

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԱՌՈՂՋԱՊԱՀՈՒԹՅԱՆ ՆԱԽԱՐԱՐ  
ՀՐԱՄԱՆ

---

«13» ապրիլ 2018թ.

No 1015 - Ա

ՄԵՄԲՐԱՆՈՋ ՆԵՖՐՈՊԱԹԻԱՅՈՎ ՊԱՑԻԵՆՏՆԵՐԻ  
ՎԱՐՄԱՆ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ՈՒՂԵՑՈՒՅՑԸ ՀԱՍՏԱՏԵԼՈՒ ՄԱՍԻՆ

Հիմք ընդունելով «Բնակչության բժշկական օգնության և սպասարկման մասին» Հայաստանի Հանրապետության օրենքի 19.3 հոդվածի 1-ին մասի 10-րդ կետը, Հայաստանի Հանրապետության կառավարության 2002 թվականի օգոստոսի 15-ի N 1300-Ն որոշման 12-րդ կետի «դ» ենթակետը,

ՀՐԱՄԱՅՈՒՄ ԵՄ

1. Հաստատել «Մեմբրանոջ նեֆրոպաթիայով պացիենտների վարման կլինիկական ուղեցույց»-ը՝ համաձայն Հավելվածի:
2. Հայաստանի Հանրապետության առողջապահության նախարարի խորհրդական Արմեն Փարսադանյանին՝ սույն հրամանը հաստատումից հետո սեղմ ժամկետում ապահովել ուղեցույցի մուտքագրումը միասնական էլեկտրոնային առողջապահության համակարգ:
3. Հայաստանի Հանրապետության առողջապահության նախարարության աշխատակազմի Հասարակայնության հետ կապերի բաժնի պետ Լ.Բաբախանյանին՝ Ապահովել սույն հրամանի տեղադրումը Հայաստանի Հանրապետության առողջապահության նախարարության պաշտոնական կայքում:
4. Հայաստանի Հանրապետության բժշկական կազմակերպությունների տնօրեններին՝ սույն հրամանով հաստատված ուղեցույցը ընդունել ի գիտություն:
5. Սույն հրամանի կատարման հսկողությունը հանձնարարել Հայաստանի Հանրապետության առողջապահության նախարարի տեղակալ Ս.Խաչատրյանին:

ՊԱՇՏՈՆԱԿԱՏԱՐ

Լ.ԱԼԹՈՒՆՅԱՆ

## **ՄԵՄԲՐԱՆՈՋ ՆԵՖՐՈՊԱԹԻԱՅՈՎ ՊԱՑԻԵՆՏՆԵՐԻ ՎԱՐՄԱՆ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ՈՒՂԵՑՈՒՅՑ**

### **Ամփոփ տեսություն**

Ուղեցույցի նպատակն է տրամադրել բիոպսիայով հաստատված, անհայտ էթիոլոգիայի մեմբրանոզ նեֆրոպաթիայի՝ իդիոպաթիկ մեմբրանոզ նեֆրոպաթիայի ախտորոշման և բուժման վերաբերյալ ապացուցողական խորհուրդներ՝ բարելավելով մեմբրանոզ նեֆրոպաթիայով պացիենտների վարման ելքերը:

### **Մեթոդաբանություն**

Սույն ուղեցույցը մշակվել է այ երիկամաբանների, հեմոդիալիզի բժիշկների և տրանսպլանտոլոգների ասոցիացիայի կողմից: Փաստաթղթի հիմնական գրականության աղբյուրն է Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) աշխատանքային խմբի կողմից 2012թ. հրապարակված ուղեցույցը (KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis), ինչպես նաև PubMed, EMBASE, Cochrane Library, National Guideline Clearinghouse և UpToDate շտեմարանների արդի տվյալները: Տեղեկատվության որակը գնահատելիս և ցուցումների ուժը որոշելիս հիմք է ընդունվել Ցուցումների ուսումնասիրման, ստեղծման և գնահատման դասակարգման համակարգը (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE): Տեղայնացման/ադապտացիայի աշխատանքները կատարվել են ADAPTE մեթոդաբանության հիման վրա: Բոլոր խորհուրդները քննարկվել և հավանության են արժանացել Հայ երիկամաբանների, հեմոդիալիզի բժիշկների և տրանսպլանտոլոգների ասոցիացիայի անդամների կողմից (արձանագրությունը կցվում է): Փաստաթուղթը ենթակա է պարբերական թարմացումների և/կամ խմբագրման յուրաքանչյուր 5 տարին մեկ կամ ավելի հաճախակի՝ կախված տվյալ ոլորտում նոր գիտագործնական տեղեկատվության ի հայտ գալուց: Ուղեցույցը նախատեսված է այն մասնագիտացված նեֆրոլոգիական բաժանմունքների

համար, որտեղ հնարավոր է իրականացնել հիվանդության հյուսվածաբանական ախտորոշում, առկա է իմունասուպրեսիվ դեղերի օգտագործման փորձ և մասնագիտական գիտելիքներ:

### **Արդյունքներ**

Հիմնվելով վերոնշյալ ապացուցողական մեթոդաբանության վրա՝ ուղեցույցում լուսաբանվել են իդիոպաթիկ մեմբրանոզ նեֆրոպաթիայի բնորոշումը, ախտորոշման մեթոդները, որոշակի ընդունված ձևակերպումներն ու բնորոշումները, բուժման նորագույն միջազգային մեթոդները: Առաջարկվել են ներդրման տարբերակները և աուդիտի ցուցանիշները:

### **Եզրակացություններ**

Չնայած այն փաստին, որ շատ խորհուրդներ ունեն թույլ ապացուցողական ուժ, այնուամենայնիվ, այս մեթոդաբանությամբ մշակված տեղեկատվությունը մեմբրանոզ նեֆրոպաթիայով պացիենտների բուժման արդյունքների բարելավման հիմքն է:

### **Հիմնական բառեր**

*Ապացուցողական բժշկություն, ցուցումների ուսումնասիրման, ստեղծման և գնահատման դասակարգման համակարգ, ուղեցույցներ, իդիոպաթիկ մեմբրանոզ նեֆրոպաթիա, երկրորդային մեմբրանոզ նեֆրոպաթիա, նեֆրոտիկ համախտանիշ:*

### **Շահերի բախման հայտարարագիր և ֆինանսավորման աղբյուրներ**

Սույն փաստաթղթի մշակման աշխատանքները ֆինանսավորվել են ՀՀ ԱՆ կողմից: Ֆինանսավորող կառույցը ոչ մի ազդեցություն չի ունեցել սույն ուղեցույցի մշակման որևէ փուլի վրա: Շահերի բախում չի արձանագրվել:

**Ուղեցույցը չի կարող փոխարինել բժշկի որոշումներ ընդունելու հմտություններին անհատ պացիենտի վարման դեպքում և տվյալ լինիկական իրավիճակի պայմաններում:**

## **Քովանդակություն**

- Նախաբան
- Տեղեկատվության որոնման և գնահատման մեթոդաբանություն
- Հետազոտություններ
- Մեծահասակ պացիենտների ընտրությունը, ովքեր պետք է դիտարկվեն իմունասուպրեսիվ դեղերով բուժման համար
- ԻՄՆ-ի սկզբնական թերապիա
- ԻՄՆ-ի սկզբնական թերապիայի այլընտրանքային մեթոդներ. բուժում ԿՆԻ-ներով
- Ցիկլոսպորին
- Տակրոլիմուս
- Համեմատական հետազոտություններ՝ ԿՆԻ vs. ալկալիացնող դեղեր
- ԿՆԻ-ի օգտագործումը նվազած երիկամային ֆունկցիայի ժամանակ
- ԻՄՆ-ի սկզբնական թերապիայի համար խորհուրդ չտրվող սխեմաներ
- Կորտիկոստերոիդային մոնոթերապիա
- ՄՄՖ
- Ռիտուքսիմաբ
- ԱԿՏՀ
- Խորհուրդ տրված սկզբնական բուժմանը ռեզիստենտ ԻՄՆ-ի բուժումը
- Մեծահասակների շրջանում նեֆրոտիկ համախտանիշի ռեցիդիվների բուժումը
- ԻՄՆ-ի բուժումը երեխաների շրջանում
- Պրոֆիլակտիկ հակամակարդիչների կիրառումը ԻՄՆ-ի ժամանակ
- Տնտեսական նկատառումներ
- Ներդրման հնարվորություններ և աուդիտի ցուցանիշներ
- Գրականության ցանկ
- Աղյուսակ 6. Ցուցումների ուսումնասիրման, ստեղծման և գնահատման դասակարգման համակարգ
- Աղյուսակ 7. Ուղեցույցի առանցքային խորհուրդների ամփոփում
- Աղյուսակ 8. Պոնտիչելիի սխեմա

## Հապավումներ

- ԱԸՊ - անգիոտենզինային ընկալիչների պաշարիչ
- ԱԿՏՀ - ադրենոկորտիկոտրոպ հորմոն
- ՄՄՖ - միկոֆենոլատ մոֆետիլ
- ԱՓՖ - անգիոտենզին փոխակերպող ֆերմենտ
- ԵԱ - երիկամային անբավարարություն
- ԻՄՆ - իդիոպաթիկ մեմբրանոզ նեֆրոպաթիա
- ԿՆԻ - կալցինեյրինի ինհիբիտորներ
- ԿԿ - կրեատինինային կլիրենս
- ՀԿԳ - համակարգային կարմիր գայլախտ
- ՄՁԴ - մարմնի զանգվածի դասիչ
- ՄԻԱՎ - մարդու իմունանբավարարության վիրուս
- ՄՆ - մեմբրանոզ նեֆրոպաթիա
- ՄՍԿՀ - մեզի սպիտակուց:կրեատինին հարաբերություն
- ՆՀ - նեֆրոտիկ համախտանիշ
- ՈՍՀԲԴ - ոչստերոիդային հակաբորբոքային դեղեր
- ՊԲՎՓ - պատահական բաշխմամբ վերահսկվող փորձարկում
- ՊԿր - պլազմային կրեատինին
- ՌԱՀ - ռենին անգիոտենզինային համակարգ
- ՎՓԵՀ - վերջին փուլի երիկամային հիվանդություն
- ԵՔՀ - երիկամային քրոնիկական հիվանդություն
- ՔԼԼ – քրոնիկական լիմֆոցիտային լեյկեմիա
- eGFR (estimated glomerular filtration rate) - կծիկային ֆիլտրացիայի հաշվարկված գործակից
- NG (Ungraded) - Չդասակարգված
- NYHA (New York Heart Association) - Նյու-Յորքի սրտաբանական միություն

## **Նախաբան**

Մեմբրանոզ նեֆրոպաթիան հանդիսանում է մեծահասակների շրջանում նեֆրոտիկ համախտանիշի երկրորդ ամենահաճախ հանդիպող պատճառը, զիջելով միայն ֆոկալ սեգմենտար գլոմերուլոսկլերոզին [1], և կազմում է երիկամային բիոպսիոն ախտորոշումների մինչև մեկ երրորդը: Հիվանդության գրանցված հանդիպման հաճախականությունը 1 տարվա ընթացքում կազմում է 10 դեպք 1 միլիոն բնակչության շրջանում [2-4]: Մեմբրանոզ նեֆրոպաթիան մեծահասակների շրջանում մոտ 75% դեպքերում իդիոպաթիկ է, սակայն կարող են առաջացման պատճառ հանդիսանալ նաև մի շարք դեղեր/թույներ, վարակներ և այլ հիվանդություններ (**տես՝ աղյուսակ 1**): Երկրորդային ՄՆ-ների դեպքում դեղերի ընդունման կասեցումը կամ առաջացնող հիվանդության արդյունավետ բուժումը սովորաբար բերում է նեֆրոտիկ համախտանիշի բարելավման: Իսկ մեծահասակների և երեխաների առաջնային (իդիոպաթիկ) մեմբրանոզ նեֆրոպաթիայի ախտորոշման և բուժման քննարկումը մտնում է սույն Ուղեցույցի շրջանակների մեջ:

## **Տեղեկատվության որոնման և գնահատման մեթոդաբանություն**

Սույն ուղեցույցը մշակվել է Հայ երիկամաբանների, հեմոդիալիզի բժիշկների և տրանսպլանտոլոգների ասոցիացիայի կողմից: Փաստաթղթի հիմնական գրականական աղբյուրն է Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) աշխատանքային խմբի կողմից 2012թ. հրապարակված ուղեցույցը (KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis), ինչպես նաև PubMed, EMBASE, Cochrane Library, National Guideline Clearinghouse և UpToDate շտեմարանների արդի տվյալները: Գրականության աղբյուրներն ընտրվել են հիմնական բառերի օգնությամբ իրականացված համակարգային որոնման հիման վրա: Փաստաթղթերի նկատմամբ կիրառվել են հետևյալ տեսակավորման ցուցանիշները՝ ուղեցույցների ապացուցողական բնույթ (համակարգված ամփոփ տեսություն և ցանկացած խորհրդի վերաբերյալ հստակ հղումների առկայություն), ազգային կամ համաշխարհային ամփոփումների կարգավիճակ, անգլերեն լեզու: Տեղեկատվության որակը գնահատելիս

և ցուցումների ուժը որոշելիս սկզբնաղբյուր հանդիսացող փաստաթղթում հիմք է ընդունվել Ցուցումների ուսումնասիրման, ստեղծման և գնահատման դասակարգման համակարգը (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation – GRADE): Համաձայն այս համակարգի, տեղեկատվության որակը կարող է տատանվել շատ բարձր (A) մակարդակից մինչև շատ ցածր (D) մակարդակ: Որակի մակարդակը որոշվում է հիմքում ընկած հետազոտությունների բնույթով՝ ամենաբարձր մակարդակը շնորհվում է պատահական բաշխմամբ վերահսկվող փորձարկումներին (ՊԲՎՓ), մինչդեռ, փորձագետների կարծիքը կամ այլ ոչ համակարգված տեղեկատվությունն ունի ամենացածր որակը: Սույն ուղեցույցում **“Չդասակարգված”** (Not Graded, NG) կարգավիճակը շնորհվել է այն խորհուրդներին, որոնց վերաբերյալ, չնայած առկա օգուտների և վնասների հստակ ապացույցներին, ֆորմալ GRADE մեթոդաբանությամբ վերջիններիս գնահատումը չափազանց խնդրահարույց է: Նմանատիպ խորհուրդների օրինակներից են՝ մոնիտորինգի հաճախականությունը, ուղղորդումն այլ մասնագետների և այլն: Խորհուրդների մակարդակը դասվել է իբրև “1” և “2”, որոնց համապատասխանում են **“խորհուրդ է տրվում”** և **“Առաջարկվում է”** ձևակերպումները: Կիրառված GRADE-ի վերաբերյալ մանրամասները տես՝ Աղյուսակ 6-ում: Տեղայնացման/ադապտացիայի աշխատանքները կատարվել են ADAPTE մեթոդաբանության հիման վրա՝ միջմասնագիտական աշխատանքային խմբի անդամների առերես հանդիպումների և հեռահար շփումների միջոցով: Ուղեցույցի դրույթների վերաբերյալ ապահովվել է աշխատանքային խմբի բոլոր անդամների կոնսենսուս: Բոլոր խորհուրդները քննարկվել և հավանության են արժանացել Հայ երիկամաբանների, հեմոդիալիզի բժիշկների և տրանսպլանտոլոգների ասոցիացիայի անդամների կողմից (արձանագրությունը կցվում է): Պատասխանատու համակարգողը և աշխատանքային խմբի անդամները հայտարարագրել են իրենց շահերի բախման վերաբերյալ տեղեկատվությունը: Փաստաթուղթը ենթակա է պարբերական թարմացումների և/կամ խմբագրման յուրաքանչյուր 5 տարին մեկ կամ ավելի հաճախակի՝ կախված տվյալ ոլորտում նոր գիտագործնական տեղեկատվության ի հայտ գալուց: Ուղեցույցը նախատեսված է այն մասնագիտացված նեֆրոլոգիական բաժանմունքների համար, որտեղ հնարավոր է իրականացնել հիվանդության

հյուսվածաբանական ախտորոշում, առկա է իմունասուպրեսիվ դեղերի օգտագործման փորձ և մասնագիտական գիտելիքներ:

**1. Հետազոտություններ**

2. 1.1 **Բիոպսիայով հաստատված ՄՆ -ի բուլոր դեպքերում հարկավոր է անցկացնել համապատասխան հետազոտություններ՝ երկրորդային պատճառները ժխտելու համար:** (NG)

**Առկա տվյալներ**

ՄՆ-ն ախտորոշվում է երիկամի բիոպսիայի օգնությամբ: Ախտորոշիչ նշաններն ընդգրկում են մազանոթի պատի հաստացումը, նորմալ բջջայնությունը, իմունաֆլուորեսցենտային եղանակով հայտնաբերվող IgG և C3 կուտակումները մազանոթային պատի երկայնքով և սուբէպիթելիալ դեպոզիտների առկայությունը էլեկտրոնային մանրադիտակով: ՄՆ հաճախ կապված է մեկ այլ հիմնական հիվանդության հետ՝ երկրորդային ՄՆ [5-7]: Վերջինս առավել բնորոշ է երեխաներին՝ դեպքերի 75%-ը: ԻՄՆ-ի ախտորոշումը դրվում է երկրորդային պատճառները անամնեզի, ֆիզիկական զննման և համապատասխան լաբորատոր-գործիքային հետազոտությունների (օրինակ, շճաբանական, վիզուալիզացիոն) և երիկամի բիոպտատի լուսային, էլեկտրոնային և իմունաֆլուորեսցենտ մանրադիտակներով մանրակրկիտ զննման միջոցով բացառելուց հետո: ԻՄՆ-ի դեպքում գերակշռում են IgG4 ենթադասերի կուտակումները, մինչդեռ երկրորդային ձևերի դեպքում գերակշռում են մյուս ենթադասերը [8,9]: Երկրորդային և ԻՄՆ-ի տարբերակումը շատ կարևոր է, քանի որ առաջինի դեպքում առաջնային պլան է մղվում հիմնական հիվանդության բուժումը և, միևնույն ժամանակ, ԻՄՆ-ի բուժման որոշ դեղեր պոտենցիալ թունավոր են և պացիենտի, և երիկամի համար:



## Հիմնավորում

Երկրորդային ՄՆ-ի պատճառային կառուցվածքը տատանվում է՝ կախված տարիքից և աշխարհագրական տարածքից (Աղյուսակ 1) [5-7,10,11,13-17]: ՄՆ-ի հիմնական պատճառի ճանաչումը խիստ կարևոր է կանխատեսման և բուժման համար: ՄՆ-ն մեծահասակներին բնորոշ հիվանդություն է (երեխաների շրջանում՝ 3%-ից պակաս): ԻՄՆ-ն հաճախ «բացառման ախտորոշում է»: Վերջերս կատարված մի հետազոտություն ցույց է տվել, որ 70-80% ԻՄՆ-ով պացիենտների արյան մեջ հայտնաբերվում է շրջանառվող IgG4 ենթատեսակի հակամարմիններ, M-տեսակի ֆոսֆոլիպազ, A2 ընկալիչի փոփոխական էպիտոպի նկատմամբ [14]: Այդպիսի հակամարմինները բացակայում են կամ շատ հազվադեպ են երկրորդային ՄՆ-ով պացիենտների շրջանում: Եթե ֆոսֆոլիպազ A2-ի հանդեպ հակամարմինների բացակայությունը երկրորդային ՄՆ-ի դեպքում վավերացվի և աուտոհակամարմինների զգայուն և առանձնահատուկ հետազոտությունում հայտնվի, այն կարող է դառնալ ԻՄՆ-ը դրականորեն բացահայտող (հիվանդության ախտորոշման մեջ ընդգրկող, «rule in») արժեքավոր մարկեր: IgG 4 ենթատեսակը գերակշռում է ԻՄՆ-ի դեպոզիտներում, մինչդեռ IgG 1, IgG 2 և/կամ IgG 3 ենթատեսակները գերակշռում են երկրորդային ՄՆ-ի դեպքերում [8,9]: Առավել կարևոր երկրորդային պատճառներն են համակարգային կարմիր գայլախտը (երիտասարդ կանանց շրջանում), քրոնիկական հեպատիտ B վարակը (հատկապես, Արևելյան Ասիայում [10]), դեղերը (ՈՍՀԲԴ, ոսկու և սնդիկի միացություններ) և չարորակ գոյացությունները (հատկապես 65-ից բարձր տարիքով ներկայացող պացիենտների շրջանում):

Առանձնահատուկ հետազոտությունները պետք է բացառեն ՄՆ-ի երկրորդային պատճառները, նախքան առանձնահատուկ իմունասուպրեսիվ թերապիայի դիտարկումը: Երկրորդային ՄՆ-ի դեպքում մանրակրկիտ մորֆոլոգիական զննումը ցույց է տալիս մեզանգիալ կուտակումներ էլեկտրոնային մանրադիտակով և IgG 1,2 կամ 3 ենթադասերի զգալի կուտակումներ իմունաֆլյուրեսցենտ եղանակով: Այս նշանները կարող են օգտակար լինել երկրորդային ՄՆ ենթադրելու համար (տես՝ աղյուսակ 1):

**Երկրորդային ՄՆ-ի գրանցված պատճառներ**

<p><b>Աուտոիմուն</b>          Համակարգային կարմիր գայլախտ          Ռևմատոիդարթրիտ          Շարակցական հյուսվածքի խառը հիվանդություն          Դերմատոմիոզիտ          Անկիլոզացնող սպոնդիլիտ          Համակարգային սկլերոզ          Միասթենիագրավիս          Բուլյոզ պեմֆիգոիդ          Աուտոիմուն թիրոիդ հիվանդություն          Շյոգրենի համախտանիշ          Քունքային արտերիտ          Կրոնի հիվանդություն          Տրանսպլանտատն-ընդդեմ-տիրոջ հիվանդություն</p>	<p><b>Վարակներ</b>          հեպատիտ B          հեպատիտ C          մարդու իմունային անբավարարության վիրուս          մալարիա          շիստոսոմատոզ          Ֆիլարիատոզ          սիֆիլիս          էնտերակոկային էնդոկարդիտ          էխինոկոկոզ          բոր</p>
<p><b>Չարորակ հիվանդություններ</b>  <u>Քաղցկեղներ</u>          Թոքի, կերակրափողի, հաստ աղու կրծքագեղծի, ստամոքսի երիկամի, ձվարանի, շագանակագեղծի բերան- ըմպանի  <u>Ոչ քաղցկեղներ</u>          Հոջկինյան լիմֆոմա          ոչ-Հոջկինյան լիմֆոմա          լեյկեմիա (ԲԼԼ)          մեզոթելիոմա          մելանոմա          Վիլմի ուռուցք          լյարդի ադենոմա          անգիոլիմֆատիկ հիպերպլազիա շվանոմա          նեյրոբլաստոմա          մակերիկամի գանգլիոնկոմա</p>	<p><b>Դեղեր/տորքսիներ</b>          ոսկի          պենիցիլամին          բուցիլամին          ցնդիկի միացություններ          կապտոպրիլ          պրոբենիցիդ          տրիմեադիոն          ՈՍՀԲԴ          ցիկլոբսիգենազա-2 ներհակորդներ          կլոպիդոգրել          լիթիում          ֆորմալդեհիդ          հիդրոկարբոններ</p>

## **Այլ**

Շաքարային դիաբետ (ասոցիացիա կամ պատճառ)

սարկոիդոզ

մանգաղաբջջային անեմիա

երիկամի պոլիկիստոզային հիվանդություն

ալֆա-1 անտիտրիպսինի անբավարարություն

Վեբեր-Քրիստիանի հիվանդություն

առաջնային բիլիար ցիռոզ

համակարգային մաստոցիտոզ

Գիլեն-Բարեի համախտանիշ

եղնջացանային վասկուլիտ

հեմոլիտիկ-ուրեմիկ համախտանիշ

հերպեսանման դերմատիտ

միելոդիսպլազիա

### **3. Մեծահասակ պացիենտների ընտրությունը, ովքեր պետք է դիտարկվեն իմունասուլարեսիվ դեղերով բուժման համար**

3.1. Խորհուրդ է տրվում սկզբնական բուժումը սկսել միայն նեֆրոտիկ համախտանիշով պացիենտների շրջանում և երբ առկա է ստորև բերված վիճակներից առնվազն մեկը.

- պրոտեինուրիան կայուն կերպով գերազանցում է 4 գ/օրը և մնում է ելակետային արժեքից ավելի քան 50%-ով բարձր և չի ցուցաբերում պրոգրեսիվ նվազում հակազերճնշումային և հակապրոտեինուրիկ թերապիայի արդյունքում, առնվազն 6 ամսվա դինամիկ հսկողության ժամանակ (1B)
- նեֆրոտիկ համախտանիշի հետ կապված ծանր, հաշմանդամության հանգեցնող, կյանքին սպառնացող ախտանիշների առկայություն, (1C)
- պլազմայի կրեատինինի աճ 30%-ով կամ ավելի, ախտորոշումից 6-12 ամսվա ընթացքում, սակայն eGFR-ը ցածր չէ 25-30 մլ/ր/1.73մ<sup>2</sup>-ից, և այս փոփոխությունը չի բացատրվում վերադրված բարդություններով: (2C)

**3.2. Չօգտագործել իմունասուպրեսիվ թերապիա այն պացիենտների շրջանում, որոնց պլազմայի կրեատինինը կայուն կերպով բարձր է 3.5 մգ/դլ-ից (բարձր 309 մկմոլ/լ-ից) (կամ eGFR-ը ցածր է 30 մլ/ր/1.73մ<sup>2</sup>-ից) և ունեն երիկամների չափերի սոնոգրաֆիկ փոքրացում (օր.՝ <8 սմերկարություն) ԿԱՄ ուղեկցող ծանր կամ պոտենցիալ կյանքին սպառնացող ինֆեկցիաներ: (NG)**

### **Առկա տվյալներ**

ԻՄՆ-ն ամենահաճախը դրսևորվում է նեֆրոտիկ համախտանիշով՝ պահպանված երիկամային ֆունկցիայով: Պացիենտների մոտ 50%-ի մոտ, ովքեր ունեն արտահայտված կայուն պրոտեինուրիա, ի վերջո զարգանում են ՎՓԵՀ, հաճախ՝ հսկողությունից շատ տարիներ անց: Նեֆրոտիկ համախտանիշի լրիվ ռեմիսիան կանխատեսում է երիկամի և պացիենտի գերազանց երկարատև ապրելիություն: Մասնակի ռեմիսիան նույնպես զգալիորեն նվազեցնում է ՎՓԵՀ-ի զարգացման ռիսկը (սույն փաստաթղթում կիրառված լրիվ և մասնակի տերմինների սահմանումների համար տես՝ աղյուսակ 2): Ուստի, բուժման առաջնային նպատակն է հասնել պրոտեինուրիայի տևական նվազեցման: Ներկայումս կիրառվող բուժման բոլոր տարբերակներն ունեն նշանակալի թունայնություն, ուստի զարգացման բարձր ռիսկով պացիենտների ընտրությունը կարևոր է բուժման հետ կապված կողմնակի երևույթների նվազեցման համար: Դիտարկման ընթացքում պրոտեինուրիայի աստիճանը և պերսիստենցիան օգնում են ընտրել պացիենտների՝ տվյալ բուժման համար: ԻՄՆ-ի զարգացման մեջ չկա համաձայնեցված որևէ սահմանում «հետադարձ չկա» կետի համար, որից հետո իմունասուպրեսիվ դոզերայքի կիրառման ռիսկերը դառնում են անընդունելի և անօգուտ: Այնուամենայնիվ, ծանր տուբուլյար ինտերստիցիալ ֆիբրոզի, տուբուլյար ատրոֆիայի և բիոպսիայում գլոմերուլյար ծերացման առկայությունը՝ զուգակցված ՊԿր 43.5 մգ/դլ (4309 մմոլ/լ) կայուն բարձրացման (կամ eGFR <30 մլ/ր/1.73մ<sup>2</sup>) և երիկամի սոնոգրաֆիկ չափի նվազման հետ, կարող են լինել այդ ցուցանիշները:

## **Հիմնավորում**

- Ø Առկա է ցածրից միջին ապացուցողականություն, որոնք աջակցում են այն խորհրդին, որ <4 գ/օր ժամանակային միջինացված պրոտեինուրիայով կամ լրիվ կամ մասնակի ռեմիսիայով պացիենտներն ունեն գերազանց երկարաժամկետ կանխատեսում:
- Ø ԻՄՆ-ի բնական ընթացքն ուսումնասիրող դիտարկային հետազոտությունները ցույց են տվել, որ արական սեռը, կայուն ծանր պրոտեինուրիան և պլազմայի բարձր կրեատինինն ախտորոշման ժամանակ կանխատեսում են երիկամային ֆունկցիայի ավելի ուշ պրոգրեսիվ նվազման ռիսկը, սակայն այս գործոններից բոլորը կարող են չլինել անկախ ռիսկեր:
- Ø ԻՄՆ-ով մոտ 30-35% պացիենտները ի վերջո հասնում են նեֆրոտիկ համախտանիշի ինքնակա ռեմիսիայի, ուստի, խելամիտ է ուշացնել առանձնահատուկ թերապիան առնվազն 6 ամսով՝ կիրառելով աջակցող թերապիա, ներառյալ ՌԱՀ պաշարիչներ, եթե պացիենտը չունի երիկամի ֆունկցիայի չբացատրվող արագ վատթարացում կամ առկա չեն չկառավարվող նեֆրոտիկ համախտանիշի հետ կապված բարդություններ: Այնուամենայնիվ, ինքնակա ռեմիսիաներն ավելի հազվադեպ են՝ ներկայացման պահին ավելի բարձր պրոտեինուրիայի առկայության դեպքում:
- Ø Դժվար է սահմանել մասնակի ռեմիսիայի հստակ սկիզբը, քանի որ որոշ պացիենտների շրջանում պրոտեինուրիան դանդաղ է նվազում, դեռ ավելին, սպեցիֆիկ բուժման բացակայության դեպքում՝ ոչ նեֆրոտիկ մակարդակների է հասնում մի քանի տարվա ընթացքում:
- Ø ԻՄՆ-ի պրոգրեսիայի ռիսկի որոշման համար կանխատեսող գործոնների կիրառման վերաբերյալ առկա են աջակցող տվյալներ (օրինակ, պերսիստենտ պրոտեինուրիա՝ 44 գր/օր և/կամ երիկամային ֆունկցիայի նվազում ավելի քան 6 ամսվա դիտարկման արդյունքում):
- Ø Կան ցածր ապացուցողականությամբ տվյալներ, որոնք աջակցում են այն խորհրդին, որ դիտարկման ընթացքում պրոտեինուրիայի հաստատուն

նվազումով, երիկամի կայուն ֆունկցիայով և նեֆրոտիկ վիճակի հետ նույնականացված բարդությունների բացակայությամբ պացիենտների հսկման ժամանակահատվածը կարող է երկարացվել:

ԻՄՆ-ով մեծահասակների 80%-ը ներկայացման պահին ունեն նեֆրոտիկ համախտանիշ [20], իսկ մնացածը՝ սուբնեֆրոտիկ պրոտեինուրիա: Հիվանդության ընթացքը կարող է ընդհատվել ինքնակա ռեմիսիաներով և ռեցիդիվներով [11,21-28]: Պացիենտների 20%-ի մոտ դիտվում է նեֆրոտիկ համախտանիշի ինքնակա լրիվ ռեմիսիա, իսկ մնացած 15-20%-ի մոտ զարգանում է մասնակի ռեմիսիա: Ռեմիսիան կարող է հետաձգվել 18-24 ամսով: Վերջերս կատարված մի հետազոտությունում հիվանդության սկզբից մինչ ռեմիսիան կազմել է  $14.7 \pm 11.4$  ամիս [29]: Պացիենտների 15-30%-ը ունենում են մեկ կամ մի քանի ռեցիդիվներ, որոնցից կեսը մնում են կայուն նեֆրոտիկ համախտանիշով: Հիվանդության բնական ընթացքի հետազոտությունների և միջամտական հետազոտությունների պլացեբո թվերի տվյալները ցույց են տվել, որ կայուն նեֆրոտիկ համախտանիշով պացիենտների մոտավորապես 30-40%-ի մոտ 10 տարվա ընթացքում զարգանում է ՎՓԵՀ [22, 30]: Կայուն նեֆրոտիկ համախտանիշ ունեցողները հակված են նաև ինֆեկցիոն, թրոմբոէմբոլիկ և աթերոսկլերոտիկ բարդությունների:

Ինքնակա ռեմիսիաների և պրոգրեսիայի հավանականությունը կախված է տարիքից, սեռից, պրոտեինուրիայի աստիճանից և սկզբնական երիկամային ֆունկցիայից [30,31]: Պրոգրեսիայի ռիսկը ամենաբարձրն է  $>8$  գ/օր պրոտեինուրիայի դեպքում, որը կայուն կերպով առկա է վեց ամիս: Վավերացված ալբորիթմը թույլ է տվել ստեղծել մի մոդել՝ հիմնված 6 ամսվա ընթացքում միջինացված ժամանակով պրոտեինուրիայի, ախտորոշման պահին ԿԿ-ի և 6 ամսվա ընթացքում ԿԿ-ի փոփոխության վրա, որը 85-90% ճշգրտությամբ հայտնաբերել է պրոգրեսիայի ռիսկով պացիենտներին: Ըստ այս մոդելի, ցածր ռիսկի խմբի պացիենտները ներկայանում են նորմալ ԿԿ-ով, կայուն  $<4$  գ/օր պրոտեինուրիայով և 6 ամսվա դիտարկման ընթացքում ունենում են կայուն երիկամային ֆունկցիա: Պրոգրեսիայի միջին ռիսկի դեպքում (պրոգրեսիվ ԵՔՀ զարգացնելու ռիսկը 10 տարում 50-55%) պացիենտներն ունենում են նորմալ

երիկամային ֆունկցիա, որը չի փոխվում 6 ամսվա ընթացքում, սակայն պրոտեինուրիան պահպանվում է 4-8գ/օր: Պրոգրեսիայի բարձր ռիսկի դեպքում (առաջընթաց ԵԲՀ զարգացնելու ռիսկը ախտորոշումից 10 անց՝ 65-80%), պացիենտներն ունենում են կայուն >8 գ/օր պրոտեինուրիա՝ անկախ երիկամային դիսֆունկցիայի աստիճանից [33,34]: Բուժմամբ հարուցված ռեմիսիաները լավացնում են կանխատեսումը [35,36]: Լրիվ ռեմիսիայի դեպքում 10-ամյա ապրելիությունն առանց ԵԱ-ի կազմում է մոտ 100%, իսկ մասնակի ռեմիսիայի դեպքում՝ 90%, և 50%՝ առանց ռեմիսիայի դեպքում: Լրիվ և մասնակի ռեմիսիայով պացիենտներն ունեն ԿԿ նվազման միևնույն մակարդակ՝ -1.5 մլ/ր/տարի՝ լրիվ, և -2 մլ/ր/տարի՝ մասնակի ռեմիսիայի դեպքում: Չնայած սկզբնական ավելի բարձր պրոտեինուրիայով պացիենտների դեպքում ինքնակա ռեմիսիաները քիչ հաճախ են, բայց և անհայտ չեն: Վերջերս մի հրապարակության մեջ ցույց է տրվել 8-12 գ/օր սկզբնական պրոտեինուրիայի դեպքում ինքնակա ռեմիսիաներ 26%-ի շրջանում, և 22%՝ >12 գ/օր դեպքում [29]: ՌԱՀ պաշարիչներով բուժումը և սկզբնական պրոտեինուրիայից 50%-ով նվազումը հսկողության առաջին տարում եղել են ռեմիսիայի նշանակալի անկախ կանխատեսիչներ: Հիվանդության բնական պատմության հետազոտությունների մեծ մասն իրականացվել են ՌԱՀ համակարգի վրա ազդող դեղերի ի հայտ գալուց առաջ: ԻՄՆ-ի վարման մեջ ՌԱՀ պաշարիչների երկարաժամկետ արժեքները գնահատվել են գերազանցապես դիտորդական հետազոտություններում և դիտվել են միայն <10 գ/օր սկզբնական պրոտեինուրիայով պացիենտների շրջանում: Վերջերս կատարված մի փոքր ՊԲՎՓ (n=27) համեմատել է ԱՓՖ ներհակորդը (լիզինոպրիլմինչև 10 մգ/օր) ԱԸՊ-ի հետ (լոզարտան մինչև 100 մգ/օր) ԻՄՆ-ով և տարբեր աստիճանի պրոտեինուրիայով (2.5-7 գ/օր) պացիենտների շրջանում: Երկուսն էլ ունեցել են միանման արդյունավետություն՝ նվազեցնելով պրոտեինուրիան միջինում 2.5 գ/օր-ով 12 ամսում: Պլացերոն հսկողության բացակայությունը և ավելի բարձր պրոտեինուրիայով (>8-10 գ/օր) պացիենտների չընդգրկումը թուլացնում են հետազոտության արդյունավետությունը [37]: Առկա են միայն ցածր ապացուցողականության տվյալներ այլ կանխատեսիչ գործոնների դերի մասին, ինչպիսիք են հիպերտենզիան, հյուսվածաբանորեն հաստատված ինտերստիցիալ ֆիբրոզը և տուբուլյար ատրոֆիան,

մեզում կայուն բարձր C5b-9, ցածր կամ միջին մոլեկուլային կշռով սպիտակուցների բարձր էքսկրեցիան մեզով (բետա-2 միկրոգլոբուլին և IgG) [38,39]: ՄՆ-ի դասակարգումը ըստ հյուսվածաբանական չափանիշների սահմանափակել են ԻՄՆ-ի բուժման պատասխանի և ելքերի կանխատեսումը:

## Աղյուսակ 2

### ԻՄՆ-ի լրիվ և մասնակի ռեմիսիաների բնորոշումը

<p><b>Լրիվ ռեմիսիա</b></p> <p>Մեզում սպիտակուցը <math>&lt;0.3</math> գ/օր (ՄՄԿՀ՝ <math>&lt;300</math> մգ/գ կամ <math>&lt;30</math> մգ/մմոլ), որը հաստատված է երկու հետազոտությամբ առնվազն 1 շաբաթ ընդմիջմամբ և ուղեկցվում է շիճուկի ալբումինի ու կրեատինինի նորմալ խտություններով:</p>
<p><b>Մասնակի ռեմիսիա</b></p> <p>Մեզում սպիտակուցը <math>&lt;3.5</math> գ/օր (ՄՄԿՀ՝ <math>&lt;3500</math> մգ/գ կամ <math>&lt;350</math> մգ/մմոլ) և 50% կամ ավելի նվազած է առավելագույն մակարդակից, հաստատված է երկու հետազոտությամբ, առնվազն 1 շաբաթ ընդմիջմամբ, ուղեկցվում է շիճուկի ալբումինի մակարդակի լավացումով կամ նորմալացումով և կայուն պլազմայի կրեատինինով:</p>

#### 4. ԻՄՆ-ի սկզբնական թերապիա

- 4.1. Խորհուրդ է տրվում, որ սկզբնական թերապիան պարունակի բերանով ընդունում կամ ն/ե ստերոիդների այլընտրանք՝ ամսական ցիկլերով 6 ամսյա կուրս, և բերանով ընդունվող ալկալիացնող միջոցներ (տես՝ Աղյուսակ 8):(1B)
- 4.2. Առաջարկվում է սկզբնական թերապիայի ժամանակ նախընտրել ցիկլոֆոսֆամիդը՝ քան քլորամբուցիլինը: (2B)
- 4.3. Խորհուրդ է տրվում վարել պացիենտներին պահպանողական, նվազագույնը 6 ամիս այս սխեման ավարտելուց հետո, մինչ բուժական ձախողում դիտարկելը, եթե ռեմիսիա տեղի չի ունեցել, եթե



երիկամային ֆունկցիան փոփոխված չէ կամ չկան ծանր, հաշմանդամության հանգեցնող, կյանքին սպառնացող բարդություններ՝ կապված նեֆրոտիկ համախտանիշի հետ: (1C)

4.4. Կատարել երիկամի կրկնակի բիոպսիա միայն կտրուկ վատացող երիկամային ֆունկցիայի դեպքում (շիճուկի կրեատինինի կրկնապատկում 1-2 ամսվա ընթացքում), զանգվածային պրոտեինուրայի բացակայության դեպքում (<15 գ/օր): (NG)

4.5. Շտկել ցիկլոֆոսֆամիդի կամ քլորամբուցիլի դեղաչափն ըստ պացիենտի տարիքի և eGFR-ի: (NG)

4.6. Առաջարկվում է, որ ալկալիացնող դեղերի ամենօրյա շարունակական (ոչ ցիկլիկ) բերանով ընդունումը նույնպես կարող է լինել արդյունավետ, սակայն կարող է կապված լինել թունայնության ավելի բարձր ռիսկի հետ, մասնավորապես >6 ամիս օգտագործման դեպքում: (2C)

### **Առկա տվյալներ**

Երեք ՊԲՎՓ-ները ցույց են տվել, որ ԻՄՆ-ի դեպքում բերանով ընդունվող ստերոիդներով մոնոթերապիան ախտանշանային բուժումից առավել չէ: Ալկալիացնող դեղերի (ցիկլոֆոսֆամիդ կամ քլորամբուցիլ) բերանով ընդունումը, ամենից հաճախ ստերոիդների հետ համատեղ, արդյունավետ են ռեմիսիայի հասնելու և ՎՓԵՀ-ի զարգացումը կանխարգելելու համար: Թունայնության նվազեցման տեսանկյունից ցիկլոֆոսֆամիդը նախընտրելի է:

### **Հիմնավորում**

Ø Առկա են միջին որակի ապացուցողական տվյալներ որպես ԻՄՆ-ի սկզբնական բուժում փոփոխական ալկալիացվող դեղերով (ցիկլոֆոսֆամիդ կամ

քլորամբուցիլ) և ն/ե պուլս և բերանով ընդունվող կորտիկոստերոիդներով 6 ամսվա ցիկլիկ սխեմայով բուժում խորհուրդ տալու համար: Այս ապացույցները ցույց են տալիս, որ այս բուժումը ԻՄՆ-ով և կայուն նեֆրոտիկ համախտանիշով պացիենտների շրջանում ռեմիսիայի հասնելու և երկամի ֆունկցիայի երկարաժամկետ վատթարացումը, այդ թվում հեմոդիալիզի կարիքը կանխարգելելու համար առավել է աջակցող թերապիայից: ԻՄՆ-ի դեպքում ցիկլոֆոսֆամիդի կիրառման հետ նույնականացված ռիսկերը և կողմնակի երևույթները բերված են աղյուսակ 3-ում:

- Ø Ցիկլոֆոսֆամիդի և կորտիկոստերոիդների համակցված այլ սխեմաներ նույնպես կիրառվել են: Ոմանք հանել են ն/ե մեթիլպրեդնիզոլոնը, մյուսներն օգտագործել են ալկալիացնող դեղեր և կորտիկոստերոիդներ համատեղ, ոչ ցիկլիկ, երկար տևողությամբ [30-32]:
- Ø Ցիկլոֆոսֆամիդի և կորտիկոստերոիդների համակցված այլ սխեմաներ նույնպես կիրառվել են: Ոմանք հանել են ն/ե մեթիլպրեդնիզոլոնը, մյուսներն օգտագործել են ալկալիացնող դեղեր և կորտիկոստերոիդներ համատեղ, այլ ոչ ցիկլիկ, երկար տևողությամբ [40-42]: Սակայն այս սխեմաների երկարաժամկետ արդյունավետությունը և անվտանգությունն ավելի վատ են հաստատված, քան ցիկլիկ սխեմայինը [43]: ԻՄՆ-ի բուժման նպատակով ն/ե ցիկլոֆոսֆամիդային սխեմաների անվտանգությունը և արդյունավետությունը բավարար գնահատված չեն որևէ խորհուրդ հանձնարարելու համար: Մեկ փոքր վերահսկվող փորձարկում պրոգրեսիվ ԻՄՆ-ի դեպքում ցույց է տվել բացասական արդյունքներ [44]: Ապացույցներն անբավարար են բերանով ընդունվող ցիկլոֆոսֆամիդի համեմատ ն/ե տարբերակի կիրառման վերաբերյալ որևէ խորհուրդ հանձնարարելու համար:
- Ø Նեֆրոտիկ համախտանիշի ամբողջական կամ մասնակի ռեմիսիան նույնականացված է գերազանց երկարաժամկետ կանխատեսման հետ: Ուստի, նեֆրոտիկ վիճակի մնայուն ռեմիսիան ընդունելի վերջնակետ է բուժման ընդհանուր արդյունավետությունը գնահատելու համար:

Ø Բուժված պացիենտների մոտ կարող է շարունակվել մասնակի կամ լրիվ ռեմիսիան բուժումն ավարտելուց 12-18 ամիս անց, ուստի, խելամիտ է սպասել այս ժամանակահատվածը, մինչ բուժման անհաջողություն արձանագրելը, պայմանով, որ պլազմայի ալբումինի մակարդակը կամ երիկամի ֆունկցիան չեն նվազել և մահացու դեպք չի ավելացել: Դիտարկման ընթացքում պացիենտները պետք է շարունակեն ընդունել ԱՓՖ-ի ներհակորդներ կամ ԱԸՊ-ներ, հակազերճնշումային դեղեր և այլ աջակցող թերապիաներ՝ ըստ կլինիկական ցուցման: Համեմատական հետազոտություններում ցիկլոֆոսֆամիդն ունի ավելի բարձր անվտանգություն՝ համեմատած քլորամբուցիլի: Ալկալիացնող դեղերի կումուլյատիվ տոքսիկությունը կարող է նշանակալի լինել և պահանջել բժշկի կողմից զգուշավոր մոնիտորինգի իրականացում: ԻՄՆ-ում ցիկլոֆոսֆամիդային կամ քլորամբուցիլային սխեմաների կիրառման վերաբերյալ վերջերս կատարված մի հետազոտություն անվտանգության վերաբերյալ մտահոգություն է բարձրացրել, ելնելով կողմնակի երևույթների գրանցված մակարդակից, որը գերազանցում է 80%-ը [45]: Սա ի հակադրումն է ավելի հին կատարված ալկալիացնող դեղերի և կորտիկոստերոիդների ցիկլիկ կիրառման վերաբերյալ մի երկարատև ՊԲՎՓ-ի, որտեղ սխեմաները լավ տանելի են եղել՝ լուրջ կողմնակի երևույթների ընդունելի ցածր մակարդակով [43,46,47]: Այս սխեմայի ռիսկերն այժմ հայտնի են, որ բարձրանում են նվազած երիկամային ֆունկցիայով, բարձր տարիքով և/կամ համատեղ հիվանդություններով պացիենտների շրջանում ալկալիացնող դեղերի կիրառման դեպքում, ինչպես ցույց է տրվել այս հրապարակումում:

Ø Քանի որ eGFR-ի նվազումը ԻՄՆ-ի ժամանակ հաճախ աստիճանական է, հատկապես, զանգվածային պրոտեինուրիայի բացակայության դեպքում, վատթարացման մակարդակի ցանկացած արագացում վկայում է վերադրված հիվանդության ընթացքի հավանականության մասին (օրինակ, կիսալուսնաձև գլոմերուլոնեֆրիտ կամ սուր ինտերստիցիալ նեֆրիտ, որը հաճախ դեղ-մակաձված է), որը կարող է ստիպել փոխել բուժական մոտեցումը: Այս

վիճակները բացահայտելու համար անհրաժեշտ է կրկնակի երիկամային բիոպսիա:

- Ø Նեֆրոտիկ համախտանիշի սրացումները ի հայտ են գալիս Պոնտիչելի սխեմայով (տես՝ Աղյուսակ 8) բուժված պացիենտների մոտ 25%-ի շրջանում: Ինքնակա ռեմիսիայով նույն տոկոս պացիենտների մոտ կարող է դիտվել ռեցիդիվ:

### Աղյուսակ 3

ԻՄՆ-ի դեպքում ցիկլիկ կորտիկոստերոիդ/ալկալիացնող դեղեր սխեմայի կիրառման ռիսկերը և օգուտները

Ռիսկեր	Օգուտներ
<p>Օպորտունիստական ինֆեկցիաների բարձր ռիսկ</p> <p>Վիրուսային հեպատիտների վերակտիվացում</p> <p>Ալոպեցիա</p> <p>Ասպերմատոգենեզ, օվուլացիայի ձախողում</p> <p>Հեմոռագիկ ցիստիտ (միայն ցիկլոֆոսֆամիդից)</p> <p>Նեոպլազիա (միելոդիսպլաստիկ համախտանիշ, սուր միելոգեն լեյկեմիա)</p> <p>Միզապարկի, միզածորանի կամ կոնքի անցումաբջջային քաղցկեղ</p> <p>Տոքսիկ հեպատիտ</p>	<p>ԵԲՀ և ՎՓԵՀ կանխարգելում</p> <p>Նեֆրոտիկ համախտանիշի բարդություններից խուսափում (թրոմբոզներ, ուժգնացած աթերոգենեզ)</p> <p>Կյանքի երկարացում, կյանքի որակի բարելավում</p>

### Աղյուսակ 4

Պոնտիչելի սխեմայով բուժման ռիսկերը և առավելությունները

Ռիսկեր	Առավելություններ
Օպորտունիստական ինֆեկցիաներ	ԵԲՀ զարգացման կանխարգելում
Վիրուսային հեպատիտների ռեակտիվացիա	Նեֆրոտիկ համախտանիշի բարդությունների կանխարգելում
Ալոպեցիա	Կյանքի որակի բարելավում

Անպտղություն, ազոտապերմիա	Կյանքի տևողության երկարում
Հեմոռագիկ ցիստիտ (միայն ցիկլոֆոսֆամիդ)	
Նեոպլազիաներ (միելոդի սպլաստիկ համախտանիշ, սուր միոլոզեն լեյկեմիա)	
Տոքսիկ հեպատիտ	
Միզապարկի, միզուկի, կոնքի բջջային քաղցկեղներ	

Պոնտիջելիի սխեմայի կիրառման հակացուցումներն են

- Չբուժված ինֆեկցիաներ (ՄԻԱՎ, հեպատիտներ B և C, սնկային ինֆեկցիաներ և այլն)
- Ուռուցքային հիվանդություններ
- Սուր միզակապություն
- Լեյկոպենիա մինչև բուժման սկիզբը (<4000 լեյկոցիտ/մմ<sup>3</sup>)
- Պլազմայում կրեատինինը>3.5 մգ/դլ (>309 մկմոլ/լ):

**5. ԻՄՆ-ի սկզբնական թերապիայի այլընտրանքային մեթոդներ. բուժում ԿՆԻ-ներով**

**5.1. Խորհուրդ է տրվում ցիկլոսպորինի կամ տակրոլիմուսի կիրառում առնվազն 6 ամսվա ընթացքում այն պացիենտների շրջանում, ովքեր համապատասխանում են սկզբնական թերապիա սկսելու չափանիշներին, սակայն նախընտրում են չստանալ ստերոիդ/ալկալիացնող դեղերով սխեման կամ ունեն այն կիրառելու հակացուցումներ: (1C)**

5.2. Առաջարկվում է դադարեցնել ԿՆԻ –ի կիրառումն այն պացիենտների շրջանում, ովքեր չեն հասել լրիվ կամ մասնակի ռեմիսիայի բուժման սկզբից 6 ամիս անց: (2C)

5.3. Առաջարկվում է ԿՆԻ-ի դեղաչափերի նվազեցում սկզբնական դեղաչափից մոտ 50%-ով 4-8-րդ շաբաթների ընթացքում, այն դեպքում, երբ ռեմիսիան պահպանվում է առնվազն 12 ամիս և չկան նեֆրոտոքսիկ էֆեկտներ: (2C)

5.4. Առաջարկվում է բուժման սկզբնական շրջանում կատարել արյան մեջ ԿՆԻ-ի մակարդակի կանոնավոր մոնիտորինգ, և բոլոր այն դեպքերում, երբ առկա է պլազմայի կրեատինինի անբացատրելի բարձրացում ( $\text{ՊԿր} > 20\%$ ): (NG) (ԿՆԻ-ի դեղաչափման խորհուրդների մասին ավելի մանրամասն տես՝ աղյուսակ 5)

Աղյուսակ 5

#### ԿՆԻ-ի դեղերով բուժման սխեմաները ԻՄՆ-ի դեպքում

##### Ֆիկլոսպորին

3.5-5.0 մգ/կգ/օրը բերանով ընդունում, օրական երկու անգամ, նաև պրեդնիզոն 0.15 մգ/կգ/օրը՝ 6 ամսվա ընթացքում: Առաջարկվում է սկսել առավել ցածր դեղաչափից, անհրաժեշտության դեպքում աստիճանաբար այն մեծացնելով՝ սուր նեֆրոտոքսիկությունից խուսափելու համար (Սանդիմմոն® , Նեորալ® և համարժեք համարվող ջեներիկ ցիկլոսպորին):

##### Տակրոլիմուս

0.05-0.075 մգ/կգ/օրը բերանով ընդունում, օրական երկու անգամ առանց պրեդնիզոնի՝ 6-12 ամսվա ընթացքում: Մենք առաջարկում ենք սկսել առավել ցածր դեղաչափից, անհրաժեշտության դեպքում աստիճանաբար այն մեծացնելով՝ սուր նեֆրոտոքսիկությունից խուսափելու համար:

ԻՄՆ-ի բուժման մեջ ցիկլիկ կորտիկոստերոիդ/ալկալիացնող դեղեր սխեմային որպես այլընտրանք ԿՆԻ-ով (ցիկլոսպորին կամ տակրոլիմուս) բուժման խորհրդին աջակցող ցածրից միջին որակի ապացուցողական տվյալներ են առկա: Կան ցածր որակի ապացույցներ, որոնք առաջարկում են ԿՆԻ-ով նվազագույնը 6-ամսյա բուժում իրականացնել, որը պետք է շարունակել նվազագույնը 6-12 ամիս, եթե առկա է պրոտեինուրիայի վրա դրական ազդեցություն, հիմնվելով բուժման վաղ ընդհատման դեպքում ռեցիդիվների բարձր մակարդակի վրա: ԻՄՆ-ի դեպքում ԿՆԻ-ների առաջարկվող դեղաչափերը և սխեմաները տրված են աղյուսակ 5-ում:

### • **Ցիկլոսպորին**

Վաղ չվերահսկվող հետազոտությունները ԻՄՆ-ում ցիկլոսպորինով բուժման դեպքում ցույց են տվել սկզբնական դրական ազդեցություն, սակայն ռեցիդիվների բարձր մակարդակ [61,62]: Միակ կույր, պատահական բաշխմամբ, վերահսկվող մի հետազոտությունում ՄՆ-ով ստերոիդ կայուն 51 պացիենտ բուժվել է ցածր դեղաչափի պրեդնիզոնով համակցված ցիկլոսպորինի հետ և համեմատվել է պլացեբո համակցված պրեդնիզոնի հետ [63]: Պրոտեինուրիայի լրիվ կամ մասնակի ռեմիսիաներ դիտվել է 69% պացիենտների դեպքում, սակայն ռեցիդիվների մակարդակը բարձր է եղել, երբ ցիկլոսպորինը հանվել է, մոտավորապես 45%՝ 1 տարվա վերջում: German Cyclosporine in NS Study Group-ից դիտորդական տվյալները ցույց են տալիս, որ ցիկլոսպորինային բուժման երկարացումը 1 տարով հանգեցնում է ավելի բարձր (34%) լրիվ ռեմիսիայի 1 տարում և ռեմիսիայի ավելի կայուն մակարդակի [58]: Ներկա խորհուրդներն այն պացիենտներին, ովքեր պատասխանում են ցիկլոսպորինին, բուժման շարունակումն է նվազագույնը 1 տարի [96]: Երկարացված ցածր դեղաչափի ցիկլոսպորինը (մոտ 1.5 մգ/կգ/օր) կարող է դիտարկվել որպես երկարատև պահպանողական բուժում այն պացիենտների համար, ովքեր հասնում են լրիվ կամ մասնակի ռեմիսիայի, հատկապես, ռեցիդիվի բարձր ռիսկ ունեցող պացիենտներին [64]: Հաճախ խորհուրդ է տրվում արյան մեջ ԿՆԻ-խտությունների, ինչպես նաև երիկամային ֆունկցիայի կանոնավոր մոնիտորինգ՝ համաձայն երիկամի փոխպատվաստումներից կուտակված փորձի: ԻՄՆ-ով պացիենտների շրջանում արյան մեջ ցիկլոսպորինի օպտիմալ

մակարդակների վերաբերյալ ապացույցներ առկա չեն: Հաճախ ոչ տոքսիկ խտություն համարվում է 125-175 նգ/մլ-ը (104-146 նմո/լ), կամ 400-600 նգ/մլ (335-500 նմո/լ)՝ 2 ժամ ընդունումից հետո [96]: Կատարվել է ընդամենը մեկ փոքր ՊԲՎՓ, որտեղ բարձր պրոտեինուրայով և պրոգրեսիվող երիկամային անբավարարությամբ պացիենտների շրջանում օգտագործվել է ցիկլոսպորին [65]: Բուժումը սկսելիս միջին ԿԿ-ն եղել է 55 մլ/ր, իսկ միջին պրոտեինուրիան 11 գ/օր: Ցիկլոսպորինի 12 ամիս կիրառումից հետո պրոտեինուրիայի զգալի նվազում է դիտվել, իսկ երիկամային ֆունկցիայի աստիճանը նվազել է -2.4-ից մինչ -0.7 մլ/ր/ամիս, մինչդեռ պլացեբո խմբում փոփոխություն չի դիտվել՝ -2.2-ից մինչև -2.1 մլ/ր/ամիս ( $P < 0.02$ ): Այս բարելավումը պահպանվել է 50% պացիենտների շրջանում ցիկլոսպորինի դադարեցումից մինչև երկու տարի [22,61,65-67]:

#### • **Տակրոլիմուս**

ԻՄՆ-ի դեպքում տակրոլիմուսային մոնոթերապիա կիրառած մի ՊԲՎՓ-ում երիկամի նորմալ ֆունկցիայով ( $n=25$ ) և միջին պրոտեինուրիայով (մոտ 8գ/օր) պացիենտները ստացել են տակրոլիմուս (0.05 մգ/կգ/օր) 12 ամսվա ընթացքում և 6 ամիս դեղաչափի նվազեցումով, և համեմատվել են պահպանողական բուժված ստուգիչ խմբի հետ ( $n=23$ ) [68]: 18 ամիս անց ռեմիսիայի հավանականությունը կազմել է 94% տակրոլիմուս ստացած խմբում, և ընդամենը 35%՝ ստուգիչ խմբում: 6 հոգի ստուգիչ խմբում և ընդամենը մեկը տակրոլիմուս ստացած խմբում հասել են երկրորդային վերջնակետի՝ ՊԿր 50% աճի [68]: Տակրոլիմուսը հանելուց հետո պացիենտների գրեթե կեսն ունեցան ռեցիդիվ, համանման ինչպես ցիկլոսպորինով բուժման դեպքում: Միայն ցածր որակի ապացույցներ կան, որոնք աջակցում են ցածր դեղաչափի տակրոլիմուսի կիրառմանը՝ ռեմիսիա պահպանելու համար, և այս մոտեցման անվտանգությունն անհայտ է [40,41,43,44,47-49,52,54,56,57,69-72]:

#### • **ԿՆԻ-ի vs. ավկալիացնող դեղերի համեմատական հետազոտություններ**

Ասիական ծագում ունեցող ԻՄՆ-ով պացիենտների շրջանում մի ՊԲՎՓ համեմատել է 6-9 ամիս տակրոլիմուսի կիրառումը ( $n=39$ ) 4 ամիս ցիկլոֆոսֆամիդի կիրառման հետ



(n=34) (երկու խմբերն էլ ստացել են պրեդնիզոն, որը նվազեցվել և հանվել է 8 ամսվա ընթացքում) [73]: Արդյունքները պրոտեհնուրիայի մասնակի կամ լրիվ ռեմիսիաների (79% և 69%), կամ 12 ամիս դինամիկ հսկողության ընթացքում կողմնակի երևույթների միջև որևէ տարբերություն ցույց չեն տվել: Ռեցիդիվներ գրանցվել են մոտավորապես 15% դեպքերում՝ երկու խմբերում: Այս տվյալներն աջակցում են տակրոլիմուսի կարճատև կիրառմանը (համատեղ ստերոիդների հետ կամ առանց), որպես բերանով ընդունվող ալկալիացնող դեղերին այլընտրանք [68]: Սակայն, ԻՄՆ-ում տակրոլիմուսային սխեմայի երկարաժամկետ արդյունավետությունը մնում է անհայտ [73]:

• **ԿՆԻ-ի օգտագործումը նվազած երիկամային ֆունկցիայով պացիենտների դեպքում**

ԿՆԻ-ի դեղերի նեֆրոտոքսիկությունը կարող է ուժգնացվել նախապես առկա երիկամի խաթարված ֆունկցիայի դեպքում: Այս դեպքերում ցիկլոֆոսֆամիդային սխեմաները կարող են նախընտրելի լինել, բայց խորհուրդ է տրվում ալկալիացնող դեղերի դեղաչափի նվազեցում: Առկա են թույլ ապացույցներ այս խմբի պացիենտների շրջանում ԿՆԻ կամ ալկալիացնող դեղեր նախընտրելու համար: Այս խնդրահարույց հարցը ուսումնասիրող ՊԲՎՓ-ն ընթացքի մեջ է (ISRCTN99959692): Այս խմբի պացիենտների շրջանում այլ դեղերի կիրառումը, ներառյալ ռիտուքսիմաբ, ՄՄՖ և/կամ ԱԿՏՀ, արժանի է հետագա ուսումնասիրությունների և ներկա ապացույցներն անբավարար են որևէ խորհուրդ տալու համար: ԻՄՆ-ի դեպքում, որպես բուժական ընտրություն կատարելու ուղղորդիչ, երիկամի բիոպսիայի ժամանակ ինտերստիցիալ ֆիբրոզի և/կամ տուբուլյար ատրոֆիայի աստիճանի քանակավորման արժեքի վերաբերյալ ապացույցները ներկայումս անբավարար են որևէ խորհուրդ տալու համար:

**6. ԻՄՆ-ի սկզբնական թերապիայի համար խորհուրդ չտրվող սխեմաներ**

**6.1. խորհուրդ է տրվում ԻՄՆ-ի սկզբնական բուժումը չիրականացնել ստերոիդային մոնոթերապիայով: (1B)**

## 6.2. Խորհուրդ է տրվում ԻՄՆ-ի սկզբնական բուժումը չիրականացնել ՄՄՖ

մոնոթերապիայով: (2C)

### Առկա տվյալներ

Բացի կորտիկոստերոիդ/ալկալիացնող դեղեր համակցությունից և ԿՆԻ-ներից, բազմաթիվ այլ բուժումներ են փորձարկվել որպես ԻՄՆ-ի սկզբնական բուժում: Այնուամենայնիվ, համապատասխան չափի ՊԲՎՓ-ներում դրանցից ոչ մեկը ցույց չի տալիս կայուն արդյունավետություն և անվտանգություն, ուստի, խորհուրդ չեն տրվում որպես ԻՄՆ-ի սկզբնական թերապիայի առաջին ընտրություն:

### Հիմնավորում

#### • Կորտիկոստերոիդային մոնոթերապիա

Առկա են միջին որակի ապացուցողականության տվյալներ, որոնք խորհուրդ են տալիս չկիրառել կորտիկոստերոիդների մոնոթերապիան ԻՄՆ-ի ռեմիսիայի հասնելու կամ պրոգրեսիվ ԵԲՀ-ի զարգացումը հետաձգելու նպատակով: Վաղ հետազոտություններից մեկում ցույց էր տրվել, որ պրեդնիզոնի այլընտրանքային ռեժիմով բարձր դեղաչափի կիրառումը՝ համեմատած պլացեբոյի հետ 2-3 ամսվա ընթացքում, բերել է ԵԱ-ի զարգացման նշանակալի նվազեցման, չնայած չկար կայուն ազդեցություն պրոտեինուրիայի վրա [74]: Հաջորդող ՊԲՎՓ-ն, ԻՄՆ-ով պացիենտների շրջանում օգտագործելով միանման ստերոիդ սխեմա vs. պլացեբո, ցույց տվեց դեղերի օգտագործման ընթացքում բարելավման բացակայություն, ինչպես նաև երիկամային ֆունկցիայի (ՊԿր) կամ պրոտեինուրիայի նվազման բացակայություն 3 տարվա դիտարկման ընթացքում: Լրացուցիչ ՊԲՎՓ-ն համեմատել է պրեդնիզոնի 6-ամսյա կուրսը տրված այլընտրանքային օրերին (n=81) ոչ առանձնահատուկ բուժման հետ (n=77) և ցույց է տրվել, որ ստերոիդային թերապիան ինքնին չունի նշանակալի օգտակարություն ոչ ռեմիսիայի հասնելու և ոչ էլ երիկամի ֆունկցիայի պահպանման հարցում, նույնիսկ այն դեպքում, երբ տվյալները շտկվել են՝ ընդգրկելով միայն սկզբնական >3.5 գ/օր պրոտեինուրիա ունեցող պացիենտներին [75]: Այնուամենայնիվ, ասիական (ճապոնական) ծագում ունեցող անհատների շրջանում կատարված

ռետրոսպեկտիվ հետազոտությունները ցույց են տվել կորտիկոստերոիդային մոնոթերապիայի հավանական օգտակարությունը [76]: Այս վերլուծությունների տվյալները հնարավոր է շեղվել են չչափվող փոփոխականների և մինչ բուժում սկսելը պացիենտներին դիտարկման մեջ մտցնելու անհաջողության պատճառով: Բացասական արդյունքներով նշված ՊԲՎՓ-ները շատ քիչ ասիական ծագումով անհատներ են ընդգրկել ենթավերլուծությունների համար:

## . ՄՄՖ

ՄՄՖ-ն որպես սկզբնական բուժում ԻՄՆ-ի դեպքում ցույց չի տրված ՊԲՎՓ-ներում որպես կայուն արդյունավետ միջոց ռեմիսիայի հասնելու կամ պրոգրեսիվ ԵԲՀ-ի զարգացումն ուշացնելու համար: ԻՄՆ-ով և խաթարված երիկամային ֆունկցիայով (ՊԿր  $>1.5$  մգ/դլ [ $>133$  մկմոլ/լ]) 32 պացիենտ 12 ամիս բուժվել են 1գ օրը 2 անգամ բերանով ընդունվող ՄՄՖ-ով՝ համակցված կորտիկոստերոիդների հետ, և համեմատվել են պատմականորեն ստուգիչ խմբի հետ ( $n=32$ ), ովքեր բուժվել են նույն տևողությամբ բերանով ընդունվող ցիկլոֆոսֆամիդով՝ համակցված կորտիկոստերոիդների հետ (ցիկլոֆոսֆամիդ: 1.5 մգ/կգ/օր) [77]: 12 ամսում պրոտեինուրիայի ռեմիսիաների գումարային տոկոսը կազմել է 66% ՄՄՖ-ով և 72% ( $P=0.3$ )՝ցիկլոֆոսֆամիդով բուժման դեպքում: Կողմնակի երևույթները դիտվել են միևնույն հաճախականությամբ երկու խմբերում, սակայն ռեցիդիվներն առավել հաճախ են եղել ՄՄՖ-ով բուժման դեպքում, ռեցիդիվները նկատվել են անգամ բուժման ընթացքում [77]:

Կատարվել են երկու փոքր ՊԲՎՓ, որոնք համեմատել են ՄՄՖ-ով և ստերոիդային համատեղ բուժումը՝ Պոնտիչելիի սխեմայով բուժման հետ:

Մի հետազոտությունում ուսումնասիրվել են պրոգրեսիայի ցածր ռիսկով 20 պացիենտներ, որոնք բոլորը ԻՄՆ-ի պատճառով եղել են նեֆրոտիկ համախտանիշով դեղեր կախյալ, և ՄՄՖ-ով համակցված կորտիկոստերոիդների հետ սխեման համեմատվել է փոփոխված Պոնտիչելիի սխեմայի հետ (քլորամբուցիլով) [78]: Արդյունքում ռեմիսիայի հասած պացիենտների տոկոսի միջև չկար տարբերություն՝ 64% ՄՄՖ-ով և 67% մոդիֆիկացված Պոնտիչելիի սխեմայով բուժման դեպքում:

Ռեցիդիվների և ինֆեկցիաների տոկոսը նույնպես միևնույնն էր երկու խմբերում: Առավել հաճախ դիտվում էր լեյկոպենիա մոդիֆիկացված Պոնտիջելիի սխեմայով բուժման ընթացքում: Մեկ այլ փոքր ՊԲՎՓ-ում, 21 դեղեր կախյալ պացիենտների շրջանում ՄՄՖ-ն համակցված կորտիկոստերոիդների հետ համեմատվել է Պոնտիջելի սխեմայի հետ [79]: Լրիվ կամ մասնակի պատասխանը կազմում էր 64% (7/11) ՄՄՖ-ի դեպքում vs. 80% (8/10) ալկալիացնող դեղերի կիրառման դեպքում: Կարճատև հսկողության ընթացքում ոչ մի պացիենտ ցույց չի տվել կրկնություն ՄՄՖ խմբում, և միայն մեկը Պոնտիջելիի սխեմայի դեպքում:

Իսկ մյուս ՊԲՎՓ-ում, ՄՄՖ-ով մոնոթերապիան համանման պացիենտների շրջանում համեմատվեց պահպանողական բուժման հետ: Այս ուսումնասիրությունը պատահական բաշխել է ԻՄՆ-ով և նեֆրոտիկ համախտանիշով 36 պացիենտի երկու խմբերի մեջ՝ պահպանողական թերապիա (ՌԱՀ պաշարում, ցածր աղային և սպիտակուցային սննդակարգ, միզամուղներ) + ՄՄՖ (2 գ/օր, առանց ստերոիդների) և միայն պահպանողական բուժում 12 ամսվա ընթացքում [80]: 12 ամիս անց լրիվ և մասնակի ռեմիսիաների հավանականությունը չէր տարբերվում երկու խմբում:

Այսպիսով, մինչդեռ ՄՄՖ + կորտիկոստերոիդներ սխեման կարող է համեմատվել արդյունավետություն ունեցող ցիկլիկ ալկալիացնող դեղերի և կորտիկոստերոիդի ստանդարտ սխեմայի հետ, առկա ապացույցները վիճահարույց են, ցածր որակի և կարճաժամկետ: Ռեցիդիվների բարձր մակարդակը ՄՄՖ-ի կիրառման դեպքում նշանակալիորեն նվազեցնում է ոգևորությունը ԻՄՆ-ի դեպքում այս մոտեցման հանդեպ [78]: ՄՄՖ-ով մոնոթերապիան թվում է անարդյունավետ [80]:

#### • **Ռիտուքսիմաբ**

Դեռևս չկան ռիտուքսիմաբը որպես ԻՄՆ-ի սկզբնական թերապիա կիրառող ՊԲՎՓ-ներ, սակայն մեծ ռիտորդական հետազոտությունները տրամադրում են հուսադրող տվյալներ: Մի փորձնական հետազոտություն օգտագործել է ռիտուքսիմաբի 4 անգամյա շաբաթական կուրսեր (375մգ/մ<sup>2</sup>) ԻՄՆ-ով 8 նեֆրոտիկ պացիենտների շրջանում և հետևել է նրանց 1 տարվա ընթացքում [76,77]: Պրոտեինուրիայի աստիճանը զգալի նվազել է այդ ընթացքում, իսկ ԵՖ-ն պահպանվել է կայուն մակարդակների վրա:

Կողմնակի երևույթները գրանցվել են որպես մեղմ: Նույն հետազոտողների մի դիտարկային հետազոտություն առաջարկել է, որ ռիտուքսիմաբը հավանական է, որ առավել արդյունավետ է նվազագույն աստիճանի տուբուլոինտերստիցիալ վնասումով պացիենտների շրջանում[83]:

Կատարվել է մի հեռանկարային դիտարկային հետազոտություն 15 պացիենտների շրջանում >4 գ/օր պրոտեինուրիայով՝ չնայած ԱՓՖ-ինհիբիտորների կանոնավոր օգտագործմանը երեք ամսից ավել և սիստոլիկ ճնշմանը <130 մմ.ս.[79]: 6 ամիս անց պացիենտները, ովքեր ունեին >3 գ/օր պրոտեինուրիա և որոնց մոտ CD19+B լիմֆոցիտների քանակը կազմել է >15բջիջ/մկլ, ստացան երկրորդ ռիտուքսիմաբի կուրսը: Սկզբնական պրոտեինուրիան  $13 \pm 5.7$  գ/օր նվազեց մինչև  $9.1 \pm 7.4$ ,  $9.3 \pm 7.9$ ,  $7.2 \pm 6.2$  և  $6.0 \pm 7.0$  գ/օր համապատասխանաբար 3, 6, 9, 12 ամիս անց: Պրոտեինուրիայի միջին նվազումը սկզբից մինչև 12 ամիսը  $6.2 \pm 5.1$  գ/օր էր և վիճակագրորեն զգալի էր ( $P=0.002$ ): ԻՄՆ-ով պացիենտների շրջանում ռիտուքսիմաբը լավ տանելի էր և արդյունավետ՝ պրոտեինուրիայի նվազեցման տեսանկյունից: Լրիվ և մասնակի ռեմիսիաների հաճախականությունը գրեթե 60% ավելի բարձր էր սպասվածից՝ հիմնվելով ինքնակա ռեմիսիաների հաճախականության տեղեկատվության վրա:

Մեկ այլ դիտարկային հետազոտություն օգտագործեց շրջանառող լիմֆոցիտների մակարդակը՝ դեղի չափաքանակավորումը վերահսկելու համար՝ ըստ պահանջի իջեցնելով ռիտուքսիմաբի գումարային դեղաչափը [85]: Մեկ տարի անց պացիենտների տոկոսը, որոնք հասան ռեմիսիայի՝ նույնն էր, ինչ պատմական խմբում գտնվող 24 պացիենտներինը, որոնք ստացան ընթացակարգային ռիտուքսիմաբի չորս դեղաչափ  $375$  մգ/մ<sup>2</sup> շաբաթական:

Վերջերս, մեկ հեռանկարային դիտորդական հետազոտությունում, որը կատարվել է ԻՄՆ-ով և >5 գ/օր սկզբնական կայուն պրոտեինուրիայով 20 պացիենտների շրջանում, պացիենտները ստացել են ռիտուքսիմաբ ( $375$  մգ/մ<sup>2</sup> շաբաթական չորս դեղաչափ) և վերաբուժում 6 ամիս անց, անկախ պրոտեինուրիայի պատասխանից [86]: Սկզբնական պրոտեինուրիան նվազել է  $11.9$  գ/օր-ից մինչև  $4.2$  գ/օր և  $2.0$  գ/օր համապատասխանաբար 12 և 24 ամիս անց, մինչդեռ ՊԿր-ն 24 ամիս անց բարձրացել է  $72.4$ -ից մինչև  $88.4$  մլ/ր/1.73 մ<sup>2</sup>: 24 ամսվա դինամիկ հսկողությունն ավարտած 18

պացիենտներից 4-ը հասել են լրիվ ռեմիսիայի, 12-ը՝ մասնակի ռեմիսիայի (լրիվ և մասնակի ռեմիսիան միասին կազմել են 80%): Մեկ պացիենտ ունեցել է ռեցիդիվ՝ հսկողության ընթացքում: Այս հետազոտության պացիենտների 50%-ից ավելին չի պատասխանել նախորդ բուժմանը: Ռիտուքսիմաբի կարճաժամկետ թունայնություն չի գրանցվել: Այս հետազոտությունը կրկին հաստատում է այն դիտարկումը, որը կատարվել է ավալիացնող դեղեր/կորտիկոստերոիդային բուժման դեպքում, որ պրոտեինուրիան նվազում է աստիճանաբար, և կարող է ամիսներ պահանջվել մինչ այն հասնի իր նվազագույն մակարդակին:

Անհրաժեշտ է ՊԲՎՓ-ի կատարում այս հուսադրող արդյունքները հաստատելու համար, սակայն տվյալները ցույց են տալիս հիվանդության ընթացքի վրա ռիտուքսիմաբի օգտակարության բարձր հավանականություն: Երկարաժամկետ ռեցիդիվների մասին տվյալներ չկան, սակայն կարճաժամկետների մակարդակը ցածր է [86]: ՊԲՎՓ-ների բացակայության պատճառով որևէ առանձնահատուկ խորհուրդ չի կարող տրվել ԻՄՆ-ի դեպքում որպես սկզբնական բուժում ռիտուքսիմաբի կիրառման վերաբերյալ:

## . ԱԿՏՀ

Մի դիտարկային հետազոտություն և մի փոքր ՊԲՎՓ տրամադրել են ցածր ապացուցողական, նախնական տվյալներ՝ որպես ԻՄՆ-ի սկզբնական բուժում երկարատև ազդող ԱԿՏՀ-ի կիրառման վերաբերյալ: Սինթետիկ դեպո ԱԿՏՀ-ն (Սինակտեն®), որը կիրառվել էր 1 տարվա ընթացքում դիտարկային հետազոտության մեջ, նվազեցրեց պրոտեինուրիան [82,83]: Վերջերս, ավելի փոքր հետազոտություն համեմատեց ստերոիդների ու ցիտոտոքսիկ դեղի համատեղ կիրառումը (n=16) ԱԿՏՀ-ի հետ (n=16) որպես սկզբնական թերապիա, և երկու դեպքում էլ ցույց տվեց նույնանման թերապևտիկ արդյունք [84]: ԱԿՏՀ-ի օգտագործման հետ կապված կողմնակի արդյունքներն ընդգրկում են գլխապտույտները, գլյուկոզային ինտոլերանտություն, դիարեա, մաշկի բրոնզագույն երանգավորում, որոնք վերանում են թերապիայի ավարտից հետո: Տվյալները բնական ԱԿՏՀ-ի կիրառման վերաբերյալ նույնպես

հավաստի չեն: Անհրաժեշտ են ավելի լայնածավալ հետազոտություններ, իսկ մինչ այդ ԱԿՏՀ-ի օգտագործումը ԻՄՆ-ի սկզբնական թերապիայում խորհուրդ չի տրվում:

**7. Խորհուրդ, որ տրվում է սկզբնական թերապիային ռեզիստենտ ԻՄՆ-ի բուժման ժամանակ**

7.1. Առաջարկվում է ավկալիացնող դեղերով/ստերոիդներով սկզբնական բուժմանը ռեզիստենտ պացիենտներին բուժել ԿՆԻ-ով: (2C)

7.2. Առաջարկվում է ԿՆԻ-ով սկզբնական բուժմանը ռեզիստենտ ԻՄՆ-ով պացիենտներին բուժել ավկալիացնող դեղեր/ստերոիդ սխեմայի համաձայն: (2C)

**8. Մեծահասակների շրջանում նեֆրոտիկ համախտանիշի ռեցիդիվների բուժումը**

8.1. Առաջարկվում է ԻՄՆ-ի դեպքում նեֆրոտիկ համախտանիշի ռեցիդիվները բուժել՝ վերսկսելով միևնույն բուժումը, որի արդյունքում դիտվել է սկզբնական ռեմիսիան: (2D)

8.2. Առաջարկվում է, եթե 6 ամսվա ցիկլիկ ստերոիդ/ավկալիացնող դեղեր սխեման կիրառվել է որպես սկզբնական բուժում, ապա հետագայում այն կիրառվի միայն մեկ անգամ ռեցիդիվի բուժման նպատակով: (2B)

**Առկա տվյալներ**

Կլինիկական հետազոտությունները, որոնք ԻՄՆ-ի դեպքում օգտագործել են այլընտրանքային ստերոիդների և ավկալիացնող դեղերի ցիկլիկ սխեմաներ կամ ԿՆԻ-ներ, ցույց են տվել երիկամի գերազանց ապրելիություն՝ լրիվ կամ մասնակի ռեմիսիաներով, անգամ՝ երկարաժամկետ: Այնուամենայնիվ, նեֆրոտիկ համախտանիշի ռեցիդիվներ դիտվում են 25-30%-ի մոտ բուժման ավարտից 5 տարի անց (ավկալիացնող դեղեր) և պացիենտների 40-50% շրջանում մեկ տարի անց (ԿՆԻ):

Այն պացիենտներին, որոնց մոտ լինում է ռեցիդիվ լրիվ կամ մասնակի ռեմիսիայից հետո, կարող է տրվել միևնույն բուժման երկրորդ կուրս [95]:

### **Հիմնավորում**

Կան ցածր ապացուցողականության տվյալներ, որոնք ցույց են տալիս, որ ռեցիդիվի դեպքում բուժման նկատմամբ պատասխանը նույնն է՝ ինչ առաջին բուժումից հետո: Կան միջին ապացուցողականության տվյալներ, որոնք ցույց են տվել, որ մեծանում է կողմնակի արդյունքների հաճախականությունն ալկալիացնող դեղերի տևական օգտագործման դեպքում:

Եթե առկա է նեֆրոտիկ համախտանիշի կրկնություն ռեմիսիայից հետո, նույն սխեմայով բուժումը հաճախ, բայց ոչ միշտ է բերում հաջորդ ռեմիսիայի զարգացմանը:

Իմունասուպրեսիվ թերապիայի կրկնակի կուրսերը մեծ մասամբ կապված են այն պացիենտների հետ, ում մոտ ռեցիդիվները լինում են մասնակի ռեմիսիայից հետո և նրանք ունեն նորմալ երիկամային ֆունկցիա [96,97]: Չկան ՊԲՎՓ-ներ, որոնք կուղղորդեն ԻՄՆ-ով այն պացիենտների թերապիան, ովքեր ունենում են ռեցիդիվ՝ բուժման առաջին կուրսից հետո և ունեն երիկամի խաթարում [98]:

Ալկալիացնող դեղերի տևական օգտագործման հիմնական բարդությունը քաղցկեղն է: Յիկլոֆոսֆամիդի կումուլյատիվ դեղաչափերը  $>36$  գր ասոցացվում են միզապարկի քաղցկեղի 9.5 անգամ բարձր ռիսկի հետ Վեգեների գրանուլեմատոզով պացիենտների շրջանում: Երկար կուրսերը նույնականացված են եղել նաև լիմֆոպրոլիֆերատիվ, միելոդիսպլաստիկ և լեյկեմիկ հիվանդությունների բարձր ռիսկի հետ [99]: Ուստի, ալկալիացնող դեղերով կրկնակի կուրսեր (ավելի քանի 2) խորհուրդ չեն տրվում:

Թեթև ռեցիդիվները (ենթանեֆրոտիկ պրոտեինուրիայի վերազարգացում լրիվ ռեմիսիայից հետո) հատուկ բուժում չեն պահանջում և կարող են վարվել պահպանողական ձևով: Արյան ճնշումը պետք է պահպանվի  $< 125/75$  մմ ս.ս. և ՌԱՀ պաշարիչները պետք է օգտագործվեն բուժման առաջնագծում:

Այլ դեղերը, ինչպիսին են ՄՄՖ-ն, դիտուքսիմաբը կամ ԱԿՏՀ-ն կարող են դիտարկվել ԻՄՆ-ի ռեցիդիվների բուժման դեպքում: Որոշ դիտորդական տվյալներ կան, որ դիտուքսիմաբը կարող է օգտակար լինել ռեցիդիվով պացիենտների շրջանում, երբ



ԿՆԻ դեղերի դեղաչափը նվազեցվում է (ԿՆԻ կախյալություն) [100], սակայն ներկայումս ապացույցներն անբավարար են որևէ հատուկ խորհուրդ հանձնարարելու համար:

## **9. ԻՄՆ-ի բուժումը երեխաների շրջանում**

**9.1. Առաջարկվում է երեխաների շրջանում ԻՄՆ-ը բուժելիս հետևել մեծահասակների բուժման խորհուրդներին: (2C)**

**9.2. Առաջարկվում է երեխաների շրջանում կիրառել ԻՄՆ-ի բուժման ստերոիդ/ալկալիացնող դեղեր սխեմայի ոչ ավելի քան մեկ կուրս: (2D)**

### **Առկա տվյալներ**

Երեխաների շրջանում ԻՄՆ-ը հաճախ չի հանդիպում և սովորաբար դրսևորվում է որպես անախտանշանային պրոտեինուրիա: Երեխաների նեֆրոտիկ համախտանիշի կառուցվածքում ԻՄՆ-ին բաժինը 5% դեպքերից պակաս է [101,102]: Երեխաների շրջանում ՄՆ-ի դեպքերի մեծ մասը (>75%) երկրորդային են՝ քրոնիկական վիրուսային վարակներից (օրինակ, հեպատիտ B), աուտոիմուն հիվանդություններից (<4%, թիրոիդիտ) և դեղերից:

### **Հիմնավորում**

Առկա են ցածր որակի ապացուցողականության տվյալներ, որոնց համաձայն երեխաները պետք է բուժվեն միևնույն սխեմաներով, ինչ մեծահասակները, դեղաչափերի համապատասխան շտկումներով:

Երեխաների շրջանում ԻՄՆ հիվանդության բնական պատմության մասին գիտելիքները, բուժման տարբերակները և երկարաժամկետ ելքերը հիմնականում գալիս են փոքր, չվերահսկված դիտորդական հետազոտություններից, որոնք ցույց են տալիս ինքնակա ռեմիսիաների հարաբերական բարձր մակարդակ և ՎՓԵՀ զարգացման ցածր տոկոս [103]: Երեխաները սովորաբար պահպանողական բուժումից բացի այլ բուժում չեն պահանջում, եթե ծանր ախտանիշներ չունեն, քանի որ նրանց շրջանում ինքնակա ռեմիսիաների հաճախականությունն ավելի բարձր է, քան

մեծահասակների շրջանում: Ծանր ախտանիշներով երեխաների դեպքում կիրառվում է նույն դեղորայքային համակցությունները, որոնք խորհուրդ են տրվել մեծահասակներին, դեղաչափի համապատասխան շտկումներով [104]: Ընթացակարգերի մեծ մասում օգտագործում են քլորամբուցիլ 0.15-0.2 մգ/կգ/օր կամ ցիկլոֆոսֆամիդ 2 մգ/կգ/օր 8-12 շաբաթ պրեդնիզոնով՝ այլընտրանքային սխեմայով: Գոնադային տոքսիկության ռիսկը քլորամբուցիլի և ցիկլոֆոսֆամիդի դեպքում ավելի բարձր է տղաների շրջանում, քան աղջիկների, և կապված է բուժման տևողությունից և ընդհանուր դեղաչափից [105]: Ցիկլոֆոսֆամիդի կումուլյատիվ դեղաչափը չպետք է գերազանցի 200 մգ/կգ՝ գոնադոտոկսիկությունից խուսափելու համար: ԻՄՆ-ի դեպքում երեխաների շրջանում ԿՆԻ-ների կիրառման վերաբերյալ տվյալներ չկան: ԿՆԻ-ների կիրառումը հիմնված է միայն մեծահասակների շրջանում կատարված ՊԲՎՓ-երի վրա: ՄՄՖ-ն, ռիտուքսիմաբը կամ ԱԿՏՀ-ն չեն ուսումնասիրվել երեխաների շրջանում:

## **10. Պրոֆիլակտիկ հակամակարդիչների կիրառումը ԻՄՆ-ի ժամանակ**

**10.1. Առաջարկվում է ԻՄՆ-ով և նեֆրոտիկ համախտանիշով պացիենտների համար, ովքեր ունեն շիճուկային ալբումինի մակարդակի նկատելի իջեցում ( $<2.5$  գ/դլ [ $<25$  գ/լ]) և թրոմբոզների զարգացման լրացուցիչ ռիսկ, դիտարկել պրոֆիլակտիկ հակամակարդիչների կիրառումը՝ բերանով ընդունվող վարֆարինով:**  
(2C)

### **Առկա տվյալներ**

ԻՄՆ-ը հատուկ վտանգ է ներկայացնում երակային թրոմբոէմբոլիաների և ինքնակա անոթային թրոմբոզների (խորանիստ երակային թրոմբներ կամ թոքային զարկերակի թրոմբ/էմբոլիա) համար, այն անգամ ավելի բարձր վտանգ է պարունակում, քան նեֆրոտիկ համախտանիշի այլ պատճառները [106-108]: Չկան ՊԲՎՓ-ներ նեֆրոտիկ համախտանիշով ԻՄՆ-ի դեպքում պրոֆիլակտիկ հակամակարդիչ բուժման կիրառման վերաբերյալ [106-108]:

## **Հիմնավորում**

Առկա են ցածր որակի ապացուցողական տվյալներ վարձարինի կիրառման վերաբերյալ՝ որպես պրոֆիլակտիկ հակամակարդիչ: Հիմնվելով դիտարկային հետազոտություններից մեկի վրա (Մարկովի մոդել) պրոֆիլակտիկ հակամակարդիչները պետք է կիրառվեն, երբ շիճուկում ալբումինը  $<2.0-2.5$  գ/դլ է (20-25 գր/լ) ստորև բերվածներից մեկ կամ մի քանիսի հետ. պրոտեինուրիա  $>10$  գ/օր, ՄՁԻ $<35$  կգ/մ<sup>2</sup>, թրոմբոէմբոլիզմի դեպքերի ընտանեկան պատմություն՝ փաստագրված գենետիկական նախատրամադրվածությամբ, կանգային սրտային անբավարարություն NYHA 3-4 դասերի, վերջերս կատարված որովայնային կամ օրթոպեդիկ վիրահատություն, տևական իմմոբիլիզացիա[116-118]: Վարձարինով բուժմանը միշտ պետք է նախորդի բավարար դեղաչափով հեպարինային (ֆրակցիոն կամ ոչ ֆրակցիոն) կարճատև բուժումը՝ մակարդեղիության ժամանակը երկարաձգելու նպատակով: Երիկամի ֆունկցիայի խանգարման դեպքում կարող է պահանջվել ֆրակցիոն հեպարինի դեղաչափի շտկում: Նեֆրոտիկ համախտանիշի դեպքում ավելի նոր բերանով ընդունվող կամ պարէնտերալ հակամակարդիչների կիրառման անբավարար փորձից ելնելով՝ որևէ խորհուրդ չի կարող տրվել թրոմբոպրոֆիլակտիկայում դրանց կիրառման վերաբերյալ: Պրոֆիլակտիկ հակամակարդիչների կիրառման տևողությունը, որի դեպքում ռիսկերի հանդեպ կլինի օպտիմալ օգտակարություն, հայտնի չէ, բայց խելամիտ է թվում շարունակել թերապիան այնքան երկար, որքան պացիենտը նեֆրոտիկ վիճակում է՝ ալազմային ալբումինի  $<3.0$  գ/դլ մակարդակով:

## **Տնտեսական նկատառումներ**

Պրեդնիզոլոնը և ցիկլոֆոսֆամիդն ավելի մատչելի են քան ԿՆԻ-ն և ՄՄՖ-ը: Դեղի մատչելիությունը պետք ի նկատի ունենալ միայն այն դեպքում, երբ պացիենտներն անվճարունակ են:

## **Ներդրման հնարավորություններ և աուդիտի ցուցանիշներ**

ԻՄՆ վարման արդի պահանջները հնարավոր է ապահովել Հայաստանի բուժհաստատություններում ներդնելով հետևյալ գործառույթները:

1. Նեֆրոբիոպսիայի իրականացում:
2. ԿՆԻ-ի խտության որոշում արյան մեջ:

Սույն կլինիկական ուղեցույցի ներդրումը Հայաստանի բուժօժանայություններ մատուցող հաստատություններում հնարավոր է, որ ունենա հետևյալ խոչընդոտները՝

- ՀՀ - ում նեֆրոբիոպսիաների սահմանափակ կիրառում
- որակավորված կադրային ներուժի պակաս
- ֆինանսական բեռ:

### **Առաջարկվող աուդիտի ցուցանիշներն են՝**

- Բիոպսիոն հաստատված ՄՆ դեպքերի մասնաբաժինը նեֆրոտիկ համախտանիշ ունեցողների շրջանում:
- Իդիոպաթիկ և երկրորդային ՄՆ-ների մասնաբաժինները բիոպսիոն հաստատված ՄՆ-ների դեպքում:
- Լրիվ և մասնակի ռեմիսիաների քանակը ԻՄՆ ունեցող պացիենտների շրջանում սկզբնական բուժման արդյունքում:
- Ռեցիդիվների քանակը ԻՄՆ ունեցող պացիենտների շրջանում սկզբնական բուժումից հետո:
- Այլընտրանքային բուժման պահանջ ունեցող պացիենտների քանակը:
- Պրոֆիլակտիկ թրոմբոկանխարգելում ստացած ԻՄՆ և նեֆրոտիկ համախտանիշ ունեցող պացիենտների քանակը:

## Գրականության ցանկ

1. Swaminathan SL, Leung N, Lager DJ, et al. Changing incidence of glomerular disease in Olmsted County, Minnesota: a 30-year renal biopsy study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006; 1: 483-487
2. Schena FP. Survey of the Italian Registry of Renal Biopsies. Frequency of the renal diseases for 7 consecutive years. The Italian Group of Renal Immunopathology. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12: 418-426.
3. Vendemia F, Gesualdo L, Schena FP et al. Renal Immunopathology Study Group of the Italian Society of Nephrology. Epidemiology of primary glomerulonephritis in the elderly. Report from the Italian Registry of Renal Biopsy. *J Nephrol* 2001; 14: 340-352.
4. Covic A, Schiller A, Volovat C et al. Epidemiology of renal disease in Romania: a 10 year review of two regional renal biopsy databases. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 419-424.
5. Abe S, Amagasaki Y, Konishi K et al. Idiopathic membranous glomerulonephritis: aspects of geographical differences. *J Clin Pathol* 1986; 39: 1193–1198.
6. Cahen R, Francois B, Trolliet P et al. Aetiology of membranous glomerulonephritis: a prospective study of 82 adult patients. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 172–180.
7. Schwartz MM. Membranous glomerulonephritis. In: Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM (eds). *Heptinstall's Pathology of the Kidney*, 6th edn, vol. 1. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2007, pp 205–251.
8. Kuroki A, Shibata T, Honda H et al. Glomerular and serum IgG subclasses in diffuse proliferative lupus nephritis, membranous lupus nephritis, and idiopathic membranous nephropathy. *Intern Med* 2002; 41: 936–942.
9. Ohtani H, Wakui H, Komatsuda A et al. Distribution of glomerular IgG subclass deposits in malignancy-associated membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 574–579.
10. Zeng CH, Chen HM, Wang RS et al. Etiology and clinical characteristics of membranous nephropathy in Chinese patients. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 691–698.

11. Honkanen E. Survival in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1986; 25: 122–128.
12. Ehrenreich T, Porush JG, Churg J et al. Treatment of idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1976; 295: 741–746.
13. Lefaucheur C, Stengel B, Nochy D et al. Membranous nephropathy and cancer: Epidemiologic evidence and determinants of high-risk cancer association. *Kidney Int* 2006; 70: 1510–1517.
14. Beck Jr LH, Bonegio RG, Lambeau G et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009; 361: 11–21.
15. Glassock RJ. Secondary membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7(Suppl 1): 64–71.
16. Gluck MC, Gallo G, Lowenstein J et al. Membranous glomerulonephritis. Evolution of clinical and pathologic features. *Ann Intern Med* 1973; 78: 1–12.
17. Burstein DM, Korbet SM, Schwartz MM. Membranous glomerulonephritis and malignancy. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 5–10.
18. Jha V, Ganguli A, Saha TK et al. A randomized, controlled trial of steroids and cyclophosphamide in adults with nephrotic syndrome caused by idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1899–1904.
19. Passerini P, Ponticelli C. Membranous nephropathy. In: Ponticelli C, Glassock R (eds). *Treatment of Primary Glomerulonephritis*, 2nd edn. Oxford University Press: Oxford, UK, 2009, pp 261–312.
20. Glassock RJ. Diagnosis and natural course of membranous nephropathy. *Semin Nephrol* 2003; 23: 324–332.
21. Cameron JS. Membranous nephropathy and its treatment. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7(Suppl 1): 72–79.
22. Cattran DC. Idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 2001; 59: 1983–1994.
23. Donadio Jr JV, Torres VE, Velosa JA et al. Idiopathic membranous nephropathy: the natural history of untreated patients. *Kidney Int* 1988; 33: 708–715.

24. Erwin DT, Donadio Jr JV, Holley KE. The clinical course of idiopathic membranous nephropathy. *Mayo Clin Proc* 1973; 48: 697–712.
25. Hopper Jr J, Trew PA, Biava CG. Membranous nephropathy: its relative benignity in women. *Nephron* 1981; 29: 18–24.
26. Murphy BF, Fairley KF, Kincaid-Smith PS. Idiopathic membranous glomerulonephritis: long-term follow-up in 139 cases. *Clin Nephrol* 1988; 30: 175–181.
27. Row PG, Cameron JS, Turner DR et al. Membranous nephropathy. Longterm follow-up and association with neoplasia. *Q J Med* 1975; 44: 207–239.
28. Schieppati A, Mosconi L, Perna A et al. Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 85–89.
29. Polanco N, Gutierrez E, Covarsi A et al. Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 697–704.
30. Cattran D. Management of membranous nephropathy: when and what for treatment. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1188–1194.
31. Cattran DC, Reich HN, Beanlands HJ et al. The impact of sex in primary glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2247–2253.
32. Pei Y, Cattran D, Greenwood C. Predicting chronic renal insufficiency in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 1992; 42: 960–966.
33. Cattran DC, Pei Y, Greenwood CM et al. Validation of a predictive model of idiopathic membranous nephropathy: its clinical and research implications. *Kidney Int* 1997; 51: 901–907.
34. Fervenza FC, Sethi S, Specks U. Idiopathic membranous nephropathy: diagnosis and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 905–919.
35. Laluck Jr BJ, Cattran DC. Prognosis after a complete remission in adult patients with idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 1026–1032.
36. Troyanov S, Wall CA, Miller JA et al. Idiopathic membranous nephropathy: definition and relevance of a partial remission. *Kidney Int* 2004; 66: 1199–1205.
37. Kosmadakis G, Filiopoulos V, Georgoulas C et al. Comparison of the influence of angiotensin-converting enzyme inhibitor lisinopril and angiotensin II receptor antagonist

losartan in patients with idiopathic membranous nephropathy and nephrotic syndrome. *Scand J UrolNephrol* 2010; 44: 251–256.

38. Reichert LJ, Koene RA, Wetzels JF. Urinary excretion of beta 2- microglobulin predicts renal outcome in patients with idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1666–1669.

39. Reichert LJ, Koene RA, Wetzels JF. Urinary IgG excretion as a prognostic factor in idiopathic membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 1997; 48: 79–84.

40. Donadio Jr JV, Holley KE, Anderson CF et al. Controlled trial of cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 1974; 6: 431–439.

41. Murphy BF, McDonald I, Fairley KF et al. Randomized controlled trial of cyclophosphamide, warfarin and dipyridamole in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1992; 37: 229–234.

42. Shearman JD, Yin ZG, Aarons I et al. The effect of treatment with prednisolone or cyclophosphamide-warfarin-dipyridamole combination on the outcome of patients with membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 1988; 30: 320–329.

43. Ponticelli C, Zucchelli P, Imbasciati E et al. Controlled trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1984; 310: 946–950.

44. Falk RJ, Hogan SL, Muller KE et al. Treatment of progressive membranous glomerulopathy. A randomized trial comparing cyclophosphamide and corticosteroids with corticosteroids alone. The Glomerular Disease Collaborative Network. *Ann Intern Med* 1992; 116: 438–445.

45. McQuarrie EP, Stirling CM, Geddes CC. Idiopathic membranous nephropathy and nephrotic syndrome: outcome in the era of evidence based therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 235–242.

46. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P et al. A randomized trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1989; 320: 8–13.

47. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P et al. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int* 1995; 48: 1600–1604.



48. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P et al. Methylprednisolone plus chlorambucil as compared with methylprednisolone alone for the treatment of idiopathic membranous nephropathy. The Italian Idiopathic Membranous Nephropathy Treatment Study Group. *N Engl J Med* 1992; 327: 599–603.
49. Ponticelli C, Altieri P, Scolari F et al. A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 444–450.
50. Hogan SL, Muller KE, Jennette JC et al. A review of therapeutic studies of idiopathic membranous glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 862–875.
51. Imperiale TF, Goldfarb S, Berns JS. Are cytotoxic agents beneficial in idiopathic membranous nephropathy? A meta-analysis of the controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 1553–1558.
52. Jindal K, West M, Bear R et al. Long-term benefits of therapy with cyclophosphamide and prednisone in patients with membranous glomerulonephritis and impaired renal function. *Am J Kidney Dis* 1992;19: 61–67.
53. Perna A, Schieppati A, Zamora J et al. Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 385–401.
54. West ML, Jindal KK, Bear RA et al. A controlled trial of cyclophosphamide in patients with membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 1987; 32: 579–584.
55. Hofstra JM, Branten AJ, Wirtz JJ et al. Early versus late start of immunosuppressive therapy in idiopathic membranous nephropathy: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 129–136.
56. Branten AJ, Reichert LJ, Koene RA et al. Oral cyclophosphamide versus chlorambucil in the treatment of patients with membranous nephropathy and renal insufficiency. *QJM* 1998; 91: 359–366.
57. du Buf-Vereijken PW, Branten AJ, Wetzels JF. Cytotoxic therapy for membranous nephropathy and renal insufficiency: improved renal survival but high relapse rate. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1142–1148.

58. Rose GA, Black DAK, Members of Working Party. Controlled trial of azathioprine and prednisone in chronic renal disease. Report by Medical Research Council Working Party. *Br Med J* 1971; 2: 239–241.
59. Western Canadian Glomerulonephritis Study Group. Controlled trial of azathioprine in the nephrotic syndrome secondary to idiopathic membranous glomerulonephritis. *Can Med Assoc J* 1976; 115: 1209–1210.
60. Lagrue G, Bernard D, Bariety J et al. [Treatment with chlorambucil and azathioprine in primary glomerulonephritis. Results of a 'controlled' study]. *J Urol Nephrol (Paris)* 1975; 81: 655–672.
61. Ambalavanan S, Fauvel JP, Sibley RK et al. Mechanism of the antiproteinuric effect of cyclosporine in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 290–298.
- Kidney International Supplements (2012) 2, 259–274 263 references
62. Guasch A, Suranyi M, Newton L et al. Short-term responsiveness of membranous glomerulopathy to cyclosporine. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 472–481.
63. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. *Kidney Int* 2001; 59: 1484–1490.
64. Alexopoulos E, Papagianni A, Tsamelashvili M et al. Induction and longterm treatment with cyclosporin A in membranous glomerulonephritis with the nephrotic syndrome (abstract). *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 780A.
65. Cattran DC, Greenwood C, Ritchie S et al. A controlled trial of cyclosporine in patients with progressive membranous nephropathy. Canadian Glomerulonephritis Study Group. *Kidney Int* 1995; 47:1130–1135.
66. DeSanto NG, Capodicasa G, Giordano C. Treatment of idiopathic membranous nephropathy unresponsive to methylprednisolone and chlorambucil with cyclosporin. *Am J Nephrol* 1987; 7: 74–76.
67. Rostoker G, Belghiti D, Ben Maadi A et al. Long-term cyclosporin A therapy for severe idiopathic membranous nephropathy. *Nephron* 1993; 63: 335–341.
68. Praga M, Barrio V, Juarez GF et al. Tacrolimus monotherapy in membranous nephropathy: a randomized controlled trial. *Kidney Int* 2007; 71: 924–930.

69. Bruns FJ, Adler S, Fraley DS et al. Sustained remission of membranous glomerulonephritis after cyclophosphamide and prednisone. *Ann Intern Med* 1991; 114: 725–730.
70. Mathieson PW, Turner AN, Maidment CG et al. Prednisolone and chlorambucil treatment in idiopathic membranous nephropathy with deteriorating renal function. *Lancet* 1988; 2: 869–872.
71. Torres A, Dominguez-Gil B, Carreno A et al. Conservative versus immunosuppressive treatment of patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 2002; 61: 219–227.
72. Warwick GL, Geddes CG, Boulton-Jones JM. Prednisolone and chlorambucil therapy for idiopathic membranous nephropathy with progressive renal failure. *Q J Med* 1994; 87: 223–229.
73. Chen M, Li H, Li XY et al. Tacrolimus combined with corticosteroids in treatment of nephrotic idiopathic membranous nephropathy: a multicenter randomized controlled trial. *Am J Med Sci* 2010; 339: 233–238.
74. A controlled study of short-term prednisone treatment in adults with membranous nephropathy. Collaborative Study of the Adult Idiopathic Nephrotic Syndrome. *N Engl J Med* 1979; 301: 1301–1306.
75. Cattran DC, Delmore T, Roscoe J et al. A randomized controlled trial of prednisone in patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1989; 320: 210–215.
76. Shiiki H, Saito T, Nishitani Y et al. Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan. *Kidney Int* 2004; 65: 1400–1407.
77. Branten AJ, du Buf-Vereijken PW, Vervloet M et al. Mycophenolate mofetil in idiopathic membranous nephropathy: a clinical trial with comparison to a historic control group treated with cyclophosphamide. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 248–256.
78. Chan TM, Lin AW, Tang SC et al. Prospective controlled study on mycophenolate mofetil and prednisolone in the treatment of membranous nephropathy with nephrotic syndrome. *Nephrology(Carlton)* 2007; 12: 576–581.

79. Senthil Nayagam L, Ganguli A, Rathi M et al. Mycophenolate mofetil or standard therapy for membranous nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis: a pilot study. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1926–1930.
80. Dussol B, Morange S, Burtsey S et al. Mycophenolate mofetil monotherapy in membranous nephropathy: a 1-year randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 699–705.
81. Remuzzi G, Chiurciu C, Abbate M et al. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy. *Lancet* 2002; 360: 923–924.
82. RINGgenenti P, Chiurciu C, Brusegan V et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy: a one-year prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1851–1857.
83. RINGgenenti P, Chiurciu C, Abbate M et al. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy: who can benefit? *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 738–748.
84. Fervenza FC, Cosio FG, Erickson SB et al. Rituximab treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 2008; 73: 117–125.
85. Cravedi P, RINGgenenti P, Sghirlanzoni MC et al. Titrating rituximab to circulating B cells to optimize lymphocytolytic therapy in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 932–937.
86. Fervenza FC, Abraham RS, Erickson SB et al. Rituximab therapy in idiopathic membranous nephropathy: a 2-year study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 2188–2198.
87. Berg AL, Arnadottir M. ACTH-induced improvement in the nephrotic syndrome in patients with a variety of diagnoses. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1305–1307.
88. Berg AL, Nilsson-Ehle P, Arnadottir M. Beneficial effects of ACTH on the serum lipoprotein profile and glomerular function in patients with membranous nephropathy. *Kidney Int* 1999; 56: 1534–1543.
89. Ponticelli C, Passerini P, Salvadori M et al. A randomized pilot trial comparing methylprednisolone plus a cytotoxic agent versus synthetic adrenocorticotrophic hormone in idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 233–240.

90. Ahmed S, Rahman M, Alam MR et al. Methyl prednisolone plus chlorambucil as compared with prednisolone alone for the treatment of idiopathic membranous nephropathy. A preliminary study. *Bangladesh Renal J* 1994; 13: 51–54.
91. Reichert LJ, Huysmans FT, Assmann K et al. Preserving renal function in patients with membranous nephropathy: daily oral chlorambucil compared with intermittent monthly pulses of cyclophosphamide. *Ann Intern Med* 1994; 121: 328–333.
92. Bomback AS, Derebail VK, McGregor JG et al. Rituximab therapy for membranous nephropathy: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 734–744.
93. Nasr SH, Said SM, Valeri AM et al. Membranous glomerulonephritis with ANCA-associated necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 299–308.
94. Troxell ML, Saxena AB, Kambham N. Concurrent anti-glomerular basement membrane disease and membranous glomerulonephritis: a case report and literature review. *Clin Nephrol* 2006; 66: 120–127.
95. Waldman M, Austin III HA. Controversies in the treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2009; 5: 469–479.
96. Ponticelli C, Passerini P, Altieri P et al. Remissions and relapses in idiopathic membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7(Suppl 1): 85–90.
97. Suki WN, Trimarchi H, Frommer JP. Relapsing membranous nephropathy. Response to therapy of relapses compared to that of the original disease. *Am J Nephrol* 1999; 19: 474–479.
98. du Buf-Vereijken PW, Wetzels JF. Efficacy of a second course of immunosuppressive therapy in patients with membranous nephropathy and persistent or relapsing disease activity. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2036–2043.
99. Faurschou M, Sorensen IJ, Mellekjaer L et al. Malignancies in Wegener's granulomatosis: incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients. *J Rheumatol* 2008; 35: 100–105.

100. Segarra A, Praga M, Ramos N et al. Successful treatment of membranous glomerulonephritis with rituximab in calcineurin inhibitor-dependent patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1083–1088.
  101. Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Kidney Int* 1978; 13: 159–165.
  102. USRDS 2008. Annual data report: Atlas of chronic kidney disease. Atlas of end-stage renal disease. US Renal Data System, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases: Bethesda, MD, 2008.
  103. Menon S, Valentini RP. Membranous nephropathy in children: clinical presentation and therapeutic approach. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 1419–1428.
  104. Makker SP. Treatment of membranous nephropathy in children. *Semin Nephrol* 2003; 23: 379–385.
  105. Watson AR, Rance CP, Bain J. Long term effects of cyclophosphamide on testicular function. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 291: 1457–1460.
  106. Habib R, Kleinknecht C, Gubler MC. Extramembranous glomerulonephritis in children: report of 50 cases. *J Pediatr* 1973; 82:754–766.
  107. Olbing H, Greifer I, Bennett BP et al. Idiopathic membranous nephropathy in children. *Kidney Int* 1973; 3: 381–390.
  108. Chan WC, Tsao YC. Diffuse membranous glomerulonephritis in children. *J Clin Pathol* 1966; 19: 464–469.
  109. Trainin EB, Boichis H, Spitzer A et al. Idiopathic membranous nephropathy. Clinical course in children. *N Y State J Med* 1976; 76: 357–360.
  110. Latham P, Poucell S, Koresaar A et al. Idiopathic membranous glomerulopathy in Canadian children: a clinicopathologic study. *J Pediatr* 1982; 101: 682–685.
- 264 *Kidney International Supplements* (2012) 2, 259–274 references
111. Ramirez F, Brouhard BH, Travis LB et al. Idiopathic membranous nephropathy in children. *J Pediatr* 1982; 101: 677–681.

112. Tsukahara H, Takahashi Y, Yoshimoto M et al. Clinical course and outcome of idiopathic membranous nephropathy in Japanese children. *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 387–391.
113. Lee BH, Cho HY, Kang HG et al. Idiopathic membranous nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 1707–1715.
114. Chen A, Frank R, Vento S et al. Idiopathic membranous nephropathy in pediatric patients: presentation, response to therapy, and long-term outcome. *BMC Nephrol* 2007; 8: 11.
115. Valentini RP, Mattoo TK, Kapur G et al. Membranous glomerulonephritis: treatment response and outcome in children. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 301–308.
116. Bellomo R, Atkins RC. Membranous nephropathy and thromboembolism: is prophylactic anticoagulation warranted? *Nephron* 1993; 63: 249–254.
117. Glassock RJ. Prophylactic anticoagulation in nephrotic syndrome: a clinical conundrum. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2221–2225.
118. Sarasin FP, Schifferli JA. Prophylactic oral anticoagulation in nephrotic patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 1994; 45: 578–585.

**Ցուցումների ուսումնասիրման, ստեղծման և գնահատման դասակարգման  
համակարգ (GRADE)**

**Խորհուրդների մակարդակների դասակարգում**

Դասակարգում*	Կիրառումը		
	Պացիենտներ	Բժիշկներ	Քաղաքականություն
Մակարդակ 1 «Խորհուրդ է տրվում»	Տվյալ հիվանդությամբ պացիենտների մեծ մասը կցանկանար խորհուրդ տրվող կուրսը, և ընդամենը փոքր մասը չէին ցանկանա:	Պացիենտների մեծ մասը պետք է ստանան խորհուրդ տրվող կուրսը:	Խորհուրդը կարող է գնահատվել որպես քաղաքականության մշակման հիմք կամ արդյունավետության ցուցանիշ:
Մակարդակ 2 «Առաջարկվում է»	Տվյալ հիվանդությամբ պացիենտների մեծամասնությունը կցանկանար խորհուրդ տրվող կուրսը, բայց շատերը չէին ցանկանա:	Տարբեր պացիենտների դեպքում տարբեր ընտրություններ կհամապատասխանեն: Յուրաքանչյուր պացիենտ ունի վարման որոշում կայացնելու օգնության կարիք, համաձայն իր արժեքների և նախընտրությունների:	Խորհուրդը հավանական է, որ կպահանջի վիճարկումներ և շահագրգիռ կողմերի ներառում, մինչ քաղաքականության որոշումը:

\*Կիրառված է հավելյալ «Չդասակարգված» դասակարգումը, առողջ դատողության հիման վրա ուղղորդում տրամադրելու համար, կամ որտեղ տվյալ ոլորտը թույլ չի տալիս ապացույցների համապատասխան ներդրում: Ամենահաճախ օրինակները ներառում են մոնիտորինգի հաճախականության, խորհրդատվության և այլ



կլինիկական մասնագետի ուղղորդման վերաբերյալ խորհուրդները: Չդասակարգված խորհուրդները հիմնականում գրված են որպես պարզ հայտարարվող արձանագրություններ, սակայն չպետք է դրանք մեկնաբանել որպես Մակարդակ 1 և 2-ից ավելի արդյունավետ խորհուրդներ:

### Ապացույցների որակի դասակարգում

Դասակարգում	Ապացույցի որակ	Բացատրություն
A	Բարձր	Ուղեցույցը մշակող խումբը վստահ է, որ իրական արդյունքը մոտ է գնահատված արդյունքին:
B	Միջին	Իրական արդյունքը հակված է լինել մոտ գնահատված արդյունքին, սակայն հնարավոր են նշանակալի տարբերություններ:
C	Ցածր	Իրական արդյունքը կարող է նշանակալիորեն տարբերվել գնահատված արդյունքից:
D	Շատ ցածր	Գնահատված արդյունքը շատ անվստահելի է և հաճախ իրականությունից հեռու է լինում:

### Աղյուսակ 7

#### Ուղեցույցի առանցքային խորհուրդների ամփոփում

<b>Հետազոտում</b>
<p>∅ Բիոպսիայով հաստատված ՄՆ բոլոր դեպքերում հարկավոր է անցկացնել համապատասխան հետազոտություններ՝ հնարավոր երկրորդային պատճառները ժխտելու: (NG)</p>
<b>Մեծահասակ պացիենտների ընտրությունը, ովքեր պետք է դիտարկվեն իմունասուպրեսիվ դեղերով բուժման համար</b>
<p>∅ Խորհուրդ է տրվում սկզբնական բուժումը սկսել միայն նեֆրոտիկ համախտանիշով պացիենտների շրջանում և երբ առկա է ստորև բերված վիճակներից առնվազն մեկը.</p>

- պրոտեինուրիան կայուն կերպով գերազանցում է 4 գ/օրը և մնում է ելակետային արժեքից ավելի քան 50%-ով բարձր, չի ցուցաբերում պրոգրեսիվ նվազում հակագերճնշումային և հակապրոտեինուրիկ թերապիայի արդյունքում առնվազն 6 ամսվա դինամիկ հսկողության ժամանակ, (1B)
- նեֆրոտիկ համախտանիշի հետ կապված ծանր, հաշմանդամության հանգեցնող, կյանքին սպառնացող ախտանիշների առկայություն, (1C)
- պլազմայի կրեատինինի աճ 30%-ով կամ ավելի, ախտորոշումից 6-12 ամսվա ընթացքում, սակայն eGFR-ը ցածր չէ 25-30 մլ/ր/1.73մ<sup>2</sup>-ից, և այս փոփոխությունը չի բացատրվում վերադրված բարդություններով: (2C)
- ⊘ Չօգտագործել իմունասուպրեսիվ թերապիա այն պացիենտների շրջանում, որոնց պլազմայի կրեատինինը կայուն կերպով բարձր է 3.5 մգ/դլ-ից (բարձր 309 մկմոլ/լ-ից) (կամ eGFR-ը ցածր է 30 մլ/ր/1.73մ<sup>2</sup>-ից), և ունեն երիկամների չափերի սոնոգրաֆիկ փոքրացում (օրինակ, <8 սմ երկարություն) կամ ուղեկցող ծանր կամ կյանքին հնարավոր սպառնացող ինֆեկցիաներ: (NG)

#### ԻՄՆ-ի սկզբնական թերապիա

- ⊘ Խորհուրդ է տրվում, որ սկզբնական թերապիան պարունակի բերանով ընդունվող կամ ն/ե ստերոիդների այլընտրանքային ամսական ցիկլերով 6-ամսյա կուրս, և բերանով ընդունվող ալկալիացնող միջոցներ (տես՝ Աղյուսակ 8):(1B)
- ⊘ Առաջարկվում է սկզբնական թերապիայի ժամանակ նախընտրել ցիկլոֆոսֆամիդ, քան քլորամֆուցիլին: (2B)
- ⊘ Խորհուրդ է տրվում վարել պացիենտներին պահպանողական, նվազագույնը 6 ամիս այս սխեման ավարտելուց հետո, մինչ բուժական ձախողում դիտարկելը, եթե ռեմիսիա տեղի չի ունեցել, եթե երիկամային ֆունկցիան փոփոխված չէ կամ չկան ծանր, հաշմանդամության հանգեցնող, կյանքին սպառնացող ախտանիշներ կապված նեֆրոտիկ համախտանիշի հետ: (1C)
- ⊘ Կատարել երիկամի կրկնակի բիոպսիա միայն կտրուկ վատացող երիկամային ֆունկցիայի դեպքում (չիճուկի կրեատինինի կրկնապատկում 1-2 ամսվա ընթացքում), զանգվածային պրոտեինուրայի բացակայության

<p><b>դեպքում (&lt;15 գ/օր): (NG)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊘ <b>Շտկել ցիկլոֆոսֆամիդի կամ քլորամֆուցիլի դեղաչափը ըստ պացիենտի տարիքի և eGFR-ի: (NG)</b></li> <li>⊘ <b>Առաջարկվում է, որ ալկալիացնող դեղերի ամենօրյա շարունակական (ոչ ցիկլիկ) բերանով ընդունվող տարբերակը նույնպես կարող է լինել արդյունավետ, սակայն կարող է կապված լինել թունայնության ավելի բարձր ռիսկի հետ, մասնավորապես &gt;6 ամիս օգտագործման դեպքում: (2C)</b></li> </ul>
<p><b>ԻՄՆ-ի սկզբնական թերապիայի այլընտրանքային մեթոդներ. բուժում ԿՆԻ-ներով</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊘ <b>Խորհուրդ է տրվում ցիկլոսպորինի կամ տակրոլիմուսի կիրառում առնվազն 6 ամսվա ընթացքում այն պացիենտների շրջանում, ովքեր համապատասխանում են սկզբնական թերապիա սկսելու չափանիշներին, սակայն նախընտրում են չստանալ ստերոիդ/ալկալիացնող դեղերով սխեման կամ ունեն այն կիրառելու հակացուցումներ: (1C)</b></li> <li>⊘ <b>Առաջարկվում է դադարեցնել ԿՆԻ-ի կիրառումը այն պացիենտների շրջանում, ովքեր չեն հասել լրիվ կամ մասնակի ռեմիսիայի բուժման սկզբից 6 ամիս անց: (2C)</b></li> <li>⊘ <b>Առաջարկվում է ԿՆԻ-ի դեղաչափի նվազեցում սկզբնական դեղաչափից մոտ 50%-ով 4-8-րդ շաբաթների ընթացքում այն դեպքում, երբ ռեմիսիան պահպանվում է առնվազն 12 ամիս և չկան նեֆրոտոքսիկ արդյունքներ: (2C)</b></li> <li>⊘ <b>Առաջարկվում է բուժման սկզբնական շրջանում կատարել արյան մեջ ԿՆԻ-ի մակարդակի կանոնավոր մոնիտորինգ, և բոլոր այն դեպքերում, երբ առկա է պլազմայի կրեատինինի անբացատրելի բարձրացում (ՊԿր &gt;20%): (NG)</b></li> </ul>
<p><b>ԻՄՆ-ի սկզբնական թերապիայի համար խորհուրդ չտրվող սխեմաներ</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊘ <b>Խորհուրդ է տրվում ԻՄՆ-ի սկզբնական բուժումը չիրականացնել ստերոիդային մոնոթերապիայով: (1B)</b></li> <li>⊘ <b>Խորհուրդ է տրվում ԻՄՆ-ի սկզբնական բուժումը չիրականացնել ՄՄՖ մոնոթերապիայով: (2C)</b></li> </ul>
<p><b>Խորհուրդ տրված սկզբնական բուժմանը ռեզիստենտ ԻՄՆ-ի բուժումը</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊘ <b>Առաջարկվում է ալկալիացնող դեղերով/ստերոիդներով սկզբնական</b></li> </ul>

<p>բուժմանը ռեզիստենտ պացիենտներին բուժել ԿՆԻ-ով: (2C)</p> <p>Ø Առաջարկվում է ԿՆԻ-ով սկզբնական բուժմանը ռեզիստենտ ԻՄՆ-ով պացիենտներին բուժել ալկալիացնող դեղեր/ստերոիդ սխեմայի համաձայն: (2C)</p>
<p><b>Մեծահասակների շրջանում նեֆրոտիկ համախտանիշի ռեցիդիվների բուժումը</b></p>
<p>Ø Առաջարկվում է ԻՄՆ-ի դեպքում նեֆրոտիկ համախտանիշի ռեցիդիվները բուժել՝ վերսկսելով միևնույն բուժումը, որի արդյունքում դիտվել է սկզբնական ռեմիսիան: (2D)</p> <p>Ø Առաջարկվում է, եթե 6 ամսվա ցիկլիկստերոիդ/ալկալիացնող դեղեր սխեման կիրառվել է որպես սկզբնական բուժում, ապա հետագայում այն կիրառվի միայն մեկ անգամ ռեցիդիվի բուժման նպատակով: (2B)</p>
<p><b>ԻՄՆ-ի բուժումը երեխաների շրջանում</b></p>
<p>Ø Առաջարկվում է երեխաների շրջանում ԻՄՆ-ը բուժելիս հետևել մեծահասակների բուժման խորհուրդներին: (2C)</p> <p>Ø Առաջարկվում է երեխաների շրջանում կիրառել ԻՄՆ-ի բուժման ստերոիդ/ալկալիացնող դեղեր սխեմայի ոչ ավել քան մեկ կուրս: (2D)</p>
<p><b>Պրոֆիլակտիկ հակամակարդիչների կիրառումը ԻՄՆ-ի ժամանակ</b></p>
<p>Ø Առաջարկվում է ԻՄՆ-ով և նեֆրոտիկ համախտանիշով պացիենտներին, ովքեր ունեն շիճուկային ալբումինի մակարդակի նկատելի իջեցում (&lt;2.5 գ/դլ [<math>&lt;25</math> գ/լ]) և թրոմբոզների զարգացման լրացուցիչ ռիսկ, դիտարկել պրոֆիլակտիկ հակամակարդիչների կիրառումը՝ բերանով ընդունվող վարֆարինով: (2C)</p>

**Պոնտիջելի սխեմա**

<b>Ամիս 1</b>	Ն/ե մեթիլպրեդնիզոլոն (1 գր) երեք օր, այնուհետև բերանով ընդունվող ՄՊ 0.5 մգ/կգ/օր դեղաչափով 27 օր
<b>Ամիս 2</b>	Բերանով ընդունվող քլորամբուցիլ (0.15 – 0.2 մգ/կգ/օր) կամ բերանով ընդունվող ցիկլոֆոսֆամիդ (2.0 մգ/կգ/օր) 30 օր
<b>Ամիս 3</b>	Կրկնել ամիս 1
<b>Ամիս 4</b>	Կրկնել ամիս 2
<b>Ամիս 5</b>	Կրկնել ամիս 1
<b>Ամիս 6</b>	Կրկնել ամիս 2

## **Պատասխանատու համակարգող**

Աշոտ Ալեքսանդրի Սարգսյան, ք.գ.դ., պրոֆեսոր, ԵՊԲՀ մանկաբուժության թիվ 2 ամբիոնի վարիչ, “Արաբկիր” ԲՀ-ԵԴԱԻ նեֆրոլոգիական կլինիկայի ղեկավար, ՀՀ ԱՆ գլխավոր նեֆրոլոգ:

## **Աշխատանքային խմբի անդամներ**

- Նազարյան Հ.Վ., ք.գ.թ., “Արաբկիր” ԲՀ-ԵԴԱԻ հեմոդիալիզի և երիկամի փոխպատվաստման բաժանմունքի ղեկավար
- Ոսկանյան Միլենա, ք.գ.թ., նեֆրոլոգ, օրգան փոխպատվաստված հիվանդների դիսպանսեր հսկողության բժիշկ
- Մինասյան Արմինե Միքայելի, ք.գ.դ., պրոֆեսոր, ԵՊԲՀ թերապիայի թ.3 ամբիոնի վարիչ
- Սիմոնյան Արմինե Խաչատուրի, ք.գ.թ., ԵՊԲՀ թերապիայի թ.1 ամբիոնի դոցենտ, Մուրացան համալսարանական կլինիկայի բժիշկ-նեֆրոլոգ
- Արիկյանց Նինա Աշոտի, ք.գ.թ., Արաբկիր ԲՀ-ԵԴԱԻ բժշկական տնօրեն, բժիշկ-նեֆրոլոգ