

Оглавление

Авторский коллектив	6
Предисловие	7
Список сокращений и условных обозначений	9
Глава 1 Стареющая почка, или старческая нефропатия	11
Глава 2 Цереброкардиоренальный синдром как эквивалент хронической полиорганной недостаточности в гериатрической практике	25
Глава 3 Острое повреждение почек	31
Глава 4 Хроническая болезнь почек	54
Глава 5 Сложности в оценке скорости клубочковой фильтрации у людей старшего возраста	90
Глава 6 Диагностическая нефробиопсия	106
Глава 7 Иммунные нефропатии. Гломерулонефриты (первичные)	118
Глава 8 Острый гломерулонефрит	123

Глава 9	Быстропрогрессирующий гломерулонефрит	133
Глава 10	Мембранозный гломерулонефрит	144
Глава 11	Фокально-сегментарный гломерулосклероз	159
Глава 12	Иммуноглобулин А-нефропатия	172
Глава 13	Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит	188
Глава 14	Тубулоинтерстициальные поражения почек. Тубулоинтерстициальный нефрит.....	201
Глава 15	Вторичные нефропатии.....	222
Глава 16	Диабетическая нефропатия	223
Глава 17	Гипертензивная (гипертоническая) нефропатия	231
Глава 18	Подагрическая (уратная) нефропатия.....	235
Глава 19	Псориатическая нефропатия	241

Глава 20	Амилоидная нефропатия	248
Глава 21	Лекарственная нефропатия	255
Глава 22	Токсическая нефропатия	266
Глава 23	Паранеопластическая нефропатия	267
Глава 24	Особенности вторичных нефропатий у лиц пожилого и старческого возраста	274
	Список литературы	278
	Электронные ресурсы	281

Глава
9

Быстропрогрессирующий гломерулонефрит

Корреляция между клинически тяжелым заболеванием почек и наличием так называемых эпителиальных полулуний в почечных клубочках была описана Ф. Фольгардом и Т. Фаром в 1914 г. Они назвали данное клиническое проявление «подострым нефритом», а гистологические изменения в почках — «экстракапиллярным нефритом». В 1942 г. А. Эллис отнес эту агрессивную категорию гломерулонефрита к «быстропрогрессирующему нефриту I типа» и сделал микрофотографию клубочка с «образованием эпителиального полулуния», иллюстрирующую соответствующее гистологическое повреждение.

Быстропрогрессирующий гломерулонефрит — группа гломерулярных воспалительных заболеваний почек, которые клинически характеризуются быстрым (в течение нескольких дней, недель или месяцев) развитием и прогрессированием почечной недостаточности, а морфологически — экстракапиллярной пролиферацией париетального эпителия капсулы Шумлянско-Боумена с формированием полулуний.

БПГН — особая клиническая форма гломерулонефрита, для которой характерны своеобразные морфологические изменения в клубочках почек, тяжелые клинические проявления, быстропрогрессирующее течение с ранним формированием и неуклонным нарастанием почечной недостаточности и развитием ее терминальной стадии либо гибели пациентов при отсутствии адекватного лечения в течение нескольких месяцев или даже недель. Это клинический синдром, а не отдельная нозологическая форма гломерулонефрита.

БПГН — гломерулонефрит, характеризуемый быстрым снижением азотовыделительной функции почек (двукратным нарастанием уровня креатинина сыворотки крови за ≤ 3 мес).

Исходя из характера клинического течения и морфологических особенностей заболевания Е.М. Тареев в своей классификации гломерулонефритов (1958, 1972) выделил быстропрогрессирующий (злокачественный) нефрит в особый вариант.

Эпидемиология

Анти-БМК болезнь — одна из наиболее редких форм системных васкулитов, заболеваемость которой в странах Европы по традиционным представлениям не превышает 1–2 случая в год на 1 млн населения. Многоцентровое общепопуляционное исследование, проведенное в Ирландии, показало, что заболеваемость составляет 1,64 случая в год на 1 млн населения. При этом

анти-БМК-гломерулонефрит занимает значимое место в структуре причин БПГН — от 6,6 до 15% всех случаев.

Анти-БМК болезнь характеризуется бимодальным распределением по возрасту.

Первый пик заболеваемости приходится на возраст 20–30 лет, при этом среди заболевших несколько преобладают мужчины, а заболевание характеризуется развитием почечно-легочного синдрома. Второй пик заболеваемости наблюдают в возрасте 60–70 лет, когда среди заболевших несколько преобладают женщины, а в клинической картине преобладает поражение почек.

Код по МКБ-10

- N00.7 Острый нефритический синдром. Диффузный серповидный гломерулонефрит.
- N01.7 Диффузный серповидный гломерулонефрит (экстракапиллярный гломерулонефрит).
- N02.7 Рецидивирующая и устойчивая гематурия. Диффузный серповидный гломерулонефрит.
- N03.7 Хронический нефритический синдром. Диффузный серповидный гломерулонефрит.
- N05.7 Нефритический синдром неуточненный. Диффузный серповидный гломерулонефрит.
- N08.5 Гломерулярные поражения при системных болезнях соединительной ткани.
- M31.0 Гиперчувствительный ангиит (синдром Гудпасчера).

Этиология и патогенез

Этиология анти-БМК болезни неизвестна. По всей видимости, заболевание развивается у лиц с генетической предрасположенностью, так как 80% пациентов являются носителями гаплотипа лейкоцитарных антигенов главного комплекса гистосовместимости человека-DR2 (HLA-DR2).

При этом аллель HLA-DRB1 1501 ассоциирован с повышенным риском развития анти-БМК болезни, в то время как аллель DRB1 01 — протективный. Кроме того, в небольших исследованиях были обнаружены ассоциации между развитием анти-БМК и носительством определенных полиморфизмов генов, кодирующих Fcγ-рецепторы и коллаген IV типа (COL4A3).

Выделяют три основных иммунопатологических варианта этого заболевания:

- полулунный гломерулонефрит, вызванный действием антител к БМК, или анти-БМК БПГН;
- пауцииммунный полулунный БПГН;
- иммунокомплексный полулунный БПГН.

При этом наиболее частый из них — пауцииммунный БПГН, который составляет более половины всех случаев полулунного гломерулонефрита. На

2-м месте стоит иммунокомплексный БПГН, на долю которого приходится от 24 до 44%, и, наконец, наиболее редким иммунопатогенетическим вариантом (около 15% общего числа случаев полулунного гломерулонефрита) считают анти-БМК БПГН, который может протекать как изолированно, так и в рамках легочно-почечного синдрома, именуемого синдромом Гудпасчера.

Пауцииммунный полулунный гломерулонефрит может быть изолированным, и в таких случаях его именуют «идиопатическим БПГН», или «ограниченно-почечным васкулитом». Однако чаще всего развивается в рамках системных васкулитов, поражающих малые сосуды, — микроскопического полиангиита, гранулематоза Вегенера и синдрома Черджа–Стросс. Частота гломерулонефрита при них различается, будучи максимальной при микроскопическом полиангиите (90%) и гранулематозе Вегенера (80%) и минимальной — при синдроме Черджа–Стросс (45%).

С морфологической точки зрения гломерулонефрит пауцииммунный полулунный характеризуется как некротизирующий с экстракапиллярной пролиферацией. Его отличительной особенностью считают отрицательное или весьма слабое иммунофлюоресцентное окрашивание ткани почки на иммуноглобулины, а с патогенетической точки зрения — ключевая роль в его патогенезе отводится формированию АНЦА, среди которых выделяют антитела к миелопероксидазе (перинуклеарные антитела, или пАНЦА) и протеиназе 3 (цитоплазматические антитела, или цАНЦА). Взаимодействие последних и АНЦА-антигена, презентация которого на поверхности нейтрофилов и, в известной степени, моноцитов стимулируется действием цитокинов, приводит к активации этих клеток с высвобождением литических и токсических медиаторов, что и лежит в основе повреждения сосудистой стенки с развитием как васкулита, так и гломерулонефрита.

Вклад факторов внешней среды в развитие БПГН, в частности инфекции, вызванной вирусом гриппа А. Описана ассоциация между курением и развитием альвеолярного кровотечения у пациентов с анти-БМК болезнью. Кроме того, пусковым фактором может служить ингаляция органических растворителей, бензина. По всей видимости, эти факторы приводят к повышению проницаемости капилляров и локальному повреждению базальной мембраны альвеол и, как следствие, обнажению скрытых антигенов, что индуцирует выработку аутоантител. Аналогичную роль в «обнажении» скрытых антигенов БМК могут играть ударно-волновая литотрипсия, а также другие формы гломерулонефрита (АНЦА-ассоциированный, иммуноглобулин А-, мембранозная нефропатия), ассоциация которых с развитием анти-БМК болезни описана в опубликованных данных.

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

Анти-БМК болезнь служит классическим примером аутоиммунного заболевания. Основным антигеном, против которого направлены анти-БМК антитела (преимущественно классов иммуноглобулина G₁ и G₃), служит терминальный фрагмент α₃-цепи молекулы коллагена IV типа [α₃(IV)NC₁]. При этом у части пациентов были обнаружены антитела, аффинные к α₄- и α₅-цепям коллагена IV типа. Связывание антитела с антигеном индуцирует развитие локальной воспалительной реакции, активацию Fc-рецепторов и системы комплемента, что приводит к формированию массивной клеточной пролиферации и повреждению капилляров и окружающих тканей. Однако у части пациентов появление анти-БМК антител может на несколько месяцев опережать дебют заболевания, что свидетельствует о вкладе в патогенез заболевания дополнительных механизмов, одним из которых является активация клеточного иммунитета. CD4-позитивные Т-лимфоциты активно пролиферируют под воздействием анти-БМК антител, а число аутореактивных Т-лимфоцитов в циркуляции коррелирует с активностью болезни. Результаты экспериментов на животных моделях позволяют предположить, что опосредованное Т-лимфоцитами повреждение структур клубочка может способствовать иммунизации против антигенов БМК. Таким образом, патогенез анти-БМК обусловлен дисфункцией механизмов врожденного и адаптивного иммунитета, развивающейся в ответ на пусковые факторы у пациентов с генетической предрасположенностью.

Классификация

Хотя единого механизма развития БПГН не существует, не вызывает сомнения тот факт, что большинство повреждений клубочков опосредовано иммунологически. Именно на основании иммунологических данных разработана современная практическая классификация гломерулонефрита с полуниями.

- Тип I (анти-БМК):
 - ✧ идиопатический;
 - ✧ синдром Гудпасчера.
- Тип II (иммунокомплексный):
 - ✧ идиопатический;
 - ✧ системная красная волчанка;
 - ✧ постинфекционный;
 - ✧ пурпура Шенлейна–Геноха.
- Тип III (малоиммунный, АНЦА-ассоциированный):
 - ✧ идиопатический;
 - ✧ гранулематоз Вегенера;
 - ✧ микроскопический полиангиит.

Другая иммунопатологическая классификация БПГН представлена в табл. 9.1.

Таблица 9.1. Иммунопатологическая классификация быстро прогрессирующего гломерулонефрита (модифицированная по Szczepiorkowski et al., 2010)

Тип	Частота, %
Быстро прогрессирующий гломерулонефрит с линейным отложением иммуноглобулина G, обусловленным аутоантителами к коллагену IV типа, представляющий собой антигломерулярный базальный гломерулонефрит (анти-ГБМ)	15
Синдром Гудпасчера	–
Идиопатический анти-ГБМ нефрит	–
Мембранозная нефропатия, в основном связанная с антителами к рецептору фосфолипазы A2 M-типа (PLA2R)	–
Быстро прогрессирующий гломерулонефрит с гранулярными отложениями иммунных комплексов	24
Постинфекционный: <ul style="list-style-type: none"> • постстрептококковый гломерулонефрит; • абсцессы; • бактериальный эндокардит 	–
Неинфекционные: <ul style="list-style-type: none"> • системная красная волчанка; • пурпура Шенлейна-Геноха; • криоглобулинемия; • гранулематоз Вегенера; • полиартериит, другие формы васкулита; • солидные опухоли 	–
Первичные заболевания почек: <ul style="list-style-type: none"> • иммуноглобулин G-A-нефрит; • мембранопротролиферативный гломерулонефрит; • идиопатический иммунный нефрит 	–
БПГН с минимальными гломерулярными отложениями или без них (ANCA): Рауси-иммунный гломерулонефрит	60
Микроскопический васкулит	–
Гранулематоз Вегенера	–
Узелковый полиартериит	–

Примечание: БПГН — быстро прогрессирующий гломерулонефрит; ГБМ — гломерулярная базальная мембрана.

Клиническая картина

В дебюте заболевание напоминает острый гломерулонефрит и проявляется остроснефритическим синдромом: эритроцитурией, протеинурией обычно менее 3,5 г/сут (ниже нефротического порога) и АГ. В части случаев формируется НС, также соч етающийся с АГ. В анамнезе могут быть указания на острое гриппоподобное заболевание за несколько недель до развития симптомов почечной недостаточности.

На начальных стадиях заболевания жалобы больных напоминают таковые при остром гломерулонефрите. Через несколько недель или месяцев отмечаются признаки почечной недостаточности: слабость, утомляемость, тошнота, рвота, анорексия.

При **объективном обследовании** обнаруживают отеки (при НС вплоть до анасарки) и повышение АД. АГ обычно имеет злокачественный характер — регистрируют подъем АД более 200/110 мм рт.ст., изменения глазного дна в виде ретинопатии с отеком сетчатки (в том числе в области соска зрительного нерва). Гломерулонефрит при микроскопическом полиангиите (в отличие от других типов БПГН) не обязательно сопровождается высокой АГ, возможно легочное кровотечение без признаков распада легочной ткани.

Диагностика

- Лабораторная диагностика БПГН:
 - ✧ общий анализ крови — нормохромная анемия, возможны нейтрофильный лейкоцитоз или лейкопения, тромбоцитоз или тромбоцитопения, повышение СОЭ;
 - ✧ общий анализ мочи — протеинурия (от минимальной до массивной), эритроцитурия, как правило, выраженная, наличие эритроцитарных цилиндров, лейкоцитурия;
 - ✧ биохимический анализ крови — повышение концентрации креатинина, МК, калия, гипопроtein- и гипоальбуминемия, дислипидемия в случаях НС;
 - ✧ снижение СКФ (определенное по клиренсу креатинина — проба Реберга и/или расчетными методами СКD-EPI, MDRD), использование формулы Кокрофта–Голта не желательно в связи с «завышением» СКФ на 20–30 мл.
- Иммунологические исследования — определение:
 - ✧ иммуноглобулинов А, М и G;
 - ✧ комплемента;
 - ✧ АНЦА в сыворотке крови методом непрямой иммунофлюоресценции или с помощью иммуноферментного анализа с определением специфичности к протеиназе-3 и миелопероксидазе;
 - ✧ анти-БМК антител.

Основа диагноза — диагностическая нефробиопсия.

«Золотым стандартом» в диагностике БПГН наряду с данными клинического и лабораторного обследования больного служит морфологическое исследование почечного биоптата с обнаружением характерной картины гломерулонефрита с наличием полулуний более чем в 50% почечных клубочков. Именно поэтому при подозрении на наличие у пациента БПГН необходимо (при отсутствии противопоказаний) в максимально ранние сроки выполнить тонкоигольную чрескожную биопсию почек.

Морфология

Клубочковые полулуния — отличительный патологический признак различных заболеваний, которые представлены БПГН. Клубочек сам по себе может быть местом диффузного или очагового пролиферативного и некротизирующего гломерулонефрита. Сначала полулуния состоят из макрофагов

и пролиферирующих клубочковых эпителиальных клеток, окруженных матриксом из фибриногена, фибронектина и других белков плазменного происхождения. Позже происходит инфильтрация фибробластами, и полулуния становятся фиброзными. С образованием по периферии клубочка полулуния, занимающего большую его часть, происходит сдавление сосудистого пучка и нарушение клубочковой фильтрации. Этому часто сопутствует перигломерулярная и интерстициальная воспалительная инфильтрация, которая в последующем приводит к интерстициальному фиброзу и канальцевой атрофии — предвестникам ХПН.

Иммунофлюоресцентное исследование почечных биоптатов выявляет линейное окрашивание БМК, гранулярные иммунные депозиты или их отсутствие. Гранулярные депозиты в группе иммунокомплексного гломерулонефрита характерны для своих специфических заболеваний: например, мезангиальный иммуноглобулин А — для иммуноглобулин А-нефропатии и пурпуры Шенлейна–Геноха, диффузные отложения иммуноглобулина G и C3 — для люпус-нефрита. Электронная микроскопия не выявляет иммунные депозиты при анти-БМК и малоиммунном нефрите, в то время как иммунные депозиты наблюдают в местах, характерных для различных иммунокомплексных заболеваний. Во всех группах могут иметь место разрывы БМК.

Наиболее частым диагнозом у больных с БПГН служит АНЦА-ассоциированный малоиммунный гломерулонефрит с полулуниями. Однако это утверждение не относится к детям, у которых чаще встречаются иммунокомплексный гломерулонефрит с полулуниями (гломерулонефрит острый постстрептококковый, при пурпуре Шенлейна–Геноха, мембрано-пролиферативный, иммуноглобулин А-нефропатия, люпус-нефрит и др.). АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит — намного более частая причина БПГН у взрослых, **особенно у пожилых людей. В 80% случаев гломерулонефрит с полулуниями у больных старше 60 лет — малоиммунное заболевание, которое почти на 80% связано с АНЦА.** Заболевание, вызванное антителами к БМК, встречается редко в любом возрасте. Вместе с тем анти-БМК гломерулонефрит — наиболее агрессивная форма БПГН, которая манифестирует на момент установления диагноза почечной недостаточностью и образованием полулуний.

Иммунологическое исследование крови

Помимо рутинных исследований (иммуноглобулины, комплемент и его фракции) необходимо проведение теста на выявление антител к БМК, которые представляют собой антитела к IV типу коллагена БМК и служат диагностическим критерием идиопатического анти-БМК гломерулонефрита и/или синдрома Гудпасчера.

Определение АНЦА (к протеиназе-3 или миелопероксидазе) в крови больного с БПГН с большой долей вероятности свидетельствует о наличии у него системного васкулита (гранулематоза Вегенера или микроскопического полиартериита, реже синдрома Черджа–Стросс). В настоящее время считают, что эти антитела служат маркерами заболевания, а их титр отражает

степень его активности. Другие иммунологические показатели (антитела к дезоксирибонуклеиновой кислоте, LE-клетки, антистрептолизин-О и др.) свидетельствуют об иммунокомплексном гломерулонефрите (люпус-нефрит, постстрептококковый, пурпура Шенлейна–Геноха, криоглобулинемия и др.) и позволяют уточнить его нозологическую форму.

Дифференциальная диагностика быстро прогрессирующего гломерулонефрита

Дифференциальная диагностика БПГН представлена в табл. 9.2.

Таблица 9.2. Дифференциальная диагностика быстро прогрессирующего гломерулонефрита

Состояния, воспроизводящие прогрессирующий гломерулонефрит	Отличительные особенности
Антифосфолипидный синдром (АФС-нефропатия)	Наличие сывороточных антител к кардиолипину класса иммуноглобулинов М и G и/или антител к β_2 -гликопротеиду1, волчаночного антикоагулянта. Повышение плазменной концентрации D-димера, продуктов деградации фибрина. Отсутствие или незначительные изменения анализа мочи (обычно «следовая» протеинурия, скудный мочевого осадок) при выраженном снижении СКФ. Клинические проявления сосудов артериальных (острый коронарный синдром/острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения) и венозных (тромбоз глубоких вен голеней и почечных вен, тромбоэмболия легочных артерий), сетчатое ливедо
Гемолитико-уремический синдром	Связь с инфекционной диареей (при типичном гемолитико-уремическом синдроме). Выявление триггеров активации комплемента (вирусные и бактериальные инфекции, травма, беременность, лекарственные средства). Тяжелая анемия с признаками микроангиопатического гемолиза (повышение уровня лактатдегидрогеназы, снижение гаптоглобина, шизоцитоз), тромбоцитопения
Склеродермическая нефропатия	Кожные и органые признаки системной склеродермии. Выраженный и некупируемый подъем АД. Отсутствие изменений в анализах мочи
Острый канальцевый некроз	Связь с приемом лекарственного препарата (особенно НПВП, наркотического анальгетика, антибиотика). Макрогематурия (возможно отхождение сгустков крови). Быстрое развитие олигурии
Острый ТИН	Как правило, четкая причина (прием лекарственного препарата, саркоидоз). Снижение относительной плотности мочи при отсутствии выраженной протеинурии
Холестериновая эмболия внутрипочечных артерий и артериол*	Связь с эндоваскулярной процедурой, тромболизисом, тупой травмой живота. Выраженный подъем АД. Признаки острофазового ответа (лихорадка, потеря аппетита и массы тела, артралгии, увеличение СОЭ, сывороточной концентрации С-реактивного белка). Гиперэозинофилия, эозинофиурия. Сетчатое ливедо с трофическими язвами (чаще на коже нижних конечностей). Системные признаки холестериновой эмболии (внезапная односторонняя слепота, острый панкреатит, гангрена кишки)

* В редких случаях приводит к развитию БПГН, в том числе АНЦА-ассоциированного.

Примечание: АД — артериальное давление; АФС — антифосфолипидный синдром; НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; ТИН — тубулоинтерстициальный нефрит.

Лечение

Сразу после верификации диагноза БПГН к глюкокортикоидам следует добавить алкилирующие препараты (циклофосфамид в сверхвысоких дозах), особенно у больных с васкулитом (локально-почечным или системным), циркулирующими АНЦА и волчаночным нефритом. Интенсивный плазмаферез целесообразно сочетать с иммуносупрессантами в случаях:

- анти-БМК нефрита при условии начала лечения до появления потребности в гемодиализе;
- у больных с не анти-БМК экстракапиллярным гломерулонефритом, имеющих признаки почечной недостаточности, которая требует лечения гемодиализом в момент постановки диагноза (СКр >500 мкмоль/л) в отсутствие признаков необратимого повреждения почек по данным нефробиопсии (>50% клеточных или фиброзно-клеточных полулуний).

Инициальная терапия БПГН зависит от его иммунопатогенетического типа и потребности в диализе с момента постановки диагноза (табл. 9.3).

В качестве инициальной терапии АНЦА-гломерулонефрита необходимо назначение циклофосфамида внутрь (по 2 мг/кг в сутки) или внутривенно (по 15 мг/кг, но не >1 г, с интервалом 2 нед первые 3 инфузии, а затем каждые 3 нед) в сочетании с глюкокортикоидами в высоких дозах (по 0,5–1 мг/кг внутрь ± пульс терапия в дозе до 1000 мг в течение 1–3 дней (1А).

Таблица 9.3. Начальная терапия быстро прогрессирующего гломерулонефрита в зависимости от патогенетического типа

Тип	Серология	Терапия/потребность в гемодиализе	
		нет	есть
I	Анти-БМК-болезнь (анти-БМК «+», АНЦА «—»)	Глюкокортикоиды (по 0,5–1 мг/кг внутрь ± пульс-терапия в дозе до 1000 мг в течение 1–3 дней) плазмаферез (интенсивный)	Консервативное ведение
II	Иммунокомплексная-болезнь (анти-БМК «—», АНЦА «—»)	Глюкокортикоиды (внутри или «пульсы») ± цитостатики (циклофосфамид) — внутри (по 2 мг/кг в сутки) или внутривенно (по 15 мг/кг, но не >1 г)	
III	«Малоиммунный» (анти-БМК «—», АНЦА «+»)	Глюкокортикоиды (внутри или «пульсы»). Циклофосфамид	Глюкокортикоиды (внутри или «пульсы»). Циклофосфамид. Интенсивный плазмообмен — ежедневно в течение 14 дней с объемом замещения 50 мл/кг в сутки
IV	Комбинированный (анти-БМК «+») (АНЦА «+»)	Как при I типе	Как при I типе
V	«Идиопатический» (анти-БМК «—», АНЦА «—»)	Как при III типе	Как при III типе

Примечание: АНЦА — антинейтрофильные цитоплазматические антитела; БМК — базальная мембрана клубочков.

NB!

- Несвоевременное назначение циклофосфамида способствует более тяжелому течению с высокой клинической активностью, последующему рецидиву заболевания.
- У пациентов в возрасте старше 60 лет, а также с нарушением функции почек дозу циклофосфамида следует снизить на 25%.

Лечение циклофосфамидом продолжают в течение 3–12 мес.

У пациентов с менее тяжелыми формами заболевания или имеющих противопоказания к циклофосфамиду следует назначать ритуксимаб и глюкокортикоиды в качестве альтернативного режима инициальной терапии.

Лечение ритуксимабом при АНЦА-гломерулонефрите сопоставимо по эффективности с циклофосфамидом и не различается по частоте побочных эффектов. Поскольку сравнительные исследования различных режимов дозирования ритуксимаба не проводили, могут быть использованы оба режима:

- внутривенно по 375 мг/м² 1 раз/нед в течение 4 нед или
- внутривенно по 1000 мг дважды с интервалом 2 нед.

Для снижения риска инфузионных реакций введение ритуксимаба следует проводить на фоне премедикации метилпреднизолоном внутривенно по 250–500 мг и антигистаминными препаратами [хлоропирамин (Супрастин[▲]) внутримышечно по 20 мг].

В табл. 9.4 приведены режимы лечения, рекомендуемые для АНЦА-васкулитов с гломерулонефритом.

Прогноз

При определении прогноза необходимо принимать во внимание клинические, лабораторные и морфологические факторы.

Без лечения развитие ТПН при БПГН в течение 1-го года достигает 100%.

В результате активной иммуносупрессивной терапии ремиссии достигают у 80% пациентов.

При системных заболеваниях прогноз может определяться также поражением других органов (сердечно-сосудистая система, легкие).

Прогноз больных БПГН в первую очередь определяется тяжестью (распространенностью) поражения — количеством клубочков, имеющих полулуния.

- При обширном поражении (полулуния в 50% клубочков и более) БПГН редко подвергается спонтанной ремиссии, и при отсутствии специальной терапии почечная выживаемость не превышает 6–12 мес.
- При небольшой степени поражения (30% клубочков и менее), особенно если полулуния наслаиваются на ранее существовавший гломерулонефрит (например, иммуноглобулин А-нефрит, постстрептококковый), нарушенная функция почек может спонтанно восстанавливаться, иногда даже до исходного уровня.

Таблица 9.4. Режимы лечения, рекомендуемые для васкулитов, ассоциированных с антителами к цитоплазме нейтрофилов, с гломерулонефритом

Препарат	Способ введения	Начальная доза
Циклофосфамид	Внутривенно*	По 0,75 мг/м ² каждые 3–4 нед. Снизить начальную дозу до 0,5 мг/м ² , если возраст >60 лет или СКФ <20 мл/мин/1,73 м ² . Корректировать последующие дозы так, чтобы количество лейкоцитов через 2 нед после введения не было <3000/мм ³
	Внутрь**	По 1–2 мг/кг в сутки, снижать дозу, если возраст >60 лет или СКФ <20 мл/мин/1,73 м ² . Корректировать дозу, чтобы поддерживать количество лейкоцитов >3000/мм ³
Глюкокортикоиды	Внутривенно	Пульсы метилпреднизолона по 500 мг ежедневно в течение 3 сут
	Внутрь	Преднизон по 1 мг/кг в сутки в течение 4 нед, не превышать дозу 60 мг/сут, постепенно снижать дозу в течение 3–4 мес
Ритуксимаб***	Внутривенно	По 375 мг/м ² еженедельно, 4 введения
Плазмаферез****	–	Объем замещения 60 мл/кг. Васкулит: 7 процедур в течение 14 дней, при диффузном легочном кровотечении — ежедневно до прекращения кровотечения, затем через день, всего 7–10 процедур. Васкулит в сочетании с анти-ГБМ*-антителами: ежедневно в течение 14 дней, или до тех пор, пока анти-тела не исчезнут из крови

* Назначают совместно с глюкокортикоидами в виде пульсов и внутрь, альтернативный режим введения — по 15 мг/кг каждые 2 нед трижды, затем по 15 мг/кг каждые 3 нед в течение 3 мес, уменьшение дозы в зависимости от возраста и расчетной СКФ.

** Назначают совместно с глюкокортикоидами в виде «пульсов» и внутрь.

*** Назначают совместно с глюкокортикоидами в виде «пульсов» и внутрь.

**** Не назначают совместно с пульсами метилпреднизолона, замещение 5% раствором альбумина, добавлять по 150–300 мл свежзамороженной плазмы в конце каждой процедуры при легочных кровотечениях, или если проводили хирургическое вмешательство, в том числе биопсию почки.

Примечание: ГБМ — гломерулярная базальная мембрана; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

- При умеренном поражении (30–50% клубочков) потеря почечной функции происходит медленнее, но без лечения все равно развивается ТПН. Именно поэтому иммуносупрессивная терапия показана всем больным БПГН, если только клинические и морфологические прогностические факторы не свидетельствуют о необратимости процесса даже при «агрессивном» лечении и если она не сопряжена с высоким риском осложнений.

Выживаемость почечного трансплантата у больных БПГН в течение 1 года достигает 90%.