

Клинические рекомендации

Гломерулярные болезни: мембранозная нефропатия

Кодирование по Международной
статистической классификации
болезней и проблем, связанных

со здоровьем: N00.2/N01.2/N03.2/N04.2/N05.2/N06.2, N08.0*/N08.1*/
N08.2*/N08.5* с указанием стадии ХБП N18.1/ N18.2/
N18.3/N18.4/N18.5/N18.9

Возрастная группа: взрослые

Год утверждения: **2021 (пересмотр каждые 3 года)**

Разработчик клинической рекомендации:

- Национальная ассоциация нефрологов

Оглавление

Оглавление	2
Список сокращений	4
Термины и определения	6
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний).....	7
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	7
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	7
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	9
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	10
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	11
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	13
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	16
2.1 Жалобы и анамнез.....	17
2.2 Физикальное обследование	18
2.3 Лабораторные диагностические исследования	19
2.4 Инструментальные диагностические исследования	23
2.5 Иные диагностические исследования.....	25
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения.....	27
3.1 Поддерживающая терапия	28
3.1.1 Антикоагулянтная терапия.....	30
3.2 Иммуносупрессивная терапия.....	34
3.2.1 Инициальная иммуносупрессивная терапия ПМН	36
3.2.2 Лечение рецидива НС при ПМН	43
3.2.3 Лечение резистентных форм	44
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	46
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	46
6. Организация оказания медицинской помощи.....	48
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболеванияили состояния).....	49
Критерии оценки качества медицинской помощи.....	49
Список литературы.....	51
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций	66
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	69
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата	71
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	72
Приложение В. Информация для пациента.....	74
Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....	78

Список сокращений

- АГ – артериальная гипертензия
- АТ – антитела
- АТЭО – артериальные тромбоэмболические осложнения
- ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения
- ГБМ – гломерулярная базальная мембрана
- ИгG – иммуноглобулин G
- КТ – компьютерная томография
- МАК – мембраноатакующий комплекс
- МКБ 10 – международная классификация болезней 10-го пересмотра
- МН – мембранозная нефропатия
- МНО – международное нормализованное отношение
- НС – нефротический синдром
- ОПП – острое повреждение почек
- ПМН – первичная мембранозная нефропатия
- ПУ – протеинурия
- СКВ – системная красная волчанка
- СКФ – скорость клубочковой фильтрации
- СР – спонтанная ремиссия
- ТПН – терминальная почечная недостаточность
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ХБП – хроническая болезнь почек
- ХГН – хронический гломерулонефрит
- CD206 – кластер дифференцировки 206 (англ. cluster of differentiation 206)
- CNTN1 – контактин 1 (англ. contactin 1)
- ЕЕА1 – ранний эндосомный антиген (англ. early endosome antigen 1)
- ELISA – иммуноферментный анализ (англ. enzyme-linked immunosorbent assay)
- EXT1/EXT2 – экзостозин 1/экзостозин 2(англ. exostosin 1/ exostosin 2)
- FAT1 – протокадгерин FAT1 (англ. protocadherin FAT1)
- FCN3 – фиколин 3 (англ. ficolin 3)
- HTRA1 – сериновая протеаза HTRA1 (англ. HtrA serine peptidase 1)
- IFT – метод непрямой иммунофлюоресценции на трансфицированных клетках (англ. indirect immunofluorescence on transfected cells)
- MST1 – белок, стимулирующий макрофаги 1 (англ. macrophage stimulating 1)
- NCAM1 – молекула адгезии нервных клеток 1 (англ. neural cell adhesion molecule 1)

NDNF – нейронный нейротрофический фактор (англ. neuron-derived neurotrophic factor)

NELL-1 – невральный протеин 1, подобный эпидермальному фактору роста (англ. neural epidermal growth factor-like 1)

NEP – нейтральная эндопептидаза (англ. neutral endopeptidase)

NPR3 – рецептор 3 натрийуретического пептид (англ. natriuretic peptide receptor 3)

NTNG1 – нетрин 1 (англ. netrin G1)

PCSK6 – пропротеиновая конвертаза субтилизин/кексин типа 6 (англ. proprotein convertase subtilisin/kexin type 6)

PLA2R – рецептор фосфолипазы A2 M-типа (англ. M-type phospholipase A2 receptor)

Sem-3B – семафорин 3B (англ. semaphorin 3B)

SEZ6L2 – seizure related 6 homolog-like 2 белок (англ. seizure related 6 homolog-like 2)

TGFBR3 -- рецептор 3 трансформирующего фактора роста β (англ. transforming growth factor beta receptor 3)

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

VASN – вазорин (англ. vasorin)

Термины и определения

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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

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

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

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

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

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

- У 80% пациентов с первичной МН в системной циркуляции и/или в ткани почек обнаруживают аутоантитела к подоцитарному трансмембранному рецептору фосфолипазы А2 М-типа (PLA2R) [2,4,5].

Установлена генетическая предрасположенность к развитию первичной МН, ассоциированная с вариантами генов, потенциально ответственных за синтез рецептора фосфолипазы А2 М-типа и АТ к нему. В российской популяции генетическим фактором высокого риска развития первичной МН является сочетанное носительство аллеля А полиморфного маркера rs4664308 гена рецептора фосфолипазы А2 М-типа (PLA2R1) и генотипа А/А полиморфного маркера rs2187668 гена главного комплекса гистосовместимости (HLA-DQA1), ассоциированных соответственно с конформационными изменениями рецептора PLA2R, увеличивающими его иммуногенность, и выработкой специфических антител (АТ) к PLA2R [6,7].

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

(EXT1/EXT2) [13,14].

- Приблизительно у 6% пациентов с волчаночным нефритом V класса и 2,0% пациентов с первичной МН в ткани почек экспрессируются молекулы адгезии нервных клеток 1 (NCAM1), а в сыворотке крови определяются антитела к NCAM1 [15].
- Кроме того, описан редкий неонатальный вариант МН у детей, рожденных от матерей с генетически обусловленным отсутствием нейтральной эндопептидазы (NEP) – мембраноассоциированного антигенного белка подоцитов. В результате аллоиммунизации к NEP плода в организме матери вырабатываются анти-NEP АТ (субклассов IgG4 или IgG1), которые проникают через плацентарный барьер и взаимодействуют с NEP подоцитов плода, приводя к развитию типичной МН у новорожденных [16].

К настоящему времени идентифицировано более 20 различных антигенов, ассоциированных с МН (см. табл.3), и исследования продолжаются [17-19].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

МН является одной из наиболее распространенных причин нефротического синдрома (НС) у взрослых (20-40% случаев) [2,20,21]. Заболеваемость МН составляет примерно 1 случай на 100 000 населения в год [2,22]. В структуре морфологических вариантов хронического гломерулонефрита (ХГН) у взрослых на долю МН приходится до 10-23% случаев [23-25]. В российской популяции распространенность МН среди морфологически подтвержденных гломерулопатий составляет 14% [24].

У взрослых первичная МН, ассоциированная с образованием АТ к собственным антигенам подоцитов (в первую очередь к PLA2R), развивается чаще (70% случаев), чем вторичная МН [10]. Пик заболеваемости МН приходится на возраст 40-60 лет (средний возраст пациентов с первичной МН составляет \approx 50 лет); при вторичной МН распределение по возрасту шире [26]. Данные закономерности подтверждены и в ряде отечественных исследований [7,24]. Среди пациентов с PLA2R-ассоциированной первичной МН преобладают мужчины (соотношение мужчины:женщины составляет 2:1), при других вариантах МН преобладание лиц мужского пола выражено в меньшей степени [2,27].

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

В соответствии с Международной статистической классификации болезней и

проблем, связанных со здоровьем (МКБ) 10-го пересмотра МН кодируется в рубриках N00-N06 (подрубрика «.2») (табл. 1).

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

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

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

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

N08.1* – Гломерулярные поражения при новообразованиях;

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

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

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

Таблица 2. Соответствие стадий ХБП кодам МКБ-10

Код МКБ-10*	Название	Уровень СКФ ₂ , мл/мин/1,73 м ²	Обозначение стадии ХБП
N18.1	Хроническая болезнь почек, стадия 1	> 90	C1
N18.2	Хроническая болезнь почек, стадия 2	60–89	C2
N18.3	Хроническая болезнь почек, стадия 3а	45–59	C3а
	Хроническая болезнь почек, стадия 3б	30–44	C3б
N18.4	Хроническая болезнь почек, стадия 4	15–29	C4

N18.5	Хроническая болезнь почек, стадия 5	< 15	C5
-------	-------------------------------------	------	----

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

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Выделяют первичную (идиопатическую), вторичную и аллоиммунную формы МН (табл. 3). Термин «идиопатическая» МН (ПМН) используют для описания варианта нефропатии, при котором аутоиммунный ответ формируется как реакция на собственный подоцитарный антиген, а признаки заболевания, которое могло стать причиной вторичной нефропатии, отсутствуют [1,2]. Вторичная МН развивается на фоне аутоиммунных заболеваний, опухолей, инфекций, лекарственных воздействий и т.п. [28]. Аллоиммунная МН обусловлена выработкой аллоиммунных антител к подоцитарному антигену другого человека (как например, при неонатальной МН, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток) [2,16].

В диагнозе по возможности следует указывать антиген, патогенетически связанный с развитием МН (например, PLA2R-позитивная), поскольку в ряде случаев при отсутствии признаков вторичного заболевания различие между первичной и вторичной формами МН может быть размыто. Так, у некоторых пациентов PLA2R-позитивная МН сочетается с заболеваниями, которые могут приводить к развитию вторичной МН (такими как инфекции, вызванные вирусами гепатитов В и С, саркоидоз, злокачественные новообразования и др.) [9, 29-32]. В настоящее время рекомендуют указывать, с каким антигеном и каким заболеванием ассоциирована МН.

Таблица 3. Формы мембранозной нефропатии и причины их развития

Форма МН	Этиология/Этиологический фактор	Идентифицированные антигены
Первичная МН	Неизвестна	<ul style="list-style-type: none"> ✓ PLA2R-ассоциированная МН ✓ THSD7A-ассоциированная МН ✓ NELL-1-ассоциированная МН ✓ Sem-3B-ассоциированная МН ✓ CD206 – ассоциированная МН ✓ HTRA1-ассоциированная МН ✓ NPR3 - ассоциированная МН ✓ NTNG1 –ассоциированная МН ✓ SEZ6L2 – ассоциированная МН ✓ МН, ассоциированная с еще неидентифицированными антигенами

Вторичная МН	<p>Аутоиммунные заболевания СКВ, ревматоидный артрит, смешанное заболевание соединительной ткани, дерматомиозит, анкилозирующий спондилит, системная склеродермия, миастения gravis, буллезный пемфигоид, аутоиммунный тиреоидит, болезнь/синдром Шегрена, саркоидоз, болезнь Крона и др.</p>	<p>✓ EXT1/EXT2-ассоциированная МН при СКВ и системных аутоиммунных заболеваниях</p> <p>✓ NCAM1-ассоциированная МН при СКВ</p> <p>✓ EEA1-ассоциированная МН при кожной волчанке</p> <p>✓ FCN3-ассоциированная МН при СКВ</p> <p>✓ TGFBR3 - ассоциированная МН при СКВ</p> <p>✓ VASN-ассоциированная МН при СКВ</p>
	<p>Инфекции Вирусы гепатитов В и С, вирус иммунодефицита человека, малярия, шистосомоз, филяриоз, сифилис, эхинококкоз, лепра и др.</p>	<p>Возможно развитие NDNF-ассоциированной МН у пациентов с сифилисом</p>
	<p>Злокачественные опухоли</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>карциномы</i> (легких, пищевода, толстой кишки, молочной железы, желудка, почки, яичников, простаты, полости рта и гортани) • <i>не карциномы</i> (лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы, хронический лимфолейкоз, мезотелиома, меланома, опухоль Вильмса, аденома печени, ангиофолликулярная лимфома, шваннома, нейробластома, ганглионейрома надпочечников) 	<p>Редко ассоциируется с экспрессией THSD7A в опухоли и развитием THSD7A-ассоциированной МН. Возможно развитие NELL-1-позитивной МН, ассоциированной со злокачественными опухолями</p>
	<p>Лекарства/токсины препараты золота, пенцилламин и подобные препараты, препараты ртути, каптоприл**, нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты, клопидогрел**, препараты лития, формальдегид, углеводородные соединения и др.</p>	<p>Возможно развитие PCSK6-ассоциированной нефропатии, вызванной приемом нестероидных противовоспалительных препаратов</p>

	<p>Редкие заболевания Серповидно-клеточная анемия, поликистоз, болезнь Вебера-Кристиана, первичный билиарный цирроз системный мастоцитоз синдром Гийена-Баре, уртикарный васкулит, гемолитико-уремический с-м, герпетический дерматит, миелодисплазия и др.</p>	<p>CNTN1-ассоциированная МН при хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии</p>
Аллоиммунная МН	<ul style="list-style-type: none"> • Антенатальная аллоиммунная МН, вызванная АТ к NEP • МН, развившаяся <i>de novo</i> в аллотрансплантате почки • Болезнь трансплантата против хозяина 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Антитела к NEP ✓ FAT1 – ассоциированная МН при трансплантации гемапоэтических стволовых клеток

Примечания: CD206 – кластер дифференцировки 206; CNTN1 – контактин 1; EEA1 – ранний эндосомный антиген; EXT1/EXT2 – экзостозин 1/экзостозин 2; FAT1 – протокадгерин FAT1; FCN3 – фиколин 3; HTRA1 – сериновая протеаза HTRA1; MST1 – белок, стимулирующий макрофаги 1; NCAM1 – молекула адгезии нервных клеток 1; NDNF – нейронный нейротрофический фактор; NELL-1 – невральный протеин 1, подобный эпидермальному фактору роста; NEP – нейтральная эндопептидаза; NPR3 – рецептор 3 натрийуретического пептида; NTNG1 – нетрин 1; PCSK6 – пропротеиновая конвертаза субтилизин/кексин типа 6; PLA2R – рецептор фосфолипазы A2 M-типа; Sem-3B – семафорин 3B; SEZ6L2 – seizure related 6 homolog-like 2 белок; TGFBR3 – рецептор 3 трансформирующего фактора роста β; THSD7A – домен тромбоспондина 1 типа, содержащий 7A; VASN – вазорин.

МН также классифицируют по стадиям морфологических изменений (табл. 4).
Общие морфологические признаки МН [33]:

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

Таблица 4. Классификация МН по стадиям морфологических изменений

Морфологическая стадия МН	Описание характерных изменений
I	Светооптически ГБМ не изменена, при электронной микроскопии на ее эпителиальной стороне выявляют мелкие, очаговые, сегментарные, электронно-плотные отложения.
II	Светооптически находят утолщение стенок капилляров, при серебрении тонких срезов (окраска по Джонсу) видны «пунктирность», «шипики» на эпителиальной стороне ГБМ. Электронно-микроскопически выявляют более крупные субэпителиальные депозиты электронно-плотного материала, вызывающие утолщение ГБМ (характерный вид «шипа и купола») и диффузно распределенные по базальной мембране всех капилляров.
III	Светооптически характеризуется выраженным диффузным утолщением и неравномерным окрашиванием стенок капилляров клубочка. При электронной микроскопии выявляют изменения стадии 2 плюс интрамембранные (погруженные) крупнозернистые отложения с образованием «неомембраны».
IV	ГБМ неравномерной толщины, просветы капилляров сужены. При электронной микроскопии в неравномерно утолщенной ГБМ обнаруживают зоны просветления (полости с остатками депозитов электронно-плотного материала) и склероз ГБМ. Иммунофлюоресценция в этой стадии, может давать отрицательные результаты.

Примечания: ГБМ — гломерулярная базальная мембрана.

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

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

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

В начале заболевания у большинства пациентов артериальное давление сохраняется в пределах нормальных значений, однако у 20-50% пациентов в дальнейшем развивается артериальная гипертензия (АГ) [2]. Закономерно ее появление при

прогрессирующем течении болезни с развитием фиброзных изменений в почечной ткани и снижением функции почек. При АГ пациенты предъявляют жалобы на головные боли, головокружения, шум в ушах, давящие боли в области сердца, нарушения сердечного ритма. Повышенное АД в дебюте МН, как правило, наблюдается у пациентов с предшествующей АГ, а также при развитии гиперволемического варианта НС.

У пациентов с МН и НС чаще, чем при других морфологических вариантах ХГН, развиваются тромбоэмболические осложнения (в том числе в дебюте МН). Преобладают венозные тромбозы, которые выявляются у 29% пациентов с МН и НС, тогда как частота тромбозов при фокальном сегментарном склерозе составляет 25%, при IgA-нефропатии – 18%, при мембранопролиферативном ГН – 15% и при болезни минимальных изменений – 13% [34]. Наиболее распространенными вариантами венозного тромбоэмболизма у пациентов с МН являются тромбоз глубоких вен (34,8% случаев) и тромбоэмболия легочной артерии (26,1% случаев), тромбоз почечных вен развивается у 13% пациентов [34, 35]. При остром тромбозе глубоких вен конечностей обычно определяются отек, местная болезненность в проекции глубоких вен, расширение коллатеральных вен пораженной конечности. Хронический тромбоз глубоких вен голени может протекать без болей, сопровождаться лишь отеком конечности. Симптомы тромбоэмболии легочной артерии неспецифичны, но в большинстве случаев включают одышку, боль в груди, пресинкопальное состояние или обморок, кровохарканье, в более тяжелых случаях – нестабильность гемодинамики [36, 37]. Для острого тромбоза почечной вены характерны боли в боковой и подвздошной областях на соответствующей тромбозу стороне и микро- или макрогематурия. Двусторонний тромбоз почечных вен может манифестировать острым повреждением почек (ОПП), основным механизмом которого является снижение перфузионного давления с последующим снижением СКФ. Острая обструкция печеночных вен сопровождается слабостью, болью в правом верхнем квадранте живота, тошнотой, рвотой, умеренно выраженной желтухой, болезненной гепатомегалией и асцитом. При хронической обструкции печеночных вен могут наблюдаться слабость, абдоминалгии и гепатомегалия. Для острого тромбоза мезентериальных вен характерны боль в животе и диспепсия (метеоризм, диарея, тошнота, рвота), с последующим развитием пареза кишечника, выраженной интоксикация и гиповолемии; может определяться примесь крови в стуле [38]. Тромбоз нижней полой вены всегда обуславливает двустороннее поражение нижних конечностей. Боли бывают разлитыми, распространяются на нижнюю конечность. Отек равномерно захватывает всю нижнюю конечность вплоть до стопы, нередко половые органы, ягодицы и переднюю брюшную стенку. Подкожные вены варикозно расширяются на голени, бедре (в меньшей

степени) и значительно над лобком и по переднебоковым отделам брюшной стенки.

У 80% пациентов основным клиническим проявлением МН является НС (ПУ более 3,5 г/сут, гипоальбуминемия, гипопротеинемия, гиперхолестеринемия, отеки). В отличие от болезни минимальных изменений, для которой характерно почти внезапное развитие НС, при МН НС формируется постепенно. У 15-30% пациентов с МН наблюдается один и более рецидивов НС, у 50% – персистирующий НС.

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

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

Функция почек в начале заболевания сохранна более чем у 90% пациентов с ПМН. В отсутствие НС ПМН практически никогда не прогрессирует [39]. Терминальная почечная недостаточность при ПМН развивается только в 10-20% случаев [10]. Неблагоприятным отдаленным последствием ПМН является прогрессирующая потеря функции почек, которая наблюдается у 60% нелеченных пациентов, примерно у 35% из них в конечном итоге в течение 10 лет развивается ТПН.

Для ПМН характерно развитие спонтанных ремиссий (СР), которые, по данным зарубежных исследований, выявляют примерно у трети пациентов [10]. Частичная СР наступает у 15% пациентов с ПМН (в среднем через 14 месяцев), полная СР – у 15% (в среднем через 38,5 месяцев) [40]. Вероятность развития СР при ПМН тем выше, чем ниже уровни ПУ и АТ к PLA2R на момент установления диагноза [41, 42]. Показано, что у пациентов с ПМН с ПУ >4 г/сут вероятность наступления СР через 6 месяцев консервативной терапии составляет 45%, а с ПУ >8 г/сут – 34% [43]. В работе L. Rodas и соавт. [44] исходный уровень АТ к PLA2R ниже 40 МЕ/мл оказался наиболее значимым независимым предиктором СР (отношение шансов 2,7, 95% доверительный интервал 1,2–6,0, P=0,01). Несмотря на то, что СР, как правило, бывают нестабильными, у пациентов с ПМН, достигших СР, прогноз более благоприятный, чем у пациентов с персистирующим НС. В частности, у пациентов с достигнутой СР ниже общая смертность и частота развития ТПН [40]. В РФ частота СР составляет только 7% (без полных СР) [24].

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

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

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

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

Общие критерии диагностики МН представлены в Таблице 5.

Таблица 5. Критерии диагноза ПМН

Критерий	Критерий присутствует	Примечание	Диагноз МН
Клинический			
НС СКФ в норме АГ отсутствует	Да	Характерно	Не подтвержден ^{1,2}
Стойкая ПУ СКФ в норме АГ отсутствует	Да	Возможно, но реже, чем НС	Не подтвержден ^{1,2}
НС или субнефротическая ПУ Медленное снижение СКФ АГ	Да	Возможно, но реже, чем сохраняющая СКФ ³	Не подтвержден ¹
Острый нефритический синдром	Да	Возможно, но нехарактерно ³	Не подтвержден ¹
Быстро прогрессирующая почечная недостаточность	Да	Возможно, но нехарактерно ³	Не подтвержден ¹
Морфологический			
Морфологические признаки МН	Да		Подтвержден
	Нет		Исключен
Серологический			
АТ к PLA ₂ R	Да		Подтвержден
	Нет		Не исключен ¹

¹Требуется морфологическое подтверждение МН.

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

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

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; АТ к PLA₂R – антитела к рецептору фосфолипазы А₂ М-типа; МН – мембранозная нефропатия; НС – нефротический синдром; ПУ – протеинурия; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

- Мы рекомендуем при отсутствии в медицинском учреждении соответствующих ресурсов для уточнения причины развития НС или субнефротической ПУ (включая возможность проведения современной морфологической и серологической диагностики МН как наиболее частой причины НС у взрослых) направлять таких пациентов в медицинские организации, осуществляющие оказание специализированной (в том числе высокотехнологичной) медицинской помощи, для диагностики и определения дальнейшей тактики лечения [45,46].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Рекомендация отражает единодушное мнение членов рабочей группы и направлена на предоставление возможности получения специализированной (в том числе высокотехнологичной) медицинской помощи пациентами, проживающими в регионах с ограниченными медицинскими ресурсами.*

2.1 Жалобы и анамнез

- Мы рекомендуем у всех пациентов с предполагаемым или подтвержденным диагнозом МН провести сбор жалоб и анамнеза с целью уточнения давности заболевания почек, выявления факторов, которые предшествовали заболеванию и, возможно, способствовали его развитию, определения тяжести заболевания, сопутствующей патологии, дифференциальной диагностики между первичной и вторичной формами МН и оценки эффективности предшествующей терапии (если проводилась) [45,46].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

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

2.2 Физикальное обследование

- Мы рекомендуем у всех пациентов с предполагаемым или подтвержденным диагнозом МН провести тщательное физикальное обследование, включая оценку основных показателей жизненно важных функций (исследование температуры тела, частоты дыхания, частоты сердцебиения, пульса, измерение артериального давления на периферических артериях), а также наличия и выраженности отеков, уровня диуреза, для определения тяжести клинических проявлений и выявления возможных осложнений заболевания [45,46].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- Мы рекомендуем всем пациентам с предполагаемым или установленным диагнозом МН проведение первичной диагностики в базовом объеме, предусмотренном рекомендациями по ХБП с целью оценки выраженности дисфункции почек, прогноза, выявления факторов, которые могут повлиять на тактику лечения, определение объема терапии [47].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности

доказательств – 5)

Комментарии: *Лабораторная диагностика первичных и вторичных форм МН и их осложнений МН имеет большое значение для выбора терапии МН и оценки ее прогноза [10, 28-32, 48]. Так, отклонения показателей клинического анализа крови (например, анемия, лейкопения, тромбоцитопения) и мочи (например, не характерная для МН гематурия), могут быть проявлением основного заболевания, ассоциированного с развитием МН, в частности системной красной волчанки, различных опухолей. Степень снижения уровней альбумина и общего белка в сыворотке крови позволяет оценить наличие и выраженность НС. Уровень креатинина и рассчитанная на его основании СКФ отражают состояние функции почек. Отклонения биохимических показателей крови могут быть экстраренальными проявлениями основного заболевания (например, повышение уровня трансаминаз и билирубина при гепатите, гиперкальциемия при саркоидозе и др.).*

- Мы рекомендуем у всех пациентов с предполагаемым или подтвержденным диагнозом МН провести определение количества белка в суточной моче или определение белка в моче и исследование уровня креатинина в моче с расчетом отношения белок/креатинин в порции утренней мочи для стратификации риска прогрессирования МН и выбора дальнейшей тактики ведения, а также оценки эффективности проводимой терапии [40,43,49, 50].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Уровень ПУ играет важную роль в оценке риска прогрессирования МН и определения тактики ведения пациентов [40,43,49,51]. Концентрация белка в разовой порции мочи не вполне точно отражает потерю белка почками за сутки, поскольку на нее оказывает влияние степень разведения мочи в каждой пробе. «Золотым стандартом» оценки ПУ является определение суточной экскреции белка с мочой, поэтому в условиях стационара целесообразно исследовать суточную экскрецию белка. В амбулаторной практике для удобства пациента ПУ может оцениваться по отношению белок/креатинин в утренней порции мочи. Данная рекомендация отражает существующий в реальной клинической практике стандартный подход к оценке ПУ при ХБП любой этиологии (см. раздел 2.3 клинических рекомендаций «Хроническая болезнь почек», Ассоциация нефрологов, 2021 г.) [47].*

- Мы рекомендуем всем пациентам с предполагаемым или подтвержденным

диагнозом МН провести лабораторную диагностику, включая серологические и иммунологические тесты, для выявления заболеваний, с которыми может быть ассоциирована МН [10,28-32,52-54].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

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

- Антинуклеарный фактор на HEp-2 клетках и/или иммуноблот антинуклеарных антител, антитела к ДНК нативной;
 - маркеры различных инфекций (в первую очередь гепатитов В и С, вируса иммунодефицита человека, сифилиса);
 - С3 и С4 фракции комплемента и/или его активность;
 - ревматоидный фактор, АТ к циклическому цитруллиновому пептиду;
 - криоглобулины;
 - М-градиент (парапротеин) с количественной оценкой с помощью электрофореза белков сыворотки крови и мочи и иммунофиксации с панелью антисывороток (к IgG, IgA, IgM, каппа и лямбда цепям) и/или метода Фрилайт (иммунохимическая оценка уровня свободных легких цепей иммуноглобулинов в сыворотке крови) и др.
- Мы рекомендуем у всех пациентов с предполагаемым или подтвержденным диагнозом МН определить содержание суммарных антител классов G, A, M (IgG, IgA, IgM) к рецептору фосфолипазы A2 (PLA2R) в крови для диагностики МН, дифференциальной диагностики первичной или вторичной форм МН, мониторинга иммунологической активности заболевания (в том числе вероятности развития ремиссии), выбора и контроля проводимого лечения, оценки прогноза [52-64].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: В настоящее время важную роль в диагностике МН отводят выявлению в сыворотке крови АТ к PLA2R, которые обнаруживаются у 80% пациентов с ПМН и отсутствуют при других морфологических вариантах ХГН [4, 61,62].

Уровни АТ к PLA2R оценивают с помощью двух методов: непрямой

иммунофлюоресценции на трансфицированных клетках, гиперэкспрессирующих PLA2R (IFT), и твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) (см. таблицу 6). При IFT результат выражается в титрах и считается положительным при титрах более 1:10. ELISA является менее чувствительным методом оценки низких концентраций АТ к PLA2R, чем IFT. При выявлении уровня АТ к PLA2R по методу ELISA в пределах 2-14 ЕД/мл, целесообразно исследовать данные АТ методом IFT для исключения ложноположительных результатов. В Российской Федерации большинство лабораторий определяют уровень АТ к PLA2R методом IFT.

Таблица 6. Ориентировочная оценка уровней АТ к PLA2R.

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

Согласно международным рекомендациям, определение АТ к PLA2R может использоваться в качестве информативного теста для диагностики МН (чувствительность ≈ 78%, специфичность ≈ 99%) [54] и дифференциальной диагностики ее первичной и вторичной форм (чувствительность ≈ 71%, специфичность ≈ 72%) [59,60]. Таким образом, взрослым пациентам с изолированным НС или стойкой субнефротической ПУ в сочетании с сохранной фильтрационной функцией почек или медленно прогрессирующим ее нарушением целесообразно исследовать уровни АТ к PLA2R для подтверждения/исключения диагноза МН, особенно при невозможности проведения биопсии почки [54,61,62].

К настоящему времени получены многочисленные доказательства, свидетельствующие о том, что взрослым пациентам с подтвержденным диагнозом МН следует определять уровни АТ к PLA2R в сыворотке крови для дифференциальной диагностики первичной или вторичной форм МН, мониторинга иммунологической активности заболевания (в том числе вероятности развития ремиссии), выбора и контроля проводимого лечения, оценки прогноза [53,54,57-59]. В частности, показано, что уровень АТ к PLA2R коррелирует с вероятностью развития спонтанных ремиссий и ремиссий на фоне лечения: у пациентов с высокими титрами АТ к PLA2R спонтанная ремиссия МН наблюдается гораздо реже, чем у пациентов с низкими титрами данных антител (4% по сравнению с 38% соответственно) [53]. Высокие титры АТ к PLA2R ассоциированы с меньшей вероятностью и более длительным временем

достижения клинической ремиссии, а также с повышенным риском ухудшения функции почек [58]. Установлено, что уровень АТ к PLA2R отражает активность заболевания. Так, у пациентов с высокой активностью заболевания и массивной ПУ выявляют высокие титры АТ к PLA2R в крови. И, наоборот, на фоне лечения уровни АТ к PLA2R снижаются, становясь неопределяемыми в период ремиссии заболевания [53,65]. Рецидив ПМН сопровождается нарастанием титра АТ к PLA2R.

- Мы рекомендуем у пациентов с предполагаемым или подтвержденным диагнозом МН проводить исследование маркеров наиболее распространенных в популяции злокачественных опухолей (с учетом имеющихся факторов риска, жалоб, данных анамнеза, результатов предшествующего клиничко-лабораторного и инструментального обследования), особенно при невозможности проведения соответствующих инструментальных исследований, с целью выявления паранеопластического характера нефропатии [10, 28, 66-70].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: Связь МН со злокачественными новообразованиями четко установлена [28,66-68,70] частота развития онкологического заболевания у пациентов с МН оказалась в 9,8 и 12,3 раз выше (у мужчин и женщин соответственно) по сравнению с общей популяцией. Более того, риск развития ассоциированной с опухолью МН увеличивался с возрастом, составляя около 2% у пациентов моложе 55 лет и достигая 20-25% у лиц в возрасте старше 60 лет [67]. В систематическом обзоре и метаанализе 6 наблюдательных исследований, включавшем 785 пациентов с МН, распространенность злокачественных новообразований составила 10%, средний возраст пациентов на момент установления диагноза онкологического заболевания составил 67 лет, у 20% пациентов опухоль была диагностирована до манифестации МН, тогда как остальные случаи были диагностированы на момент биопсии почки или в период последующего наблюдения [70]. Таким образом, имеющиеся данные в достаточной степени обосновывают целесообразность онкопоиска у пациентов с МН, особенно относящихся к старшей возрастной группе (возраст \geq 55-60 лет). Наиболее часто с МН ассоциированы рак легких, желудка, кишечника, простаты, молочных желез, щитовидной железы [68], что диктует необходимость проведения соответствующего лабораторного обследования в рамках онкопоиска (например, определение уровня простатспецифического антигена у мужчин с изменениями в

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

Злокачественные новообразования чаще выявляются у пациентов с МН, ассоциированной с АТ к THSD7A (33,3%), и у пациентов, у которых АТ к PLA2R или к THSD7A отсутствуют (10,4%), в то же время описаны редкие случаи выявления опухолей при PLA2R-позитивной МН (5,4%) [71]. Следовательно, необходимо сохранять онконастороженность при обследовании пациентов с МН (особенно в старшей возрастной группе) независимо от их серологического статуса.

- Мы рекомендуем у пациентов с предполагаемым или подтвержденным диагнозом МН при подозрении на развитие тромбоэмболических осложнений и отсутствии возможности выполнить соответствующее инструментальное исследование определить концентрацию Д-димера в крови для исключения тромбоза [36,37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- Мы рекомендуем всем пациентам с предполагаемым или подтвержденным диагнозом МН выполнить инструментальную диагностику в объеме, достаточном для исключения заболеваний/состояний, связанных с развитием вторичной МН (см. табл. 3) [10,28,47,66-68,70,72-74].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Рекомендация представляет собой экспертное мнение и отражает стандартный подход к инструментальной диагностике наиболее часто описываемых в литературе злокачественных новообразований, ассоциированных с развитием МН, в частности, опухолей легких и органов грудной

клетки, желудка, кишечника, предстательной, молочной и щитовидной желез [10,28,47,66-68,70,72-74]. Подробности см. выше (комментарии в разделе «2.3 Лабораторные диагностические исследования»).

- Мы рекомендуем у пациентов с предполагаемым или подтвержденным диагнозом МН и такими традиционными факторами риска развития ОПП, как выраженный НС и/или снижение СКФ, при рассмотрении возможности проведения визуализирующих исследований с контрастным усилением оценивать соотношение пользы (в том числе диагностической ценности результатов исследования, их влияния на определение тактики лечения и оценку прогноза) и риска с целью снижения вероятности развития постконтрастного ОПП [47, 75].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

- Мы рекомендуем при подозрении на развитие у пациентов с предполагаемым или подтвержденным диагнозом МН с НС тромботических осложнений использовать для их подтверждения методы инструментальной диагностики, предлагаемые в соответствующих клинических рекомендациях [36,37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

2.5 Иные диагностические исследования

- Мы рекомендуем у пациентов с предполагаемым диагнозом МН при отсутствии противопоказаний выполнять биопсию почки под контролем ультразвукового исследования с последующим патолого-анатомическим исследованием биопсийного материала для подтверждения диагноза, оценки выраженности признаков активности и склеротических изменений, определения прогноза, а также

выбора метода лечения [10,33,45,47,76-89].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: Проведение биопсии почки с морфологическими исследованиями препарата согласно установленному порядку для данного вида исследования является стандартным методом диагностики разнообразных диффузных поражений органа, что с убедительной доказательной базой отражено в клинических рекомендациях по ХБП МЗ РФ 2021 г. [47]. Прижизненные морфологические данные необходимы для определения адекватной этиотропной и патогенетической терапии с целью купирования активности патологического процесса, торможения прогрессирования и предупреждения неблагоприятных исходов болезни почек [20,21,87,78,83].

Диагноз МН основывается на результатах морфологического исследования ткани почки, которое чаще всего проводят в связи с выявлением у пациентов НС или стойкой субнефротической ПУ. Возможно выявление МН (как правило, вторичных форм или сочетания МН с другими вариантами поражения почек) у пациентов с остроснефритическим синдромом, прогрессирующей дисфункцией почек [10, 33].

Биопсия почки является золотым стандартом диагностики МН. Однако идентификация в последнее десятилетие собственных подоцитарных антигенов и аутоантител к ним позволила обсуждать неинвазивный подход к диагностике ПМН, основанный, в первую очередь, на выявлении в сыворотке крови АТ к PLA2R. Информативность этого теста на сегодняшний день подтверждена многочисленными исследованиями. Так, в мета-анализе 15 исследований, включавших 2212 пациентов (710 пациентов с МН и 1502 пациента, составивших контрольную группу), чувствительность выявления анти-PLA2R-АТ в сыворотке для диагностики МН составила 78%, а специфичность 99% [54]. 95% доверительный интервал специфичности составил от 0,96 до 1,0, что сопоставимо с диагностическими показателями биопсии почки [54]. Поскольку определение АТ к PLA2R в сыворотке крови позволяет с высокой точностью установить диагноз ПМН и избежать потенциальных рисков, связанных с биопсией почки (гематома, кровотечение, взятие недостаточного для окончательного диагноза материала и др.), у пациентов с обнаруженными в сыворотке крови АТ к PLA2R и характерной для МН клинической картиной (НС или субнефротическая ПУ, СКФ > 60 мл/мин/1,73м²) предлагается не проводить пункционную биопсию почки только для подтверждения диагноза МН ввиду

высокой специфичности серологической диагностики [54,61-63]. Неинвазивная диагностика ПМН также может иметь дополнительные преимущества у пациентов с относительными противопоказаниями к биопсии почки (единственная почка, нарушение свертываемости крови и т.д.).

В недавних исследованиях показана дополнительная ценность биопсии почки для диагностики МН у пациентов с положительными уровнями АТ к PLA2R [61-63]. Установлено, что у пациентов без системных проявлений, со СКФ >60 мл/мин/1,73м² и положительным тестом на АТ к PLA2R при нефробиопсии в основном ожидаемо выявлялась МН и лишь в очень редких случаях сочетание МН с другой патологией, которая не оказывала существенного влияния на тактику лечения МН. В тоже время среди анти-PLA2R-АТ-позитивных пациентов со СКФ <60 мл/мин/1,73м² значительно чаще выявлялось сочетание МН с другой патологией (острым интерстициальным нефритом, диабетической нефропатией, острым канальцевым некрозом, IgA-нефропатией, полулунным гломерулонефритом и др.).

Таким образом, у анти-PLA2R-АТ-позитивных пациентов с нормальной СКФ можно воздержаться от проведения биопсии почки только с целью подтверждения диагноза ПМН. Однако пациентам с повышенными титрами АТ к PLA2R и нетипичной для МН клинической картиной (СКФ < 60 мл/мин/1,73м² в дебюте заболевания, острый нефритический синдром, быстро прогрессирующая почечная недостаточность и др.), а также пациентам с НС, сохраняющимся несмотря на снижение/исчезновение АТ к PLA2R в процессе лечения, биопсия почки необходима для выявления дополнительных, помимо МН, морфологических изменений, лежащих в основе прогрессирования ХБП, которые могут повлиять на тактику лечения пациента и его прогноз [32,62] При принятии решения о проведении биопсии почки необходимо учитывать риски, связанные с биопсией (схема 1).

Пациентам с характерной для МН клинической картиной (НС или стойкая субнефротическая ПУ, СКФ >60 мл/мин/1,73м²) и отрицательными АТ к PLA2R в сыворотке крови рекомендуется выполнение пункционной биопсии почки для подтверждения диагноза МН. При отрицательных титрах АТ к PLA2R в сыворотке крови целесообразно исследовать наличие антигена PLA2R в ткани почки, что является более чувствительным тестом для диагностики PLA2R-ассоциированной МН [5,32,90-92]. Например, у пациента с ПМН могут быть получены ложноотрицательные результаты при определении АТ к PLA2R в

сыворотке крови в связи с их низкими титрами в системной циркуляции, но диагноз в данном случае может быть подтвержден при выявлении PLA2R в ткани почек. Кроме того, существует мнение, что в ранней фазе ПМН АТ к PLA2R в сыворотке крови могут отсутствовать, поскольку активно депонируются в ткани почек, но появляются в дальнейшем при более длительном наблюдении [5].

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

3.1 Поддерживающая ренопротективная терапия

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

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

- Мы рекомендуем всем пациентам с МН и ПУ > 0,5 г/сут, у которых ХБП соответствует 1-4 стадии, при отсутствии противопоказаний проводить терапию средствами, действующими на ренин-ангиотензиновую систему (ингибиторами АПФ или антагонистами рецепторов ангиотензина II) с целью снижения ПУ, замедления скорости прогрессирования ХБП и уменьшения риска сердечно-сосудистых событий и общей смертности [93-98].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- Мы рекомендуем у пациентов с ПМН и ХБП 1-4 стадии, у которых отношение альбумин мочи/креатинин мочи > 200 мг/г и рСКФ \geq 25 мл/мин/1,73 м² и которые не нуждаются в иммуносупрессивной терапии, при отсутствии противопоказаний рассмотреть возможность применения ингибитора натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа (дапаглифлозин**, эмпаглифлозин**) с целью снижения риска

прогрессирования ХБП, а также риска смерти от сердечно-сосудистых осложнений [99-102].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: Многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование DAPA-CKD по изучению эффектов ингибитора натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа дапаглифлозина** (10 мг/сут) в популяции пациентов с ХБП (n=4304) диабетической и недиабетической природы (отношение альбумин мочи/креатинин мочи 200-5000 мг/г, рСКФ>25-75 мл/мин/1,73м²) показало, что по сравнению с плацебо дапаглифлозин** улучшал почечные исходы (уменьшал риски снижения рСКФ на 50% от исходного уровня, достижения терминальной почечной недостаточности, смерти от почечных причин), снижал смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и общую смертность [99-101]. При этом была подтверждена безопасность лечения дапаглифлозином**. Анализ в подгруппах подтвердил сохранение почечных и сердечно-сосудистых эффектов дапаглифлозина** независимо от природы ХБП (диабетическая нефропатия, ХГН, гипертоническая нефропатия и др.) [99-101]. В недавнем метаанализе крупных плацебо-контролируемых исследований в группу «Другие гломерулонефриты» были включены 136 пациентов с МН (участники исследований DAPA-CKD и EMPA-KIDNEY), что составило 14% от всей группы. Применение дапаглифлозина или эмпаглифлозина у пациентов из этой группы привело к снижению риска прогрессирования ХБП на 32% (отношение рисков 0,68, 95% доверительный интервал 0,46–1,02) [102].

Таким образом, результаты исследования DAPA-CKD и более позднего исследования EMPA-KIDNEY позволяют рекомендовать рассмотреть возможность назначения препаратов данной группы в качестве средств кардио-нефропротекции пациентам с ХБП любой природы, в том числе вследствие ПМН. Пациентам с ХБП дапаглифлозин** рекомендуется назначать в дозе 10 мг 1 раз в сутки внутрь при рСКФ ≥ 25 мл/мин/1,73 м², в дальнейшем прием препарата может быть пролонгирован и при более низких значениях СКФ. Необходима коррекция дозы у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени: начальная доза препарата 5 мг. Подробная информация представлена в инструкции по применению лекарственного препарата (см. Государственный реестр лекарственных средства, <http://grls.rosminzdrav.ru>). У пациентов с ХБП рекомендуемая доза эмпаглифлозина составляет 10 мг 1 раз в сутки внутрь.

- Мы рекомендуем у всех пациентов с МН и дислипидемией проводить коррекцию нарушений липидного обмена согласно текущим рекомендациями для пациентов с ХБП [47,103,104].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

- Мы рекомендуем всем пациентам с МН и ХБП С1-С5Д в отсутствие противопоказаний стремиться к соблюдению диеты с умеренным снижением хлорида натрия до 100 ммоль/сут (эквивалент <5 г соли) с целью достижения улучшения контроля АД и нефропротекции [47,105,106].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *Несмотря на доказанное положительное влияние ограничения количества потребляемого с пищей натрия на контроль АД и снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [105,106], в настоящее время установлено, что избыточное ограничение потребления соли не является оправданным с физиологической точки зрения, поскольку при этом наблюдается повышение риска смерти от ССЗ, сопоставимое с таковым при употреблении натрия >6 г в сутки [107,108].*

- Мы рекомендуем всем пациентам с МН соблюдать диету с оптимальным содержанием белков, других нутриентов и минеральных веществ в зависимости от стадии ХБП согласно действующими рекомендациями для пациентов с ХБП с целью торможения прогрессирования дисфункции почек [47,109,110].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

3.2 Антикоагулянтная терапия

- Мы рекомендуем всем пациентам с МН и подтвержденными тромбоемболическими осложнениями для их устранения проводить терапию в соответствии с действующими клиническими рекомендациями по лечению венозных и артериальных тромбоемболических осложнений [36,37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Мы рекомендуем у пациентов с МН и НС при решении вопроса о назначении антикоагулянтной терапии с целью профилактики тромбоемболических осложнений учитывать уровень альбумина в сыворотке крови, а также риски

тромбоза и кровотечения [111,112].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- Мы рекомендуем пациентам с МН и гипоальбуминемией <28 г/л проводить антикоагулянтную терапию в течение первых 6 месяцев персистирования НС или до повышения уровня альбумина в крови >28 г/л (в зависимости от того, что наступит раньше) для профилактики тромбоэмболических осложнений [111-116].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *Уровень альбумина является значимым предиктором развития венозных тромбоэмболических осложнений при НС [112,113,116,117]. Тяжесть гипоальбуминемии рассматривают в качестве суррогатного маркера, отражающего степень дисбаланса между про- и противотромботическими факторами, и коррелирующего с риском тромботических осложнений. Пороговые значения концентрации альбумина в сыворотке крови, при которых следует начинать профилактическую антикоагулянтную терапию, четко не установлены, в то же время в большинстве исследований в качестве такого показателя предлагается рассматривать уровни альбумина в пределах 20-30 г/л [111-113]. При определении пороговых значений сывороточного альбумина, по-видимому, также целесообразно учитывать метод, с помощью которого проводился анализ. Так, по данным van de Logt и соавт. [118], уровню альбумина в сыворотке крови, равному 25 г/л, определенному колориметрическим методом с бромокрезоловым зеленым, соответствует концентрация альбумина, равная 20 г/л, полученная с использованием бромокрезолового пурпурного или иммунонефелометрии. Соответственно пороговые значения концентрации сывороточного альбумина, при которых рекомендуется начинать профилактическую антикоагулянтную терапию, различаются в зависимости от методов определения.*

В когортном исследовании S. Lionaki и соавт. [113], включавшем 898 пациентов с ПМН, риск ВТЭО возрастал в 2,13 раза при снижении уровня сывороточного альбумина на каждые 10 г/л, при этом пороговое значение уровня альбумина в крови, ниже которого риск развития ВТЭО значимо увеличивался, составило 2,8 г/дл (28 г/л). С учетом этих результатов может обсуждаться повышение порогового значения для начала профилактической антикоагулянтной терапии у пациентов с ПМН до 28 г/л, вместо 20-25 г/л, как рекомендовалось ранее [45,111,119]. Дополнительным аргументом служит более высокая по сравнению с

другими морфологическими вариантами гломерулонефрита частота тромботических осложнений при МН (до 10,8 раз выше, чем при IgA-нефропатии) [120].

Учитывая максимальный риск возникновения тромбозов в первые 6 месяцев после выявления НС [112,115,116,121], профилактическую антикоагулянтную терапию следует начинать как можно раньше, однако при этом необходимо оценить соотношение риска тромбозов и риска кровотечений. Т. Lee и соавт. [122] разработали шкалу, оценивающую вероятность развития одного случая кровотечения на определенное число предотвращенных тромбозов при назначении варфарина** пациентам с МН (см. <http://www.med.unc.edu/gntools/bleedrisk.html>). Эта шкала используется в предложенном J.M. Hofstra и соавт. [111] алгоритме антикоагулянтной терапии у пациентов с МН и НС. Алгоритм также включает оценку риска артериальных тромбоэмболических событий (АТЭО), который определяется как традиционными (возраст, наличие в анамнезе артериальных тромбозов, сахарного диабета, артериальной гипертензии и курения), так и «почечными» (уровни ПУ, рСКФ) факторами [116,121,123].

Проспективные рандомизированные исследования профилактической антикоагулянтной терапии не проводились, тем не менее в ряде ретроспективных анализов показана эффективность профилактического применения антитромботических средств (варфарина**, препаратов из группы гепарина) у пациентов с ПМН [114,122,124]. Некоторые авторы предлагают назначать пациентам с ПМН ацетилсалициловую кислоту**, в частности при уровне сывороточного альбумина от 25 до <32 г/л и высоком риске АТЭО [111]. Обсуждается также назначение ацетилсалициловой кислоты** пациентам с сочетанием высокого риска ВТЭО и высокого риска кровотечения [111]. Однако поскольку данные о роли ацетилсалициловой кислоты** в профилактике тромботических событий при НС противоречивы [113,116], рекомендуется подходить к решению вопроса о ее назначении индивидуально в каждом конкретном случае. На схеме 2 представлен модифицированный алгоритм назначения профилактической антикоагулянтной терапии пациентам с ПМН. В таблице 7 приведены препараты, применяемые для профилактики тромботических осложнений у пациентов с ПМН и НС.

При выборе препаратов для проведения профилактической антикоагулянтной терапии необходимо учитывать особенности их фармакокинетики в условия НС. Так, при тяжелой гипоальбуминемии применение варфарина** может привести к

развитию геморрагических осложнений из-за нарушения полноценного связывания варфарина** с альбумином, следовательно, в такой ситуации потребуются частый мониторинг международного нормализованного отношения (МНО) со своевременной коррекцией дозы препарата. Препараты из группы гепарина (#эноксапарин натрия** 40 мг подкожно 1 р/сут, #далтепарин натрия 2500 МЕ подкожно 1 р/сут, #надропарин кальция 2850 анти-Ха МЕ подкожно 1 р/сут) в силу пролонгированного антитромботического действия, большей биодоступности, обусловленной меньшей способностью связываться с белками крови, могут рассматриваться как препараты выбора для профилактической антикоагулянтной терапии при МН с НС и СКФ >30 мл/мин/1,73 м². В то же время, часто выявляемое при НС снижение активности антитромбина III, который является плазменным кофактором гепарина, может снижать эффективность последнего [125-127]. В этой связи у пациентов с тяжелой гипоальбуминурией перед назначением НМГ целесообразно исследовать активность антитромбина III в крови для прогнозирования эффективности терапии. Для обеспечения оптимальной эффективности профилактической антикоагулянтной терапии при тяжелой гипоальбуминемии предлагается начинать лечение с НМГ и по достижении уровня альбумина >25 г/л переводить пациентов на прием варфарина** (целевое МНО 2-3).

Данные о применении прямых ингибиторов фактора Ха при НС ограничены описаниями отдельных случаев и одним небольшим РКИ. Во всех этих работах (за исключением одного случая) оценивалась эффективность в отношении лечения тромбозов, а полученные результаты были противоречивыми. В единственном пилотном РКИ, сравнивающем применение #далтепарина натрия 5000 ЕД 2 раза в сутки и #ривароксабана** (30 мг/сут) для лечения венозных тромбозов (ТГВ и ТЭЛА) у 16 пациентов с НС (включая 4 пациентов с МН), #ривароксабан** продемонстрировал бóльшую эффективность в лечении ТГВ у пациентов с низкой активностью антитромбина III по сравнению с НМГ [128]. Кроме того, терапия характеризовалась хорошей приверженностью и не требовала мониторинга. Тем не менее многие препараты этой группы, в частности #ривароксабан**, имеют преимущественно почечную экскрецию и, следовательно, при назначении их пациентам с нарушенной функцией почек увеличивается риск кровотечений [129]. Из прямых ингибиторов фактора Ха наиболее перспективным для профилактического применения у пациентов с МН и НС представляется #апиксабан**, у которого величина почечной экскреции составляет 27% от

общего клиренса, что позволяет не корректировать дозу препарата у пациентов со снижением СКФ до 15 мл/мин/1,73 м².

Таблица 7. Препараты, применяемые для профилактики тромботических осложнений при МН¹ [130].

Группа	Действующее вещество	Доза и способ применения	Применение при нарушении функции почек
Антагонисты витамина К	Варфарин**	Доза, необходимая для достижения и поддержания целевого значения МНО (2-3), внутрь 1 р/сут	Титрация дозы под контролем МНО
Группа гепарина	Гепарин натрия**	5000 МЕ подкожно с интервалом 8-12 ч	Титрация дозы под контролем АЧТВ
	#Эноксапарин натрия**	40 мг подкожно 1 р/сут	Не рекомендуется при СКФ <15 мл/мин/1,73 м ² При СКФ 15-29 мл/мин/1,73 м ² 20 мг подкожно 1 раз в сутки
	#Далтепарин натрия	2500 МЕ подкожно 1 р/сут	Не указано
	#Надропарин кальция	0,3 мл (2850 анти-Ха МЕ) подкожно 1 р/сут	Доза должна быть снижена на 25-33% у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (С ₁ креатинина <30 мл/мин) (см. «Особые указания» и «Фармакокинетика»)
Прямые ингибиторы фактора Ха	#Ривароксабан**	20 мг внутрь 1 р/сут	Не рекомендуется при СКФ <15 мл/мин/1,73 м ² При СКФ 15-49 мл/мин 15 мг 1 раз в день
	#Апиксабан**	2,5 мг внутрь 2 р/сут	Не рекомендуется при СКФ <15 мл/мин/1,73 м ²

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

3.3 Иммуносупрессивная терапия

Принимая во внимание вероятность развития спонтанных ремиссий у пациентов с ПМН (см. раздел 1.6), а также возможность побочных эффектов глюкокортикоидов и иммунодепрессантов, перед принятием решения о начале иммуносупрессивной терапии необходимо оценить риск прогрессирующего снижения функции почек.

Всех пациентов с ПМН стратифицируют на категории низкого, среднего, высокого и очень высокого риска прогрессирующей потери функции почек (табл. 8), что играет важную роль при выборе тактики лечения (см. Приложение Б, схема 3, Алгоритм выбора инициальной терапии у пациентов с ПМН). Благодаря такому подходу можно с большей точностью идентифицировать пациентов с высокой вероятностью благоприятного течения и/или наступления спонтанной ремиссии и соответственно ограничиться консервативным лечением и наблюдением, или, наоборот, выявить пациентов с риском прогрессирующего повреждения почек и поэтому нуждающихся в иммуносупрессивной терапии.

Согласно «двухмерной» модели, включающей показатели ПУ и сывороточного креатинина, у пациентов с ПМН и ПУ <4 г/сут, нормальной функцией почек на момент установления диагноза и в последующие 6 месяцев наблюдения отмечается низкий риск прогрессирования (ожидается, что в ближайшие 10 лет почечная недостаточность не разовьется у 85-90% пациентов) [131]. Пациенты с ПУ 4-8 г/сут и нормальной функцией почек в течение 6 месяцев наблюдения имеют средний риск прогрессирования (прогрессирование ХБП через 10 лет ожидается у 50-55% пациентов). У пациентов с ПМН и ПУ >8 г/сут отмечается высокий риск прогрессирования независимо от состояния функции почек (ТПН в течение 10 лет наступит у 65-80% пациентов). Очевидно, что при сочетании ПУ >8 г/сут и нарушения функции почек уже в дебюте ПМН, риск ТПН будет максимальным (категория очень высокого риска).

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

Таблица 8. Клинико-лабораторная стратификация риска прогрессирующего снижения функции почек у пациентов с МН [приведено с изменениями из 76,132].

Низкий риск	Средний риск	Высокий риск	Очень высокий риск
<ul style="list-style-type: none"> • Нормальная рСКФ, ПУ <3,5 г/сут и сывороточный альбумин >30 г/л <p>ИЛИ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Нормальная рСКФ, ПУ 	<ul style="list-style-type: none"> • Нормальная рСКФ, ПУ >3,5 г/сут или отсутствие ее снижения >50% после 6 месяцев консервативной терапии иАПФ/БРА <p>И</p>	<ul style="list-style-type: none"> • рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² и/или ПУ >8 г/сут более 6 месяцев <p>ИЛИ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Нормальная рСКФ, ПУ >3,5 г/сутки или отсутствие ее снижения >50% 	<ul style="list-style-type: none"> • Быстрое ухудшение функции почек, не имеющее других объяснений <p>ИЛИ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Жизнеугрожающие осложнения НС

<p><3,5 г/сут или ее снижение на >50% после 6 месяцев консервативной терапии иАПФ/БРА</p>	<p>Отсутствуют критерии высокого риска</p>	<p>после 6 месяцев консервативной терапии иАПФ/БРА И наличие как минимум одного критерия из:</p> <ul style="list-style-type: none"> • сывороточный альбумин <25 г/л • высокие титры АТ к PLA2R (>150 ОЕ/мл или >1:320) • α1-микроглобулин мочи >40 мкг/мл • IgG в моче >1 мкг/мл • β2-микроглобулин в моче >250 мг/сутки • Индекс селективности протеинурии (клиренс IgG/клиренс альбумина) >0,20 	
---	--	---	--

Примечание: БРА – антагонист рецепторов ангиотензина; иАПФ – ингибитор АПФ.

3.3.1 Инициальная иммуносупрессивная терапия ПМН

- Мы не рекомендуем проведение иммуносупрессивной терапии пациентам с ПМН с ПУ <3,5 г/сут и рСКФ >60 мл/мин/1,73 м² ввиду низкого риска развития почечной недостаточности и отсутствия опасных осложнений НС [133-135].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: В настоящее время отсутствуют РКИ по оценке влияния иммуносупрессивной терапии на почечные исходы у пациентов с МН с ПУ <3,5 г/сут. Тем не менее, клинический опыт и результаты когортных исследований свидетельствуют о благоприятном прогнозе у таких пациентов даже в отсутствие лечения иммунодепрессантами [133-135]. Так, ПУ донефротического уровня и низкая скорость прогрессирования ХБП (-0,93 мл/мин/год) сохраняются в течение 10 лет у 40% нелеченных пациентов с МН без НС, в то время как функция почек остается на уровне >50% от исходных значений у всех пациентов [135]. Таким образом, возможность благоприятного исхода без риска развития побочных эффектов иммуносупрессии позволяет воздержаться от агрессивного лечения пациентов с МН и ПУ <3,5 г/сут и рСКФ >60 мл/мин/1,73 м².

- Мы рекомендуем проведение иммуносупрессивной терапии пациентам с ПМН и

НС очень высокого, высокого и среднего риска (за исключением пациентов среднего риска, у которых ПУ снизилась >50% после 6 месяцев консервативной терапии ингибиторами АПФ или антагонистами рецепторов ангиотензина II) для индукции ремиссии [40,45,51,131,133,136].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: РКИ по оценке влияния иммуносупрессивной терапии на почечные исходы у пациентов с ПМН и НС без факторов риска прогрессирования отсутствуют. Однако результаты РКИ и когортных исследований с участием пациентов с ПМН, у которых имеется хотя бы один фактор риска (ПУ > 4 г/сут, сохраняющаяся на уровне >50% от исходных значений, несмотря на применение в течение 6 месяцев средств, действующих на ренин-ангиотензиновую систему [40, 131,136-138]; снижение рСКФ, высокий уровень АТ к PLA2R [53]; наличие тяжелых, инвалидизирующих и/или жизнеугрожающих симптомов, связанных с НС, таких как, тяжелый отечный синдром, ОПП, рецидивирующие инфекции, тромбоемболические осложнения [131,133]), демонстрируют более благоприятные исходы у пациентов со СР по сравнению с пациентами с персистирующим НС [40], более низкую частоту развития СР и более быстрые темпы прогрессирования ХБП у пациентов с ПМН с высокой ПУ (>8 по сравнению с >4 г/сут) [131,136,137], худшие исходы при повышенном уровне креатинина на момент установления диагноза ПМН [131, 133], а также более низкую вероятность развития СР у пациентов с высокими титрами АТ к PLA2R [53]. Кроме того, в РКИ доказано, что индуцированные лечением ремиссии связаны с улучшением прогноза [139, 140]. Выбор терапии зависит от клинических характеристик пациента, эффективности и доступности лекарственных средств, предпочтений пациента и врача, профиля побочных эффектов конкретного препарата.

- Мы рекомендуем проведение комбинированной терапии алкилирующими средствами (циклофосфамид**) и глюкокортикоидами (преднизолон**, #метилпреднизолон**) в течение 6 месяцев пациентам с ПМН очень высокого риска, а также тем пациентам с ПМН высокого риска и среднего риска, у которых имеются противопоказания к применению ингибиторов кальциневрина, для индукции ремиссии НС [141-152].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: В ряде РКИ по изучению эффектов алкилирующих препаратов (циклофосфамид**) при ПМН было показано, что по сравнению с плацебо или глюкокортикоидами алкилирующие средства не только увеличивают частоту ремиссии, но и в значительной степени снижают риск почечной недостаточности [141,142-147]. РКИ STARMEN также продемонстрировало, что комбинированное лечение циклофосфамидом** и глюкокортикоидами индуцирует ремиссию у значительно большего числа пациентов с ПМН, чем такролимус** или ритуксимаб** [150]. Алкилирующие средства токсичны и часто вызывают серьезные кратковременные и длительные побочные эффекты [153], в связи с чем их применение целесообразно ограничить пациентами с высоким риском прогрессирования или пациентами с умеренным риском, у которых наблюдается ухудшение течения заболевания на момент начала терапии (нарастание ПУ, снижение СКФ). В этой ситуации польза от предотвращения прогрессирующей почечной недостаточности и снижения риска осложнений НС превосходит риски, связанные с побочными эффектами иммуносупрессивной терапией. Так как циклофосфамид** эквивалентен по эффективности #хлорамбуцилу**, но реже вызывает побочные эффекты, то для инициальной терапии предпочтительнее использовать циклофосфамид** [145,154]. Дозы циклофосфамида** модифицируют в соответствии с возрастом и рСКФ пациента.

Ранее проведенные РКИ продемонстрировали эффективность пероральной терапии алкилирующими средствами у пациентов с ПМН и сниженной функцией почек, в то же время ежемесячная внутривенная «пульс»-терапия низкими дозами циклофосфамида** оказалась неэффективна для сохранения функции почек у таких пациентов [143,155]. Внутривенное введение циклофосфамида** может рассматриваться у пациентов с нормальной рСКФ, однако РКИ по оценке эффективности внутривенного применения циклофосфамида** в отношении конечных «почечных» точек не проводились.

- Мы рекомендуем рассмотреть возможность проведения терапии моноклональными антителами (#ритуксимаб**) пациентам с ПМН среднего риска и тем пациентам с ПМН высокого риска, у которых имеются противопоказания к применению глюкокортикоидов и/или алкилирующих средств (достижение предельной безопасной кумулятивной дозы циклофосфамида**, тяжелый сахарный диабет, психические расстройства, остеопороз, нарушение репродуктивной функции и др.) или которые отказываются от их циклического применения, для индукции ремиссии НС [149-152,156-159].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- Мы рекомендуем проведение терапии ингибиторами кальциневрина (циклоспорин**, #такролимус**) в течение как минимум 6 месяцев пациентам с ПМН среднего риска и стабильной СКФ и тем пациентам с ПМН высокого/очень высокого риска со стабильной СКФ, у которых есть противопоказания к применению глюкокортикоидов и/или алкилирующих средств (достижение предельной безопасной кумулятивной дозы циклофосфида**, тяжелый сахарный диабет, психические расстройства, остеопороз, нарушение репродуктивной функции) или которые отказываются от их циклического применения, для индукции ремиссии НС [149,151,152,148,149,158-161].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *Отсутствуют прямые доказательства того, что #ритуксимаб** и ингибиторы кальциневрина улучшают прогноз пациентов с ПМН. В то же РКИ GEMRITUX, включавшее пациентов с ПМН [156], показало, что через 6 месяцев после присоединения к антипротеинурической терапии #ритуксимаба** у 50% пациентов была достигнута полная иммунологическая, а у 35,1% – частичная или полная клиническая ремиссия ПМН. Post hoc-анализ выявил значительное преимущество #ритуксимаба** при длительном наблюдении: к 17 месяцу клинической ремиссии достигли 64,9% пациентов, получавших данный препарат. РКИ MENTOR показало, что применение при ПМН монотерапии #ритуксимабом** не менее эффективно и даже несколько превосходит терапию циклоспином** в отношении поддержания достигнутой ремиссии [157]. В исследованиях GEMRITUX и MENTOR [156,157] был продемонстрирован хороший профиль безопасности #ритуксимаба**, сопоставимый со стандартной антипротеинурической терапией, и превосходящий таковой у циклоспорина**, что в совокупности с эффективностью в отношении индукции и удержания ремиссии позволяет рекомендовать применение #ритуксимаба** у пациентов с ПМН и умеренным риском прогрессирования, нуждающихся в иммуносупрессивной терапии. Режим дозирования #ритуксимаба**: 375 мг/м² 1 раз в неделю, 4 введения; или 1000 мг 1 раз в 2 недели, 2 введения [156,157]. Подробная информация представлена в инструкции по применению лекарственного препарата (см. Государственный реестр лекарственных средства, <http://grls.rosminzdrav.ru>).*

Мета-анализ 21 РКИ (1187 пациентов) по изучению применения циклоспорина** и #такролимуса** при ПМН продемонстрировал лучшую по сравнению с алкилирующими средствами безопасность и эффективность при краткосрочном наблюдении (в течение 6 месяцев) [148]. Однако в отличие от алкилирующих средств, при лечении ингибиторами кальциневрина достигнутые ремиссии менее стойкие, а после отмены ингибиторов кальциневрина чаще развиваются рецидивы НС (в меньшей степени при применении #такролимуса**) [147,148]. Способность ингибиторов кальциневрина сокращать длительность персистирования высокой ПУ, их эффективность, продемонстрированная в краткосрочных исследованиях, и превосходящий циклофосфамид** общий профиль безопасности [148] позволяют рекомендовать применение ингибиторов кальциневрина (предпочтительнее #такролимуса**) в качестве инициальной иммуносупрессивной терапии у пациентов с ПМН среднего риска и с сохранной функцией почек. Режим дозирования #такролимуса**: 0,05-0,1 мг/кг/сут, суточную дозу разделяют на 2 приема в равных дозах (каждые 12 часов); длительность терапии как минимум 6 месяцев (при отсутствии противопоказаний). Подробная информация представлена в инструкции по применению лекарственного препарата (см. Государственный реестр лекарственных средства, <http://grls.rosminzdrav.ru>).

Для удержания достигнутой ремиссии терапию ингибиторов кальциневрина можно продлить до 24 месяцев, снизив через 12 месяцев дозу ингибиторов кальциневрина с интервалом в 4-8 недель до уровня около 50% от начальной [161]. Необходим регулярный контроль уровня ингибиторов кальциневрина в крови в течение начального периода лечения и в случае необъяснимого повышения уровня сывороточного креатинина >20% в период терапии. Нефротоксичность ингибиторов кальциневрина может усиливаться при исходном нарушении функции почек. В связи с этим для лечения пациентов с ПМН и снижением СКФ предпочтительны схемы на основе циклофосфамида**. При наличии противопоказаний или нежелании пациента принимать алкилирующие средства альтернативой данному лечению могут быть ингибиторы кальциневрина (при условии тщательного контроля за проявлениями нефротоксичности).

Накапливаются результаты исследований, свидетельствующие о возможности достижения у пациентов с ПМН и высоким риском прогрессирования более полной и длительной ремиссии путем комбинирования терапии ингибитором кальциневрина с #ритуксимабом** [162,163].

Препараты, применяемые для лечения ПМН, приведены в таблице 9.

Таблица 9. Препараты,¹ применяемые для инициальной терапии ПМН [76,132,164-166].

Группа	Действующее вещество, доза и способ применения
Алкилирующее средство + ГК (циклические режимы)	#Метилпреднизолон** 1 г в/в 3 дня подряд (1, 3, 5 месяц) Преднизолон** 0,5 г/кг/сут (1, 3, 5 месяц) Циклофосфамид** 2,5 мг/кг/сут (2, 4, 6 месяц)
	#Метилпреднизолон** 1 г в/в 3 дня подряд Преднизолон** 0,5 г/кг/сут (но не более 60 мг/сут) в течение 8 недель с постепенным снижением дозы Циклофосфамид** в/в в режиме пульс-терапии в дозе 500-750 мг/м ² 1 раз в 4 недели в течение как минимум 6 месяцев (при отсутствии противопоказаний)
Алкилирующее средство + ГК (постоянный режим)	#Метилпреднизолон** 1 г в/в 3 дня подряд Преднизолон** 0,5 мг/кг/сут с 1 по 6 месяц с постепенным снижением дозы Циклофосфамид** 1,5 мг/кг/сут с 1 по 6 месяц (при отсутствии противопоказаний)
Моноклональные антитела (высокодозный режим)	#Ритуксимаб** 1000 мг в/в капельно (медленно) на 1-й и 15-й день ИЛИ #ритуксимаб** 375 мг/м ² в/в капельно (медленно) №4, интервал между введениями 1 нед с оценкой необходимости повторного введения в тех же дозах через 6 месяцев при персистировании НС и стабильной СКФ, особенно у пациентов с сохраняющимися положительными АТ к PLA2R Примечание: перед каждой инфузией проводится премедикация: 100 мг #метилпреднизолона** в/в + нестероидный противовоспалительный и противоревматический препарат + антигистаминное средство системного действия)
Ингибитор кальциневрина	#Такролимус** 0,05-0,1 мг/кг/сут, суточную дозу следует разделить на 2 приема равными дозами (каждые 12 часов) + преднизолон** 10 мг/сут или #метилпреднизолон** 8 мг/сут (6-12 месяцев) Целевая остаточная концентрация #такролимуса** в крови: 3-8 нг/мл
	Циклоспорин** 3-5 мг/кг/сут, суточную дозу следует разделить на 2 приема равными дозами (каждые 12 часов) + преднизолон** 10 мг/сут ИЛИ #метилпреднизолон** 8 мг/сут (6-12 месяцев) Целевая остаточная концентрация циклоспорина** в крови: 125-225 нг/мл

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

Примечание: в/в – внутривенно; ГК – глюкокортикоиды

- Пациентам с ПМН высокого и среднего риска для индукции ремиссии мы не

рекомендуем монотерапию #микофенолата мофетилом** [167].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Рекомендация основана на данных РКИ с участием 36 пациентов с ПМН, показавшего, что монотерапия #микофенолата мофетилом** в течение 12 месяцев не увеличивает частоту ремиссий ПМН по сравнению с поддерживающей терапией [167]. Применение ММФ в сочетании с глюкокортикоидами продемонстрировало бóльшую эффективность. В частности, ряд РКИ показал, что в краткосрочных наблюдениях частота ремиссий ПМН при комбинированном применении #микофенолата мофетилом** и глюкокортикоидов сопоставима с таковой при использовании алкилирующих средств [168-171]. Однако у пациентов с ПМН, получавших #микофенолата мофетил**, значительно чаще развивались рецидивы НС [172]. Кроме того, систематический обзор вывил низкую частоту достижения иммунологической ремиссии у пациентов с ПМН, леченных #микофенолата мофетилом** [118]. Возможно, для подавления продукции антител к PLA2R и индукции стойкой ремиссии ПМН требуются более высокие дозы #микофенолата мофетила** (2-3 г/сут), чем дозы, применяемые в вышеперечисленных исследованиях.*

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

3.3.2. Лечение рецидива НС при ПМН

- Мы рекомендуем пациентам с ПМН для купирования рецидива НС проводить лечение повторными курсами тех же препаратов, которые ранее вызывали ремиссию (но не более одного повторного курса для циклофосфида**) [173-176].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *В ряде наблюдательных исследований, показано, что при рецидивах ПМН, которые возникают приблизительно у трети пациентов,*

получивших курс инициальной терапии (как правило, после достижения частичной ремиссии), эффективно повторное введение алкилирующих средств/глюкокортикоидов или ингибиторов кальциневрина, хотя полная ремиссия наступает только примерно в половине случаев [173-175]. Такая стратегия позволяет уменьшить протеинурию и поддержать функцию почек у большинства пациентов. По данным отдельных наблюдательных исследований, #ритуксимаб** (дозы см. в Табл. 9) также может эффективно применяться для лечения рецидивов НС при ПМН, в частности у пациентов, ранее получавших ингибиторы кальциневрина и нуждающихся в снижении дозы этих препаратов [176].

Таким образом, если в качестве инициальной терапии пациент получал #ритуксимаб**, то при рецидиве НС оправдано его повторное применение. #Ритуксимаб** также может быть введен пациентам, у которых рецидив НС развился после или на фоне применения ингибиторов кальциневрина, в этом случае дополнительно может рассматриваться повторное назначение или увеличение дозы ингибитора кальциневрина. Если первый эпизод НС у пациента с ПМН был купирован в результате применения алкилирующих средств в сочетании с глюкокортикоидами, то при рецидиве НС возможно повторить курс, но не более одного раза (кумулятивная доза циклофосфида** не должна превышать 10 г, если необходимо сохранить фертильность, и 25 г, чтобы ограничить риск развития злокачественных новообразований).

3.3.3. Лечение резистентных форм

- Мы рекомендуем у пациентов с ПМН, резистентной к инициальной терапии алкилирующими средствами/глюкокортикоидами или ингибиторами кальциневрина, и стабильной функцией почек для купирования НС рассмотреть возможность применения схем лечения с использованием #ритуксимаба** [156,157].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

- Мы рекомендуем у пациентов с ПМН, резистентной к инициальной терапии #ритуксимабом** или ингибиторами кальциневрина, и сниженной функцией почек для купирования НС использовать алкилирующие средства/глюкокортикоиды [145,150].

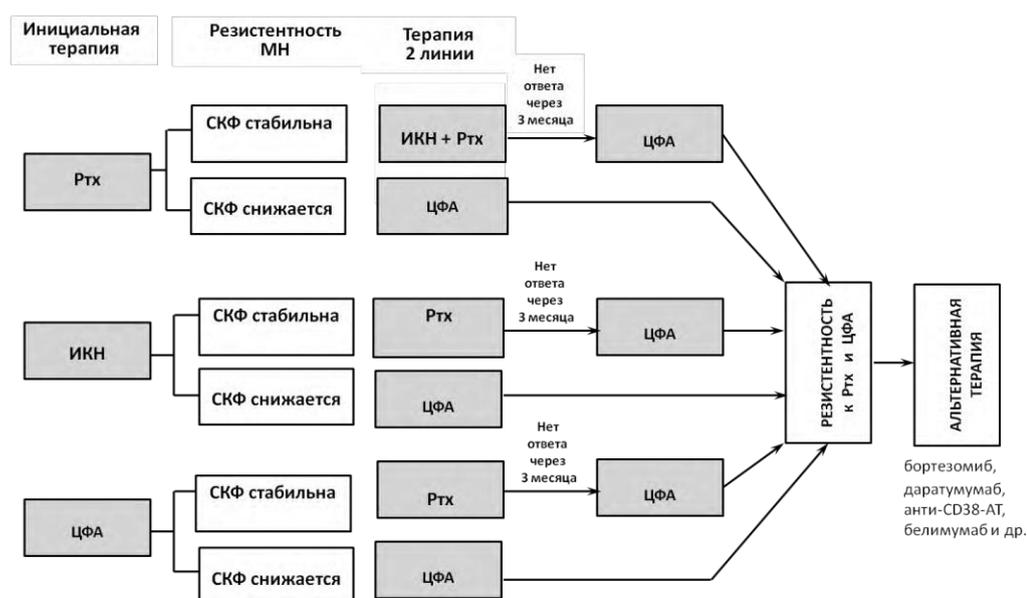
Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Оптимальный подход к ведению пациентов с резистентной формой ПМН не установлен. РКИ, сравнивающие различные варианты лечения таких пациентов, отсутствуют. Эффективность альтернативных терапевтических стратегий при резистентной к лечению ПМН в настоящее время не может быть предсказана с какой-либо определенной степенью точности. Отсутствие ответа на один вид лечения не позволяет достоверно прогнозировать отсутствие ответа на другой режим. В связи с этим, к выбору терапии резистентных форм ПМН следует подходить индивидуально. Целесообразно назначать альтернативный режим лечения на основе схем инициальной терапии ПМН (см. раздел «инициальная терапия ПМН с НС») с учетом клинических данных и серологического статуса пациента. У резистентных к лечению пациентов с ПМН может ухудшаться функция почек. При прогрессирующем снижении СКФ предпочтительнее использовать схему, включающую алкилирующие средства и глюкокортикоиды, поскольку такая терапия индуцирует ремиссию у значительно большего числа пациентов с ПМН, чем ингибиторы кальциневрина или #ритуксимаб** [150]. Однако в этом случае необходимо учитывать, что кумулятивная доза циклофосфамида** не должна превышать 10 г, если требуется сохранение фертильности пациента, и 25 г, чтобы ограничить риск злокачественных новообразований. К настоящему времени проведено только одно небольшое РКИ по оценке применения циклоспорина** у пациентов с высокой ПУ (>10 г/сут) и сниженной СКФ (~ 55 мл/мин), которое продемонстрировало торможение темпов потери функции почек при применении циклоспорина** [177]. У пациентов, не ответивших на проводимую в течение 6 месяцев индукционную терапию ингибиторами кальциневрина, возможно альтернативное лечение на основе циклофосфамида** в режиме, применяемом для индукции ремиссии. Однако у пациентов с установленной или прогрессирующей почечной недостаточностью при этом чаще развиваются побочные эффекты. #Ритуксимаб** может быть эффективен у пациентов с ПМН, ранее не ответивших на лечение ингибиторами кальциневрина [176] или алкилирующими средствами, особенно у пациентов с персистирующими повышенными титрами АТ к PLA2R. При применении #ритуксимаба** в качестве альтернативного метода лечения следует оценить динамику ПУ и АТ к PLA2R через 3 месяца после введения препарата, чтобы определить целесообразность продолжения данной терапии или необходимость изменения терапевтической тактики. У пациентов, которые не ответили на лечение #ритуксимабом**,*

циклофосфамидом** и ингибитором кальциневрина, могут рассматриваться экспериментальные методы терапии. Например, пациенты, резистентные к #ритуксимабу**, могут реагировать на #обинутузумаб** (по 1 г в/в капельно дважды с интервалом в 2 недели) – анти-CD20-антитело II типа, оказывающее более мощное действие на В-клетки по сравнению с анти-CD20-антителами I типа [178]. Кроме того, обсуждаются другие современные направления таргетной анти-В-клеточной терапии (#бортезомиб** по 1,3 мг/м² подкожно, 4 дозы в течение 2 недель, #белimumаб** в дозе 10 мг/кг в/в каждые 4 недели при отношении общий белок/креатинин в моче <1,0 мг/ммоль или каждые 2 недели при отношении общий белок/креатинин в моче >1,0 мг/ммоль) [178].

Ориентировочный алгоритм выбора терапии резистентных форм ПМН представлен в Приложении Б на схеме 5.

Рисунок 1. Тактика лечения резистентных форм ПМН



Примечание: ЦФА – циклофосфамид**, ИКН – ингибиторы кальциневрина, Ртх – #ритуксимаб**.

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

Специфическая медицинская реабилитация для пациентов с МН не разработана.

- Мы рекомендуем у пациентов с МН проводить медицинскую реабилитацию по показаниям и в объеме, предусмотренном для пациентов с хронической болезнью почек, с целью улучшения состояния здоровья, функционального состояния, трудоспособности и качества жизни [47,109].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

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

- Мы рекомендуем всех пациентов с подозрением на МН (нарастающая изолированная ПУ, субнефротическая ПУ или НС) своевременно направлять к врачу-нефрологу для диагностики и определения тактики ведения МН, а также улучшения прогноза ХБП [47,179-182].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- Мы рекомендуем всем пациентам с ПМН проводить регулярное медицинское обследование, необходимое пациентам с ХБП, с участием врача-нефролога, периодичность которого определяется активностью заболевания, с целью коррекции проводимой терапии и своевременного выявления признаков обострения нефрита и/или прогрессирования ХБП [47].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

- Мы рекомендуем всем пациентам с ПМН и ХБП С3б-С5 регулярное наблюдение врача-нефролога с целью своевременной подготовки к ЗПТ, улучшения отдаленных исходов и достижения медико-экономического эффекта [47,179-181].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности

доказательств – 2)

Комментарии: В качестве примера периодичности обследований пациентов с ПМН можно рассматривать ориентировочную частоту обследований пациентов с ХБП (см. клинические рекомендации «Хроническая болезнь почек», табл. 26). При проведении иммуносупрессивной терапии может потребоваться более частое наблюдение, например, при проведении «пульс»-терапии ГК и циклофосфамидом** или подборе дозы ингибитора кальциневрина.

- Мы рекомендуем рассмотреть возможность проведения вакцинации против пневмококка у пациентов с ПМН и НС, которым планируется иммуносупрессивная терапии, для снижения рисков инфекционных осложнений [45,183,184].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Мы рекомендуем рассмотреть возможность проведения профилактической терапии, направленной на предупреждение пневмоцистной пневмонии, в соответствии с действующими рекомендациями у пациентов с ПМН, которым проводится иммуносупрессивная терапия с применением глюкокортикоидов (в высоких дозах), циклофосфамида** или #ритуксимаба** [45,185,186].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Мы рекомендуем у пациентов с ПМН, длительно получающих лечение глюкокортикоидами, проведение мероприятий, направленных на профилактику осложнений данной терапии, чтобы снизить риск связанной с ними инвалидизации и смертности [187].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

6 Организация оказания медицинской помощи.

Показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию:

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

предпринятых на амбулаторном этапе);

7) оценка эффективности проводимой терапии.

Показания для экстренной госпитализации в медицинскую организацию:

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

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

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

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

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

Факторами риска прогрессирования ХБП у пациентов с МН являются повышение сывороточной концентрации креатинина более 1,5 мг/дл (133 мкмоль/л), снижение рСКФ на 20% и более за 12 месяцев на любом этапе течения заболевания, которое не может быть объяснено другими причинами, персистирование ПУ более 8 г/сут в течение 6 месяцев, присутствие в моче низкомолекулярных белков (low-molecular-weight proteinuria) и, возможно, высокие титры АТ к PLA2R [188].

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
1.	Пациенту с подозрением на МН при отсутствии противопоказаний проведена биопсия почки под контролем ультразвукового исследования с патолого-анатомическим исследованием биопсийного материала	В	2

2.	Пациенту с ПМН и ПУ >0,5 г/сутки при отсутствии противопоказаний назначено лечение ингибитором АПФ или антагонистом рецепторов ангиотензина II	А	1
3.	Пациенту с ПМН и отношением альбумин мочи/креатинин мочи >200 мг/г, рСКФ ≥ 25 мл/мин/1,73м ² , не нуждающемуся в иммуносупрессивной терапии, при отсутствии противопоказаний назначено лечение ингибитором натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа (дапаглифлозин**, эмпаглифлозин**)	А	2
4.	Пациенту с предполагаемым или подтвержденным диагнозом МН проведена диагностика, включая серологические и иммунологические тесты, для исключения вторичной формы МН	В	2
5.	У пациента с предполагаемым или подтвержденным диагнозом МН исключен паранеопластический характер нефропатии	В	2
6.	Пациенту с МН и НС с гипоальбуминемией <28 г/л и низким риском кровотечения назначена профилактическая антикоагулянтная терапия в течение первых 6 месяцев персистирования НС или до повышения уровня альбумина в крови >28 г/л (в зависимости от того, что наступит раньше)	В	3
7.	Пациенту с МН и НС с подозрением на развитие тромбоемболических осложнений проведена необходимая лабораторная и инструментальная диагностика для их исключения	С	5
8.	Пациенту с МН и установленными тромбоемболическими осложнениями назначена необходимая антикоагулянтная терапия	С	5
9.	Пациенту с ПМН и НС при наличии хотя бы одного фактора риска прогрессирования нефропатии назначена оптимальная индукционная иммуносупрессивная терапия (алкилирующие средства в сочетании с глюкокортикоидами, #ритуксимаб** или ингибиторы кальциневрина) длительностью не менее 6 месяцев	А	1
10.	Пациенту с ПМН и рецидивом НС назначен повторный курс терапии (с учетом эффективности и безопасности), на фоне которой ранее была достигнута ремиссия	В	3
11.	Пациентам с ПМН, резистентной к инициальной терапии, проведена коррекция лечения с выбором оптимальной схемы преодоления резистентности (алкилирующие средства в сочетании с глюкокортикоидами, #ритуксимаб** или ингибиторы кальциневрина) в каждом конкретном случае	В	3

Список литературы

1. Ronco P, Debiec H. Molecular pathogenesis of membranous nephropathy. *Annu Rev Pathol Mech Dis.* 2020. 15:287–313
2. Alsharhan L, Beck LH. Membranous Nephropathy: Core Curriculum 2021. *Am J Kidne Dis.* 2020; XX(XX):1-14. doi:10.1053/j.ajkd.2020.10.009
3. Xu Z, Chen L, Xiang H et al. Advances in Pathogenesis of Idiopathic Membranous Nephropathy. *Kidney Dis.* 2020 Sep 6(5): 330-345. doi: 10.1159/00050770
4. Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 2009;361(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa0810457
5. Debiec H, Ronco P. PLA2R autoantibodies and PLA2R glomerular deposits in membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2011; 364: 689-690 doi: 10.1056/NEJMc1011678
6. Камышова ЕС, Бобкова ИН, Горелова И.А. и др. Генетические детерминанты развития и течения мембранозной нефропатии. *Тер архив.* 2018;90(6):105-111. doi.org/10.26442/terarkh2018906105-111
7. Бобылева ИА, Кахсуруева ПА, Камышова ЕС, Бобкова ИН и др. Изучение ассоциации вариантов гена рецептора фосфолипазы А2 М-типа (PLA2R1) с предрасположенностью к развитию идиопатической мембранозной нефропатии. *Клиническая фармакология и терапия.* 2019; 28(3)29-33. doi 10.32756/0869-5490-2019-3-29-33
8. Tomas NM, Beck LH J, Meyer-Schwesinger C, et al. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 2014;371(24):2277-2287
9. Xian L, Dong D, Luo J et al. Expression of THSD7A in neoplasm tissues and its relationship with proteinuria. *BMC Nephrol.* 2019; 20:332 <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1489-5>
10. Couser WG. Primary Membranous Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(6):983-997. doi:10.2215/CJN.11761116
11. Sethi S, Debiec H, Madden B, et al. Neural epidermal growth factor-like 1 protein (NELL-1) associated membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2020;97(1):163-174. doi:10.1016/j.kint.2019.09.014
12. Sethi S, Debiec H, Madden B, et al. Semaphorin 3B-associated membranous nephropathy is a distinct type of disease predominantly present in pediatric patients. *Kidney Int.* 2020;98(5):1253-1264. doi:10.1016/j.kint.2020.05.030

13. Hayashi N, Beck LH Jr. Moore's law for membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2020;98(5):1081-1084. doi:10.1016/j.kint.2020.06.020
14. Sethi S, Madden BJ, Debiec H, et al. Exostosin 1/Exostosin 2-Associated Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30(6):1123-1136. doi:10.1681/ASN.2018080852
15. Caza TN, Hassen SI, Kuperman M, et al. Neural cell adhesion molecule 1 is a novel autoantigen in membranous lupus nephritis. *Kidney Int* 2020 Oct 9; S0085-2538(20)31180-7. DOI: 10.1016/j.kint.2020.09.016
16. Debiec H, Guignon V, Mougenot B. Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies. *N Engl J Med.* 2002; 346: 2053-2060
17. Salvadori M., Tsalouchos A. Update on new antigens in the pathogenesis of membranous nephropathy *EMJ.* 2022;7[3]:01-09. DOI/10.33590/emj/22-00130.
18. Caza TN, Storey AJ, Hassen SI, et al. Discovery of seven novel putative antigens in membranous nephropathy and membranous lupus nephritis identified by mass spectrometry. *Kidney Int.* 2023;103(3):593-606. doi:10.1016/j.kint.2023.01.001/
19. Sethi S, Beck LH Jr, Glassock RJ, et al. Mayo Clinic Consensus Report on Membranous Nephropathy: Proposal for a Novel Classification. *Mayo Clin Proc.* 2023;98(11):1671-1684. doi:10.1016/j.mayocp.2023.08.006.
20. Ozturk S, Sumnu A, Seyahi N, et al. Demographic and clinical characteristics of primary glomerular diseases in Turkey. *Int Urol Nephrol.* 2014; 46(12):2347–2355. doi: 10.1007/s11255-014-0838-3.
21. United States Renal Data System. *USRDS annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States.* National Institutes of Health NIoDaDaK. 2018.
22. Hofstra JM, Wetzels JF. Introduction of a cyclophosphamide-based strategy and the risk of ESRD in patients with idiopathic membranous nephropathy: a nationwide survey in the Netherlands. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:3534–810. 1093/ndt/gfn350
23. Li LS and Liu ZH. Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China: analysis based on 13519 renal biopsies. *Kidney Int.* 2004; 66: 920-923. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00837.x
24. Добронравов В. А., Майер Д. А., Бережная О. В. и др. Мембранозная нефропатия в российской популяции. *Тер архив.* 2017;89(6):21-29. doi.org/10.17116/terarkh201789621-29
25. Hu R, Quan S, Wang Y, et al. Spectrum of biopsy proven renal diseases in Central China: a 10-year retrospective study based on 34,630 cases. *Sci Rep.* 2020;10(1):10994. doi: 10.1038/s41598-020-67910-w.

26. Yamaguchi M, Ando M, Yamamoto R, et al. Patient age and the prognosis of idiopathic membranous nephropathy. *PLoS One*. 2014; 9(10): e110376 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110376>
27. Wang Y, Wang GP, Li BM, Chen QK. Clinicopathological analysis of idiopathic membranous nephropathy in young adults. *Gen Mol Res*. 2015;14(2):4541–4548 DOI: 10.4238/2015
28. Moroni G, Ponticelli C. Secondary Membranous Nephropathy. A Narrative Review. *Front Med*. 2020; 7:611317. doi: 10.3389/fmed.2020.611317.
29. Ahmad SB, Appel GB. Antigens, antibodies, and membranous nephropathy: a decade of progress. *Kidney Int*. 2020 Jan; 97(1):29-31. doi: 10.1016/j.kint.2019.10.009
30. Stehle T, Audard V, Ronco P, Debiec H. Phospholipase A2 receptor and sarcoidosis-associated membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2015; 30: 1047–1050 doi: 10.1093/ndt/gfv080
31. Xie Q, Li Y, Xue J, et al. Renal phospholipase A2 receptor in hepatitis B virus-associated membranous nephropathy. *Am J Nephrol*. 2015;41(4-5):345-353. doi:10.1159/000431331
32. Larsen CP, Messias NC, Silva FG, et al. Determination of primary versus secondary membranous glomerulopathy utilizing phospholipase A2 receptor staining in renal biopsies. *Mod Pathol*. 2013; 26: 709–715. doi: 10.1038/modpathol.2012.207
33. Fogo AB, Lusco MA, Najafian B, et al. Atlas of Renal Pathology: Membranous Nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 2015; 66(3):e15-e17 doi: 10.1053/j.ajkd.2015.07.006
34. Barbour SJ, Greenwald A, Djurdjev O, et al. Disease-specific risk of venous thromboembolic events is increased in idiopathic glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2012;81(2):190-195 doi:10.1038/ki.2011.312
35. Боброва ЛА, Козловская НЛ. Тромбоэмболические осложнения нефротического синдрома. *Тер архив* 2020; 92 (6): 105–116. DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000667
36. Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). *Флебология*. 2015;9(4-2):1-52.
37. Konstantinides S.V. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой легочной эмболии, разработанные в сотрудничестве с Европейским респираторным обществом (ERS), 2019. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(8):3848. doi:10.15829/1560-4071-2020-3848
38. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: guidelines on intestinal ischemia [published correction appears in *Gastroenterology* 2000

- Jul;119(1):280-1]. *Gastroenterology*. 2000;118(5):951-953. doi:10.1016/s0016-5085(00)70182-x
39. Diaz M, Agraz I, Soler MJ. Anti-phospholipase A2 receptor antibody and spontaneous remission in membranous nephropathy. *Clin Kidney J*. 2019;12(1):33-35. doi:10.1093/ckj/sfy079
40. Polanco N, Gutiérrez E, Covarsí A, et al. Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(4):697-704. doi:10.1681/ASN.2009080861.
41. Kanigicherla D, Gummadova J, McKenzie EA et al. Anti-PLA2R antibodies measured by ELISA predict long-term outcome in a prevalent population of patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 2013; 83: 940–948
42. Hoxha E, Thiele I, Zahner G et al. Phospholipase A2 receptor autoantibodies and clinical outcome in patients with primary membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 1357–1366
43. Seitz-Polski B, Debiec H, Rousseau A, et al. Phospholipase A2 Receptor 1 Epitope Spreading at Baseline Predicts Reduced Likelihood of Remission of Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29: 401-408
44. Rodas L, Matas Garcia A, Barros X et al. Antiphospholipase A2 receptor antibody levels to predict complete spontaneous remission in primary membranous nephropathy. *Clin Kidney J* 2018; doi: 10.1093/ckj/sfy005.
45. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group: KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012; 2(suppl 2): 139–274.
46. Бобкова И.Н., Лысенко (Козловская) Л.В., Цыгин А.Н., Шилов Е.М. Мембранозная нефропатия. В кн.: Нефрология. Клинические рекомендации / под ред. Е.М. Шилова, А.В. Смирнова, Н.Л. Козловской. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 816 с.
47. Клинические рекомендации «Хроническая болезнь почек (ХБП)», Ассоциация нефрологов, 2021; https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD_final.pdf
48. Zeng CH, Chen HM, Wang RS et al. Etiology and clinical characteristics of membranous nephropathy in Chinese patients. *Am J Kidney Dis*. 2008; 52: 691-698 DOI:<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.06.006>
49. Xiaofan H, Jing X, Chenni G, et al. New risk score for predicting progression of membranous nephropathy. *J Transl Med*. 2019;17(1):41. Published 2019 Feb 8. doi:10.1186/s12967-019-1792-8

50. Wu MT, Lam KK, Lee WC et al. Albuminuria, proteinuria, and urinary albumin to protein ratio in chronic kidney disease. *J Clin Lab Anal* 2012;26(2):82-92. doi: 10.1002/jcla.21487 38
51. Yamaguchi M, Ando M, Katsuno T et al. Urinary protein and renal prognosis in idiopathic membranous nephropathy: a multicenter retrospective cohort study in Japan. *Ren Fail.* 2018 Nov; 40(1):435-441. doi: 10.1080/0886022X.2018.148786
52. Hoxha E, Harendza S, Zahner G, et al. An immunofluorescence test for phospholipase-A2-receptor antibodies and its clinical usefulness in patients with membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(8):2526–2532. doi:10.1093/ndt/gfr247
53. Hofstra JM, Debiec H, Short CD, et al. Antiphospholipase A2 receptor antibody titer and subclass in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(10):1735-43. DOI: 10.1681/ASN.2012030242
54. Du Y, Li J, He F, et al. The diagnosis accuracy of PLA2R-AB in the diagnosis of idiopathic membranous nephropathy: a meta-analysis. *PLoS ONE.* 2014; 9:e104936. doi:10.1371/journal.pone.0104936
55. Hu SL, Wang D, Gou WJ, Lei QF, Ma TA, Cheng JZ. Diagnostic value of phospholipase A2 receptor in idiopathic membranous nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *J Nephrol.* 2014;27(2):111-116. doi:10.1007/s40620-014-0042-7
56. Dai H, Zhang H, He Y. Diagnostic accuracy of PLA2R autoantibodies and glomerular staining for the differentiation of idiopathic and secondary membranous nephropathy: an updated meta-analysis. *Sci Rep.* 2015;5:8803. Published 2015 Mar 5. doi:10.1038/srep08803
57. De Vriese AS, Glassock RJ, Nath KA, et a. A proposal for a serology-based approach to membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(2):421-430 DOI: 10.1681/ASN.2016070776
58. Zhang Q, Huang B, Liu X, et al. Ultrasensitive Quantitation of Anti-Phospholipase A2 Receptor Antibody as A Diagnostic and Prognostic Indicator of Idiopathic Membranous Nephropathy. *Sci Rep.* 2017; 7(1):12049. doi: 10.1038/s41598-017-12014-1
59. Radice A, Pieruzzi F, Trezzi B, et al. Diagnostic specificity of autoantibodies to M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R) in differentiating idiopathic membranous nephropathy (IMN) from secondary forms and other glomerular diseases. *J Nephrol.* 2018;31(2):271-278. doi:10.1007/s40620-017-0451-5
60. Li W, Zhao Y, Fu P. Diagnostic Test Accuracy of Serum Anti-PLA2R Autoantibodies and Glomerular PLA2R Antigen for Diagnosing Idiopathic Membranous Nephropathy:

- An Updated Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:101. Published 2018 Apr 26. doi:10.3389/fmed.2018.00101
61. Bobart SA, De Vriese AS, Pawar AS, et al. Noninvasive diagnosis of primary membranous nephropathy using phospholipase A2 receptor antibodies. *Kidney Int*. 2019; 95: 429-438. doi: 10.1016/j.kint.2018.10.021
 62. Wiech T, Stahl RAK, Hoxha E. Diagnostic role of renal biopsy in PLA2R-antibody-positive patients with nephrotic syndrome. *Mod Pathol*. 2019; 32: 1320-1328. doi.org/10.1038/s41379-019-0267-z
 63. Bobart SA, Han H, Tehranian S, et al. Noninvasive diagnosis of PLA2R-associated membranous nephropathy: A validation study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021;16(12):1833-9.
 64. Gao D, Lu LP, Zhao ZG. Diagnostic utility of serum and urine biomarkers in idiopathic membranous nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2023;55(10):2517-2526. doi:10.1007/s11255-023-03561-w
 65. Ruggenti P, Debiec H, Ruggiero B, et al. Anti-Phospholipase A2 Receptor Antibody Titer Predicts Post-Rituximab Outcome of Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(10):2545-2558. doi:10.1681/ASN.2014070640
 66. Cagnoli L.G. Solid tumors and paraneoplastic glomerulonephritis. *Ital Nefrol*. 2010;27 Suppl 50: S51-57
 67. Lefaucheur C, Stengel B, Nochy D, et al. Membranous nephropathy and cancer: Epidemiologic evidence and determinants of high-risk cancer association. *Kidney Intern* 2006; 70: 1510-1517. doi:10.1038/sj.ki.5001790
 68. Bacchetta J, Juillard L, Cochat P, Droz JP. Paraneoplastic glomerular diseases and malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009; 70: 39-58 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2008.08.003
 69. Beck LH. Membranous nephropathy and malignancy. *Semin Nephrol*. 2010; 30(6):635-44. doi: 10.1016/j.semnephrol.2010.09.011
 70. Leeaphorn N, Kue-A-Pai P, Thamcharoen N, et al. Prevalence of cancer in membranous nephropathy: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Nephrol*. 2014; 40:29–35. doi: 10.1159/000364782
 71. Hoxha E, Beck LH Jr, Wiech T, et al. An Indirect Immunofluorescence Method Facilitates Detection of Thrombospondin Type 1 Domain-Containing 7A-Specific Antibodies in Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(2):520-531. doi:10.1681/ASN.2016010050

72. Moghazi S, Jones E, Schroepple J et al. Correlation of renal histopathology with sonographic findings. *Kidney Int.* 2005;67(4): 1515-1520. doi: 10.1111/j. 1523-1755.2005.00230.x 50
73. Lucisano G, Comi N, Pelagi E et al. Can renal sonography be a reliable diagnostic tool in the assessment of chronic kidney disease? *J Ultrasound Med.* 2015;34(2):299-306. doi: 10.7863/ultra.34.2.299 46
74. Yaprak M, Çakır Ö, Turan MN, et al. Role of ultrasonographic chronic kidney disease score in the assessment of chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol.* 2017 Jan;49(1):123-131. doi: 10.1007/s11255-016-1443-4
75. Клинические рекомендации «Острое повреждение почек (ОПП)». Ассоциация нефрологов, 2021 г. https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/AKI_final.pdf
76. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4S):S1-S276. doi:10.1016/j.kint.2021.05.021
77. Whittier WL, Korbet SM. Renal biopsy: update. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2004; 13(6):661-5. doi: 10.1097/00041552-200411000-00013.
78. Rychlik I, Jancova E, Tesar V et al. The Czech registry of renal biopsies. Occurrence of renal diseases in the years 1994-2000. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(12):3040-9
79. Shiiki H, Saito T, Nishitani Y, et al. Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan. *Kidney Int.* 2004;65(4):1400-1407. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00518.x
80. Horvatic I, Ljubanovic DG, Bulimbasic S, et al. Prognostic significance of glomerular and tubulointerstitial morphometry in idiopathic membranous nephropathy. *Pathol Res Pract.* 2012;208(11):662-667. doi:10.1016/j.prp.2012.08.004
81. Zuo K, Wu Y, Li SJ, Xu F, Zeng CH, Liu ZH. Long-term outcome and prognostic factors of idiopathic membranous nephropathy in the Chinese population. *Clin Nephrol.* 2013;79(6):445-453. doi:10.5414/CN107681
82. Chen Y, Cai G, Chen X (2013) Meta-Analysis of Association between Pathological Characteristics and Renal Outcomes in Adult Idiopathic Membranous Nephropathy. *J Nephrol Therapeutic* S1: 002 doi:10.4172/2161-0959.S1-002
83. Haider DG, Masghati S, Goliash G et al. Kidney biopsy results versus clinical parameters on mortality and ESRD progression in 2687 patients with glomerulonephritis. *Eur J Clin Invest* 2014;44(6):578-86. doi: 10.1111/eci. 12274

84. Okpechi IG, Ameh OI, Bello AK, Ronco P, Swanepoel CR, Kengne AP. Epidemiology of Histologically Proven Glomerulonephritis in Africa: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(3):e0152203. Published 2016 Mar 24. doi:10.1371/journal.pone.0152203
85. Bandari J, Fuller TW, Turner Li RM, D'Agostino LA. Renal biopsy for medical renal disease: indications and contraindications. *Can J Urol*. 2016; 23(1):8121-6.
86. Huh H, Lee H, Lee JP, et al. Factors affecting the long-term outcomes of idiopathic membranous nephropathy. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):104. Published 2017 Mar 27. doi:10.1186/s12882-017-0525-6.
87. Yang Y, Zhang Z, Zhuo L et al. The Spectrum of Biopsy-Proven Glomerular Disease in China: A Systematic Review. *Chin Med J (Engl)* 2018; 131(6):731-735. doi: 10.4103/0366- 6999.226906 61.
88. He HG, Wu CQ, Ye K, et al. Focal segmental glomerulosclerosis, excluding atypical lesion, is a predictor of renal outcome in patients with membranous nephropathy: a retrospective analysis of 716 cases. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):328. Published 2019 Aug 22. doi:10.1186/s12882-019-1498-4
89. Ekrikpo UE, Obiagwu PN, Udo AI, et al. Prevalence and distribution of primary glomerular diseases in Africa: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Pan Afr Med J*. 2023;45:153. Published 2023 Aug 9. doi:10.11604/pamj.2023.45.153.40741
90. Hoxha E, Kneibler U, Stege G, et al. Enhanced expression of the M-type phospholipase A2 receptor in glomeruli correlates with serum receptor antibodies in primary membranous nephropathy. *Kidney Int*. 2012; 82(7):797-804. doi: 10.1038/ki.2012.209
91. Svobodova B, Honsova E, Ronco P, Tesar V, Debiec H. Kidney biopsy is a sensitive tool for retrospective diagnosis of PLA2R-related membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(7):1839-1844. doi:10.1093/ndt/gfs439.
92. Hanset N, Aydin S, Demoulin N et al. Podocyte antigen staining to identify distinct phenotypes and outcomes in membranous nephropathy: a retrospective multicenter cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2020;76(5):624-635. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.04.013
93. Xie X, Liu Y, Perkovic V, et al. Renin-Angiotensin System Inhibitors and Kidney and Cardiovascular Outcomes in Patients With CKD: A Bayesian Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Am J Kidney Dis*. 2016;67(5):728-741. doi:10.1053/j.ajkd.2015.10.011

94. Catapano F, Chiodini P, De Nicola L, et al. Antiproteinuric response to dual blockade of the renin-angiotensin system in primary glomerulonephritis: meta-analysis and metaregression. *Am J Kidney Dis.* 2008;52(3):475-485. doi:10.1053/j.ajkd.2008.03.008
95. Furumatsu Y, Nagasawa Y, Tomida K, et al. Effect of renin-angiotensin-aldosterone system triple blockade on non-diabetic renal disease: addition of an aldosterone blocker, spironolactone, to combination treatment with an angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin II receptor blocker. *Hypertens Res.* 2008;31(1):59-67. doi:10.1291/hypres.31.59
96. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med.* 2008;148(1):30-48. doi:10.7326/0003-4819-148-1-200801010-00190
97. Geng DF, Sun WF, Yang L, En G, Wang JF. Antiproteinuric effect of angiotensin receptor blockers in normotensive patients with proteinuria: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2014;15(1):44-51. doi:10.1177/1470320312474054
98. Weir MR. Effects of renin-angiotensin system inhibition on end-organ protection: can we do better? *Clin Ther.* 2007;29(9):1803-1824. doi:10.1016/j.clinthera.2007.09.019
99. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotte R. et al. Dapagliflozin in patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436-46. doi: 10.1056/NEJMoa2024816
100. Wheeler DC, Stefansson BV, Batiushin M et al. The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial: baseline characteristics. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35(10):1700-1711. doi: 10.1093/ndt/gfaa234
101. Wheeler DC, Stefansson BV, Jongs N et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021; 9(1):22-31. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30369-7.
102. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group; SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet.* 2022;400(10365):1788-1801. doi:10.1016/S0140-6736(22)02074-8

103. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2013; 3: 259–305.
104. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(5):CD007784. Published 2014 May 31. doi:10.1002/14651858.CD007784.pub2
105. McMahon EJ, Campbell KL, Bauer JD, Mudge DW. Altered dietary salt intake for people with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(2):CD010070. Published 2015 Feb 18. doi:10.1002/14651858.CD010070.pub2
106. Garofalo C, Borrelli S, Provenzano M, et al. Dietary Salt Restriction in Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Nutrients.* 2018;10(6):732. Published 2018 Jun 6. doi:10.3390/nu10060732
107. Strom BL, Yaktine AL, Oria M, Committee on the Consequences of Sodium Reduction in Populations; Food and Nutrition Board; Board on Population Health and Public Health Practice; Sodium Intake in Populations: Assessment of Evidence. Washington (DC): National Academies Press (US); August 27, 2013.
108. O'Donnell M, Mente A, Rangarajan S, et al. Urinary sodium and potassium excretion, mortality, and cardiovascular events [published correction appears in *N Engl J Med.* 2014 Sep 25;371(13):1267]. *N Engl J Med.* 2014;371(7):612-623. doi:10.1056/NEJMoa1311889
109. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024;105(4S):S117-S314. doi:10.1016/j.kint.2023.10.018
110. Palmer SC, Maggo JK, Campbell KL, et al. Dietary interventions for adults with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;4(4):CD011998. Published 2017 Apr 23. doi:10.1002/14651858.CD011998.pub2
111. Hofstra JM, Wetzels JFM. Should aspirin be used for primary prevention of thrombotic events in patients with membranous nephropathy?. *Kidney Int.* 2016;89(5):981-983. doi:10.1016/j.kint.2016.01.019
112. Gyamlani G, Molnar MZ, Lu JL, Sumida K, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP. Association of serum albumin level and venous thromboembolic events in a large cohort of patients with nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(1):157-164. doi:10.1093/ndt/gfw227

113. Lionaki S, Derebail VK, Hogan SL, et al. Venous thromboembolism in patients with membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(1):43-51. doi:10.2215/CJN.04250511
114. Kelddal S, Nykjær KM, Gregersen JW, Birn H. Prophylactic anticoagulation in nephrotic syndrome prevents thromboembolic complications. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):139. Published 2019 Apr 25. doi:10.1186/s12882-019-1336-8
115. Kumar S, Chapagain A, Nitsch D, Yaqoob MM. Proteinuria and hypoalbuminemia are risk factors for thromboembolic events in patients with idiopathic membranous nephropathy: an observational study. *BMC Nephrol.* 2012;13:107. Published 2012 Sep 10. doi:10.1186/1471-2369-13-107
116. Zou PM, Li H, Cai JF, et al. A Cohort Study of Incidences and Risk Factors for Thromboembolic Events in Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy. *Chin Med Sci J.* 2018;33(2):91-99. doi:10.24920/11809
117. Glasscock RJ. Prophylactic anticoagulation in nephrotic syndrome: a clinical conundrum. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(8):2221-2225. doi:10.1681/ASN.2006111300
118. van de Logt AE, Hofstra JM, Wetzels JF. Pharmacological treatment of primary membranous nephropathy in 2016. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016; 9: 1463-1478
119. Bellomo R, Atkins RC. Membranous nephropathy and thromboembolism: is prophylactic anticoagulation warranted?. *Nephron.* 1993;63(3):249-254. doi:10.1159/000187205
120. Barbour SJ, Greenwald A, Djurdjev O, et al. Disease-specific risk of venous thromboembolic events is increased in idiopathic glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2012;81(2):190-195. doi:10.1038/ki.2011.312
121. Mahmoodi B.K., ten Kate M.K., Waanders F. High absolute risks and predictors of venous and arterial thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome: results from a large retrospective cohort study. *Circulation.* 2008;117:224–230.
122. Lee T, Biddle AK, Lionaki S, et al. Personalized prophylactic anticoagulation decision analysis in patients with membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2014;85(6):1412-1420. doi:10.1038/ki.2013.476
123. Lee T, Derebail VK, Kshirsagar AV, et al. Patients with primary membranous nephropathy are at high risk of cardiovascular events. *Kidney Int.* 2016;89(5):1111-1118. doi:10.1016/j.kint.2015.12.041
124. Medjeral-Thomas N, Ziaj S, Condon M, et al. Retrospective analysis of a novel regimen for the prevention of venous thromboembolism in nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(3):478-483. doi:10.2215/CJN.07190713

125. Saxena R, Batra VV, Singh ND. Prothrombotic factors in nephrotic syndrome. *Indian J Pathol Microbiol.* 2000;43(3):319-323
126. Bharadwaj J, Jayaraman C, Shrivastava R. Heparin resistance. *Lab Hematol.* 2003;9(3):125-131.
127. Spiess BD. Treating heparin resistance with antithrombin or fresh frozen plasma. *Ann Thorac Surg.* 2008;85(6):2153-2160. doi:10.1016/j.athoracsur.2008.02.037
128. Zhang L, Zhang H, Zhang J, Tian H, Liang J, Liu Z. Rivaroxaban for the treatment of venous thromboembolism in patients with nephrotic syndrome and low AT-III: A pilot study. *Exp Ther Med.* 2018;15(1):739-744. doi:10.3892/etm.2017.5471
129. Radhakrishnan J. Hypercoagulability in nephrotic syndrome – UpTo-Date. <https://www.uptodate.com/contents/hypercoagulability-in-nephrotic-syndrome/>
130. Рекомендации Евразийской ассоциации терапевтов. Современные аспекты антикоагулянтной терапии в терапевтической и кардиологической практике у пациентов с нарушением функции почек. Доступно по ссылке: <https://euat.ru/upload/recommendation/1566466710.pdf>
131. Pei Y, Cattran D, Greenwood C. Predicting chronic renal insufficiency in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 1992; 42: 960–966 doi:10.1038/ki.1992.374
132. Перевод на русский язык Клинических практических рекомендаций KDIGO 2021 по лечению гломерулярных болезней. И.Н. Бобкова, Н.М. Буланов, Е.В. Захарова, А.Ю. Земченков, Е.С. Камышова, Е.В. Паршина, Л.С. Приходина, А.Д. Путинцева, А.Н. Шведова, под общей редакцией Е.В. Захаровой. *Нефрология и диализ.* 2022. 24(4):577-874. doi: 10.28996/2618-9801-2022-4-577-874
133. Glassock RJ. Diagnosis and Natural Course of Membranous Nephropathy. *Seminars in Nephrology* 2003; 23 (4): 324-332 doi:10.1016/S0270-9295(03)00049-4
134. Schieppati A, Mosconi L, Perna A, et al. Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 1993;329(2):85-89. doi:10.1056/NEJM199307083290203
135. Hladunewich MA, Troyanov S, Calafati J, Cattran DC; Metropolitan Toronto Glomerulonephritis Registry. The natural history of the non-nephrotic membranous nephropathy patient. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(9):1417-1422. doi:10.2215/CJN.01330209
136. Cattran DC, Pei Y, Greenwood CM et al. Validation of a predictive model of idiopathic membranous nephropathy: its clinical and research implications. *Kidney Int* 1997; 51: 901–907.

137. Cattran D. Management of membranous nephropathy: when and what for treatment. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1188–1194 doi:<https://doi.org/10.1681/ASN.2005010028>
138. van den Brand JA, Hofstra JM, Wetzels JF. Prognostic value of risk score and urinary markers in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012; 7: 1242-1248.
139. Laluck Jr BJ, Cattran DC. Prognosis after a complete remission in adult patients with idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 1026–1032.
140. Troyanov S, Wall CA, Miller JA et al. Idiopathic membranous nephropathy: definition and relevance of a partial remission. *Kidney Int* 2004; 66: 1199–1205
141. Kosmadakis G, Filiopoulos V, Smirloglou D, Skarlas P, Georgoulas C, Michail S. Comparison of immunosuppressive therapeutic regimens in patients with nephrotic syndrome due to idiopathic membranous nephropathy. *Ren Fail*. 2010;32(5):566-571. doi:10.3109/08860221003728754
142. Donadio JV, Holley KE, Anderson CF, et al. Controlled trial of cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 1974; 6: 431-439
143. Falk RJ, Hogan SL, Muller KE, et al. Treatment of progressive membranous glomerulopathy. A randomized trial comparing cyclophosphamide and corticosteroids with corticosteroids alone. The Glomerular Disease Collaborative Network. *Ann Intern Med* 1992; 116: 438-445.
144. Braun N, Erley CM, Benda N, et al. Therapy of membranous glomerulonephritis with nephrotic syndrome. 5 years follow-up of a prospective, randomized multi-centre study [abstract]. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 967
145. Ponticelli C, Altieri P, Scolari F, et al. A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 444-450
146. Jha V, Ganguli A, Saha TK, et al. A randomized, controlled trial of steroids and cyclophosphamide in adults with nephrotic syndrome caused by idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1899-1904
147. Howman A, Chapman TL, Langdon MM et al. Immunosuppression for progressive membranous nephropathy: a UK randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 744-751 doi: 10.1016/S0140-6736(12)61566-9
148. Qiu TT, Zhang C, Zhao HW, Zhou JW. Calcineurin inhibitors versus cyclophosphamide for idiopathic membranous nephropathy: A systematic review and

- meta-analysis of 21 clinical trials. *Autoimmun Rev.* 2017;16(2):136-145. doi:10.1016/j.autrev.2016.12.005
149. Zheng Q, Yang H, Liu W, et al. Comparative efficacy of 13 immunosuppressive agents for idiopathic membranous nephropathy in adults with nephrotic syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open.* 2019;9(9):e030919. Published 2019 Sep 11. doi:10.1136/bmjopen-2019-030919
 150. Fernández-Juárez G, Rojas-Rivera J, Logt AV, et al. The STARMEN trial indicates that alternating treatment with corticosteroids and cyclophosphamide is superior to sequential treatment with tacrolimus and rituximab in primary membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2021;99(4):986-998. doi:10.1016/j.kint.2020.10.014
 151. Liu J, Li X, Huang T, Xu G. Efficacy and safety of 12 immunosuppressive agents for idiopathic membranous nephropathy in adults: A pairwise and network meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2022;13:917532. Published 2022 Jul 25. doi:10.3389/fphar.2022.917532
 152. Bao N, Gu M, Yu X, et al. Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy: An updated network meta-analysis. *Open Life Sci.* 2023;18(1):20220527. Published 2023 Jan 10. doi:10.1515/biol-2022-0527
 153. van den Brand JA, van Dijk PR, Hofstra JM, et al. Cancer risk after cyclophosphamide treatment in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9: 1066-1073
 154. Branten AJ, Reichert LJ, Koene RA, Wetzels JF. Oral cyclophosphamide versus chlorambucil in the treatment of patients with membranous nephropathy and renal insufficiency. *QJM.* 1998;91(5):359-366. doi:10.1093/qjmed/91.5.359
 155. Reichert LJ, Huysmans FT, Assmann K, et al. Preserving renal function in patients with membranous nephropathy: daily oral chlorambucil compared with intermittent monthly pulses of cyclophosphamide. *Ann Intern Med* 1994; 121: 328-333.
 156. Dahan K, Debiec H, Plaisier E, et al. Rituximab for Severe Membranous Nephropathy: A 6-Month Trial with Extended Follow-Up. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(1):348-358. doi:10.1681/ASN.2016040449
 157. Fervenza FC, Appel GB, Barbour SJ, et al. Rituximab or Cyclosporine in the Treatment of Membranous Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;381(1):36-46. doi:10.1056/NEJMoa1814427
 158. Chen M, Liu J, Xiong Y, Xu G. Treatment of Idiopathic Membranous Nephropathy for Moderate or Severe Proteinuria: A Systematic Review and Network

- Meta-Analysis. *Int J Clin Pract.* 2022;2022:4996239. Published 2022 Apr 23. doi:10.1155/2022/4996239
159. Chen M, Zhang X, Xiong Y, Xu G. Efficacy of low or heavy rituximab-based protocols and comparison with seven regimens in idiopathic membranous nephropathy: a systematic review and network meta-analysis. *Int Urol Nephrol.* 2023;55(3):641-651. doi:10.1007/s11255-022-03372-5
 160. Tian Z, Li Y, Xie Y, Yang Y, Xu J. Efficacy and safety of tacrolimus combined with corticosteroids in patients with idiopathic membranous nephropathy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Urol Nephrol.* 2022;54(10):2555-2566. doi:10.1007/s11255-022-03169-6
 161. Yuan H, Liu N, Sun GD, et al. Effect of prolonged tacrolimus treatment in idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome. *Pharmacology* 2013; 91: 259-266
 162. Waldman M, Beck LH Jr, Braun M, Wilkins K, Balow JE, Austin HA 3rd. Membranous nephropathy: Pilot study of a novel regimen combining cyclosporine and Rituximab. *Kidney Int Rep.* 2016;1(2):73-84. doi:10.1016/j.ekir.2016.05.002
 163. Pathak V, Venkatesan M, Regunathan-Shenk R. Low-dose Rituximab Monotherapy or in Combination with Tacrolimus Is Effective in Primary Membranous Nephropathy. *KIDNEY* 360. 2021;2: 336–338, doi: <https://doi.org/10.34067/KID.0004672020>
 164. Yuan J, Fang W, Zhang W, Ni Z, Qian J. Treatment of nephrotic idiopathic membranous nephropathy with monthly i.v. pulse cyclophosphamide and oral steroids: a single centre's retrospective study. *Nephrology (Carlton).* 2011;16(4):440-445. doi:10.1111/j.1440-1797.2010.01427.x
 165. Zou H, Jiang F, Xu G. Effectiveness and safety of cyclophosphamide or tacrolimus therapy for idiopathic membranous nephropathy. *Ren Fail.* 2019;41(1):673-681. doi:10.1080/0886022X.2019.1637758
 166. Li Y, Gao Z, Zhu J, et al. Comparison of Dosage of Glucocorticoid in Idiopathic Membranous Nephropathy: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Cureus.* 2024;16(1):e51936. Published 2024 Jan 9. doi:10.7759/cureus.51936
 167. Dussol B, Morange S, Burtey S, et al. Mycophenolate mofetil monotherapy in membranous nephropathy: a 1-year randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 699-705

168. Chan TM, Lin AW, Tang SC, et al. Prospective controlled study on mycophenolate mofetil and prednisolone in the treatment of membranous nephropathy with nephrotic syndrome. *Nephrology (Carlton)* 2007; 12: 576-581.
169. Senthil N L, Ganguli A, Rathi M, et al. Mycophenolate mofetil or standard therapy for membranous nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis: a pilot study. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1926-1930
170. Choi JY, Kim DK, Kim YW, et al. The Effect of Mycophenolate Mofetil versus Cyclosporine as Combination Therapy with Low Dose Corticosteroids in High-risk Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy: a Multicenter Randomized Trial. *J Korean Med Sci* 2018; 33: e74
171. Peng L, Wei SY, Li LT, et al. Comparison of different therapies in high-risk patients with idiopathic membranous nephropathy. *J Formos Med Assoc* 2016; 115: 11-18
172. Branten AJ, du Buf-Vereijken PW, Vervloet M, et al. Mycophenolate mofetil in idiopathic membranous nephropathy: a clinical trial with comparison to a historic control group treated with cyclophosphamide. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 248-256
173. Ponticelli C, Passerini P, Altieri P et al. Remissions and relapses in idiopathic membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7(Suppl 1): 85–90
174. Suki WN, Trimarchi H, Frommer JP. Relapsing membranous nephropathy. Response to therapy of relapses compared to that of the original disease. *Am J Nephrol* 1999; 19: 474–479
175. du Buf-Vereijken PW, Wetzels JF. Efficacy of a second course of immunosuppressive therapy in patients with membranous nephropathy and persistent or relapsing disease activity. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2036–2043
176. Segarra A, Praga M, Ramos N et al. Successful treatment of membranous glomerulonephritis with rituximab in calcineurin inhibitor-dependent patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1083–1088
177. Cattran DC, Greenwood C, Ritchie S, et al. A controlled trial of cyclosporine in patients with progressive membranous nephropathy. Canadian Glomerulonephritis Study Group. *Kidney Int* 1995; 47: 1130–1135.
178. Ruggenti P, Fervenza FC, Remuzzi G. Treatment of membranous nephropathy: time for a paradigm shift. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(9):563–79
179. Chan MR, Dall AT, Fletcher KE, Lu N, Trivedi H. Outcomes in patients with chronic kidney disease referred late to nephrologists: a meta-analysis. *Am J Med.* 2007;120(12):1063-1070. doi:10.1016/j.amjmed.2007.04.024

180. Smart NA, Dieberg G, Ladhani M, Titus T. Early referral to specialist nephrology services for preventing the progression to end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(6):CD007333. Published 2014 Jun 18. doi:10.1002/14651858.CD007333.pub2.
181. Black C, Sharma P, Scotland G, et al. Early referral strategies for management of people with markers of renal disease: a systematic review of the evidence of clinical effectiveness, cost-effectiveness and economic analysis. *Health Technol Assess.* 2010;14(21):1-184. doi:10.3310/hta14210
182. Mutatiri C, Ratsch A, McGrail M, Venuthurupalli SK, Chennakesavan SK. Primary and specialist care interaction and referral patterns for individuals with chronic kidney disease: a narrative review. *BMC Nephrol.* 2024;25(1):149. Published 2024 Apr 30. doi:10.1186/s12882-024-03585-z
183. National Center for Immunization and Respiratory Diseases. General recommendations on immunization --- recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [published correction appears in *MMWR Recomm Rep.* 2011 Jul 29;60:993]. *MMWR Recomm Rep.* 2011;60(2):1-64.
184. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012;61(40):816-819.
185. Eddens T, Kolls JK. Pathological and protective immunity to *Pneumocystis* infection. *Semin Immunopathol.* 2015;37(2):153-162. doi:10.1007/s00281-014-0459-z
186. Gingerich AD, Norris KA, Mousa JJ. *Pneumocystis* Pneumonia: Immunity, Vaccines, and Treatments. *Pathogens.* 2021;10(2):236. Published 2021 Feb 19. doi:10.3390/pathogens10020236
187. Liu D, Ahmet A, Ward L, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2013;9(1):30. Published 2013 Aug 15. doi:10.1186/1710-1492-9-30/
188. Floege J, Barbour SJ, Catran DC, et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 1): conclusions from a *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference.* *Kidney Int.* 2019;95(2):268-280. doi:10.1016/j.kint.2018.10.018.

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

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

России.

6. Захарова Елена Викторовна – к.м.н., заведующая нефрологическим отделением ГКБ им. С.П. Боткина г. Москвы, доцент кафедры нефрологии ФПДО Московского государственного медикостоматологического университета им. А.И. Евдокимова, доцент кафедры нефрологии и гемодиализа Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Москва. Председатель Российского диализного общества.
7. Камышова Елена Сергеевна (секретарь рабочей группы) – к.м.н., доцент кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва. Член Ассоциации нефрологов, ответственный секретарь Научного общества нефрологов России.
8. Козловская Наталья Львовна – д.м.н., проф., руководитель центра помощи беременным с патологией почек и мочевыводящих путей, ГКБ им. А.К. Ерамишанцева г. Москвы, профессор кафедры внутренних болезней с курсами кардиологии и функциональной диагностики им. академика В.С. Моисеева РУДН, Москва. Член Ассоциации нефролого.
9. Лысенко (Козловская) Лидия Владимировна (сопредседатель рабочей группы) – д.м.н., профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва. Член Ассоциации нефрологов, член правления Научного общества нефрологов России.
10. Смирнов Алексей Владимирович – д.м.н., проф., директор научно-клинического исследовательского центра, директор научно-исследовательского института нефрологии, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург. Член правления Ассоциации нефрологов, вице-президент Научного общества Нефрологов

России.

11. Чеботарева Наталья Викторовна – д.м.н., профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва. Член Ассоциации нефрологов, член Научного общества нефрологов России.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

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

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

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

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

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

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

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

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

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

Порядок обновления клинических рекомендаций.

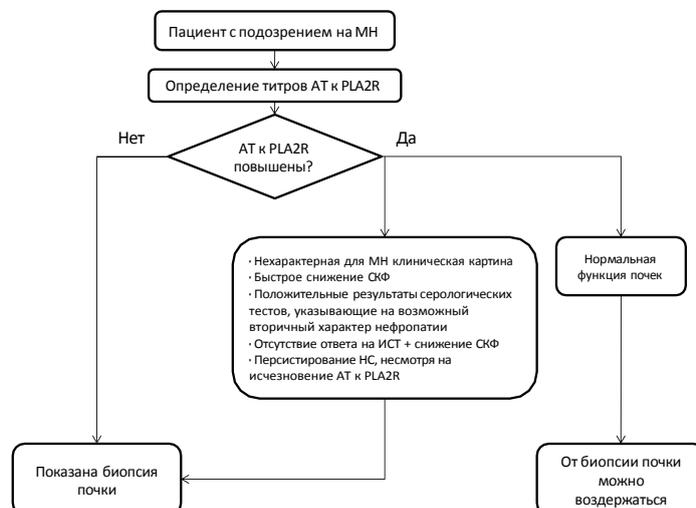
Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных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

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

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

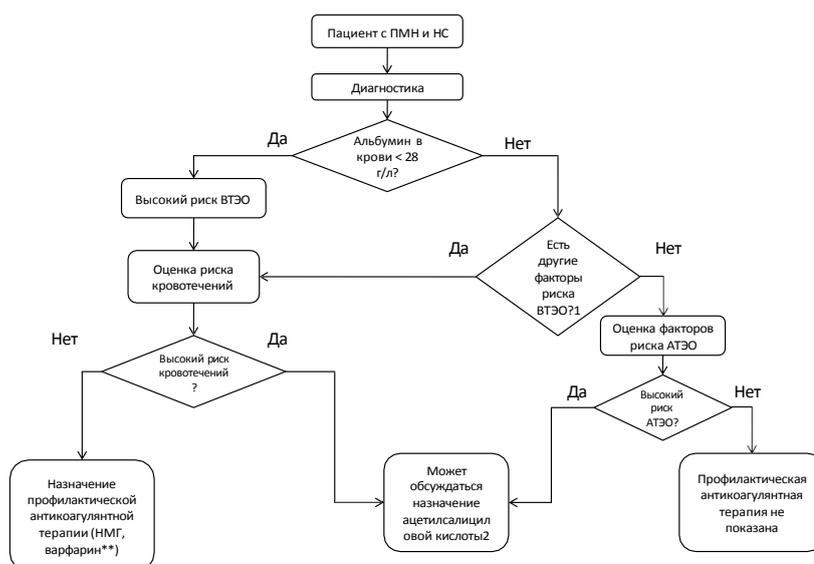
Приложение Б. Алгоритмы действий врача

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



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

Схема 2. Алгоритм выбора антикоагулянтной терапии у пациентов с МН



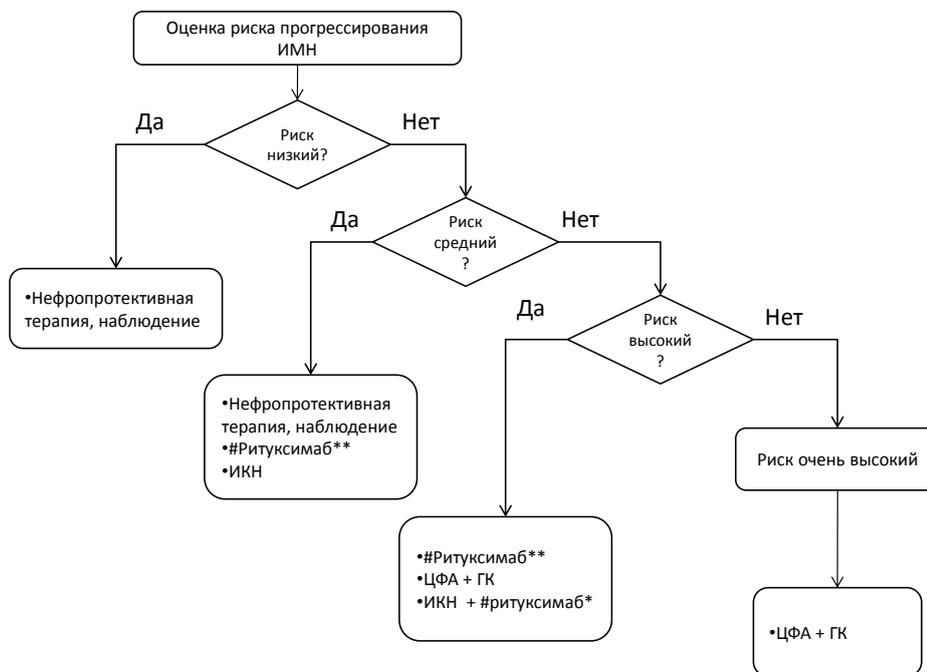
¹В качестве дополнительных факторов риска могут обсуждаться: протеинурия > 10 г/сут, ИМТ > 35 кг/м², генетическая предрасположенность к тромбозам, сердечная

недостаточность III или IV функционального класса по классификации New York Heart Association, недавно перенесенное ортопедическое или общехирургическое вмешательство, длительная иммобилизация и т.п. [42].

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

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

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



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

Приложение В. Информация для пациента

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

Краткая информация о заболевании

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

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

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

Клинико-лабораторные проявления

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

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

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

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

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

Диагноз

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

Лечение

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

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

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

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

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

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

Осложнения

У пациентов с мембранозной нефропатией, особенно при наличии нефротического синдрома (отеки, повышение белка в моче более 3,5 г/л) повышен риск тромбозов и тромбоэмболий. Наиболее частыми вариантами являются:

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

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

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

Профилактика и прогноз

Меры по профилактике первичной мембранозной нефропатии отсутствуют. Профилактика вторичной мембранозной нефропатии заключается в своевременном выявлении и лечении заболеваний, которые могут стать причиной ее развития. При

установленном диагнозе мембранозной нефропатии необходимо регулярное наблюдение врача-нефролога с контролем анализов крови, мочи, проведением при необходимости визуализирующих исследований для оценки активности заболевания, эффективности проводимой терапии и своевременного выявления осложнений.

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

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

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

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

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

Тип (подчеркнуть):

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

Назначение: Оценка риска кровотечений пациентов с ПМН при назначении варфарина

Содержание (шаблон):

Необходимо указать следующие характеристики пациента:

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

Пол мужской или женский: Отметьте соответствующий пункт

Раса афроамериканская или нефароамериканская: Отметьте соответствующий пункт

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

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

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

Гемоглобин (г/дл): Укажите значение

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

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

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

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

Нажмите на кнопку «Рассчитать риск кровотечений и пользу антикоагуляции»

Prophylactic Anticoagulation in Patients with Membranous Nephropathy:

A Decision Analysis

Please enter below the corresponding characteristics of your patient

Age (in Years)

Sex Male Female

Race African American Non-African American

Serum Creatinine (in mg/dl):

Serum BUN (in mg/dl):

Serum Albumin (in g/dl):

Hemoglobin Level (in g/dl)?

Any History of Hemorrhage? Yes No

Diagnosis of Hypertension? Yes No

Is your Patient on Dialysis? Yes No

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

2:1 5:1 10:1

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

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