

## РАЦИОНАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ К УПРАВЛЕНИЮ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТАМИ

Калиев Р.Р.

Кыргызская Государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева  
Бишкек, Кыргызская Республика

**Резюме.** С позиции современной нефрологии рассмотрены рациональные подходы по ведению пациентов с гломерулонефритами.

**Ключевые слова:** гломерулонефриты, нефротический синдром, биопсия почки, протеинурия, скорость клубочковой фильтрации.

## ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТТИ БАШКАРУУДАГЫ КЕРЕК КЫЛЧУ ЖОЛДОР

Калиев Р.Р.

И.К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясы  
Бишкек, Кыргыз Республикасы

**Кортунду.** Учурдагы нефрологиянын атынан гломерулонефрит менен ооруган бейтаптарды башкаруудагы жолдор каралып чыкты.

**Негизги сөздөр:** гломерулонефриттер, нефротикалык синдром, бөйрөктү биопсиялоо, заарадагы белок, түйдөкчөдөн чыпкалоо ылдамдыгы.

## RATIONAL APPROACHES TO THE MANAGEMENT OF GLOMERULONEPHRITIS

Kaliev R.R.

I.K. Ahunbaev Kyrgyz State Medical Academy  
Bishkek, Kyrgyz Republic

**Resume.** From the perspective of modern nephrology considered guidelines for management of patients with glomerulonephritis.

**Keywords:** glomerulonephritis, nephrotic syndrome, renal biopsy, proteinuria, glomerular filtration rate.

Есть ряд общих принципов управления клубочковых повреждений, которые применяются среди большей части или при всех гистологических вариантах заболевания [1, 2, 8].

**Биопсия почек.** Ренальная биопсия для диагностики патологии почек является обязательной. Она выявляет морфологические изменения структур при гломерулонефритах (ГН). Единственным исключением из этого правила является стероид-чувствительный нефротический синдром (НС) у детей. Данное понятие имеет клиническое оперативное значение, что является достаточно надежным для выбора начальной терапии, тогда как биопсия почек может быть задействована для идентификации патологии в случае, когда клинический ответ окажется атипичным.

### Адекватность биопсии почек

Имеются два компонента с точки зрения оценки адекватности, полученного образца ткани. Первый касается размера биоптата, необходимого для диагностики или исключения специфической гистопатологической картины с разумной степенью уверенности, а второй – количества ткани, которое подходит для надежного подсчета, имеющих признаки, острого или хронического повреждения.

В некоторых случаях возможна диагностика при исследовании единственного клубочка (например, мембранозной нефропатии), но обычно требуется больше ткани для обеспечения полноценной оценки нефропатологом гломерул, канальцев, интерстиция и сосудистой части почки. Наконец, достаточное количество ткани нужно не только для световой микроскопии, но и для иммуногистохимической окраски, что выявляет иммунные маркеры (в т.ч. иммуноглобулины и компоненты комплемента), и электронной микроскопии для точного

определения места, размера и потенциала, специфических характеристик иммунных депозитов. Признается, что электронная микроскопия не доступна как рутинный метод, но дополнительная информация, определяемая с ее помощью, может влиять на терапевтическое решение и поэтому она рекомендуется, где это возможно.

При ряде заболеваний, например, некротизирующем ГН и фокально-сегментарном гломерулосклерозе (ФСГС), ассоциированном с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), изменения могут быть обнаружены в отдельных сегментах некоторых клубочков. В таких случаях важно, для того чтобы не упустить, анализировать биоптат светооптически на нескольких уровнях. Если повреждения затрагивают только 5% гломерул, то для их обнаружения с 95% уверенностью надо иметь в биоптате свыше 20 клубочков [3]. Хотя на деле многие биопсийные ткани имеют меньше клубочков, важно понимать, что это ограничивает диагностическую точность, особенно когда поражен фокус и/или сегмент гломерул.

Важным компонентом изучения биоптата почек является оценка «активности», которая свидетельствует об остроте процесса и потенциальной обратимости на фоне специфической терапии, и «хроничности», что удостоверяет необратимость патологии и отсутствие перспективы для лечения. Когда гломерулы сморщиваются, то в оставшейся части нефрона развивается интерстициальный фиброз, поэтому ГН с хроническими необратимыми повреждениями очень легко выявить по количеству атрофированных канальцев. Аккуратность подобной оценки зависит от размера биоптата. Несомненно, выводы о хроничности изменений всегда должны толковаться вместе с клиническими данными для устранения ошибки и это особенно важно,

если в биоптате представлен зарубцевавшийся участок коркового слоя почек. Количество информации, которое может быть получено при изучении почечной патологии заметно варьирует в зависимости от типа ГН.

### **Повторные биопсии почек**

Повторные биопсии почек могут быть информативными во время терапии или после рецидива. Нет, каких либо систематических доказательств в поддержку рекомендации, когда или как часто необходимо повторять биопсию, но учитывая инвазивный характер процедуры и низкие, но неизбежные риски, ее следует использовать с осторожностью. В целом решение о важности повторной биопсии должно определяться необходимостью в коррекции терапии. Говоря более конкретно, следует повторить биопсию:

- когда отмечается неожиданное ухудшение функции почек (несопоставимое с естественным течением), что предполагает возможность изменения первичного заболевания или наложения другой патологии (например: развитие полунульного ГН на фоне мембранозной нефропатии или вторичного интерстициального нефрита на лекарства, применяемых для лечения болезни);

- если изменения в клинике или лабораторных параметрах предполагает трансформацию характерных повреждений в пределах того же диагноза (например: конверсия мембранозного волчаночного нефрита в диффузный пролиферативный волчаночный нефрит);

- когда относительный вклад клинической картины заболевания не позволяет оценить активность и хроничность, что создает терапевтическую неопределенность в отношении активизации, сохранения или редукции терапии;

- для оказания помощи при определении «точки невозврата» и терапевтической бесперспективности (то есть, когда могут быть такие обширные и необратимые склеротические процессы в почках, которые свидетельствуют, что положительных реакций не будет на доступные методы лечения).

### **Оценка почечной функции**

Измерение основных результатов контроля над ГН включают анализ почечной функции, особенно оценку протеинурии и скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

### **Протеинурия**

Являются ли предпочтительными измерения экскреции альбумина или белка с мочой для оценки повреждений клубочков продолжает быть предметом дискуссий. Тем не менее, 24-часовая белковая экскреция остается референсным методом («золотым стандартом») для количественной оценки протеинурии у больных с ГН. Это в среднем вариации протеинурии, обусловленные циркадным ритмом, физической активностью и осанкой. Почти все опубликованные клинические испытания для оценки ответов на вмешательства применяли 24-часовое измерение протеинурии. Из-за того, что метод подвержен ошибкам из-за излишнего или недостаточного сбора, одновременное измерение в моче креатинина помогает стандартизировать сбор с точки зрения полноты, тем самым улучшая его надежность.

Отношение белка к креатинину (ОБКМ) или альбумина к креатинину в случайных образцах мочи

являются практической альтернативой 24-часовому сбору мочи [4]. Это все шире используется в клинической практике, потому что отдельный образец легко получить, не влияя различия в потреблении воды или скорость потока мочи. Хотя могут быть гендерные и расовые вариации генерации креатинина, которые пока не учитываются. Существует корреляция между соотношением белков к креатинину в случайных пробах мочи и суточной экскрецией белков. Однако надежность оценки ОБКМ для мониторинга протеинурии во время лечения до сих пор не доказана, она имеет практическую клиническую пользу, особенно среди детей. В некоторых последних исследованиях были собраны образцы мочи в течение более длительного периода (например, за 4 часа) для устранения недостатков в «случайных» пробах мочи, которые могут зависеть от физической активности и суточной ритмики, которых нет при 24-часовом сборе мочи [53]. Корреляция с 24-часовыми пробами мочи неуклонно улучшается с удлинением периода сбора. Однако пока в настоящее время нет достаточных оснований, для того чтобы рекомендовать заменить 24-часовой сбор, пробами за короткий период времени или в небольшом количестве мочи для управления ГН.

Традиционными признаками НС, которые следуют из опубликованных работ, являются протеинурия  $>3.5$  г за 24 часа (у детей ОБКМ  $>200$  мг/ммоль [ $>2$  г/г] или  $>300$  мг/дл или 3+ по тест полоске) в сочетании с гипоальбуминемией и отеками. Протеинурия нефротической величины почти всегда произвольно определяется как протеинурия  $>3.5$  г/24 ч [ОБКМ  $>200$  мг/ммоль ] [ $>2$  г/г] у детей) при клиническом отсутствии явного НС. Бессимптомной протеинурией по определению принимается отсутствие клинических симптомов и переменная протеинурия в пределах 0.3 – 1.5 г в течение 24 часов (или эквиваленты). Лечебные испытания даже в рамках тех же самых образцов ГН используют разнообразные критерии для включения на основе тяжести протеинурии. Это только одна из проблем, которые затрудняют прямое сравнение результатов соответствующих исследований. Тем не менее, количественная оценка протеинурии (и возможно даже анализ качественного характера) является важной мерой в области изучения пациента с ГН. Это актуально почти при всех первичных и вторичных клубочковых заболеваниях. Также важно и необходимо определить при каждой из известных типов ГН, каковы уровни и величина изменений протеинурии для классификации риска прогрессирования и определения ответа на вмешательства. Указанные параметры не являются однородными и широко варьируют по всему спектру ГН. В настоящее время нет достаточных оснований для разработки рекомендаций по методам лечения на основе более подробного качественного анализа протеинурии, например фракционного измерения экскреции иммуноглобулина G (IgG),  $\beta$ -2 микроглобулина и макроглобулин  $\alpha$ -1.

### **Оценка скорости клубочковой фильтрации**

Большинство, из имеющихся доказательств, применяемых для лечения ГН, было основано на оценке выделительной функции почек с помощью креатинина сыворотки (КрС) или клиренса креатинина (КлКр), требующего сбор суточной мочи. Очень мало исследований

сообщают о золотых стандартах измерения СКФ, а именно с помощью инулина или радиоизотопных клиренс методов. Другие методы, используемые в последних исследованиях, включают корректировки КрС в зависимости от возраста, веса и пола с помощью формулы Кокрофта-Голта и реципрокные или  $\log$  преобразования КрС. Все эти методы имеют недостатки, но информативны, когда измерения производятся последовательно по каждому субъекту.

Недавняя оценка СКФ с помощью уравнения из работы по модификации диеты при почечной болезни (MDRD) 4, получает все большее признание. Тем не менее, была предложена новая расчетная формула - СКД Ері, которая может быть более точной, чем уравнение MDRD. Этническая принадлежность может также влиять на расчетную скорость клубочковой фильтрации (рСКФ). Имеются не проверенные доказательства о превосходстве для управления ГН любого из доступных методов оценки СКФ над другими. Одно ограничение — что рСКФ, с помощью формул на основе креатинина следует интерпретировать с осторожностью при НС, когда обработка канальцами креатинина изменена. В результате при НС КЛК и рСКФ могут переоценить истинную СКФ на 50% или более [6].

### Оценка исходов

Полная ремиссия, терминальная почечная недостаточность и смертность

Окончательная оценка эффективности лечения при ГН требует демонстрации предупреждения терминальной стадии почечной болезни (ТПН), и снижение уровня смертности. Очень мало исследований ГН были достаточной продолжительности или проанализировали приемлемое количество пациентов, чтобы уточнить данные показатели. Это не удивительно, учитывая медленное естественное течение многих гистологических вариантов ГН. Другим распространённым методом анализа исходов для многих из этих патологий является полная ремиссия, исчезновение аномальной протеинурии (< 300 мг в сутки). В то же время в ряде исследований полагаются на другие суррогаты как предикторов клинических исходов. К ним относятся колебание протеинурии, например, частичная ремиссия протеинурии, изменение почечной функции, «точка не возврата», качество здоровья и жизни.

### Изменение протеинурии

Количественные сдвиги протеинурии представлены в большинстве работ. Они классифицируются как полная ремиссия, когда протеинурия находится <0.3 г за 24 часа (ОБКМ <30 мг/ммоль) или частичная ремиссия, если экскреция белка >0.3 до <3.5 г за 24 часа или при снижении протеинурии, по крайней мере на 50% от начального значения, и не превышает 3.5 г в течение 24 часов. Здесь следует отметить, что определения разных состояний протеинурии различаются даже в рамках одной специфической формы ГН.

### Изменение функции почек

О нарушениях почечной функции можно судить по колебанию КрС или КЛК. Они должны быть существенными для того чтобы говорить об истинном прогрессировании заболеваний, например, удвоение КрС, или спад в два раза КЛК или рСКФ. Это связано с тем, что основная масса пациентов с ГН имеют постепенные

изменения в работе почек, которые зависят помимо природы самого заболевания от влияния множества модифицирующих КрС факторов. К последним могут быть отнесены изменения внутрисосудистого объема, интеркуррентные заболевания, коморбидные состояния и множество лекарств. Кроме того имеются специфические проблемы, связанные с уровнем КрС, а не самой болезнью, т.е. используемые методы измерения, величина мышечной массы, изменения потока мочи и уровня почечной функции, поскольку оба нарушают канальцевую секрецию креатинина. В более поздних исследованиях были зарегистрированы изменения в рСКФ с течением времени. В отсутствие ТПН как известного неблагоприятного исхода, падение КЛК или рСКФ могут стать адекватными и надежными маркерами изменения почечной функции, обеспечивая достаточными данными последовательные временные точки, и что такой спад достаточно линейный [7].

Колебания СКФ часто описывается качественно как «ухудшение» или «быстрое падение» почечной функции. Между тем данные термины страдают неточностью, используются обычно при некоторых гистологических категориях, таких как васкулиты и волчаночные нефриты. Они носят описательный характер, а значение конкретной терапии следует оценить должным образом только тогда, когда сравнивается с другой группой с подобными клиническими и гистологическими характеристиками, а также в условиях рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ).

### «Точка не возврата»

Эта концепция не имеет точного определения, но описывает ситуацию в естественной эволюции хронических клубочковых заболеваний, когда потеря функции почек сопровождается такими экстенсивными и необратимыми повреждениями почек, что любая терапевтическая стратегия бесполезна (терапевтическая фатальность). Предполагают, что подобных пациентов надо исключать из клинических испытаний, поскольку они будут «нереспондерами» и повлияют негативно на эффект лечения и мощность исследования. Кроме того, есть мнение: такие субъекты со сниженной функцией почек могут быть более подвержены к высокому риску побочных эффектов терапии, что проходит проверку. В отсутствие точных определений «точки невозврата» невозможно знать, в большинстве опубликованных исследований, могут ли включение таких больных маскировать любой положительный терапевтический эффект.

### Качество жизни и здоровья

Собственное восприятие пациентами качества их жизни и здоровья, а также их предпочтения, являются чрезвычайно важными элементами для оценки терапии, но часто они недооцениваются и/или используются не измеряемые параметры при анализе многих клинических работ. Это особенно актуально при рассмотрении анализа риска-пользы мероприятий, который включает краткосрочный и долгосрочный перспективы вреда иммуносупрессивного лечения. Но даже здесь, не учитываются будущее для пациента в связи с реальным или предполагаемым влиянием на качество их жизни. Отсутствие таких данных является существенной брешью

в доказательствах при оценке исследований, связанных с управлением ГН.

### **Влияние возраста, пола, этнической принадлежности и генетического фона**

Мало опубликованных РКИ по лечению ГН. Многие из них были небольшими по размеру, короткой продолжительности наблюдения и разного качества. Это привело к неопределенности в отношении обобщения. Они не продемонстрировали преимущества (или отсутствие эффективности) любого лечения, когда затем возникала необходимость в подборе терапии больных, которые относились к различным этническим группам, и/или разным возрастам или полу, по сравнению с теми, которые были включены в опубликованные исследования.

Между тем пока не хватает РКИ с достаточной статистической мощностью, которые были бы посвящены анализу редких побочных эффектов терапии. Итак, еще не совсем ясно, но нельзя исключить, что в будущем появятся новые взгляды на эти и другие вопросы по фармакогенетическим вариациям, которые могут существенно изменить фармакокинетику и/или фармакодинамику иммуносупрессивных и других агентов. Ранние свидетельства предполагают, что такие генетические признаки могут изменить клинические исходы [8]. Однако стоимость подобных фармакогенетических тестирований нуждаются в изучении, поскольку еще мало надежных доказательств того, что эти факторы смогут изменить лечение ГН.

### **Управление осложнениями гломерулярных заболеваний**

Ряд осложнений болезней гломерул является следствием скорее клинических особенностей, а не конкретных гистопатологических вариантов. Активное управление такими осложнениями — хотя и не предмет обзора доказательств в этой лекции — всегда должны рассматриваться, и могут оказать значительное положительное влияние на естественное течение болезни. Они включают меры по лечению артериальной гипертензии (АГ), редукции протеинурии, контроля над отеками и направленные на другие метаболические и тромбофилические последствия НС, которые могут привести существенному ухудшению морбидности и даже к смерти. Если успешно, эти относительно нетоксичные виды терапии могут помешать — или, по крайней мере, смодулировать — необходимости назначения иммуносупрессивных препаратов с их потенциальными негативными последствиями. Обычно в такой поддерживающей терапии нет необходимости при стероид чувствительной болезни минимальных изменений (БМИ) с быстрой ремиссией или у больных с ГН и исключительно микроскопической гематурией, когда сохраняется СКФ без протеинурии и АГ. Последний пример является достаточно распространенным сценарием, например, при IgA нефропатии.

#### **Ведение артериальной гипертензии**

Как и при всех хронических болезнях почек (ХБП) целью контроля артериального давления (АД) является защита от кардио-васкулярных рисков АГ и задержка от прогрессирующей потери СКФ. Изменения образа жизни (ограничение соли, нормализация веса, регулярные

физические упражнения и прекращение курения) должны быть неотъемлемой частью терапии для контроля АД.

Идеальное АД твердо не установлено, но современные рекомендации предполагают, что цифра 130/80 мм рт. ст. может быть принята как цель для терапии, а 125/75 мм рт.ст. - если есть протеинурия >1 г/сут [9,10].

Нет специфических доказательств, дающих обоснования рекомендации при ГН о предпочтительных значениях систолического и диастолического АД, или о сроках измерения АД. Есть строгие теоретические и экспериментальные доводы для ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и блокаторов ангиотензиновых рецепторов (БРА), чтобы отнести их первыми к терапии выбора [11]. Теперь это хорошо документировано в клинических исследованиях [12]. Дети с ГН должны иметь АД ниже 50-й перцентили от систолического и диастолического уровней, опубликованных [13-15] или локально доступных стандартов для соответствующего возраста и пола.

#### **Контроль протеинурии**

Большинство исследований показывают, что прогрессирующая потеря функции почек, отмечена при многих гломерулярных заболеваниях, и она во многом может быть предотвращена, если протеинурию удастся сократить до уровня ниже 0,5 г/сут. Уменьшение протеинурии имеет большое значение, поскольку оно отражает контроль основного заболевания, редукцию внутривенной гипертензии, а также нивелирование повреждений подоцита, которые, вероятно, являются основными факторами, приводящими к склерозированию клубочков [16]. Протеинурия или факторы, присутствующие в протеинурической моче также могут быть токсичными для канальцев и интерстиция. При НС уменьшение протеинурии до субнефротического диапазона часто приводит к элевации нормальных сывороточных белков (особенно альбумина). Данная элевация белков, в свою очередь, снимает многие симптомы у пациента, а также метаболические осложнения НС, улучшая качество жизни.

Антипротеинурическими агентами выбора являются иАПФ или БРА, которые способны привести в зависимости от дозы к сокращению протеинурии до 40-50%, особенно в том случае, если пациент соответственно ограничивает в диете соль. Есть мало данных, что иАПФ отличаются от БРА в этом отношении. Однако сочетание этих двух препаратов может привести к дополнительной антипротеинурической активности, хотя имеются противоречивые сведения относительно соотношения риска выгоды этой стратегии, особенно если СКФ снижается значительно. Поскольку иАПФ и БРА снижают СКФ на 10-20%, часто наблюдается рост КрС. Если КрС не растет дальше, то его прежнее умеренное увеличение отражает влияние на показатели гемодинамики почек, а не ухудшение болезни и не должно быть показанием для быстрой отмены лекарства.

Пациент с протеинурией должен адекватно обеспечиваться пищевыми белками (0.8-1.0 г/кг ежедневно) и с высоким количеством углеводов для максимальной утилизации, принятых белков. Когда отмечается очень тяжелая протеинурия, то количество

белка, которое теряется с мочой, следует восполнять диетическим белком из расчета грамм на грамм.

### **Ведение гиперлипидемии**

Лечение гиперлипидемии у больных с болезнями клубочков обычно должно следовать принципам, которые применяются к тем с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Это наиболее уместно среди пациентов, у которых проявления заболевания не может полностью пройти и когда сопутствуют другие риск факторы кардиоваскулярных заболеваний, наиболее часто АГ и протеинурия. Диетические ограничения только жиров и холестерина имеет умеренный эффект на гиперлипидемию при заболеваниях гломерул, особенно при НС. Статины (ингибиторы HMG CoA редуктазы) переносятся хорошо и эффективно корректируют липидный профиль, хотя еще нет доказательств в отношении нефротических сердечно-сосудистых событий. Это также справедливо, что касается использования статинов для предупреждения снижения СКФ. Особый контроль требуется тогда, когда статины применяются в комбинации с другими лекарствами, которые могут увеличить риск миалгии/миозитов, например ингибиторы кальцинейрина.

### **Управление нефротическими отеками**

Основой поддерживающей терапии являются диуретики вместе с умеренным ограничением натрия (до 60-80 ммоль [1.5-2 г] за 24 часа). Нефротические пациенты часто резистентны к диуретикам даже тогда, когда СКФ находится в пределах нормы. В таких случаях предпочтительны оральные петлевые диуретики с одно- или двухкратным назначением, поскольку легко осуществимы и наблюдается больше терапевтического эффекта по сравнению с интравенозным способом. Однако при тяжелом НС, желудочно-кишечная абсорбция мочегонных средств может быть неопределенной из-за отека кишечной стенки и в/в болюсные введения или инфузии, станут необходимыми для повышения эффективности диуреза. Между тем комбинация петлевых диуретиков с тиазидами или с метолазоном нередко полезна даже при оральном приеме, что позволяет преодолевать «диуретическую резистентность». Для лечения резистентных отеков парентеральные инфузии альбумина можно сочетать с диуретиками, но пока нет доказательной базы подобной тактики. Иногда при устойчивых отеках требуется механическая ультрафильтрация.

Значительная гиповолемия редкая клиническая проблема, при условии, что идет контролируемое и постепенное удаление жидкости, но дети и пожилые пациенты предрасположены к данному осложнению. У пожилых людей с наличием сахарного диабета и АГ повышена вероятность гиповолемического шока и острого ишемического почечного повреждения.

### **Менеджмент за предрасположенностью к гиперкоагуляции**

Риск тромботических событий становится более значительным при падении уровня альбумина сыворотки крови ниже 2.5 г/дл (25 г/л). Ограничение движения из-за отеков, ожирение, интеркуррентные заболевания или госпитализации в хирургический госпиталь могут вызвать дальнейшее отягощение риска тромбозов. Профилактическое назначение низкой дозы антикоагулянта

(например, гепарина по 5000 ед подкожно дважды в сутки) является обычной практикой на время высокого риска. В случае документированного артериального, венозного тромбоза или эмболии легкого являются оправданными профилактические полные дозы таких антикоагулянтов, как низкомолекулярный гепарин или варфарин. Такая тактика должна рассматриваться если концентрация сывороточного альбумина опускается ниже 2.0-2.5 г/дл (20-25 г/л) при наличии одного или большего числа следующих факторов: протеинурия >10 г/сут.; индекс массы тела (ИМТ) >35 кг/м<sup>2</sup>; наследственный семейный анамнез по тромбозам с документированной генетической предрасположенностью; III или IV класс застойной сердечной недостаточности по New York Heart Association (NYHA); недавнее абдоминальное или ортопедическое хирургическое вмешательство; или пролонгированная иммобилизация. Противопоказаниями к профилактической антикоагулянтной терапии являются: отказ пациента от сотрудничества; кровотечение; предшествующее желудочно-кишечное кровотечение; изменения со стороны центральной нервной системы с предрасположенностью к гемorragиям (аневризма или опухоль мозга); или генетические аномалии, влияющие на метаболизм и эффективность варфарина.

В период начальной терапии могут потребоваться дозы, заметно превосходящие, чем средние. Это обусловлено тем, что действие гепарина частично зависит от антитромбина III, который у нефротического больного теряется с мочой и его концентрация снижается в плазме крови. Варфарин предпочтителен для долгосрочного лечения. Однако доза препарата должна специально контролироваться, тем более есть вероятность нарушений связывания препарата в условиях флюктуации сывороточных белков у пациента с НС. При этом целевое значение международного нормализованного отношения (МНО) обычно рекомендуется поддерживать в диапазоне 2-3, хотя еще нет специфических доказательств в поддержку данного утверждения.

### **Управление риска инфекции**

Повышенная клиническая настороженность в отношении возникновения инфекции жизненно необходима для нефротических пациентов. Это особенно важно нефротическим детям с асцитом, у которых асцитическую жидкость следует изучить микроскопически и направлять на посев для исключения спонтанного бактериального перитонита. Бактериemia возможна, даже если клинические признаки локализованы в брюшной полости. Показатели СОЭ обычно не помогают, но подъемы концентрации С-реактивного протеина могут быть информативными. Парентерально антибиотики следует начинать после взятия посева на культуру и в схему надо включить бензилпенициллин (для лечения пневмококковой инфекции). При возникновении повторных инфекций, в сыворотке крови следует измерить иммуноглобулины. Поскольку имеются ограниченные доказательства в пользу того, что при значении сывороточного иммуноглобулина G менее чем 600 мг/дл (6 г/л) риск инфекции снижается при назначении ежемесячно интравенозно иммуноглобулина по 10-15 г для поддержания содержания иммуноглобулина G > 600 мг/дл (6 г/л) [17].

Лица с ГН и НС имеют повышенный риск инвазии пневмококковой инфекции и должны подвергаться пневмококковой вакцинации гептавалентной конъюгированной вакциной (7vPCV) и 23-валентной полисахаридной вакциной (23vPCV), а также ежегодно - противогриппозной вакциной. Противоинфекционный ответ, кажется, не нарушается при конкурентной терапии кортикостероидами. Вакцинация живыми вакцинами (кори, эпидемического паротита, краснухи, ветряной оспы, ротавирусной инфекции) противопоказаны до тех пор пока иммуносупрессивные и цитотоксические агенты не будут отменены или доза преднизолона станет < 20 мг/сут. и/или срок воздержания от иммуносупрессивных средств по крайней мере не превысит 1-3 месяцев. Контакты с ветряной оспой потенциально опасны для жизни, особенно у детей. Для лечения необходимо давать иммуноглобулин от опоясывающего лишая в случае контакта и начинать противовирусную терапию ацикловиром или валацикловиром при первых признаках ветряной оспы [18].

### **Применение кортикостероидов и иммуносупрессивной терапии**

Терапевтические решения врача должны постоянно строиться с учетом риска и пользы от лечения. Врач в идеале стремится к режиму лечения, который снижает риск до минимума иммуносупрессивной терапии, минимизирует непосредственную морбидность (например, вызов ремиссии НС) и предотвращает прогрессирование заболевания. В то же время врач также должен понимать, что может потребоваться более пролонгированное иммуносупрессивное лечение из-за известной долгосрочной угрозы, для предупреждения ТПН, сокращающей продолжительность жизни, и которое будет особенно необходимо после трансплантации почки. Фокус при лечении хронических ГН изменяется от лечения к контролю, например, знание краткой и долгосрочной пользы при редукции протеинурии (в дополнение к положительным сдвигам с полной ремиссией). Данная парадигма по возможности распространяется более широко (или повторно) на дополнительные режимы лечения, не исключающие контакта с токсическими агентами.

### **Побочные эффекты**

Потенциальные нежелательные эффекты иммуносупрессивной терапии всегда должны быть обсуждены с пациентом и членами семьи перед началом лечения. Риск лечения многими агентами является существенным и может иметь большой латентный период (например, циклофосфамид). Необходим баланс наносимого удара между потенциальным риском иммуносупрессивного лечения для ГН, и серьезностью состояния пациента. Однако, известно, что продвинутая ХБП – и, особенно, ТПН – сопровождаются со значительным укорочением продолжительности жизни даже на диализе или после трансплантации, баланс риска и пользы со временем должна быть рассмотрена. Однако, учитывая, что далеко зашедшей ХБП — и, в частности, ТПН — ассоциируется со значительным сокращением продолжительности жизни даже на диализе или трансплантации, должны своевременно быть рассмотрены балансы риска и пользы. Врач должен знать данную проблему и доказательства для лечения слабого

(но потенциально изменяющего жизнь) и риски сильного вреда. Их полное раскрытие является оправданным. Индивидуальные восприятия больного, в том числе приемлемость любых неблагоприятных воздействий, могут сильно влиять на решение (например, возможность появления гирсутизма при терапии циклоспоринами является мало приемлемой для молодых женщин, чем старым мужчинам). То, что может рассматриваться как возможный компромисс для врача, не будет устраивать пациента, поскольку ведет к проблеме за соблюдением режима терапии

При более интенсивной иммуно-супрессивной схеме может возникать потребность в профилактике возможных негативных последствий. Типичными примерами являются использования профилактических антибиотиков для сведения к минимуму оппортунистических инфекций и антагонистов  $H_2$ -рецепторов или ингибиторов протонной помпы для предотвращения пептических язв. Два других важных примера касаются использования бисфосфонатов (исключение наличие почечной недостаточности) для сведения к минимуму потерю плотности костной ткани во время длительного лечения кортикостероидами и необходимости предоставления возможности для консервации спермы или яйцеклетки до лечения гонадотоксичными агентами (циклофосфамидом или хлорамбуцилом).

### **Мониторинг лекарств**

К иммуносупрессивным агентам с узким терапевтическим индексом относятся ингибиторы кальцинейрина (циклоспорин и такролимус) [19,20]. Нет РКИ, которые бы сравнивали ответ ГН на достижение различных концентраций данных препаратов. Дозы и целевые уровни основаны на сложившейся практике при трансплантации почки. Основная цель контроля является избегать токсичности из-за высокой концентрации медикаментов при сохранении эффективности. Последнюю можно часто оценить по снижению протеинурии, которое иногда может быть достигнуто при допустимо низком уровне в крови ингибиторов кальцинейрина, что можно рассматривать субтерапевтической дозой для трансплантации солидного органа. Нет никаких доказательств по значениям, полученным при мониторинге уровня микофеноловой кислоты при лечении ГН.

### **Беременность у женщин с гломерулонефритами**

У женщин детородного возраста должны рассматриваться риски беременности. Эти вопросы включают токсичность, особенно в первом триместре, иммуносупрессивных агентов, иАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II, а также опасность для матери и плода, исхода беременности при неконтролируемом протеинурическом состоянии. Существует также риск рецидива волчаночного нефрита, как во время, так и после беременности.

### **Расходы на лечение и связанные с этим вопросы**

Данные принципы ведения ГН, научно обоснованы и могут использоваться врачами разных специальностей. Большинство рекомендованных препаратов доступно по относительно низким ценам. К ним относятся преднизолон, азатиоприн и циклофосфамид в таблетках. Мониторинг

(например, путем регулярных проверок в крови) также является дешевым и должны быть внедрены.

Стоимость некоторых агентов (например, ингибиторов кальцинейрина и микофенолата) остается высокой, но разработка и маркетинг генерических агентов и биосимиляров теперь быстро сокращает затраты. Тем не менее, необходимо позаботиться о том, чтобы обеспечить, что вариации в биодоступности этих менее дорогих универсальных агентов не снижали эффективность или безопасность.

Плазмаферез остается недоступной широкому кругу пациентов, что обусловлено не только высокой стоимостью, но и ограничениями в возможности замены жидкостей (включая человеческий альбумин и свежезамороженную плазму), а также расходами на оборудование и персонал.

Некоторые виды лечения, как потенциальной терапии «спасения» (например, ритуксимаб) остаются слишком дорогими [21], Это является еще одним свидетельством настоящей необходимости исследовательских процессов, которые будут обеспечивать надежными доказательствами их эффективности. Неопределенность относительно значения таких дорогостоящих агентов также будет смягчаться при наличии всеобъемлющих национальных или международных реестров, корректного сбора полноценных данных об использовании подобных агентов, но, к сожалению их пока нет.

## Рецидив гломерулонефритов после трансплантации

Эволюция всех гистологических вариантов ГН (за исключением БМИ) после трансплантации обсуждались периодически различными исследователями. Они не исключали рецидивы в пересаженном органе. ГН являются одним из частых причин пересадки почек. В настоящее время есть не проверенные стратегии для предотвращения повторных ГН среди реципиентов почки. Несмотря на высокий уровень рецидива исходных заболеваний в пересаженной почке долгосрочная выживаемость пациентов остается хорошей. Поэтому трансплантация считается лучшим вариантом лечения у пациентов с ТПН, вызванных ГН.

### Литература

1. Мухин Н.А. Концепция персонифицированной медицины и клиническая нефрология. *Клин Нефрология* 2013; 1: 9-13.
2. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis (GN). *Kidney Int.* 2012; 2 (2): V-274.
3. Corwin H.L., Schwartz M.M., Lewis E.J. The importance of sample size in the interpretation of the renal biopsy. *Am J Nephrol.* 1988; 8 (2): 85-89.
4. Price C.P., Newall R., Boyd J.C. Use of protein:creatinine ratio measurements on random urine samples for prediction of significant proteinuria: a systematic review. *Clin Chem* 2005; 51: 1577-1586.
5. Fine D.M., Ziegenbein M., Petri M. et al. A prospective study of protein excretion using short-interval timed urine collections in patients with lupus nephritis. *Kidney Int.* 2009 Dec; 76 (12): 1284-1288.

6. Branten A.J., Vervoort G., Wetzels J.F. Serum creatinine is a poor marker of GFR in nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20 (4): 707-711.

7. Botev R., Mallié J.P., Couchoud C. et al. Estimating glomerular filtration rate: Cockcroft-Gault and Modification of Diet in Renal Disease formulas compared to renal inulin clearance. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4 (5): 899-906.

8. Rovin B.H., McKinley A.M., Birmingham D.J. Can we personalize treatment for kidney diseases? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4 (10):1670-1676.

9. Ермоленко В.М. Филатова Н.Н. О целевых значениях артериального давления у больных ХБП. *Нефрология и диализ* 2010; 12 (4): 238-241.

10. Haddad N., Brown C., Hebert L.A: Retarding Progression of Kidney Disease. In Johnson R., Fehally J. (Eds). *Comprehensive Clinical Nephrology, 3rd Ed. Philadelphia, Elsevier, 2007, pp 823-830.*

11. Николаев А.Ю., Ермоленко В.М. Место блокаторов РАС в нефропротективной стратегии при хронической болезни почек. *Нефрология и диализ* 2010; 12 (1): 8-12.

12. Agarwal A., Haddad N., Hebert L.A: Progression of kidney disease: diagnosis and management, In: Molony D., Craig J. (Eds) *Evidence-Based Nephrology, Hoboken N.J., John Wiley & Sons, 2008, pp 311-322.*

13. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. *The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics* 2004; 114 (2 Suppl 4th Report): 555-576.

14. ESCAPE Trial Group, Wuhl E., Trivelli A. et al. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *New Engl J of Med* 2009; 361 (17): 1639-1650.

15. KDIGO Clinical Practice Guideline for Management of Blood Pressure in CKD. *Kidney Int.* 2012; 2 (5): 343-414.

16. Мухин Н.А., Фомин В.В. Нефропротективная стратегия // *Нефрология: Учебное пособие для послевузовского образования / Под ред. Е.М. Шилова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. С. 629-644.*

17. Ogi M., Yokoyama H., Tomosui N., et al: Risk factors for infection and immunoglobulin replacement therapy in adult nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 427-436.

18. Furth S.L., Arbus G.S., Hogg R. et al. Varicella vaccination in children with nephrotic syndrome: a report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *J of Pediatrics* 2003; 142 (2): 145-148.

19. Захарова Е.В., Бирюкова Л.С. Роль циклоспорина в лечении идиопатического гломерулонефрита и волчаночного нефрита. *Нефрология и диализ* 2010; 12 (2): 126-141.

20. Горяйнов В.А., Каабак М.М., Бабенко Н.Н. и соавт. Влияние такролимуса на результаты операции пересадки почек от живого родственного донора. *Тер Арх.* 2014; 6: 70-73.

21. Новиков П.И., Кривошеев О.Г., Семенкова Е.Н. Опыт использования моноклональных антител к рецепторам CD20 В-лимфоцитов (ритуксимаба) у больных с поражением почек при гранулематозе Вегенера. *Тер. Арх.* 2011; 12:70-75.