *Transfus Apher Sci*. 2018 Oct;57(5):639-645. doi: 10.1016/j.transci.2018.06.005.
65. Tarantino A, Campise M, Banfi G, et al. Long-term predictors of survival in essential mixed cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int*. 1995;47: 618–623.
66. Pietrogrande M, De Vita S, Zignego A, Pioltelli P, Sansonno D, Sollima S et al. Recommendations for the management of mixed cryoglobulinemia syndrome in hepatitis C virus-infected patients. *Autoimmun Rev* 2011; 10: 444–54.,
67. Petrarca A, Rigacci L, Caini P, Colagrande S, Romagnoli P, Vizzutti F et al. Safety and efficacy of rituximab in patients with hepatitis C virus–related mixed cryoglobulinemia and severe liver disease. *Blood* 2010; 116: 335–42.,
68. De Vita S, Quartuccio L, Isola M, Mazzaro C, Scaini P, Lenzi M, Campanini M, Naclerio C, Tavoni A, Pietrogrande M, Ferri C, Mascia MT, Masolini P, Zabotti A, Maset M, Roccatello D, Zignego AL, Pioltelli P, Gabrielli A, Filippini D, Perrella O, Migliaresi S, Galli M, Bombardieri S, Monti G. A randomized controlled trial of

- rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2012 Mar;64(3):843-53. doi: 10.1002/art.34331.
69. Mazzaro C, DalMaso L, Urraro T, Mauro E, Castelnovo L, Casarin P, et al. Hepatitis B virus related cryoglobulinemic vasculitis: A multicentre open label study from the Gruppo Italiano di Studio delleCrioglobulinemie – GISC. *Dig Liver Dis* 2016;48:780–784
70. De Virgilio A, Greco A, Magliulo G, Gallo A, Ruoppolo G, Conte M, et al. Polyarteritis nodosa: A contemporary overview. *Autoimmun Rev* 2016;15:564–5703.
71. Elewa U., Sandri A.M., Kim W.R., Fervenza F.C. Treatment of hepatitis B virus-associated nephropathy. *Nephron Clin. Pract.* 2011;119:c41–c49. doi: 10.1159/000324652.
72. Tang S, Lai FM, Lui YH, et al. Lamivudine in hepatitis B-associated membranous nephropathy. *Kidney Int* 2005;68:1750-8.DOI: 10.1111/j.1523- 1755.2005.00591.x
73. Ng YY, Yang WC, Lee ST. Long-term lamivudine therapy in hepatitis B-associated membranous nephropathy? *Kidney Int* 2006;69:776. DOI: 10.1038/ sj.ki.5000171
74. Wang L, Xie B, Zheng Q, Xu L, Ye Z. Efficacy of entecavir in treating hepatitis B virus-associated membranous nephropathy. *Rev Esp Enferm Dig.* 2020 Nov;112(11):843-849. doi: 10.17235/reed.2020.6762/2019.
75. Du W, Zheng Z, Han S, Ma S, Chen S. HBV reactivation in an occult HBV infection patient treated with prednisone for nephrotic syndrome: case report and literature review. *BMC Infect Dis.* 2013 Aug 27;13:394. doi: 10.1186/1471-2334-13-394.
76. Zhang Y, Chen S, Yang D, Liu J, Zhang X, Yang X, Han H, Yang D. Efficacy and Safety of Long-Term Corticosteroid Monotherapy in 26 Cases of Nephrotic Syndrome with Biopsy-Proven Membranous Nephropathy Induced by Seronegative Hepatitis B Virus-Associated Glomerulonephritis. *Nephron.* 2021 Feb 9:1-10.doi: 10.1159/000511467.
77. Guillevin L, Mahr A, Callard P, Godmer P, Pagnoux C, Leray E, Cohen P; French Vasculitis Study Group. Hepatitis B virus-associated polyarteritis nodosa: clinical characteristics, outcome, and impact of treatment in 115 patients. *Medicine (Baltimore).* 2005 Sep;84(5):313-322. doi: 10.1097/01.md.0000180792.80212.5e.
78. Enomoto M, Nakanishi T, Ishii M, Tamori A, Kawada N. Entecavir to treat hepatitis B-associated cryoglobulinemic vasculitis. *Ann Intern Med.* 2008;149(12):912–913. doi: 10.7326/0003-4819-149-12-200812160-00019.

79. Enriquez R, Sirvent AE, Andrada E, Escolano C, Rodriguez JC, Millan I, Gutierrez F, Amoros F. Cryoglobulinemic glomerulonephritis in chronic hepatitis B infection. *Ren Fail.* 2010;32(4):518–522. doi: 10.3109/08860221003675252
80. Terrier B, Semoun O, Saadoun D, Sene D, Resche-Rigon M, Cacoub P. Prognostic factors in patients with hepatitis c virus infection and systemic vasculitis. *Arthritis Rheum.* (2011) 63:1748–57. 10.1002/art.30319
81. Lai TS, Lee MH, Yang HI, You SL, Lu SN, Wang LY, et al. . Hepatitis C viral load, genotype, and increased risk of developing end-stage renal disease: reveal-HCV study. *Hepatology* (2017) 66:784–93. 10.1002/hep.29192
82. Yoo JJ, Lee JH, Yoon JH, Lee M, Lee DH, Cho Y, Jang ES, Cho EJ, Yu SJ, Kim YJ, Lee HS. Gastroenterol Res Hepatitis B virus-related glomerulonephritis: not a predominant cause of proteinuria in korean patients with chronic hepatitis B. *Pract.* 2015;2015:126532. doi: 10.1155/2015/126532.

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

1. Абдурахманов Джамал Тинович – д.м.н., профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

2. 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

3. 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, [lumis-j@bk.ru](mailto:lumis-j@bk.ru)

4. Лысенко (Козловская) Лидия Владимировна – д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

### 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

### Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-нефрологи
2. Врачи-терапевты
3. Врачи-ревматологи
4. Врачи – инфекционисты
5. Врачи - гастроэнтерологи

**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)

<b>УУР</b>	<b>Расшифровка</b>
<b>А</b>	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
<b>В</b>	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)
<b>С</b>	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.

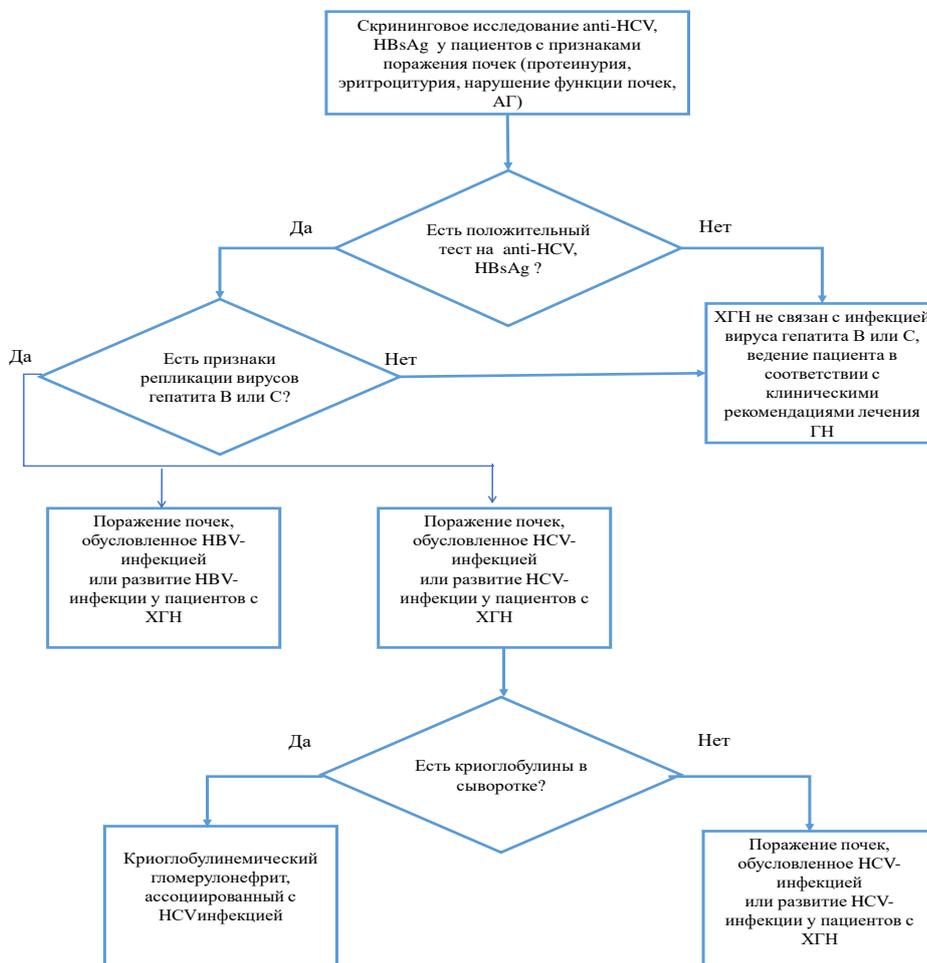
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Клинические рекомендации НОФР по ХБП [https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD\\_final.pdf](https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD_final.pdf)

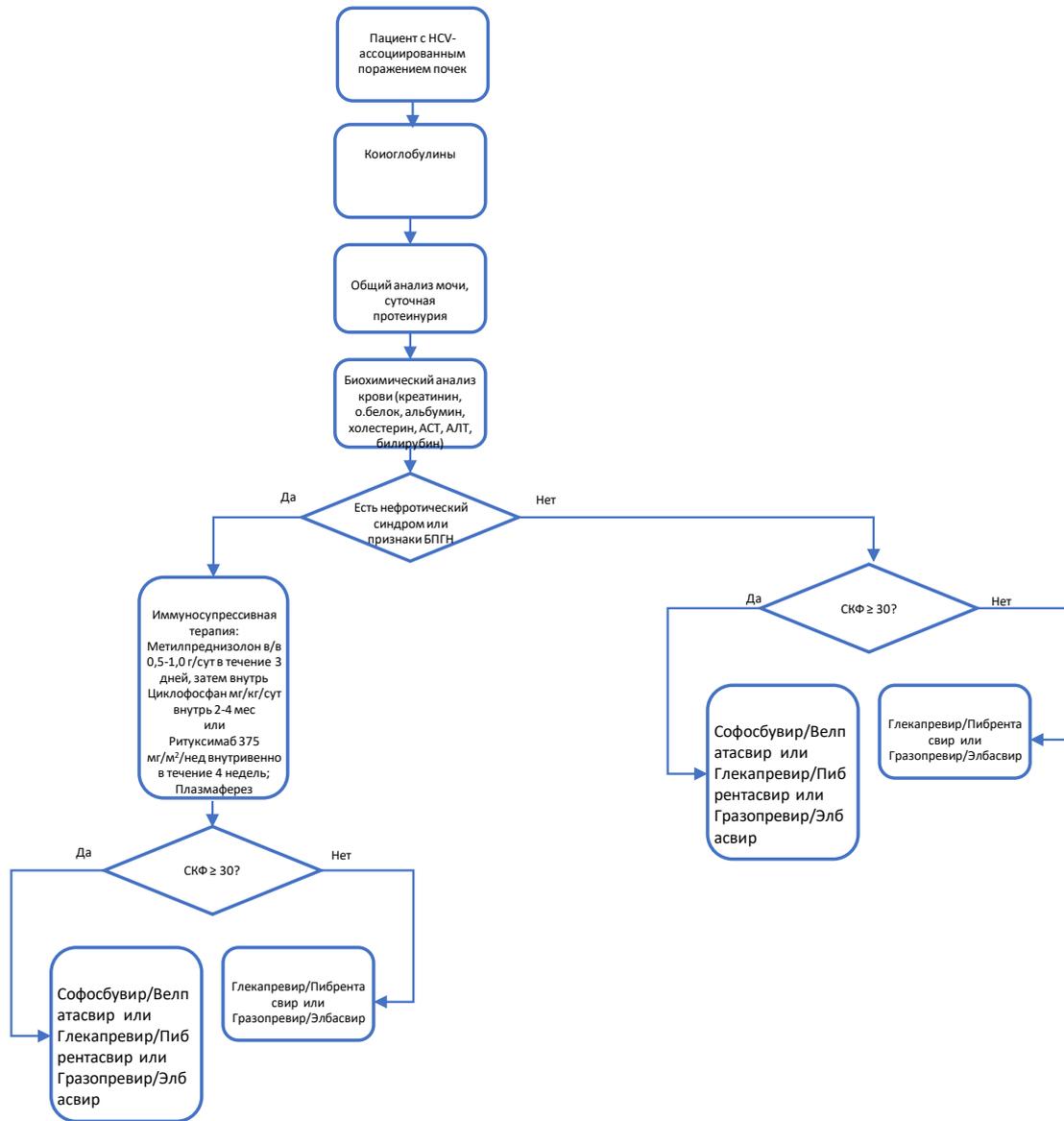
## **Приложение Б. Алгоритмы действий врача**

Схема

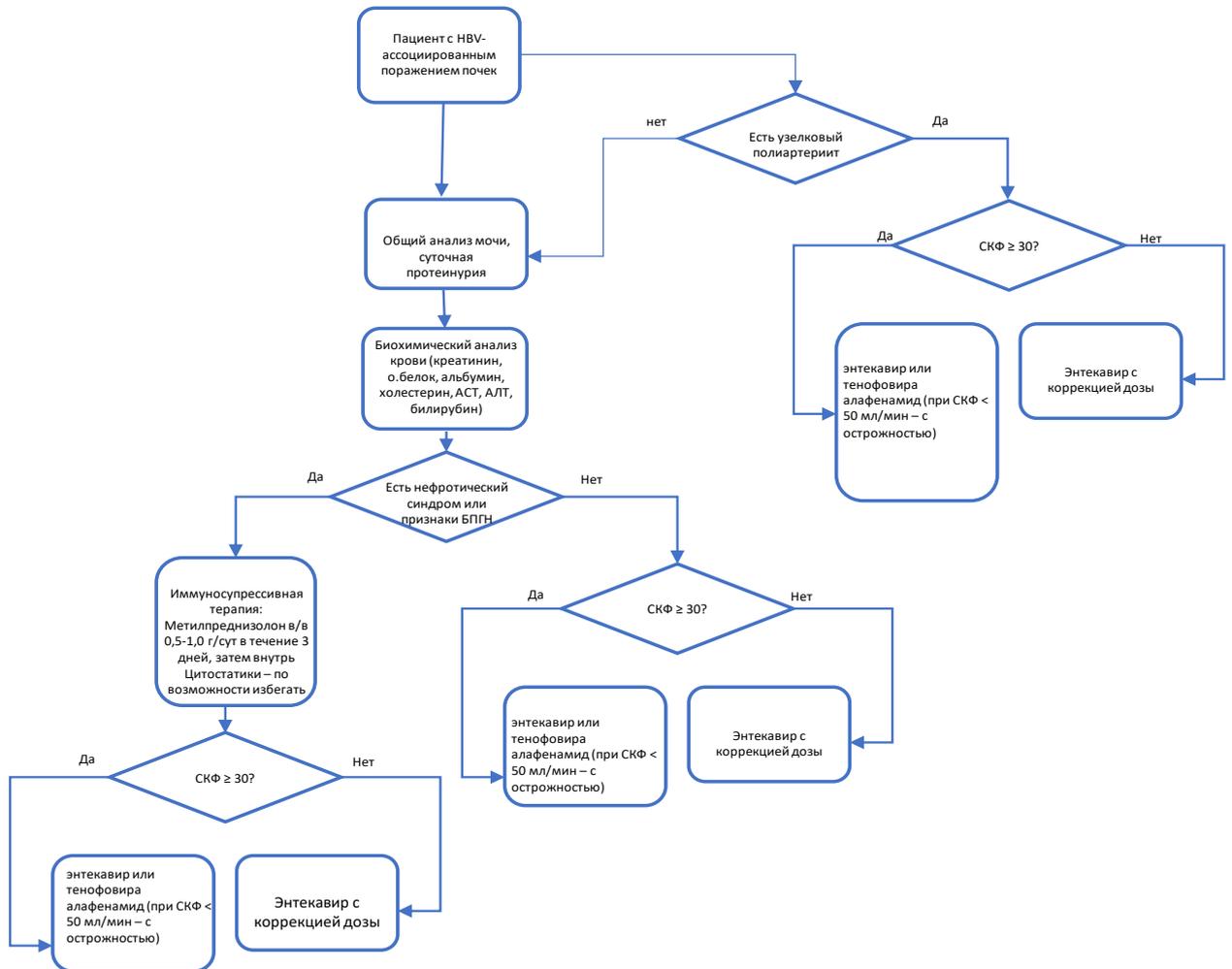
## Алгоритм диагностики поражения почек, обусловленное HBV- или HCV – инфекцией, криоглобулинемического гломерулонефрита, ассоциированного с HCV – инфекцией



## Алгоритм ведения пациентов с поражением почек, обусловленным HCV – инфекцией



## Алгоритм ведения пациентов с поражением почек, обусловленным HBV – инфекцией



## Приложение В. Информация для пациента

Гломерулонефрит (ГН), ассоциированный с вирусами гепатита С или гепатита В представляет собой одну из вторичных форм поражения почек.

Наиболее частым проявлением ГН, ассоциированного с вирусом гепатита С является криоглобулинемический мембранопролиферативный ГН, обусловленный развивающейся при гепатите С смешанной криоглобулинемией. Как правило, от момента инфицирования гепатитом С до развития смешанной криоглобулинемии проходит в среднем от 7 до 15 лет.

Ассоциированный с вирусом гепатита В (HBV) гломерулонефрит представляет собой, как правило, мембранозный (у детей) или мембранопролиферативный (у взрослых) гломерулонефрит.

Симптомами поражения почек являются отеки, увеличение веса, у пациентов с криоглобулинемическим ГН могут отмечаться кратковременные периоды анурии даже в отсутствие клинических проявлений поражения почек. Предрасполагающими факторами могут быть обезвоживание, воздействие холода, влияние лекарств. Особенностью всех форм поражения почек в рамках смешанной криоглобулинемии (СКГ) является раннее развитие артериальной гипертонии (в 50 - 90% случаев), нередко трудно контролируемой с тяжелыми изменениями на глазном дне и сердечно-сосудистыми осложнениями.

Поражение почек может сочетаться с другими признаками СКГ, обусловленными проявлениями иммуноопосредованного васкулита: кожная пурпура (40% -98%), артралгии (20% -90%); периферическая невропатия (20%-80%). Реже могут вовлекаться другие органы (желудочно-кишечный тракт, печень, легкие, сердце и центральная нервная система).

Лечение гломерулонефрита, ассоциированного с вирусными гепатитами С и/или В, должно обязательно включать противовирусную терапию (ПВТ) для элиминации вируса. При нетяжелом поражении почек противовирусная терапия является основной, в случае развития нефротического и/или остронефритического синдрома, прогрессирующего нарушения функции почек, необходимо добавление к ПВТ иммуносупрессивной терапии.

При латентно протекающем криоглобулинемическом ГН, ассоциированном с HCV-инфекцией, прогноз благоприятный. Клиническими факторами неблагоприятного прогноза являются в первую очередь возраст старше 50 лет, рецидивирующая кожная

пурпура, нарушение функции почек в дебюте заболевания, сочетание HCV- и HBV-инфекции.

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

**Шаблон включения клинических шкал оценки, вопросников и других  
оценочных инструментов состояния пациента**

Название на русском языке:

Оригинальное название (если есть):

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с  
валидацией):

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки

- индекс

- вопросник

- другое (уточнить): \_\_\_\_\_

Назначение:

Содержание (шаблон):

Ключ (интерпретация):

Пояснения