**Мембранозная нефропатия 22.04.20**

**Мембранозная нефропатия (МН)** (синоним мембранозный гломерулонефрит) - вариант иммуноопосредованной гломерулопатии, характеризующийся диффузным утолщением и изменением структуры гломерулярной базальной мембраны вследствие субэпителиальной и интрамембранозной депозиции иммунных комплексов и отложения матриксного материала, продуцируемого пораженными подоцитами. Клеточная пролиферация при МН не выявляется.

**Эпидемиология:**

• МН составляет 12-23% всех морфологических вариантов первичного гломерулонефрита (ГН) у взрослых и 1-5% у детей.

 • Первичная МН развивается чаще у взрослых (особенно в возрасте 30-50 лет), среди заболевших преобладают мужчины (2,2м:1ж). У мужчин МН протекает тяжелее, чем у женщин.

 • У взрослых МН – самая частая причина нефротического синдрома (НС) - 20-40% случаев, у детей она выявляется менее чем у 2 % больных с НС.

 • Вторичная МН чаще развивается у детей (75%), чем у взрослых (25%).

 • МН рецидивирует в трансплантате у 10% больных, может развиться в трансплантате de novo.

**Классификация:**

• Первичная (идиопатическая) МН Основой формирования иммунных комплексов является образование аутоантител к внутренним антигенам клубочка. У 70-80% пациентов выявляются антитела к подоцитарному трансмембранному рецептору фосфолипазы А2 М-типа (PLA2R-AТ) (преимущественно IgG4 класса). У 20-30 % пациентов с первичной МН внутренние антигены клубочков и аутоантитела к ним не идентифицированы.

• Вторичная МН Является результатом специфического поражения клубочков иммунными комплексами, в которые включены экзогенные (вирусные, опухолевые и др.) антигены. Развивается на фоне аутоиммунных заболеваний, опухолей, инфекций, лекарственных воздействий.

• Аллоиммунная МН Связывают с фетоматеринской иммунизацией женщин антителами к нейтральной эндопептидазе (NEP) (мембраноассоциированному антигенному белку подоцитов) и развитием типичной МН у плода. Аллоиммунный механизм развития наблюдается в случае de novo развившейся посттрансплантационной МН у NEP дефицитных реципиентов.

**Клиника:**

Клиническая картина мембранозной нефропатии соответствует проявлениям нефротического синдрома (протеинурия >3,5г/1,73м2/сут, гипоальбуминемия, гиперлипидемия и отеки), также у 20-50% больных развивается артериальная гипертензия. У больных МН с НС чаще, чем при других морфологических вариантах ГН, развиваются тромботические осложнения, в том числе тромбоз почечных вен (29%), тромбозы глубоких вен конечностей (17 %), легочные тромбоэмболии (17%).

**Диагностика:**

Первоочередная задача обследования больного с впервые выявленной МН - исключить вторичные причины заболевания. Необходим тщательный сбор анамнеза, комплексная оценка клинико-лабораторных данных.

Причины вторичной МН:

* аутоиммунные заболевания (СКВ, РА, б-нь Шегрена, б-нь Крона, аутоиммунный тиреоидит т.п.)
* инфекции (гепатиты, ВИЧ, малярия, сифилис и т.п.)
* ЗНО (карциномы различных внутренних органов, лимфомы, бластомы)
* лекарства/токсины (золото, пеницилламины, буцилламин, препараты ртути, каптоприл, пробенецид, триметадион, нестероидные противовоспалительные средства)
* редкие заболевания (саркоидоз, серповидно-клеточная анемия, поликистоз, дефицит α1-антитрипсина, болезнь Вебера-Кристиана, первичный биллиарный цирроз, системный мастоцитоз, синдром Гийена-Баре)

Больным МН, относящимся к старшей возрастной группе (особенно старше 65 лет), должен быть проведен онкопоиск с целью исключения паранеопластического характера нефропатии.

Морфологические критерии МН:

*Общие признаки:* На светооптическом уровне - изменение капиллярной стенки за счет утолщения гломерулярной базальной мембраны, отсутствие клеточной пролиферации, при иммуногистохимическом исследовании - фиксация разных классов IgG и компонентов комплемента (С3,С5в-9), при электронной микроскопии – субэпителиальные депозиты.

*Cтадии МН*

 *-* На первой стадии светооптически базальная мембрана не изменена, а при электронной микроскопии на ее эпителиальной стороне выявляют гранулы электронно-плотного материала (иммуногистохимически ему соответствуют отложения иммуноглобулинов и комплемента). Изменения очаговые, сегментарные.

- На второй стадии светооптически находят утолщение стенок капилляров, при серебрении тонких срезов – «пунктирность», «шипики» на эпителиальной стороне мембраны. Электронно-микроскопически выявляют диффузно распределенные по базальной мембране всех капилляров субэпителиальные гранулы электронно- плотного материала.

- Третья стадия МН светооптически характеризуется выраженным диффузным утолщением и неравномерным окрашиванием стенок капилляров клубочка. При электронной микроскопии выявляют замурованные веществом базальной мембраны отложения, имеющие зернистую структуру и меньшую электронную плотность, чем в первых двух стадиях.

- В четвертой стадии базальная мембрана неравномерной толщины, просветы капилляров сужены. При электронной микроскопии в резко утолщенной базальной мембране обнаруживают полости с остатками бывших там ранее отложений электронно-плотного материала. Иммунофлюоресценция в этой стадии, как правило, дает отрицательные результаты.

**Лечение**

Примерно у 20 % пациентов с идиопатической МН развиваются полныеспонтанные ремиссии НС (протеинурия <0,3г в сутки, подтвержденная дважды с интервалом исследования в 1 неделю, при нормальном уровне альбуминасыворотки крови), у 15-20% - частичные спонтанные ремиссии НС (ПУ <3,5г всутки или снижение ПУ ≥50% от исходно высокого уровня, подтвержденныедважды с интервалом исследования в 1 неделю, сопровождающиесяулучшением или нормализацией показателя альбумина сыворотки крови).Около 15-30% больных имеют один или более рецидивов НС, у 50% больныхнаблюдается персистирующий НС. Спонтанные ремиссии могут продолжаться 18-24 месяца, но в большинстве случаев они крайне нестабильны.

Лечение больных без НС

Больным МН без НС с нормальной функцией почек не целесообразно проведение иммуносупрессивной терапии, так как риск развития ПН у них минимален и они не подвержены опасным проявлениям НС. Пациенты должны находиться под регулярным наблюдением нефролога для своевременного выявления артериальной гипертензии, роста ПУ, креатинина. При ПУ > 0,5 г в сутки назначаются ингибиторы АПФ (и-АПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) как с антипротеинурической целью, так и для замедления развития фиброза в почках.

У пациентов с МН и дислипидемией проводится коррекция нарушений липидного обмена согласно соответствующим рекомендациям для больных ХБП.

Пациентам с артериальной гипертонией показано своевременное лечение антигипертензивными препаратами, с позиций нефро- и кардиопротекции предпочтительны и-АПФ или БРА.

В связи с возможностью развития при идиопатической МН спонтанных ремиссий (30-35% случаев), у пациентов с НС, у которых не наблюдаются быстрое ухудшение функции почек и осложнения НС, оправдана попытка отсрочить начало иммуносупрессивной терапии как минимум на 6 месяцев с назначением препаратов, блокирующих РААС (и-АПФ, БРА). Нефропротективная терапия без назначения иммуносупрессантов при идиопатической МН с НС может быть более 6 месяцев при четкой тенденции к снижению ПУ, стабильной функции почек, отсутствии осложнений НС.

Инициальную иммуносупрессивную терапию рекомендуют только больным МН с НС при наличии как минимум одного из следующих условий:

а. экскреция белка превышает 4 г в сутки у взрослых (более 2,5 г/л в сутки у детей), сохраняется на уровне >50% от исходного и не имеет тенденции к снижению на фоне антигипертензивной и антипротеинурической терапии в течение периода наблюдения как минимум 6 месяцев.

в. имеются тяжелые, инвалидизирующие и жизнеугрожающие симптомы, связанные с НС (1С) 7.4.2.с. креатинин сыворотки повышается на 30% или более в течение 6-12 месяцев от момента постановки диагноза (но рСКФ не < 25-30 мл/мин/1,73 м 2 ), и эти изменения не могут быть объяснены другими осложнениями.

Позднее начало иммуносупрессивной терапии, когда развилась ПН, и имеются выраженные тубулоинтерстициальные изменения в ткани почки, малоэффективно. Кроме того, у больных с ПН выше риск осложнений иммуносупрессивной терапии.

Иммуносупрессивная терапия не применяется у больных МН: со стабильным креатинином > 3,5 мг/дл (> 320 мкмоль/л) (или рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м 2 ) и уменьшением размеров почек по данным УЗИ (длина почки < 8 см) или у пациентов с тяжелыми или потенциально жизнеугрожающими инфекциями.

**Иммуносупрессивная терапия больных МН с НС**

Инициальная иммуносупрессивная терапия

Для инциальной терапии МН рекомендуется 6-месячный курс с чередованием циклов кортикостероидов внутрь и в/в и алкилирующих препаратов (циклофосфамид (ЦФА) или хлорамбуцил).

Так как ЦФА эквивалентен по эффективности хлорамбуцилу, но имеет меньше побочных реакций, то для инициальной терапии предпочтительнее ЦФА.

Дозу ЦФА и хлорамбуцила модифицируют в соответствии с возрастом больного и рСКФ.

Схема Понтичелли:

Месяц 1: в/в метил-преднизолон (МП) (1 г) ежедневно трижды затем внутрь МП (0,5мг/кг/сут) в течение 27 дней

Месяц 2: ЦФА внутрь (2,0 мг/кг/cут) или хлорамбуцил внутрь (0,15-0,2 мг/кг/cут) 30дней \*

Месяц 3: Повторить месяц 1

Месяц 4: Повторить месяц 2

Месяц 5: Повторить месяц 1

Месяц 6: Повторить месяц 2

Безуспешность лечения констатируют только при отсутствии достижения ремиссии минимум после 6 месяцев указанной терапии, если не пришлось его прекратить по причине резкого снижения функции почек или развития жизнеугрожающих осложнений НС.

При быстром снижении функции почек (удвоение креатинина сыворотки в течение 1-2 месяцев наблюдения) при отсутствии массивной ПУ (>15 г/сут) показана повторная биопсия почки для уточнения причины нарастания

Альтернативой преднизолону и алкилирующим агентам для инициальной терапии МН являются ингибиторы кальцинейрина (циклоспорин, такролимус). Циклоспорин (Цс), помимо иммуносупрессорного действия на уровне T- и Bклеток, оказывает непосредственное воздействие на подоциты. Он блокирует кальцинейрин-опосредованное дефосфориллирование синаптоподина (защищает его от протеолиза), стабилизируя таким образом актиновый цитоскелет подоцита

Циклоспорин или такролимус рекомендуется использовать для инициальной терапии МН минимум 6 месяцев у больных с НС, отвечающим критериям проведения инициальной терапии (см. выше), которые имеют противопоказания к применению преднизолона/алкилирующих препаратов (тяжелый диабет, психические расстройства, остеопороз, нарушение репродуктивной функции) или отказываются от их циклического приема.

Циклоспорин: 3,5-5,0 мг/кг/сут внутрь в два приема в равных дозах с интервалом в 12 часов, в комбинации с преднизолоном 0,15 мг/кг/сут в течение 6 месяцев.

Такролимус: 0,05-0,075 мг/кг/сут в два приема в равных дозах с интервалом в 12 часов без преднизолона в течение 6 -12 месяцев.

Терапию данными препаратами начинать с наименьшей рекомендованной дозы и повышать ее постепенно во избежание острой нефротоксичности. Необходимо регулярно мониторировать концентрацию препаратов в крови в период инициальной терапии, а также при выявлении необъяснимого повышения креатинина крови (>20%) в любом периоде лечения.

У пациентов, которые не достигли полной или частичной ремиссии в течение 6 месяцев, предлагается отменять ингибиторы кальцинейрин.

Предлагается снижать дозу ингибиторов кальцинейрина с интервалами 4-8 недель до 50% от начальной дозы, если ремиссия сохраняется и нет признаков токсичности, и продолжать такое лечение как минимум 12 месяцев.

Для инициальной терапии при идиопатической МН не рекомендуется монотерапия кортикостероидами

Для инициальной терапии МН предлагается не применять: препараты микофеноловой кислоты, ритуксимаб

Терапия резистентных форм

Для лечения идиопатической МН, резистентной к терапии преднизолоном и алкилирующими препаратами, предлагается применять ингибиторы кальцинейрина

Лечение пациентов с МН, резистентной к ингибиторам кальцинейрина, предлагается проводить с использованием преднизолона/ алкилирующих препаратов

Для лечения МН, резистентной к терапии преднизолоном и алкилирующими препаратами, а также к ингибиторам кальцинейрина, возможно применение ритуксимаба, однако доказательная база нуждается в усилении.

Терапия рецидивов НС

Лечение рецидивов НС у больных с МН предлагается проводить повторными курсами тех же препаратов, которые ранее вызывали ремиссию

В тех случаях, когда в качестве инициальной терапии использовались циклические 6-месячные курсы кортикостероидов/алкилирующих препаратов, предлагается повторять эту схему для лечения рецидивов не более одного раза

При противопоказаниях к активной иммуносупрессивной терапии или при ее неэффективности целесообразно проводить лечение и-АПФ или БРА, гиполипидемическими препаратами

Больным МН с НС при снижении сывороточного альбумина < 2,5 г/дл и при наличии дополнительных факторов риска тромбозов (иммобилизация, обезвоживание, интеркуррентные инфекции, хирургические вмешательства и др.) предлагается профилактическая антикоагулянтная терапия с использованием варфарина.