

Разработчик:
Научное общество нефрологов России,
Ассоциация нефрологов России

**Национальные рекомендации
«Диагностика и лечение нефрита
при HBV и HCV инфекции,
включая нефрит при
криоглобулинемическом васкулите».**

«Утверждено»
18 декабря 2014 г.

2014 г. Москва

Рабочая группа:

Лысенко Л.В.- профессор кафедры внутренних, профессиональных заболеваний и пульмонологии МПФ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, д.м.н., профессор

Гордовская Н.Б. – доцент кафедры нефрологии и гемодиализа ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М., к.м.н.

Коротчаева Ю.В. – с.н.с. отдела нефрологии НИЦ, доцент кафедры нефрологии и гемодиализа ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М., к.м.н.

Сокращения:

БРА - блокаторы рецепторов ангиотензина

ГН- гломерулонефрит

и-АПФ - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

МКГН –мезангиокапиллярный гломерулонефрит

МПГН мембранокапиллярный гломерулонефрит

МН - мембранозная нефропатия

МП - метилпреднизолон

НС - нефротический синдром

ПН - почечная недостаточность

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

рСКФ - расчетная скорость клубочковой фильтрации

СКГ – смешанная криоглобулинемия

ХБП - хроническая болезнь почек

ЦФА- циклофосфамид

Оглавление:

1) Методика оценки рекомендаций.....	стр.5
2) Определение, эпидемиология, этиология	стр.7
3) Патогенез	стр.9
4) Морфологические варианты поражения почек при HCV и HBV-инфекции.....	стр.11
5) Клинические проявления поражения почек -	стр.12
6) Принципы диагностики.....	стр.15
7) Лечение	стр.17
8) Прогноз.....	стр.22
9) Скрининг.....	стр.24
10) Литература.....	стр.24

1. Методика оценки силы рекомендаций и уровня их предсказательности, использованная при составлении данных клинических рекомендаций

- Для рекомендаций сила указана как уровень 1, 2 или «нет степени» (табл.1), качество доказательной базы обозначено как А, В, С (табл.2).

Таблица1. Оценка силы рекомендаций
(составлена в соответствии с клиническими рекомендациями KDIGO)

Уровень	Оценка рекомендаций		
	Со стороны пациентов	Со стороны врача	Дальнейшее направление использования
Уровень 1 «Эксперты рекомендуют»	Подавляющее большинство пациентов, оказавшихся в подобной ситуации, предпочли бы следовать рекомендуемым путем и лишь небольшая часть из них отвергли бы этот путь	Подавляющему большинству своих пациентов врач будет рекомендовать следовать именно этим путем	Рекомендация может быть принята в качестве стандарта действия медицинского персонала в большинстве клинических ситуаций
Уровень 2 «Эксперты полагают»	Большая часть пациентов, оказавшихся в подобной ситуации, высказались бы за то, чтобы следовать рекомендуемым путем, однако значительная часть отвергла бы этот путь	Для разных пациентов следует подбирать различные варианты рекомендаций, подходящие именно им. Каждому пациенту необходима помощь в выборе и принятии решения, которое будет соответствовать	Рекомендации, вероятно, потребуют обсуждения с участием всех заинтересованных сторон до принятия их в качестве клинического стандарта ё

		ценностям и предпочтениям данного пациента	
«Нет градации» (НГ)	Данный уровень применяется в тех случаях, когда в основу рекомендации укладывается здравый смысл исследователя-эксперта или тогда, когда обсуждаемая тема не допускает адекватного применения системы доказательств, используемых в клинической практике.		

Таблица 2. Оценка качества доказательной базы (составлена в соответствии с клиническими рекомендациями KDIGO)

Качество доказательной базы	Значение
A – высокое	Эксперты уверены, что ожидаемый эффект близок к рассчитываемому
B - среднее	Эксперты полагают, что ожидаемый эффект близок к рассчитываемому эффекту, но может и существенно отличаться
C – низкое	Ожидаемый эффект может существенно отличаться от рассчитываемого эффекта
D – Очень низкое	Ожидаемый эффект очень неопределенный и может быть весьма далек от рассчитываемого

- **Методы, используемые для формулировки рекомендаций:** Консенсус экспертов

2. Определение, эпидемиология, этиология (Таблица 3)

Определение
<p>Поражение почек, ассоциированное с инфекцией вирусом гепатита С, - форма гломерулонефрита, этиологически связанная с хронической инфекцией вируса гепатита С и смешанной криоглобулинемией, развившейся в ее рамках.</p> <p>Синонимы</p> <ul style="list-style-type: none">• Криоглобулинемический нефрит, ассоциированный с вирусом гепатита С• Криоглобулинемический мезангиокапиллярный гломерулонефрит (МКГН), ассоциированный с хронической инфекцией вируса гепатита С <p>Синонимами термина мезангиокапиллярный гломерулонефрит является в зарубежной литературе – мембранопротролиферативный гломерулонефрит</p> <p>Смешанная криоглобулинемия (КГ) – заболевание из группы системных васкулитов с поражением преимущественно мелких сосудов, которая характеризуется отложением в них иммунных комплексов из иммуноглобулинов разных классов: IgG (анти HCV) и обычно IgM со свойствами ревматоидного фактора (РФ) – моноклонального IgMк (КГ II типа) или поликлонального IgM (КГ III типа), обладающих свойством обратимо преципитировать на холоде.</p>
<p>Поражение почек, ассоциированное с инфекцией вирусом гепатита В, - форма гломерулонефрита, этиологически обусловленная инфекцией вирусом гепатита В, морфологически проявляющаяся чаще мембранозным (у детей) и мезангиокапиллярным (у взрослых) нефритом</p>
Эпидемиология и этиология

Эпидемиология и этиология хронического гепатита С

- Распространенность хронического гепатита С в мире составляет от 0,5 до 2,0%. Во всем мире хронической инфекцией гепатита С страдают 150 -200 миллионов человек. Факторами риска инфицирования являются внутривенная наркомания, хирургические манипуляции, гемотрансфузии, донорство, контакт с больными ОБГ С и перенесенный ОБГ С, медицинская профессия, татуировки и т.д.
- Частота СКГ среди больных с хронической инфекцией вируса гепатита С колеблется от 34 до 54%
- Частота маркеров репликации (HCV-RNA) в сыворотке крови среди больных СКГ составляет от 71 до 90%, в криопреципитатах - от 93 до 99%.
- В настоящее время КГ II типа с моноклональным IgMκ рассматривают как специфический маркер хронической HCV-инфекции.
- Роль других вирусов, в частности вируса Эпштейна-Барр, гепатита В, менее значима.

Заболевание развивается в любом возрасте (от 20 до 70 лет), чаще после 50 лет; соотношение женщины:мужчины - 1,5:1.

Эпидемиология и этиология хронического гепатита В

- Распространенность вируса гепатита В в мире варьирует. Маркеры гепатита В определяются среди населения от 4% в странах с низкой эндемичностью до 95% в странах, отличающихся высокой эндемичностью. В России и на Ближнем Востоке инфекция выявляется в 20-55% случаев, вирусоносительство - в 2-7%. Факторами риска инфицирования являются внутривенная наркомания, хирургические манипуляции, гемотрансфузии, донорство, контакт с больными

ОВГ В и перенесенный ОВГ В, медицинская профессия, татуировки и т.д.

- Сведения, касающиеся частоты поражения почек в рамках HBV – инфекции противоречивы. В России частота разных форм поражения почек среди больных хроническим гепатитом В составляет 6-14%

3. Патогенез (Таблица 4)

Патогенез поражения почек при HCV-инфекции

В патогенезе КГ, ассоциированной с HCV- инфекцией, решающее значение имеет лимфотропность HCV с преимущественным вовлечением В-лимфоцитов. Результатом взаимодействия антигенов вируса со специфическими рецепторами на поверхности В-лимфоцитов является поли/олиго/моноклональная пролиферация В-лимфоцитов с повышенной продукцией широкого спектра аутоантител и образованием иммунных комплексов, лежащих в основе клинических проявлений КГ.

У части больных длительная активация В-лимфоцитов с накоплением генетических мутаций ведет к развитию злокачественной В-клеточной пролиферации – В-клеточной неходжкинской лимфомы (НХЛ).

Длительность от момента инфицирования до развития смешанной КГ с поликлональным IgMк (III типа) составляет $7,6 \pm 7,7$ лет, смешанной КГ с моноклональным IgMк (II типа) – $14,2 \pm 13,7$ лет,

Моноклональному компоненту IgMк РФ КГ II типа отводят основную роль в генезе криоглобулинемического ГН за счет уникальной способности IgMк РФ (особого WA-кросс-идиотипа) перекрестно связываться с тканевыми структурами почки, оказывая повреждающий

эффект. Этим объясняют высокую нефритогенность КГ II типа - в 3 раза выше по сравнению с КГ III типа.

Патогенез поражения почек при HBV-инфекции

В клубочках выявляются депозиты различных антигенов HBV, включая HBsAg, HBeAg, HBcAg; у части больных в ткани почки была обнаружена HBV ДНК. Иммуные комплексы (ИК) могут активировать комплемент и вызывать поражение клубочков путем формирования мембраноатакующих комплексов и дальнейшего каскада реакций, таких как индукция протеаз, оксидативное повреждение и разрушение цитоскелета нефрона. Узелковый полиартериит (УП) является системным васкулитом с поражением средних и мелких артерий. Циркулирующие ИК, содержащие вирусные белки, вовлекаются в патогенез УП, ассоциированного с HBV инфекцией. Отмечено, что почти все случаи HBV-ассоциированного УП связаны с инфекцией вируса гепатита В дикого типа, характеризующейся HBe-антигемией и высокой репликацией HBV. Предположительно повреждение почек происходит в результате отложения вирусных HBeAg-HBeAb ИК.

Смешанная криоглобулинемия (СКГ) встречается среди больных ХГВ в 3-17% случаев

4. Морфологические варианты поражения почек (Таблица 5)

Морфологические варианты поражения почек при HCV-инфекции

- Мезангиокапиллярный ГН
 - криоглобулинемический
 - некриоглобулинемический
- Мезангиопролиферативный ГН
- Мембранозный ГН
- Редкие формы
 - Болезнь минимальных изменений
 - ФСГС
 - IgA-нефропатия
 - Фибриллярный ГН
 - Иммунотактоидный ГН

Основной формой поражения почек при смешанной КГ, ассоциированной с HCV-инфекцией является **криоглобулинемический мезангиокапиллярный гломерулонефрит (МКГН)**.

Морфологические изменения в почках в основном сходны с картиной МКГН 1 типа (см. соотв. главу), однако его отличают некоторые особенности:

- наличие внутрикапиллярных тромбов, состоящих из преципитатов КГ и имеющих вид фибриллярных или кристаллоидных структур при электронной микроскопии
- гиперклеточность клубочков из-за массивной инфильтрации лейкоцитами, главным образом моноцитами
- выраженное удвоение и утолщение БМК (вследствие периферической интерпозиции моноцитов)
- васкулиты артерий мелкого и среднего калибра с участками фибриноидного некроза и моноцитарной инфильтрацией стенки.

Склеротические изменения чаще выражены умеренно и выявляются непостоянно, хотя возможно и быстро прогрессирующее течение с развитием

нефросклероза.

Морфологические варианты поражения почек при HBV-инфекции

- Мембранозный ГН (чаще у детей)
- Мезангиокапиллярный ГН (в основном некриоглобулинемический)
- Мезангиопролиферативный ГН (IgA-нефропатия)
- Тубулоинтерстициальный нефрит
- в рамках васкулита при узелковом полиартериите, ассоциированном с HBV-инфекцией
- Редкие формы:
 - Болезнь минимальных изменений
 - ФСГС
 - ГН с полулуниями
 - Тубулоинтерстициальный нефрит с почечно-канальцевым ацидозом и синдромом Фанкони

5. Клинические проявления поражения почек (Таблица 6)

Клинические проявления поражения почек при хроническом гепатите С

Почечные симптомы при смешанной КГ II типа появляются чаще всего через несколько месяцев или лет (в среднем через 4 года) после возникновения первых признаков васкулита, хотя у отдельных больных (примерно у 14%) они могут возникать одновременно с другими системными проявлениями и даже предшествовать им («нефритические маски» смешанной КГ).

Клинические варианты поражения почек

- Умеренный мочевого синдром (протеинурия более 0,5 г/сут, микрогематурия) (50-55%)

- Нефротический синдром (20-25%)

- Остронефритический синдром (25%) (у большинства больных клиническое течение соответствует быстро прогрессирующему гломерулонефриту (БПГН); примерно у 5% развивается ОПН.

У больных смешанной КГ могут отмечаться кратковременные периоды анурии даже в отсутствие клинических проявлений поражения почек. Предрасполагающими факторами могут быть обезвоживание, воздействие холода, влияние лекарств.

Особенностью всех форм поражения почек в рамках смешанной КГ является раннее развитие артериальной гипертонии (в 50 - 90% случаев), нередко трудно контролируемой с тяжелыми изменениями на глазном дне и сердечно-сосудистыми осложнениями. Гипертония может иметь злокачественное течение, обычно при БПГН.

Тяжесть поражения почек зависит от типа и степени смешанной КГ: тяжелые формы ГН, проявляющиеся нефротическим или остронефритическим синдромами, в большинстве случаев наблюдаются у больных со II типом и высоким уровнем смешанной КГ (более 800 мкг/мл) (криокрит более 5%).

Клинические проявления поражения почек при хроническом гепатите В

Клиническая картина ГН, ассоциированного с HBV, отличается у детей и взрослых.

У детей часто выявляется нефротический синдром в сочетании с микрогематурией, без нарушений функции почек и АГ.

У взрослых больных клинически чаще наблюдается нефротический синдром, микрогематурия, у половины больных –

АГ , у 20% - нарушение функции почек.

Рекомендация 5.1. Клинические проявления МКГН (почечные синдромы) сходны у больных с идиопатическим (с неизвестной этиологией) и вторичными формами заболевания (1В)

Рекомендация 5.2. По клинической картине невозможно точно предсказать морфологический вариант МКГН (1в)

Рекомендации 5.3. Дифференциальная диагностика МКГН должна изначально базироваться на полном и достоверном исключении всех возможных вторичных причин (табл. 7)

6. Принципы диагностики

6.1. Диагноз ГН, этиологически связанного с хронической инфекцией вируса гепатита С и СКГ основывается на данных клинического и морфологического исследований (НГ) (Таблица 7).

Связь МКГН с инфекцией вирусом гепатита С и СКГ подтверждается:

- наличием клинических признаков смешанной КГ (пурпуры, в том числе в триаде Мельтцера, поражения нервной системы и другие)
- обнаружением в сыворотке крови и криопреципитатах маркеров HCV (антител к HCV и HCV-РНК)
- повышением уровня криоглобулинов сыворотки крови более 100 мкг/мл (иногда до 2000-4000 мкг/мл) или высоким уровнем криокрита - более 5% (отношение объема осажденных КГ к остальному объему плазмы)
- выявлением РФ (при смешанной КГ его уровень в сыворотке крови может быть высоким)
- снижением сывороточного уровня компонентов комплемента, особенно С4 и в меньшей степени С3, СН50
- высоким уровнем экскреции с мочой ИЛ-6 (у больных с остроснефритическим и нефротическим синдромами)

Дифференциальный диагноз следует проводить с заболеваниями, при которых имеется сочетание поражения почек с кожной пурпурой:

- геморрагическим васкулитом Шенлейна-Геноха
- инфекционным эндокардитом
- другими системными васкулитами
- СКВ
- В-клеточными лимфомами
- Макроглобулинемией Вальденстрема (чаще у пожилых)

Дифференциально-диагностическими признаками, которые позволяют отнести нефрит к криоглобулинемическому, являются:

- повышенный уровень криоглобулинов в сыворотке крови (криокрит больше 1%)
- выявление РФ
- сниженного уровня компонентов комплемента (СН50, С3, С4)
- признаки репликации HCV.

Для дифференциального диагноза ГН, ассоциированного с вирусом гепатита С, имеет значение также и гистологическая картина почечного биоптата.

6.2. Диагноз ГН, этиологически связанного с хронической инфекцией вируса гепатита В основывается на данных клинического и морфологического исследований (НГ) (Таблица 8)

Связь ГН с инфекцией вирусом гепатита В подтверждается:

- наличием ГН в сочетании с выявленными маркерами HBV-инфекции в сыворотке крови (HBsAg, HBeAg, HBV-DNA, HBcAb класса IgM), а также с другими системными проявлениями хронического гепатита В (суставной синдром, кожный васкулит, синдром Шегрена и др.)
- обнаружение антигенов HBV в составе иммунных депозитов в клубочках почки (HBsAg и/или HBeAg), выявление морфологических признаков гепатита В в биоптате печени.

Дифференциальный диагноз следует проводить:

- другие типы гепатитов (вирусный гепатит С, аутоиммунный гепатит и др.)
- билиарный цирроз печени
- системные васкулиты (пурпура Шенлейна-Геноха, микроскопический полиангиит, гранулематоз Вегенера)
- СКВ
- инфекционный эндокардит и т.д.

7. Лечение

7.1 Лечение криоглобулинемического МКГН (МПГН)

Тактика лечения HCV-обусловленного гломерулонефрита (HCV-ГН) в зависимости от тяжести поражения почек (по Fabrizi F, 2012)
(Таблица 9)

Больные HCV-ГН с незначительной протеинурией и медленным прогрессированием почечной недостаточности

- ПВТ в течение 12 месяцев
 - ПЭГИФН-альфа-2а: 180мкг/нед подкожно (135 мкг/нед при снижении КФ)
или ПЭГИФН-альфа- 2b: 1,5 мкг/кг /нед (1,0 мкг/кг /нед при снижении КФ)
 - Рибавирин: 800-1200 мг/сут внутрь (при КФ<50мл/мин – 200-600 мг/сут,
возможно применение эритропоэтина)
- Симптоматическая терапия
 - ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и/или блокаторы ангиотензиновых рецепторов
 - диуретические средства

Больные HCV-ГН с протеинурией нефротического уровня и/или быстрым прогрессированием почечной недостаточности

- Метилпреднизолон внутривенно 0,5-1,0 г/сут в течение 3 дней, затем внутрь
Циклофосфан мг/кг/сут внутрь 2-4 мес
Ритуксимаб 375 мг/м²/нед внутривенно в течение 4 недель
Плазмаферез с заменой до 3 литров плазмы 3 раза в неделю до 2-3 недель
- ПВТ в течение 12 месяцев (препараты и дозы указаны выше)

- Симптоматическая терапия (указана выше)

Обсуждается переход в лечение ГН, ассоциированного с HCV-инфекцией, на безинтерфероновые схемы лечения препаратами с прямым противовирусным эффектом (телапревир, симепревир), однако доказательная база такого подхода пока отсутствует.

Выбор тактики лечения HCV-криоглобулинемического васкулита
(Таблица 10)

	Лечение
Васкулит низкой активности (поражение почек с умеренным мочевым синдромом, артралгии, полиневропатия), пурпура, сенсорная	Пег-ИФН-альфа 2b (Пегинтрон - 1,5 мкг/кг/нед) или Пег-ИФН-альфа 2a (Пегасис – 180 мкг/кг/нед) + рибавирин (15 мг/кг/сут)
Тяжелый васкулит (прогрессирующее поражение почек, множественный мононеврит, язвенно-некротический ангиит)	Ритуксимаб и/или КС Пег-ИФН-альфа + рибавирин
Угрожающие жизни состояния (быстро прогрессирующий ГН, поражение ЦНС, желудочно-кишечного тракта, легочный васкулит)	Кортикостероиды, плазмаферезы, циклофосфан и/или Ритуксимаб Пег-ИФН-альфа + рибавирин

Лечение инфекции вирусного гепатита С в соответствии со стадиями ХБП (KDIGO) (Таблица 11)

Стадия ХБП	Интерферон ^а	Рибавирин ^б
1 и 2	Пегилированный ИФНа -2а: 180 мкг п/к еженедельно Пегилированный ИФНа -2б: 1,5 мкг/кг п/к еженедельно	800–1200 мг/день разделенные на две дозы
3 и 4	Пегилированный ИФНа -2а: 135 мкг п/к еженедельно Пегилированный ИФНа -2б: 1 мкг/кг п/к еженедельно *	
5	Пегилированный ИФНа -2а: 135 мкг п/к еженедельно Пегилированный ИФНа -2б: 1 мкг/кг п/к еженедельно *	

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, ИФН - интерферон; п/к – подкожно.

а – Пациенты с генотипами 1 и 4 должны получать терапию ИФН в течение 48 недель, если ранний вирусный/ вирусологический ответ достигнут в течение 12 недель (снижение титра вируса >2 log). Генотипы 2 и 3 должны получать терапию в течение 24 недель

б – Пациенты с генотипами 2 и 3 должны получать 800 мг/день на стадиях 1 и 2 ХБП. Инфицированные пациенты с генотипами 1 и 4 должны получать 1000 – 1200 мг/день на стадиях 1 и 2 ХБП

* Со времени публикации руководства KDIGO по гепатиту С у больных ХБП, инструкция по применению лекарственного препарата изменилась и теперь разрешается одновременное/совместное применение рибавирина у пациентов с ХБП 3-5 стадий если побочные эффекты выражены минимально и поддаются коррекции. При клиренсе (креатинина) <50 мл/мин рекомендуется осторожность, что может потребовать существенного снижения дозы. Информация о модификации дозы изложена в инструкции по применению препарата.

Рекомендация 7.1.1. При криоглобулинемическом ГН основным направлением в лечении является терапия основного заболевания (табл. 9)(1А)

Рекомендация 7.1.2. Применение иммуносупрессии допускается в случаях с нефротическим /нефритическим синдромами и признаками быстро прогрессирующего течения (2Д)

Комментарий

При криоглобулинемическом васкулите с поражением почек, ассоциированном с HCV-инфекцией, главным условием остается лечение основного заболевания. Первой линией терапии является применение ПэгИНФ и рибавирина в обычных дозах с учетом генотипа вируса и стадии ХБП (1 и 2 ст). При ХБП 3,4 и 5 ст (вне зависимости от диализной терапии) рекомендуется: ПэгИНФ-а

При криоглобулинемическом варианте МКГН, который резистентен к применению противовирусных препаратов или протекает с выраженными признаками криоглобулинемического васкулита (кожа, легкие, гломерулонефритс полулуниями), препаратом выбора является ритуксимаб (анти-CD20 моноклональные антитела), применение которого приводит к истощению пула В лимфоцитов, продуцирующих криоглобулины (375 мг/м² 1 раз неделю в течение 4-х недель)

7.2 Тактика лечения HBV-обусловленного гломерулонефрита(Таблица 12)

Больные с протеинурией нефротического уровня и/или быстрым прогрессированием почечной недостаточности

- Метилпреднизолон внутривенно 0,5-1,0 г/сут в течение 3 дней, затем внутрь
 - Цитостатики – по возможности избегать

Иммуносупрессивная терапия при HBV-ГН требует обязательного назначения и противовирусной терапии

При HBe-Ag – позитивном вариантк гепатита В:

- Пег-ИФН-альфа п/к 90 мкг 1 раз в неделю или 180 мкг 1 раз в неделю в течение 24 недель

При HBeAg – негативном варианте гепатита В:

- Ламивудин внутрь 100 мг 1 раз в день в течение 24 недель + Интерферон-альфа п/к 6000 000 – 9000 000 МЕ 3 раза в неделю или 5000 000 МЕ 1 раз в сутки в течение 24 недель
- Энтекавир пациентам, ранее не принимавшим ламивудин - по 0,5 мг/сут; пациентам, рефрактерным к лечению ламивудином - в дозе 1,0 мг/сут.

Тактика лечения поражения почек при узелковом полиангиите, ассоциированным с HBV-инфекцией:

- Глюкокортикоиды (60 мг/сут с быстрым снижением в течение 2-4 нед)
- Цитостатики – по возможности избегать
- Плазмаферез (эксфузия 3,5 л за 1 сеанс, 3-4 раза в неделю в течение 1 мес, далее 2-3 раза в нед в течение 1 мес)
- Противовирусная терапия: энтекавир или тенофовир (с учетом СКФ)

Рекомендация 7.2.1. Аналоги нуклеозидов выводятся почками, поэтому у пациентов с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин требуется коррекция их дозы (A1). В связи с этим у всех больных до начала терапии необходимо определить уровень креатинина сыворотки и клиренс креатинина (A1). Кроме того, следует оценить риск почечной недостаточности у всех пациентов до начала терапии. К факторам высокого риска поражения почек относят один или более из следующих факторов: декомпенсированный цирроз печени, клиренс креатинина менее 60 мл/мин, плохо контролируемая артериальная гипертензия, протеинурия, неконтролируемый сахарный диабет, активный гломеруло нефрит, сопутствующая терапия нефротоксичными препаратами, трансплантация солидного органа.

Режим дозирования ламивудина у больных с нарушением функции почек
(Таблица 13)

Клиренс креатинина , мл/мин	Ламивудин
≥ 50	100 мг в сутки
30-49	100 мг первая доза, затем 50 мг в сутки
15-29	35 мг первая доза, затем 25 мг в сутки
5-14	35 мг первая доза, затем 15 мг в сутки
<5	35 мг первая доза, затем 10 мг в сутки

Режим дозирования энтекавира у больных с нарушением функции почек
(Таблица 14)

Клиренс креатинина, мл/мин	Энтекавир	
	первичные больные	больные с исходной резистентностью к ламивудину
≥ 50	0, 5 мг 1 раз в сутки	1 мг 1 раз в сутки
30-49	0, 25 мг 1 раз в сутки или 0, 5 мг 1 раз в 2 дня	0, 5 мг 1 раз в сутки
10-29	0, 15 мг 1 раз в сутки или 0, 5 мг 1 раз в 3 дня	0, 3 мг 1 раз в сутки ил 0, 5 мг 1 раз в 2 дня
<10	0, 05 мг 1 раз в сутки или 0, 5 мг 1 раз в 5-7 дней	0, 1 мг 1 раз в сутки или 0, 5 мг 1 раз в 3 дня

8. Прогноз

При определении прогноза необходимо принимать во внимание клинические, лабораторные и морфологические факторы (табл. 15) (2С)

- При латентно протекающем криоглобулинемическом ГН, ассоциированном с HCV- инфекцией, прогноз благоприятный. Характерно медленное прогрессирование почечной недостаточности.
- Клиническими факторами неблагоприятного прогноза являются: возраст старше 50 лет, рецидивирующая кожная пурпура, повышение в начале заболевания уровня креатинина в сыворотке крови более 1,5 мг/дл, низкий уровень С3 компонента комплемента (менее 54 мг/дл), высокий уровень криокрита (более 5 %), сочетание HCV- и HBV-инфекции.
- Морфологическими факторами неблагоприятного прогноза являются: массивные внутрикапиллярные (внутрипросветные) тромбы, острый васкулит почечных артерий с полями фибриноидного некроза и моноцитарной инфильтрацией стенки.
- Основные причины смерти: поражение почек с сердечно-сосудистыми осложнениями (~в 60% случаев), печеночная недостаточность (~в 20%), инфекции (~в 10%), генерализованный

васкулит с легочными кровотечениями (~4-5%)

- При мембранозном ГН у детей, ассоциированном с HBV-инфекцией, прогноз благоприятный: у 50% больных отмечается спонтанная ремиссия в первые 6 месяцев болезни, у 64% - к 4 годам и у 84% - к 10 годам, чаще с наступлением сероконверсии в HBe-системе (HBeAg →HBeAb), однако у 15-20% этих больных ГН прогрессирует.
- При мезангиокапиллярном ГН у взрослых, ассоциированном с HBV-инфекцией, течение процесса неуклонно-прогрессирующее, спонтанные ремиссии редки. У больных с нефротическим синдромом 10-летняя почечная выживаемость составляет не более 50 %
- Клиническими факторами неблагоприятного прогноза являются: нефротический синдром, диастолическая АГ, снижение функции почек в дебюте заболевания

Скрининг (Таблица 16)

Скрининг криоглобулинемического HCV- ассоциированного поражения почек следует проводить у всех лиц с факторами риска HCV-инфекции, особенно при наличии у них клинических признаков, позволяющих заподозрить криоглобулинемический васкулит: геморрагической пурпуры - возвратной, локализующейся преимущественно на коже нижних конечностей (голени, стоп) и нижней половины живота; артралгий, миалгий, слабости, повышенной чувствительности к холоду (синдром Рейно), онемения в пальцах ног и рук, неустойчивости походки, повышения АД

Литература

1. Гордовская Н.Б., Козловская Л.В., Милованова С.Ю., Игнатова Т.М., Коротчаева Ю.В. Криоглобулинемический васкулит с поражением почек, ассоциированный с вирусом гепатита С: современные возможности лечения. Тер. Арх; 2013; 6: 78-84
2. Игнатова Т.М. Мухин Н.А. Современные возможности лечения криоглобулинемического васкулита и В-клеточной лимфомы, обусловленных вирусом гепатита С. Тер Арх 2012; 11: 81-88
3. Козловская Л.В., Гордовская Н.Б., Малышко Е.Ю и др., Криоглобулинемическое поражение почек: особенности течения и лечения. Нефрол и диализ 2002; т.4, 1: 4-8
4. Козловская Л.В., Гордовская Н.Б., Малышко Е.Ю и др., Криоглобулинемическое поражение почек: особенности течения и лечения. Нефрол и диализ 2002; т.4, 1: 4-8
5. Коротчаева Ю.В., Козловская Л.В., Гордовская Н.Б., Сперанский А.И. Значение определения уровня интерлейкина 6 в сыворотке крови и моче как маркера активности криоглобулинемического гломерулонефрита, ассоциированного с хроническим гепатитом С. Современная мед наука 2012; 1: 137-146
6. Милованова С.Ю., Игнатова Т.М., Козловская Л.В. Особенности течения хронического гепатита С с криоглобулинемией. Клиническая гепатология 2006; 2(1): 15-18
7. Мухин Н.А., Козловская Л.В., Малышко Е.Ю. Криоглобулинемический нефрит, ассоциированный с хронической инфекцией вируса гепатита С. Тер арх 2000; 6: 1-5
8. Dammaco F, Sansonno D. Therapy for Hepatitis C Virus-Related Cryoglobulinemic Vasculitis. N Engl J Med 2013; 369: 1035-45
9. Fabrizi F, Fogazzi GB, Cresseri D et al. Antiviral therapy for HCV-

- associated cryoglobulinemic glomerulonephritis: case report and review of the literature. *Kidney Blood Press Res* 2012; 35: 687-693
10. Ferri C., Sebastiani M., Giuggioli D et al. Mixed cryoglobulinemia : demographic, clinical, and serological features, and survival in 231 patients. *Sem Arthritis Rheum* 2004; 33:355-74
 11. Ferri C. Mixed cryoglobulinemia. *Orphanet J of Rare* 2008; 3: 25
 12. Ferri C, Sebastiani M, Antonelli A et al. Current treatment of hepatitis C-associated rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2012; 14: 215-221
 13. Mazzaro C, Monti G, Saccardo F et al. Efficacy and safety of peginterferon alfa-2b plus ribavirin for HCV-positive mixed cryoglobulinemia: a multicentre open-label study. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29: 933-941
 14. Monti G., Saccardo F., Pioltelli P., et al. The natural history of cryoglobulinemia: symptoms at onset and during follow-up. A report by the Italian Group for the Study of Cryoglobulinemias (GISC). *Clin Exp Rheumat* 1995; 13. –Suppl.13: 129-133
 15. Ramos-Casals M, Stone JH, Cid MC and Bosch X. The cryoglobulinemias. *Lancet* 2012; 379: 340-360
 16. Saadoun D, Reache-Rigon M, Thibault V et al. Antiviral therapy for hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis. A long-term follow up study. *Arthritis Rheumatism* 2006; 54(11): 3696-3706
 17. Saadoun D, Resche Rigon M, Sene D et al. Rituximab plus Peg-interferon- α /ribavirin compared with Peg-interferon- α /ribavirin in hepatitis C-related mixed cryoglobulinemia. *Blood* 2010; 116(3): 326-334
 18. Sansonno D., Dammacco F. Hepatitis C virus, cryoglobulinemia, and vasculitis: immune complex relation. *Lancet* 2005; 5: 227-236
 19. Sneller MC, Hu Z and Langford CA. . A randomized controlled trial of rituximab following failure of antiviral therapy for hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 835-842
 20. Trejo O., Ramos-Casals M., Garcia-Carrasco M. Cryoglobulinemia: study

- of etiologic factors and clinical and immunologic in 443 patients from a simple center. *Medicine*. 2001. 8. 252-262
21. Visentini M, Ludovisi S, Petrarca A et al. A phase II, single-arm multicenter study of low-dose rituximab for refractory mixed cryoglobulinemia secondary to hepatitis C virus infection. *Autoimm Rev* 2011; 10: 714-719
22. Cacoub P, Terrier B. Hepatitis B-related autoimmune manifestations. *Rheum Dis Clin North Am*. 2009; 35(1): 125-37.
23. Апросина З.Г. Хронический активный гепатит как системное заболевание. М: Медицина; 1981.
24. Абдурахманов Д.Т., Русских А.В. Внепеченочные проявления гепатита хронической HBV-инфекции. – *Клин. фармакология* 2003; 12(1): 18-22.
25. Абдурахманов Д.Т. Хронический гепатит В и D. М: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
26. Русских А.В., Козловская Л.В., Кривошеев О.Г., Мухин Н.А. Сосудистая пурпура при хронических диффузных заболеваниях печени. *Клин. медицина* 2005; 83(10):45-48.
27. Garcia de La Pena Lefebvre P., Mouthon L., Cohen P., Lhote F., Guillevin L. Polyarteritis nodosa and mixed cryoglobulinaemia related to hepatitis B and C virus coinfection. *Ann. Rheum. Dis*. 2001; 60(11):1068-9.
28. Chan T.M. Hepatitis B and renal disease. *Curr. Hepatitis Rep*. 2010; 9: 99105.
29. Chen L., Wu C., Fan X. et al. Replication and infectivity of hepatitis B virus in HBV-related glomerulonephritis. *Int. J. Infect. Dis*. 2009; 13:394-398.
30. Janssen H.L., van Zonneveld M., van Nunen A.B., Niesters H.G., Schalm S.W., de Man R.A. Polyarteritis nodosa associated with hepatitis B virus infection. The role of antiviral treatment and mutations in the hepatitis B virus genome. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2004; 16(8): 801-7.