

Клинические рекомендации

# **Гломерулярные болезни: мембранопролиферативный гломерулонефрит и С3-гломерулопатия**

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: N00/N01/N02/N03/N04/N05/N06/N07 (с подрубриками .5, .6, .8), N08 (с подрубриками .0\*, .1\*, .2\*, .5\*, .8\*) с указанием стадии ХБП  
N18.1/N18.2/N18.3/N18.4/N18.5/N18.9

Возрастная группа: Взрослые

Год утверждения: **2024**

Разработчик клинической рекомендации:

- Национальная Ассоциация нефрологов

## Оглавление

Оглавление .....	2
Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	5
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) .....	8
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....	8
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....	8
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....	11
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем .....	12
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....	14
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....	15
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	17
2.1 Жалобы и анамнез .....	18
2.2 Физикальное обследование.....	18
2.3 Лабораторные диагностические исследования .....	18
2.4 Инструментальные диагностические исследования .....	24
2.5 Иные диагностические исследования.....	24
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения .....	27
3.1 Медикаментозное лечение.....	27
3.1.1 Общие подходы к ведению пациентов с МПГН/СЗГП .....	27
3.1.2 Лечение первичного МПГН/СЗГП .....	29
3.1.3 Лечение вторичных вариантов МПГН/СЗГП.....	33
3.2 Немедикаментозное лечение .....	37

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.....	37
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	38
6. Организация оказания медицинской помощи .....	39
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболеванияили состояния) .....	41
Критерии оценки качества медицинской помощи .....	42
Список литературы.....	43
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций .....	57
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	59
Приложение Б. Алгоритмы действий врача .....	62
Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях .....	66
Приложение Г1. Шкала оценки риска кровотечения HAS-BLED .....	66

## Список сокращений

- АНФ – антинуклеарный фактор  
БПНС – быстро прогрессирующий нефритический синдром  
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека  
ГБМ – гломерулярная базальная мембрана  
ГК – глюкокортикоиды  
ЗПТ – заместительная почечная терапия  
ИГ – иммуноглобулины  
ИК – иммунные комплексы  
ИКН – ингибиторы кальциневрина  
ИСТ – иммуносупрессивная терапия  
КР – клинические рекомендации  
мИГ – моноклональный иммуноглобулин  
ММФ – микофеналата мофетил  
МПГН – мембранопротролиферативный гломерулонефрит  
ОПП – острое повреждение почек  
РКИ – рандомизированные клинические исследования  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
ХБП – хроническая болезнь почек  
ЦФ – циклофосфамид  
СЗГП – С3-гломерулопатия

## Термины и определения

**Болезнь плотных депозитов («болезнь плотного осадка» по МКБ-10)** – клинко-морфологический вариант С3-гломерулопатии, ультраструктурными отличительными проявлениями которого является депозиция С3-фракции комплемента в виде протяженных лентовидных электронно плотных депозитов в базальной мембране клубочков, перитубулярных сосудов.

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

**Гломерулярная гематурия** – гематурия, при которой при микроскопии общего анализа мочи доля дисморфных эритроцитов составляет  $\geq 80\%$ , а акантоцитов -  $\geq 5\%$  от всех эритроцитов.

**Гломерулярные синдромы** – собирательный термин, включающий синдромы поражения клубочков: изолированный мочевого синдром (гломерулярная протеинурия и/или гематурия без других клинических проявлений), нефритические синдромы (хронический, быстропрогрессирующий, хронический) и нефротический синдром.

**Идиопатический мембранопролиферативный гломерулонефрит** – вариант первичного мембранопролиферативного гломерулонефрита (МППН), который может быть установлен после исключения генетических и аутоиммунных причин дисрегуляции системы комплемента. С высокой степенью вероятности идиопатический МППН следует трактовать как аутоиммунный процесс, поскольку определение всех возможных аутоантител к факторам комплемента невозможно технически.

**Изолированный мочевого синдром** – состояние, проявляющееся персистенцией в общем анализе мочи гломерулярной протеинурии и/или гломерулярной гематурии и/или цилиндрурии при отсутствии артериальной гипертензии, отеков и снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

**Мембранопролиферативный гломерулонефрит** – это генерический термин («морфологический паттерн»), объединяющий группу гломерулопатий, имеющих сходную морфологическую картину при световой микроскопии, но различающихся по этиологии, патогенезу, иммуногистохимическим и ультраструктурным изменениям почечной паренхимы.

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

**Моноклональный иммуноглобулин** – иммуноглобулин одного класса или часть иммуноглобулина (легкая цепь одного типа), который синтезируется в избыточном количестве клоном В-клеточной линии.

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

**Нефротический синдром** – состояние, обусловленное выраженным нарушением проницаемости гломерулярного барьера для плазменных протеинов и характеризующееся наличием двух обязательных критериев - выраженной протеинурии (более 3,5 г/сутки/1,73м<sup>2</sup>) и гипоальбуминемией (менее 30 г/л), которые часто сочетаются с гиперлипидемией, а также периферическими и полостными отеками различной выраженности (вплоть до анасарки).

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

**Острый нефритический синдром** – симптомокомплекс, характеризующийся острым появлением гематурии (макро- и микро-), протеинурии, цилиндрурии, снижением СКФ, периферическими отеками, артериальной гипертензией, олигурией.

**Первичный мембранопролиферативный гломерулонефрит** – вариант МПГН, обусловленный генетически детерминированными или аутоиммунными механизмами дисрегуляции системы комплемента.

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

показатель функционального состояния почек, стандартизуя на площадь поверхности тела.

**Терминальная почечная недостаточность** – это патологическое состояние, отражающее необратимую потерю функции почек и характеризующееся величиной СКФ менее 15 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, что соответствует 5-й стадии хронической болезни почек (ХБП) и англоязычным терминам «End-stage renal disease (ESRD)» или «End-stage kidney disease (ESKD)».

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

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

**С3-гломерулонефрит** – вариант С3-гломерулопатии, проявлениями которого являются воспалительные клеточные реакции, вызванные активацией комплемента и депозицией С3-фракции комплемента в структурах клубочка.

**С3-гломерулопатия** – группа заболеваний, которые опосредованы активацией комплемента в структурах клубочков с их последующим повреждением и характеризующееся преобладающей депозицией С3-фракции комплемента.

**С4-гломерулопатия** – редкая форма гломерулярного поражения почек, опосредованная активацией комплемента в структурах клубочков с их последующим повреждением и характеризующаяся преобладающей депозицией С4-фракции комплемента.

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

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

Мембранопролиферативный гломерулонефрит (МПГН) – это генерический термин, объединяющий группу орфанных болезней – гломерулопатий, имеющих сходную морфологическую картину при световой микроскопии в виде мезангиальной и эндочапиллярной гиперклеточности и утолщения/удвоения контура гломерулярной базальной мембраны (ГБМ), но различающихся по этиологии, патогенезу, иммуноморфологическим и ультраструктурным изменениям почечной паренхимы [1-4].

Происхождение термина «мембранопролиферативный» связано с характерной морфологической картиной, проявляющейся: 1) утолщением и дубликацией ГБМ, интерпозицией мезангиоцитов; 2) пролиферацией мезангиальных клеток, эндотелиоцитов, увеличением мезангиального матрикса, а также аккумуляцией в капиллярах циркулирующих моноцитов и других воспалительных клеток, в результате чего формируются гиперклеточность и классический лобулярный рисунок [3, 4].

В виде МПГН может протекать С3-гломерулопатия (СЗГП) - вариант гломерулярного поражения почек, характеризующийся преобладающей депозицией С3 фракции комплемента, выраженность которой по данным иммуноморфологического исследования как минимум в 2 раза превышает депозицию других иммуноглобулинов (ИГ), С4, С1q. С4-гломерулопатия - другой очень редкий вариант заболевания почек, который может морфологически выглядеть как МПГН и характеризуется преобладающей депозицией С4 в структурах клубочка при отсутствии или следовых количествах ИГ, С3, С1q [5].

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

МПГН – морфологический итог интрагломерулярных воспалительных реакций на этиологически различные повреждающие факторы, приводящие к активации комплемента. К таким факторам относят:

1) иммунные комплексы (ИК), сформировавшиеся в результате инфекции, аутоиммунного заболевания, а также моноклональный иммуноглобулин (МИГ), продуцируемый в избытке при парапротеинемических состояниях [3] (таблица 1). ИК или МИГ активируют классический/ лектиновый пути активации комплемента [6]. В клубочке

депонируются ИК (или мИГ), а также С3 компонент комплемента, что детектируют при иммуноморфологическом исследовании и обозначают, как ИК-опосредованный МПГН;

2) генетические и приобретенные триггеры (таблица 2) активации альтернативного пути комплемента [3]. В результате избыточной активации альтернативного пути комплемента в клубочке откладываются депозиты С3 компонента комплемента при отсутствии или минимальной депозиции ИГ (СЗГП). СЗГП является классическим морфологическим проявлением активации альтернативного пути комплемента. Однако, на текущий момент доказано, что и при ИК-опосредованном МПГН активируется комплемент по альтернативному пути. К приобретенным триггерам могут относиться ИК, в том числе образовавшиеся в результате инфекционного или аутоиммунного процессов, а также мИГ [7- 11].

Таким образом, этиологически МПГН/СЗГП необходимо подразделять на первичный и вторичный (таблица 1), последний вариант является преобладающим [1, 12]. Под первичным вариантом понимают те случаи, когда, несмотря на тщательную диагностику, не удается выявить конкретные экстраренальные этиологические факторы болезни. По современным представлениям [7, 8, 13-15] основным механизмом развития первичного МПГН является активация альтернативного комплемента в результате генных мутаций факторов системы комплемента или образования антител, стабилизирующих конвертазы системы комплемента («нефритических факторов») или направленных на факторы, регулирующие комплемент (таблица 2). Система комплемента имеет многоступенчатую систему регуляции, поэтому не всякая генетическая мутация реализуется клинически в виде МПГН/СЗГП. В большинстве случаев необходимо воздействие факторов внешней среды для формирования генетически запрограммированного фенотипа. К числу таких провоцирующих факторов, прежде всего, следует отнести инфекции, в том числе протекающие субклинически, и также другие причины (образ жизни, питания, хронические интоксикации) [13].

При репаративной фазе тромботической микроангиопатии и иных вариантов повреждения эндотелия [16] изменения в клубочке лишь выглядят светооптически подобно МПГН и не носят воспалительный характер, а, значит, не является гломерулонефритом и остается за рамками данных клинических рекомендаций (КР).

Таблица 1. Наиболее частые причины вторичного ИК-опосредованного МПГН.

Этиологический фактор
<b>Депозиция ИК (антиген-антитело), образовавшихся в результате персистенции инфекции</b>

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Вирусы: гепатит В, гепатит С, ВИЧ</li> <li>- Бактерии: инфекционный эндокардит, инфицированный вентрикулоатриальный и вентрикулоперитонеальный шунты, висцеральный абсцесс, лепра, менингококковый менингит, септицемия</li> <li>- Простейшие/другие возбудители: малярия, шистосомоз, микоплазма, лейшманиаз, филяриаз, гистоплазмоз, микобактерии</li> </ul>
<p><b>Депозиция ИК в результате аутоиммунных заболеваний</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Системная красная волчанка (III и IV классы)</li> <li>- Синдром Сьегрена</li> <li>- Ревматоидный артрит</li> <li>- Смешанные заболевания соединительной ткани</li> <li>- Смешанная криоглобулинемия</li> </ul>
<p><b>Депозиция моноклональных ИГ при моноклональных гаммапатиях</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• В-клеточная лимфома</li> <li>• Лимфолейкоз</li> <li>• Моноклональная гаммапатия неопределенного значения</li> <li>• Множественная миелома</li> <li>• Макроглобулинемия Вальденстрема</li> </ul>
<p><b>Депозиция ИК, образовавшихся в результате иных процессов</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- меланома</li> <li>- неходжкинская лимфома</li> <li>- спленоренальный шунт при хирургическом вмешательстве по поводу портальной гипертензии</li> <li>- саркоидоз</li> <li>- рак почки</li> <li>- карциномы других локализаций (легкие, желудок, кишечник, щитовидная железа)</li> </ul>

Примечания: ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; ИГ – иммуноглобулины; ИК – иммунные комплексы; МПГН – мембранопролиферативный гломерулонефрит.

Таблица 2. Этиология первичного МПГН/ СЗГП [8, 13].

Этиология	Молекулярная характеристика
Генетические факторы	<ul style="list-style-type: none"> <li>- мутации регуляторных белков комплемента (FB, FH, FI, CFHR5, DGKE, MCP, пропердин)</li> <li>- мутации факторов комплемента (C3, C5)</li> </ul>

Аутоиммунные факторы	- антитела к конвертазам (С3, С4 и С5-нефритические факторы) - антитела к регуляторным белкам комплемента (FH, FI, FB)
----------------------	---

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

**Патогенез МПГН/СЗГП.** Активация комплемента по тому или иному пути или их сочетанию приводит к образованию мембраноатакующего комплекса (С5b-9) [17, 18]. Субфракции комплемента С3а и С5а, действуя хемотаксически, обуславливают приток к месту активации макрофагов и нейтрофилов из циркулирующей крови, которые за счет провоспалительных цитокинов и протеолитических энзимов обуславливают формирование в гломеруле экссудативно-воспалительной реакции. Резидентные клетки клубочка (эндотелиоциты, мезангиоциты) в ответ на повреждение провоспалительными цитокинами и цитопатическое действие мембрано-атакующего комплекса отвечают пролиферацией, синтезом основного вещества (ГБМ, мезангиальный матрикс) и продукцией ростовых факторов (трансформирующий фактор роста  $\beta$ 1, тромбоцитарный фактор роста). В конечном итоге формируются морфологические признаки в виде удвоения ГБМ, пролиферации мезангиоцитов и расширением мезангиального матрикса, лобулизации клубочка, зон склероза (клубочки и тубулоинтерстиций) [18].

**С4-гломерулопатия** – относительно недавно описанный (в 2014 г) вариант комплемент-опосредованного гломерулярного поражения почек [8]. С4-гломерулопатия, как и СЗГП, в зависимости от локализации депозитов можно разделить на С4-болезнь плотных депозитов (электронно плотные депозиты С4 в ГБМ) и С4-гломерулонефрит (депозиты первично в мезангии с небольшим количеством депозитов вдоль капиллярной стенки). Считается, что депозиция С4 фракции связана с избыточной активностью лектинового пути активации комплемента, при котором без участия ИК происходит активация С2 и С4 (но не С1q). Подобно СЗГП инициация дисрегуляции лектинового пути комплемента может происходить в результате генетической предрасположенности, образования аутоантител к факторам лектинового пути комплемента [5, 19].

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

В связи с тем, что СЗГП как вариант МПГН выделена относительно недавно, эпидемиологические данные в основном касаются МПГН в целом. По данным крупных

морфологических регистров в странах Западной Европы доля МПГН среди первичных и вторичных гломерулонефритов варьирует от 4 % до 11,3% [20-24]. Напротив, в странах Восточной Европы, Африки и Азии распространенность МПГН по некоторым данным достигает 30%, что связывают с большей распространенностью инфекций, прежде всего, вирусных гепатитов В и С [25]. В Российской популяции по данным недавнего клинко-морфологического исследования распространенность МПГН составила 8,6% среди всех первичных и вторичных гломерулопатий [1]. В этом исследовании, выполненного на базе крупнейшего нефрологического стационара Санкт-Петербурга, за 17-летний период было выявлено 214 случаев этого варианта гломерулонефрита (включая 21 случай СЗГП), то есть 12 случаев в год (первичным МПГН – 3,9 случаев в год). Принимая во внимание население Санкт-Петербурга (около 5 млн человек), заболеваемость МПГН соответствует критериям орфанной болезни (0,24 случая на 100 тыс в год), даже при условии, что часть случаев была верифицирована в других нефрологических стационарах Санкт-Петербурга.

Данные по распространенности отдельных патогенетических вариантов МПГН ограничены, как правило, одноцентровыми исследованиями. Так, по результатам одного исследования наиболее часто встречающимся вариантом является ИК-опосредованный МПГН – 84%, комплемент-опосредованный МПГН - регистрировали в 8,6% случаев [12]. Схожие данные продемонстрированы и в Российской популяции пациентов с МПГН [1]. Причинами формирования паттерна МПГН наиболее часто были аутоиммунные заболевания, инфекции, гематологические заболевания.

Первичный МПГН – редкое заболевание [1, 4, 16]. По данным международных регистров заболеваемость составляет менее 5 случаев на 1 млн населения в Соединенных Штатах Америки и около 0,2-1 случаев на 1 млн населения в Европе [13]. В Российской Федерации заболеваемость МПГН близка к таковой в других странах [1], а МПГН/СЗГП входят в перечень орфанных болезней в РФ [2]. С4ГП является еще более редким вариантом поражения почек – в литературе описано всего несколько случаев [5, 19].

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

Особенности кодирования обусловлены тем, что: 1) клинически МПГН/СЗГП может проявляться любым гломерулярным синдромом (см. раздел 1.5) и иметь разные морфологические паттерны; 2) этиология МПГН/СЗГП различна (см. раздел 1.2). Кодирование МПГН/СЗГП включает синдромальный уровень (Гломерулярные болезни – N00-07) с уточнением морфологического типа МПГН/СЗГП (подрубрики с .1 по .8).

Последние указываются через точку после кода клинического синдрома (например, N02.3). Подрубрики не следует использовать, если для идентификации поражений не были проведены специальные исследования (например, биопсия или аутопсия почек) Рубрику N08\* следует использовать для вторичного МПГН/СЗГП с подрубрикой, соответствующей первичному заболеванию (таблица 3).

Таблица 3. Особенности кодирования МПГН согласно рубрикации международной классификации болезней 10.

Клинические проявления (отметить доминирующую форму)	Код МКБ-10	Морфологические проявления (отметить доминирующую форму)	Добавочный Код МКБ-10
<i>Первичные формы болезни</i>			
Изолированная протеинурия	N06	Диффузный мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит	.3
Рецидивирующая и устойчивая гематурия	N02	Диффузный эндокапиллярный пролиферативный гломерулонефрит	.4
Острый нефритический синдром	N00	Экстракапиллярный гломерулонефрит	.7
Быстропрогрессирующий нефритический синдром	N01	Другие пролиферативные изменения (Пролиферативный гломерулонефрит без дополнительных уточнений)	.8
Хронический нефритический синдром	N03		
Нефротический синдром	N04	Очаговые и сегментарные гломерулярные нарушения (Очаговый и сегментарный (гиалиноз/склероз) или очаговый гломерулонефрит)	.1
		Диффузный мезангиокапиллярный гломерулонефрит (мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит 1 и 3 типов или без других указаний)	.5
Нефритический синдром неуточненный	N05	«Болезнь плотного осадка» <sup>†</sup> (мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит тип 2)	.6
<i>Вторичные формы болезни с известным этиологическим фактором</i>			
Гломерулярные поражения при болезнях, классифицированных в других рубриках	N08*	Гломерулярные поражения при инфекционных и паразитарных болезнях, классифицированных в других рубриках	.0*
		Гломерулярные болезни при новообразованиях	.1*

		Гломерулярные поражения при болезнях крови и иммунных нарушениях	.2*
		Гломерулярные болезни при системных болезнях соединительной ткани	.5*
		Гломерулярные поражения при других болезнях, классифицированных в других рубриках	.8*

\*- в МКБ-10 используется как факультативный код, то есть дополнительный код в системе двойного кодирования, который содержит информацию о проявлении основной генерализованной болезни в отдельном органе или области тела

†- цитата и русскоязычного перевода МКБ-10, соответствует современному термину «болезнь плотных депозитов» (dense deposit disease)

СЗГП не упомянута в МКБ-10, поэтому для ее обозначения следует использовать четырехзначные коды МПГН (N01-N07 с добавочными кодами .5 и .6).

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

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

В процессе изучения патогенеза и этиологии МПГН/СЗГП использовали разные подходы к классификации данного состояния. Долгое время применяли классификацию, основанную на локализации депозитов при ультраструктурном анализе (Приложение А3, таблица 2). Такая классификация не учитывает этиологию и патогенез МПГН/СЗГП и может быть применена в качестве дополнительной на заключительном этапе морфологического анализа.

В 2011 году была предложена классификация МПГН/СЗГП на основе характера депозитов, выявленных при иммуноморфологическом исследовании [3]. Эта классификация включает три варианта МПГН [1, 3, 4, 17]:

- 1) с депозицией как ИГ, так и СЗ в структурах клубочка. Считали, что такой вариант МПГН опосредован ИК, которые активируют классический путь активации комплемента, а выявление и ИГ, и СЗ при иммуноморфологическом исследовании требует исключения инфекции, аутоиммунного заболевания или моноклональной гаммапатии. В случае, если причина появления ИК не найдена,

такой МПГН считали первичным «идиопатическим» ИК-опосредованным МПГН;

- 2) без депозитии ИГ, но с депозицией С3. Доминирующую депозицию С3 объясняли активацией альтернативного пути комплемента;
- 3) без депозитии ИГ и без депозитии С3 – вариант МПГН, сформировавшегося в результате хронификации эндотелиального повреждения без участия комплемента.

На настоящий момент очевидно, что эта «патогенетическая» классификация имеет ряд существенных недостатков в первую очередь в отношении патогенеза ИК-опосредованного МПГН (см. раздел 1.2.).

До выяснения более точных механизмов развития разных форм МПГН/СЗГП, видимо, следует классифицировать МПГН/СЗГП на первичный – обусловленный аномалиями комплемента (вследствие аутоантител к факторам комплемента или в результате мутаций в генах, кодирующих белки комплемента), - и вторичный (см. раздел 1.2.) [7, 8]. Оба варианта могут быть представлены как ИК-опосредованным МПГН, так и СЗГП.

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

**Ренальные проявления.** Клиническая презентация МПГН/СЗГП неспецифична и может быть представлена любым из гломерулярных нефритических синдромов, в сочетании с нефротическим синдромом (НС) или без такового [1, 7, 11, 13, 26] (таблица 4). У половины пациентов в анамнезе отмечаются указания на недавно перенесенную инфекцию верхних дыхательных путей. Среди клинических симптомов преобладают: артериальная гипертензия; макро- и микрогематурия (практически у 100%); высокая протеинурия (нефротическая); прогрессирующее снижение СКФ. Ведущий клинический синдром в дебюте заболевания в 20 – 30% случаев представлен острым нефритическим синдромом или быстропрогрессирующим нефритическим синдромом (БПНС). Другими проявлениями МПГН/СЗГП могут быть хронический нефритический синдром, в основе которого лежит вялотекущее, торпидное воспалительное поражение клубочков, и изолированный мочевои синдром. В случае МПГН/СЗГП причиной повреждения гломерулярного барьера и развития НС является депозитии ИК и/или фракций комплемента субэндотелиально, интрамембранозно и/или субэпителиально. При СЗГП у 40 – 70% пациентов с самого начала развивается НС, в 10 – 20% случаев отмечается

рецидивирующая макрогематурия. У 20 – 30% пациентов удается зарегистрировать (как правило, случайно) только изменения в общем анализе мочи в виде сочетания протеинурии с микрогематурией и цилиндрурией [13, 27].

Таблица 4. Клинические проявления МПГН/СЗГП: симптомы и синдромы.

Клинические симптомы	ОНС	БПНС	ХНС	ИМС	НС
Макрогематурия	+	+	+	-	-
Артериальная гипертензия	+	+	+	-	-
Олигурия, анурия	+	+	-	-	-
Периферические отеки	+	+	+	-	++
Полостные отеки	+/-	+/-	-	-	++
Симптомы уремии	+/-	+/-	-	-	-
Изменения в общем анализе мочи					
гломерулярная гематурия	+	+	+	+/-	-
цилиндрурия	+	+	+	+	+
эритроцитарные цилиндры	+	+	+	+/-	-
Протеинурия	+	+	+	+	++
Суточная протеинурия >3,5 г/1,73 м <sup>2</sup>	-	-	-	-	+
Оценка функции почек					
Снижение СКФ	++	++	+/-	-	+/-
Причина снижения СКФ	ОПП	ОПП	ХБП	-	ОПП

Примечания: БПНС – быстро прогрессирующий нефритический синдром, ИМС – изолированный мочевого синдром, НС – нефротический синдром, ОНС – острый нефритический синдром, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ТПН – терминальная почечная недостаточность, ХНС – хронический нефритический синдром

**Экстраренальные проявления.** Поскольку большинство случаев МПГН/СЗГП являются вторичными, в клинической картине заболевания будут присутствовать экстраренальные проявления, характерные для первичного патологического процесса. При моноклональных гаммапатиях могут иметь место симптомы, связанные с большой опухолевой массой: лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, анемия, В-симптомы, боли в костях и спонтанные переломы, а также симптомы, обусловленные воздействием парапротеина на различные органы и ткани (полинейропатия, кожные высыпания, симптомы сердечной недостаточности, поражения желудочно-кишечного тракта и проч.).

Клиническая диагностика СЗГП облегчается, если помимо почечных синдромов, выявляются ассоциированные состояния в виде приобретенной частичной липодистрофии

и/или макулярной дистрофии сетчатки глаза. Причиной развития макулярной дистрофии является отложение друз в мембране Бруха сетчатки в зоне макулы (желтого пятна), связанное с дисрегуляцией альтернативного пути активации комплемента [28, 29]. Приобретенная частичная липодистрофия характеризуется частичной утратой подкожно-жировой клетчатки верхней половины тела, как полагают, в связи с эффектами разрегулированного альтернативного пути активации комплемента на уровне жировой ткани [30].

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

**Введение.** *Диагноз МПГН/СЗГП, как и любой другой гломерулопатии, всегда клиничко-морфологический. Морфологическое исследование почечной ткани – единственный способ верифицировать этот тип повреждения клубочков и уточнить его вариант (ИК-опосредованный МПГН или СЗГП). Клиническая диагностика заключается в выполнении всех необходимых исследований для уточнения этиологии повреждения почек (табл. 1 и 2). Алгоритм поиска этиологии МПГН/СЗГП представлен в Приложении Б.*

- Для определения направления терапии мы рекомендуем у пациентов с диагнозом МПГН/СЗГП проводить дифференциальную диагностику первичного и вторичного вариантов болезни (табл.1) [1, 3, 13, 40].

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

**Комментарии:** *При исключении вторичности МПГН/СЗГП (табл.1) генез заболевания может быть связан с генетическими аномалиями белков комплемента и/или аутоантителами к факторам комплемента [7]. Такие случаи относят к первичному МПГН/СЗГП [7, 13, 40]. Дальнейшая диагностика подобных случаев заключается в проведении молекулярно-генетического исследования и опеределения антител (табл.2). Наличие явной причины МПГН/СЗГП (табл.1) не исключает наличия генетической аномалии или аутоантител к факторам комплемента, поскольку инфекции, аутоиммунитет и МИГ могут быть триггерами активации комплемента у пациентов с генетической предрасположенностью (См. Приложении Б).*

- Пациентам с первичным МПГН/СЗГП при отсутствии данных о генетических аномалиях белков комплемента и/или аутоантителах к факторам комплемента (табл.2), мы рекомендуем устанавливать диагноз идиопатического МПГН/СЗГП с целью определения дальнейшей тактики диагностики и лечения [1, 3, 7, 13].

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

**Комментарии:** *Поскольку определение аутоантител к факторам комплемента пока недоступно в реальной клинической практике, то в случае негативных результатов генетического тестирования под идиопатическим МПГН/СЗГП следует подразумевать аутоиммунное поражение комплемента и его дисрегуляцию с вовлечением в этот процесс клубочков. Также к идиопатическим следует относить случаи, которые ожидают проведения соответствующей диагностики.*

- У пациентов с диагнозом МПГН/СЗГП для оценки эффективности лечения мы рекомендуем считать критериями частичной ремиссии снижение суточной протеинурии  $>50\%$  и регресс НС (если таковой был на момент начала лечения) при отсутствии снижения уровня СКФ  $>20\%$  от исходного, а критериями полной ремиссии – достижение суточной протеинурии менее 0,5 г/сут при отсутствии снижения уровня СКФ  $>20\%$  от исходного [40].

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

**Комментарий:** *Ориентировочная частота определения СКФ и суточной протеинурии для оценки эффективности терапии представлена в Приложении А3, таблица 3.*

### **2.1 Жалобы и анамнез**

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

### **2.2 Физикальное обследование**

*Данные физикального обследования указаны в разделе 1.6.*

### **2.3 Лабораторные диагностические исследования**

- Пациентам с предполагаемым или установленным диагнозом МПГН/СЗГП мы рекомендуем проводить лабораторные диагностические исследования в базовом объеме, предусмотренном актуальными клиническими рекомендациями по ХБП,

для оценки выраженности дисфункции почек, прогноза, выявления факторов, которые могут повлиять на тактику лечения и определение объема терапии [31].

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

- Пациентам с предполагаемым или установленным диагнозом МПГН/СЗГП при микроскопическом исследовании осадка мочи мы рекомендуем проводить подсчет дисморфных эритроцитов и акантоцитов с целью диагностики и оценки тяжести гломерулярного поражения [32].

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

- Пациентам с предполагаемым или установленным диагнозом МПГН/СЗГП и нефротическим синдромом (код по МКБ-10 N 04) мы рекомендуем выполнять коагулограмму (ориентировочное исследование системы гемостаза) для диагностики нарушений коагуляции, их своевременной коррекции и профилактики жизнеугрожающих осложнений [33].

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

**Комментарии:** *НС, при котором с мочой теряются из плазмы такие антикоагуляционные факторы как антитромбин III, протеин S, плазминоген и др., ассоциирован с гиперкоагуляцией и риском возникновения венозных и артериальных тромбозов, в том числе таких жизнеугрожающих событий, как тромбоэмболия легочной артерии и тромбозы церебральных сосудов [33, 34]. В этой связи пациентам с НС определение коагулограммы является обязательным диагностическим мероприятием.*

- Пациентам с предполагаемым или установленным диагнозом МПГН/СЗГП мы рекомендуем выполнять серологический скрининг на гепатит С (определение антител к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови) с целью диагностики причины МПГН/СЗГП [35, 36].

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

- Пациентам с предполагаемым или установленным диагнозом МПГН/СЗГП и подозрением на ВИЧ-инфекцию и/или хронический вирусный гепатит В или С мы

рекомендуем проводить лабораторную диагностику в объеме, предусмотренном действующими клиническими рекомендациями по ВИЧ-инфекции, хроническому гепатиту С и хроническому гепатиту В у взрослых, для оценки этих инфекций как вероятной причины МПГН/СЗГП [37-41].

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

- Пациентам с предполагаемым или установленным диагнозом МПГН/СЗГП и подозрением на сепсис мы рекомендуем выполнять исследование уровня прокальцитонина в крови для своевременной диагностики бактериального сепсиса как причины поражения почек [42-45].

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

- Пациентам с предполагаемым или установленным диагнозом МПГН/СЗГП мы рекомендуем выполнять определение уровня антинуклеарного фактора (АНФ) на HEp-2 клеточной линии (непрямая реакция иммунофлюоресценции) в крови для диагностики аутоиммунного заболевания как этиологического фактора заболевания почек [46, 47].

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

- Пациентам с предполагаемым или установленным диагнозом МПГН/СЗГП и положительным титром АНФ мы рекомендуем выполнять определение антител к двуспиральной ДНК количественным методом (определение содержания антител к ДНК нативной) для исключения системной красной волчанки, которая может быть причиной развития МПГН в рамках волчаночного нефрита III/IV класса [48].

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

- Пациентам с предполагаемым или установленным диагнозом МПГН/СЗГП и подозрением на ревматоидный артрит мы рекомендуем проводить определение содержания ревматоидного фактора в крови, определение содержания антител к цитруллинированному виментину в крови и определение содержания антител к циклическому цитрулиновому пептиду (анти-CCP) в крови для уточнения этиологии поражения почек [49-51].

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

- Пациентам с предполагаемым или установленным диагнозом МПГН/СЗГП мы рекомендуем выполнять определение содержания антител к бета-2-гликопротеину в крови и определение содержания антител к кардиолипину в крови с целью скрининга антифосфолипидного синдрома как причины поражения почек [52, 53].

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

- Пациентам с предполагаемым или установленным диагнозом МПГН/СЗГП мы рекомендуем выполнять исследование уровня иммуноглобулинов в крови, преципитирующих при снижении температуры (криоглобулинов (КГ)), с соблюдением температурного режима преаналитического этапа исследования (хранение биообразца при температуре не ниже 37С) для диагностики ассоциированного с КГ поражения клубочков [1, 54-56].

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

**Комментарии:** При выявлении КГ, необходимо определить их тип (1, 2 или 3) для дальнейшего поиска этиологического фактора. 1 и 2 типы КГ связаны с моноклональным ИГ, продуцируемого опухолевым клоном В-клеточной линии, указывая на моноклональные гаммапатии. При третьем типе КГ представлены поликлональными ИГ, что требует поиска аутоиммунных или инфекционных болезней [1, 54-56].

- Пациентам с предполагаемым или установленным диагнозом МПГН/СЗГП для диагностики моноклональной гаммапатии, как причины поражения почек, мы рекомендуем исследования моноклональности иммуноглобулинов в крови и моче методом иммунофиксации [57, 58].

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

**Комментарии:** Причиной дисрегуляции альтернативного пути комплемента и формирования СЗГП или депозиции мИГ в почке и развития ИК-опосредованного МПГН нередко является моноклональная гаммапатия, особенно, у пациентов старше 50 лет [1-4]. При МПГН, ассоциированном с мИГ, нередко случаи, когда парапротеин трудно поддается выявлению в сыворотке крови и/или в моче рутинными методами, что может

*требовать выполнения неоднократных повторных тестов [61]. В исследовании с контролем референсным методом было показано, что метод иммунофиксации обладает большими чувствительностью и специфичностью в сравнении с выявлением парапротеина в крови и в моче методом электрофореза [58].*

- Пациентам с предполагаемым или установленным диагнозом МПГН/СЗГП для диагностики моноклональной гаммапатии мы рекомендуем определение содержания свободных легких цепей каппа и лямбда в крови [59-60].

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

- Пациентам с предполагаемым или установленным диагнозом МПГН/СЗГП мы рекомендуем выполнять определение активности лактатдегидрогеназы в крови, исследование уровня гаптоглобина крови, исследование уровня тромбоцитов в крови, исследование уровня шистоцитов в крови для диагностики микроваскулярного гемолиза и тромботической микроангиопатии как причины поражения почек [62].

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

- Пациентам с предполагаемым или установленным диагнозом МПГН/СЗГП мы рекомендуем исследование уровня комплемента и его фракций в крови, включая исследования С3 и С4 фракций комплемента, для оценки степени вовлеченности системной активации комплемента в патологический процесс [63-66].

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

**Комментарии:** В цитируемых исследованиях были продемонстрированы типичные для СЗГП (в основном, с паттерном МПГН) изменения уровней белков комплемента в сыворотке: снижение С3 при нормальном С4 [63-66], как проявления дисрегуляции системы комплемента в патогенезе заболевания, имеющее негативное прогностическое значение. Помимо С3 и С4 фракций комплемента определение других протеинов (Ва, Вb, С3а, С3d, С5а, растворимой формы С5b-9, пропердина, фактора В, С5, С6, С7, С8 и С9) может быть существенным в оценке выраженности активации комплемента и выборе

*терапевтической тактики, включая комплемент-блокирующую терапию, у пациентов с МПГН/СЗГП.*

- Пациентам с диагнозом МПГН/СЗГП мы рекомендуем выполнять молекулярно-генетическое исследование мутаций факторов Н, I, В, СЗ, тромбомодулина, МСР, CFHR для определения вероятной генетической природы поражения почек [27, 67, 68].

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

**Комментарии:** *Первичный МПГН/СЗГП может быть обусловлен наследственными (мутации белков комплемента или регулирующих белков) нарушениями в системе альтернативного пути активации комплемента. Считается, что минимальный набор генов, который должен быть скринирован при СЗГП, включает CFH, CFI, C3, CFB, CFHR1, CFHR5 и DGKE [40]. Молекулярно-генетический анализ должен быть выполнен с применением соответствующих технологий, позволяющих определить вариации числа копий, обнаружить гибридные гены и другие сложные геномные перестройки в области генов CFH/CFHR [68]. Выявление генетически-детерминированного МПГН/СЗГП определит дальнейшую лечебную тактику, поскольку при этом варианте болезни иммуносупрессивное лечение неэффективно и должны быть применены иные опции, включая комплемент-блокирующую терапию [8, 40].*

- Пациентам с установленным/ой МПГН/СЗГП мы рекомендуем выполнять определение содержания антител к фактору Н для диагностики этиологии поражения почек [14, 27, 69].

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

**Комментарии:** *Выявление антител к фактору Н позволяет определить аутоиммунную природу МПГН/СЗГП, как показано в цитируемых исследованиях с контролем референсным методом, а именно морфологическим исследованием почечной ткани [14, 27, 69]. Среди аутоантител, направленных против белков альтернативного пути комплемента при МПГН/СЗГП, наиболее изучен СЗ-нефритический фактор, который выявляется у 80% пациентов с болезнью плотных депозитов [14, 27] и примерно у 40% пациентов с СЗ-гломерулонефритом [68]. С4-нефритический фактор может быть*

выявлен у 10-15% пациентов с ИК-опосредованным МПГН [70]. Однако определение этих факторов в настоящее время недоступно в рутинной клинической практике в РФ, как и C5-нефритического фактора и антител к фактору В. В результате, этот этиологический вариант МПГН/СЗГП остается неустановленным. На практике, в случае отсутствия мутаций в генах факторов комплемента вероятной причиной первичного (идиопатического) МПГН/СЗГП следует считать аутоантитела к белкам комплемента. В других странах МПГН/СЗГП как «самостоятельное» аутоиммунное заболевание превалирует над генетически детерминированными вариантами болезни [71].

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

Также см. раздел 1.6.

- У пациентов с подозрением на МПГН/СЗГП или с подтвержденным диагнозом МПГН/СЗГП мы рекомендуем выполнение инструментальной диагностики в объеме, предусмотренном рекомендациями по ХБП, для оценки выраженности структурных изменений почек, а также других органов и систем, поражение которых ассоциировано со снижением функции почек и рисками других неблагоприятных событий [31].

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

- Пациентам с предполагаемым или установленным диагнозом МПГН/СЗГП мы рекомендуем выполнять ультразвуковое исследование почек для оценки их структуры [72].

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

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

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

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

**Комментарии:** Первичная патология альтернативного пути комплемента часто не ограничивается только почечной тканью. В ретроспективном исследовании комплемент-опосредованных случаев МПГН у почти 40% пациентов были выявлены признаки комплемент-опосредованного поражения органа зрения в виде макулярной дистрофии [29]. Причем в половине случаев имело место нарушение зрения. Офтальмологический осмотр пациентов с МПГН/СЗГП и выявление специфического поражения сетчатки могут косвенно указывать на первичный вариант дисрегуляции альтернативного пути комплемента и способствовать профилактике нарушения функции органа зрения у таких пациентов.

- Пациентам с диагнозом МПГН/СЗГП и выявленным мИГ в сыворотке и/или моче мы рекомендуем назначать прием (осмотр, консультация) врача-гематолога первичный (при необходимости – повторный) для определения дальнейшего объема обследования в рамках моноклональной гаммапатии [73, 74].

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

- Пациентам с МПГН/СЗГП мы рекомендуем исключить интра- или пост-инфекционный вариант поражения почек с для диагностики этиологии поражения почек [13, 75].

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

**Комментарии:** МПГН, ассоциированный с инфекцией, представляет собой ИК-опосредованный процесс, в стадии разрешения которого при иммуноморфологическом исследовании может быть выявлено доминирующее отложение С3 фракции комплемента, что будет соответствовать критериям СЗГП [13]. Подобные результаты регистрируют у 30-50% пациентов с МПГН, ассоциированным с инфекционным заболеванием [75]. В связи с тем, что инфекция является одним из триггеров дисрегуляции альтернативного пути активации комплемента, дифференциальная диагностика интра/постинфекционного МПГН и СЗГП часто бывает затруднительна и должна включать оценку инфекционного статуса и тесты, определяющие патологию комплемента [13].

### **2.5.1. Морфологическое исследование почки**

- Пациентам с подозрением на МПГН/СЗГП мы рекомендуем выполнение биопсии почки под УЗИ контролем с патолого-анатомическим исследованием биопсийного

материала при отсутствии противопоказаний с целью диагностики и дифференциальной диагностики болезни [1, 76-79].

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

**Комментарии:** *Морфологическое исследование почечной ткани позволяет диагностировать тип гломерулярного повреждения, поэтому этот метод в сочетании с клиническими данными составляет основу диагностики болезней гломерул. Доказательная база тезиса-рекомендации основана на крупном исследовании [76], в котором с применением данной диагностической методологии определяли случаи МПГН и СЗГП среди других гломерулопатий. Эффективность подобного подхода подтверждают данные исследования МПГН в РФ [1] и несколько систематических обзоров [77], включая МА [78-79].*

*Биопсия почки является инвазивной процедурой, в связи с чем должна выполняться при наличии показаний и противопоказаний (Приложение А3, таблица 4). В ряде случаев МПГН/СЗГП, например, при неэффективности лечения, рецидиве, прогрессировании дисфункции почек для оценки морфологической динамики заболевания и степени выраженности хронических изменений, ревизии диагноза и определения дальнейшей тактики ведения может быть выполнено повторное морфологическое исследование почки [40].*

- Для диагностики МПГН/СЗГП пациентам с подозрением на это заболевание при выполнении патолого-анатомического исследования биопсийного материала почки мы рекомендуем применять:
  - световую микроскопию (микроскопия микропрепарата тканей почки) (окраски на парафиновых срезах: гематоксилином и эозином, трихромальная окраска по Массону, ПАС-реакция, импрегнация серебром по Джонсу);
  - иммунофлюоресцентные методы с оценкой гломерулярных депозитов (ИГ А, М, G, легкие цепи лямбда и каппа, фибриноген, фракции компонента С3, С1q);
  - электронную микроскопию микропрепаратов ткани почки [76-79].

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

**Комментарий:** *Патолого-анатомическое исследование биопсийного материала почки должно включать световую микроскопию, иммуноморфологическое исследование и*

электронную микроскопию микропрепаратов ткани почки. Каждый из этих методов направлен на выявление различных морфологических параметров, характеризующих особенности МПГН/СЗГП в каждом конкретном случае, что является неотъемлемой частью диагностики. Подобный подход к оценке почечной ткани является стандартным в нефрологической практике [80-82]. В качестве доказательной базы тезиса приведены исследования, включая систематические обзоры (2 из них с МА), в которых МПГН/СЗГП верифицированы морфологически при использовании всех указанных методик [76-79].

- Пациентам с подозрением на СЗГП при проведении патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала почки с применением иммунофлюоресцентных методов с целью диагностики СЗГП мы рекомендуем считать диагностически значимым интенсивность отложения продукта реакции на СЗ на 2 порядка (2+) превышающий интенсивность отложения продукта реакции на ИГ А, М, G в структурах гломерул [1, 27].

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

- Пациентам с доминирующей депозицией СЗ по данным иммуноморфологического анализа мы рекомендуем дополнительно выполнять патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала почки с применением иммуногистохимических методов с дигестией для выявления скрытых (маскированных) эпитопов ИГ и дифференциальной диагностики типа гломерулярного повреждения [83, 84].

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

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

### **3.1 Медикаментозное лечение**

#### **3.1.1 Общие подходы к ведению пациентов с МПГН/СЗГП**

- Пациентам с диагнозом МПГН/СЗГП с признаками ХБП С1-С5 вне зависимости от его этиологии мы рекомендуем проводить неиммуносупрессивную ренопротективную терапию по показаниям и в объеме, предусмотренном рекомендациями по ХБП, для снижения протеинурии и темпов прогрессирования болезни, предупреждения и лечения осложнений дисфункции почек [31, 85].

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

- Пациентам с диагнозом МПГН/СЗГП и НС (код МКБ-10 - N04) при гипоальбуминемии/гипопротеинемии с выраженными системными отеками и жизнеугрожающей гипергидратацией, резистентными к терапии диуретиками, мы рекомендуем назначать альбумин человека\*\*, раствор для инфузий, 20% в сочетании с раствором фуросемида\*\* с целью потенцирования действия петлевых диуретиков, увеличения диуреза и купирования симптомов гипергидратации [86, 87].

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

**Комментарии:** *Первым препаратом выбора для симптоматического лечения системных отеков, развившихся вследствие нефротического синдрома, являются петлевые диуретики, в частности фуросемид\*\*, вводимый перорально или внутривенно [40]. Поскольку гипоальбуминемия снижает эффект фуросемида\*\*, при НС и гипопротеинемии сочетанное назначение 20% раствора альбумина человека\*\* вместе с фуросемидом\*\* может способствовать улучшению диуретического эффекта последнего, увеличению натриуреза и диуреза и купированию отеков, что было подтверждено в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) [86, 87]. Возможная схема внутривенного введения: 20% раствор для инфузий альбумина человека\*\* 200 мл + фуросемид\*\*, раствор для внутривенного введения, 10 мг/мл 6 мл внутривенно капельно медленно 1 раз в сутки [87] до достижения эффекта. Доза раствора фуросемида\*\* для внутривенного введения может быть постепенно увеличена до максимально эффективной до получения диуретического эффекта [40].*

- Пациентам с НС (код МКБ-10 – N04) на фоне известного или предполагаемого МПГН или СЗГП и при периферических и полостных отеках, резистентных к терапии, мы рекомендуем проведение ультрафильтрации крови с целью профилактики жизнеугрожающей гипергидратации, купирования асцита и

обусловленного им синдрома интраабдоминальной гипертензии, отека и повреждения почечной паренхимы [88].

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

- Пациентам с НС (код МКБ-10 – N04) на фоне известного или предполагаемого МПГН или СЗГП мы рекомендуем проводить антикоагулянтную терапию при отсутствии противопоказаний с целью профилактики тромбоэмболических осложнений до момента купирования нефротического синдрома [89, 90].

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

1. **Комментарии:** *Нефротический синдром при МПГН/СЗГП, как и при любом другом гломерулонефрите, ассоциирован с повышенным риском тромбоэмболических осложнений [91]. Недавний мета-анализ исследований, в которых с целью профилактики тромбозов и тромбоэмболий применяли различные антитромботические средства, включая #эноксапарин\*\*, #варфарин\*\*, продемонстрировал эффективность такого подхода и при НС [90]. В качестве профилактики тромбозов и тромбоэмболий (показание для применения лекарственного средства) можно применять раствор для внутривенного и подкожного введения гепарин натрия\*\*, #эноксапарин натрия\*\*, таблетки #варфарин\*\* (целевой уровень МНО 2-3). Коррекция дозы необходима в случае снижения функции почек согласно инструкции к препарату. В систематическом обзоре и мета-анализе 6 РКИ и 19 наблюдательных исследований по сравнению эффективности и безопасности прямых ингибиторов фактора Ха и #варфарина\*\* у пациентов с ХБП было показано, что прямые ингибиторы фактора Ха (#апиксабан\*\*, #ривароксабан\*\*) были связаны со более значительным снижением риска тромбоэмболических осложнений и представляют хорошую альтернативу традиционным препаратам [89].*

*Алгоритм применения антикоагулянтной/ дезагрегантной терапии у пациентов с нефротическим синдромом и МПГН/СЗГП на основе факторов риска и шкалы риска кровотечения HAS-BLED представлен в Приложении Б. Шкала HAS-BLED представлена в Приложении Г1-2.*

### **3.1.2 Лечение первичного МПГН/СЗГП**

При выявлении состояния, явившегося причиной вторичного МПГН/СЗГП (табл.1), проводят соответствующее лечение (см. раздел 3.1.3). В отношении терапии первичного МПГН/СЗГП доказательная база, накопленная к настоящему моменту, имеет ряд существенных особенностей, ограничивающих качество доказательств. Во-первых, первичный МПГН/СЗГП – орфанное заболевание, следовательно, число пациентов в имеющихся исследованиях часто невелико, а проведение РКИ практически невозможно. Во-вторых, в более ранних исследованиях не всегда были учтены все вторичные варианты МПГН/СЗГП. В-третьих, подходы к терапии ИК-опосредованного МПГН и СЗГП часто изучали отдельно, особенно в течение последней декады. Четвертым важным моментом является отсутствие генетического анализа и исследования антител к факторам комплемента в ранних исследованиях. Тем не менее, к настоящему моменту сформировался подход к терапии первичного МПГН/СЗГП как генетически детерминированного, так и аутоиммунного [8]. В случае отсутствия НС/прогрессирования дисфункции почек при первичном МПГН/СЗГП иммуносупрессивную терапию (ИСТ) не проводят в связи с высокими рисками развития побочных эффектов, ограничиваясь ренопротективной терапией и другими опциями лечения ХБП [31, 40, 85]. В случае активного течения заболевания в форме БПНС ИСТ необходимо применять незамедлительно. У пациентов с НС с целью его купирования могут быть применены ингибиторы кальциневрина (ИКН). При подтверждении наличия аутоантител к факторам комплемента может быть использована медикаментозная деплеция В-лимфоцитов или плазматических клеток, а также плазмаферез. В некоторых случаях дефицита фактора Н комплемента может оказаться эффективной трансфузия свежезамороженной плазмы, замещающей этот фактор. Учитывая основной механизм формирования МПГН/СЗГН в виде активации комплемента, комплемент-блокирующая терапия #экулизумабом\*\* (внутривенная инфузия в дозе 900-1200 мг 1 раз в неделю [66]), блокирующим С5 фракцию комплемента, и подобными препаратами, может оказаться эффективной. Ряд препаратов, блокирующих различные белки комплемента, в настоящий момент разрабатываются и/или проходят клинические испытания в популяции пациентов с МПГН/СЗГП и вскоре войдут в клиническую практику [8].

- В случае БПНС при МПГН/СЗГП вне зависимости от этиологии мы рекомендуем применение пульс-терапии глюкокортикоидами (ГК) в сочетании с противоопухолевыми препаратами/ иммунодепрессантами (при отсутствии противопоказаний) (циклофосфамидом\*\* (ЦФ) или #микофенолата мофетиллом\*\* (ММФ)) перорально в дозе 500-1000 мг 2 раза в сутки до достижения эффекта

терапии) для предотвращения развития терминальной почечной недостаточности [8, 40].

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

- Пациентам с доказанным или предполагаемым генетически детерминированным первичным МПГН/СЗГП, стабильной функцией почек и отсутствием НС мы не рекомендуем применение ИСТ для лечения заболевания [27, 66, 92-94].

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

- Для достижения ремиссии болезни пациентам с первичным МПГН/СЗГП, НС и без признаков прогрессирования дисфункции почек при отсутствии противопоказаний мы рекомендуем назначение ИКН (циклоспорина\*\*) в течение 12 месяцев при наличии эффекта [95-97].

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

**Комментарии:** В случае первичного МПГН/СЗГП, протекающего с НС, резистентным к ГК, назначение ИКН направлено, в том числе, на восстановление цитоскелета подоцитов и купирование НС. Доказательная база в отношении эффективности ИКН при стероид-резистентном НС представлена рядом мета-анализов [95-97]. Циклоспорин\*\* следует назначать в стартовой дозе 2-4 мг/кг/сутки в два приема с последующей коррекцией дозы по нулевой концентрации циклоспорина\*\* в сыворотке (целевая концентрация 100-175 нг/мл). Циклоспорин\*\* может быть применен в сочетании с ГК в низких дозах при отсутствии у пациента существенных рисков развития побочных эффектов терапии ГК.

- Пациентам с первичным МПГН/СЗГП, НС и/или прогрессирующей дисфункцией почек для индукции ремиссии болезни мы рекомендуем лечение ГК в сочетании с ЦФ\*\* при отсутствии противопоказаний и тщательной оценке риска развития побочных эффектов [98].

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

**Комментарии:** Применение ГК в высоких дозах и длительно ассоциировано с рядом тяжелых побочных эффектов [40]. В этой связи перед назначением ГК должны быть оценены индивидуальные риски осложнений терапии ГК и с учетом тяжести

заболевания почек максимально редуцированы дозы и сроки приема препаратов. Максимальными дозой и длительностью терапии следует считать пероральный прием ГК в дозе 0,5-1 мг/кг/сутки (не более 80 мг) в течение 1 месяца с постепенным снижением дозы до полной отмены спустя 6 месяцев после начала лечения. В случае отсутствия эффекта лечения спустя 3 месяца после начала следует провести редукцию и затем полную отмену ГК раньше [40]. Максимальная доза ЦФ\*\* при приеме внутрь 2 мг/кг/сут или 200 мг/сутки [40].

- При отсутствии противопоказаний и тщательной оценке риска развития побочных эффектов пациентам с первичным МПГН/СЗГП, НС и/или прогрессирующей дисфункцией почек мы рекомендуем лечение ГК в сочетании с #ММФ\*\* для индукции ремиссии болезни [99-105].

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

**Комментарии:** Данные об эффективности #ММФ\*\* представлены несколькими сравнительными исследованиями [99-105]. #ММФ\*\* при первичном МПГН/СЗГП применяли перорально в дозе 750-1000 мг 2 р/сутки в комбинации с пероральным приемом ГК в невысоких дозах. Все исследования показали более высокую частоту ремиссий при применении #ММФ\*\* в сравнении с монотерапией ГК, ЦФ\*\* и другими препаратами. В этой связи Рабочая группа считает возможным и необходимым применение #ММФ\*\* при первичном МПГН/СЗГП. В качестве эквивалента #ММФ\*\* может быть применены препараты #микофеноловой кислоты\*\* в эквивалентных дозах (500 мг #ММФ\*\* эквивалентны 360 мг #микофеноловой кислоты).

- Пациентам с первичным МПГН/СЗГП и доказанными или предполагаемыми антителами к факторам комплемента мы рекомендуем применение #ритуксимаба\*\* с целью индукции ремиссии заболевания и улучшения прогноза [106-109].

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

**Комментарии:** Доступные на текущий момент исследования эффективности применения #ритуксимаба\*\* (в/в инфузия в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> (максимально 1000 мг) однократно или двукратно с интервалом в 14 дней) при первичном МПГН/СЗГП без криоглобулинемии, несмотря на то, что включают суммарно небольшое число пациентов, продемонстрировали эффект в виде снижения протеинурии при отсутствии прогрессирования дисфункции почек и существенных побочных эффектов [106-109].

- Пациентам с первичным МПГН/СЗГП при отсутствии эффекта терапии ГК и/или иммунодепрессантами мы рекомендуем рассмотреть применение #экулизумаба\*\* в качестве следующей линии терапии в дозе 900 мг в/в 1 раз в неделю первые 4 недели (индукция) и затем 1200 мг в/в 1 раз в 2 недели в течение 48 недель с целью лечения заболевания [110, 111].

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

- Пациентам с первичным МПГН/СЗГП в сочетании с комплемент-ассоциированной тромботической микроангиопатией (атипичным гемолитико-уремическим синдромом) мы рекомендуем применение экулизумаба\*\* или равулизумаба\*\* для предупреждения почечных и системных осложнений [112, 113].

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

- Пациентам с предполагаемой или доказанной аутоиммунной этиологией МПГН/СЗГП и прогрессированием дисфункции почек для лечения заболевания мы рекомендуем применение плазмообмена (6-8 сеансов в течение двух недель) в сочетании с ИСТ [114].

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

- Пациентам с МПГН/СЗГП и доказанным или предполагаемым дефектом фактора Н для лечения заболевания мы рекомендуем проводить инфузии свежемороженой плазмы каждые 2 недели в течение 3 месяцев [115, 116].

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

### **3.1.3 Лечение вторичных вариантов МПГН/СЗГП**

- Пациентам со вторичными формами МПГН мы рекомендуем проводить терапию основного заболевания (табл.1) для торможения прогрессирования заболевания почек и индукции ремиссии [31, 40].

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

- У пациентов с МПГН, ассоциированным с инфекцией вирусом гепатита С и дисфункцией почек, мы рекомендуем проводить лечение противовирусными препаратами прямого действия, персонифицированное с учетом генотипа вируса, вирусной нагрузки, выраженности дисфункции почек и почечной токсичности препаратов для достижения стойкого висусологического ответа и лечения заболевания [117].

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

- При криоглобулинемическом МПГН, ассоциированным с вирусом гепатита С, и при наличии НС и/или прогрессирующем снижении функции почек мы рекомендуем применение ИСТ в сочетании с противовирусными препаратами прямого действия с целью индукции ремиссии и улучшения прогноза [41].

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

- При криоглобулинемическом МПГН, ассоциированным с вирусом гепатита С, и при наличии НС и/или прогрессирующем снижении функции почек мы рекомендуем противовирусную терапию комбинировать с применением плазмообмена с целью индукции ремиссии и улучшения прогноза [41].

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

- При МПГН, ассоциированным с вирусом гепатита С, рефрактерном к противовирусной терапии и терапии иммунодепрессантами и/или при наличии полулуний по данным морфологического исследования ткани почки мы рекомендуем применять #ритуксимаб\*\* для достижения ремиссии и улучшения прогноза [41].

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

**Комментарии:** При криоглобулинемическом варианте МПГН, который резистентен к применению противовирусных препаратов или протекает с выраженными признаками криоглобулинемического васкулита (поражение кожи, легких, гломерулонефрит с полулуниями) препаратом выбора является #ритуксимаб, применение которого приводит к истощению пула В-лимфоцитов, продуцирующих криоглобулины (375 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю в течение 4-х недель). Менее эффективной альтернативой в

этих случаях является плазмаобмен (3 л плазмы 3 раза в неделю, 2-3 недели) в сочетании с ГК и/или ЦФ\*\* в течение 2 – 4 мес.

- При МПГН, ассоциированным с вирусом гепатита В, мы рекомендуем проводить противовирусную терапию в сочетании или без сочетания с ИСТ с целью купирования активности вирусного процесса, контроля гломерулярного повреждения и улучшения почечного прогноза [118-120].

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

**Комментарии:** *Несколько мета-анализов демонстрируют эффект монотерапии противовирусными препаратами системного действия в отношении снижения протеинурии при гломерулонефрите, ассоциированном с вирусом гепатита В [119, 120]. В более раннем мета-анализе был показан положительный эффект комбинированной иммуносупрессивной и противовирусной терапии [118]. Выбор противовирусного препарата системного действия должен учитывать возраст пациента, исходный уровень вирусной нагрузки, вариант поражения почек, риск резистентности вируса, сопутствующие препараты, включая иммунодепрессанты [121]. Дозы #Пэгинтерферона альфа-2а (40 кДа)\*\* и нуклеозидов и нуклеотидов - ингибиторов обратной транскриптазы должны быть скорректированы по клиренсу креатинина (см. Приложение А3). Также следует учитывать потенциальную почечную токсичность #адефовира и #тенофовира\*\*.*

- При МПГН, ассоциированным с ВИЧ, мы рекомендуем проводить антиретровирусную терапию (в сочетании с ИСТ в случае быстрого прогрессирования дисфункции почек) для индукции ремиссии и улучшения почечного прогноза [122, 123].

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

- При МПГН, ассоциированным с аутоиммунным заболеванием, мы рекомендуем проводить лечение последнего в объеме, пердусмотренном соответствующими КР с целью индукции ремиссии и улучшения почечного прогноза [31, 40].

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

- При МПГН/СЗГП, ассоциированными с моноклональной гаммапатией, мы рекомендуем применение клон-ориентированной полихимиотерапии противоопухолевыми препаратами (табл.5) с целью индукции ремиссии и улучшения почечного прогноза [61, 71, 124-129].

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

**Комментарии:** При МПГН/СЗГП, ассоциированном с моноклональным ИГ, наиболее эффективным является лечение, направленное на этиологический фактор, в данном случае на патологический клон В-клеточной линии. При выявлении у пациента моноклональной гаммапатии, соответствующей онкогематологическим критериям для начала лечения, как правило, пациент направляется к врачу-гематологу для инициации какого-либо варианта полихимиотерапии (табл. 5). Случаи МПГН/СЗГП, развивающиеся в рамках моноклональной гаммапатии ренального значения, также требуют применения противоопухолевых средств [74]. При этом без проведения подобного лечения риск прогрессирования МПГН/СЗГП существенно возрастает, как и риск неблагоприятного ренального исхода [125-129]. Лечение таких случаев должно проводиться совместно с врачом-гематологом [74].

Таблица 5. Препараты и методы, применяемые для лечения клональной пролиферации В-клеточной линии согласно соответствующим КР [130-132].

<b>Алкилирующие средства</b> (например, циклофосфамид**, бендамустин**, мелфалан**, хлорамбуцил**)
<b>Антиметаболиты</b> (например, флударабин**)
<b>Противоопухолевые антибиотики и родственные соединения</b> (например, доксорубицин**)
<b>Глюкокортикоиды</b> (дексаметазон**, преднизолон**)
<b>Прочие противоопухолевые препараты</b> (например, ингибиторы протеасомы – бортезомиб**, карфилзомиб**)
<b>Моноклональные антитела</b> (например, анти-CD20 – ритуксимаб**, обинутузумаб**, офатумумаб; анти-CD38 – даратумумаб**)
<b>Ингибиторы протеинкиназы</b> (например, ибрутиниб**)
<b>Другие иммунодепрессанты</b> (например, леналидомид**, помалидомид**)
Высокодозная полихимиотерапия с последующей аутотрансплантацией стволовых гемопоэтических клеток крови

- Пациентам с вторичным МПГН/СЗГП, развивающемся на фоне В-клеточных (неходжкинских) лимфом, мы рекомендуем применение ритуксимаба\*\* с целью редукции опухолевого клона и улучшения прогноза ассоциированного с ней заболевания почек [133].

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

- Пациентам с вторичным МПГН/СЗГП в сочетании с криоглобулинемией, развивающейся в результате В-клеточной пролиферации, в том числе ассоциированной с вирусом гепатита С, мы рекомендуем применение #ритуксимаба\*\* с целью улучшения прогноза заболевания почек [134].

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

**Комментарии:** Введение #ритуксимаба\*\* может осуществляться следующим образом: в/в инфузия 375 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю на протяжении 4х недель или 1000 мг двукратно с интервалом 14 дней [134].

### **3.2 Немедикаментозное лечение**

- У пациентов с МПГН/СЗГП и ХБП С1-С5Д мы рекомендуем проводить немедикаментозное лечение в объеме, предусмотренном в КР по ХБП, с целью улучшения почечного прогноза и прогноза жизни [31].

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

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

*Специфической медицинской реабилитации при МПГН и СЗГП не разработано.*

- У пациентов с любым вариантом МПГН/СЗГП и ХБП мы рекомендуем проводить медицинскую реабилитацию по показаниям и в объеме, предусмотренными КР по ХБП, с целью улучшения почечного прогноза и прогноза жизни [31].

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

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

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

- У пациентов с МПГН/СЗГП, ассоциированным с моноклональной гаммапатией, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ) и являющихся кандидатами на пересадку почки, мы рекомендуем проводить контроль гематологического ответа и при необходимости клон-ориентированное лечение совместно с врачом-гематологом в пре- и посттрансплантационном периоде с целью профилактики рецидива МПГН/СЗГП в аллографте почки [135, 136].

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

**Комментарии:** *Профилактика рецидива МПГН/СЗГП в почечном трансплантате может быть реализована при некоторых вторичных вариантах заболевания, например, в случаях, ассоциированных с моноклональной гаммапатией. Частота рецидива МПГН (пролиферативного гломерулонефрита с отложением моноклонального ИГ) в аллографте почки при отсутствии гематологического ответа является высокой и связана с низкой выживаемостью трансплантированного органа [61, 137].*

- У пациентов с СЗГП, получающих ЗПТ и являющихся кандидатами на пересадку почки, мы рекомендуем проводить терапию #экулизумабом\*\* (внутривенно в дозе 900 мг 1 раз в неделю 4 недели, затем в дозе 1200 мг 1 раз в неделю) в пре- и посттрансплантационном периоде с целью профилактики рецидива СЗГП в аллографте почки [136, 138, 139].

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

- У пациентов с МПГН/СЗГП мы рекомендуем проводить мероприятия, направленные на профилактику осложнений дисфункции почек и ОПП, и диспансерное наблюдение в объеме, предусмотренном КР по ХБП, с целью улучшения почечного прогноза и выживаемости [31].

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

## 6. Организация оказания медицинской помощи

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

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

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

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

завершившееся исходом (регресс, прогрессирование ХБП, терминальная почечная недостаточность);

- 4) Купированы проявления острого нефритического синдрома, установлена его причина;
- 5) Проведено лечение клинически значимых осложнений дисфункции почек: водно-электролитных нарушений, нарушений кислотно-основного состояния крови: купированы или компенсированы гиповолемия, гиперкалиемия, гипокалиемия, гипонатриемия, метаболический ацидоз, метаболический алкалоз (консервативными методами или методами диализа);
- 6) Снижено артериальное давление, устранены жизнеугрожающие проявления гипертензии и оптимизирована антигипертензивная терапия у пациентов ХБП С1-С5Д;
- 7) При впервые выявленном снижении СКФ  $<30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – проведены диагностика и лечение основных осложнений дисфункции почек.

#### **Основные показания к плановой госпитализации в стационар:**

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

#### **Основные показания к выписке пациента из стационара после плановой госпитализации:**

- 1) Подтвержден или опровергнут диагноз МПГН или СЗГП, проведено лечение и первичная диагностика с применением биопсии почек или других диагностических исследований в соответствии с рекомендациями;
- 2) Подтвержден или опровергнут диагноз обострения/рецидива, проведено лечение в соответствии с рекомендациями;

- 3) Проведена диагностика причин вторичного МПГН в соответствии с рекомендациями;
- 4) Сформирован доступ для диализа;
- 5) МПГН или СЗГП на фоне беременности – определен почечный прогноз, проведены лечение и диагностика в соответствии с рекомендациями;
- 6) Проведение индукционной ИСТ – проведен цикл или госпитальная фаза иммуносупрессивной терапии, выполнена диагностика и лечение осложнений ИСТ, осуществлен контроль функционального состояния почек, проведены диагностика и лечение осложнений дисфункции почек (если таковые были выявлены);
- 7) Подготовка к проведению оперативного лечения – осуществлена необходимая диагностика и коррекция осложнений ХБП, влияющих на риски оперативного вмешательства (консервативно или методами диализа).

#### **Принципы организации амбулаторной помощи:**

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

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

Несмотря на активные меры профилактики инфекций, которые объясняют наметившуюся в последние 15-20 лет явную тенденцию к снижению распространенности МПГН в большинстве регионов мира [1], этот вариант гломерулонефрита нельзя считать прогностически благоприятным. МПГН остается одной из основных причин терминальной почечной недостаточности среди всех остальных форм первичного гломерулонефрита [140]. Определить точно прогноз в отношении развития МПГН/СЗГП затруднительно, поскольку за последние годы изменились представления о патогенезе болезни, что делает невозможным использование «исторического контроля». 10-летняя почечная выживаемость для МПГН, составляет 50-60% и зависит от многих факторов (табл.6), главным из которых является формирование полулуний более чем в 50% клубочков. При СЗГП 10-летняя почечная выживаемость составляет 30-50% (при генетических вариантах – более низкая). Частота возвратного гломерулонефрита в трансплантате при ИГ-позитивном МПГН колеблется в пределах 18-50% [136]. При БПД частота возвратного гломерулонефрита составляет от 67 до 100% [138]. Частым вариантом МПГН, рецидивирующим в трансплантате, является ассоциированный с моноклональной гаммапатией, что обуславливает низкую выживаемость почечного трансплантата [137].

Табл.6. Предикторы неблагоприятного прогноза в отношении почечной выживаемости при МПГН/СЗГП.

Клинические	<ul style="list-style-type: none"> <li>• мужской пол</li> <li>• нефротический синдром</li> </ul>
-------------	--

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• артериальная гипертензия</li> <li>• макрогематурия</li> <li>• отсутствие спонтанной или медикаментозно обусловленной клинической ремиссии в течение болезни</li> </ul>
Лабораторные	<ul style="list-style-type: none"> <li>• низкий уровень гемоглобина</li> <li>• повышение креатинина и/или снижение СКФ в дебюте болезни</li> </ul>
Морфологические	<ul style="list-style-type: none"> <li>• диффузное удвоение базальных мембран по сравнению с фокально-сегментарным</li> <li>• полулуния более чем в 20% клубочков</li> <li>• выраженная мезангиальная пролиферация (лобулярный вариант)</li> <li>• мезангиальные депозиты и склероз</li> <li>• выраженные тубуло-интерстициальные изменения</li> </ul>

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

### Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерий качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
1	Пациенту с предполагаемым или установленным диагнозом МПГН/СЗГП выполнен подсчет дисморфных эритроцитов и акантоцитов при микроскопическом исследовании осадка мочи	A	1
2	Пациенту с предполагаемым или установленным диагнозом МПГН/СЗГП выполнено определение уровня антинуклеарного фактора на HEp-2 клеточной линии (непрямая реакция иммунофлюоресценции) в крови	A	1
3	Пациенту с с предполагаемым или установленным диагнозом МПГН/СЗГП и положительным титром антинуклеарного фактора выполнено определение антител к двуспиральной ДНК количественным методом (определение содержания антител к ДНК нативной)	A	1
4	Пациенту с предполагаемым или установленным диагнозом МПГН/СЗГП выполнено определение уровней С3 и С4 фракций комплемента	A	2
5	Пациенту с предполагаемым или установленным диагнозом МПГН/СЗГП выполнено исследование уровня криоглобулинов в крови	A	2
6	Пациенту с предполагаемым или установленным диагнозом МПГН/СЗГП выполнена диагностика моноклональной гаммапатии	A	2
7	Пациенту с диагнозом МПГН/СЗГП выполнено молекулярно-генетическое исследование мутаций факторов H, I, B, C3, тромбомодулина, MCP	A	2
8	Пациенту с диагнозом МПГН/СЗГП выполнено определение содержания антител к фактору H	A	2
9	Пациенту с предполагаемым или установленным диагнозом МПГН/СЗГП выполнено ультразвуковое исследование почек	A	2
10	Пациенту с подозрением на МПГН/СЗГП выполнена биопсия почки под УЗИ контролем с патолого-анатомическим исследованием биопсийного материала при отсутствии противопоказаний	A	2
11	Пациенту с подозрением на МПГН/СЗГП при выполнении патолого-анатомического исследования биопсийного материала почки выполнены: - световая микроскопия (микроскопия микропрепарата тканей почки) (окраски на парафиновых срезах: гематоксилином и эозином, трихромальная окраска по Массону, ПАС-реакция,	A	2

	импрегнация серебром по Джонсу): - иммунофлюоресцентные методы с оценкой гломерулярных депозитов (ИГ А, М, G, легкие цепи лямбда и каппа, фибриноген, фракции комплемента C3, C1q); - электронная микроскопия микропрепаратов ткани почки		
12	Пациенту с НС (код по МКБ-10 - N 04.) на фоне известного или предполагаемого МПГН или СЗГП проведена антикоагулянтная терапия	А	2
13	Пациенту с первичным МПГН/СЗГП, НС и/или прогрессирующей дисфункцией почек проведено лечение ГК (при отсутствии противопоказаний) в сочетании с ЦФ** или #ММФ**	В	3
14	Пациенту с первичным МПГН/СЗГП, НС и без признаков прогрессирования дисфункции почек при отсутствии противопоказаний проведено лечение ИКН (циклоспорином**)	А	1
15	Пациенту с первичным МПГН/СЗГП в сочетании с комплемент-ассоциированной тромботической микроангиопатией (атипичным эмулитико-уремическим синдромом) проведено лечение экулизумабом** или равулизумабом** с целью лечения заболевания	А	2
16	Пациенту с вторичным МПГН/СЗГП, развивающемся на фоне В-клеточных (неходжкинских) лимфом и/или криоглобулинемии 1-2 типов, проведено лечение ритуксимабом**	А	1
17	Пациенту с вторичным МПГН/СЗГП в сочетании с криоглобулинемией проведено лечение #ритуксимабом**	В	2

### Список литературы

1. Dobronravov VA, Smirnov AV. Membranoproliferative glomerulonephritis in Russian population. Ter Arkh. 2018 Dec 30;90(12):39-47. doi: 10.26442/00403660.2018.12.000007
2. <https://minzdrav.gov.ru/documents/9641-perechen-redkih-orfannyh-zabolevaniy>
3. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis: Pathogenetic heterogeneity and proposal for a new classification. Semin Nephrol 2011; 31: 341–348. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2011.06.005>
4. Cook HT, Pickering MC. Histopathology of MPGN and C3 glomerulopathies. Nat Rev Nephrol 2015; 11(1):14-22. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2014.217>
5. Sethi S, Quint PS, O'Seaghda CM, Fervenza FC, Bijol V, Dorman A, Dasari S, Smith RJ, Kurtin PJ, Rennke HG. C4 Glomerulopathy: A Disease Entity Associated With C4d Deposition. Am J Kidney Dis. 2016 Jun;67(6):949-53. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.01.012
6. Sethi S, Palma LMP, Theis JD, Fervenza FC. Proteomic Analysis of Complement Proteins in Glomerular Diseases. Kidney Int Rep. 2023;8(4):827-836. Published 2023 Feb 3. doi:10.1016/j.ekir.2023.01.030
7. Iatropoulos P, Daina E, Curreri M et al. Cluster Analysis Identifies Distinct Pathogenetic Patterns in C3 Glomerulopathies/ Immune Complex-Mediated Membranoproliferative GN. J Am Soc Nephrol 2018;29(1):283-294. <https://doi.org/10.1681/ASN.2017030258>

8. Noris M, Remuzzi G. C3G and Ig-MPGN - treatment standard [published online ahead of print, 2023 Aug 21]. *Nephrol Dial Transplant*. 2023;gfd182. doi:10.1093/ndt/gfad182
9. Alexander MP, Fervenza FC, De Vriese AS, et al. C3 glomerulonephritis and autoimmune disease: more than a fortuitous association?. *J Nephrol*. 2016;29(2):203-209. doi:10.1007/s40620-015-0218-9
10. Sethi S, Sukov WR, Zhang Y, Fervenza FC, Lager DJ, Miller DV, Cornell LD, Krishnan SG, Smith RJ. Dense deposit disease associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Am J Kidney Dis*. 2010 Nov;56(5):977-82. doi:10.1053/j.ajkd.2010.06.021
11. Zand L, Kattah A, Fervenza FC, Smith RJ, Nasr SH, Zhang Y, Vrana JA, Leung N, Cornell LD, Sethi S. C3 glomerulonephritis associated with monoclonal gammopathy: a case series. *Am J Kidney Dis*. 2013 Sep;62(3):506-14. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.02.370
12. Pavinic J, Miglinas M. The incidence of possible causes of membranoproliferative glomerulonephritis: a single-center experience. *Hippokratia* 2015; 19(4):314-318
13. Pickering M.C., D'Agati V.D., Nester C.M., Smith R.J., Haas M., Appel G.B., Alpers C.E., Bajema I.M., Bedrosi C., Braun M., et al. C3 glomerulopathy: Consensus report. *Kidney Int*. 2013;84:1079–1089. doi: 10.1038/ki.2013.377
14. Iatropoulos P, Noris M, Mele C et al. Complement gene variants determine the risk of immunoglobulin-associated MPGN and C3 glomerulopathy and predict long-term renal outcome. *Mol Immunol* 2016; 71:131-142. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2016.01.010>
15. Marinozzi MC, Roumenina LT, Chauvet S et al. Anti-Factor B and Anti-C3b Autoantibodies in C3 Glomerulopathy and Ig-Associated Membranoproliferative GN. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28(5):1603-1613. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016030343>
16. Sethi S, Nester CM, Smith RJ. Membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulopathy: resolving the confusion. *Kidney Int*. 2012 Mar;81(5):434-41. doi: 10.1038/ki.2011.399
17. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis--a new look at an old entity. *N Engl J Med*. 2012 Mar 22;366(12):1119-31. doi: 10.1056/NEJMra1108178
18. Бутылин АА, Филиппова АЕ, Шахиджанов СС, Атауллаханов ФИ. Патологии системы комплемента. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020;19(1):131-138. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2020-19-1-131-138>
19. Ali A, Schlanger L, Nasr SH, Sethi S, Gorbalkin SM. Proliferative C4 Dense Deposit Disease, Acute Thrombotic Microangiopathy, a Monoclonal Gammopathy, and Acute Kidney Failure. *Am J Kidney Dis*. 2016 Mar;67(3):479-82. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.10.020

20. Fernández-Juárez G, Villacorta-Pérez J. Glomerulonefritis membranoproliferativa. In: Lorenzo V, López Gómez JM, editors. *Nefrología al día*. Available from: <http://dev.nefro.elsevier.es/es-monografias-nefrologia-dia-articulo-glomerulonefritis-membranoproliferativa-12>
21. M. Yusuf, B. Das, A. Shaha, et al. Histopathological types in adult nephrotic syndrome. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 27 (2016), pp. 576-580. <http://dx.doi.org/10.4103/1319-2442.182403>
22. C.A. Mendoza-Cerpaa, M.V. Soto-Abraham. Prevalence of membranoproliferative glomerulonephritis at Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” over a 5-year period. *Revista Médica del Hospital General de México*, 2016, 80 (4): 197-203
23. Wilson GJ, Cho Y, Teixeira-Pinto A, Isbel N, Campbell S, Hawley C, Johnson DW. Long-term outcomes of patients with end-stage kidney disease due to membranoproliferative glomerulonephritis: an ANZDATA registry study. *BMC Nephrol*. 2019 Nov 21;20(1):417. doi: 10.1186/s12882-019-1605-6
24. Shin HS, Cho DH, Kang SK, Kim HJ, Kim SY, Yang JW, Kang GH, Kim YN, Jung Y, Cheon BK, Rim H. Patterns of renal disease in South Korea: a 20-year review of a single-center renal biopsy database. *Ren Fail*. 2017 Nov;39(1):540-546. doi: 10.1080/0886022X.2017.1348955
25. Covic A, Schiller A, Volovat C, et al. Epidemiology of renal disease in Romania: a 10 year review of two regional renal biopsy databases, *Nephrol Dial Transplant*, 2006, vol. 21 (pg. 419-424)
26. Nakagawa N, Hasebe N, Hattori M, Nagata M, Yokoyama H, Sato H, Sugiyama H, Shimizu A, Isaka Y, Maruyama S, Narita I. Clinical features and pathogenesis of membranoproliferative glomerulonephritis: a nationwide analysis of the Japan renal biopsy registry from 2007 to 2015. *Clin Exp Nephrol*. 2018 Aug;22(4):797-807. doi: 10.1007/s10157-017-1513-7
27. Ravindran A, Fervenza FC, Smith RJH, De Vriese AS, Sethi S. C3 Glomerulopathy: Ten Years' Experience at Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc*. 2018 Aug;93(8):991-1008. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.05.019
28. Mansour AM, Lima LH, Arevalo JF, Amaro MH, Lozano V, Ghannam AB, Chan EW. Retinal findings in membranoproliferative glomerulonephritis. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2017 Jun 22;7:83-90. doi: 10.1016/j.ajoc.2017.06.011
29. Dalvin LA, Fervenza FC, Sethi S, Pulido JS. Manifestations of Complement-Mediated and Immune Complex-Mediated Membranoproliferative Glomerulonephritis: A

Comparative Consecutive Series. *Ophthalmology*. 2016 Jul;123(7):1588-94. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.02.018

30. Misra A, Peethambaram A, Garg A. Clinical features and metabolic and autoimmune derangements in acquired partial lipodystrophy: report of 35 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2004 Jan;83(1):18-34. doi: 10.1097/01.md.0000111061.69212.59

31. Хроническая болезнь почек (ХБП). Клинические рекомендации. Доступ: [https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD\\_final.pdf](https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD_final.pdf)

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

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

34. Leslom AN, Alrawiah ZMS, Al-Asmari AMA, Alqashaneen MDA, Alahmari AOT, Al-Ahmari HOBT. Prevalence of pulmonary thromboembolism in nephrotic syndrome patients: A systematic review and meta-analysis. *J Family Med Prim Care*. 2020 Feb 28;9(2):497-501. doi: 10.4103/jfmprc.jfmprc\_1076\_19

35. Younossi Z, Park H, Henry L, Adeyemi A, Stepanova M. Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C: A Meta-analysis of Prevalence, Quality of Life, and Economic Burden. *Gastroenterology*. 2016 Jun;150(7):1599-1608. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.039

36. Fabrizi F, Donato FM, Messa P. Association Between Hepatitis C Virus and Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Hepatol*. 2018 May-June;17(3):364-391. doi: 10.5604/01.3001.0011.7382

37. ВИЧ-инфекция у взрослых. Клинические рекомендации. Доступ: [http://cr.rosminzdrav.ru/schema/79\\_1](http://cr.rosminzdrav.ru/schema/79_1)

38. Хронический вирусный гепатит В (ХВГВ) у взрослых. Клинические рекомендации. Доступ: [http://nnoi.ru/uploads/files/kr\\_hvgy.pdf](http://nnoi.ru/uploads/files/kr_hvgy.pdf)

39. «Хронический вирусный гепатит С». Клинические рекомендации. Доступ: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/516\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/516_2)

40. KDIGO clinical practice guideline on glomerular diseases. Available at: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-Glomerular-Diseases-Guideline-2021-English.pdf>

41. Martin P, Awan AA, Berenguer MC, et al. Executive Summary of the KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2022 Dec;102(6):1228-1237. doi: 10.1016/j.kint.2022.07.012
42. de Oliveira VM, Moraes RB, Stein AT, Wendland EM. Accuracy of C - Reactive protein as a bacterial infection marker in critically immunosuppressed patients: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care.* 2017 Dec;42:129-137. doi: 10.1016/j.jcrc.2017.07.025
43. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2013 May;13(5):426-35. doi: 10.1016/S1473-3099(12)70323-7
44. Tan M, Lu Y, Jiang H, Zhang L. The diagnostic accuracy of procalcitonin and C-reactive protein for sepsis: A systematic review and meta-analysis. *J Cell Biochem.* 2019 Apr;120(4):5852-5859. doi: 10.1002/jcb.27870
45. Song GG, Bae SC, Lee YH. Diagnostic accuracies of procalcitonin and C-reactive protein for bacterial infection in patients with systemic rheumatic diseases: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol.* 2015 Mar-Apr;33(2):166-73
46. Kim J, Lee W, Kim GT, Kim HS, Ock S, Kim IS, Jeong S. Diagnostic utility of automated indirect immunofluorescence compared to manual indirect immunofluorescence for anti-nuclear antibodies in patients with systemic rheumatic diseases: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2019 Feb;48(4):728-735. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.03.015
47. Li Z, Han R, Yan Z, Li L, Feng Z. Antinuclear antibodies detection: A comparative study between automated recognition and conventional visual interpretation. *J Clin Lab Anal.* 2019 Jan;33(1):e22619. doi: 10.1002/jcla.22619
48. Bizzaro N, Villalta D, Giavarina D, Tozzoli R. Are anti-nucleosome antibodies a better diagnostic marker than anti-dsDNA antibodies for systemic lupus erythematosus? A systematic review and a study of metanalysis. *Autoimmun Rev.* 2012 Dec;12(2):97-106. doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.002
49. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2007 Jun 5;146(11):797-808. doi: 10.7326/0003-4819-146-11-200706050-00008

50. Lee YH, Bae SC, Song GG. Diagnostic accuracy of anti-MCV and anti-CCP antibodies in rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Z Rheumatol*. 2015 Dec;74(10):911-8. doi: 10.1007/s00393-015-1598-x
51. Zhu JN, Nie LY, Lu XY, Wu HX. Meta-analysis: compared with anti-CCP and rheumatoid factor, could anti-MCV be the next biomarker in the rheumatoid arthritis classification criteria? *Clin Chem Lab Med*. 2019 Oct 25;57(11):1668-1679. doi: 10.1515/cclm-2019-0167
52. Helbert M, Bodger S, Cavenagh J, D'Cruz D, Thomas JM, MacCallum P. Optimising testing for phospholipid antibodies. *J Clin Pathol*. 2001 Sep;54(9):693-8. doi: 10.1136/jcp.54.9.693
53. Pierangeli SS, Harris EN. Clinical laboratory testing for the antiphospholipid syndrome. *Clin Chim Acta*. 2005 Jul 1;357(1):17-33. doi: 10.1016/j.cccn.2005.02.002
54. Javaugue V, Valeri AM, Jaffer Sathick I, et al. The characteristics of seronegative and seropositive non-hepatitis-associated cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2022 Aug;102(2):382-394. doi: 10.1016/j.kint.2022.03.030.
55. Li C, Li H, Su W, et al. Clinicopathological study of mixed cryoglobulinemic glomerulonephritis secondary to hepatitis B virus infection. *BMC Nephrol*. 2020 Sep 14;21(1):395. doi: 10.1186/s12882-020-02057-4.
56. Coliche V, Sarda MN, Laville M, et al. Predictive factors of renal involvement in cryoglobulinaemia: a retrospective study of 153 patients. *Clin Kidney J*. 2018 Nov 9;12(3):365-372. doi: 10.1093/ckj/sfy096
57. Wood PB, McElroy YG, Stone MJ. Comparison of serum immunofixation electrophoresis and free light chain assays in the detection of monoclonal gammopathies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2010 Aug;10(4):278-80. doi: 10.3816/CLML.2010.n.057
58. Jenner W, Klingberg S, Tate JR, Wilgen U, Ungerer JP, Pretorius CJ. Combined light chain immunofixation to detect monoclonal gammopathy: a comparison to standard electrophoresis in serum and urine. *Clin Chem Lab Med*. 2014 Jul;52(7):981-7. doi: 10.1515/cclm-2014-0023
59. Fulton RB, Fernando SL. Serum free light chain assay reduces the need for serum and urine immunofixation electrophoresis in the evaluation of monoclonal gammopathy. *Ann Clin Biochem*. 2009 Sep;46(Pt 5):407-12. doi: 10.1258/acb.2009.009038
60. Ansari AA, Tipu HN, Ahmed D, Farhan M. Evaluation of Serum Free Light Chain in Diagnosis and Monitoring of Plasma Cell Disorders. *Crit Rev Immunol*. 2019;39(3):203-210. doi: 10.1615/CritRevImmunol.2019032260

61. Bridoux F, Javaugue V, Nasr SH, Leung N. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits: a nephrologist perspective. *Nephrol Dial Transplant*. 2021 Jan 25;36(2):208-215. doi: 10.1093/ndt/gfz176
62. Arnold DM, Patriquin CJ, Nazy I. Thrombotic microangiopathies: a general approach to diagnosis and management. *CMAJ*. 2017 Jan 30;189(4):E153-E159. doi: 10.1503/cmaj.160142
63. Kovala M, Seppälä M, Räisänen-Sokolowski A, Meri S, Honkanen E, Kaartinen K. Diagnostic and Prognostic Comparison of Immune-Complex-Mediated Membranoproliferative Glomerulonephritis and C3 Glomerulopathy. *Cells*. 2023 Feb 23;12(5):712. doi: 10.3390/cells12050712
64. Chauvet S, Hauer JJ, Petitprez F, Rabant M, et al. Results from a nationwide retrospective cohort measure the impact of C3 and soluble C5b-9 levels on kidney outcomes in C3 glomerulopathy. *Kidney Int*. 2022 Oct;102(4):904-916. doi: 10.1016/j.kint.2022.05.027
65. Hauer JJ, Zhang Y, Goodfellow R, Taylor A, et al. Defining Nephritic Factors as Diverse Drivers of Systemic Complement Dysregulation in C3 Glomerulopathy. *Kidney Int Rep*. 2023 Nov 30;9(2):464-477. doi: 10.1016/j.ekir.2023.11.025
66. Medjeral-Thomas NR, O'Shaughnessy MM, O'Regan JA, Traynor C, et al. C3 glomerulopathy: clinicopathologic features and predictors of outcome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014 Jan;9(1):46-53. doi: 10.2215/CJN.04700513
67. Osborne AJ, Breno M, Borsa NG, et al. Statistical Validation of Rare Complement Variants Provides Insights into the Molecular Basis of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome and C3 Glomerulopathy. *J Immunol*. 2018;200(7):2464-2478. doi:10.4049/jimmunol.1701695
68. Servais A, Noël LH, Roumenina LT, Le Quintrec M et al. Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomerulopathies. *Kidney Int*. 2012 Aug;82(4):454-64. doi: 10.1038/ki.2012.63
69. Blanc C, Togarsimalemath SK, Chauvet S, et al. Anti-factor H autoantibodies in C3 glomerulopathies and in atypical hemolytic uremic syndrome: one target, two diseases. *J Immunol*. 2015;194(11):5129-5138. doi:10.4049/jimmunol.1402770
70. Garam N, Prohászka Z, Szilágyi Á, Aigner C, et al. C4 nephritic factor in patients with immune-complex-mediated membranoproliferative glomerulonephritis and C3-glomerulopathy. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 Nov 8;14(1):247. doi: 10.1186/s13023-019-1237-8
71. Levine AP, Chan MMY, Sadeghi-Alavijeh O, et al. Large-Scale Whole-Genome Sequencing Reveals the Genetic Architecture of Primary Membranoproliferative GN and C3 Glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(2):365-373. doi:10.1681/ASN.2019040433

72. Moghazi S, Jones E, Schroeppele J, et al. Correlation of renal histopathology with sonographic findings. *Kidney Int.* 2005;67(4):1515-1520. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00230.x
73. Leung N, Bridoux F, Batuman V et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat Rev Nephrol* 2019;15(1):45-59. doi: 10.1038/s41581-018-0077-4
74. Смирнов А.В., Афанасьев Б.В., Поддубная И.В., Добронравов В.А., Храброва М.С., Захарова Е.В., Никитин Е.А., Козловская Л.В., Бобкова И.Н., Рамеев В.В., Батюшин М.М., Моисеев И.С., Дарская Е.И., Пирогова О.В., Менделеева Л.П., Бирюкова Л.С. Моноклональная гаммапатия ренального значения: консенсус гематологов и нефрологов России по введению нозологии, диагностике и обоснованности клон-ориентированной терапии. *Нефрология.* 2019;23(6):9-28. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2019-236-9-28>
75. Khalighi MA, Wang S, Henriksen KJ, Bock M, Keswani M, Meehan SM, Chang A. Revisiting post-infectious glomerulonephritis in the emerging era of C3 glomerulopathy. *Clin Kidney J.* 2016 Jun;9(3):397-402. doi: 10.1093/ckj/sfw032.
76. Hu R, Quan S, Wang Y, Zhou Y, Zhang Y, Liu L, Zhou XJ, Xing G. Spectrum of biopsy proven renal diseases in Central China: a 10-year retrospective study based on 34,630 cases. *Sci Rep.* 2020 Jul 3;10(1):10994. doi: 10.1038/s41598-020-67910-w
77. Yang Y, Zhang Z, Zhuo L, Chen DP, Li WG. The Spectrum of Biopsy-Proven Glomerular Disease in China: A Systematic Review. *Chin Med J (Engl).* 2018;131(6):731-735. doi:10.4103/0366-6999.226906
78. Ekrikpo UE, Obiagwu PN, Udo AI, Chukwuonye II, Noubiap JJ, Okpechi-Samuel US, Udoudo UN, Tannor EK, Ngoka SC, Mbah IO, Bello AK, Okpechi IG. Prevalence and distribution of primary glomerular diseases in Africa: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Pan Afr Med J.* 2023 Aug 9;45:153. doi: 10.11604/pamj.2023.45.153.40741
79. Okpechi IG, Ameh OI, Bello AK et al. Epidemiology of Histologically Proven Glomerulonephritis in Africa: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016;11(3):e0152203. doi: 10.1371/journal.pone.0152203
80. Agarwal SK, Sethi S, Dinda AK. Basics of kidney biopsy: A nephrologist's perspective. *Indian J Nephrol.* 2013 Jul;23(4):243-52. doi: 10.4103/0971-4065.114462
81. Sethi S, Haas M, Markowitz GS, D'Agati VD, et al. Mayo Clinic/Renal Pathology Society Consensus Report on Pathologic Classification, Diagnosis, and Reporting of GN. *J Am Soc Nephrol.* 2016 May;27(5):1278-87. doi: 10.1681/ASN.2015060612

82. Singh, G., Singh, L., Ghosh, R., Nath, D., & Dinda, A. K. (2016). Immunofluorescence on paraffin embedded renal biopsies: Experience of a tertiary care center with review of literature. *World journal of nephrology*, 5(5), 461–470. <https://doi.org/10.5527/wjn.v5.i5.461>
83. Messias NC, Walker PD, Larsen CP. Paraffin immunofluorescence in the renal pathology laboratory: more than a salvage technique. *Mod Pathol* 2015; 28: 854–860. doi: 10.1038/modpathol.2015.1
84. Larsen CP, Messias NC, Walker PD et al. Membranoproliferative glomerulonephritis with masked monotypic immunoglobulin deposits. *Kidney Int* 2015; 88: 867–873. doi: 10.1038/ki.2015.195
85. Levin A, Ahmed SB, Carrero JJ, et al. Executive summary of the KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: known knowns and known unknowns. *Kidney Int.* 2024 Apr;105(4):684-701. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.016.
86. Ghafari A, Mehdizadeh A, Alavi-Darazam I, Rahimi E, Kargar C, Sepehrvand N. Co-administration of albumin-furosemide in patients with the nephrotic syndrome. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2011 May;22(3):471-5
87. Fliser D, Zurbrüggen I, Mutschler E, Bischoff I, Nussberger J, Franek E, Ritz E. Coadministration of albumin and furosemide in patients with the nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 1999 Feb;55(2):629-34. doi: 10.1046/j.1523-1755.1999.00298.x
88. Davenport A. Ultrafiltration in diuretic-resistant volume overload in nephrotic syndrome and patients with ascites due to chronic liver disease. *Cardiology.* 2001;96(3-4):190-5. doi: 10.1159/000047403
89. Chen HY, Ou SH, Huang CW, Lee PT, Chou KJ, Lin PC, Su YC. Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants vs Warfarin in Patients with Chronic Kidney Disease and Dialysis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Drug Investig.* 2021 Apr;41(4):341-351. doi: 10.1007/s40261-021-01016-7
90. De Pascali F, Brunini F, Rombolà G, Squizzato A. Efficacy and safety of prophylactic anticoagulation in patients with primary nephrotic syndrome: a systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2023 Sep 15]. *Intern Med J.* 2023;10.1111/imj.16227. doi:10.1111/imj.16227
91. Hârza M, Ismail G, Mitroi G, Gherghiceanu M, Preda A, Mircescu G, Sinescu I. Histological diagnosis and risk of renal vein thrombosis, and other thrombotic complications in primitive nephrotic syndrome. *Rom J Morphol Embryol.* 2013;54(3):555-60

92. Somers M, Kertesz S, Rosen S, Herrin J, Colvin R, Palacios de Carreta N, Kim M. Non-nephrotic children with membranoproliferative glomerulonephritis: are steroids indicated? *Pediatr Nephrol*. 1995 Apr;9(2):140-4. doi: 10.1007/BF00860727
93. Fujita T, Nozu K, Iijima K, Kamioka I et al. Long-term follow-up of atypical membranoproliferative glomerulonephritis: are steroids indicated? *Pediatr Nephrol*. 2006 Feb;21(2):194-200. doi: 10.1007/s00467-005-2074-7
94. Rabasco C, Cavero T, Román E, Rojas-Rivera J et al. Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases (GLOSEN). Effectiveness of mycophenolate mofetil in C3 glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2015 Nov;88(5):1153-60. doi: 10.1038/ki.2015.227
95. Li HY, Zhang X, Zhou T, Zhong Z, Zhong H. Efficacy and safety of cyclosporine a for patients with steroid-resistant nephrotic syndrome: a meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2019 Oct 23;20(1):384. doi: 10.1186/s12882-019-1575-8
96. Jiang X, Shen W, Xu X, Shen X, Li Y, He Q. Immunosuppressive therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled studies. *Clin Exp Nephrol*. 2018 Jun;22(3):562-569. doi: 10.1007/s10157-017-1484-8.
97. Li S, Yang H, Guo P, Ao X, Wan J, Li Q, Tan L. Efficacy and safety of immunosuppressive medications for steroid-resistant nephrotic syndrome in children: a systematic review and network meta-analysis. *Oncotarget*. 2017 Aug 21;8(42):73050-73062. doi: 10.18632/oncotarget.20377
98. Faedda R, Satta A, Tanda F, Pirisi M, Bartoli E. Immunosuppressive treatment of membranoproliferative glomerulonephritis. *Nephron*. 1994;67(1):59-65. doi: 10.1159/000187889
99. Jones G, Juszczak M, Kingdon E, Harber M, Sweny P, Burns A. Treatment of idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis with mycophenolate mofetil and steroids. *Nephrol Dial Transplant*. 2004 Dec;19(12):3160-4. doi: 10.1093/ndt/gfh526
100. Yuan M, Zou J, Zhang X, Liu H, Teng J, Zhong Y, Ding X. Combination therapy with mycophenolate mofetil and prednisone in steroid-resistant idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis. *Clin Nephrol*. 2010 May;73(5):354-9. doi: 10.5414/cnp73354
101. Kazory A, Racusen LC, Berliner AR, Gimenez LF, Jaar BG. Mycophenolate mofetil as a possible therapeutic option for idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis. *NDT Plus*. 2008 Dec;1(6):466-468. doi: 10.1093/ndtplus/sfn102
102. Caravaca-Fontán F, Díaz-Encarnación MM, Lucientes L, Cavero T, Cabello V et al. Mycophenolate Mofetil in C3 Glomerulopathy and Pathogenic Drivers of the Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020 Sep 7;15(9):1287-1298. doi: 10.2215/CJN.15241219

103. Segarra A, Amoedo ML, Martinez Garcia JM, Pet al. Efficacy and safety of 'rescue therapy' with mycophenolate mofetil in resistant primary glomerulonephritis--a multicenter study. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 May;22(5):1351-60. doi: 10.1093/ndt/gfl805
104. Avasare RS, Canetta PA, Bomback AS, et al. Mycophenolate Mofetil in Combination with Steroids for Treatment of C3 Glomerulopathy: A Case Series. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018 Mar 7;13(3):406-413. doi: 10.2215/CJN.09080817
105. Rabasco C, Cavero T, Román E, et al. Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases (GLOSEN). Effectiveness of mycophenolate mofetil in C3 glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2015 Nov;88(5):1153-60. doi: 10.1038/ki.2015.227
106. Dillon JJ, Hladunewich M, Haley WE, Reich HN, Cattran DC, Fervenza FC. Rituximab therapy for Type I membranoproliferative glomerulonephritis. *Clin Nephrol*. 2012 Apr;77(4):290-5. doi: 10.5414/cn107299
107. Sugiura H, Takei T, Itabashi M, Tsukada M, Moriyama T, Kojima C, Shiohira T, Shimizu A, Tsuruta Y, Amemiya N, Ogawa T, Uchida K, Tsuchiya K, Nitta K. Effect of single-dose rituximab on primary glomerular diseases. *Nephron Clin Pract*. 2011;117(2):c98-105. doi: 10.1159/000319656
108. Kong WY, Swaminathan R, Irish A. Our experience with rituximab therapy for adult-onset primary glomerulonephritis and review of literature. *Int Urol Nephrol*. 2013 Jun;45(3):795-802. doi: 10.1007/s11255-012-0206-0
109. Giaime P, Daniel L, Burtey S. Remission of C3 glomerulopathy with rituximab as only immunosuppressive therapy. *Clin Nephrol*. 2015;83(1):57-60. doi:10.5414/CN107945
110. Ruggenti P, Daina E, Gennarini A, et al. C5 Convertase Blockade in Membranoproliferative Glomerulonephritis: A Single-Arm Clinical Trial. *Am J Kidney Dis*. 2019;74(2):224-238. doi:10.1053/j.ajkd.2018.12.046
111. Le Quintrec M, Lapeyraque AL, Lionet A, et al. Patterns of Clinical Response to Eculizumab in Patients With C3 Glomerulopathy. *Am J Kidney Dis*. 2018;72(1):84-92. doi:10.1053/j.ajkd.2017.11.019
112. Pugh D, O'Sullivan ED, Duthie FA, Masson P, Kavanagh D. Interventions for atypical haemolytic uraemic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;3(3):CD012862. Published 2021 Mar 23. doi:10.1002/14651858.CD012862.pub2
113. Shahid K, Qayyum S. Eculizumab Versus Ravulizumab for the Treatment of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Systematic Review. *Cureus*. 2023 Sep 29;15(9):e46185. doi: 10.7759/cureus.46185

114. Häffner K, Michelfelder S, Pohl M. Successful therapy of C3Nef-positive C3 glomerulopathy with plasma therapy and immunosuppression. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(11):1951-1959. doi:10.1007/s00467-015-3111-9
115. Han SS, Yu XJ, Wang SX, Zhou FD, Yu F, Zhao MH. A novel mutation in complement 2 accompanied by susceptibility variants in C3 glomerulonephritis: A case study. *Nefrologia (Engl Ed).* 2019;39(6):664-671. doi:10.1016/j.nefro.2019.01.008
116. Licht C, Heinen S, Józsi M, et al. Deletion of Lys224 in regulatory domain 4 of Factor H reveals a novel pathomechanism for dense deposit disease (MPGN II). *Kidney Int.* 2006;70(1):42-50. doi:10.1038/sj.ki.5000269.
117. Yang H, Hu X, Pu L, Ren S, Feng Y. Efficacy and safety of direct-acting antiviral-based treatment in hepatitis C virus infected patients with chronic renal function impairment: An updated systemic review and meta-analysis. *Nephrology (Carlton).* 2020 Nov;25(11):829-838. doi: 10.1111/nep.13704
118. Zheng XY, Wei RB, Tang L, Li P, Zheng XD. Meta-analysis of combined therapy for adult hepatitis B virus-associated glomerulonephritis. *World J Gastroenterol.* 2012 Feb 28;18(8):821-32. doi: 10.3748/wjg.v18.i8.821
119. Wang WN, Wu MY, Ma FZ, Sun T, Xu ZG. Meta-analysis of the efficacy and safety of nucleotide/nucleoside analog monotherapy for hepatitis B virus-associated glomerulonephritis. *Clin Nephrol.* 2016 Jan;85(1):21-9. doi: 10.5414/CN108648.
120. Fu B, Ji Y, Hu S, Ren T, Bhuva MS, Li G, Yang H. Efficacy and safety of anti-viral therapy for Hepatitis B virus-associated glomerulonephritis: A meta-analysis. *PLoS One.* 2020 Jan 15;15(1):e0227532. doi: 10.1371/journal.pone.0227532
121. Pipili CL, Papatheodoridis GV, Cholongitas EC. Treatment of hepatitis B in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2013 Nov;84(5):880-5. doi: 10.1038/ki.2013.249
122. Rafik H, El Amrani M, El Kabbaj D. Membranoproliferative Glomerulonephritis Associated with a Human Immunodeficiency Virus Infection. *Indian J Nephrol.* 2017 Jul-Aug;27(4):319-320. doi: 10.4103/0971-4065.202838
123. Gupta V, Gupta S, Sinha S, Sharma SK, Dinda AK, Agarwal SK, Tiwari SC, Ekka M. HIV associated renal disease: a pilot study from north India. *Indian J Med Res.* 2013 May;137(5):950-6
124. Gumber R, Cohen JB, Palmer MB et al. A clone-directed approach may improve diagnosis and treatment of proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits. *Kidney Int* 2018;94(1):199-205. doi: 10.1016/j.kint.2018.02.020

125. Femand JP, Bridoux F, Kyle RA et al. How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Blood* 2013;122(22):3583-3590. doi: 10.1182/blood-2013-05-495929
126. Quattrocchio G, Barreca A, Vaccarino A, Del Vecchio G, De Simone E, Fenoglio R, Ferro M, Pagliaro M, Pini M, Manes M, Roccatello D. Monoclonal Gammopathy of Renal Significance: Clinical and Histological Efficacy of a Bortezomib-Based Regimen. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Dec 16;7:587345. doi: 10.3389/fmed.2020.587345
127. Храброва М.С., Добронравов В.А., Смирнов А.В. ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК, АССОЦИИРОВАННЫЕ С МОНОКЛОНАЛЬНЫМИ ГАММАПАТИЯМИ: ОДНОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ. *Нефрология*. 2018;22(6):38-46. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-6-38-46>
128. Kastritis E, Theodorakakou F, Roussou M, Psimenou E, Gakiopoulou C, Marinaki S, Gatou A, Fotiou D, Migkou M, Kanellias N, Eleutherakis-Papaiakovou E, Malandrakis P, Dialoupi I, Ntanasis-Stathopoulos I, Kostopoulos IV, Terpos E, Gavriatopoulou M, Dimopoulos MA. Daratumumab-based therapy for patients with monoclonal gammopathy of renal significance. *Br J Haematol*. 2020 Aug 23. doi: 10.1111/bjh.17052
129. van Kruijsdijk RCM, Abrahams AC, Nguyen TQ, Minnema MC, Jacobs JFM, Limper M. Clone-directed therapy for proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin depositions: is it always necessary? : Two case reports and literature review. *J Nephrol*. 2020 Jun;33(3):611-617. doi: 10.1007/s40620-020-00723-2
130. Макроглобулинемия Вальденстрема. Клинические рекомендации. Доступ: [http://cr.rosminzdrav.ru/schema/140\\_1](http://cr.rosminzdrav.ru/schema/140_1)
131. Хронический лимфоцитарный лейкоз/ лимфома из малых лимфоцитов. Клинические рекомендации. Доступ: [http://cr.rosminzdrav.ru/schema/134\\_1](http://cr.rosminzdrav.ru/schema/134_1)
132. Множественная миелома. Клинические рекомендации. Доступ: [http://cr.rosminzdrav.ru/schema/144\\_1](http://cr.rosminzdrav.ru/schema/144_1)
133. Gao G, Liang X, Jiang J, Zhou X, Huang R, Chu Z, Zhan Q. A systematic review and meta-analysis of immunochemotherapy with rituximab for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncol*. 2010;49(1):3-12. doi: 10.3109/02841860903150502
134. Montero N, Favà A, Rodriguez E, Barrios C, Cruzado JM, Pascual J, Soler MJ. Treatment for hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 May 7;5(5):CD011403. doi: 10.1002/14651858.CD011403.pub2.

135. Rana R, Cockwell P, Pratt G, Cook M, Drayson M, Vydianath B, Neil D, Pinney JH. Post-transplant Monoclonal Gammopathy of Renal Significance: A Case Series. *Transplant Proc.* 2020 Apr;52(3):857-864. doi: 10.1016/j.transproceed.2019.12.040
136. Cosio FG, Cattran DC. Recent advances in our understanding of recurrent primary glomerulonephritis after kidney transplantation. *Kidney Int.* 2017 Feb;91(2):304-314. doi: 10.1016/j.kint.2016.08.030
137. Buxeda A, Said SM, Nasr SH, Leung N, El Ters M, Cosio FG. Recurrent Proliferative Glomerulonephritis With Monoclonal Immunoglobulin Deposits in Kidney Allografts Treated With Anti-CD20 Antibodies. *Transplantation.* 2019 Jul;103(7):1477-1485. doi: 10.1097/TP.0000000000002577
138. Gonzalez Suarez ML, Thongprayoon C, Hansrivijit P, Kovvuru K, Kanduri SR, Aeddula NR, Pivovarova AI, Chewcharat A, Bathini T, Mao MA, Basu A, Cheungpasitporn W. Treatment of C3 Glomerulopathy in Adult Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review. *Med Sci (Basel).* 2020 Oct 21;8(4):44. doi: 10.3390/medsci804004441
139. Sahin H, Gok Oguz E, Akoglu H, et al. Successful Treatment of Posttransplant Recurrent Complement C3 Glomerulopathy with Eculizumab. *Iran J Kidney Dis.* 2018;12(5):315-318
140. O'Shaughnessy MM, Montez-Rath ME, Lafayette RA, Winkelmayer WC. Patient characteristics and outcomes by GN subtype in ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015 Jul 7;10(7):1170-8. doi: 10.2215/CJN.11261114

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

- 1. Добронравов В.А. (председатель рабочей группы)** – д.м.н., проф., директор научно-исследовательского института нефрологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университета им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург. Член Правления Ассоциации нефрологов.
- 2. Храброва М.С.** – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург. Член Правления Ассоциации нефрологов
- 3. Карунная А.В. (секретарь рабочей группы)** – врач-нефролог отделения хронического гемодиализа клиники научно-исследовательского института нефрологии, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург. Член Ассоциации нефрологов.

**4. Козловская Н.Л.** – д.м.н., проф., кафедра внутренних болезней с курсом функциональной диагностики и кардиологии им. акад. В.С. Моисеева, Российский университет дружбы народов, руководитель центра помощи беременным с патологией почек, Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева, Москва. Член Ассоциации нефрологов.

**5. Ватазин А.В.** – д.м.н., проф., 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.

**6. Чеботарева Н.В.** – д.м.н., кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва. Член Ассоциации нефрологов.

## Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

В качестве основы для разработки клинических рекомендаций по МПГН были использованы рекомендации «Мембранопролиферативный гломерулонефрит» 2013 г., международные рекомендации по проблеме. Процесс подготовки рекомендаций состоял из следующих этапов: выбор руководителя, членов рабочей группы (РГ) и секретариата; определение в ходе дискуссий наиболее важных для реальной клинической практики областей, которые должны покрывать рекомендации; определение частных вопросов для исследования и формулировки рекомендаций; разработки приемов поиска доказательной базы; формирование окончательного перечня рекомендаций и его структуры. Указания, представленные в настоящих рекомендациях, основаны на выполненном членами группы анализе исследований в нефрологии и смежных областях медицины, их систематических обзоров и МА, опубликованных до мая 2024 г.

Члены РГ стремились, чтобы каждая рекомендация базировалась на максимально возможных уровнях достоверности и убедительности рекомендаций. Тем не менее, РГ сочла необходимым оставить ряд рекомендаций, формально имеющих низкий уровень доказательности или основанных на экспертной оценке, с учетом многолетнего опыта ведения пациентов соответствующего профиля и того, что эти рекомендации могут иметь существенное значение для практической работы.

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

### **Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:**

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

5. Врач-уролог.
6. Врач-гематолог.
7. Врач-ревматолог.
8. Врач-инфекционист.
9. Врач-офтальмолог.
10. Врач-патологоанатом

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

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

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

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

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

УУР	Расшифровка
-----	-------------

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

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

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

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

Таблица 1. Причины формирования не иммунокомплексного/ не комплемент-опосредованного паттерна МПГН [40]

Репаративная фаза ГУС/ТТП
Антифосфолипидный синдром (антифосфолипидные антитела, антикардиолипиновые антитела)
РОEMS синдром
Лучевой нефрит
Нефропатия, ассоциированная с трансплантацией костного мозга/ гемопоэтических стволовых клеток
Лекарственно-ассоциированная ТМА
ТМА/гуморальное отторжение в аллографте почки
Серповидно-клеточная анемия и полицитемия
Дисфибриногенемия и другие протромботические состояния
Дефицит альфа-1 анти-трипсина

Примечания: МПГН – мембранопролиферативный гломерулонефрит, ИГ – иммуноглобулины, ГУС – гемолитико-уремический синдром, ТМА – тромботическая микроангиопатия, ТТП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, ROEMS синдром – патологическое состояние неуточненной этиологии, ассоциированное с гиперпродукцией ряда цитокинов (VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста; интерлейкин 6 и др.), клинически проявляющееся в виде полинейропатии (Polyneuropathy), органомегалии (Organomegaly), эндокринопатии (Endocrinopathy), наличием М-протеина (M-protein), вовлечением кожи (Skin changes).

Таблица 2. Ультроструктурная классификация МПГН

Тип	Локализация депозитов
I	в мезангии и в субэндотелиальном пространстве
II	«болезнь плотных депозитов» - протяженные лентовидные депозиты вдоль базальной мембраны клубочков, канальцев и капсулы Боумена
III	в мезангии и в субэндотелиальном пространстве и субэпителиально - подтип «Strife and Anders» (депозиты распространяются субэндотелиально, субэпителиально и сквозь ГБМ, разрушая ее) - подтип «Burkholder» (субэпителиальные и субэндотелиальные депозиты)

Примечания: ГБМ – гломерулярная базальная мембрана.

Таблица 3. Ориентировочная частота опеределения СКФ и суточной протеинурии для оценки эффективности терапии.

Клиническая ситуация	Частота оценки клинических показателей (СКФ, белок в суточной моче, общий анализ мочи, альбумин в сыворотке и т.д.)
Первый год лечения любого вида после установления диагноза МПГН/СЗГП или после смены терапии в связи с активностью заболевания	1 раз в три месяца
Второй и последующие годы лечения при отсутствии изменений в ней	1 раз в 6 месяцев

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

Таблица 4. Показания и противопоказания к выполнению биопсии почки.

Показания	Относительные противопоказания
Стойкая протеинурия и/или гематурия после исключения других причин	Уменьшение размеров почек ( $\leq 9$ см при коррекции по весу, росту) в сочетании с истончением и

	гиперэхогенностью паренхимы по данным ультразвукового исследования (вероятны выраженные склеротические изменения почек)
Нефритический синдром (острый, быстро прогрессирующий, хронический)	Единственная функционирующая почка
Нефротический синдром	Множественные двусторонние кисты почек
Снижение СКФ необъяснимое при клиническом исследовании (острое или хроническое)	Опухоль почки
Уточнение характера поражения почек при системных заболеваниях (множественная миелома, AL-амилоидоз, AA-амилоидоз, системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, системный васкулит и др.)	Текущий инфекционный процесс в почке или паранефрии, а также прилежащих к месту пункции областях, включая кожу
	Неконтролируемая артериальная гипертензия
	Некоррегируемая гипокоагуляция
	Тромбоцитопения <100*10 <sup>9</sup> /л
	Гидронефроз
	Врожденные аномалии строения почек (подковообразная почка)
	Поликистоз
	Отсутствие опытного врача, необходимого инструментария, патоморфологического сопровождения

Примечания: СКФ – скорость клубочковой фильтрации

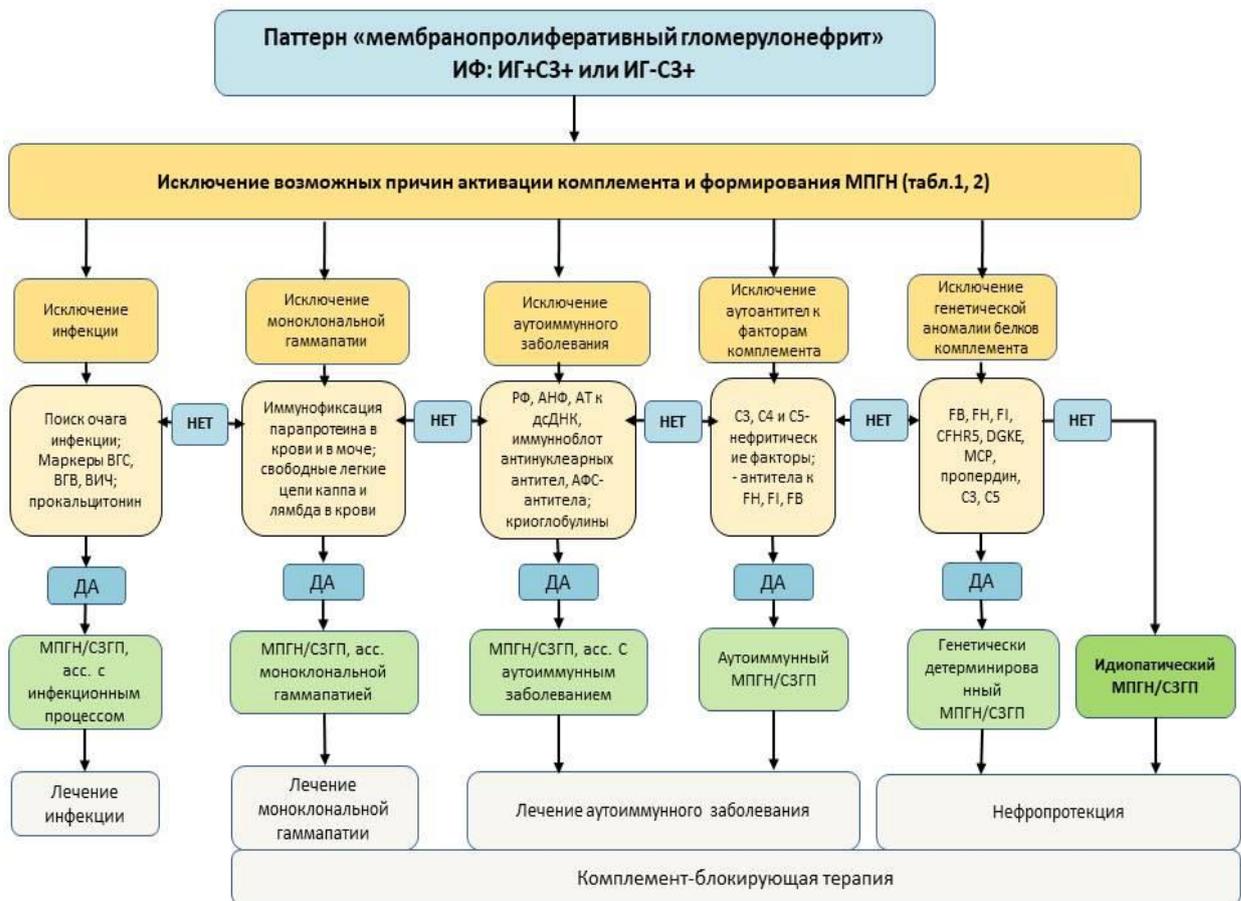
Таблица 5. Коррекция доз нуклеозидов и нуклеотидов - ингибиторов обратной транскриптазы и пэгинтерферона альфа-2а (40 кДа) в зависимости от клиренса креатинина

Клиренс креатинина (мл/мин)	Ламивудин **	Телбивудин **	Адефовир	Энтекавир **	Тенофовир **	Пэгинтерферон альфа-2а**
≥50	100 мг/сут	600 мг/сут	10 мг/сут	0,5 мг/сут	245 мг/сут	180 мкг подкожно/нед
30-49	100 мг/сут первая доза, затем по 50 мг/сут	600 мг через день	10 мг через день	0,25 мг/сут	245 мг через день	135 мкг подкожно/нед
15-29	35 мг/сут первая доза, затем	600 мг каждые 3 дня	10 мг каждые 3 дня	0,15 мг/сут	245 мг каждые 2-3 дня	-

	25 мг/сут					
5-14	35 мг/сут первая доза, затем 15 мг/сут	600 мг каждые 3 дня	10 мг каждые 3 дня при клиренсе >10 мл/мин	0,05 мг/сут при клиренсе >10 мл/мин	245 мг/нед при клиренсе >10 мл/мин	-
<5	35 мг/сут первая доза, затем 10 мг/сут	600 мг каждые 4 дня	10 мг/нед если начат гемодиализ	0,5 мг/нед если начат гемодиализ	245 мг/нед если начат гемодиализ	-

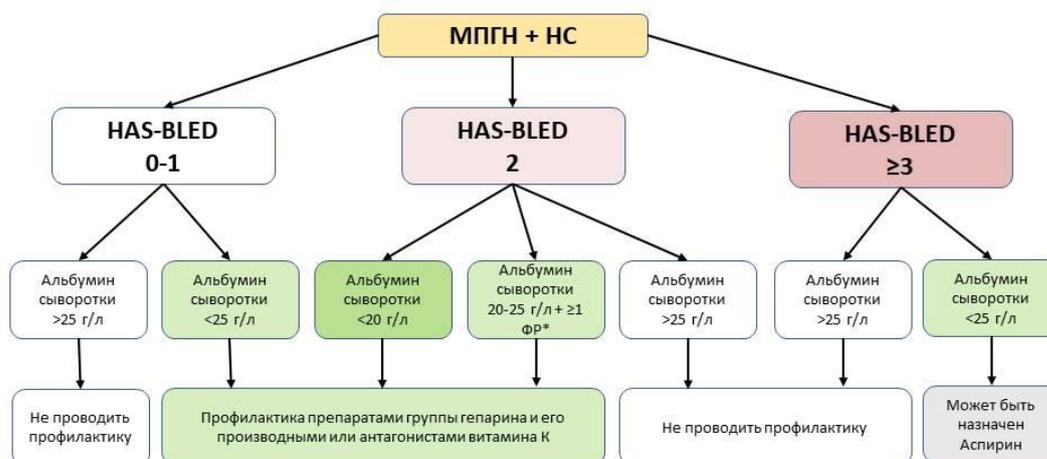
## Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Алгоритм 1. Алгоритм диагностики МПГН/СЗГП и подходы к лечению.



Примечания: АНФ – антинуклеарный фактор; АТ к дсДНК – антитела к двуспиральной ДНК; АФС – антифосфолипидный синдром; ВГВ – вирусный гепатит В; ВГС – вирусный гепатит С; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; ИГ – иммуноглобулин; ИФ – иммунофлюоресценция; МПГН – мембранопролиферативный гломерулонефрит; РФ – ревматоидный фактор; СЗГП – С3-гломерулопатия; CFHR1-5 – белки, связанные с фактором Н комплемента (complement factor H related proteins); DGKE - diacylglycerol kinase epsilon; FI – фактор I комплемента; FN - фактор Н комплемента; FB - фактор В комплемента; MCP - membrane cofactor protein.

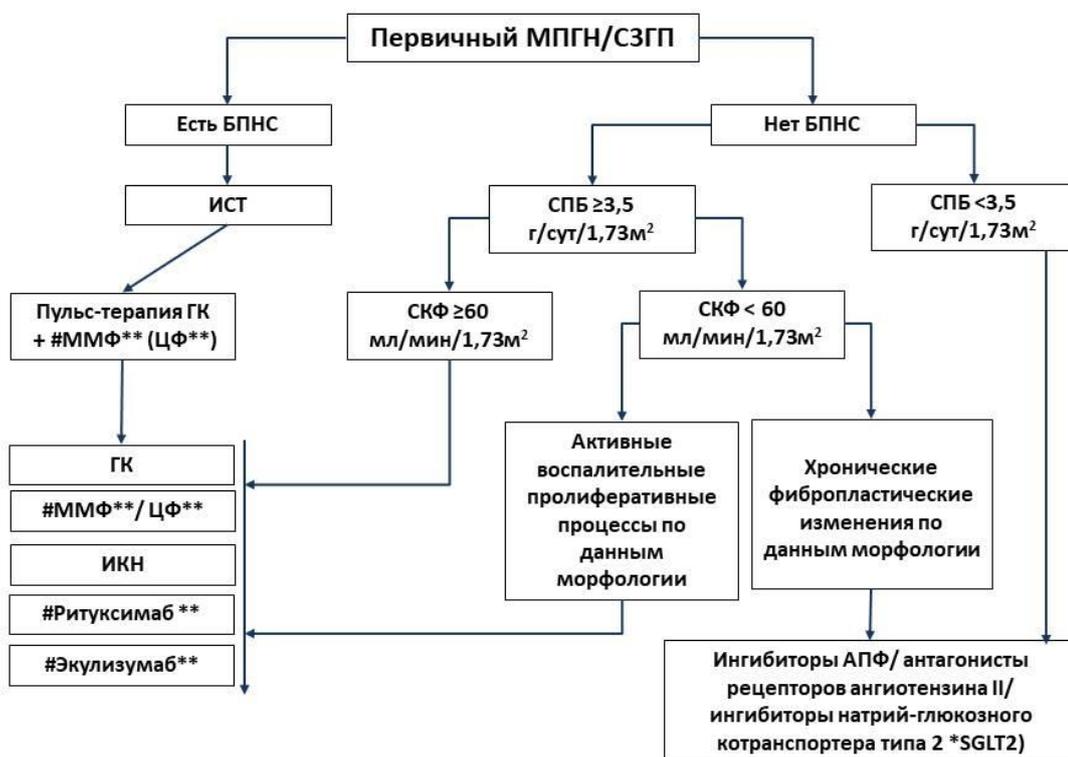
Алгоритм 2. Алгоритм применения антикоагулянтной/ дезагрегантной терапии для профилактики тромботических осложнений у пациентов с нефротическим синдромом и МПГН или СЗГП.



ФР – факторы риска. \* суточная протеинурия >10 г/л, индекс массы тела >35 кг/м<sup>2</sup>, наследственная тромбофилия, хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса, недавнее хирургическое лечение, иммобилизация

НС – нефротический синдром

Алгоритм 3. Лечение первичного МПГН/СЗГП.



Примечания: БПНС – быстро прогрессирующий нефритический синдром, ГК – глюкокортикоиды, и-АПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ИКН – ингибиторы кальциневрина, ИСТ – иммуносупрессивная терапия, ММФ – микофенолата мофетил, МПГН – мембранопротролиферативный гломерулонефрит, СЗГП – СЗ-гломерулопатия, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СПБ – суточная потеря белка, ЦФ – циклофосфамид.

## Приложение В. Информация для пациента

МПГН/СЗГП – это вариант гистологического течения хронического заболевания почек, которое приводит к утрате их функции в случае отсутствия своевременной диагностики и лечения. МПГН/СЗГП является лишь морфологическим диагнозом, но не говорит об этиологии патологического процесса, приведшего к нему. Как правило, этот патологический процесс вторичен по отношению к какой-либо иной болезни. Например, поражение почек в виде МПГН/СЗГП может быть при хронической инфекции, в частности, при гепатитах С и В, при системной красной волчанке, при гематологических заболеваниях.

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

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

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

### Приложение Г1. Шкала оценки риска кровотечения HAS-BLED

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

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

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

Тип (подчеркнуть):

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

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

Содержание (шаблон):

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

Ключ (интерпретация): см. баллы

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

**Приложение Г2. Онлайн калькулятор HAS-BLED:** <https://www.mdcalc.com/has-bleed-score-major-bleeding-risk>