

DOI: 10.28996/2618-9801-2022-4-577-874

**КЛИНИЧЕСКИЕ ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ KDIGO 2021  
ПО ЛЕЧЕНИЮ ГЛОМЕРУЛЯРНЫХ БОЛЕЗНЕЙ**

**KDIGO 2021 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR  
THE MANAGEMENT OF GLOMERULAR DISEASES**



Перевод на русский язык И.Н. Бобковой, Н.М. Буланова, Е.В. Захаровой, А.Ю. Земченкова,  
Е.С. Камышовой, Е.В. Паршиной, Л.С. Приходной, А.Д. Путинцевой, А.Н. Шведовой  
под общей редакцией Е.В. Захаровой

Перевод осуществлен по инициативе РДО и одобрен KDIGO

Translated into Russian by I.N. Bobkova, N.M. Bulanov, E.V. Zakharova, A.Y. Zemchenkov,  
E.S. Kamyshova, E.V. Parshina, L.S. Prikhodina, A.D. Putintseva, A.N. Shvedova;  
edited by E.V. Zakharova

Translation initiated by RDS and approved by KDIGO

**Для цитирования:** Перевод на русский язык Клинических практических рекомендаций KDIGO 2021 по лечению гломерулярных болезней. И.Н. Бобкова, Н.М. Буланов, Е.В. Захарова, А.Ю. Земченков, Е.С. Камышова, Е.В. Паршина, Л.С. Приходина, А.Д. Путинцева, А.Н. Шведова, под общей редакцией Е.В. Захаровой. Нефрология и диализ. 2022. 24(4):577-874. doi: 10.28996/2618-9801-2022-4-577-874

**For citation:** KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases, translation into Russian. I.N. Bobkova, N.M. Bulanov, E.V. Zakharova, A.Y. Zemchenkov, E.S. Kamyshova, E.V. Parshina, L.S. Prikhodina, A.D. Putintseva, A.N. Shvedova; edited by E.V. Zakharova. Nephrology and Dialysis. 2022. 24(4):577-874. doi: 10.28996/2618-9801-2022-4-577-874

**Клинические практические рекомендации KDIGO 2021  
по лечению гломерулярных болезней**

580	Рисунки
582	Исполнительный комитет KDIGO
583	Ключевые обозначения
584	Номенклатура ХБП
585	Коэффициенты пересчета и соотношение между категориями альбуминурии и протеинурии
586	Сокращения
589	Уведомления
590	Предисловие
592	Обновление формата рекомендаций KDIGO
596	Члены Рабочей группы
598	Резюме
599	Введение
601	Резюме положений рекомендаций и практических советов
667	Глава 1: Общие принципы лечения гломерулярных болезней
698	Глава 2: Иммуноглобулин А нефропатия (IgA-N) / Иммуноглобулин А васкулит (IgA-V)
714	Глава 3: Мембранозная нефропатия
729	Глава 4: Нефротический синдром у детей
745	Глава 5: Болезнь минимальных изменений (БМИ) у взрослых
754	Глава 6: Фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) у взрослых
767	Глава 7: Гломерулонефрит, связанный с инфекциями
785	Глава 8: Иммуноглобулин- и комплемент-медиированные гломерулярные заболевания с мембранопротролиферативным профилем повреждения
793	Глава 9: Васкулит, ассоциированный с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА)
809	Глава 10: Волчаночный нефрит
838	Глава 11: Гломерулонефрит, обусловленный антителами к гломерулярной базальной мембране (анти-ГБМ)
843	Список литературы
865	Перевод названий таблиц из разделов "Методы разработки рекомендаций" и таблиц, размещенных в Дополнительных материалах

Это руководство опубликовано как приложение к журналу *Kidney International* при поддержке KDIGO. Разработка и публикация этого руководства строго финансируются KDIGO, и ни KDIGO, ни члены его Рабочей группы по руководству не запрашивали и не получали денежные средства или гонорары от корпоративных или коммерческих организаций в связи с этой работой. Мнения или взгляды, выраженные в этом приложении для профессионального образования, принадлежат авторам и не обязательно отражают мнения или рекомендации Международного общества нефрологов или Elsevier. Дозировки, показания и способы применения продуктов, на которые авторы ссылаются в приложении, могут отражать их клинический опыт или могут быть взяты из профессиональной литературы или других клинических источников. Из-за различий между системами *in vitro* и *in vivo*, а также между лабораторными моделями на животных и клиническими данными у людей, данные *in vitro* и на животных могут не обязательно коррелировать с клиническими результатами.

## РИСУНКИ

- 592 Рисунок 1. Обновление формата клинических рекомендаций KDIGO
- 667 Рисунок 2. Соображения, касающиеся проведения биопсии почки у пациентов с протеинурией и/или клубочковой гематурией
- 668 Рисунок 3. Оценка почечной ткани
- 671 Рисунок 4. Определение “нефротического синдрома”, “протеинурии нефротического уровня” и “протеинурии не-нефротического уровня”
- 672 Рисунок 5. Оценка функции почек при гломерулярных болезнях
- 674 Рисунок 6. Сводные данные по поддерживающему лечению при гломерулярных болезнях
- 675 Рисунок 7. Лечение отеков при НС
- 677 Рисунок 8. Лечение артериальной гипертензии и протеинурии при гломерулярных болезнях
- 678 Рисунок 9. Лечение артериальной гипертензии при гломерулярных болезнях
- 680 Рисунок 10. Лечение гиперлипидемии при гломерулярных болезнях
- 682 Рисунок 11. Антикоагуляция при НС
- 683 Рисунок 12. Подходы к дозированию антикоагулянтов у пациентов с НС
- 684 Рисунок 13. Профилактическая антикоагуляция у взрослых с ГН/нефротическим синдромом
- 689 Рисунок 14. Скрининг/профилактика для всех пациентов с гломерулярными болезнями на фоне иммуносупрессии
- 691 Рисунок 15. Минимизация побочных эффектов, связанных с иммуносупрессией
- 692 Рисунок 16. Предложения по питанию при гломерулярных болезнях
- 693 Рисунок 17. Кордированное ведение беременных пациенток с гломерулярными болезнями
- 694 Рисунок 18. Контрацепция у женщин с гломерулярными болезнями
- 695 Рисунок 19. Обзор воздействий гломерулярных болезней на женщин
- 699 Рисунок 20. Элементы, включенные в Международный инструмент прогнозирования IgA-H
- 700 Рисунок 21. Первоначальная оценка и ведение пациента с IgA-H
- 705 Рисунок 22. Глюкокортикоидные схемы, используемые в клинических исследованиях IgA-H, где применялся единый подход к блокаде ренин-ангиотензиновой системы (РАС)
- 705 Рисунок 23. Ситуации, когда следует избегать приема глюкокортикоидов или применять их с большой осторожностью
- 706 Рисунок 24. Ведение пациентов с IgA-H, которые остаются в группе высокого риска прогрессирования после максимальной поддерживающей терапии
- 707 Рисунок 25. Другие фармакологические методы лечения, оцененные при IgA-H
- 708 Рисунок 26. Применение тонзиллэктомии в качестве лечения IgA-H по регионам мира
- 714 Рисунок 27. Руководство по использованию и интерпретации анализа на антитела против PLA2R у пациентов с известной МН, ассоциированной с анти-PLA2R
- 715 Рисунок 28. Когда следует рассмотреть возможность проведения биопсии почки у пациента с положительными антителами к PLA2R
- 716 Рисунок 29. Оценка пациентов с МН для выявления ассоциированных состояний
- 717 Рисунок 30. Клинические критерии для оценки риска прогрессирующей потери функции почек
- 718 Рисунок 31. Лечение МН, основанное на оценке риска
- 719 Рисунок 32. Часто используемые схемы лечения пациентов с МН
- 722 Рисунок 33. Иммунологический мониторинг у пациентов с МН после начала терапии
- 723 Рисунок 34. Лечение первого рецидива после терапии при МН
- 724 Рисунок 35. Лечение резистентной МН
- 725 Рисунок 36. Оценка реципиента почечного трансплантата с МН
- 726 Рисунок 37. Ведение детей с МН
- 727 Рисунок 38. Антикоагулянтная терапия у пациентов с МН
- 729 Рисунок 39. Определения, относящиеся к НС у детей в возрасте от 1 до 18 лет
- 731 Рисунок 40. Алгоритм лечения НС у ребенка с дебютом нефротического синдрома
- 738 Рисунок 41. Глюкокортикоид-сберегающая терапия у детей с СЧНС
- 741 Рисунок 42. Лечение СРНС у детей
- 743 Рисунок 43. Общие принципы ведения детей с НС
- 747 Рисунок 44. Инициальная терапия БМИ у взрослых
- 748 Рисунок 45. Лечение БМИ у взрослых: первый эпизод и ЧР/СЗ БМИ
- 749 Рисунок 46. Определение ремиссии, рецидива, резистентности и зависимости при БМИ
- 749 Рисунок 47. Лечение часто ЧР/СЗ БМИ у взрослых
- 751 Рисунок 48. Лечение ЧР/СЗ БМИ взрослых – избранные клинические исследования
- 754 Рисунок 49. Предлагаемая классификация ФСГС

- 755 Рисунок 50. Определение ремиссии, рецидива, резистентности и зависимости при ФСГС
- 756 Рисунок 51. Оценка пациента с профилем повреждения ФСГС и отсутствием признаков другой гломерулярной патологии при биопсии почки
- 756 Рисунок 52. Причины вторичных ФСГС
- 757 Рисунок 53. Польза генетического тестирования у пациентов с ФСГС
- 760 Рисунок 54. Инициальная терапия первичного ФСГС
- 764 Рисунок 55. Лечение глюкокортикоид-резистентного первичного ФСГС
- 768 Рисунок 56. Оценка классических синдромов ГН, связанных с бактериальной инфекцией
- 769 Рисунок 57. Прогноз и лечение классических синдромов ГН, связанных с бактериальной инфекцией
- 775 Рисунок 58. Распределение ХБП, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией, по земному шару
- 776 Рисунок 59. Спектр результатов биопсии почки у пациентов с ВИЧ в современную эпоху
- 776 Рисунок 60. Риск развития в течение жизни ВИЧ-АН или ФСГС-Н при ВИЧ в зависимости от количества аллелей риска APOL1
- 777 Рисунок 61. Факторы риска и основные этиологические причины ХБП у ВИЧ-инфицированных лиц
- 779 Рисунок 62. Шесть профилей шистосомной гломерулопатии
- 780 Рисунок 63. Дозирование антишистосомных препаратов
- 782 Рисунок 64. Распределение передачи малярии на земном шаре
- 783 Рисунок 65. Патофизиология поражения почек при малярии
- 783 Рисунок 66. Гистопатологическое стадирование нефропатии при четырехдневной малярии
- 784 Рисунок 67. Противомаларийные препараты и беременность
- 786 Рисунок 68. Причины мембранопролиферативного профиля повреждения
- 787 Рисунок 69. Патофизиология мембранопролиферативных повреждений
- 788 Рисунок 70. Оценка нарушений альтернативного пути активации комплемента
- 794 Рисунок 71. Стратегия проведения биопсии при подозрении на почечный васкулит
- 794 Рисунок 72. Определение активности заболевания, ремиссии, рецидива и резистентного к лечению заболевания при АНЦА-ассоциированном васкулите
- 795 Рисунок 73. Диагностическая стратегия при быстро прогрессирующем гломерулонефрите
- 795 Рисунок 74. Частота поражения органов при АНЦА-ассоциированном васкулите
- 796 Рисунок 75. Гистопатологическая классификация АНЦА-ассоциированного гломерулонефрита
- 800 Рисунок 76. Рекомендуемый режим лечения АНЦА-ассоциированного васкулита
- 801 Рисунок 77. Факторы, которые следует учитывать при выборе между ритуксимабом и циклофосфамидом для индукционной терапии АНЦА-ассоциированного васкулита
- 801 Рисунок 78. Соображения относительно способа введения циклофосфамида при АНЦА-ассоциированном васкулите
- 801 Рисунок 79. Режим снижения дозы преднизолона при АНЦА-ассоциированном васкулите
- 802 Рисунок 80. Дозирование иммуносупрессивных препаратов при АНЦА-ассоциированном васкулите
- 802 Рисунок 81. Дозирование и частота плазмообмена при АНЦА-ассоциированном васкулите
- 806 Рисунок 82. Факторы, повышающие риск рецидива при ААВ
- 807 Рисунок 83. Соображения относительно применения ритуксимаба или азатиоприна для поддерживающей терапии АНЦА-ассоциированного васкулита
- 807 Рисунок 84. Дозирование иммуносупрессантов и продолжительность поддерживающей терапии АНЦА-ассоциированного васкулита
- 810 Рисунок 85. Диагностика поражения почек при СКВ
- 811 Рисунок 86. Показатели активности и хронизации, включенные в отчет по биопсии почки при волчаночном нефрите
- 812 Рисунок 87. Меры по минимизации риска осложнений, связанных с ВН или его лечением
- 814 Рисунок 88. Иммуносупрессивная терапия у пациентов с ВН I или II Класса
- 816 Рисунок 89. Рекомендуемый подход к инициальной терапии активного ВН III/IV Класса
- 819 Рисунок 90. Примеры режимов лечения глюкокортикоидами при ВН
- 820 Рисунок 91. Режимы дозирования циклофосфамида в сочетании с глюкокортикоидами при проведении инициальной терапии активного ВН III/IV Класса
- 824 Рисунок 92. Поддерживающая терапия при ВН III и IV Классов
- 828 Рисунок 93. Режимы поддерживающей иммуносупрессии у пациентов с ВН
- 829 Рисунок 94. Ведение пациентов с чистым ВН V Класса
- 830 Рисунок 95. Часто используемые определения ответа на терапию при ВН
- 831 Рисунок 96. Ведение пациентов с неудовлетворительным ответом на инициальную терапию активного ВН
- 834 Рисунок 97. Ведение пациентов с ВН и ТМА
- 839 Рисунок 98. Диагностика и лечение при анти-ГБМ-болезни
- 841 Рисунок 99. Лечение анти-ГБМ-болезни

## ИСПОЛНИТЕЛЬНЫЙ КОМИТЕТ KDIGO

Гарабед Экноян  
Норберт Лемер  
Со-председатели-основатели KDIGO

Дэвид Уилер  
Экс-Со-председатель KDIGO

Мишель Жадуль  
Со-председатель KDIGO

Вольфганг Винкельмайер  
Со-председатель KDIGO

Мустафа Оричи  
Тара Чанг  
Дженифер Флит  
Масафуми Фукагава  
Морган Грэмс  
Ван Ван Хоу  
Мег Жардин  
Маркус Кеттлер  
Магдалена Мадеро

Йоланта Малышко  
Икечи Окпечи  
Рукшана Шрофф  
Лаура Сола  
Пауль Стивенс  
Сидней Танг  
Марчелло Тонелли  
Кристина Виатт

## Персонал KDIGO

Джон Дэвис, Главный исполнительный директор  
Даниэлла Грин, Исполнительный директор  
Майкл Чонг, Главный научный сотрудник  
Мелисса Томпсон, Главный операционный директор  
Эми Эрли, Директор по разработке рекомендаций  
Кэтлин Конн, Директор по связям  
Таня Грин, Директор по мероприятиям  
Корал Чижевски, Координатор по мероприятиям

## Ключевые обозначения

### НОМЕНКЛАТУРА И ОПИСАНИЕ ОЦЕНОК РЕКОМЕНДАЦИЙ

Для каждой Рекомендации её сила обозначена как **Уровень 1** или **Уровень 2**, а качество поддерживающих доказательств – как **A, B, C** или **D**.

Градация	Значение		
	Для пациентов	Для клиницистов	Для организаторов
<b>Уровень 1</b> “Сильный” «Мы рекомендуем»	Большинство пациентов в вашей ситуации предпочли бы рекомендуемый курс лечения, и лишь небольшая часть этого не сделала бы.	Большинству пациентов следует провести рекомендованный курс лечения.	Рекомендацию можно рассматривать как аргумент в разработке политики в сфере организации здравоохранения и как критерий эффективности медицинской помощи.
<b>Уровень 2</b> “Слабый” «Мы предлагаем»	Большая часть пациентов в вашей ситуации выбрали бы рекомендуемый курс лечения, но многие этого бы не сделали.	Разные варианты подойдут для разных пациентов. Каждому пациенту нужна помощь в принятии управленческого решения, соответствующего его ценностям и предпочтениям.	Рекомендация, вероятно, потребует серьезного обсуждения и участия заинтересованных сторон, прежде чем можно будет выработать организационные решения.
Градация	Качество доказательств	Значение	
<b>A</b>	Высокое	Мы уверены, что истинный эффект близок к оценке эффекта.	
<b>B</b>	Умеренное	Истинный эффект, вероятно, будет близок к оценке эффекта, но есть вероятность, что он существенно отличается.	
<b>C</b>	Низкое	Истинный эффект может существенно отличаться от оценки эффекта.	
<b>D</b>	Очень низкое	Оценка эффекта очень неопределенна и часто она будет далека от истинного эффекта.	

## ТЕКУЩАЯ НОМЕНКЛАТУРА ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК (ХБП), ИСПОЛЬЗУЕМАЯ KDIGO

ХБП определяется как нарушение структуры или функции почек, которые существуют >3 месяцев и оказывают влияние на состояние здоровья. ХБП классифицируется на основании Причины (Cause), категории СКФ (GFR) и категории Альбуминурии (Albuminuria) – классификация ПСА (CGA).

### Прогноз ХБП в зависимости от категории СКФ и альбуминурии

Прогноз ХБП, определенный на основании категорий СКФ и альбуминурии: KDIGO 2012				Категории персистирующей альбуминурии		
				Характеристика и уровень		
				A1	A2	A3
				Нормальная или незначительно повышена	Умеренно повышена	Резко повышена
				<30 мг/г <3 мг/ммоль	30-300 мг/г 3-30 мг/ммоль	>300 мг/г >30 мг/ммоль
Категории СКФ (мл/мин/1.73 м <sup>2</sup> ) Характеристика и уровень	C1	Нормальная или высокая	≥90			
	C2	Незначительно снижена	60-89			
	C3a	Умеренно снижена	45-59			
	C3b	Существенно снижена	30-44			
	C4	Резко снижена	15-29			
	C5	Почечная недостаточность	<15			

Зеленый, низкий риск (если нет других маркеров заболевания почек, нет ХБП); желтый, умеренно повышенный риск; оранжевый, высокий риск; красный, очень высокий риск. СКФ, скорость клубочковой фильтрации.



**КОЭФФИЦИЕНТЫ ПЕРЕСЧЕТА ОБЫЧНЫХ ЕДИНИЦ В ЕДИНИЦЫ СИ**

	Обычная единица измерения	Коэффициент перевода	Единицы СИ
Альбумин	г/дл	10	г/л
Креатинин	мг/дл	88,4	мкмоль/л
Клиренс креатинина	мл/мин	0,01667	мл/сек
Циклоспорин	нг/мл	0,832	нмоль/л
Микофеноловая кислота	мкг/мл	3,12	мкмоль/л
Отношение белка к креатинину	мг/г	0,113	мг/ммоль
Такролимус	нг/мл	1,24	нмоль/л

Примечание: Обычные единицы × коэффициент перевода = Единицы СИ.

**СООТНОШЕНИЕ МЕЖДУ КАТЕГОРИЯМИ АЛЬБУМИНУРИИ И ПРОТЕИНУРИИ**

Показатель	Категории		
	нормальный или слегка повышен (A1)	Умеренно повышен (A2)	Сильно повышен (A3)
СЭА (мг/день)	<30	30-300	>300
СЭБ (мг/день)	<150	150-500	>500
ОАК			
(мг/ммоль)	<3	3-30	>30
(мг/г)	<30	30-300	>300
ОБК			
(мг/ммоль)	<15	15-50	>50
(мг/г)	<150	150-500	>500
Полоска на выявление белка	отрицательно или следы	Следы или +	+ или более

Соотношения между методами измерения внутри категории не совпадают точно. Например, соотношение между СЭА и ОАК, а также между СЭБ и ОБК основано на предположении, что средняя скорость экскреции креатинина составляет приблизительно 1,0 г/сут или 10 ммоль/сут. Преобразования округлены по прагматическим соображениям. (Для точного перевода из мг/г креатинина в мг/ммоль креатинина умножьте на 0,113.) Экскреция креатинина варьирует в зависимости от возраста, пола, расы и рациона питания; поэтому соотношение между этими категориями является лишь приблизительным. Взаимосвязь между результатами анализа мочи с помощью реагентов и другими показателями зависит от концентрации мочи. ОАК – отношение альбумина к креатинину; СЭА – скорость экскреции альбумина; ОБК – отношение белок-креатинин; СЭБ – скорость экскреции белка.

## Сокращения

ААВ	AAV	ANCA-associated vasculitis	АНЦА-ассоциированный васкулит
иАПФ	ACEi	angiotensin-converting enzyme inhibitor(s)	ингибитор(ы) ангиотензин-превращающего фермента
ОАК	ACR	Albumin-creatinine ratio	Отношение альбумин-креатинин
АКТ	ACT	artemisinin-based combination therapy	комбинированная терапия на основе артемизинина
АФРАН	AFRAN	African Association of Nephrology	Африканская ассоциация нефрологов
аГУС	aHUS	atypical hemolytic uremic syndrome	атипичный гемолитико-уремический синдром
СПИД	AIDS	acquired immunodeficiency syndrome	синдром приобретенного иммунодефицита
ОПП	AKI	acute kidney injury	острое повреждение почек
АНЦА	ANCA	antineutrophil cytoplasmic antibody	антинейтрофильные цитоплазматические антитела
АФЛ-ат	aPLA	antiphospholipid antibodies	антифосфолипидные антитела
АФС	APS	antiphospholipid syndrome	антифосфолипидный синдром
БРА	ARB	angiotensin II receptor blocker	блокатор рецепторов ангиотензина II
АРВТ	ART	antiretroviral therapy	антиретровирусная терапия
АТЭ	ATE	arterial thromboembolism	артериальная тромбоэмболия
AUC	AUC	area under the curve	площадь под кривой
БКЗ	BCG	bromocresol green	бромокрезол зеленый
БКП	BCP	bromocresol purple	бромокрезол пурпурный
ИМТ	BMI	body mass index	индекс массы тела
АД	BP	blood pressure	артериальное давление
С3-ГП	C3G	C3 glomerulopathy	С3 гломерулопатия
С4-ГП	C4G	C4 glomerulopathy	С4 гломерулопатия
С3-ГН	C3GN	C3 glomerulonephritis	С3 гломерулонефрит
БКК	CCB	calcium channel blocker	блокатор кальциевых каналов
CFH	CFH	Complement Factor H	Фактор комплемента Н
CFHR	CFHR	Complement Factor H-related	связанный с фактором комплемента Н
ДИ	CI	confidence interval	Доверительный интервал
ХБП	CKD	chronic kidney disease	хроническая болезнь почек
иКН	CNI	calcineurin inhibitor	ингибитор кальциневрина
ККр	CrCl	creatinine clearance	клиренс креатинина
СС	CV	cardiovascular	Сердечно-сосудистый
DDD	DDD	dense deposit disease	болезнь плотных депозитов
ДНК	DNA	deoxyribonucleic acid	дезоксирибонуклеиновая кислота
DNAJB9	DNAJB9	DnaJ homolog subfamily B member 9	9-й белок семейства В гомологов DnaJ
ПОАК	DOAC	direct oral anticoagulant	прямой пероральный антикоагулянт
ПИР	DRI	direct renin inhibitor	прямой ингибитор ренина
дсДНК	dsDNA	double-stranded DNA	двуспиральная ДНК
ТГВ	DVT	deep vein thrombosis	тромбоз глубоких вен
рСКФ	eGFR	estimated glomerular filtration rate	расчетная скорость клубочковой фильтрации
ИФА	ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	иммуноферментный анализ
ГОД	ERT	Evidence Review Team	Группа обзора доказательств
КСБП	ESKD	end-stage kidney disease	конечная стадия болезни почек
ПВС	FAS	Full Age Spectrum	Полный Возрастной Спектр
FDA	FDA	Food and Drug Administration	Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (США)

ЧР	FR	frequently relapsing	часто рецидивирующий
ЧРНС	FRNS	frequently relapsing nephrotic syndrome	часто рецидивирующий нефротический синдром
ФСГС	FSGS	focal segmental glomerulosclerosis	фокальный сегментарный гломерулосклероз
ФСГС-Н	FSGS-UC	FSGS of undetermined cause	ФСГС неуточненной причины
Г6ФД	G6PD	glucose-6-phosphate dehydrogenase	глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
ГБМ	GBM	glomerular basement membrane	гломерулярная базальная мембрана
СКФ	GFR	glomerular filtration rate	скорость клубочковой фильтрации
ГН	GN	glomerulonephritis	гломерулонефрит
ГПА	GPA	granulomatosis with polyangiitis	гранулематоз с полиангиитом
GRADE	GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation	Стандарт GRADE – Классификация рекомендаций [Оценка, Разработка, Оценивание]
ВААРТ	HAART	highly active antiretroviral therapy	высокоактивная антиретровирусная терапия
ВГВ	HBV	hepatitis B virus	вирус гепатита В
ВГС	HCV	hepatitis C virus	вирус гепатита С
ВИЧ	HIV	human immunodeficiency virus	вирус иммунодефицита человека
ВИЧ-АН	HIVAN	HIV-associated nephropathy	связанная с ВИЧ нефропатия
ОР	HR	hazard ratio	отношение рисков
ИКГН	ICGN	immune complex-mediated glomerulonephritis	иммунокомплексный гломерулонефрит
ИФН	IFN	interferon	интерферон
IgA-ДИГН	IgADIRGN	IgA-dominant infection-related GN	IgA-доминантный связанный с инфекцией ГН
IgA-Н	IgAN	immunoglobulin A nephropathy	иммуноглобулин А нефропатия
IgA-В	IgAV	immunoglobulin A vasculitis	иммуноглобулин А васкулит
IgA-В-Н	IgAVN	immunoglobulin A vasculitis-associated nephritis	иммуноглобулин А васкулит-ассоциированный нефрит
IgE	IgE	immunoglobulin E	иммуноглобулин Е
IgG	IgG	immunoglobulin G	иммуноглобулин G
IgM	IgM	immunoglobulin M	иммуноглобулин М
ISN/RPS	ISN/RPS	International Society of Nephrology and the Renal Pathology Society	Международное общество нефрологов / Общество почечных патологов
ИМ	IOM	Institute of Medicine	Институт медицины
МКД	IQR	interquartile range	межквартильный диапазон
в/в	i.v.	intravenous	внутривенно
KDIGO	KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes	Инициатива по Улучшению Глобальных Исходов Болезни Почек
ЛПНП	LDL-C	low-density lipoprotein cholesterol	холестерин липопротеидов низкой плотности
ВН	LN	lupus nephritis	волчаночный нефрит
БМИ	MCD	minimal change disease	болезнь минимальных изменений
СР	MD	mean difference	среднее различие
MDRD	MDRD	Modification of Diet in Renal Disease	Исследование Модификация Диеты при Болезни Почек
МФК	MPA	mycophenolic acid	микофеноловая кислота
АМФК	MPAA	mycophenolic acid analogs	аналоги микофеноловой кислоты
ММФ	MMF	mycophenolate mofetil	микофенолата мофетил
МН	MN	membranous nephropathy	мембранозная нефропатия
МПГН	MPGN	membranoproliferative glomerulonephritis	мембранопролиферативный гломерулонефрит
МПО	MPO	myeloperoxidase	миелопероксидаза
аМКР	MRA	mineralocorticoid receptor antagonist	антагонист минералокортикоидных рецепторов

mTOR	mTOR	mammalian target of rapamycin	мишень рапамицина у млекопитающих
НПГН	NCGN	necrotizing crescentic glomerulonephritis	некротизирующий полукруглый гломерулонефрит
НИН	NIH	National Institutes of Health, USA	Национальный институт здравоохранения США
НС	NS	nephrotic syndrome	нефротический синдром
НПВС	NSAIDS	nonsteroidal anti-inflammatory drugs	нестероидные противовоспалительные средства
ОШ	OR	odds ratio	отношение шансов
ОБК	PCR	Protein-creatinine ratio	отношение белок/креатинин
ТЭЛА	PE	pulmonary embolism	тромбоэмболия легочной артерии
СЭБ	PER	protein excretion rate	скорость экскреции белка
ПЭПО	PERR	primary efficacy renal response	первичный эффективный почечный ответ
ПГНМИД	PGNMID	proliferative GN with monoclonal Ig deposits	пролиферативный ГН с депозитами моноклонального иммуноглобулина
PICOM	PICOM	Population, Intervention, Comparator, Outcome, Methods	[критерии оценки исследований] «Популяция, Вмешательство, Группа сравнения, Исходы, Методы»
PLA2R	PLA2R	M-type phospholipase A2 receptor	Рецептор фосфолипазы A2 М-типа
п/о	p.o.	oral	перорально
ИПП	PPI	proton pump inhibitor(s)	ингибитор(ы) протонной помпы
ПР3	PR3	proteinase 3	протеиназа 3
Н4М	QMN	quartan malarial nephropathy	нефропатия при четырёхдневной малярии
РАС	RAS	Renin-angiotensin system	Ренин-ангиотензиновая система
нРАС	RASi	Renin-angiotensin system inhibitor(s)	ингибитор(ы) ренин-ангиотензиновой системы
Эр	RBC	red blood cell	эритроциты
РКИ	RCT	randomized controlled trial	рандомизированное контролируемое исследование
БПГН	RPGN	rapidly progressive glomerulonephritis	быстро прогрессирующий гломерулонефрит
ОР	RR	relative risk	относительный риск
ТПВ	RVT	renal vein thrombosis	тромбоз почечных вен
СКр	SCr	serum creatinine	сывороточный креатинин
СЗ	SD	steroid-dependent	стероидозависимый
СКВ	SLE	systemic lupus erythematosus	системная красная волчанка
МФН	SMP	sodium mycophenolate	микофенолат натрия
РРП	SoF	Summary of Findings	Сводные материалы результатов поиска
СРНС	SRNS	steroid-resistant nephrotic syndrome	стероидрезистентный нефротический синдром
СЧНС	SSNS	steroid-sensitive nephrotic syndrome	стероидчувствительный нефротический синдром
ТБ	TB	tuberculosis	туберкулез
THSD7A	THSD7A	thrombospondin type-1 domain-containing 7A	тромбоспондин-1, содержащий домен 7A
ТМА	TMA	thrombotic microangiopathy	тромботическая микроангиопатия
ТМП-СМЗ	TMP-SMX	Trimethoprim-sulfamethoxazole	триметоприм-сульфаметоксазол
ТТП	TTP	thrombotic thrombocytopenic purpura	тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
ВБ	UK	United Kingdom	Великобритания
ЭБМ	UPE	urine protein excretion	Экскреция белка с мочой
США	US	United States	Соединенные Штаты Америки
ВТЭ	VTE	venous thromboembolism	Венозная тромбоэмболия
ВОЗ	WHO	World Health Organization	Всемирная организация здравоохранения

## Уведомления

### РАЗДЕЛ I: ПРИМЕНЕНИЕ ПРАКТИЧЕСКИХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Эти Рекомендации по клинической практике основаны на результатах поиска литературы, опубликованной по октябрь 2018 года, и дополнен дополнительными свидетельствами, полученными до сентября 2019 года. Поиск был обновлен в июне 2020 года. Рекомендации предназначены для оказания помощи в принятии решений. Рекомендации не предназначены для определения стандарта лечения и не должны интерпретироваться как предписывающие исключительный курс лечения. Различия в практике будут неизбежно и уместно возникать, когда врачи будут учитывать потребности отдельных пациентов, доступные ресурсы и ограничения, характерные только для конкретного учреждения или типа практики. Медицинские работники, использующие эти рекомендации, должны решить, как применить их в своей собственной клинической практике.

### РАЗДЕЛ II: РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Инициатива по Улучшению Глобальных Исходов при Болезни Почек (KDIGO) прилагает все усилия, чтобы избежать любых фактических или обоснованно предполагаемых конфликтов интересов, которые могут возникнуть из-за внешних отношений или личных, профессиональных или деловых интересов члена Рабочей группы. Все члены Рабочей группы должны были заполнить, подписать и представить форму раскрытия информации и подтверждения, в которой указаны все такие отношения, которые могут быть восприняты как фактические конфликты интересов. Этот документ обновляется ежегодно, и информация соответствующим образом корректируется. Вся представленная информация публикуется полностью в конце этого документа в разделе "Раскрытие информации членами Рабочей группы" и хранится в файле KDIGO.

Copyright © 2021, KDIGO. Опубликовано Elsevier Inc. от имени Международного общества Нефрологов. Эта статья размещена в открытом доступе под лицензией CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>). Отдельные копии могут быть сделаны для личного использования в соответствии с национальным законодательством об авторском праве. Для учебных заведений, желающих сделать ксерокопии для некоммерческого использования в образовательных целях, действуют специальные тарифы. Никакая часть этой публикации не может быть воспроизведена, изменена или передана в любой форме или любыми средствами, электронными или механическими, включая фотокопирование, запись или любую систему хранения и поиска информации, без письменного разрешения KDIGO. Подробную информацию о том, как запросить перепечатку, разрешение на воспроизведение или перевод, а также дополнительную информацию о политике разрешений KDIGO можно получить, связавшись с Melissa Thompson, Главным операционным директором по адресу [melissa.thompson@kdigo.org](mailto:melissa.thompson@kdigo.org).

По всей строгости закона, ни KDIGO, ни *Kidney International*, ни авторы, ни участники подготовки публикации или редакторы не несут никакой ответственности за любой вред и/или ущерб, причиненный людям или имуществу как результат ответственности за продукты, халатности или иным образом или в результате любого использования или эксплуатации любых методов, продуктов, инструкций или идей, содержащиеся в данном материале.

## Предисловие

В связи с растущим осознанием того, что хроническая болезнь почек (ХБП) является серьезной глобальной проблемой здравоохранения, в 2003 году была создана организация «Инициатива по Улучшению Глобальных Исходов при Болезни Почек» (KDIGO) с заявленной миссией "улучшить помощь и результаты лечения пациентов с заболеваниями почек во всем мире путем содействия координации, сотрудничеству и интеграции инициатив по разработке и внедрению Рекомендаций в клиническую практику".

С 2003 года KDIGO разработала целый ряд Клинических практических рекомендаций, информирующих о лечении пациентов с заболеваниями почек или с риском их развития. Недавно KDIGO опубликовала новые Рекомендации по ведению диабета при ХБП и обновила свое раздел по коррекции артериального давления в Рекомендациях по ХБП. Последним в серии является обновление Рекомендаций по лечению гломерулярных болезней. Все три набора Рекомендаций будут представлены в новом формате.

Гломерулярные болезни, за исключением диабетической нефропатии, составляют около 25% случаев ХБП во всем мире. Учитывая масштабы долгосрочной заболеваемости гломерулярными болезнями и, в частности, их частое проявление у молодых пациентов, крайне важно, чтобы они были эффективно диагностированы, и чтобы лечение было оптимизировано для контроля течения заболевания и предотвращения прогрессирования болезни почек.

KDIGO опубликовала свои Рекомендации по клинической практике при гломерулонефрите (ГН) в 2012 году. Рекомендации были разработаны в результате значительных усилий Рабочей группы по обобщению рекомендаций по 12 различным заболеваниям на основе фактических данных, имеющих по состоянию на ноябрь 2011 года. С тех пор появились существенные новые доказательства, имеющие важные последствия для рекомендаций, содержащихся в этом первоначальном варианте.

В 2017 году KDIGO созвала Согласительную конференцию по Гломерулярным болезням. Целью конференции было собрать глобальную группу многопрофильных клинических и научных экспертов для определения ключевых вопросов, имеющих отношение к оптимальному лечению первичных и вторичных гломерулярных болезней. Цель состояла в том, чтобы определить наилучшую практику лечения и области неопределенности в лечении гломерулярной болезни, проанализировать важнейшую соответствующую литературу, опубликованную после выхода Рекомендаций KDIGO 2012 по ГН, определить темы или проблемы, которые требуют

пересмотра для обновления рекомендаций в будущем, и наметить исследования, необходимые для улучшения ведения ГН. Выводы, сделанные на этой Согласительной конференции, были опубликованы в журнале "Kidney International" в прошлом году [1, 2]. На основе материалов этой конференции было предложено обновить Рекомендации.

В соответствии с политикой KDIGO в отношении прозрачности и тщательного общественного рассмотрения в процессе разработки Рекомендаций, тематика «Согласительной конференции 2017» была доступна для открытого обсуждения до начала конференции. Члены Рабочей группы по разработке Рекомендаций тщательно рассмотрели как полученные отзывы о рамках работы, так и результаты конференции. Эти Рекомендации также были представлены для ознакомления общественности, и Рабочая группа критически проанализировала мнения общественности и внесла соответствующие изменения в Рекомендации перед окончательной публикацией.

Мы благодарим Йоргена Флэге и Брэда Ровина за руководство этой важной инициативой, и мы особенно благодарны всем членам Рабочей группы, которые уделали значительное количество своего времени и опыта этому начинанию. Кроме того, этой Рабочей группе умело помогали коллеги из независимой группы по обзору и анализу доказательств (ГОД) во главе с Джонатаном Крейгом, Мартином Хоуэллом и Дэвидом Таннклиффом, которые сделали возможным создание этих Рекомендаций.

KDIGO недавно назначил Марчелло Тонелли в качестве своего первого председателя комитета по методам создания Рекомендаций. Ему было поручено усовершенствовать методологию руководства KDIGO путем усиления связи между рекомендациями и соответствующими фактическими данными, стандартизации формата Рекомендаций, сокращения избыточного объема и повышения прикладного значения Рекомендаций для пользователей.

Для достижения этих целей доктор Тонелли предложил KDIGO сотрудничать с MAGICapp, веб-платформой для публикации рекомендаций, основанных на фактических данных. Программа использует заранее определенный формат и позволяет напрямую связать фактические данные с заявлением о рекомендации, а также генерировать вспомогательные средства для принятия решений пациентом непосредственно на основе обобщения фактических данных, используемых для подтверждения Рекомендаций. Кроме того, он представил концепцию практических рекомендаций и дополнительно подготовленную новую форму Клинических Рекомендаций. Когда систематический обзор не проводился или проводился, но не находил доста-

точных доказательств для вынесения рекомендации, для представления рекомендаций клиницистам использовался формат практического совета. Практические советы не обязательно имеют тот же формат, что и рекомендации – например, они могут быть отформатированы в виде таблиц, рисунков или алгоритмов – и не оцениваются по силе или качеству доказательств.

Благодаря руководству и опыту доктора Тонелли, использованию MAGICapp и внедрению практических советов KDIGO стала свидетелем того, как обновление Рекомендаций по гломерулярным болезням превратилось в очень полезный документ, содержащий множество рекомендаций при сохранении высоких стандартов качества и строгости, которыми KDIGO славится больше всего. Обновление формата Рекомендаций KDIGO более подробно представляется ниже доктором Тонелли (Рисунок 1).

Подводя итоги, мы выражаем уверенность, что эти Рекомендации окажутся полезным для врачей, лечащих пациентов с гломерулярными болезнями во всем мире. Мы еще раз благодарим сопредседателей и членов Рабочей группы, а также всех тех, кто внес свой вклад в эту очень важную деятельность KDIGO.

Мишель Жадуль  
Вольфганг Винкельмайер  
Сопредседатели KDIGO

## Обновление формата клинических рекомендаций KDIGO



Клинические рекомендации KDIGO продолжают использовать методологию GRADE, но мы усилили связь между положениями рекомендаций и лежащей в их основе доказательной базой.

Руководство теперь включает в себя сочетание рекомендаций и "практических советов", чтобы помочь клиницистам лучше оценивать и внедрять рекомендации Рабочей группы экспертов.

Все рекомендации следуют последовательному и структурированному формату и схожи по стилю с предыдущими рекомендациями KDIGO.

Практические советы являются новым дополнением к рекомендациям KDIGO и могут быть представлены в формате таблицы, рисунка или алгоритма, чтобы упростить их использование в клинической практике.

Данные рекомендации будут опубликованы в печатном виде и размещены онлайн в приложении MAGIC; онлайн-формат будет способствовать быстрому обновлению по мере появления новых доказательств.

Ниже приведены часто задаваемые вопросы, касающиеся обоснования этих изменений, а также пример рекомендаций в новом формате.

### Практические советы даются если:

- Систематических обзоров нет
- Доказательства недостаточны
- Заключение по доказательствам сделать нельзя
- Альтернативные опции нелогичны
- Положение необязательно для врача
- Несмотря на отсутствие доказательств необходимо предоставить консенсусное положение. Выгоды и риски не будут детально обсуждены
- Положение не требует исчерпывающего обсуждения оценок и предпочтений или рассмотрения доступных ресурсов, хотя предполагается, что эти факторы были учтены
- Положение может быть полезнее, если оно представлено в виде таблиц, рисунков или алгоритмов

### Рекомендации даются если:

- Проведены систематические обзоры
- Доступны обширные/значимые доказательства
- Доказательства демонстрируют явное преимущество одного действия перед другими
- Положение всегда требует действия
- Заключение поддержано доказательствами и исчерпывающим обсуждением баланса выгод и рисков, и важны ценности и предпочтения
- Применение положения требует исчерпывающего обсуждения ценностей и предпочтений или учета доступных ресурсов
- Положение требует более детального объяснения в тексте (т.е., обоснования)

**Рисунок 1 | Обновление формата клинических рекомендаций KDIGO.** GRADE, Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation [Градация рекомендаций, Оценка, Разработка и Оценивание]; KDIGO, Kidney Disease: Improving Global Outcomes [Инициатива по Улучшению Глобальных Исходов Болезни Почек]; PLA2R, рецептор фосфолипазы A2 M-типа; AT, антитела; MN, мембранозная нефропатия, pCKФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации.



## Информация по процессу разработки рекомендации

### Кто

- Рабочая Группа экспертов была создана для разработки рекомендаций KDIGO, основанных на доказательствах и клинических заключениях.
- Специально созданная Группа обзора доказательств систематически проводит обзоры и оценивает доказательства.
- Для анализа качества доказательств и силы рекомендаций использован подход GRADE.

### Как

- Если Рабочая Группа определяет, что качество доказательств или сила/важность Положения требует градации, текст организуется в структурированные секции (см. ниже).
- На силу, качество и убедительность доказательств (опубликованных или эмпирических) указывает градация рекомендаций.
- Если Рабочая Группа выносит суждение о недостатке доказательств или о том, что формат основанного на консенсусе практического клинического заключения подходит больше, разрабатывается практический совет.

## Какие структурные разделы включены в рекомендации?

За каждой Рекомендацией следует короткое примечание – в одно или два предложения, суммирующее важнейшие факторы, рассмотренные при создании Рекомендации.

Затем следует **Ключевая информация**, состоящая из пяти специальных подразделов, представляющих факторы, рассмотренные при разработке и градации Рекомендации:

1. Баланс пользы и вреда
2. Качество доказательств
3. Ценности и предпочтения
4. Использование ресурсов и затраты
5. Соображения, касающиеся внедрения

Последним разделом является Обоснование, которое служит двум целям.

Во-первых, Обоснование расширяет короткие примечания, следующие сразу за Рекомендацией, суммируя процесс рассмотрения Рабочей Группой пяти факторов из Раздела «Ключевая информация» при создании Рекомендации.

Во-вторых, в Обосновании могут описываться ключевые отличия текущих рекомендаций KDIGO от предшествующих, или от рекомендаций, созданных другими организациями.

## Как мне использовать Практические советы в ведении пациентов?

- Как отмечено, Практические советы являются консенсусными положениями по специфическим аспектам медицинской помощи и дополняют Рекомендации, по которым собран большой объем доказательств.
- Обратите внимание, что Практические советы представляют мнение экспертов Рабочей Группы, но могут быть также основаны на ограниченных доказательствах.
- В отличие о Рекомендаций, Практические советы не имеют градации по качеству доказательств и силе рекомендаций.
- Пользователю следует рассматривать Практические советы как заключения экспертов и использовать их в той мере, какой они соответствуют конкретной ситуации.

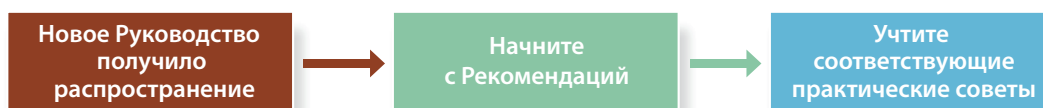


Рисунок 1 | (Продолжение)

## Что произошло с предыдущими Положениями без градации?

Положения без градации часто были полезны клиницистам, но некоторые из них не были строго необходимыми, и их формат (например, как императивное заключение) не во всякой ситуации оказался удобен.

Гибкий подход, позволивший представлять Практические советы в виде таблиц, рисунков или алгоритмов, должен сделать их более удобным для клиницистов. Поскольку чем документ короче, тем им легче пользоваться, мы старались исключить избыточные заключения из Руководства и оставить только совершенно необходимые для ведения пациентов.

## Почему KDIGO сделало эти изменения?

Главными основаниями для изменений было стремление к повышению строгости (лучшее соответствие Рекомендаций и доказательной, стандартизованный и постоянный формат), к сокращению размера и приближению к потребностям клиницистов (полезное в клинике Руководство, представленное в виде Практических советов, улучшение визуального восприятия – таблицы, рисунки, алгоритмы, которые проще использовать в практической работе).

## Пример формата новых Рекомендаций и Практических советов

### Лечение

*Рекомендация 1. У пациентов с МН и хотя бы одним фактором риска прогрессирования мы рекомендуем применение ритуксимаба или ежемесячное чередование циклофосфида и глюкокортикоидов в течение 6 месяцев или терапию на основе такролимуса в течение  $\geq 6$  месяцев, выбор терапии зависит от оценки риска (1B).*

Почему это представлено в формате рекомендации?

- Баланс пользы и вреда (на основании опубликованных исследований).
  - Польза: предотвращение прогрессирования почечной недостаточности, полная или частичная ремиссия, уменьшение осложнений и рисков, связанных с нефротическим синдромом.
  - Вред: тяжелые непосредственный и отдаленный побочные эффекты алкилирующих препаратов.
- Качество доказательств: Эта рекомендация основана на клинических данных, полученных из РКИ; рассматривались также исходы наблюдательных исследований.
- Ценности и предпочтения: большинство врачей и пациентов предпочтут инициальную терапию ритуксимабом или иКН, а не лечение циклофосфидом, и большинство хорошо информированных пациентов с риском (очень высоким) почечной недостаточности, выберут лечение циклофосфидом, а не только лишь консервативную терапию.
- Использование ресурсов и затраты: Эта рекомендация вероятно будет иметь хороший экономический эффект – в той мере, в которой иммуносупрессия предотвращает прогрессирующую утрату функции почек и развитие почечной недостаточности. У пациентов с прогнозируемым благополучным течением заболевания экономическая эффективность менее вероятна.
- Соображения, касающиеся внедрения: Рекомендация касается всех пациентов.

*Практический совет 1. Иммуносупрессивная терапия не требуется пациентам с МН и протеинурией  $< 3,5$  г/сут, сывороточным альбумином  $> 30$  г/л и рСКФ  $> 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.*

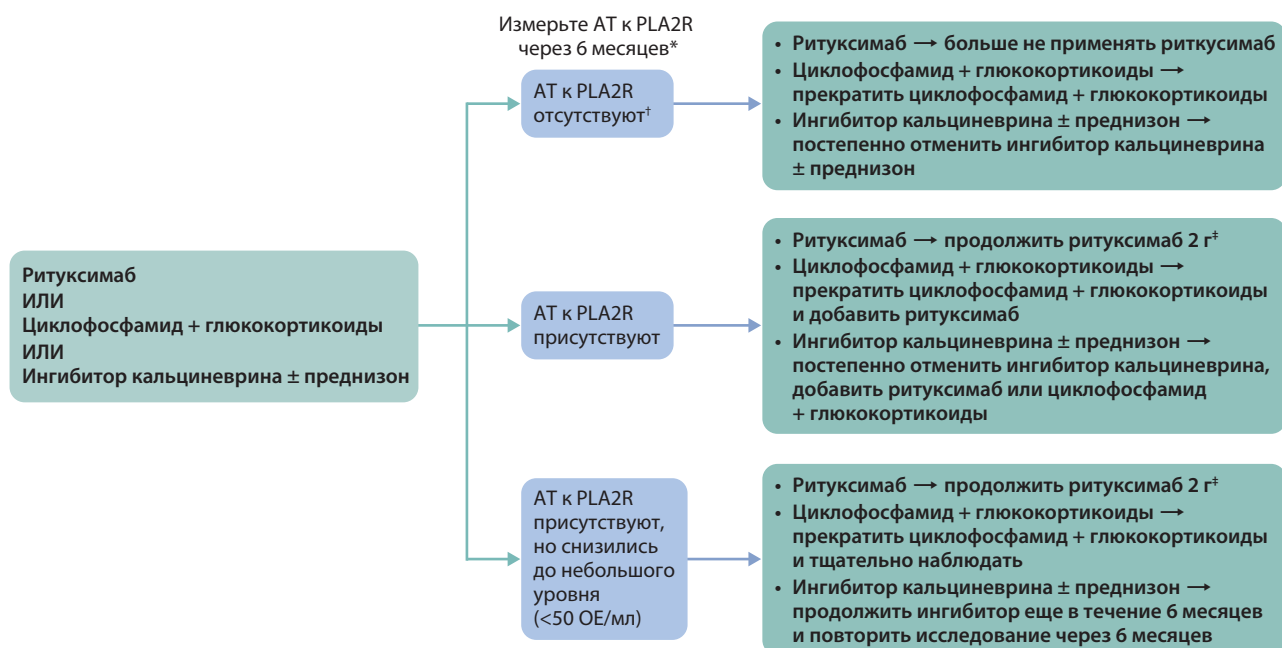
Почему это представлено в формате Практического совета?

- Недостаточно данных для формирования Рекомендации.
- Найдено всего несколько исследований, клинический опыт и данные когортных исследований демонстрируют благоприятные почечные исходы у пациентов с МН и стабильной протеинурией не-нефротического уровня в отсутствие иммуносупрессивной терапии. Эти доказательства не дают возможности сделать однозначные выводы.
- С учетом недостаточности доказательств Рабочая группа основывала это положение на наблюдениях, указывающих на дополнительные риски иммуносупрессивной терапии без ее дополнительной пользы для этой популяции пациентов.

**Практические советы также могут иметь сопутствующие алгоритмы, помогающие в их реализации**

Например:

*Практический совет 2. Мониторинг уровней антител к PLA2R в динамике через 6 месяцев после начала терапии может помочь в оценке ответа на лечение у пациентов с МН, а также послужить основанием для коррекции терапии.*



Почему это представлено в формате Практического совета?

- Доказательства в поддержку этого положения ограничены, но мониторинг уровня антител к PLA2R у этих пациентов может быть полезен.
- Систематический обзор не проводился.
- Рабочая группа полагает, что графическое представление принесет читателю больше пользы, поскольку данный алгоритм дает более ясное визуальное представление о подходах к мониторингу, чем последовательный ряд текстовых положений.

## Члены Рабочей группы

### СОПРЕДСЕДАТЕЛИ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ

Йорген Флёге  
Университетский госпиталь Аахена,  
Аахен, Германия

Брэд Ровин  
Медицинский колледж Университета  
штата Огайо, Колумбус, Огайо, США

### РАБОЧАЯ ГРУППА

Шарон Адлер,  
Лос-Анджелесский Институт биомедицинских  
исследований, Лос-Анджелес, Калифорния, США

Адриан Льё,  
Больница Маунт Элизабет Новена,  
Сингапур

Йонатан Бэрратт,  
Университет Лестера,  
Лестер, Великобритания

Жи-Хонг Ли,  
Медицинский факультет Нанкинского  
университета, Нанкин, Китай

Фрэнк Бриду,  
Университетская больница Пуатье,  
Пуатье, Франция

Хуан Мануэль Мейя-Вилет,  
Национальный институт медицинских наук  
и питания Сальвадора Зубирана,  
Мехико, Мексика

Келли Бёрдж,  
Массачусетский госпиталь Бригам-Салем,  
Салем, Массачусетс, США

Карла Нестер,  
Университет Айовы,  
Айова-Сити, Айова, США

Так Мао Чан,  
Университет Гонконга,  
Гонконг, Китай

Джай Радакришнан,  
Медицинский центр университета Колумбия,  
Нью-Йорк, Нью-Йорк, США

Теренс Кук,  
Королевский колледж Лондона,  
Лондон, Великобритания

Элизабет Рейв,  
Почечная Ассоциация штата Огайо,  
Колумбус, Огайо, США

Фернандо Фервенца,  
Клиника Мейо,  
Рочестер, Миннесота, США

Хизер Рейч,  
Университет Торонто,  
Торонто, Канада

Кейша Джибсон,  
Медицинский факультет Университета  
Северной Каролины,  
Чэпел-Хилл, Северная Каролина, США

Пьер Ронко,  
Университет Сорбонна,  
Париж, Франция  
Больница Ле-Мана,  
Ле-Ман, Франция

Ричард Глэссок,  
Медицинская школа Геффена в Калифорнийском  
университете Лос-Анджелеса,  
Лагуна Нигуэль, Калифорния, США

Йан-Стефан Сандерс,  
Университет Гронингена,  
Гронинген, Нидерланды

Дэвид Джейн,  
Кембриджский университет,  
Кембридж, Великобритания

Санджеев Сети,  
Клиника Мейо,  
Рочестер, Миннесота, США

Вивекананд Джа,  
Институт глобального здравоохранения Джорджа,  
Нью-Дели, Индия

Юсуке Сузуки,  
Университет Хунтендо,  
Токио, Япония

Сидней Танг,  
Университет Гонконга,  
Гонконг, Китай

Марина Виварелли,  
Детская Больница Младенца Иисуса,  
Рим, Италия

Владимир Тезар,  
Карлов университет,  
Прага, Чешская Республика

Джек Мейцельс,  
Медицинский центр Университета Радбуда,  
Неймеген, Нидерланды

### **ПРЕДСЕДАТЕЛЬ КОМИТЕТА ПО МЕТОДОЛОГИИ**

Марчелло Тонелли

### **ГРУППА ПО АНАЛИЗУ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ**

#### **Кокрейн, Нефрология и Трансплантация, Сидней, Австралия**

Джонатан Крейг, директор группы по анализу доказательств

Светония Палмер, содиректор группы по анализу доказательств,

Джованни Стриполи, содиректор группы по анализу доказательств,

Мартин Хоуэлл, ассистент директора проекта

Дэвид Таннклифф, лидер группы по анализу доказательств, директор проекта;

Фиона Рассел, главный редактор

Гэйл Хиггинс, специалист по информации

Бриди Кэшмор, научный сотрудник

### **СВЯЗЬ С MAGICAPP**

Любовь Литвин

## Резюме

Клинические рекомендации KDIGO («Инициатива по Улучшению Глобальных Исходов при Болезни Почек») 2021 года по лечению гломерулярных болезней является обновлением Рекомендаций KDIGO 2012 года по этой теме. Цель состоит в том, чтобы помочь клиницистам, оказывающим помощь пациентам с гломерулярными болезнями, как взрослым, так и детям. Область применения включает различные гломерулярные болезни, включая IgA-нефропатию (IgAN) и IgA-васкулит (IgAV), мембранозную нефропатию, нефротический синдром у детей, болезнь минимальных изменений (БМИ), фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), связанный с инфекцией гломерулонефрит (ГН), васкулит, связанный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), волчаночный нефрит и ГН, вызванный антителами к гломерулярной базальной мембране (анти-ГБМ). Кроме того, это руководство будет первым, в котором будет рассмотрен подтип болезней, опосредованных комплементом. Каждая глава соответствует единому формату, предоставляя рекомендации, касающиеся диагностики, прогноза, лечения и особых ситуаций. Цель руководства – создать полезный ресурс для врачей и пациентов, предоставляя практические рекомендации с ценной инфографикой, основанной на строгом формальном систематическом обзоре литературы. Другая цель состоит в том, чтобы предложить рекомендации по проведению исследований в областях, где имеются пробелы в знаниях. Рекомендации ориентированы на широкую аудиторию врачей, ведущих пациентов с гломерулярными болезнями, учитывая при этом условия организации здравоохранения и затраты и затраты. Разработке этого обновления Рекомендаций предшествовал четкий процесс анализа фактических данных. Подходы к лечению и рекомендации руководства основаны на систематических обзорах и обобщении фактических данных соответствующих исследований, а также оценке качества фактических данных и силы рекомендаций в соответствии с подходом «Оценка, разработка и оценивание рекомендаций» (GRADE). Обсуждаются ограничения фактических данных, а также представлены области будущих исследований.

**Ключевые слова:** AAB; АНЦА; анти-ГБМ; С3; комплемент; основанный на доказательствах; ФСГС; гломерулярные болезни; гломерулонефрит; рекомендации; IgA нефропатия; IgA васкулит; связанный с инфекцией гломерулонефрит; KDIGO; волчаночный нефрит; мембранозная нефропатия; болезнь минимальных изменений; МПГН; нефротический синдром; систематический обзор.

### ЦИТИРОВАНИЕ

При цитировании этого документа следует использовать следующий формат: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4S):S1–S276.

Это руководство, включая все заявления и доказательства, также будет опубликовано на MAGICapp (<https://kdigo.org/guidelines/gd/>). Этот онлайн-формат будет способствовать быстрому обновлению по мере появления новых доказательств.

## Введение

Гломерулярные болезни, будь то первичные или вторичные, возникающие на фоне системных аутоиммунных заболеваний, инфекций, лекарственной терапии или злокачественных новообразований, поражают людей всех возрастов. В большинстве регистров почечной недостаточности на гломерулярные болезни приходится около 20-25% случаев. Однако у детей, подростков и молодых людей гломерулярные болезни являются одной из наиболее распространенных причин необратимого повреждения почек и, тем самым, не только источником страданий пациента, но и серьезной социально-экономической проблемой.

В 2012 году KDIGO опубликовала свое первое в истории руководство по лечению гломерулярных болезней. За прошедшие 8 лет было сделано несколько важных открытий, связанных с нашим пониманием патогенеза, диагностики и терапии гломерулярных болезней. Однозначное доказательство того, что первичная мембранозная нефропатия является аутоиммунным заболеванием, раскрытие роли комплемента в гломерулопатиях от болезни плотных депозитов до АНЦА-ассоциированного васкулита, и демонстрация того, что воздействие на В-клетки эффективно для лечения заболеваний, опосредованных патогенными (ауто) антителами, являются примерами некоторых из наиболее важных достижений. Таким образом, обновление Рекомендаций 2012 года является уместным и как никогда актуальным.

В этих Рекомендациях мы в основном сохранили темы, затронутые в первом издании, сосредоточив внимание на наиболее распространенных гломерулонефритах у взрослых и детей (например, IgA-Н, мембранозная нефропатия, нефротический синдром, включая болезнь минимальных изменений и ФСГС, и связанный с инфекцией гломерулонефрит [ГН]), а также системные иммунологические заболевания (например, волчаночный нефрит, АНЦА-ассоциированный васкулит и ГН, вызванный антителами к ГБМ (анти-ГБМ ГН)). Мы расширили главу об общих принципах лечения гломерулярных болезней, в которой обсуждаются поддерживающие методы лечения, подходящие для всех гломерулярных болезней, которые дополняют более специфические иммуносупрессивные методы лечения для каждого заболевания. В соответствии с новыми данными о патогенезе заболевания, обновленная глава о мембранозной нефропатии теперь содержит подробное обсуждение мониторинга патогенных аутоантител при лечении заболевания. Мы заменили главу, озаглавленную "Мембранопролиферативный ГН" (МПГН), новой главой, озаглавленной «Иммуноглобулин- и комплемент-медирированные гломерулярные заболевания с мембранопролиферативным профилем повреждения». В главе, посвященной ва-

скулиту, ассоциированному с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), сравнивается и противопоставляется терапия, направленная на В-клетки, с традиционными цитотоксическими препаратами. Глава о фокальном сегментарном гломерулосклерозе (ФСГС) была реорганизована, чтобы помочь клиницистам более точно различать ФСГС, опосредованный растворимым фактором, который может поддаваться иммуносупрессии, и состояния с гистологией, подобной ФСГС, при которых иммуносупрессия не должна использоваться. Лечение при нефротическом синдроме у детей использует преимущества нескольких новых исследований, которые определили продолжительность иммуносупрессии, и эта глава была написана в точном соответствии с рекомендациями Международной ассоциации детской нефрологии (IPNA).

Несмотря на то, что настоящее руководство является самым обширным руководством KDIGO на сегодняшний день, охватывающим широкий спектр заболеваний, есть несколько оставшихся гломерулярных заболеваний, которые не рассматриваются. В частности, очень редкие типы ГН, такие как фибриллярный ГН, иммунотактоидный ГН и IgM ГН, например, не охвачены, что частично связано с ограничениями пространства и ресурсов, но особенно из-за отсутствия контролируемых исследований для рекомендаций по лечению. Наше внимание к иммуноопосредованным гломерулярным болезням привело к исключению других важных заболеваний, таких как амилоидоз и заболевания, связанные с отложением иммуноглобулинов, синдром Альпорта и тромботические микроангиопатии.

В руководстве в первую очередь рассматриваются вопросы клинического ведения, по которым имеются высококачественные научные данные. Она не предназначена для замены учебников. Скорее, в сотрудничестве с Группой по анализу доказательств Рабочая группа повторно проанализировала вопросы, поставленные в версии руководства 2012 года, и выявила несколько проблем, которые остаются клинически актуальными и по которым в настоящее время имеется по крайней мере некоторая доказательная база, на основе которой можно выносить обоснованные рекомендации. Глава, посвященная общим принципам лечения гломерулярных болезней, связывает это руководство с другими рекомендациями KDIGO, наиболее важные из которых охватывают лечение артериальной гипертензии, связанной с хронической болезнью почек (Руководство KDIGO по коррекции артериального давления при ХБП: <https://kdigo.org/guidelines/blood-pressure-in-ckd/>). В конце каждой главы также была включена программа исследований, которая призвана обеспечить дорожную карту для будущих исследований, ос-

нованных на нашем всестороннем обзоре текущего состояния клинических данных.

Большинство гломерулярных болезней классифицируются как редкие заболевания, и, следовательно, существует мало рандомизированных контролируемых исследований, на которых можно было бы основывать твердые рекомендации. Учитывая эту ситуацию, рекомендации, основанные на фактических данных, были дополнены практическими советами, основанными на ретроспективном анализе, данных реестра и согласованном мнении экспертов, чтобы заполнить пробелы в ведении, когда было недостаточно доказательств для вынесения официальной рекомендации. Читатель заметит, что большая часть этих рекомендаций состоит из практических советов. Это должно быть воспринято как вызов клиническим исследователям нефрологического сообщества для разработки новых схем клинических испытаний, таких как испытания "корзина" [в которые включаются пациенты с разными, но схожими по механизму болезнями], зонтичные испытания, испытания, основанные на биомаркерах, и испытания n-of-1 [несколько воздействий у одного

пациента], для реализации предлагаемой программы исследований в отсутствие достаточного числа пациентов для проведения из традиционных проспективных рандомизированных контролируемых исследований.

Как сопредседатели, мы очень благодарны Рабочей группе, Группе по анализу доказательств и сотрудникам KDIGO за их выдающийся вклад в создание этого обширного руководства. Рабочая группа была разнообразной, многонациональной, многопрофильной, опытной, вдумчивой и целеустремленной и добровольно посвятила бесчисленное количество часов своего времени разработке этого руководства. Наконец, мы в особом долгу перед Исполнительным комитетом KDIGO, в частности Марчелло Тонелли, который рассмотрел руководство и внес очень полезные предложения по методологическим аспектам этого проекта.

Мы надеемся, что приведенные здесь рекомендации приведут к улучшению и более стандартизированному лечению и улучшению исходов у пациентов с иммуноопосредованными гломерулярными болезнями.

Йорген Флётге  
Брэд Ровин  
Со-председатели Рабочей группы



# Резюме положений рекомендаций и практических советов

## Глава 1: Общие принципы лечения гломерулярных болезней

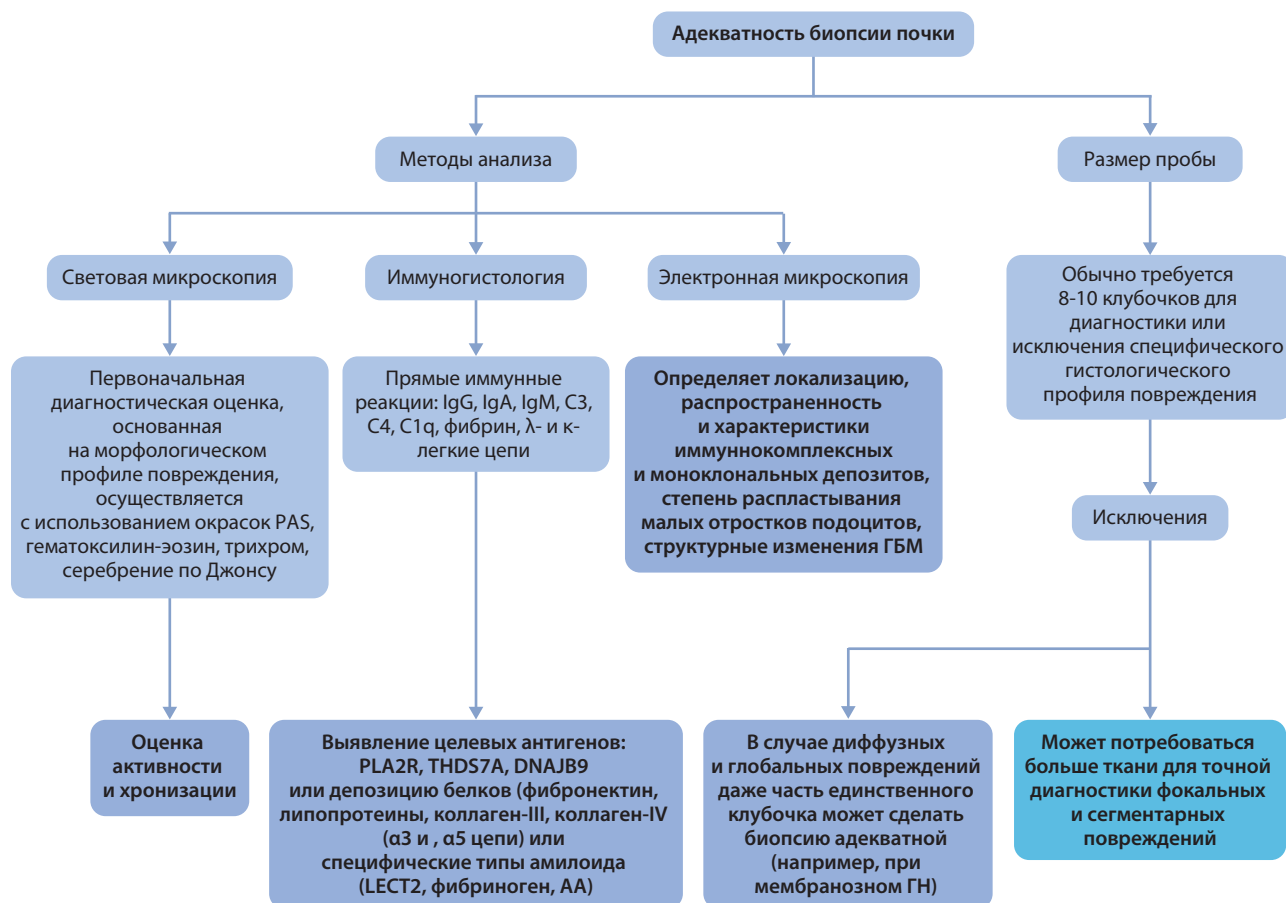
### 1.1 Биопсия почки

**Практический совет 1.1.1:** Биопсия почки является “золотым стандартом” для диагностики гломерулярных болезней. Однако при некоторых обстоятельствах лечение может проводиться без подтверждения диагноза биопсией почки (Рисунок 2).



**Рисунок 2 |** Соображения, касающиеся проведения биопсии почки у пациентов с протеинурией и/или клубочковой гематурией. АНЦА, антитела к цитоплазме нейтрофилов; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; ГН, гломерулонефрит; МПО, миелопероксидаза; PLA2R AT+, антитела к рецептору фосфолипазы A2 M-типа; ПРЗ, протеиназа 3.

**Практический совет 1.1.2: Оценка ткани почки должна соответствовать стандартам адекватности биопсии (Рисунок 3).**



**Рисунок 3 | Оценка почечной ткани.** AA, амилоид А; ГБМ, гломерулярная базальная мембрана; DNAJB9, 9-й белок семейства В гомологов DnaJ; ГН, гломерулонефрит; IgA, иммуноглобулин А; IgG, иммуноглобулин G; IgM, иммуноглобулин М; LECT2, хемотаксин-2, полученный из лейкоцитарных клеток; PLA2R, рецептор фосфолипазы A2 М-типа; THDS7A, тромбоспондин-1, содержащий домен 7А.

**Практический совет 1.1.3: Повторную биопсию почки следует выполнять, если полученная информация может изменить план лечения или внести вклад в оценку прогноза.**

**1.2 Оценка функции почек**

**Практический совет 1.2.1:** Получите пробу суточной мочи для определения общей экскреции белка у пациентов с гломерулярной болезнью, которым необходимо начать или усилить иммуносупрессию, или у которых есть изменения в клиническом состоянии.

**Практический совет 1.2.2:** В педиатрии 24-часовой сбор мочи не идеален, поскольку он может быть неточным и трудоёмким. Вместо этого контролируйте соотношение белка и креатинина (ОБК) в первой утренней пробе.

**Практический совет 1.2.3:** Случайный “разовый” сбор мочи для ОБК не идеален, поскольку со временем происходит изменение экскреции как белка, так и креатинина.

**Практический совет 1.2.4:** Первые утренние пробы мочи могут занижать суточную экскрецию белка при ортостатической протеинурии.

**Практический совет 1.2.5:** Когда это возможно, разумным компромиссом является сбор “предполагаемого” суточного количества мочи и измерение ОБК в пробе.

**Практический совет 1.2.6:** Нет необходимости одновременно и регулярно определять количественную экскрецию натрия при каждом своевременном сборе мочи, если только нет оснований подозревать несоблюдение рекомендаций относительно ограничения натрия в рационе (Рисунок 5 и Практические советы 1.4.2 и 1.5.9).

Прямое измерение функции почек	Непрямое измерение функции почек: расчет по формуле	Ограничения
<ul style="list-style-type: none"> <li>Клиренс креатинина               <ul style="list-style-type: none"> <li>– креатинин в моче за 24 часа</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>рСКФ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ни один из методов оценки функции почек не был специально валидирован для пациентов с гломерулярными болезнями и/или с нефротическим синдромом</li> <li>Этническая принадлежность часто является дополнительным влияющим фактором</li> <li>При использовании основанных на креатинине формул гипоальбуминемия может завышать истинную СКФ из-за повышенной канальцевой секреции креатинина<sup>(8)</sup></li> <li>Глюкокортикоиды могут повышать уровень цистатина С, и потенциально приводить к занижению рСКФ<sup>(9)</sup></li> <li>Низкая мышечная масса завышает рСКФ при расчете по креатинину<sup>(10)</sup></li> <li>ОПП влияет на все способы расчетов, которые валидны только для стабильного состояния</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Измеренная СКФ*               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Клиренс иноулина (золотой стандарт)</li> <li>– Клиренс изотопов<sup>(1)</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <sup>125</sup>Иоталамат; <sup>99m</sup>Tc-DTPA; <sup>51</sup>Cr-EDTA</li> </ul> </li> <li>– Неизотопное измерение плазменного клиренса                   <ul style="list-style-type: none"> <li>• Иогексол<sup>(2)</sup></li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Взрослые</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Формула Кокрофта-Голта<sup>(3)</sup> (140-Возраст (Вес[кг]) × 0,85 (если женщина) / (креатинин сыворотки [мг/дл]) × 72)</li> <li>Формула MDRD<sup>(4)</sup> (не валидна для СКФ &gt;60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>)               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Формула СКD-EPI по креатинину (предпочтительная)                   <ul style="list-style-type: none"> <li>• Валидна для СКФ &gt;60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup></li> </ul> </li> <li>– Формула СКD-EPI по цистатину С<sup>(5)</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Валидна для СКФ &gt;60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup></li> </ul> </li> <li>– Формула FAS [Full Age Spectrum/ Полный возрастной спектр]<sup>(7)</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Валидна даже для СКФ &gt;60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup></li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p><b>Дети</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Формула Шварца и её модификации<sup>(6)</sup></li> <li>Формула FAS [Full Age Spectrum/ Полный возрастной спектр]<sup>(7)</sup></li> </ul>	

**Рисунок 5 | Оценка функции почек при гломерулярных болезнях.** \* в мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Поправочный коэффициент для расы в формулах расчета СКФ является спорным, и дискуссии на эту тему продолжаются [20]. Пожалуйста, обратитесь к руководству KDIGO по ХБП для получения дополнительной информации [18]. <sup>1</sup> Perrone *et al.* [13], <sup>2</sup> Gaspari *et al.* [12], <sup>3</sup> Cockcroft и Gault [11], <sup>4</sup> Stevens *et al.* [16], <sup>5</sup> Stevens *et al.* [17], <sup>6</sup> Schwartz *et al.* [15], <sup>7</sup> Pottel *et al.* [14], <sup>8</sup> Branten *et al.* [19], <sup>9</sup> Zhai *et al.* [21], <sup>10</sup> Levey *et al.* [22]. ОПП, острое повреждение почек; СКD-EPI, «Сотрудничество по Эпидемиологии Хронических Болезни Почек»; <sup>51</sup>Cr-EDTA, меченная хромом-51 этилендиамин-тетрауксусная кислота; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации в мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; <sup>99m</sup>Tc-DTPA, технеций-диэтилентриаминтетрауксусная кислота.

**Практический совет 1.2.7:** При гломерулярных болезнях оценивайте протеинурию количественно, поскольку для конкретного заболевания она имеет значение для прогнозирования и принятия решений по лечению. Качественная оценка протеинурии может быть полезна в отдельных случаях.

**Практический совет 1.2.8:** У детей определяйте протеинурию количественно, но при этом цели лечения не должны различаться в зависимости от этиологии заболевания. ОБК <200 мг/г (<20 мг/ммоль) или <8 мг/м<sup>2</sup>/час в суточной моче должно быть целевым значением для любого ребенка с гломерулярным Заболеванием. Принять за основу уровень, превышающий этот, можно только при результатах биопсии почки, свидетельствующей о сморщивании почки.

**Практический совет 1.2.9:** Расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) на основе креатинина, полученная по формуле СКD-EPI, предпочтительна для взрослых пациентов с гломерулярными болезнями, а модифицированная формула Шварца предпочтительна для детей. Формула полного возрастного спектра (ПВС) может использоваться как у взрослых, так и у детей (Рисунок 5).

### 1.3 Оценка гематурии

**Практический совет 1.3.1:** Рутинная оценка осадка мочи на предмет морфологии эритроцитов и наличия эритроцитарных цилиндров и/или акантоцитов показана при всех формах гломерулярных болезней.

**Практический совет 1.3.2:** Мониторинг гематурии (выраженность и персистирование) может иметь прогностическое значение при многих формах гломерулярных болезней. Это особенно применимо к IgA нефропатии и IgA васкулиту (Глава 2).

### 1.4 Коррекция осложнений гломерулярных болезней (Рисунок 7).

Практический совет 1.4.1.	Используйте петлевые диуретики в качестве терапии первой линии для лечения отеков при нефротическом синдроме	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Предпочтителен прием два раза в день, а не один раз в день; одноразовый прием может быть приемлемым при снижении СКФ</li> <li>• Увеличивайте дозу петлевого диуретика до получения клинически значимого диуреза или до достижения максимально эффективной дозы</li> <li>• Переходите на петлевые диуретики более длительного действия, такие как буметанид или торсемид /торасемид, если вы обеспокоены неэффективностью лечения фуросемидом или если сомневаетесь в биодоступности перорального препарата</li> </ul>
Практический совет 1.4.2.	Ограничьте потребление натрия с пищей	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ограничьте потребление натрия с пищей до &lt;2,0 г/сут (&lt;90 ммоль/сут)</li> </ul>
Практический совет 1.4.3.	Используйте петлевые диуретики в комбинации с другими диуретиками для синергического лечения резистентных отеков при нефротическом синдроме	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Все тиазидоподобные диуретики в высоких дозах одинаково эффективны. Ни один из них не является предпочтительным.</li> <li>• Пероральные тиазидные диуретики, применяемые вместе с внутривенными петлевыми диуретиками, уменьшают реабсорбцию натрия в дистальном отделе и улучшают ответ на диуретики</li> <li>• Амилорид может способствовать уменьшению отека/гипертензии и препятствовать развитию гипокалиемии на фоне петлевых или тиазидных диуретиков</li> <li>• Ацетазоламид может быть полезен при метаболическом алкалозе</li> <li>• Спиринолактон может способствовать уменьшению отека/гипертензии и препятствовать развитию гипокалиемии на фоне петлевых или тиазидных диуретиков</li> </ul>
Практический совет 1.4.4.	Следите за побочными эффектами диуретиков	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гипонатриемия при приеме тиазидных диуретиков</li> <li>• Гипокалиемия при приеме тиазидных и петлевых диуретиков</li> <li>• Снижение СКФ</li> <li>• Гиповолемия, особенно у детей/пожилых пациентов</li> <li>• Гиперкалиемия при использовании спинолактона и эплеренона, особенно в сочетании с блокадой PАС</li> </ul>
Практический совет 1.4.5.	Стратегии для пациентов с резистентностью к диуретикам	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Амилорид</li> <li>• Ацетазоламид</li> <li>• Монотерапия петлевыми диуретиками в/в (болус или инфузия)</li> <li>• Комбинация в/в петлевых диуретиков с альбумином</li> <li>• Ультрафильтрация</li> <li>• Гемодиализ</li> <li>• Амилорид может уменьшить потерю калия и улучшить диурез. Ацетазоламид может помочь в лечении метаболического алкалоза, но является слабым мочегонным средством</li> </ul>

**Рисунок 7 | Лечение отеков при НС.** СКФ, скорость клубочковой фильтрации; в/в, внутривенно; НС, нефротический синдром; PАС, ренин-ангиотензиновая система.

## 1.5 Коррекция артериальной гипертензии и снижение протеинурии при гломерулярных болезнях (Рисунок 8).

Практический совет 1.5.1.	Используйте иАПФ или БРА в максимально переносимой или максимальной разрешенной дозе в качестве терапии первой линии при лечении пациентов с артериальной гипертензией и протеинурией	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Не прекращайте иАПФ или БРА при умеренном и стабильном повышении уровня креатинина в сыворотке крови (до 30%)</li> <li>• Отмените иАПФ или БРА, если функция почек продолжает ухудшаться и/или при рефрактерной гиперкалиемии</li> <li>• Комбинации иАПФ и БРА могут применяться у молодых людей без диабета или сердечно-сосудистых заболеваний, но польза и безопасность неясны</li> </ul> <p>Предостережение: не начинайте лечение иАПФ/БРА у пациентов с внезапным началом НС. Эти препараты могут вызывать ОПП, особенно у пациентов с БМИ</p>
Практический совет 1.5.2.	Целевое систолическое давление у большинства взрослых пациентов составляет <120 мм рт.ст. при использовании стандартизированного офисного измерения АД. Целевое значение 24-часового среднего артериального давления при амбулаторном мониторинге артериального давления у детей составляет <50-го перцентиля для возраста, пола и роста	<ul style="list-style-type: none"> <li>• См. Клинические рекомендации KDIGO по АД (<a href="https://kdigo.org/guidelines/blood-pressure-in-ckd/">https://kdigo.org/guidelines/blood-pressure-in-ckd/</a>)</li> <li>• Строго говоря, целевое САД &lt;120 мм рт.ст. не было валидировано для ГН. На практике мы можем достичь САД 120-130 мм рт.ст. у большинства пациентов с гломерулярными болезнями</li> </ul>
Практический совет 1.5.3.	Увеличивайте дозу иАПФ или БРА до максимально переносимой или максимальной разрешенной суточной дозы в качестве терапии первой линии при лечении пациентов с ГН и только протеинурией (без АГ)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Показано при стойкой протеинурии, сохраняющейся несмотря на лечение первичного ГН иммуносупрессией (если таковое показано)</li> <li>• Избегайте использования иАПФ или БРА, если функция почек быстро меняется</li> </ul>
Практический совет 1.5.4.	Целевая протеинурия варьирует в зависимости от первичного заболевания, обычно составляя <1 г/сут	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Представляется разумным отложить начало лечения иАПФ или БРА у пациентов без артериальной гипертензии с подоцитопатией (БМИ, СЧНС или первичный ФСГС), которые, как ожидается, быстро отреагируют на иммуносупрессию</li> <li>• Целевая протеинурия у взрослых с ГН специфична для конкретного заболевания</li> </ul>
Практический совет 1.5.5.	Часто контролируйте лабораторные показатели при назначении иАПФ или БРА	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Титрование доз иАПФ или БРА может вызвать острое почечное повреждение или гиперкалиемию</li> </ul>
Практический совет 1.5.6.	Советуйте пациентам приостановить прием иАПФ или БРА и диуретиков, если существует риск развития гиповолемии	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Повышенный риск острого повреждения почек и гиперкалиемии</li> <li>• Консультируйте пациентов в соответствии с уровнем образования с учетом культурных особенностей</li> <li>• Рассмотрите возможность временного прекращения приема ингибиторов РАС в период острого заболевания</li> </ul>
Практический совет 1.5.7.	Используйте калий-сберегающие диуретики и/или калий-связывающие агенты для снижения уровня калия в сыворотке крови до нормы, чтобы использовать блокирующие РАС препараты для контроля АД и уменьшения протеинурии.  Корректируйте метаболический ацидоз (бикарбонат в сыворотке крови <22 ммоль/л)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Петлевые диуретики</li> <li>• Тиазидные диуретики</li> <li>• Патиромер</li> <li>• Циклосиликат циркония натрия (каждые 10 г циклосиликата циркония натрия содержат 800 мг натрия)</li> <li>• Прием бикарбоната натрия внутрь</li> </ul>
Практический совет 1.5.8.	Стремитесь к модификации образа жизни в качестве синергической меры для улучшения контроля артериального давления и протеинурии	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ограничение потребления натрия с пищей до &lt;2,0 г/сут (&lt;90 ммоль/сут)</li> <li>• Нормализация веса</li> <li>• Регулярные физические упражнения</li> <li>• Отказ от курения</li> </ul>
Практический совет 1.5.9.	Усильте ограничение потребления натрия у пациентов, которые не достигают снижения протеинурии на максимально переносимой медикаментозной терапии	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ограничение потребления натрия с пищей до &lt;2,0 г/сут (&lt;90 ммоль/сут). В случае рефрактерности рассмотрите применение антагонистов минералокортикоидных рецепторов (мониторингуйте гиперкалиемию)</li> </ul>

**Рисунок 8 | Лечение артериальной гипертензии и протеинурии при гломерулярных болезнях.** иАПФ, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента; БРА, блокатор рецепторов ангиотензина II; АД, артериальное давление; ФСГС, фокальный сегментарный гломерулосклероз; ГН, гломерулонефрит; KDIGO, Инициатива по улучшению глобальных исходов болезни почек; БМИ, болезнь минимальных изменений; НС, нефротический синдром; РАС, ренин-ангиотензиновая система; иРАС, ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы; САД, систолическое артериальное давление; СЧНС, стероид-чувствительный нефротический синдром.

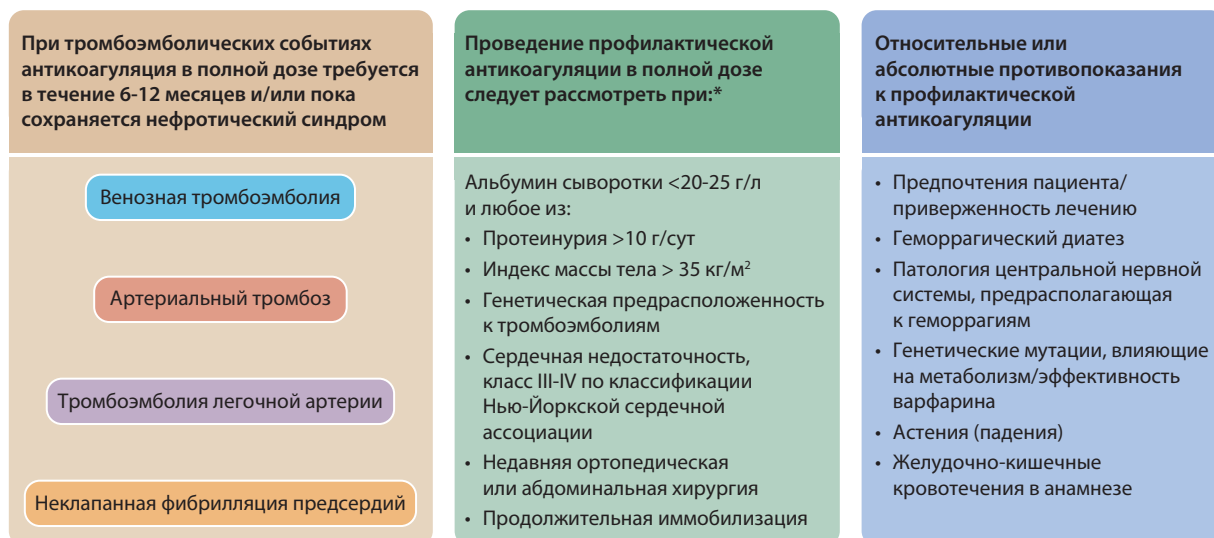
## 1.6 Коррекция гиперлипидемии при гломерулярных болезнях (Рисунок 10).

<p><b>Практический совет 1.6.1.</b></p>	<p>Коррекцию гиперлипидемии можно рассмотреть у пациентов с нефротическим синдромом, особенно у пациентов с дополнительными сердечно-сосудистыми факторами риска, включая артериальную гипертензию и диабет</p>	<p>Отсутствуют высококачественные данные для рекомендаций по данному вопросу</p>
<p><b>Практический совет 1.6.2.</b></p>	<p>Стремитесь к модификации образа жизни у всех пациентов с персистирующей гиперлипидемией и гломерулярными болезнями:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Здоровое питание для сердца</li> <li>• Повышенная физическая активность</li> <li>• Снижение веса</li> <li>• Отказ от курения</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Недостаточно изучено в качестве основного средства снижения уровня липидов при нефротическом синдроме</li> <li>• Может использоваться в качестве первичного метода у лиц с низким риском при легкой и умеренной степени гиперлипидемии</li> <li>• Дополнение к фармакологическому лечению гиперлипидемии</li> <li>• Считается методом первой линии при гиперлипидемии у детей</li> <li>• Рассмотреть растительную диету</li> <li>• Отказ от красного мяса</li> </ul>
<p><b>Практический совет 1.6.3.</b></p>	<p>Рассмотрите возможность начала лечения статинами в качестве терапии первой линии при персистирующей гиперлипидемии у пациентов с гломерулярными болезнями:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Оцените риск АССЗ на основе уровней ХС ЛПНП, Апо В, триглицеридов и Лп(а), возрастной группы и факторов, повышающих риск ССЗ</li> <li>• Приведите интенсивность терапии статинами в соответствии с риском АССЗ</li> <li>• Статины могут быть назначены детям в возрасте &gt; 8 лет с соответствующим семейным анамнезом, резко повышенным уровнем ХС ЛПНП или Лп(а) в контексте совместного принятия обоснованных решений и консультирования с пациентом и семьей.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Снижение рСКФ (&lt;60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; не на диализе) и альбуминурия (ОАК &gt;30 мг/г) независимо связаны с повышенным риском ССЗ</li> <li>• Факторы, повышающие риск АССЗ, включают хронические воспалительные заболевания (такие как системная красная волчанка и ревматоидный артрит), преэклампсию в анамнезе, раннюю менопаузу, южноазиатское происхождение, хроническую болезнь почек и вирус иммунодефицита человека/СПИД (точность оценок риска АССЗ не была должным образом валидирована у взрослых с хроническими воспалительными заболеваниями или вирусом иммунодефицита человека).</li> <li>• Приверженность к модификации образа жизни и эффективность препаратов, снижающих уровень ХС ЛПНП, следует оценивать путем измерения уровня липидов натощак и соответствующих показателей безопасности через 4-12 недель после начала приема статинов (или коррекции их дозировок) или начала болезнь-модулирующей терапии при воспалительных заболеваниях / антиретровирусной терапии, и каждые 3-12 месяцев после этого в зависимости от необходимости оценить приверженность или безопасность</li> </ul>
<p><b>Практический совет 1.6.4.</b></p>	<p>Рассмотрите возможность начала не-статиновой терапии у тех лиц, которые не переносят статины, или у которых риск АССЗ высок, но они не достигают целевых показателей по ХС ЛПНП или триглицеридам, несмотря на максимально переносимую дозу статина:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Секвестранты желчных кислот</li> <li>• Фибраты</li> <li>• Никотиновая кислота</li> <li>• Эзетимиб</li> <li>• Ингибитор PCSK9</li> <li>• Аферез липидов</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Секвестранты желчных кислот характеризуются высокой частотой желудочно-кишечных побочных эффектов, ограничивающих их применение.</li> <li>• В небольших исследованиях было показано, что секвестранты желчных кислот и фибраты снижают уровень холестерина в сыворотке крови при нефротическом синдроме.</li> <li>• Фибраты повышают уровень креатинина в сыворотке крови за счет прямого действия на почки</li> <li>• Эзетимиб имеет ограниченные преимущества – как клинические, так и в отношении сосудистых осложнений, но используется у пациентов с непереносимостью статинов в качестве «терапии отчаяния»</li> <li>• Никотиновая кислота и эзетимиб не изучались у пациентов с нефротическим синдромом</li> <li>• Ингибиторы PCSK9 могут быть полезны при нефротическом синдроме; исследования продолжаются</li> </ul>

**Рисунок 10 | Лечение гиперлипидемии при гломерулярных болезнях.** ОАК, соотношение альбумин-креатинин; СПИД, синдром приобретенного иммунодефицита; Апо, аполипопротеин; АССЗ, атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; Лп, липопротеин; ХС ЛПНП, холестерин липопротеинов низкой плотности; PCSK9, пропротеин-конвертаза субтилизин/кксинового типа 9.

## 1.7 Гиперкоагуляция и тромбозы

**Практический совет 1.7.1:** Полная антикоагуляция показана пациентам с тромбоемболическими осложнениями, возникающими в контексте нефротического синдрома. Профилактически антикоагулянты следует применять у пациентов с нефротическим синдромом, когда риск тромбоемболии превышает предполагаемый для конкретного пациента риск серьезного кровотечения, вызванного антикоагулянтами (Рисунок 11).



**Рисунок 11 | Антикоагуляция при НС.** \* мембранозный ГН сопряжен с особенно высоким риском тромбоемболических осложнений. НС, нефротический синдром.

## Практический совет 1.7.2: Рекомендации по дозированию антикоагулянтов у пациентов с нефротическим синдромом (Рисунки 12 и 13 [44]).

### Профилактическая антикоагуляция во время транзиторных событий высокого риска

- Антикоагулянты в низких дозах (например, нефракционированный гепарин 5000 Ед подкожно два раза в день)
- При клиренсе креатинина <30 мл/мин (без учета площади поверхности тела) можно предложить снизить дозу низкомолекулярных гепаринов; их следует избегать при почечной недостаточности

### Полная антикоагуляция варфарином при тромбоэмболических событиях

- Предпочтительно в/в введение гепарина с последующим переходом на варфарин
- При нефротическом синдроме из-за потери с мочой антитромбина III может потребоваться более высокая, чем обычно, доза гепарина
- Длительный опыт применения варфарина делает его антикоагулянтом выбора до тех пор, пока не будут проведены фармакокинетические исследования с использованием новых препаратов.
- Следует часто контролировать международное нормализованное отношение, поскольку связывание варфарина с белками может колебаться при изменении уровня сывороточного альбумина
- Целевое международное нормализованное отношение составляет 2-3
- Эти рекомендации не подтверждены в рандомизированных клинических исследованиях
- Будьте внимательны к возможности взаимодействия варфарина с другими препаратами

### Ингибиторы фактора Ха: систематически не изучались при НС

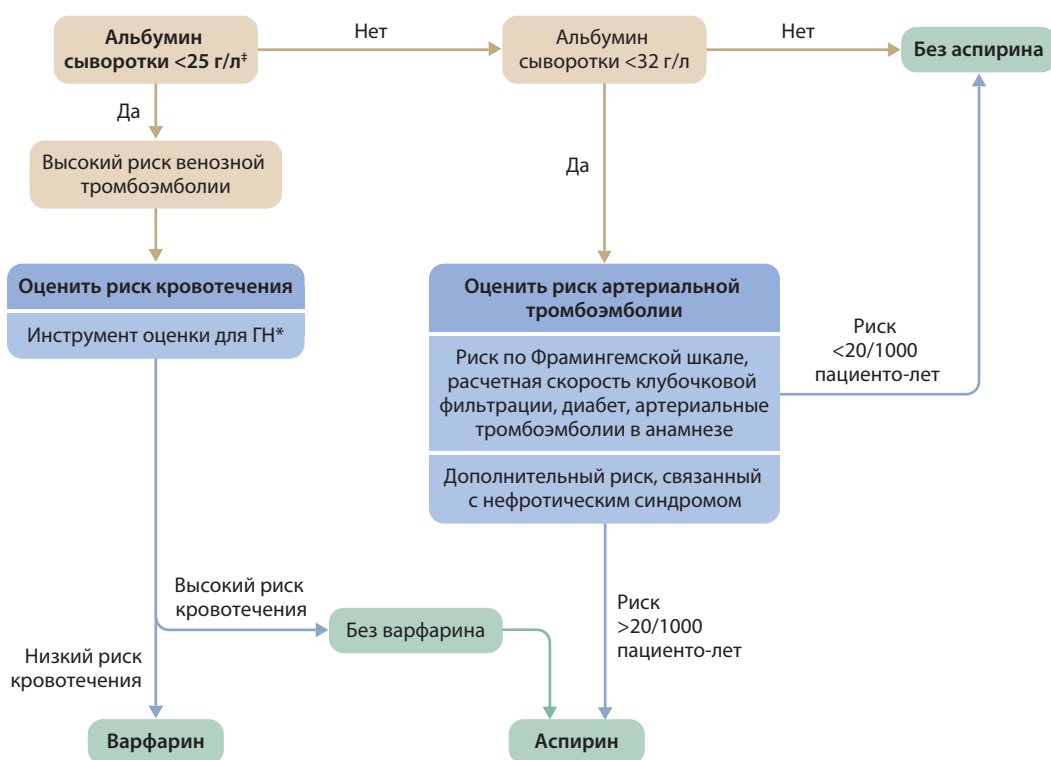
- Дозировка в общей популяции корректируется в соответствии с уровнем креатинина в сыворотке крови, клиренсом креатинина (рассчитанным по формуле Кокрофта-Голта), возрастом и массой тела. Клиренс ингибиторов Ха с мочой варьирует:
  - Апиксабан, 27%
  - Эдоксабан, 50%
  - Ривароксабан, 66%
- Влияние гипоальбуминемии на дозировку этих лекарств не изучалось, но эти препараты в значительной степени связываются с альбумином, что, вероятно, существенно влияет на период их полувыведения.
- Связывание с белками:
  - Апиксабан, 92%-94%
  - Эдоксабан, 55%
  - Ривароксабан, 92%-95%
- Несмотря на несколько описаний случаев успешного применения, фармакокинетические свойства этих препаратов требуют дополнительного изучения как в отношении безопасности, так и в отношении эффективности, прежде чем их можно будет рекомендовать пациентам с нефротическим синдромом

### Прямые ингибиторы тромбина (ПИТ): систематически не изучались при НС

- Дозировка дабигатрана в общей популяции корректируется в соответствии с клиренсом креатинина. Для аргатробана не требуется корректировки. Мочевой клиренс ПИТ варьирует:
  - Аргатробан, 22% (6% метаболитов; 16% неизмененного препарата)
  - Дабигатрана этексилат, 7%
- Влияние гипоальбуминемии на дозировку лекарств не изучалось, но эти препараты умеренно связываются с альбумином, что, вероятно, влияет на период их полувыведения
- Связывание с белками:
  - Аргатробан, 54%
  - Дабигатрана этексилат, 35%
- Несмотря на достаточную безопасность в общей популяции, фармакокинетические свойства этих препаратов требуют дополнительного изучения как в отношении безопасности, так и в отношении эффективности, прежде чем их можно будет рекомендовать пациентам с нефротическим синдромом

Рисунок 12 | Подходы к дозированию антикоагулянтов у пациентов с НС. НС, нефротический синдром.





**Рисунок 13 | Профилактическая антикоагуляция у взрослых с ГН/нефротическим синдромом.** Воспроизведено из *Kidney International*, volume 89, issue 5, Hofstra JM, Wetzels JFM. Should aspirin be used for primary prevention of thrombotic events in patients with membranous nephropathy? [«Следует ли применять аспирин для первичной профилактики тромботических осложнений у пациентов с мембранозной нефропатией?»] Стр. 981–983, Copyright © 2016, с разрешения Международного общества нефрологов. [44] Обратите внимание: Этот алгоритм был разработан для пациентов с мембранозной нефропатией. Его значение для пациентов с нефротическим синдромом (НС), обусловленным другими заболеваниями, неизвестно. Детей с гломерулонефритом (ГН) следует направлять за официальной консультацией к гематологу для оценки риска венозной тромбоземболии (ВТЭ) и кровотечения. Фрамингемская шкала риска для педиатрических пациентов не применима. † Значение альбумина 25 г/л или 32 г/л (2,5 г/дл или 3,2 г/дл) следует применять при измерениях с использованием бромокрезоло зеленого (БКЗ). Значение 20 г/л или 30 г/л (2 г/дл или 3 г/дл) следует применять при использовании бромокрезолового пурпурного (БКП) или иммуноферментного анализа для определения уровня сывороточного альбумина. \* Пожалуйста, перейдите по ссылке: <https://www.med.unc.edu/gntools/bleedrisk.html>.

## 1.8 Риски инфекций

**Практический совет 1.8.1:** Используйте пневмококковую вакцину у пациентов с гломерулярными болезнями и нефротическим синдромом, а также у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). Пациентам и проживающим вместе с ними контактными лицам следует получить вакцину против гриппа. Пациентам следует пройти вакцинацию против опоясывающего герпеса (Shingrix).

**Практический совет 1.8.2:** Проводите скрининг на туберкулез (ТБ), вирус гепатита В (ВГВ), вирус гепатита С (ВГС), вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) и сифилис по клиническим показаниям (Глава 7).

**Практический совет 1.8.3:** Возможность стронгилоидоза как суперинфекции следует рассматривать у пациентов, получающих иммуносупрессию, которые когда-то проживали в эндемичных тропических условиях и у которых имеется эозинофилия и повышенный уровень сывороточного иммуноглобулина Е (IgE).

**Практический совет 1.8.4:** Профилактическое применение триметоприм-сульфаметоксазола (ТМП-СМЗ) следует рассмотреть у пациентов, получающих высокие дозы преднизолона или других иммунодепрессантов (ритуксимаб, циклофосфамид).

## 1.9 Оценка исходов

**Практический совет 1.9.1:** Целевые показатели снижения протеинурии на фоне лечения варьируют в зависимости от конкретных гломерулярных болезней.

**Практический совет 1.9.2:** Снижение рСКФ на  $\geq 40\%$  по сравнению с исходным уровнем в течение 2-3-летнего периода было предложено в качестве суррогатного показателя исхода для почечной недостаточности.

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

*[Нет рекомендаций или практических советов]*

### 1.11 Геномика, транскриптомика, протеомика, метаболомика

*[Нет рекомендаций или практических советов]*

### 1.12 Применение глюкокортикоидов и иммуносупрессивной терапии

*[Обращайтесь к отдельным главам за дальнейшей информацией]*

### 1.13 Фармакологические аспекты иммуносупрессии (Рисунок 15)

Практический совет 1.13.1.	Выберите режим лечения гломерулонефрита, который предотвращает непосредственные осложнения основного заболевания	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Интенсивность индукционной терапии обусловлена тяжестью клинических симптомов и типом гломерулонефрита</li> <li>• Для определения безопасных доз необходимо принимать во внимание уровень СКФ</li> </ul>
Практический совет 1.13.2.	Выберите режим лечения гломерулонефрита, который предотвращает прогрессирование заболевания	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Не при всех формах гломерулонефрита возможно достижение полной клинической ремиссии</li> <li>• Для предотвращения или замедления прогрессирования хронической болезни почек могут потребоваться длительная иммуносупрессия или повторные курсы иммуносупрессантов</li> <li>• Снижение протеинурии является суррогатной конечной точкой при лечении гломерулонефритов</li> </ul>
Практический совет 1.13.3.	Выберите режим лечения гломерулонефрита, который минимизирует опасные побочные эффекты иммуносупрессии	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Информируйте пациентов о побочных эффектах лекарственных препаратов (непосредственных и отдаленных)</li> <li>• Учитывайте точку зрения пациента и рассматривайте возможность принятия совместного решения</li> <li>• Осуществляйте скрининг латентных инфекций, если это оправданно клинически, до начала использования определенного протокола иммуносупрессии</li> <li>• Мониторите терапевтические концентрации препаратов, если к тому имеются клинические показания</li> <li>• Назначайте профилактику специфических побочных эффектов иммуносупрессивных препаратов</li> <li>• Проводите оценку статуса вакцинации и при необходимости повторяйте вакцинацию</li> <li>• Предлагайте пациентам меры сохранения репродуктивной способности, если это показано</li> <li>• Осуществляете мониторинг онкопатологии и инфекций</li> <li>• Длительная иммуносупрессия или повторные курсы иммуносупрессантов ассоциированы с накоплением токсических эффектов лекарственных препаратов с течением времени</li> </ul>

**Рисунок 15 | Минимизация побочных эффектов, связанных с иммуносупрессией.** СКФ, скорость клубочковой фильтрации.

## 1.14 Диетическое питание при гломерулярных болезнях (Рисунок 16)

Практический совет 1.14.1.	Ограничьте потребление натрия с пищей для уменьшения отеков, контроля артериального давления и протеинурии	<ul style="list-style-type: none"> <li>Потребление натрия с пищей &lt;2,0 г/сут (&lt;90 ммоль/сут)</li> </ul>
Практический совет 1.14.2.	Ограничьте потребление белка с пищей в зависимости от выраженности протеинурии	<ul style="list-style-type: none"> <li>Протеинурия нефротического уровня: потребление белка 0,8-1 г/кг/сут*</li> <li>Добавляйте 1 г на каждый грамм потерь белка с мочой (до 5 г/сут)</li> <li>Безопасность ограничения потребления белка при ГН у детей не установлена</li> <li>Предпочтение может отдаваться диете на растительной основе</li> </ul>
Практический совет 1.14.3.	Ограничьте потребление белка с пищей в зависимости от функции почек	<ul style="list-style-type: none"> <li>Расчетная скорость клубочковой фильтрации &lt;60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> при протеинурии нефротического уровня</li> <li>Ограничить или установить целевой показатель потребления до 0,8 г/кг/сут</li> <li>Избегать ограничения &lt;0,6 г/кг/сут из соображений безопасности и риска белково-энергетической недостаточности</li> <li>Уместен акцент на растительных источниках белка</li> </ul>
Практический совет 1.14.4.	Ограничьте потребление калорий для достижения нормального индекса массы тела и уменьшения выраженности центрального ожирения чтобы замедлить прогрессирование хронической болезни почек и снизить риск развития почечной недостаточности, сердечно-сосудистых событий и смертности	<ul style="list-style-type: none"> <li>Целевая калорийность питания – 35 ккал/кг/день</li> <li>При расчетной скорости клубочковой фильтрации &lt;60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>: 30-35 ккал/кг/сут</li> </ul>
Практический совет 1.14.5.	Ограничьте потребление жиров у пациентов с повышенным уровнем холестерина в сыворотке крови для предотвращения сердечно-сосудистых осложнений	<ul style="list-style-type: none"> <li>Здоровая диета для сердца</li> <li>Содержание жиров в пище &lt;30% от общего количества калорий</li> <li>Моно- или полиненасыщенные жиры 7-10% от общего количества калорий</li> </ul>

Рисунок 16 | Предложения по питанию при гломерулярных болезнях. \* в расчете на идеальный вес тела. ГН, гломерулонефрит.

## 1.15 Беременность и репродуктивное здоровье у женщин с гломерулярными болезнями

**Практический совет 1.15.1:** Ведение беременных пациенток с гломерулярными болезнями требует координированного подхода с участием нефрологов и акушеров, и в идеале план ведения должен быть составлен до наступления беременности.

## 1.16 Стоимость лечения и связанные с этим вопросы

**Практический совет 1.16.1:** Пациентам с гломерулярными болезнями следует предлагать участие в регистрах заболеваний и клинических испытаниях, когда это возможно.

## 1.17 Цели лечения гломерулярных болезней

*[Нет рекомендаций или практических советов]*

## 1.18 Посттрансплантационный ГН

*[Обращайтесь к отдельным главам за дальнейшей информацией]*

## Глава 2: Иммуноглобулин А нефропатия (IgA-N) / Иммуноглобулин А васкулит (IgA-V)

### Иммуноглобулин А нефропатия

#### 2.1 Диагностика

Практический совет 2.1.1: Рекомендации по диагностике иммуноглобулин А-нефропатии (IgA-N):

- IgA-N может быть диагностирована только с помощью биопсии почки.
- Используйте шкалу MEST-C (мезангиальная [M] и эндокапиллярная [E] гиперклеточность, сегментарный склероз [S], интерстициальный фиброз/атрофия канальцев [T] и полулуния [C]) в соответствии с пересмотренной Оксфордской классификацией [80].
- Подтвержденных *диагностических* биомаркеров IgA-N в сыворотке или моче нет.
- Обследуйте всех пациентов с IgA-N для выявления вторичных причин.

#### 2.2 Прогноз

Практический совет 2.2.1: Что нужно учитывать при определении прогноза первичной IgA-N:

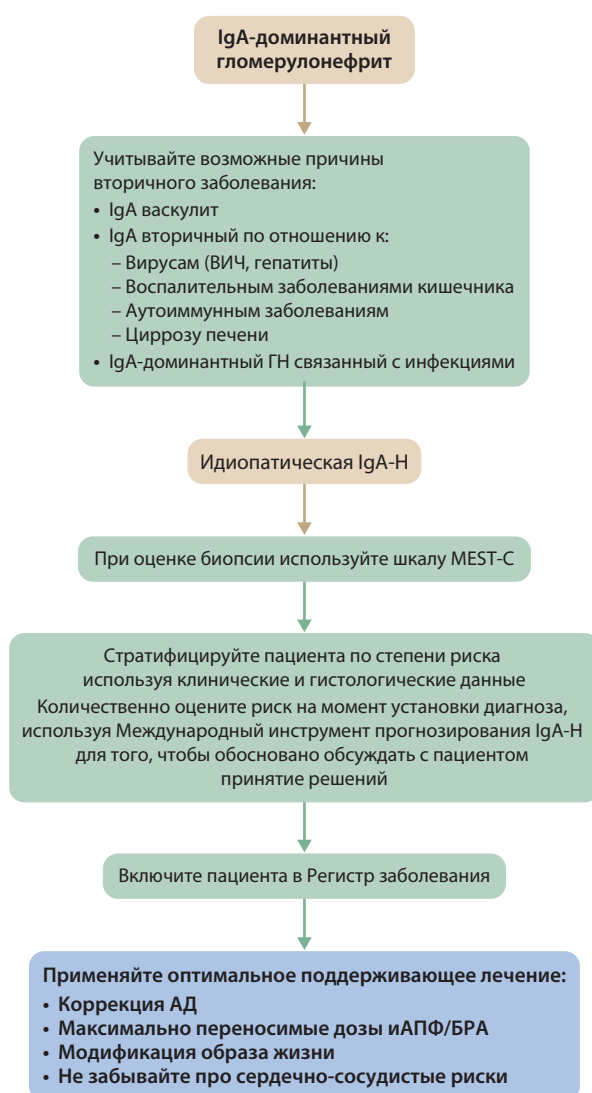
- Для стратификации риска могут быть использованы клинические и гистологические данные на момент биопсии.
- Международный инструмент прогнозирования IgA-N является ценным ресурсом для количественной оценки риска прогрессирования и принятия совместных с пациентами информированных решений.
  - Рассчитайте риск с помощью QxMD
- Международный инструмент прогнозирования IgAN включает клиническую информацию на момент биопсии и не может быть использован для определения вероятного воздействия какой-либо конкретной схемы лечения.
- Не существует валидированных *прогностических* биомаркеров IgAN в сыворотке или моче, кроме pСКФ и протеинурии.

#### 2.3 Лечение

Практический совет 2.3.1: Что нужно учитывать при лечении всех пациентов с IgA-N, у которых нет особых форм первичной IgA-N:

- Основным направлением ведения должна быть оптимальная поддерживающая терапия.
- Оцените сердечно-сосудистый риск и при необходимости начните соответствующие вмешательства.
- Дайте рекомендации по образу жизни, включая, если это необходимо, информацию об ограничении натрия в пище, отказе от курения, контроле веса и физических упражнениях.
- Кроме ограничения натрия в пище, не было получено никаких данных о возможном влиянии каких-либо диетических воздействий на исходы IgA-N.
- Особые формы IgA-N: депозиты IgA при болезни минимальных изменений (БМИ), IgA-N с острым повреждением почек (ОПП) и IgA-N с быстро прогрессирующим гломерулонефритом (БПГН) могут потребовать немедленного специального лечения.

## Практический совет 2.3.2: Алгоритм первичной оценки и ведения пациента с IgA-Н (Рисунок 21)



**Рисунок 21 | Первоначальная оценка и ведение пациента с IgA-Н.** иАПФ, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента; БРА, блокатор рецептора ангиотензина II; АД, артериальное давление; ГН, гломерулонефрит; ВИЧ, вирус иммунодефицита человека; IgA-Н, иммуноглобулин А нефропатия; MEST-C, мезангиальная (M) и эндокапиллярная (E) гиперклеточность, сегментарный склероз (S), тубулярная атрофия/интерстициальный фиброз (T), полулуния (C).

**Рекомендация 2.3.1:** Мы рекомендуем всем пациентам контролировать артериальное давление, как это описано в Главе 1. Если у пациента имеется протеинурия  $>0,5$  г/сут, мы рекомендуем проводить начальную терапию либо ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), либо блокатором рецепторов ангиотензина II (БРА) (1B).

**Рекомендация 2.3.2:** Мы рекомендуем всем пациентам с протеинурией  $>0,5$  г/сут, независимо от наличия у них артериальной гипертензии, проводить лечение либо иАПФ, либо БРА (1B).

### 2.3.1 Пациенты с IgA-Н с высоким риском прогрессирования ХБП, несмотря на максимальную поддерживающую терапию

**Практический совет 2.3.1.1:** Что следует учитывать при лечении пациентов с IgA-Н и высоким риском прогрессирования ХБП, несмотря на максимальную поддерживающую терапию.

- Высокий риск прогрессирования при IgA-Н в настоящее время определяется как протеинурия  $>0,75$ - $1$  г/сут, которая сохраняется несмотря на проведение оптимальной поддерживающей терапии в течение  $\geq 90$  дней.
- Иммуносупрессивные препараты следует рассматривать как вариант лечения только у тех пациентов с IgA-Н, у которых сохраняется высокий риск прогрессирования ХБП, несмотря на максимальную поддерживающую терапию (у пациентов, включенных в единственное крупное рандомизированное контролируемое исследование [РКИ], предполагающее эффект от иммуносупрессии, протеинурия составляла в среднем  $2,4$  г/сут).
- Ввиду сохраняющейся неопределенности в отношении безопасности и эффективности существующих вариантов иммуносупрессивного лечения, всем пациентам, у которых сохраняется высокий риск прогрессирования ХБП несмотря на максимальную поддерживающую терапию, должна быть предоставлена возможность участия в клинических исследованиях.
- Со всеми пациентами, у которых рассматривается возможность иммуносупрессии, следует подробно обсудить риски и преимущества применения каждого препарата, указывая на то, что побочные эффекты лечения наиболее вероятны у пациентов с рСКФ  $<50$  мл/мин на  $1,73$  м<sup>2</sup>.
- Не было получено достаточно доказательств в поддержку использования шкалы MEST-C по Оксфордской классификации для оценки необходимости применения иммуносупрессии при IgA-Н.
- Не было получено достаточно доказательств в поддержку принятия решения о лечении на основе наличия выявленных при биопсии почки полудуний и их количестве.
- Международный инструмент прогнозирования IgA-Н не может быть использован для определения вероятного влияния какой-либо конкретной схемы лечения.
- С течением времени следует проводить динамическую оценку риска у каждого пациента, поскольку решения относительно иммуносупрессии могут измениться.

**Практический совет 2.3.1.2:** Снижение протеинурии до уровня менее  $1$  г/сут является суррогатным маркером улучшения почечных исходов при IgA-Н, и снижение до уровня менее  $1$  г/сут является обоснованной целью лечения.

**Рекомендация 2.3.1.1:** Мы предлагаем рассмотреть возможность назначения 6-месячного курса глюкокортикоидной терапии пациентам, у которых сохраняется высокий риск прогрессирования ХБП, несмотря на максимальную поддерживающую терапию. Значимый риск лекарственной токсичности необходимо обсудить со всеми пациентами, особенно с теми, у кого рСКФ  $<50$  мл/мин на  $1,73$  м<sup>2</sup> (2B).

**Практический совет 2.3.1.3: Применение глюкокортикоидов при IgA-Н:**

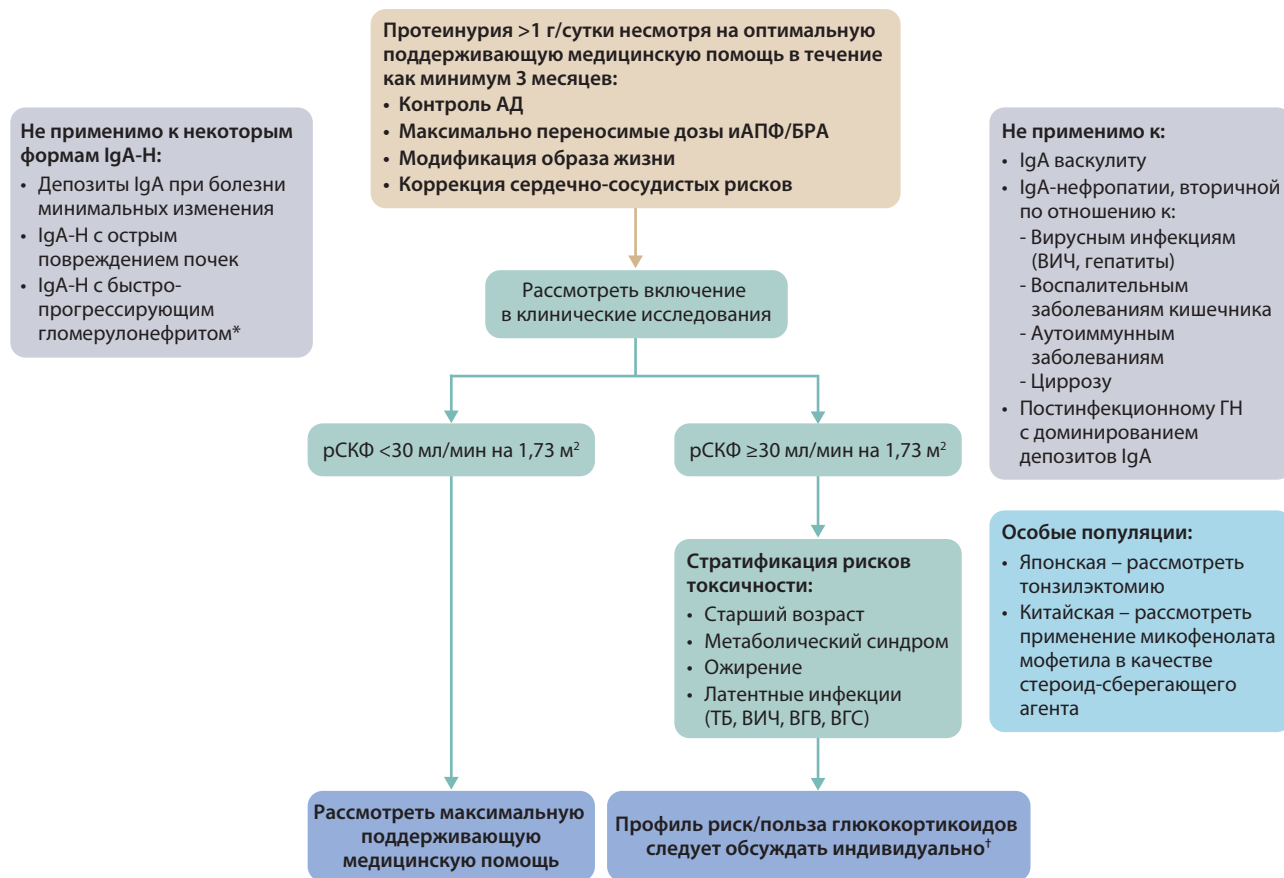
- Клинические преимущества глюкокортикоидов при IgA-Н не установлены, и их следует назначать с особой осторожностью и полностью избегать в ситуациях, перечисленных на Рисунке 23:

рСКФ <30 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> *
Диабет
Ожирение (ИМТ >30 кг/м <sup>2</sup> ) <sup>†</sup>
Латентные инфекции (например вирусный гепатит, ТБ)
Вторичные причины (например цирроз печени)
Активная пептическая язва
Неконтролируемое психическое заболевание
Тяжелый остеопороз

**Рисунок 23 | Ситуации, когда следует избегать приема глюкокортикоидов или применять их с большой осторожностью.** \* The Therapeutic Evaluation of Steroids in IgA Nephropathy Global/Глобальная терапевтическая оценка при IgA нефропатии – исследование (TESTING) [109] включало пациентов с рСКФ 20-30 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup>, но только всего у 26 пациентов функция почек была в этом диапазоне. Заранее определенный анализ подгрупп на признаки эффективности и токсичности не обладал достаточной мощностью и не выделял пациентов с рСКФ <30 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup>. <sup>†</sup> Высокий ИМТ в исследовании TESTING не рассматривался специально как критерий исключения, но средний БМИ был <24 кг/м<sup>2</sup>. БМИ, индекс массы тела; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; ТБ, туберкулез.

- Не было получено достаточно доказательств в поддержку использования шкалы MEST-C по Оксфордской классификации для определения времени начала любой терапии глюкокортикоидами.
- Нет данных, подтверждающих эффективность или меньшую токсичность альтернирующих режимов приема глюкокортикоидов или протоколов со сниженной дозой.
- Если лечение глюкокортикоидами проводится (доза в эквиваленте преднизолона  $\geq 0,5$  мг/кг/сут), необходимо проводить профилактику *пневмоцистной* пневмонии наряду с гастропротекцией и профилактикой остеопороза в соответствии с местными рекомендациями.

### Практический совет 2.3.1.4: Ведение пациентов с IgA-Н, у которых сохраняется высокий риск прогрессирования после максимальной поддерживающей терапии (Рисунок 24)



**Рисунок 24 | Ведение пациентов с IgA-Н, которые остаются в группе высокого риска прогрессирования после максимальной поддерживающей терапии.** \* IgA-Н с быстро прогрессирующим гломерулонефритом – см. Практический совет 2.4.3. † Исследование TESTING (Therapeutic Evaluation of Steroids in IgA Nephropathy Global/Глобальная терапевтическая оценка стероидов при IgA-Н) продемонстрировало доказательства эффективности у пациентов с выраженной протеинурией (в среднем 2,4 г/сутки), но ценой заболеваемости и смертности, ассоциированных с лечением. иАПФ, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента; БРА, блокатор рецептора ангиотензина II; АД, артериальное давление; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; ГН, гломерулонефрит; ВГВ, вирус гепатита В; ВГС, вирус гепатита С; ВИЧ, вирус иммунодефицита человека; IgA-Н, иммуноглобулин А нефропатия; ТБ, туберкулез.



### Практический совет 2.3.1.5: Другие фармакологические методы лечения, исследованные при IgA-N (Рисунок 25)

Препараты	Предложения по использованию	Примечания
Антиагреганты	Не рекомендуется	Нет документированных доказательств эффективности
Антикоагулянты	Не рекомендуется	Нет документированных доказательств эффективности
Азатиоприн	Не рекомендуется	Нет доказательств эффективности ни при монотерапии, ни в комбинации с глюкокортикоидами
Циклофосфамид	Не рекомендуется	За исключением быстро прогрессирующей IgA-N
Ингибиторы кальциневрина	Не рекомендуется	Нет документированных доказательств эффективности
Ритуксимаб	Не рекомендуется	Нет документированных доказательств эффективности
Рыбий жир	Не рекомендуется	Пациентам, желающим принимать рыбий жир, нужно дать советы в отношении доз и конкретных рецептов, использованных в опубликованных клинических исследованиях, которых сообщалось об его эффективности.
Микофенолата мофетил (ММФ)	<b>Китайские пациенты</b> У тех, у кого рассматривается применение глюкокортикоидов, ММФ может использоваться в качестве стероид-сберегающего средства	В единственном РКИ, проведенном в Китае, ММФ в сочетании с низкими дозами глюкокортикоидов оказался не хуже, чем стандартные дозы глюкокортикоидов для лечения IgA-N с пролиферативными гистологическими изменениями (Е или С, с некрозами или без них) по данным биопсии, и протеинурией >1 г/сутки. При комбинированной терапии было меньше побочных эффектов, связанных с глюкокортикоидами. <sup>(1, 5)</sup>
	<b>Не китайские пациенты</b> Недостаточно данных в поддержку использования ММФ	В РКИ ММФ у не китайских пациентов не было получено доказательств эффективности монотерапии ММФ. <sup>(2-5)</sup>
Гидроксихлорохин	<b>Китайские пациенты</b> У пациентов с сохраняющимся высоким риском прогрессирования несмотря на оптимальную поддерживающую терапию	В небольшом краткосрочном РКИ, проведенном в Китае, гидроксихлорохин применяли у пациентов с протеинурией 0,75-3,5 г/сутки несмотря на терапию иАПФ/БРА, к 6 месяцам протеинурия снижалась на 48% в группе лечения по сравнению с 10% в группе плацебо. <sup>(6)</sup>
	<b>Не китайские пациенты</b> Недостаточно данных в поддержку использования в этой популяции	Гидроксихлорохин не исследовали у не китайских пациентов.

**Рисунок 25 | Другие фармакологические методы лечения, оцененные при IgA-N.** <sup>1</sup> Hou *et al.* [115], <sup>2</sup> Hogg *et al.* [116], <sup>3</sup> Frisch *et al.* [117], <sup>4</sup> Maes *et al.* [118], <sup>5</sup> Vecchio *et al.* [119], <sup>6</sup> Liu *et al.* [120]. иАПФ, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента; БРА, блокатор рецептора ангиотензина II; IgA-N, иммуноглобулин А нефропатия; ММФ, микофенолата мофетил; РКИ, рандомизированное контролируемое исследование.

### Практический совет 2.3.1.6: Тонзиллэктомия при IgA-N:

- Тонзиллэктомия не должна использоваться в качестве метода лечения IgA-N у пациентов европеоидной расы.
- Тонзиллэктомия предлагается в некоторых национальных руководствах по лечению рецидивирующего тонзиллита у пациентов с IgA-N.
- Многочисленные исследования, проведенные в Японии, показали улучшение почечной выживаемости и частичную или полную ремиссию гематурии и протеинурии после изолированной тонзиллэктомии или тонзиллэктомии в сочетании с пульс-терапией глюкокортикоидами (Рисунок 26; Дополнительная таблица S7 [95, 121-124]).

	Японцы с IgA-H	Китайцы с IgA-H	Европеоиды с IgA-H
Клиническая практика	Применяется рутинно (часто вместе с пульсами глюкокортикоидов)	Рутинно не применяется	Не применяется
Примечания	Многочисленные когортные исследования <sup>(1-5)</sup> , включая крупное ретроспективное исследование с псевдорандомизацией <sup>(5)</sup> показали улучшение почечной выживаемости после тонзилэктомии. Единственное РКИ не выявило различий в рСКФ к 1 году при сравнении тонзилэктомии и тонзилэктомии вместе с пульсами глюкокортикоидов, и в этом исследовании не представлены данные об отдаленных результатах. <sup>(6)</sup>	Несовпадающие результаты небольших ретроспективных когортных исследований и одного небольшого одноцентрового РКИ	Очень мало доступных данных для этой популяции. Доступные же данные не подтверждают эффективность тонзилэктомии при лечении IgA-H у пациентов европеоидной расы

**Рисунок 26 | Применение тонзилэктомии в качестве лечения IgA-H по регионам мира.** <sup>1</sup> Yang et al. [124], <sup>2</sup> Kawasaki et al. [123], <sup>3</sup> Hotta et al. [121], <sup>4</sup> Reid et al. [95], <sup>5</sup> Hirano et al. [125], <sup>6</sup> Kawamura et al. [122] рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; IgA-H, иммуноглобулин А нефропатия; РКИ, рандомизированное контролируемое исследование.

## 2.4 Особые ситуации

### Практический совет 2.4.1: IgA-H с нефротическим синдромом:

- В редких случаях у пациентов с IgA-H наблюдается нефротический синдром (включая отеки в сочетании с гипоальбуминемией и протеинурией нефротического уровня >3,5 г/сут).
- В этих случаях депозиты IgA в мезангии могут быть ассоциированы с светооптическими и электронно-микроскопическими признаками, соответствующими подоцитопатии, напоминающей БМИ.
- Неясно, является ли это специфическим подоцитопатическим вариантом IgA-H или же речь идет о БМИ у пациента с IgA-H.
- Пациенты, у которых при биопсии почки выявлены депозиты IgA в мезангии и светооптические и электронно-микроскопические признаки, соответствующие БМИ, должны получать лечение в соответствии с рекомендациями по БМИ (Глава 5).
- Пациенты с нефротическим синдромом, у которых при биопсии почки обнаружены сопутствующие признаки мезангиопролиферативного гломерулонефрита (МезПГН), должны получать такое же лечение, как и пациенты с высоким риском прогрессирования ХБП несмотря на максимальную поддерживающую терапию.
- Протеинурия нефротического уровня без нефротического синдрома также может наблюдаться при IgA-H, и это обычно отражает сопутствующий вторичный фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) (например, вследствие ожирения или неконтролируемой гипертензии) или развитие выраженного гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза.

### Практический совет 2.4.2: IgA-H с ОПП:

- ОПП может возникать у пациентов с IgA-H в контексте тяжелой макрогематурии, обычно ассоциированной с инфекцией верхних дыхательных путей. Выполнение повторной биопсии почки следует рассмотреть тем пациентам, у которых не наблюдается улучшения функции почек в течение 2 недель после прекращения гематурии. Немедленное начало лечения ОПП с макрогематурией должно быть сосредоточено на поддерживающей терапии ОПП.
- ОПП также может быть первым проявлением *de novo* IgA-H, либо развиться при естественном течении IgA-H с БПГН и образованием большого количества полулуний, обычно при отсутствии макрогематурии. При отсутствии макрогематурии, а также при исключении других причин БПГН (например, васкулит, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами [АНЦА]-ассоциированный васкулит [ААВ], васкулит, ассоциированный с антителами к гломерулярной базальной мембране [ГБМ]) и обратимых причин (например, токсичность лекарственных препаратов, распространенные причины пре- и пост-ренального ОПП), биопсия почки должна быть проведена безотлагательно.

### Практический совет 2.4.3: IgA-H с БПГН:

- Быстро прогрессирующая IgA-H определяется как снижение рСКФ на  $\geq 50\%$  в течение  $\leq 3$  месяцев, если при этом были исключены другие причины БПГН (например, ААВ, анти-ГБМ-

болезнь) и обратимые причины (например, лекарственная токсичность, распространенные пре- и пост-ренальные причины).

- В этих случаях необходима биопсия почки, которая обычно выявляет мезангиальную и эндокапиллярную гиперклеточность, а также высокую долю клубочков с полулуниями и очаговым некрозом.
- Наличие полулуний при биопсии почки при отсутствии сопутствующего изменения уровня креатинина в сыворотке крови (СКр) не указывает на наличие быстро прогрессирующей IgA-Н; но этим пациентам требуется тщательное наблюдение, чтобы обеспечить быстрое выявление любого снижения СКФ. Если это происходит, можно рассмотреть возможность повторной биопсии почки.
- Пациентам с быстро прогрессирующей IgA-Н следует предложить лечение циклофосфамидом и глюкокортикоидами в соответствии с рекомендациями по ААВ (Глава 9).
- Профилактические меры, которые должны сопровождать иммуносупрессию, обсуждаются в Главе 1.
- Не было получено достаточно доказательств в поддержку применения ритуксимаба для лечения быстро прогрессирующей IgA-Н.

#### Практический совет 2.4.4: IgA-Н и планирование беременности:

- IgA-Н – это заболевание преимущественно молодых людей, и если это необходимо, всем женщинам детородного возраста при необходимости следует предлагать предгравидарное консультирование.
- Предгравидарное консультирование должно включать обсуждение вопроса о прекращении блокады ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Контроль артериального давления должен быть оптимизирован с помощью альтернативных антигипертензивных препаратов до зачатия.
- У женщин с высоким риском прогрессирования ХБП (Рекомендация 2.3.1.1) несмотря на максимальную поддерживающую терапию, проводимая до зачатия пробная иммуносупрессия, направленная на оптимизацию иммунологической активности и уменьшение протеинурии, может быть предпочтительнее экстренного начала иммуносупрессии во время беременности.

#### Практический совет 2.4.5: IgA-Н у детей:

##### Что следует учитывать

- В рамках данного практического совета детьми считаются лица в возрасте до 18 лет. Обще-признано, что у детей в постпубертатном возрасте течение заболевания и ответ на лечение могут быть в некотором отношении такими же, как у взрослых с IgA-Н, но в настоящее время недостаточно данных, чтобы мы могли рекомендовать им такое же лечение, как у взрослых с IgA-Н.
- Макрогематурия чаще встречается у детей, чем у взрослых, и это может объяснить более раннюю диагностику у детей [126].
- У детей обычно более высокая рСКФ, более низкая экскреция белка с мочой и более выраженная гематурия, чем у взрослых на момент постановки диагноза [127].

##### Биопсия почек у детей

- Биопсия почки обычно проводится при появлении симптомов (гематурия, протеинурия, нормальный уровень С3), чтобы подтвердить диагноз (и исключить другие диагнозы) и оценить степень воспаления/наличие некроза.
- Воспаление, мезангиальная и эндокапиллярная гиперклеточность, как правило, чаще наблюдаются при биопсии почек при IgA-Н у детей, чем у взрослых [128-131].

##### Лечение

- Имеются убедительные доказательства, свидетельствующие о пользе блокады РАС у детей [132]. Все дети с IgA-Н и протеинурией  $>200$  мг/сут или ОБК  $>200$  мг/г ( $>0,2$  г/г [20 мг/ммоль]) должны получать блокаду РАС с помощью иАПФ или БРА, а также рекомендации по диете с низким содержанием натрия, оптимальному образу жизни и контролю артериального давления (систолическое артериальное давление [САД]  $<90$ -го перцентиля для возраста, пола и роста).

- Признано, что лечение IgAN с помощью иммуносупрессии отличается взрослых и детей отличается, и у детей более распространено применение иммунодепрессантов, в особенности глюкокортикоидов. При этом РКИ и специфические показания, основанные на консенсусе экспертов, отсутствуют.
- Данные, полученные в основном из ретроспективных исследований, свидетельствуют о том, что лечение глюкокортикоидами (плюс иммуносупрессия второй линии) приводит к улучшению почечной выживаемости [126, 133].
- Большинство детских нефрологов с момента постановки диагноза будут лечить детей с протеинурией  $>1$  г/сут или ОБК  $>1$  г/г (100 мг/ммоль) и/или мезангиальной гиперклеточностью глюкокортикоидами в дополнение к блокаде РАС. Продолжительность лечения не установлена, но обычно это 4 недели перорального приема преднизолона в дозе 1-2 мг/кг/сут (или эквивалента), с последующим снижением дозы через день в течение 4-6 месяцев. Также используются схемы, включающие внутривенное введение метилпреднизолона [127, 128, 130, 134].
- Доказательств применения неглюкокортикоидных иммунодепрессантов в дополнение к глюкокортикоидам мало, но этот подход может быть рассмотрен в более тяжелых случаях.
- Как и у взрослых, может иметь место IgA-Н с БМИ, и его следует лечить как стероид-чувствительный нефротический синдром (СЧНС; Глава 4).
- Как и взрослые, дети с быстро прогрессирующей IgA-Н характеризуются неблагоприятными исходами, и, несмотря на ограниченные данные, этой подгруппе следует предложить лечение глюкокортикоидами (обычно в виде пульс-терапии метилпреднизолоном) и циклофосфамидом [128, 130, 135].

#### Дальнейшее наблюдение

- Целевая протеинурия  $\leq 200$  мг/сут ( $\leq 400$  мг/1,73 м<sup>2</sup>/сут) или ОБК  $\leq 200$  мг/г ( $\leq 0,2$  г/г [ $\leq 20$  мг/ммоль]).
- Целевое артериальное давление – САД  $<90$ -го перцентиля для возраста, пола и роста.
- Продолжайте наблюдение за пациентами после достижения полной ремиссии, поскольку у них может развиваться рецидив даже через много лет [136].

## Иммуноглобулин А васкулит

### 2.5 Диагностика

Практический совет 2.5.1: Что нужно учитывать при диагностике иммуноглобулин А васкулита (IgA-V):

- В отличие от детей, не существует согласованных на международном уровне критериев для диагностики IgA-V у взрослых, при этом клинический диагноз IgA-V часто ставится на основе критериев, описанных для детей [140, 141].
- У взрослых с васкулитной сыпью, типичной для IgA-V, должна быть выполнена биопсия почки при наличии признаков, соответствующих персистирующему и/или значимому нефриту, БПГН, протеинурии  $>1$  г/сут и/или нарушении функции почек.
- Обследуйте всех пациентов с IgA-V для выявления вторичных причин.
- Обследуйте всех взрослых пациентов с IgA-V для выявления злокачественных новообразований, скрининг следует проводить с учетом возраста и пола.

### 2.6 Прогноз

Практический совет 2.2.1: Что следует учитывать при прогнозировании первичного IgA-V:

- Ретроспективные данные из ограниченного числа небольших регистров выявили следующие предикторы неблагоприятных почечных исходов у взрослых пациентов с IgA-V: неконтролируемая артериальная гипертензия и выраженность протеинурии на момент появления симптомов, а также артериальная гипертензия и средние значения протеинурии за время наблюдения [142-144].
- Оксфордская классификация не прошла валидацию для IgA-V.

- Международный инструмент прогнозирования IgA-Н [88] не предназначен для прогнозирования при IgA-В.

## 2.7 Лечение

### 2.7.1 Профилактика нефрита при IgA-В

**Рекомендация 2.7.1.1:** Мы не рекомендуем использовать глюкокортикоиды для профилактики нефрита у пациентов с изолированным внепочечным IgA-В (1В).

**Практический совет 2.7.1.1:** Что следует иметь в виду при лечении всех пациентов с IgA-В-ассоциированным нефритом (IgA-В-Н) без БПГН:

- Оцените сердечно-сосудистый риск и при необходимости начните соответствующие вмешательства.
- Дайте рекомендации по образу жизни, включая, если это необходимо, информацию об ограничении натрия в пище, отказе от курения, контроле веса и физических упражнениях.
- Было показано, что никакие конкретные диетические вмешательства не влияют исходы при IgA-В-Н.
- Придерживайтесь согласованных на национальном уровне целевых показателей артериального давления. KDIGO предлагает проводить лечение до целевого уровня САД <120 мм рт.ст. при стандартном офисном измерении артериального давления (Рисунок 8).
- Используйте максимально переносимые дозы иАПФ или БРА, если протеинурия >0,5 г/сут.
- Предложите участие в клиническом исследовании, если таковое доступно.

**2.7.2 Пациенты с IgA-В-Н с высоким риском прогрессирования ХБП несмотря на максимальную поддерживающую терапию**

**Практический совет 2.7.2.1:** Что следует учитывать при лечении пациентов с IgA-В-Н и высоким риском прогрессирования ХБП несмотря на максимальную поддерживающую терапию:

- Не было получено достаточно доказательств в поддержку использования шкалы MEST-C по Оксфордской классификации для оценки необходимости иммуносупрессии у пациентов с IgA-В-Н.
- Наличие полулуний при биопсии почки само по себе не является автоматическим показанием для начала иммуносупрессии.
- Со всеми пациентами, у которых рассматривается возможность иммуносупрессии, следует подробно обсудить риски и преимущества каждого препарата, указывая на то, что побочные эффекты лечения наиболее вероятны у пациентов с рСКФ <50 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup>.
- У тех пациентов, которые хотят попробовать иммуносупрессивную терапию, лечение глюкокортикоидами проводится так, как описано выше для IgA-Н.

## 2.8 Особые ситуации

**Практический совет 2.8.1:** IgA-В с БПГН:

- Потенциальные риски и преимущества иммуносупрессии должны оцениваться на индивидуальном уровне у каждого пациента и обсуждаться с пациентом.
- Пациенты, согласившиеся на лечение, должны лечиться в соответствии с рекомендациями для ААВ (Глава 9).
- IgA-В с БПГН, а также другие варианты IgA-В-Н могут быть ассоциированы с выраженными внепочечными поражениями (легких, желудочно-кишечного тракта и кожи), что может потребовать альтернативных стратегий иммуносупрессии.
- Недостаточно данных для определения эффективности плазмафереза при IgA-В-Н с БПГН. Однако в неконтролируемых сериях наблюдений описана потенциальная роль добавления плазмаобмена к глюкокортикоидной терапии для ускорения эффекта лечения у пациентов с жизнеугрожающими или орган-угрожающими внепочечными осложнениями IgA [151]. Кли-

ницистам предлагается обратиться к Руководству Американского общества афереза касательно рекомендаций по плазмообмену при IgA-B [152].

### 2.8.1 IgA-B-ассоциированный нефрит у детей

**Практический совет 2.8.1.1:** в рамках данного практического совета детьми считаются лица в возрасте до 18 лет. Общеизвестно, что у детей в постпубертатном возрасте течение заболевания и ответ на лечение могут быть в некотором отношении такими же, как у взрослых с IgA-N, но в настоящее время недостаточно данных, чтобы мы могли рекомендовать им такое же лечение, как взрослым с IgA-N. Недавно в результате инициативы Европейского консорциума были опубликованы показания к лечению IgA-B-N у детей [140]. Кратко:

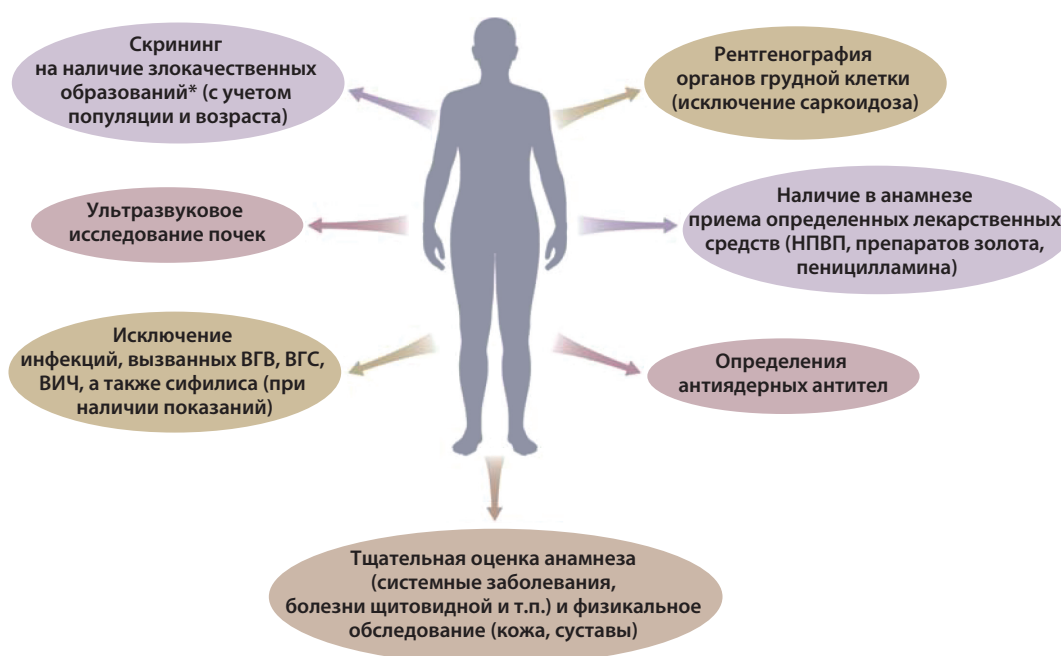
- Нет данных в пользу применения глюкокортикоидов для профилактики нефрита у детей с IgA-B и лишь небольшими признаками поражения почек или без них [153, 154].
- У детей старше 10 лет чаще наблюдается протеинурия не-нефротического уровня и нарушение функции почек, и у них может выявляться больше хронических гистологических изменений при задержке биопсии и задержке лечения более чем на 30 дней [155].
- У большинства детей, у которых развивается нефрит, это произойдет в течение 3 месяцев после появления симптомов васкулита. Мониторинг анализов мочи необходим в течение  $\geq 6$  месяцев и оптимально в течение 12 месяцев с момента первоначальных проявлений системного заболевания.
- Детей с IgA-B-N и персистирующей протеинурией в течение более 3 месяцев следует лечить иАПФ или БРА. Следует проконсультироваться с детским нефрологом.
- Биопсия почки должна быть выполнена у детей с протеинурией нефротического уровня, снижением СКФ или стойкой умеренной ( $>1$  г/сут) протеинурией.
- У детей с легким или среднетяжелым IgA-B-N следует использовать преднизон/преднизолон внутрь или пульс-терапию метил-преднизолоном внутривенно.
- Детей с IgA-B-N с нефротическим синдромом и/или быстро ухудшающейся функцией почек лечат так же, как и детей с быстро прогрессирующей IgA-N.

## Глава 3: Мембранозная нефропатия

### 3.1 Диагностика

**Практический совет 3.1.1:** Биопсия почки не считается абсолютно необходимой для подтверждения диагноза мембранозной нефропатии (МН) у пациентов с нефротическим синдромом и положительным тестом на антитела к PLA2R (M-type phospholipase A2 receptor – рецептор фосфолипазы A2 M-типа).

**Практический совет 3.1.2:** Пациенты с МН подлежат обследованию для выявления ассоциированных состояний, независимо от наличия у них антител к PLA2R и/или антител к THSD7A (тромбоспондин-1, содержащий домен 7A – thrombospondin type-1 domain-containing 7A) (Рисунок 29).



**Рисунок 29 | Оценка пациентов с МН для выявления ассоциированных состояний.** Пациентов с МН нужно обследовать для выявления ассоциированных состояний независимо от наличия или отсутствия у них антител к PLA2R или антител к THSD7A. \* Различается в зависимости от страны; эффективность скрининга на наличие злокачественных новообразований не очень высока, особенно у пациентов более молодого возраста. Во многих центрах выполняют рентгенографию или компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки, оценивают дефицит железа и настаивают на участии пациентов в национальных программах скрининга рака молочной железы и толстого кишечника; у мужчин в возрасте >50-60 лет определяют уровень простат-специфического антигена (ПСА). ВГВ, вирус гепатита В; ВГС, вирус гепатита С; НПВП, нестероидные противовоспалительные препараты.

### 3.2 Прогноз

**Практический совет 3.2.1:** У пациентов с МН для оценки риска прогрессирующей утраты функции почек должны быть использованы клинические и лабораторные критерии (Рисунок 30).

Низкий риск	Средний риск	Высокий риск	Очень высокий риск
Нормальная рСКФ, • протеинурия <3,5 г/сутки и сывороточный альбумин >30 г/л ИЛИ • Нормальная рСКФ, протеинурия <3,5 г/сутки или ее снижение >50% после 6 месяцев консервативной терапии иАПФ/БРА	• Нормальная рСКФ, протеинурия >3,5 г/сутки или отсутствие ее снижения >50% после 6 месяцев консервативной терапии иАПФ/БРА И • Не удовлетворяет критериям высокого риска	• рСКФ <60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> * и/или протеинурия >8 г/сутки более 6 месяцев ИЛИ • Нормальная рСКФ, протеинурия >3,5 г/сутки или отсутствие ее снижения >50% после 6 месяцев консервативной терапии иАПФ/БРА И хотя бы один критерий из: • сывороточный альбумин <25 г/л** • АТ к PLA2R >50 ОЕ/мл*** • α <sub>1</sub> -микроглобулин мочи >40 мкг/мл • IgG в моче >1 мкг/мл • β <sub>2</sub> -микроглобулин в моче >250 мг/сутки • Индекс селективности протеинурии >0,20****	• Жизнеугрожающий нефротический синдром ИЛИ • Быстрое ухудшение функции почек, не имеющее других объяснений

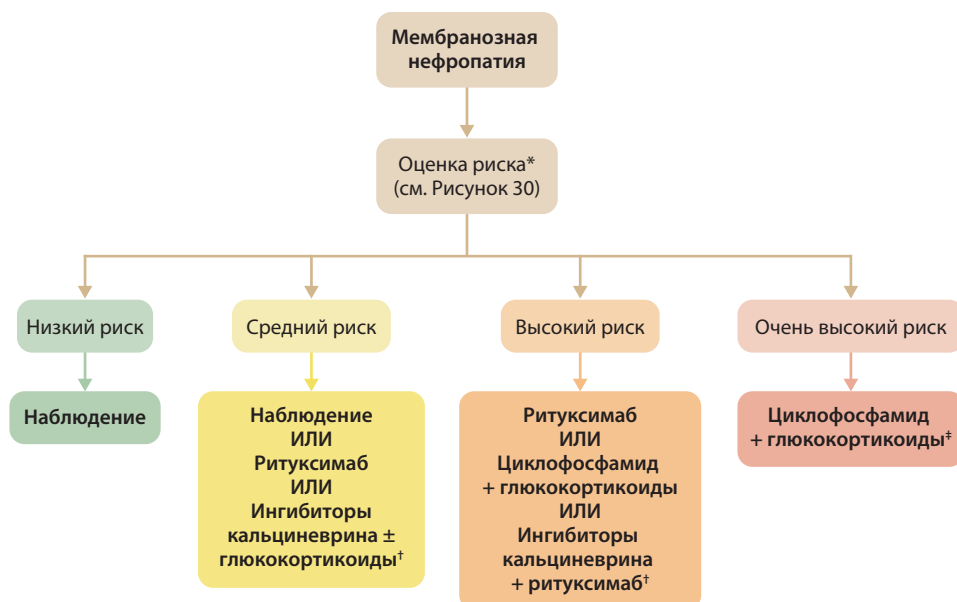
**Рисунок 30 | Клинические критерии оценки риска прогрессирующей потери функции почек.** В рутинной клинической практике используются рСКФ и ОБК. Другие биомаркеры могут быть доступны не во всех центрах; в этой таблице представлен обзор полезных биомаркеров. \* В большинстве исследований для определения тактики ведения используется уровень сывороточного креатинина (СКр); уровень СКр >1,5 мг/дл (133 мкмоль/л) часто считается определяющим почечную недостаточность. Уровень рСКФ 60 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup> определяет почечную недостаточность у молодых взрослых. Важно понимать, что рСКФ с возрастом снижается, и что уровень СКр 1,5 мг/дл (133 мкмоль/л) соответствует рСКФ 50 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup> у 60-летнего мужчины, и 37 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup> у 60-летней женщины. Поэтому при использовании рСКФ для оценки риска следует принимать во внимание возраст пациента. \*\* Сывороточный альбумин следует измерять с использованием красителя БКП, или иммунометрическим методом. \*\*\* Пороговые значения не валидированы. АТ к PLA2R нужно повторно определять с 3-6-месячными интервалами, более короткие интервалы требуются у пациентов с исходно высокими титрами АТ к PLA2R. Изменение титров АТ к PLA2R в период наблюдения могут дать дополнительную информацию для оценки риска. Исчезновение АТ к PLA2R предшествует клинической ремиссии и должно послужить основанием воздержаться от дальнейшего лечения. Более детальные данные отсутствуют. \*\*\*\* Индекс селективности представляет собой соотношение: клиренс IgG/клиренс альбумина. иАПФ, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента; БРА, блокатор рецептора ангиотензина II; БКП, бромкрезол пурпурный; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; IgG, иммуноглобулин G; АТ к PLA2R, антитела к рецептору фосфолипазы A2 M-типа.



### 3.3 Лечение

#### Практический совет 3.3.1: Рекомендации по лечению пациентов с первичной МН:

- Все пациенты с первичной МН должны получать оптимальную поддерживающую терапию.
- Иммуносупрессивную терапию следует проводить только пациентам с наличием риска прогрессирования повреждения почек (Рисунок 31).



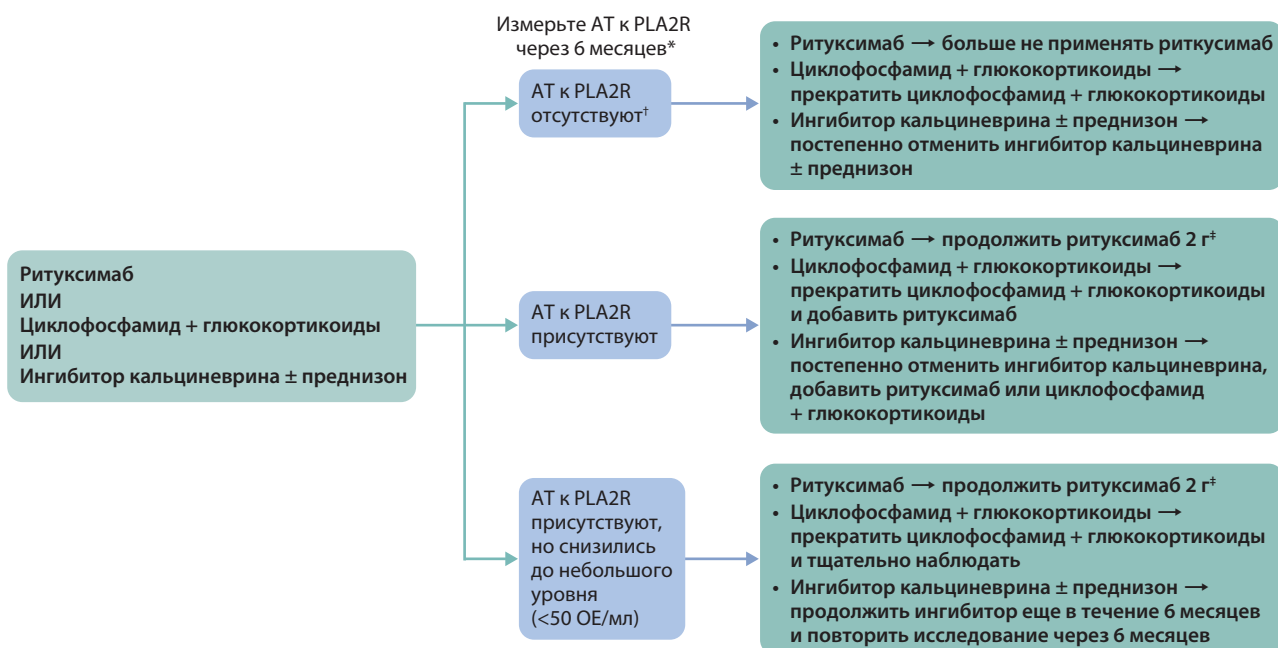
**Рисунок 31 | Лечение МН, основанное на оценке риска.** \* См. Практический совет 3.2.1 и Рисунок 30 для знакомства с подробным описанием оценки риска. † Монотерапия ингибиторами кальциневрина (иКН) считается менее эффективной. Лечение иКН в течение 6-12 месяцев с быстрой отменой ассоциировано с высокой частотой рецидивов. Тем не менее их использование следует рассматривать у пациентов с нормальной рСКФ и умеренным риском прогрессирования, учитывая, что у многих из этих пациентов может развиваться спонтанная ремиссия. Использование иКН в таких случаях сократит протеинурический период. У пациентов с высоким риском прогрессирования мы советуем после 6 месяцев терапии иКН добавить ритуксимаб, возможным исключением могут быть пациенты, у которых на фоне лечения иКН подтверждено исчезновение анти-PLA2R антител. ‡ Нет достаточных доказательств того, что ритуксимаб в стандартных дозировках предотвращает развитие почечной недостаточности. Если рСКФ падает ниже 50 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup>, дозу циклофосфаида следует уменьшить вдвое. Пациентам, которые не переносят или не могут больше получать циклофосфамид, может быть предложено лечение ритуксимабом. Мы советуем консультацию в экспертном центре. рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; МН, мембранозная нефропатия; PLA2R, рецептор фосфолипазы A2 M-типа.

**Практический совет 3.3.2:** Иммуносупрессивная терапия не требуется пациентам с МН и протеинурией <3,5 г/сут, сывороточным альбумином >30 г/л (при определении в реакции с бромкрезоловым пурпурным [БКП] или иммунометрическим методом) и рСКФ >60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

**Практический совет 3.3.3:** Иммуносупрессивная терапия не требуется пациентам с МН, НС и нормальной рСКФ, за исключением пациентов с наличием хотя бы одного фактора риска прогрессирования заболевания или развития серьезных осложнений нефротического синдрома (таких как ОПП, инфекции, тромбозы).

**Рекомендация 3.3.1:** У пациентов с МН и хотя бы одним фактором риска прогрессирования мы рекомендуем применение ритуксимаба или ежемесячное чередование циклофосфаида и глюкокортикоидов в течение 6 месяцев или терапию на основе ингибиторов кальциневрина (иКН) в течение ≥6 месяцев, выбор терапии зависит от оценки риска (Рисунки 30 и 31) (1B).

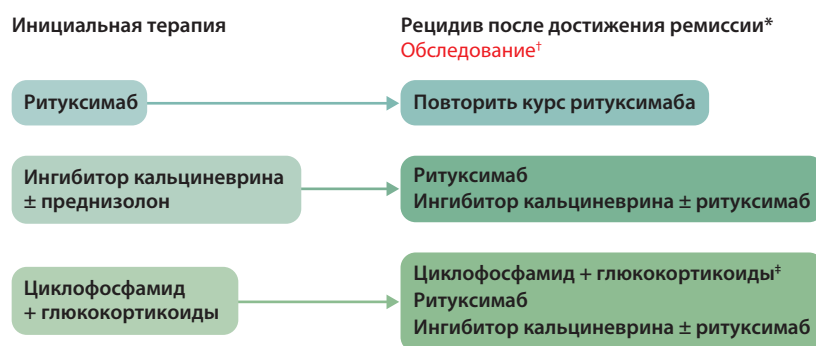
**Практический совет 3.3.4: Мониторинг уровней антител к PLA2R в динамике через 6 месяцев после начала терапии может помочь в оценке ответа на лечение у пациентов с МН, а также послужить основанием для коррекции терапии (Рисунок 33 [193]).**



**Рисунок 33 | Иммунологический мониторинг МН после начала терапии.** См. текст чтобы ознакомиться со схемами лечения. Примечание: кумулятивная доза циклофосфамида не должна превышать 36 г в связи с риском развития злокачественных новообразований (Глава 1). Из соображений безопасности мы обычно ограничиваем кумулятивную дозу до 25 г (у мужчины весом 80 кг: 6 месяцев альтернирующего применения циклофосфамида в дозе 2,5 мг/кг/сут эквивалентно 18 г, а 6 месяцев ежедневного применения циклофосфамида в дозе 1,5 мг/кг/сут эквивалентно 22 г). У пациентов, настроенных на зачатие детей следует использовать меньшие дозы (максимум 10 г). Маловероятно, что иКН индуцируют иммунологическую ремиссию; у пациентов с персистирующими анти-PLA2R антителами эти препараты могут использоваться в комбинации с ритуксимабом. Деpletion В клеток не достаточно, чтобы судить об эффективности ритуксимаба; дополнительные дозы могут рассматриваться даже если В клетки в периферической крови отсутствуют или их очень мало, однако таким пациентам мы советуем консультирование в экспертном центре. pCKF должна быть стабильной; если же это не так, во всех случаях необходимо обследование для исключения других причин; в тех случаях, когда снижение pCKF рассматривается как следствие активности МН, всегда необходима дополнительная терапия. \* В некоторых центрах анти-PLA2R антитела принято повторно определять через 3 месяца, и корректировать лечение именно в этот момент. У большинства пациентов ответ на терапию развивается через 3 месяца после ее начала. † Негативный результат иммунофлюоресцентного теста указывает на иммунологическую ремиссию. При применении иммуносорбентного метода для определения полной иммунологической ремиссии следует использовать пороговое значение 2 ОЕ/мл. ‡ Повторный курс лечения ритуксимабом должен осуществляться также, как и инициальная терапия – 1 или 2 инфузии по 1 г ритуксимаба (если две, то с интервалом в 2 недели между инфузиями) (Fervenza FC, Appel GB, Barbour SJ, et al. Rituximab or cyclosporine in the treatment of membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;381:36–46). иКН, ингибитор кальциневрина; pCKF, расчетная скорость клубочковой фильтрации; МН, мембранозная нефропатия; АТ к PLA2R, антитела к рецептору фосфолипазы A2 M-типа.

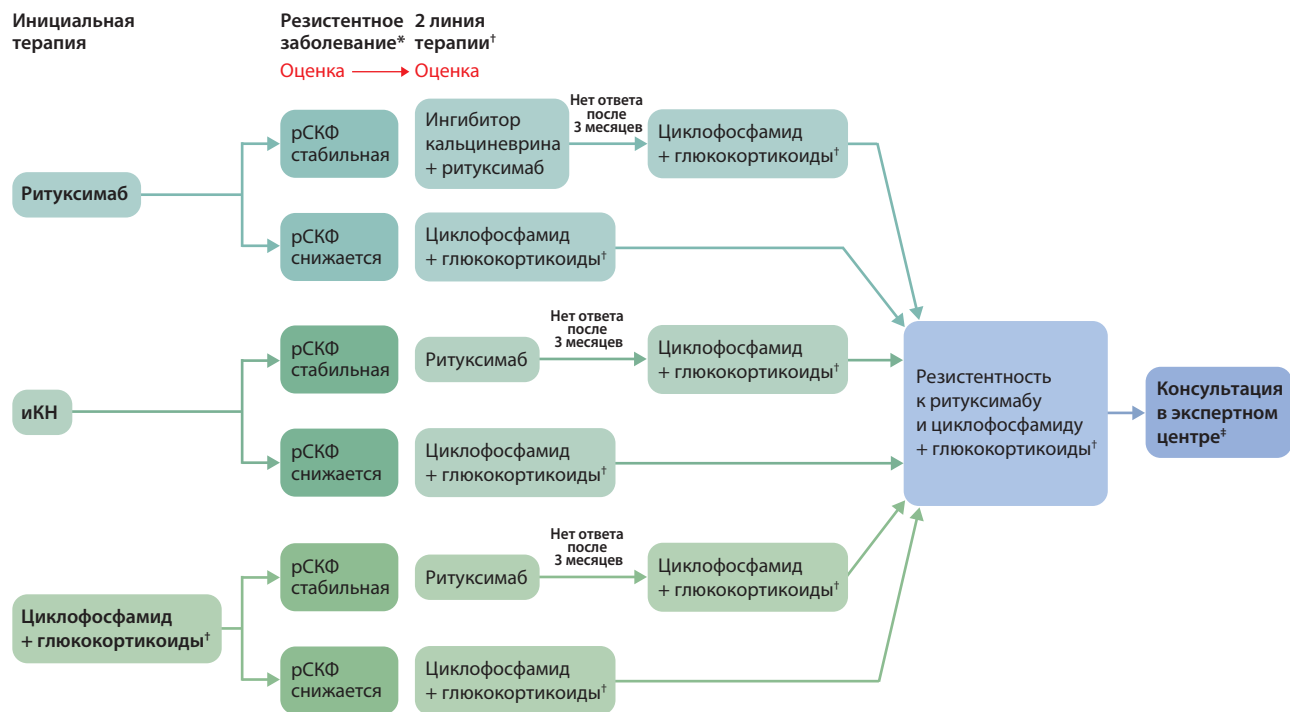
## 3.4 Особые ситуации

## Практический совет 3.4.1: Алгоритм лечения пациентов с МН и первым рецидивом после лечения (Рисунок 34).



**Рисунок 34 | Лечение первого рецидива после терапии при МН.** Подробное описание общепризнанных схем терапии представлено на Рисунке 32. \* Существуют разные определения рецидива. Некоторые авторы определяют рецидив, развившийся после достижения ремиссии, как нарастание протеинурии >3,5 г/сут у пациентов, ранее достигших полной или частичной ремиссии. Мы предлагаем оценивать течение МН с учетом уровня сывороточного альбумина и величины отношения белок/креатинин (ОБК) в моче. Если величина ОБК в моче снизилась до 2-3,5 г/сут, а уровень сывороточного альбумина не нормализовался, то нарастание величины ОБК в моче в дальнейшем следует расценивать скорее как резистентность, а не как рецидив после достижения ремиссии. У пациентов с частичной ремиссией (характеризующейся нормализацией уровня сывороточного альбумина) рецидив следует диагностировать при одновременном нарастании протеинурии и снижении концентрации альбумина в сыворотке крови. <sup>†</sup> Иммунологический мониторинг играет очень важную роль в таких ситуациях. Если в период «клинической» ремиссии сохраняются положительные антитела к PLA2R, это может быть доказательством резистентности МН. В связи с этим у пациентов с положительными антителами к PLA2R рекомендуется оценивать уровни антител в период ремиссии и на момент рецидива. Динамика уровней антител опережает динамику клинических проявлений. У пациентов с очень ранним рецидивом необходимо исключить причины неэффективности предшествующей терапии (такие как отсутствие приверженности терапии, применение низких доз, недостаточная деплеция В-лимфоцитов, наличие антител к ритуксимабу). <sup>‡</sup> Циклофосфамид может применяться повторно; однако необходимо помнить о максимально переносимой дозе: если необходимо сохранить репродуктивную способность, кумулятивная доза не должна превышать 10 г. С учетом риска развития злокачественных новообразований кумулятивная доза не должна превышать 36 г. МН, мембранозная нефропатия; ОБК, отношение белок/креатинин в моче; PLA2R, рецептор фосфолипазы A2 M-типа.

### Практический совет 3.4.2: Алгоритм ведения пациентов с резистентной МН (Рисунок 35).

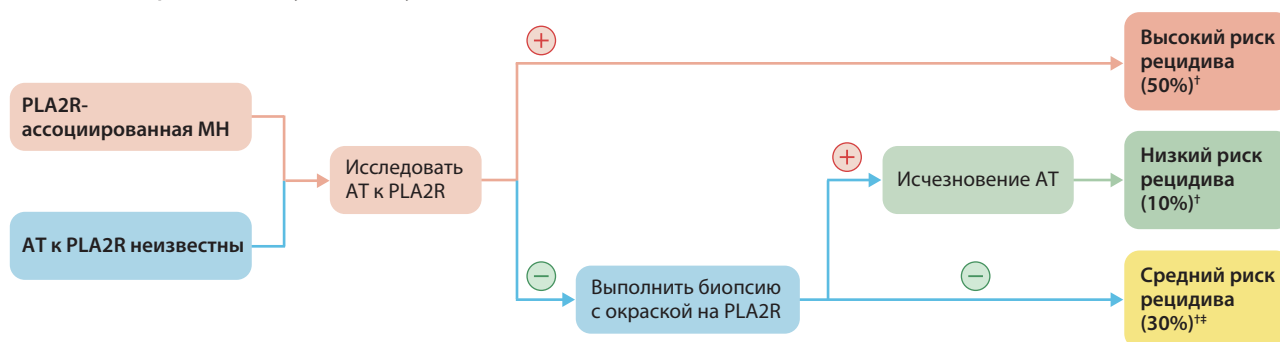


**Рисунок 35 | Лечение резистентной МН.** Подробно общепринятые режимы лечения представлены на Рисунке 32 в полном тексте рекомендаций.

\* Оценка: у пациентов с резистентным заболеванием необходимо удостовериться в комплаентности и мониторировать показатели воздействия препаратов (например В-клеточный ответ, антитела к ритуксимабу, уровень IgG, лейкопения при лечении циклофосфамидом, концентрация иКН). Персистирующая протеинурия еще не основание, чтобы констатировать резистентность. Если протеинурия персистирует, но повысился сывороточный альбумин, следует подумать о вторичном ФСГС. Это тем более актуально, если отмечается исчезновение анти-PLA2R антител. У пациентов с персистирующей протеинурией и нормальным или близким к нормальному уровнем сывороточного альбумина или у пациентов с персистирующей несмотря на исчезновение анти-PLA2R AT протеинурией, для подтверждения активности МН следует рассмотреть выполнение биопсии почки. † Вторая линия терапии зависит от степени снижения рСКФ, как показано на рисунке. Если в качестве терапии второй линии выбран ритуксимаб, динамику протеинурии и анти-PLA2R AT следует оценивать через 3 месяца. При лечении циклофосфамидом важно помнить о максимально переносимых дозах: кумулятивная доза не должна превышать 10 г если г если требуется сохранение репродуктивной способности пациента. Кумулятивная доза не должна превышать 36 г чтобы ограничить риск развития злокачественных новообразований. Экспертные центры могут использовать и более высокие дозы, основываясь на соотношении риска и пользы. ‡ Пациенты, которые не отвечают на ритуксимаб или циклофосфамид должны быть консультированы в экспертном центре. Такие центры могут применять экспериментальные виды лечения (бортезомиб, анти-CD38 препараты, и белимумаб) или более высокие дозы общепринятых иммуносупрессивных препаратов. иКН, ингибитор кальциневрина; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; ФСГС, фокальный сегментарный гломерулосклероз, МН, мембранозная нефропатия; AT к PLA2R, антитела к рецептору фосфолипазы A2 M-типа.

### Практический совет 3.4.3: Обследование пациентов с МН, которым планируется трансплантация почки (Рисунок 36).

Обследование перед трансплантацией:  
необходимо приложить все усилия для установления ассоциации МН с АТ к PLA2R\*



#### Обсуждение частоты рецидива:

- Оценка риска рецидива базируется на оценке патогенных антител
- Риск рецидива может быть выше при трансплантации почки от живого донора, однако преимущества трансплантации почки от живого донора превосходят возможные риски, связанные с рецидивом МН

#### Мониторирование в пери- и посттрансплантационном периодах:

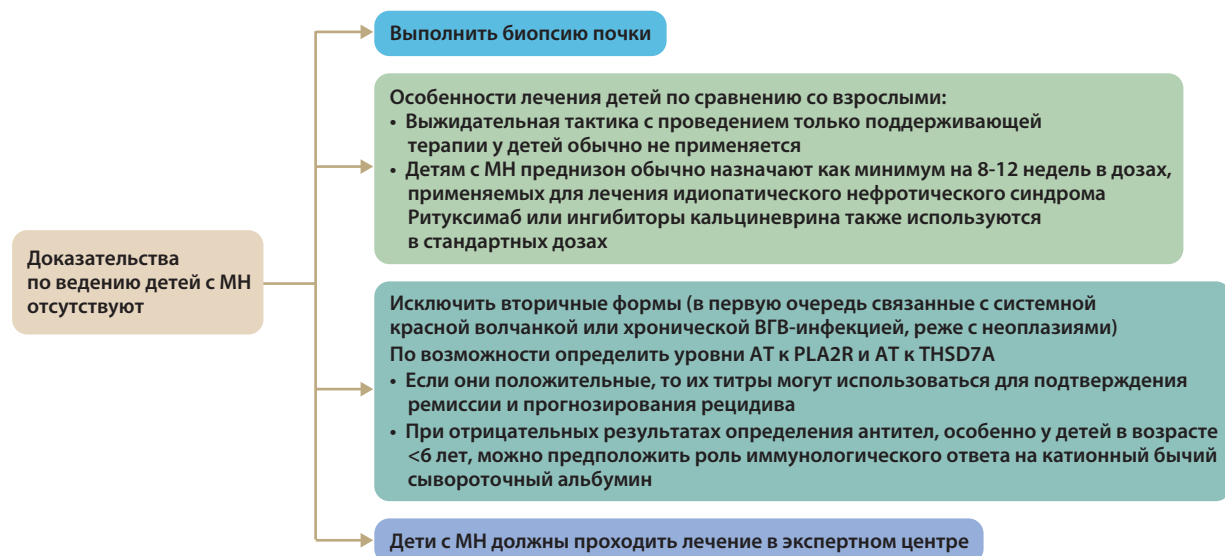
- Ежемесячное определение протеинурии → если протеинурия 1 г/сут → биопсия трансплантата
- У пациентов с подтвержденной анти-PLA2R-ассоциированной МН: определять уровни АТ к PLA2R каждые 1-3 месяца в зависимости от уровня антител перед трансплантацией
  - Уровни АТ к PLA2R увеличиваются → увеличивается вероятность рецидива, рассмотреть вопрос о биопсии трансплантата в ближайшее время
  - Уровни АТ к PLA2R снижаются → вероятность рецидива низкая, биопсия трансплантата только при наличии клинических показаний

#### Лечение рецидива:

- Назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента/блокаторов рецепторов ангиотензина II
- Убедиться в приверженности реципиента почечного трансплантата в иммуносупрессивной терапии, включая мониторинг концентраций препаратов в крови
- Протеинурия < 1 г/сут → оценка/мониторирование с интервалом 1-3 месяца
- Протеинурия < 1 г/сут → введение ритуксимаба по 1 г в 1-й и 15-й день

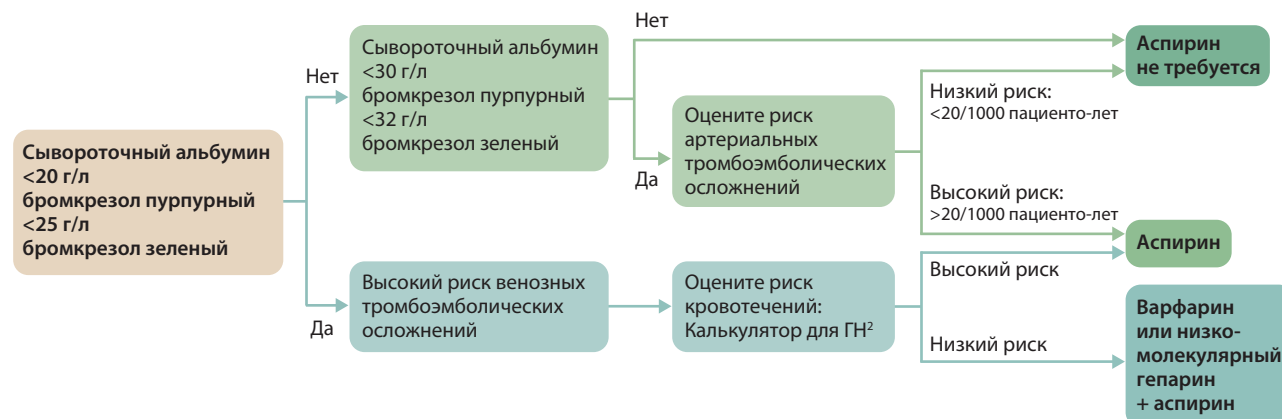
**Рисунок 36 | Оценка реципиента почечного трансплантата с МН.** \* Доступны только ограниченные данные, однако вполне вероятно, что тот же алгоритм может быть использован при обследовании пациентов с анти-THSD7A-ассоциированной МН. † Клинический рецидив. ‡ Представлена расчетная средняя частота рецидивов у пациентов с МН и не идентифицированным антигеном. Мы полагаем, что определение у этих пациентов антигена THSD7A и/или антител к нему будет способствовать более точной оценке частоты рецидивов. МН, мембранозная нефропатия; АТ к PLA2R, антитела к рецептору фосфолипазы А2 М-типа; THSD7A, тромбоспондин-1, содержащий домен 7А.

### Практический совет 3.4.4: Алгоритм ведения детей с МН (Рисунок 37).



**Рисунок 37 | Ведение детей с МН.** ВГВ, вирус гепатита В; МН, мембранозная нефропатия; АТ к PLA2R – антитела к рецептору фосфолипазы A2 M-типа; АТ к THSD7A – антитела тромбоспондину-1, содержащему домен 7A.

### Практический совет 3.4.5: Профилактическая антикоагулянтная терапия у пациентов с МН и НС должна быть основана на оценке риска тромботических осложнений и риска кровотечений (Рисунок 38).



**Рисунок 38 | Антикоагулянтная терапия у пациентов с МН.** Адаптировано из *Kidney International*, volume 89, issue 5, Hofstra JM, Wetzels JFM. Should aspirin be used for primary prevention of thrombotic events in patients with membranous nephropathy? стр. 981–983, Copyright © 2016, with permission from the International Society of Nephrology.

Здесь предлагается алгоритм антикоагулянтной терапии у пациентов с мембранозной нефропатией (МН). Этот алгоритм представляет собой руководство для клиницистов. Предлагаемые пороговые значения базируются на мнении экспертов. Если рассматривается антикоагулянтная терапия, важно учитывать соотношения пользы и риска. Ниже представлены важные соображения:

1. Риск тромботических осложнений связан с уровнем сывороточного альбумина. Необходимо отметить, что имеются большие различия в методах определения сывороточного альбумина. Концентрация сывороточного альбумина 25 г/л [2,5 г/дл] при использовании бромкрезола зеленого (БКЗ) соответствует концентрации ~20 г/л [2,0 г/дл] при использовании бромкрезола пурпурного (БКП) или иммунонефелометрии. Весьма вероятно, что в большинстве исследований использовался БКЗ. Пользуйтесь пороговым значением 25 г/л [2,5 г/дл] если применяется БКЗ, и 20 г/л [2,0 г/дл] если применяется БКП или иммунонефелометрический метод.
2. Оцените риск венозных тромбозов и риск кровотечений с помощью калькулятора (<http://www.med.unc.edu/gntools/>).
3. У пациентов с МН и нефротическим синдромом имеется также риск развития артериальных тромбозов. Риск артериальных тромботических событий (АТС) зависит от возраста, наличия тромбозов в анамнезе, диабета, расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ), курения, и тяжести нефротического синдрома (НС). Оценка риска может быть осуществлена с помощью Фрамингемской шкалы риска, и включать предшествующие тромбозы и протеинурию.
4. Использование аспирина недостаточно для профилактики венозных тромбоэмболий (ВТЭ); использование варфарина позволяет предотвратить ВТЭ.
5. Лечение варфарином: существует значительная вариабельность показателей международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов с НС и низкой рСКФ; имеется повышенный риск тромбозов непосредственно после начала лечения варфарином в высоких дозах. Рассмотрите начало антикоагулянтной терапии с малых доз низкомолекулярного гепарина, последующим осторожным добавлением варфарина, и отменой гепарина при достижении терапевтической дозы варфарина. Хорошей альтернативой является использование низкомолекулярного гепарина в сочетании с аспирином в течение 3 месяцев перед тем, как перейти на варфарин, в этот момент решение принимается в зависимости от динамики протеинурии.
6. Глюкокортикоиды повышают риск тромбозов; соответственно, не следует пренебрегать антикоагулянтной терапией при начале лечения преднизолоном.
7. Риск АТС оценивается с использованием Фрамингемской шкалы с увеличением риска в случаях низкой рСКФ и высокой протеинурии. Фрамингемская шкала риска учитывает возраст, курение, сывороточный холестерин и артериальное давление.

## Глава 4: Нефротический синдром у детей

### 4.1 Диагностика

**Практический совет 4.1.1:** Определения, относящиеся к нефротическому синдрому у детей, основаны на клинических характеристиках, представленных на рисунке 39 [206].

- **Протеинурия нефротического уровня:** ОБК в первой утренней порции или суточной моче  $\geq 2$  г/г (или 200 мг/ммоль или  $\geq 3+$  тест-полоски)
- **НС:** Протеинурия нефротического уровня и/или гипоальбуминемия (альбумин крови  $< 30$  г/л (3 г/дл) или отеки при недоступности определения уровня альбумина)
- **Полная ремиссия:** ОБК в первой утренней порции или суточной моче  $\leq 200$  мг/г (или 20 мг/ммоль или негативно/следы по тест-полоскам) в 3-х и более последовательных анализах мочи
- **Частичная ремиссия:** ОБК в первой утренней порции или суточной моче  $> 200$  мг/г, но  $< 2$  г/г (или  $> 20$  и  $< 200$  мг/ммоль) и, если доступен, альбумин крови  $\geq 30$  г/л (3 г/дл)
- **Рецидив:** Возврат протеинурии нефротического уровня. У детей рецидив обычно оценивается по тест-полоскам мочи и определяется при значениях тест-полосок  $\geq 3$  в течение 3-х последовательных дней
- Результаты тест-полосок выражаются полуколичественно следующим образом или согласно инструкции производителя:
  - Негативно:** от 0 до  $< 15$  мг/дл
  - Следы:** от 15 до  $< 30$  мг/дл
  - 1+:** от 30 до  $< 100$  мг/дл
  - 2+:** от 100 до  $< 300$  мг/дл
  - 3+:** от 300 до  $< 1000$  мг/дл
  - 4+:**  $\geq 1000$  мг/дл
- **СЧНС:** Полная ремиссия после 4 недель терапии преднизолоном или преднизолоном в стандартной дозе
- **Редкие рецидивы НС:**  $< 2$  рецидивов за 6 месяцев в течение первых 6 месяцев от дебюта заболевания или  $< 4$  рецидивов за 12 месяцев в течение любых 12 месяцев
- **Частые рецидивы НС:**  $\geq 2$  рецидивов за 6 месяцев в течение первых 6 месяцев от дебюта заболевания или  $\geq 4$  рецидивов за 12 месяцев в течение любого 12-месячного периода
- **Стероид-зависимый НС:** 2 последовательных рецидива в период терапии преднизолоном или преднизолоном (или на полной или на сниженной дозе) или в течение 15 дней после отмены преднизона или преднизолона
- **СРНС:** отсутствие полной ремиссии через 4 недели терапии с ежедневным приемом преднизона или преднизолона в стандартной дозе
- **Поздний ответ:** полная ремиссия через 6 недель
- **СРНС, чувствительный к ингибиторам кальциневрина:** частичная ремиссия через 6 месяцев терапии и/или полная ремиссия через 12 месяцев терапии ингибиторами кальциневрина в адекватных дозах и/или при адекватных уровнях препарата в крови
- **СРНС, резистентный к ингибиторам кальциневрина:** отсутствие частичной ремиссии через как минимум 6 месяцев терапии ингибиторами кальциневрина в адекватных дозах и/или при адекватных уровнях препарата в крови
- **Мультирезистентный СРНС:** отсутствие полной ремиссии через 12 месяцев 2 стероид-сберегающими препаратами с различным механизмом действия в стандартных дозах (см. ниже)
- **Вторичный СРНС:** СЧНС при лечении дебюта заболевания, но без достижения ремиссии через 4 недели ежедневной терапии преднизолоном или преднизолоном в стандартной дозе при последующих рецидивах

**Рисунок 39 | Определения, относящиеся к НС у детей в возрасте от 1 до 18 лет.** \* Для исключения ортостатической протеинурии необходим сбор первой утренней порции мочи (van der Watt *et al.* [206]) НС, нефротический синдром; ОБК, отношение белок/креатинин в моче; СРНС, стероид-резистентный нефротический синдром; СЧНС, стероид-чувствительный нефротический синдром.



## 4.2 Прогноз

**Практический совет 4.2.1:** Прогноз при нефротическом синдроме у детей лучше всего определяется по ответу пациента на первоначальное лечение и частоте рецидивов в течение первого года после лечения. Поэтому биопсия почек обычно не требуется при манифестации заболевания, а проводится только у детей с резистентностью к лечению или нетипичным клиническим течением.

## 4.3 Лечение

### 4.3.1 Инициальная терапия НС у детей

**Рекомендация 4.3.1.1:** Мы рекомендуем назначать пероральные глюкокортикоиды в течение 8 недель (4 недели ежедневного приема, затем 4 недели альтернирующего приема через день) или 12 недель (6 недель ежедневного приема, затем 6 недель альтернирующего приема через день) (1B).

**Практический совет 4.3.1.1:** Стандартный режим дозирования для инициального лечения нефротического синдрома – ежедневный пероральный преднизон/преднизолон в дозе 60 мг/м<sup>2</sup>/сут или 2 мг/кг/сут (максимум 60 мг/сут) в течение 4 недель с последующим альтернирующим приемом преднизона/преднизолона через день в дозе 40 мг/м<sup>2</sup> или 1,5 мг/кг (максимум 50 мг) в течение следующих 4 недель, или преднизон/преднизолон в дозе 60 мг/м<sup>2</sup>/сут (максимум 60 мг/сут) в течение 6 недель с последующим альтернирующим приемом через день преднизона/преднизолона 40 мг/м<sup>2</sup>, или 1,5 мг/кг (максимум 50 мг) в течение еще 6 недель.

### 4.3.2 Профилактика и лечение рецидивов НС у детей

**Рекомендация 4.3.2.1:** Детям с часто рецидивирующим и стероид-зависимым нефротическим синдромом, которые в настоящее время принимают глюкокортикоиды в альтернирующем режиме через день или не принимают глюкокортикоиды, мы рекомендуем назначать ежедневно глюкокортикоиды 0,5 мг/кг в сутки во время эпизодов инфекций верхних дыхательных путей и других инфекций в течение 5-7 дней для снижения риска рецидива (1C).

**Практический совет 4.3.2.1:** Первоначальный подход к лечению рецидивов должен включать пероральный преднизон/преднизолон в разовой суточной дозе 60 мг/м<sup>2</sup>/сут или 2 мг/кг/сут (максимум 60 мг/сут) до тех пор, пока длительность полной ремиссии не составит ≥3 дней.

**Практический совет 4.3.2.2:** После достижения полной ремиссии необходимо снизить дозу перорального преднизона/преднизолона до 40 мг/м<sup>2</sup> или 1,5 мг/кг (максимум 50 мг) с приемом альтернирующим приемом через день в течение ≥4 недель.

**Практический совет 4.3.2.3:** У детей с часто-рецидивирующим нефротическим синдромом или стероид-зависимым нефротическим синдромом без глюкокортикоидной токсичности при последующих рецидивах можно использовать ту же схему приема глюкокортикоидов.

**Практический совет 4.3.2.4:** У детей с часто-рецидивирующим нефротическим синдромом без серьезных побочных эффектов, связанных с глюкокортикоидами, для профилактики рецидивов можно назначать пероральный преднизон/преднизолон в низких дозах (оптимально ≤0,5 мг/кг в сутки) в альтернирующем режиме.

**Рекомендация 4.3.2.2:** Детям с часто-рецидивирующим нефротическим синдромом, у которых развиваются выраженные глюкокортикоид-опосредованные побочные эффекты, и всем детям со стероид-зависимым нефротическим синдромом мы рекомендуем назначать глюкокортикоид-сберегающие препараты, но не отказываться от лечения и не продолжать лечение только глюкокортикоидами (1B).

**Практический совет 4.3.2.5:** В идеале пациенты должны находиться в состоянии ремиссии на глюкокортикоидах до начала применения глюкокортикоид-сберегающих препаратов, таких как пероральный циклофосфамид, левамизол, микофенолат мофетил (ММФ), ритуксимаб или ингибиторы кальциневрина (иКН). Рекомендуется продолжить лечение глюкокортикоидами в течение  $\geq 2$  недель после начала глюкокортикоид-сберегающей терапии.

**Практический совет 4.3.2.6:** Выбор наиболее подходящего глюкокортикоид-сберегающего препарата между пероральным циклофосфамидом, левамизолом, ММФ, ритуксимабом и иКН, требует тщательного рассмотрения конкретных вопросов, связанных с пациентом, таких как ресурсы, приверженность, побочные эффекты и предпочтения пациента. Пероральный циклофосфамид и левамизол могут быть предпочтительной глюкокортикоид-сберегающей терапией при часто-рецидивирующем нефротическом синдроме. ММФ, ритуксимаб, иКН и, в меньшей степени, пероральный циклофосфамид могут быть предпочтительными глюкокортикоид-сберегающими препаратами у детей со стероид-зависимым нефротическим синдромом (Рисунок 41 [178]).

Лечение	Дозы и длительность	Полезная клиническая информация
Первая линия:		
• Циклофосфамид внутрь	2 мг/кг/сутки в течение 12 недель (максимальная кумулятивная доза 168 мг/кг)	Циклофосфамид не следует начинать до тех пор, пока ребенок не достигнет ремиссии на глюкокортикоидах. Более того, повторные курсы алкилирующих препаратов назначать не следует. В период лечения рекомендуется еженедельно контролировать ОАК, чтобы при необходимости своевременно снизить дозу или прекратить лечение во избежание тяжелой лейкопении и миелосупрессии
• Левамизол внутрь	2,5 мг/кг через день, с максимальной дозой 150 мг	В период лечения левамизолом необходим контроль ОАК каждые 2-3 месяца, и аланиновой и аспарагиновой трансаминаз каждые 3-6 месяцев. При возможности выполнять исследование АНЦА каждые 6 месяцев и прекратить лечение при повышении АНЦА, появлении кожных высыпаний и выявлении агранулоцитоза. У некоторых детей может быть эффективным продолжение терапии низкими дозами глюкокортикоидов через день – в дни, свободные от приема левамизола. Лечение левамизолом следует продолжать не менее 12 месяцев
Альтернативные препараты:		
• Микофенолата мофетил	Начальная доза 1200 мг/м <sup>2</sup> /сутки (суточная доза должна быть разделена на 2 приема)	Целевая площадь под кривой > 50 мкг·ч/мл* Микофенолата мофетил следует продолжать по меньшей мере 12 месяцев, поскольку при его отмене у большинства детей разовьется рецидив. Если у ребенка возникают боли в животе, возможно применение других аналогов микофеноловой кислоты (АМФК), таких как микофенолат натрия в эквивалентных дозах (360 мг микофенолата натрия соответствуют 500 мг микофенолата мофетила)
• Ритуксимаб	375 мг/м <sup>2</sup> в/в x 1-4 введения	Ритуксимаб может использоваться для лечения стероид-чувствительного нефротического синдрома если несмотря на применение пероральных стероид-сберегающих препаратов сохраняются частые рецидивы, или если имеются серьезные побочные эффекты лечения. В недавних исследованиях сообщается о введении 1-4 доз ритуксимаба, данных для формирования рекомендации о конкретном необходимом числе введений недостаточно. Следует мониторировать число CD20, если это исследование доступно. До начала применения ритуксимаба нужно выполнить исследование поверхностного антигена гепатита В, антител к коровскому антигену гепатита В, и квантифероновый тест на туберкулез. Мониторирование уровня IgG до начала терапии ритуксимабом и после ее завершения может помочь выявить риск серьезных инфекций, и идентифицировать пациентов, которые выигрывают от возмещения дефицита иммуноглобулинов
• Ингибиторы кальциневрина**		Ингибиторы кальциневрина должны применяться по меньшей мере 12 месяцев, поскольку у большинства детей после их отмены разовьются рецидивы. Для уменьшения токсичности мониторуйте уровень КНИ
– Циклоспорин	Начальная суточная доза 4-5 мг/кг/сутки (разделенная на 2 приема)	Циклоспорин предпочтителен у пациентов с риском развития диабета. Целевой остаточный уровень перед приемом очередной дозы препарата 60-150 нг/мл (50-125 нмоль/л), нужно стремиться к наименьшим дозам в пределах целевого диапазона, позволяющим поддерживать ремиссию, чтобы избежать токсичности
– Такролимус	Начальная суточная доза 0,1 мг/кг/сутки (разделенная на 2 приема)	Такролимусу можно отдать предпочтение перед циклоспорином у пациентов, для которых косметические побочные эффекты неприемлемы. Целевой остаточный уровень перед приемом очередной дозы препарата 5-10 нг/мл (6-12 нмоль/л), нужно стремиться к наименьшим дозам в пределах целевого диапазона, позволяющим поддерживать ремиссию, чтобы избежать токсичности

**Рисунок 41 | Глюкокортикоид-сберегающая терапия у детей с СЧНС.** \* Gellermann J, Weber L, Pape L, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclosporin A in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24:1689–1697. \*\* иКН, которые обычно принимают два раза в день, могут приниматься и один в раз в день в зависимости от формы препарата. Уровень иКН в крови не дает представления о внутриклеточной концентрации. Целевые показатели уровня иКН основаны на данных литературы, касающихся трансплантации. Рабочая группа KDIGO признает, что целевые показатели для гломерулярных болезней не известны. Большинство клиницистов проверяют эти уровни, чтобы удостовериться в приверженности пациентов к лечению и избежать токсичности иКН. В настоящее время наиболее оправданным является титрованием дозы иКН индивидуально до достижения желаемого воздействия на протеинурию, с повышением дозы под контролем уровня сывороточного креатинина, и снижением дозы если сывороточный креатинин повышается, но не становится стабильно высоким или не превышает исходный уровень более чем на 30%. Если сывороточный креатинин не снижается после снижения дозы иКН, препарат следует отменить. АНЦА, антитела к цитоплазме нейтрофилов; ОАК, общий анализ крови; иКН, ингибитор кальциневрина; СЧНС, стероид-чувствительный нефротический синдром.

## Стероид-резистентный нефротический синдром у детей

### 4.4 Лечение

**Рекомендация 4.4.1:** Мы рекомендуем использовать циклоспорин или такролимус в качестве начальной терапии второй линии у детей со стероид-резистентным нефротическим синдромом (1C).

### 4.5 Особые ситуации

**Практический совет:** На рисунке 43 [301, 302] представлены общие принципы лечения детей с нефротическим синдромом.

<b>Показания к биопсии почки*</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Дети с манифестацией НС <math>\geq 12</math> лет</li> <li>• Стероид-резистентный нефротический синдром или последующее отсутствие ответа на терапию глюкокортикоидами при стероид-чувствительном нефротическом синдроме (вторичный стероид-резистентный нефротический синдром)</li> <li>• Высокий индекс подозрения на другую патологию (макрогематурия, симптомы системных васкулитов, гипокомплементемия, др.)</li> <li>• Не связанная с гиповолемией почечная недостаточность в дебюте заболевания. Последующее снижение функций почек у детей, получающих продолжительную терапию ингибиторами кальциневрина (2-3 года)</li> </ul>
<b>Генетическое исследование</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Стероид-резистентный нефротический синдром</li> <li>• Врожденный или инфантильный НС (манифестация &lt;1 года)</li> <li>• Нефротический синдром, ассоциированный с синдромальными признаками</li> <li>• Семейный анамнез, отягощенный по стероид-резистентному нефротическому синдрому или фокальному сегментарному гломерулосклерозу</li> </ul>
<b>Витамин Д/кальций</b>	У пациентов со стероид-чувствительным нефротическим синдромом и нормальным уровнем витамина Д в крови, добавки не требуются. У детей с часто-рецидивирующим или стероид-зависимым нефротическим синдромом или с установленным дефицитом витамина Д, снижение минеральной плотности костей может быть предотвращено пероральным приемом кальция и витамина Д. <sup>(1, 2)</sup>
<b>Гастропротекция</b>	Недостаточно доказательств для рекомендаций профилактического использования ингибиторов протонной помпы у детей с нефротическим синдромом при отсутствии факторов риска гастротоксичности или гастритических симптомов.

**Рисунок 43 | Общие принципы ведения детей с НС.** При наличии экстраренальных причин протеинурии (лимфома, лечение моноклональными антителами язвенного колита, вирус иммунодефицита человека) нефробиопсия может не потребоваться. <sup>1</sup> Gulati *et al.* [301], <sup>2</sup> Gruppen *et al.* [302]

## Глава 5: Болезнь минимальных изменений (БМИ) у взрослых

### 5.1 Диагностика

**Практический совет 5.1.1:** диагноз БМИ у взрослых может быть установлен только с помощью биопсии почки.

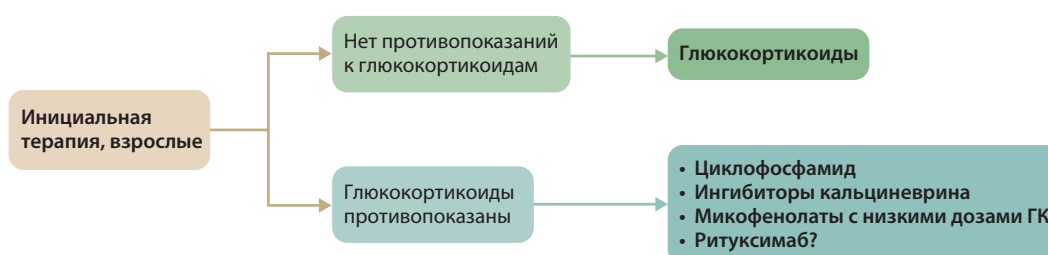
### 5.2 Прогноз

**Практический совет 5.2.1:** отдаленная почечная выживаемость у пациентов с БМИ, отвечающих на глюкокортикоиды, очень высока, у пациентов, не отвечающих на глюкокортикоидную терапию, результаты менее оптимистичны.

### 5.3 Лечение

**Рекомендация 5.3.1:** Мы рекомендуем назначать высокие дозы глюкокортикоидов перорально для инициальной терапии БМИ (1С).

**Практический совет 5.3.1:** Алгоритм инициальной терапии БМИ взрослых (Рисунок 44)



**Рисунок 44 | Инициальная терапия БМИ у взрослых.** Оптимальный режим применения глюкокортикоидов не достаточно хорошо определен, предлагаемые дозы указаны на Рисунке 45 в полном тексте рекомендаций. Выбор препарата должен базироваться на предпочтениях врача и пациента. БМИ, болезнь минимальных изменений.

**Практический совет 5.3.2:** Высокие дозы глюкокортикоидов для лечения БМИ не должны назначаться на срок более 16 недель.

**Практический совет 5.3.3:** Начинать снижение дозы глюкокортикоидов через 2 недели после достижения полной ремиссии.

**Практический совет 5.3.4:** Несмотря на то, что ежедневный пероральный прием глюкокортикоидов чаще всего применяется для лечения БМИ, путь введения и кратность приёма могут быть адаптированы под нужды пациента.

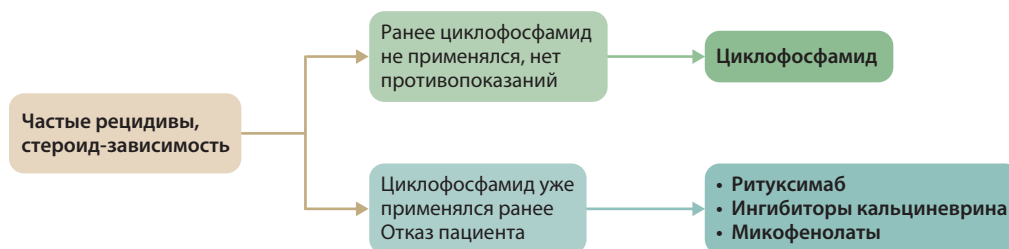
**Практический совет 5.3.5:** Для пациентов с относительными противопоказаниями к приему глюкокортикоидов следует рассмотреть инициальную терапию циклофосфамидом, иКН или ММФ.

### 5.3.1 Лечение рецидивов (Рисунок 46)

<b>Полная ремиссия</b>
Снижение протеинурии до <0,3 г/сут или ОБК <300 мг/г (или <30 мг/ммоль), стабильный креатинин сыворотки и альбумин сыворотки >3,5 г/л (35 г/л)
<b>Частичная ремиссия</b>
Снижение протеинурии до 0,3-3,5 г/сут или ОБК 300-3500 мг/г (или 30-350 мг/ммоль) и снижение на >50% от исходного уровня
<b>Рецидив</b>
Протеинурия >3,5 г/сут или ОБК >3500 мг/г (или 350 мг/ммоль) после достижения полной ремиссии
<b>Стероид-резистентная БМИ</b>
Персистирующая протеинурия >3,5 г/сут или ОБК >3500 мг/г (или 350 мг/ммоль) со снижением менее чем на 50% от исходного уровня, несмотря на прием преднизона 1 мг/кг/сут или 2 мг/кг в альтернирующем режиме на протяжении более 16 недель
<b>Часто рецидивирующая БМИ</b>
Два или более рецидива в течение 6 месяцев (или 4 или более рецидивов в год)
<b>Стероид-зависимая БМИ</b>
Рецидив во время терапии глюкокортикоидами или спустя 2 недели после её завершения

**Рисунок 46 | Определение ремиссии, рецидива, резистентности и зависимости при БМИ.** БМИ, болезнь минимальных изменений; ОБК, отношение белок/креатинин в моче.

#### Практический совет 5.3.1.1: Алгоритм лечения часто рецидивирующей (ЧР)/стероид-зависимой (СЗ) БМИ взрослых (Рисунок 47).



**Рисунок 47 | Лечение ЧР/СЗ БМИ у взрослых.** Выбор препарата должен базироваться на предпочтениях врача и пациента. БМИ, болезнь минимальных изменений.

#### Практический совет 5.3.1.2: Редкие рецидивы подлежат лечению глюкокортикоидами (Рисунок 46).

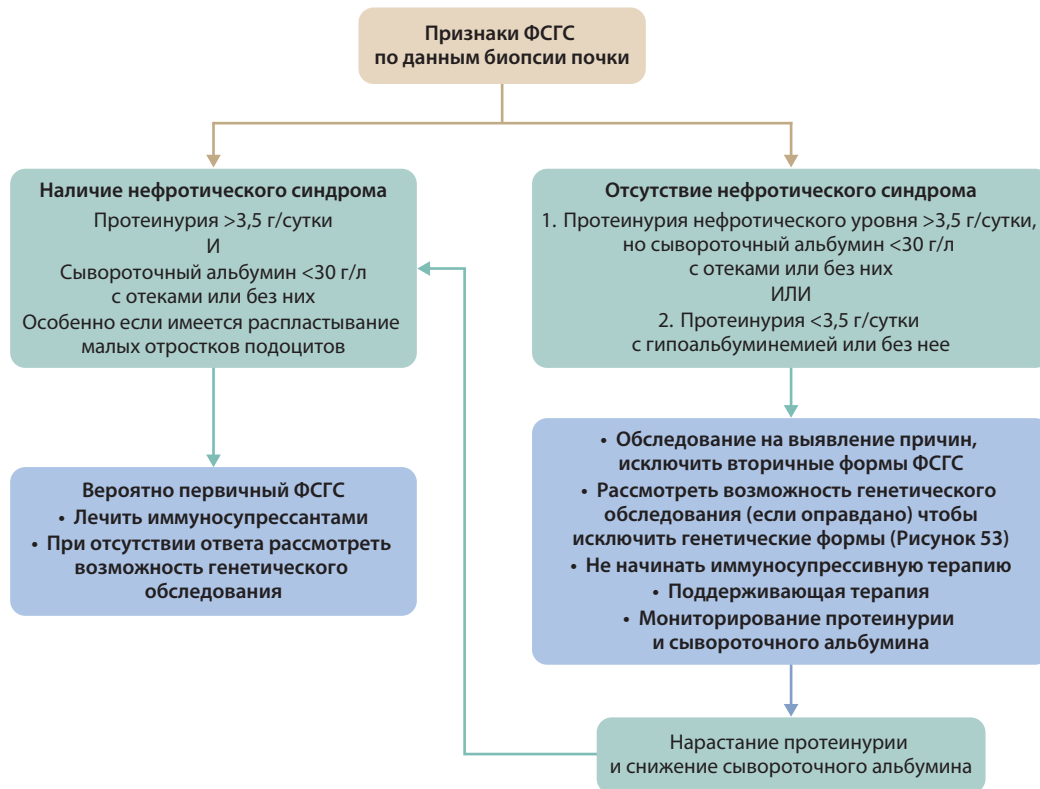
**Рекомендация 5.3.1.1:** Мы рекомендуем предпочтительное использование циклофосфамида, ритуксимаба, иКН или аналогов микофеноловой кислоты (АМФК) для лечения часто-рецидивирующей/стероид-зависимой БМИ, нежели монотерапию преднизолоном или отсутствие лечения (1С).

## Глава 6: Фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) у взрослых

### 6.1 Диагностика

#### 6.1.1 Дифференциальная диагностика первичного и вторичного ФСГС

**Практический совет 6.1.1.1:** У взрослых пациентов с ФСГС без нефротического синдрома следует исключить вторичные причины (Рисунки 51 и 52).



**Рисунок 51 | Оценка пациента с профилем повреждения ФСГС и отсутствием признаков другой гломерулярной патологии при биопсии почки.** ФСГС, фокальный сегментарный гломерулосклероз.

Вторичный по отношению к повреждению эпителиальных клеток клубочка	
Вирусные инфекции	ВИЧ (установлено) ЦМВ (вероятно) Парвовирус В19, ВЭБ, HCV (возможно) Гемофагоцитарный синдром (возможно) SARS-CoV-2 (при наличии мутации <i>APOL1</i> )
Лекарственно-индуцированные	Прямое воздействие противовирусных препаратов Ингибиторы mTOR, иКН Антрациклины Героин (с примесями) Литий Интерферон Анаболические стероиды НПВП
Вторичный по отношению к адаптивным изменениям при клубочковой гипертензии	
Исходно сниженное количество нефронов	Рефлюкс-нефропатия Дисплазия почечной ткани Олигомеганефрония Серповидно-клеточная анемия Связанный с возрастом ФСГС
Исходно нормальное количество нефронов	Гломерулопатия, связанная с ожирением Первичные гломерулярные заболевания Системные состояния, например, диабетическая нефропатия, гипертонический нефросклероз

**Рисунок 52 | Причины вторичных ФСГС.** *APOL1*, аполипопротеин L1; ЦМВ, цитомегаловирусная инфекция; иКН, ингибиторы кальциневрина; ВЭБ, вирус Эпштейн-Барр; ФСГС, фокальный сегментарный гломерулосклероз; HCV, вирус гепатита С; ВИЧ, вирус иммунодефицита человека; mTOR, мишень рапамицина млекопитающих; НПВП, нестероидные противовоспалительные препараты; SARS-CoV-2, штамм коронавируса 2 типа, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром.

## 6.1.2 Генетическое тестирование

**Практический совет 6.1.2.1:** Генетическое тестирование может быть полезным для отдельных пациентов с ФСГС, которых следует направлять в специализированные центры, имеющие соответствующий опыт (Рисунок 53).

Генетические формы ФСГС	
Генетические мутации подоцитов и белков гломерулярной базальной мембраны	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Семейный</li> <li>• В рамках наследственных синдромов</li> <li>• Спорадический</li> </ul>
Показания к генетическому обследованию у взрослых с ФСГС	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Семейный анамнез и/или клинические признаки, характерные для наследственных синдромов</li> <li>• Помощь в постановке диагноза, особенно если клинические проявления не являются специфичными для конкретного заболевания</li> <li>• Ограничение применения иммуносупрессивной терапии, особенно у пациентов, которые вероятнее всего на нее не ответят</li> <li>• Определение риска рецидива заболевания после трансплантации почки</li> <li>• Для оценки риска при трансплантации от родственного донора или при высоком подозрении на наличие мутации гена <i>APOL1</i></li> <li>• Помощь в пренатальной диагностике</li> </ul>	

**Рисунок 53 | Польза генетического тестирования у пациентов с ФСГС.** *APOL1*, аполипопротеин L1; ФСГС, фокальный сегментарный гломерулосклероз.



## 6.2 Лечение

### 6.2.1 Ведение ФСГС-Н и вторичного ФСГС

**Практический совет 6.2.1.1:** Не следует применять иммуносупрессивную терапию у взрослых с ФСГС с неуточненной причиной или вторичным ФСГС.

### 6.2.2 Инициальная терапия первичного ФСГС

**Рекомендация 6.2.2.1:** Мы рекомендуем применение высоких доз глюкокортикоидов в качестве первой линии иммуносупрессивной терапии при первичном ФСГС (1D).

**Практический совет 6.2.2.1:** Рекомендуемый режим дозирования глюкокортикоидов для инициальной терапии первичного ФСГС показан на Рисунке 54.

Лечение	Дозы и длительность
Глюкокортикоиды	<b>Начальная доза:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Высокие дозы глюкокортикоидов с назначением преднизона ежедневно 1 раз в сутки в дозе 1 мг/кг (максимально 80 мг), или через день в дозе 2 мг/кг (максимально 120 мг)</li> </ul>
	<b>Длительность применения высокой дозы:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Продолжайте высокие дозы глюкокортикоидов до достижения ремиссии, но не менее 4 и не более 16 недель</li> <li>Стероид-чувствительные пациенты скорее всего продемонстрируют некоторое снижение протеинурии в сроки менее 16 недель</li> <li>Может не быть необходимости продолжать лечение высокими дозами глюкокортикоидов до 16 недель, если протеинурия персистирует и нет тенденции к развитию ремиссии, особенно у пациентов с развитием побочных эффектов</li> </ul>
	<b>Постепенная отмена глюкокортикоидов:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>При быстром развитии ремиссии продолжайте терапию высокими дозами глюкокортикоидов до 2 недель или до полного исчезновения протеинурии. Снижайте дозу преднизона на 5 мг каждые 1-2 недели, до достижения общей длительности лечения 6 месяцев</li> <li>Если в течение 8-12 недель лечения высокими дозами глюкокортикоидов достигнута частичная ремиссия, продолжайте лечение до 16 недель, чтобы не упустить возможность достижения полной ремиссии. После этого снижайте дозу преднизона на 5 мг каждые 1-2 недели, до достижения общей длительности лечения 6 месяцев</li> <li>Если пациент демонстрирует стероид-резистентность или серьезные побочные эффекты терапии, следует быстро снизить дозу глюкокортикоидов до переносимой и рассмотреть перевод пациента на иКН</li> </ul>
Ингибиторы кальциневрина*	<b>Начальная доза:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Циклоспорин 3-5 мг/кг/сутки в два приема ИЛИ такролимус 0,05-0,1 мг/кг/сутки в два приема</li> <li>Для минимизации нефротоксичности следует контролировать остаточный уровень препаратов в крови</li> <li>Целевой остаточный уровень для циклоспорина 100-175 нг/мл (83-146 нмоль/л)</li> <li>Целевой остаточный уровень для такролимуса 5-10 нг/мл (6-12 нмоль/л)</li> </ul>
	<b>Длительность лечения для определения эффективности иКН:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Циклоспорин или тарколимус следует продолжать применять в, позволяющих поддерживать целевые остаточные концентрации по меньшей мере 4-6 месяцев, прежде чем сделать заключение, что пациент резистентен к иКН</li> </ul>
	<b>Общая длительность лечения иКН:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>У пациентов с частичной или полной ремиссией следует продолжать лечение циклоспорином или тарколимусом в дозах, позволяющих поддерживать целевые остаточные концентрации, не менее 12 месяцев чтобы минимизировать развитие обострений</li> <li>Доза циклоспорина или такролимуса может быть постепенно снижена до полной отмены в течение 6-12 месяцев при хорошей переносимости</li> </ul>

**Рисунок 54 | Инициальная терапия первичного ФСГС.** \* иКН чаще назначаются дважды в день, но возможен и однократный прием в зависимости от индивидуальных целей. Уровень иКН в крови не дает информации о внутриклеточном уровне. Целевые показатели уровня иКН основаны на данных литературы, касающихся трансплантации. Рабочая группа KDIGO признает, что целевые показатели для гломерулярных болезней неизвестны. Большинство клиницистов проверяют эти уровни, чтобы удостовериться в приверженности пациента лечению и избежать токсичности иКН. В настоящее время наиболее оправданным является титрование дозы иКН индивидуально до достижения желаемого воздействия на протеинурию, с повышением дозы под контролем уровня сывороточного креатинина и снижением дозы, если сывороточный креатинин повышается, но не становится стабильно высоким или не превышает исходный уровень более чем на 30%. Если сывороточный креатинин не снижается после снижения дозы иКН, препарат следует отменить. иКН, ингибиторы кальциневрина; ФСГС, фокальный сегментарный гломерулосклероз.

**Практический совет 6.2.2.2:** Следует продолжать терапию высокими дозами глюкокортикоидов максимально до 16 недель при хорошей переносимости пациентом или до достижения полной ремиссии, если она наступит ранее.

**Практический совет 6.2.2.3:** Взрослые с первичным ФСГС, отвечающие на терапию глюкокортикоидами, должны получать глюкокортикоиды в общей сложности  $\geq 6$  месяцев.

**Практический совет 6.2.2.4:** У взрослых пациентов, имеющих относительные противопоказания или непереносимость глюкокортикоидов, в качестве альтернативного варианта терапии первой линии при первичном ФСГС могут применяться иКН (Рисунок 54).

### 6.3 Особые ситуации

#### 6.3.1 Стероид-резистентный первичный ФСГС

**Рекомендация 6.3.1.1:** Взрослым с стероид-резистентным первичным ФСГС мы рекомендуем предпочтительное назначение циклоспорина или такролимуса на  $\geq 6$  мес, нежели продолжение монотерапии глюкокортикоидами или отсутствие лечения (1C).

#### 6.3.2 Режим дозирования циклоспорина и такролимуса

**Практический совет 6.3.2.1:** Лечение стероид-резистентного первичного ФСГС: предлагаемые протоколы лечения циклоспорином и такролимусом (Рисунок 55).

Лечение	Дозы и длительность
Ингибиторы кальциневрина*	<b>Начальная доза:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Циклоспорин 3-5 мг/кг/сутки в два приема ИЛИ такролимус 0,05-0,1 мг/кг/сутки в два приема</li> <li>Для минимизации нефротоксичности следует контролировать остаточный уровень препаратов в крови</li> <li>Целевой остаточный уровень для циклоспорина 100-175 нг/мл (83-146 нмоль/л)</li> <li>Целевой остаточный уровень для такролимуса 5-10 нг/мл (6-12 нмоль/л)</li> </ul>
	<b>Длительность лечения для определения эффективности иКН:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Циклоспорин или такролимус следует продолжать применять в дозах, позволяющих поддерживать целевые остаточные концентрации по меньшей мере 6 месяцев, прежде чем сделать заключение, что пациент резистентен к иКН</li> </ul>
	<b>Общая длительность лечения иКН:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>У пациентов с частичной или полной ремиссией следует продолжать лечение циклоспорином или такролимусом в дозах, позволяющих поддерживать целевые остаточные концентрации не менее 12 месяцев, чтобы минимизировать развитие обострений</li> <li>Доза циклоспорина или такролимуса может быть постепенно снижена до полной отмены в течение 6-12 месяцев при хорошей переносимости</li> <li>Рассмотреть отмену циклоспорина или такролимуса при снижении рСКФ &lt;30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup></li> </ul>
Непереносимость или противопоказания к приему ингибиторов кальциневрина	<b>Начальная доза:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Недостаточно надежных данных в отношении других препаратов</li> <li>Рассматриваются микофенолата мофетил в сочетании с высокими дозами дексаметазона, ритуксимаб и АКТГ</li> <li>Лечение персонализированное и зависит от доступности препаратов и ресурсов, а также преимуществ дальнейшей терапии и рисков побочных эффектов иммуносупрессии</li> <li>Пациента следует направить в специализированный центр с соответствующим опытом для оценки необходимости применения альтернативной иммуносупрессивной терапии или её отмены</li> </ul>

**Рисунок 55 | Лечение глюкокортикоид-резистентного первичного ФСГС.** \* иКН чаще назначаются дважды в день, но возможен и однократный прием в зависимости от индивидуальных целей. Уровень иКН в крови не дает информации о внутриклеточном уровне. Целевые показатели уровня иКН основаны на данных литературы, касающихся трансплантации. Рабочая группа KDIGO признает, что целевые показатели для гломерулярных болезней неизвестны. Большинство клиницистов проверяют эти уровни, чтобы удостовериться в приверженности пациента лечению и избежать токсичности иКН. В настоящее время наиболее оправданным является титрование дозы иКН индивидуально до достижения желаемого воздействия на протеинурию, с повышением дозы под контролем уровня сывороточного креатинина и снижением дозы, если сывороточный креатинин повышается, но не становится стабильно высоким или не превышает исходный уровень более чем на 30%. Если сывороточный креатинин не снижается после снижения дозы иКН, препарат следует отменить. АКТГ, адrenoкортикотропный гормон; иКН, ингибитор кальциневрина; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации.

### 6.3.3 Продолжительность лечения иКН

**Практический совет 6.3.3.1:** Пациентам со стероид-резистентным первичным ФСГС, отвечающим на терапию иКН, следует продолжать лечение не менее 12 месяцев, чтобы минимизировать риск рецидива (Рисунок 55).

### 6.3.4 Пациенты с резистентностью или непереносимостью иКН

**Практический совет 6.3.4.1:** Взрослых с стероид-резистентным ФСГС и резистентностью или непереносимостью иКН следует направлять в специализированные центры для решения вопроса о повторной биопсии, альтернативной терапии или включении в клинические исследования (Рисунок 55).

### 6.3.5 Лечение рецидивов

**Практический совет 6.3.5.1:** У взрослых с первичным ФСГС, ранее продемонстрировавшим стероид-чувствительность, при рецидиве заболевания возможно применение той же тактики, что и при лечении рецидивирующей БМИ (Рисунок 47).

## Глава 7: Гломерулонефрит, связанный с инфекциями

### 7.1 ГН, связанный с бактериальными инфекциями

#### 7.1.1 Диагностика

**Практический совет 7.1.1.1:** Биопсия почки может быть полезной для оценки прогноза и/или определения тактики лечения при подозрении на ГН, связанный с бактериальными инфекциями, особенно если культуральные исследования неинформативны или диагноз вызывает сомнения. В некоторых случаях выполнение биопсии почки может быть критически важным в постановке правильного диагноза, поскольку сопутствующие заболевания значительно затрудняют диагностику (Рисунок 56).

	Постинфекционный ГН	Шунт-нефрит	ГН, связанный с инфекционным эндокардитом	IgA-доминантный ГН, связанный с инфекциями
<b>Факторы риска и их стратификация</b>	Дети, старики, иммунокомпроментированные пациенты, условия жизни с низким санитарным состоянием	Самый высокий: вентрикуло-артериальные шунты Средний: вентрикуло-югулярные шунты Самый низкий: вентрикуло-перитонеальные шунты	Искусственные клапаны или структурные изменения клапанов; употребление наркотиков; старший возраст; сахарный диабет; ВИЧ, гепатит С; иммунокомпроментированные пациенты	Сахарный диабет, артериальная гипертензия, заболевания сердца, алкоголизм, наркомания или трансплантация почки
<b>Анамнез</b>	Выяснить наличие в прошлом фарингита (1-2 недели назад) или импетиго (3-4 недели назад)	Может развиваться в сроки от месяца до десятков лет после имплантации шунта, иногда – после ревизии шунта. Диагноз может быть затруднен у 40% больных со скрытой инфекцией	Эхокардиографическое подтверждение вегетаций на клапанах	Подтверждение активной инфекции тканей или кровотока у пациентов с острым ГН
<b>Физикальное обследование</b>	У некоторых пациентов можно обнаружить активный тонзиллит или кожную инфекцию	Неспецифические симптомы инфекции: сонливость, лихорадка, клинические признаки бактериемии	Лихорадка, впервые возникшие или изменившие свой характер сердечные шумы, спленомегалия, характерные кожные проявления	Часто – гипертензия. Обследование в основном отражает локализацию и тяжесть инфекции
<b>Почечные лабораторные показатели</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Анализ мочи (оценить гломерулярную гематурию и эритроцитарные цилиндры), ОАК, ОБК</li> <li>Измерение сывороточного креатинина/рСКФ</li> </ul>			
<b>Лабораторные показатели инфекции</b>	Посевы с кожи и миндалин при признаках инфекции Измерить уровень антител к стрептолизину О, ДНКзе В и гиалуронидазе	Посевы крови, спинномозговой жидкости и кончика катетера (после его удаления)	Посев крови положителен в 90-98%, отрицателен в 2-10%. Требующие специальных питательных сред возбудители, такие как <i>Candida</i> , <i>Coxiella brunetii</i> , <i>Borellia</i> , и <i>Bartonella</i> могут трудно поддаваться исследованию. В таких случаях могут потребоваться серологические методы диагностики	Посевы крови, тканей для идентификации возбудителя (в основном это стафилококк)
<b>Иммунологические лабораторные показатели</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Выявление гипокомплементемии (С3 и С4), определение ревматоидного фактора, криоглобулинов, уровня антител к фактору В</li> <li>Исключение других причин нефрита, если диагноз вызывает сомнения: АНА, АНЦА (иногда выявляются анти-ПРЗ-АНЦА при шунт-нефрите и эндокардите), антитела к ГБМ</li> </ul>			Сывороточный IgA может быть повышен

**Рисунок 56 | Оценка классических синдромов ГН, связанных с бактериальной инфекцией.** ОАК, соотношение альбумин-креатинин; АНА, антиядерные антитела; АНЦА, антитела к цитоплазме нейтрофилов; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; ГБМ, гломерулярная базальная мембрана; ГН, гломерулонефрит; ВИЧ, вирус иммунодефицита человека; ОБК, соотношение белок-креатинин; ПРЗ, протеиназа 3.

## 7.1.2 Прогноз и лечение

	Постинфекционный ГН	Шунт-нефрит	ГН, связанный с инфекционным эндокардитом	IgA-доминантный ГН, связанный с инфекциями
<b>Прогноз</b>	Краткосрочный прогноз у детей благоприятный. В эндемичных регионах может развиваться персистирующая альбуминурия, а у взрослых – снижение рСКФ. Среди лиц пожилого возраста прогноз хуже при персистирующей альбуминурии; смертность достигает 20%	Исход благоприятный при ранней диагностике и начале лечения инфекции. У большинства пациентов функция почек частично восстанавливается, однако развивается хроническая болезнь почек	Краткосрочный прогноз хороший при условии незамедлительной эрадикации инфекции. Некоторым пациентам может потребоваться замена клапана	Часто требуется экстренное начало диализа. Прогноз сомнительный, исходная функция почек восстанавливается менее чем у 20% пациентов
<b>Лечение</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>РКИ по ведению всех вышеперечисленных состояний отсутствуют</li> <li>Применение антибиотиков для лечения фоновой инфекции в соответствии с локальными рекомендациями (однако это не повлияет на течение ГН при постинфекционном ГН). Антибиотики следует назначать при постстрептококковом ГН, если при посеве выделены стрептококки любой локализации. Это делается в первую очередь для предотвращения распространения инфекции в общественных местах</li> <li>Терапия отечного синдрома, гипертензии и пр., а также персистирующей протеинурии и/или прогрессирующего снижения СКФ, изложена в Главе 1</li> </ul>			
	Обоснованность применения высоких доз глюкокортикоидов остается не доказанной <sup>(1)</sup>	В большинстве случаев шунт следует заменить на другой, имеющий меньшую вероятность инфицирования. В редких случаях после удаления шунта требуется вентрикулоцистерностомия	Польза глюкокортикоидов и иммуносупрессоров не доказана и несет серьезные потенциальные риски, даже в случаях полулунного ГН <sup>(2)</sup>	В случае тяжелого нарушения функции почек следует взвесить риски и преимущества иммуносупрессии. Высокий риск инфекций и глюкокортикоид-индуцированных осложнений среди этих пациентов, зачастую имеющих пожилой возраст и сопутствующие заболевания. Роль иммуносупрессии остается не доказанной, и эти препараты не следует назначать рутинно
<b>Течение</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Следует с разумной периодичностью оценивать функцию почек, уровни С3 и С4 сыворотки, анализ мочи, ОАК и протеинурию до достижения полной ремиссии или исходного состояния функции почек</li> </ul>			
	Сохраняющееся более 12 недель снижение С3 может служить показанием к биопсии почки с целью исключения С3-ГН. <sup>(3)</sup> Профилактика эпидемического постстрептококкового ГН может включать социально-экономические меры, а также широкое применение антимикробных препаратов для улучшения условий проживания и ограничения распространения инфекции в популяциях с высокой частотой встречаемости инфекции, вызванной стрептококком серогруппы А, и чесотки	Роль ПР3-АНЦА, выявляемых у некоторых пациентов, неясна, требуется наблюдение	Прогноз благоприятный, если возбудитель установлен, и проведена незамедлительная эрадикация	Прогноз для восстановления функции почек плохой, особенно у пациентов с диабетом

**Рисунок 57 | Прогноз и лечение классических синдромов ГН, связанных с бактериальной инфекцией.** <sup>1</sup> Kapadia *и соавт.* [401], <sup>2</sup> Окуяма *и соавт.* [402], <sup>3</sup> Khalighi *и соавт.* [403]. ОАК, соотношение альбумин-креатинин; АНА, антинуклеарные антитела; АНЦА, антитела к цитоплазме нейтрофилов; С3-ГН, С3-гломерулонефрит; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; ГН, гломерулонефрит.

**Практический совет 7.1.2.1:** Прогноз и предлагаемые подходы к лечению ГН, связанного с бактериальными инфекциями, обобщены на Рисунке 57 [401-403].

## 7.2 ГН, связанные с вирусными инфекциями

### 7.2.1 ГН, связанный с инфицированием вирусом гепатита С (ВГС)

Рабочая группа полностью согласна с рекомендациями 5.1–5.2.3 *Клинических практических рекомендаций KDIGO 2018 по предупреждению, диагностике, оценке и лечению гепатита С при хронической болезни почек* [405]. С конкретными рекомендациями, выбором и дозированием отдельных препаратов и рекомендациями по проведению исследований можно ознакомиться в данной публикации.

### 7.2.2. ГН, связанный с инфицированием вирусом гепатита В (ВГВ)

#### 7.2.2.1 Диагностика

**Практический совет 7.2.2.1.1:** Пациенты с протеинурическими гломерулярными заболеваниями подлежат обследованию на ВГВ-инфекцию.

#### 7.2.2.2 Прогноз

**Практический совет 7.2.2.2.1:** Взрослые пациенты с хронической ВГВ-инфекцией должны рассматриваться как находящиеся в группе риска развития почечной недостаточности.

#### 7.2.2.3 Лечение

**Рекомендация 7.2.2.3.1:** Мы рекомендуем для пациентов с репликативной фазой ВГВ-инфекции (что определяется как уровень ДНК ВГВ >2000 МЕ/мл) и ГН лечение аналогами нуклеоз(т)идов в соответствии со стандартными клиническими практическими рекомендациями для ВГВ-инфекции в общей популяции (1С).

**Практический совет 7.2.2.3.1:** Не следует применять для лечения пациентов с репликативной фазой ВГВ-инфекции и ГН схемы с пегилированным интерфероном.

**Практический совет 7.2.2.3.2:** Иммуносупрессивные препараты, такие как циклофосфамид или ритуксимаб, могут усилить репликацию ВГВ, у пациентов с ГН и репликативной ВГВ-инфекцией, не получающих противовирусного лечения, их применения следует избегать.

#### 7.2.2.4 Особые ситуации

**Практический совет 7.2.2.4.1:** Следует избегать применения ритуксимаба и циклофосфамида у пациентов с наличием ВГВ-инфекции и анти-PLA2R-медирированной МН до тех пор, пока на фоне терапии аналогами нуклеоз(т)идов не будет достигнута устойчивая вирусологическая ремиссия.

**Практический совет 7.2.2.4.2:** Попытки применения плазмообмена оправданы при наличии криоглобулинемического васкулита.

**Практический совет 7.2.2.4.3:** Дети с ВГВ-инфекцией и МН подлежат консервативному лечению без применения иммуносупрессии, поскольку у них высока вероятность спонтанной ремиссии заболевания почек.

### 7.2.3 ГН, связанный с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)

#### 7.2.3.1 Диагностика

**Практический совет 7.2.3.1.1:** При возможности, для оценки морфологии связанных с ВИЧ заболеваний почек должна быть выполнена биопсия почки. Морфологическая характеристика ВИЧ-ассциированных заболеваний почек должна служить основанием для выбора метода лечения.

### 7.2.3.2 Прогноз

**Практический совет 7.2.3.2.1:** Факторы влияющие на отдаленные исходы ВИЧ-инфекции, ассоциированной с ГН, многочисленны, и включают: персистенцию репликации вируса, ответ на противовирусную терапию, генетическую предрасположенность к гломерулярному повреждению (например, ассоциированные с высоким риском аллели *APOL1*), ко-инфекцию другими вирусами, и развитие иммунокомплексных заболеваний или тромботической микроангиопатии. Таким образом, оценка прогноза может быть очень затруднена.

### 7.2.3.3 Лечение

**Рекомендация 7.2.3.3.1:** Мы рекомендуем проводить антиретровирусную терапию (АРВТ) всем пациентам с ВИЧ и ХБП, особенно при подтвержденной биопсией ВИЧ-ассоциированной нефропатии (ВИЧ-АН), независимо от числа CD4, но с коррекцией на состояние функции почек (1C).

**Практический совет 7.2.3.3.1:** Решение о необходимости применения глюкокортикоидов в качестве дополнительной терапии при ВИЧ-АН должно приниматься индивидуально, поскольку соотношение риска и пользы в отдалённом периоде остается неясным.

## 7.3 Нефропатии при шистосомозе, филяриозе и малярии

### 7.3.1 Шистосомная нефропатия

#### 7.3.1.1 Диагностика

**Практический совет 7.3.1.1.1:** Необходимо обследование на соответствующие эндемичные ко-инфекции (сальмонелла, ВГВ, ВГС, ВИЧ), поскольку специфическое лечение этих инфекций может повлиять на тяжесть течения ГН или осложнений шистосомоза.

**Практический совет 7.3.1.1.2:** При наличии вирусной ко-инфекции (ВГВ, ВГС, ВИЧ) пациентам с подозрением шистосомный ГН показано выполнение биопсии почки.

#### 7.3.1.2 Лечение

**Практический совет 7.3.1.2.1:** Пациенты с шистосомозом и ГН должны получать соответствующие антипаразитарные препараты в достаточных дозах и с достаточной длительностью, чтобы достичь эрадикации шистосом. Показаний к применению иммуносупрессивных препаратов при шистосомной нефропатии нет.

#### 7.3.1.3 Особые ситуации

**Практический совет 7.3.1.3.1:** Пациенты с фиброзом печени вследствие шистосомоза требуют мониторинга для выявления развития заболевания почек.

**Практический совет 7.3.1.3.2:** Пациенты с шистосомозом в анамнезе и повышением сывороточного креатинина и/или гематурией нуждаются в обследовании для исключения рака мочевого пузыря и/или обструкции мочевых путей.

### 7.3.2 Филяриоз и гломерулярные заболевания

#### 7.3.2.1 Лечение

**Практический совет 7.3.2.1.1:** Пациенты с филяриозом и ГН должны получать соответствующие антипаразитарные препараты в достаточных дозах и с достаточной длительностью, чтобы достичь эрадикации филярий.

### 7.3.3 Малярийная нефропатия

#### 7.3.3.1 Лечение

**Практический совет 7.3.3.1.1:** Пациенты с малярией и ГН должны получать соответствующие антипаразитарные препараты в достаточных дозах и с достаточной длительностью, чтобы достичь эрадикации малярийного плазмодия из крови и гепатолиенальной системы. Показаний к применению иммуносупрессивных препаратов при малярийной нефропатии нет.

## Глава 8: Иммуноглобулин- и комплемент-медиированные гломерулярные заболевания с мембранопротролиферативным профилем повреждения

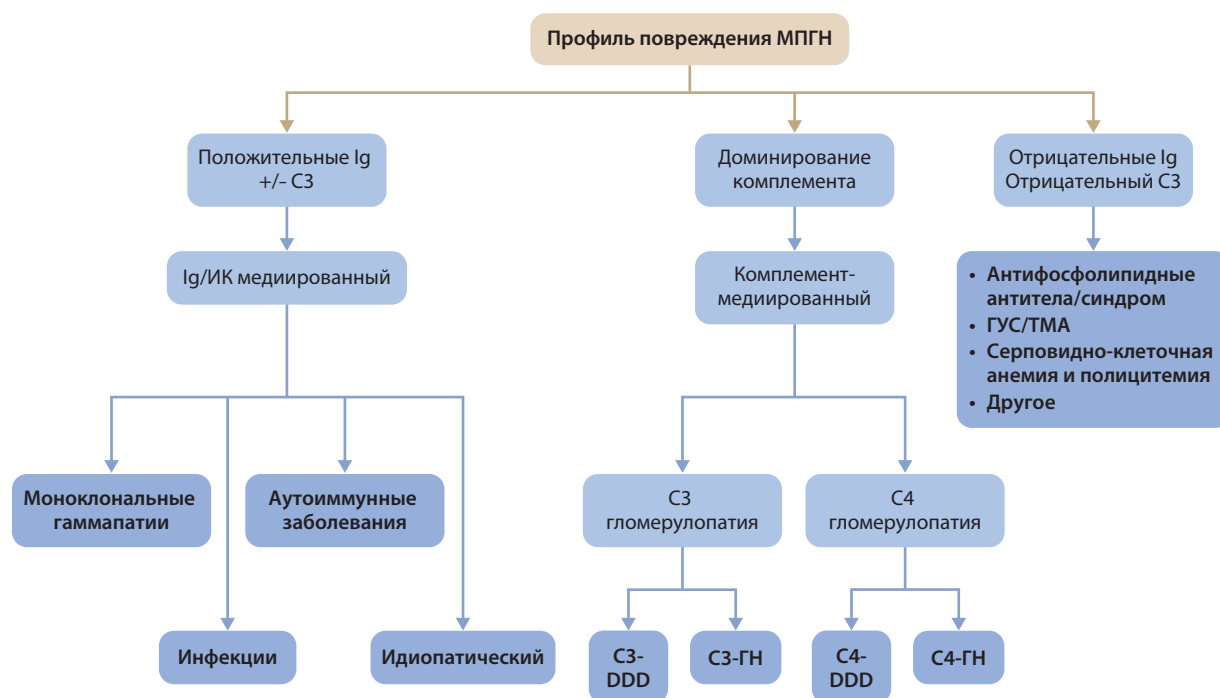
### 8.1 Диагностика

**Практический совет 8.1.1:** Обследуйте пациентов с иммунокомплексным ГН (ИКГН) для выявления основного заболевания (Рисунок 68).

<p><b>Медиированные иммуноглобулинами и иммунными комплексами</b></p>	<p><b>Отложение иммунных комплексов антиген-антитело в результате инфекций</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Вирусные: гепатит С (включая ВГС-ассоциированную смешанную криоглобулинемию), гепатит В</li> <li>Бактериальные: эндокардит, инфицированные вентрикуло-атриальные шунты, висцеральные абсцессы, проказа, менингококковый менингит</li> <li>Протозойные и другие: малярия, микоплазма, шистосомоз, лейшманиоз, филяриоз, гистоплазмоз</li> </ul> <p><b>Отложение иммунных комплексов при аутоиммунных заболеваниях</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>СКВ</li> <li>Синдром Шегрена</li> <li>Ревматоидный артрит</li> <li>Смешанное заболевание соединительной ткани</li> </ul> <p><b>Отложение моноклональных Ig в результате моноклональных гаммапатий при плазмоклеточных и В-клеточных заболеваниях</b></p> <p><b>Фибриллярный гломерулонефрит</b></p> <p><b>Идиопатический</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Исключены все вышеуказанные причины</li> </ul>
<p><b>Комплемент-медиированные</b></p>	<p><b>С3 гломерулонефрит и С3 DDD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Мутации регуляторных белков: CFH, CFI, CFHR5</li> <li>Мутации факторов комплемента: С3</li> <li>Антитела к факторам комплемента: С3, С4 и С5 нефритические факторы</li> <li>Антитела к регуляторным белкам: CFH, CFI, CHB</li> </ul> <p><b>С4 гломерулонефриты и С4 DDD</b></p>
<p><b>МПГН без иммунных комплексов и без депозитов комплемента</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Фаза репарации после ГУС/ТТП</li> <li>Антифосфолипидный (антикардиолипидный) синдром</li> <li>РОEMS синдром</li> <li>Лучевой нефрит</li> <li>Нефропатия, ассоциированная с трансплантацией костного мозга</li> <li>Лекарственные тромботические микроангиопатии</li> <li>Ассоциированный с серповидно клеточной анемией и полицитемией</li> <li>Дисфибриногенемия и другие про-тромботические состояния</li> <li>Дефицит антитрипсина</li> </ul>

**Рисунок 68 | Причины мембранопротролиферативного профиля повреждения.** CFB, фактор комплемента В; CFH, фактор комплемента Н; CFHR5, протеин 5, связанный с фактором комплемента Н; CFI, фактор комплемента I; DDD, болезнь плотных депозитов; ВГС, вирус гепатита С; ВИЧ, вирус иммунодефицита человека; ГУС, гемолитико-уремический синдром; Ig, иммуноглобулин; МПГН, мембранопротролиферативный гломерулонефрит; РОEMS, полинейропатия, органомегалия, эндокринопатия, моноклональный белок, поражения кожи; СКВ, системная красная волчанка; ТТП, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура.





**Рисунок 69 | Патопфизиология мембранопролиферативных повреждений.** DDD, болезнь плотных депозитов; ГУС, гемолитико-уремический синдром; ИК, иммунные комплексы; Ig, иммуноглобулины; МПГН, мембранопролиферативный гломерулонефрит; ТМА, тромботическая микроангиопатия.

**Практический совет 8.1.2:** Обследуйте пациентов с ГН и депозитами моноклональных иммуноглобулинов на гемобластозы.

**Практический совет 8.1.3:** Если при интенсивном обследовании не выявлена этиология заболевания, лежащего в основе развития ИКГН, проведите исследования для выявления дисрегуляции комплемента и возможных факторов, вызывающих эту дисрегуляцию (Рисунок 70).

Функциональная оценка	ГAK50, ААП50, функция фактора Н
Количественная оценка компонентов комплемента и регуляторных факторов	С3, С4, факторы I, Н, В, пропердин
Измерение активации комплемента	С3d, Вb, рМАК
Аутоантитела	Антитела к факторам Н и В, нефритические факторы (С3, С4, С5)
Генетические исследования	С3, факторы Н, I, В и CFHR1-5 MLPA
Плазмоклеточные заболевания*	Свободные легкие цепи в сыворотке, электрофорез сыворотки крови и мочи, и иммунофиксация**
Имунофлюоресцентные исследования биопсийного материала почки	IgA, IgG, IgM, C1q, C3, фибриноген, каппа, лямбда, С4d (обычно яркое свечение С3, негативное или слабое свечение иммуноглобулинов, и негативный С4d)

**Рисунок 70 | Оценка нарушений альтернативного пути активации комплемента.** Адаптировано из *Kidney International*, volume 89, issue 2, Angioi A, Fervenza FC, Sethi S, et al. Diagnosis of complement alternative pathway disorders, pages 278–288, © 2016, с разрешения Международного общества нефрологов [539]. \* Присутствие циркулирующего моноклонального белка редко наблюдается у лиц моложе 50 лет. Возможность выявить моноклональную гаммапатию зависит от чувствительности метода. \*\* Некоторые методы исследования комплемента могут выполняться только специалистами/в исследовательских лабораториях, и интерпретация может потребовать консультации эксперта. ААП0, активация альтернативного пути комплемента 50%; Вb, активированный фактор В; С3d, компонент комплемента 3d; С4d, компонент комплемента 4d; CFHR1-5, белки, связанные с фактором комплемента Н 1-5; ГAK50, гемолитическая активность комплемента 50%; IgA, иммуноглобулин А; IgG, иммуноглобулин; иммуноглобулин G; IgM, иммуноглобулин М; MLPA, Мультиплексная лигат-зависимая амплификация зонда; рМАК, растворимы мембран-атакующий комплекс.

**Практический совет 8.1.4:** Исключите ГН, связанный с инфекциями или постинфекционный ГН, прежде чем устанавливать диагноз С3 гломерулопатии (С3-Г).

**Практический совет 8.1.5:** Обследуйте на наличие моноклональных белков пациентов с С3-Г, впервые диагностированной в возрасте  $\geq 50$  (Рисунок 69).

## 8.2 Лечение

### 8.2.1 ИКГН

**Практический совет 8.2.1.1:** Если причина ИКГН установлена, первоначальные подходы к лечению должны быть направлены на основной патологический процесс.

**Практический совет 8.2.1.2:** Вялотекущий ИКГН, будь то идиопатический или обусловленный первичным заболеванием, лучше всего вести на поддерживающей терапии, применение иммуносупрессии следует рассматривать с осторожностью.

**Практический совет 8.2.1.3:** Для пациентов с идиопатическим ИКГН, протеинурией  $< 3,5$  г/сутки, отсутствием нефротического синдрома и нормальной рСКФ мы предлагаем поддерживающую терапию только ингибиторами РАС.

**Практический совет 8.2.1.4:** Для пациентов с идиопатическим ИКГН, нефротическим синдромом и нормальной или близкой к нормальной рСКФ, испробуйте ограниченный курс глюкокортикоидов.

**Практический совет 8.2.1.5:** Для пациентов с идиопатическим ИКГН, нарушением функции почек (но без полулуний), активным мочевым осадком, с протеинурией нефротического уровня или без нее, дополните поддерживающую терапию глюкокортикоидами и иммуносупрессантами.

**Практический совет 8.2.1.6:** Лечите пациентов с быстро прогрессирующим полулунием идиопатическим ИКГН высокими дозами глюкокортикоидов и циклофосфамидом.

**Практический совет 8.2.1.7:** Для большинства пациентов с идиопатическим ИКГН и рСКФ  $< 30$  мл/мин на  $1,73$  м<sup>2</sup>, используйте только поддерживающую терапию.

**Практический совет 8.2.1.8:** Пациентов, не ответивших на лечение, указанное в 8.2.1.4 and 8.2.1.5 при возможности следует рассматривать как потенциальных участников клинических исследований.

### 8.2.2 С3 гломерулопатия

**Практический совет 8.2.2.1:** В отсутствие моноклональной гаммапатии пациентам с С3-Г средне-тяжелого и тяжелого течения следует проводить инициальную терапию ММФ в сочетании с глюкокортикоидами, а если эта терапия не эффективна, следует рассмотреть применение экулизумаба.

**Практический совет 8.2.2.2:** Пациентов, не ответивших на лечение, описанное в 8.2.2.1 следует при возможности включать в клинические исследования.

## Глава 9: Васкулит, ассоциированный с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА)

### 9.1 Диагностика

**Практический совет 9.1.1:** У пациентов с клинической картиной, характерной для васкулита мелких сосудов, в сочетании с положительными серологическими тестами на антитела к миелопероксидазе (МПО) и протеиназе-3 (ПРЗ), ожидание проведения биопсии или ее результатов не должно быть причиной к отсроченному началу лечения, особенно при быстром ухудшении состояния пациента (Рисунок 71).

9.1.2 Лечение пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом (ААВ) следует осуществлять в центрах, специализирующихся на ведении ААВ.



**Рисунок 71 | Стратегия проведения биопсии при подозрении на почечный васкулит.** АНЦА, антитела к цитоплазме нейтрофилов; МПО, миелопероксидаза; ПРЗ, протеиназа 3.

### 9.2 Прогноз

#### 9.2.1 Выживаемость

*[Нет рекомендаций или практических советов]*

#### 9.2.2 Прогноз почечной выживаемости и ответ на терапию

*[Нет рекомендаций или практических советов]*

#### 9.2.3 Обострения

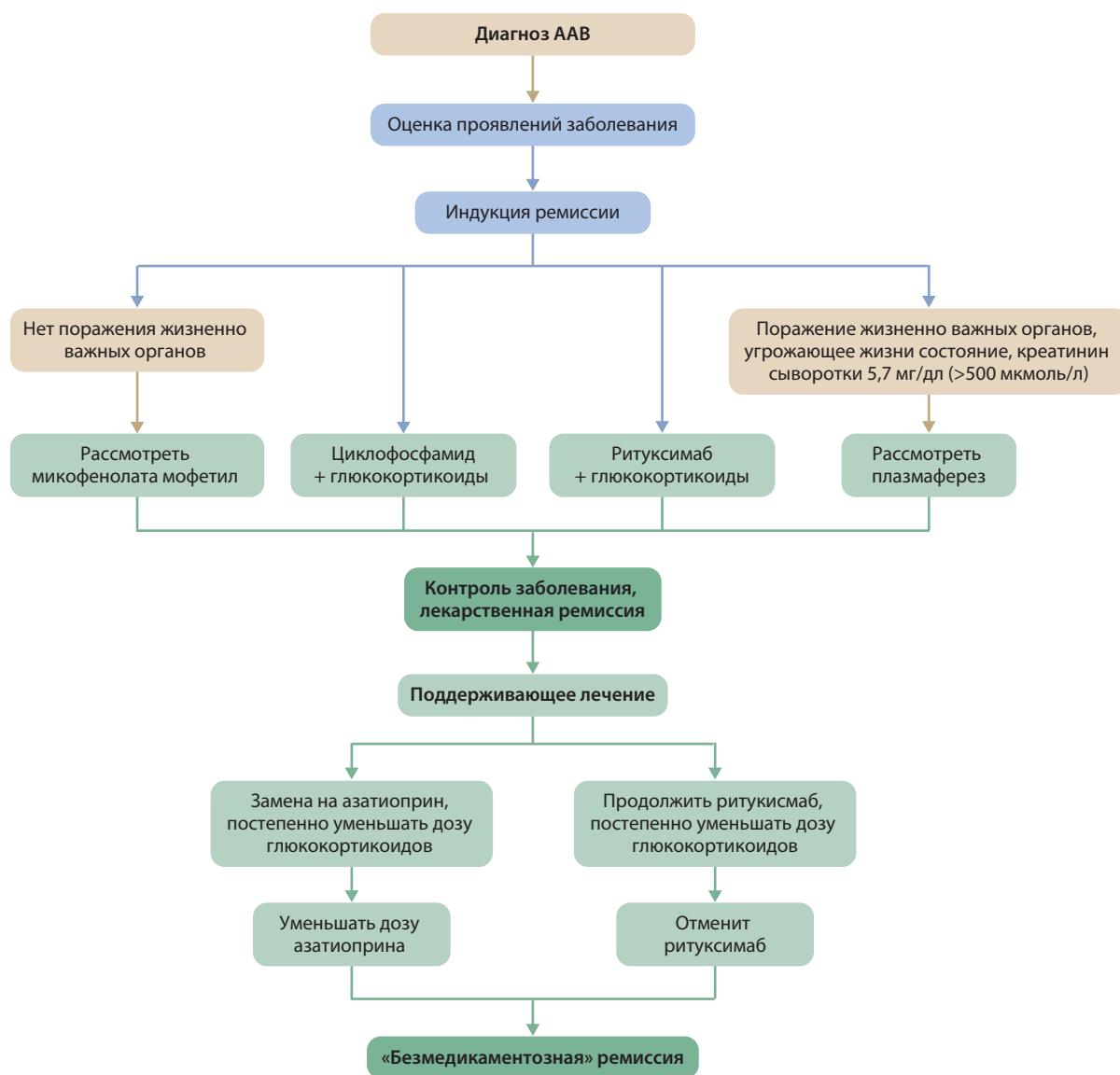
**Практический совет 9.2.3.1:** Сохранение повышенного уровня АНЦА или его нарастание в динамике, а также обнаружение антител у пациентов, которые ранее были АНЦА-негативными, являются слабыми предикторами развития обострения в будущем, и при выборе схемы терапии не следует ориентироваться на данные показатели.

### 9.3 Лечение

#### 9.3.1 Индукционная терапия

**Рекомендация 9.3.1.1:** Мы рекомендуем проводить индукционную терапию впервые выявленного ААВ глюкокортикоидами в сочетании с циклофосфамидом или ритуксимабом (1B).

**Практический совет 9.3.1.1:** Рекомендуемый алгоритм лечения ААВ с поражением почек представлен на Рисунке 76.



**Рисунок 76 | Рекомендуемый режим лечения ААВ.** ААВ, АНЦА-ассоциированный васкулит.

**Практический совет 9.3.1.2:** Данных, поддерживающих назначение ритуксимаба в сочетании с глюкокортикоидами пациентам с существенно сниженным или быстро снижающимся уровнем СКФ (СКр >4 мг/дл [ $>354$  мкмоль/л]), накоплено недостаточно. В качестве индукционной терапии предпочтительно назначение циклофосфида и глюкокортикоидов. Также может быть рассмотрено совместное назначение ритуксимаба и циклофосфида.

**Практический совет 9.3.1.3:** Факторы, влияющие на выбор ритуксимаба или циклофосфида в качестве индукционной терапии, представлены на Рисунке 77.

Ритуксимаб предпочтительнее	Циклофосфамид предпочтительнее
<ul style="list-style-type: none"> <li>• У детей и подростков</li> <li>• У женщин в предменопаузе и мужчин, желающих сохранить фертильность</li> <li>• У ослабленных пожилых людей</li> <li>• При необходимости реализации стероидсберегающего эффекта</li> <li>• При рецидивах</li> <li>• При наличии АНЦА к ПРЗ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Если ритуксимаб труднодоступен</li> <li>• При тяжелом течении ГН (сывороточный креатинин &gt;4 мг/дл или &gt;354 мкмоль/л), можно рассмотреть сочетание двух сеансов пульс-терапии циклофосфамидом внутривенно и ритуксимаба</li> </ul>

**Рисунок 77 | Факторы, которые следует учитывать при выборе между ритуксимабом и циклофосфамидом для индукционной терапии ААВ.** ААВ, АНЦА-ассоциированный васкулит; АНЦА, антитела к цитоплазме нейтрофилов; ГН, гломерулонефрит; ПРЗ, протеиназа 3; СКр, сывороточный креатинин.

**Практический совет 9.3.1.4:** Факторы, влияющие на выбор пути введения циклофосфида, представлены на Рисунке 78.

Внутривенное введение	Пероральный прием
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пациенты с умеренной кумулятивной дозой</li> <li>• Пациенты с лейкопенией</li> <li>• Созданы условия для проведения инфузий</li> <li>• Возможные проблемы с приверженностью к лечению</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Стоимость лечения является значимым фактором</li> <li>• Затруднительно обеспечить проведение инфузий</li> <li>• Пациент привержен к лечению</li> </ul>

**Рисунок 78 | Соображения относительно способа введения циклофосфида при ААВ.** ААВ, АНЦА-ассоциированный васкулит.

**Практический совет 9.3.1.5:** У диализ-зависимых пациентов без внепочечных проявлений заболевания следует прекратить иммуносупрессивную терапию через 3 месяца

**Практический совет 9.3.1.6: Рекомендации по снижению дозы глюкокортикоидов для приема внутрь представлены на Рисунке 79.**

Неделя лечения	Уменьшенная доза глюкокортикоидов в исследовании PEXIVAS		
	<50 кг	50–75 кг	>75 кг
1	50	60	75
2	25	30	40
3–4	20	25	30
5–6	15	20	25
7–8	12,5	15	20
9–10	10	12,5	15
11–12	7,5	10	12,5
13–14	6	7,5	10
15–16	5	5	7,5
17–18	5	5	7,5
19–20	5	5	5
21–22	5	5	5
23–52	5	5	5
>52	В соответствии со сложившейся локальной практикой		

**Рисунок 79 | Режим снижения дозы преднизолона при ААВ.** ААВ, АНЦА-ассоциированный васкулит.

**Практический совет 9.3.1.7: Рекомендации по дозированию иммуносупрессивных препаратов представлены на Рисунке 80.**

Пероральный прием циклофосфамида	Внутривенное введение циклофосфамида	Ритуксимаб	Ритуксимаб и циклофосфамид в/в	ММФ
2 мг/кг/сут 3 месяца, максимально 6 месяцев при сохраняющейся активности	15 мг/кг на 0, 2, 4, 7, 10 и 13 неделях (при необходимости – на 16, 19, 21, 24 неделях)	375 мг/м <sup>2</sup> /нед × 4 недели ИЛИ 1 г на неделях 0 и 2	Ритуксимаб 375 мг/м <sup>2</sup> /нед × 4 недели в сочетании с циклофосфамидом 15 мг/кг в/в на 0 и 2 неделях ИЛИ Ритуксимаб 1 г на 0 и 2 неделях в сочетании с циклофосфамидом 500 мг каждые две недели × 6	2000 мг/сут в несколько приемов, с возможностью увеличения до 3000 мг/сут при недостаточном ответе на лечение
Коррекция дозы по возрасту • 60 лет – 1,5 мг/кг/сут • 70 лет – 1 мг/кг/сут Снизить на 0,5 мг/кг/сут при СКФ <30 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	Коррекция дозы по возрасту • 60 лет – 12,5 мг/кг • 70 лет – 10 мг/кг Снизить на 2,5 мг/кг при СКФ <30 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>			

**Рисунок 80 | Дозирование иммуносупрессивных препаратов при ААВ.** ААВ, АНЦА-ассоциированный васкулит; СКФ, скорость клубочковой фильтрации; в/в, внутривенно; ММФ, микофенолата мофетил.

**Практический совет 9.3.1.8:** Пациентам с уровнем СКр  $>5,7$  мг/дл (500 мкмоль/л), нуждающимся в проведении гемодиализа, или с быстро нарастающим уровнем СКр, а также пациентам с диффузным альвеолярным кровотечением и гипоксемией следует рассмотреть проведение плазмообмена.

**Практический совет 9.3.1.9:** Следует дополнительно проводить плазмообмен пациентам с перекрестным синдромом (сочетание АНЦА-ассоциированного васкулита и анти-ГБМ болезни).

### 9.3.2 Поддерживающая терапия

**Рекомендация 9.3.2.1:** Мы рекомендуем после индукции ремиссии проводить поддерживающую терапию ритуксимабом или азатиоприном и глюкокортикоидами в низкой дозе (1С).

**Практический совет 9.3.2.1:** После индукционной терапии циклофосфамидом для поддержания ремиссии следует назначать либо азатиоприн с глюкокортикоидами в низкой дозе, либо ритуксимаб в режиме монотерапии.

**Практический совет 9.3.2.2:** После индукции ремиссии ритуксимабом большинству пациентов следует проводить поддерживающую иммуносупрессивную терапию.

**Практический совет 9.3.2.3:** Оптимальная длительность терапии азатиоприном в сочетании с глюкокортикоидами в низкой дозе не известна, но должна составлять от 18 месяцев до 4 лет после индукции ремиссии.

**Практический совет 9.3.2.4:** Оптимальная длительность поддерживающей терапии ритуксимабом не известна, но в опубликованных к настоящему времени исследованиях лечение продолжали в течение 18 месяцев после наступления ремиссии. Дополнительного положительного эффекта от добавления к поддерживающей терапии ритуксимабом пероральных глюкокортикоидов или иммуносупрессантов выявлено не было.

**Практический совет 9.3.2.5:** При отмене поддерживающей терапии следует учитывать риск обострений и пациентов следует информировать о необходимости немедленного обращения к врачу при повторном появлении симптомов (Рисунок 82).

Исходные факторы	Факторы, возникающие после установления диагноза	Факторы, связанные с лечением
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Диагноз гранулематоза с полиангиитом</li> <li>• АНЦА к ПРЗ</li> <li>• Невысокий уровень сывороточного креатинина</li> <li>• Распространенный патологический процесс</li> <li>• Поражение ЛОР-органов</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Рецидивы в анамнезе</li> <li>• Серопозитивность по АНЦА в конце индукции ремиссии</li> <li>• Повышение уровня АНЦА</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Сниженная дозировка циклофосфамида</li> <li>• Отмена иммуносупрессивной терапии</li> <li>• Отмена глюкокортикоидов</li> </ul>

**Рисунок 82 | Факторы, повышающие риск рецидива при ААВ.** ААВ, АНЦА-ассоциированный васкулит; АНЦА, антитела к цитоплазме нейтрофилов; ПРЗ, протеиназа-3.

**Практический совет 9.3.2.6:** После индукционной терапии метотрексатом следует рассмотреть продолжение его применения и для поддерживающей терапии; можно применять метотрексат у пациентов с непереносимостью азатиоприна и ММФ, но только если СКФ  $>60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

**Практический совет 9.3.2.7: Факторы, влияющие на выбор ритуксимаба или азатиоприна для поддержания ремиссии, представлены на Рисунке 83.**

Ритуксимаб предпочтительнее	Азатиоприн предпочтительнее
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Обострение заболевания</li> <li>• АНЦА к ПРЗ</li> <li>• Ослабленные пациенты старшего возраста</li> <li>• Необходимость достижения стероидсберегающего эффекта</li> <li>• Аллергия на азатиоприн</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Исходный уровень IgG &lt;300 мг/дл</li> <li>• Положительный HBsAg</li> <li>• Ограниченная доступность ритуксимаба</li> </ul>

**Рисунок 83 | Соображения относительно применения ритуксимаба или азатиоприна для поддерживающей терапии ААВ.** ААВ, АНЦА-ассоциированный васкулит; АНЦА, антитела к цитоплазме нейтрофилов; HBsAg, поверхностный антиген вируса гепатита В; IgG, иммуноглобулин G; ПРЗ, протеиназа-3.

**Практический совет 9.3.2.8: Рекомендации по дозированию препаратов и длительности поддерживающей терапии представлены на Рисунке 84.**

Ритуксимаб	Азатиоприн	ММФ
Протокол с регулярным введением <b>1.</b> 500 мг x 2 при достижении полной ремиссии, затем по 500 мг на 6, 12 и 18 месяцах (протокол MAINRITSAN) ИЛИ <b>2.</b> Инфузия 1000 мг после индукции ремиссии и на 4, 8, 12 и 16 месяцах после первой инфузии (протокол RITAZAREM*)	1,5-2 мг/кг/сут после достижения полной ремиссии в течение года после установления диагноза, с последующим снижением дозы на 25 мг каждые три месяца	2000 мг/сут в несколько приемов с момента достижения полной ремиссии в течение двух лет
	Продлить прием азатиоприна до четырех лет после установления диагноза; начать с дозы 1,5-2 мг/кг/сут в течение 18-24 мес., затем снизить до 1 мг/кг/сут до 4 лет после установления диагноза, в дальнейшем постепенно снижать дозу на 25 мг каждые три месяца. Следует продолжать прием глюкокортикоидов в дозе 5-7,5 мг/сут в течение двух лет и затем постепенно снижать дозу на 1 мг каждые два месяца	

**Рисунок 84 | Дозирование иммуносупрессантов и продолжительность поддерживающей терапии ААВ.** MAINRITSAN, Поддержание Ремиссии с Использованием Ритуксимаба при Системном АНЦА-ассоциированном Васкулите; ММФ, микофенолата мофетил; RITAZAREM, сравнение эффективности поддерживающей терапии ритуксимабом и азатиоприном при АНЦА-ассоциированном васкулите (ААВ). \* Протокол RITAZAREM использовался при обострении ААВ.

**9.3.3 Обострения заболевания**

**Практический совет 9.3.3.1:** Пациентам с обострением заболевания (с угрозой для жизни или функции органа) следует возобновить индукционную терапию (Рекомендация 9.3.1.1.), предпочтительно ритуксимабом.

**9.4 Особые ситуации**

**9.4.1 Рефрактерная форма заболевания**

**Практический совет 9.4.1.1:** При рефрактерной форме заболевания мы рекомендуем повысить дозу глюкокортикоидов (в/в или для приема внутрь) и добавить к терапии ритуксимаб, если ранее для индукции ремиссии применяли циклофосфамид, и наоборот. Также можно рассмотреть назначение плазмообмена.

**Практический совет 9.4.1.2:** В случае развития диффузного альвеолярного кровотечения и гипоксемии к терапии глюкокортикоидами в сочетании с циклофосфамидом или ритуксимабом следует рассмотреть применение плазмообменов.



## 9.4.2 Трансплантация почки

**Практический совет 9.4.2.1:** Трансплантация почки может быть проведена в том случае, если у пациента наблюдается полная клиническая ремиссия продолжительностью  $\geq 6$  месяцев. Сохранение повышенного уровня АНЦА не должно быть причиной для переноса трансплантации на более поздний срок.

## Глава 10: Волчаночный нефрит

### 10.1 Диагностика

**Практический совет 10.1.1:** Подходы к диагностике поражения почек при системной красной волчанке (СКВ) (Рисунок 85)

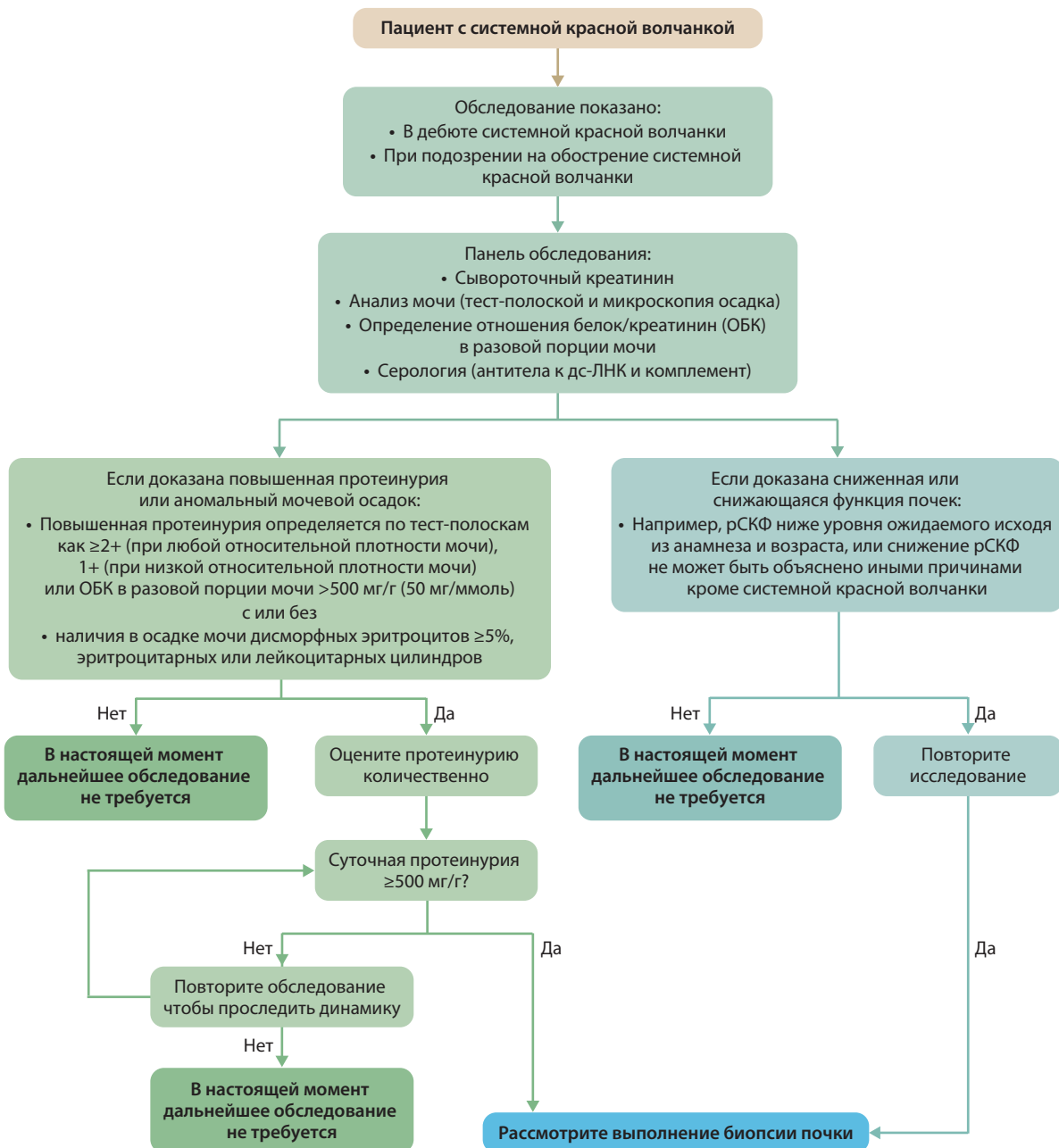


Рисунок 85 | Диагностика поражения почек при СКВ. рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации.

## 10.2 Лечение

### 10.2.1 Общие принципы ведения пациентов с волчаночным нефритом

**Рекомендация 10.2.1.1:** Мы рекомендуем проводить лечение гидроксихлорохином или эквивалентными антималярийными препаратами всем пациентам с СКВ, включая и больных с волчаночным нефритом (ВН) при отсутствии противопоказаний, (1С).

**Практический совет 10.2.1.1:** Для всех пациентов следует рассматривать дополнительную терапию, направленную на лечение ВН и уменьшение осложнений как самого заболевания, так и его лечения (Рисунок 87).

Риск	Уменьшение риска
Сердечно-сосудистый риск	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Модификация образа жизни – отказ от курения, оптимизация веса тела, физические упражнения</li> <li>• Коррекция дислипидемии</li> <li>• Низкие дозы аспирина в период беременности</li> </ul>
Протеинурия (Глава 1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Исключить высокое потребление натрия</li> <li>• Контроль артериального давления</li> <li>• Блокада РАС</li> </ul>
Риск инфекций	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Изучения анамнеза – herpes zoster, туберкулез</li> <li>• Скрининг на ВГВ, ВГС, ВИЧ, вакцинация против ВГВ</li> <li>• Профилактика <i>Pneumocystis jirovecii</i> (проблемы побочных эффектов лекарственных препаратов освещены ниже)</li> <li>• Вакцинация против гриппа и пневмококка</li> <li>• Решение по поводу применения рекомбинантной вакцины против zoster принимается индивидуально</li> <li>• Решения по поводу вакцинации против других инфекций принимаются индивидуально, если в период лечения это диктуется требованиями общественного здравоохранения</li> </ul>
Повреждения костей	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Исследование минеральной плотности костей и оценка риска переломов</li> <li>• Добавки кальция и витамина D</li> <li>• Бифосфонаты, если это необходимо</li> </ul>
Воздействие ультрафиолетового излучения	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Солнцезащитные кремы с широким спектром</li> <li>• Ограничение воздействия ультрафиолетового излучения</li> </ul>
Преждевременное угасание функции яичников	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Агонисты гонадотропного гормона (например леупролид)</li> <li>• Консервация спермы/яйцеклеток</li> </ul>
Незапланированная беременность	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Индивидуальная оценка и консультирование по вопросам выбора метода контрацепции (предпочтения, риск тромбозов, возраст)</li> </ul>
Рак	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Оценка индивидуальных факторов риска злокачественных новообразований</li> <li>• Онко-скрининг в соответствии с возрастом</li> <li>• Ограничить использование циклофосфида 36 граммами за весь период жизни</li> </ul>

**Рисунок 87 | Меры по минимизации риска осложнений, связанных с ВН или его лечением.** ВГВ, вирус гепатита В; ВГС, вирус гепатита С; ВИЧ, вирус иммунодефицита человека; ВН, волчаночный нефрит; РАС, ренин-ангиотензиновая система.

## 10.2.2 Класс I или Класс II волчаночного нефрита

**Практический совет 10.2.2.1:** Подходы к иммуносупрессивной терапии у пациентов ВН Класса I или Класса II (Рисунок 88).



**Рисунок 88 | Иммуносупрессивная терапия у пациентов с ВН I или II Класса.** ВН, волчаночный нефрит.

## 10.2.3 Класс III или Класс IV волчаночного нефрита

### 10.2.3.1 Инициальная терапия активного Класса III/IV волчаночного нефрита

**Рекомендация 10.2.3.1.1:** Мы рекомендуем проводить инициальную терапию глюкокортикоидами в сочетании с низкими дозами циклофосфамида внутривенно или в сочетании с АМФК пациентам с активным Классом III или IV ВН, как с мембранозным компонентом, так и без него (1B).

**Практический совет 10.2.3.1.1:** Для инициальной терапии активного ВН может рассматриваться режим с коротким курсом пульсов метилпреднизолона и сниженными дозами глюкокортикоидов, если и почечные и экстраренальные проявления демонстрируют положительную динамику (Рисунок 90).

	Схема со стандартной дозой	Схема со средней дозой	Схема с ограниченной дозой
<b>Пульсы метил-преднизолона внутривенно</b>	Нет или 0,25-0,5 г/сутки до 3 дней для инициальной терапии	0,25-0,5 г/сутки до 3 дней часто входит в схемы инициальной терапии	0,25-0,5 г/сутки до 3 дней обычно входит в схемы инициальной терапии
<b>Преднизон или эквивалент внутрь</b>			
Неделя 1-2	0,8-1,0 мг/кг (макс. 80 мг)	0,6-0,7 мг/кг	0,5-0,6 мг/кг (макс. 40 мг)
Неделя 3-4	0,6-0,7 мг/кг	0,5-0,6 мг/кг	0,3-0,4 мг/кг
Неделя 5-6	30 мг	20 мг	15 мг
Неделя 7-8	25 мг	15 мг	10 мг
Неделя 9-10	20 мг	12,5 мг	7,5 мг
Неделя 11-12	15 мг	10 мг	5 мг
Неделя 13-14	12,5 мг	7,5 мг	2,5 мг
Неделя 15-16	10 мг	7,5 мг	2,5 мг
Неделя 17-18	7,5 мг	5 мг	2,5 мг
Неделя 19-20	7,5 мг	5 мг	2,5 мг
Неделя 21-24	5 мг	<5 мг	2,5 мг
Неделя >25	<5 мг	<5 мг	<2,5 мг

**Рисунок 90 | Примеры режимов лечения глюкокортикоидами при ВН.**

- Практический совет 10.2.3.1.2:** У пациентов с активным Классом III и Классом IV ВН, которые могут быть недостаточно привержены к режиму приема препаратов внутрь, для инициальной терапии должен использоваться циклофосфамид внутривенно.
- Практический совет 10.2.3.1.3:** У пациентов с пролиферативным ВН и высоким риском развития бесплодия, у пациентов, ранее получивших средние и высокие дозы циклофосфамида, и у пациентов азиатского, латиноамериканского и африканского происхождения, предпочтителен режим инициальной терапии на основе АМФК.
- Практический совет 10.2.3.1.4:** Возможность инициальной терапии в режиме тройной иммуносупрессии, включающей иКН (такролимус или циклоспорин) со сниженными дозами АМФК и глюкокортикоидов, должна быть зарезервирована для пациентов, которые не переносят стандартные дозы АМФК или не могут или не хотят получать циклофосфамид.
- Практический совет 10.2.3.1.5:** У пациентов с исходной рСКФ как минимум 45 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup>, к инициальной терапии АМФК и глюкокортикоидами может быть добавлен воклоспорин на срок в 1 год.
- Практический совет 10.2.3.1.6:** В лечении ВН возрастает роль анти-В-лимфоцитарной терапии таргетными биологическими препаратами. Для лечения активного ВН к стандартной терапии может быть добавлен белимуаб. У пациентов с персистирующим течением заболевания или повторными обострениями может рассматриваться применение ритуксимаба.
- Практический совет 10.2.3.1.7:** Другие препараты, такие как азатиоприн или лефлюномид в сочетании с глюкокортикоидами, могут рассматриваться взамен рекомендованных для инициальной терапии пролиферативного ВН препаратов при непереносимости, недоступности и/или высокой стоимости стандартной терапии, но эти альтернативные средства могут быть недостаточно эффективными и ассоциироваться с повышенным риском обострений и/или более частой токсичностью.

#### 10.2.3.2 Поддерживающая терапия волчаночного нефрита Класса III и Класса IV

**Рекомендация 10.2.3.2.1:** Мы рекомендуем после завершения инициальной терапии перевод пациентов на поддерживающую терапию АМФК (1B).

- Практический совет 10.2.3.2.1:** Для пациентов, которые не переносят или не имеют доступа к АМФК или планируют беременность, после завершения инициальной терапии в качестве альтернативы АМФК может использоваться азатиоприн.
- Практический совет 10.2.3.2.2:** В ходе поддерживающей терапии доза глюкокортикоидов должна быть снижена до наименьшей, за исключением тех случаев, когда глюкокортикоиды требуются для лечения внепочечных проявлений СКВ; отмена глюкокортикоидов может рассматриваться в случаях, когда полный клинический почечный ответ сохраняется в течение  $\geq 12$  месяцев.
- Практический совет 10.2.3.2.3:** На ранних этапах поддерживающей терапии доза ММФ составляет приблизительно 750-1000 мг два раза в день, для МФК доза составляет приблизительно 540-720 мг два раза в день.
- Практический совет 10.2.3.2.4:** В случаях, когда АМФК и азатиоприн не могут быть использованы для поддерживающей терапии, следует рассматривать применение иКН или мизорибина.

**Практический совет 10.2.3.2.5:** Общая длительность инициальной и поддерживающей иммуносупрессии при пролиферативном ВН не должна быть <36 месяцев.

### 10.2.4 Класс V волчаночного нефрита

**Практический совет 10.2.4.1:** Предлагаемый подход к ведению пациентов с чистым Классом V ВН представлен на Рисунке 94.



**Рисунок 94** | Ведение пациентов с чистым ВН V Класса. ВН, волчаночный нефрит.

### 10.2.4.1 Оценка ответа на лечение при ВН

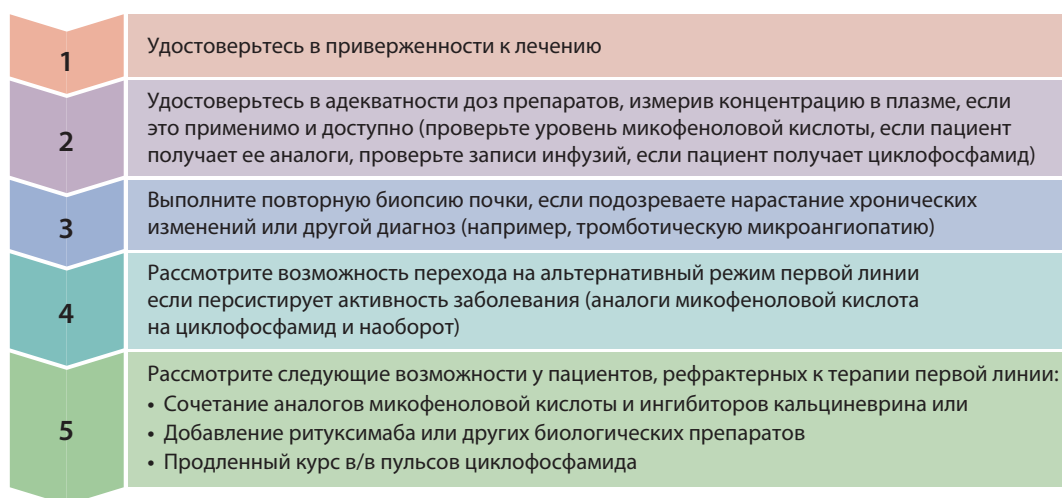
**Практический совет 10.2.4.1.1:** Определения ответа на терапию при ВН представлены на Рисунке 95.

Критерий	Определение
Полный ответ*	<ul style="list-style-type: none"> <li>Снижение протеинурии до &lt;0,5 г/г (&lt;50 мг/ммоль) при измерении ОБК в суточной моче</li> <li>Стабилизация или улучшение функции почек (<math>\pm 10-15\%</math> от исходного уровня)</li> <li>В течение 6-12 месяцев от начала терапии, но может потребоваться более 12 месяцев</li> </ul>
Частичный ответ	<ul style="list-style-type: none"> <li>Снижение протеинурии как минимум на 50% и до &lt;3,0 г/г (300 мг/ммоль) при измерении ОБК в суточной моче</li> <li>Стабилизация или улучшение функции почек (<math>\pm 10-15\%</math> от исходного уровня)</li> <li>В течение 6-12 месяцев от начала терапии</li> </ul>
Отсутствие ответа	<ul style="list-style-type: none"> <li>Отсутствие полного или частичного ответа в течение 6-12 месяцев от начала терапии</li> </ul>

**Рисунок 95** | Часто используемые определения ответа на терапию при ВН. \* Для детей в возрасте <18 лет, полный ответ определяется как протеинурия <0,5 г/1,73 м<sup>2</sup>/сутки или <300 мг/м<sup>2</sup>/сутки при исследовании суточной мочи. ВН, волчаночный нефрит; ОБК, отношение белок-креатинин.

### 10.2.4.2 Принципы ведения при неудовлетворительном ответе на терапию

**Практический совет 10.2.4.2.1:** Алгоритм подхода к ведению пациентов с неудовлетворительным ответом на терапию представлен на Рисунке 96.



**Рисунок 96 | Ведение пациентов с неудовлетворительным ответом на инициальную терапию активного ВН.** в/в, внутривенно; ВН, волчаночный нефрит.

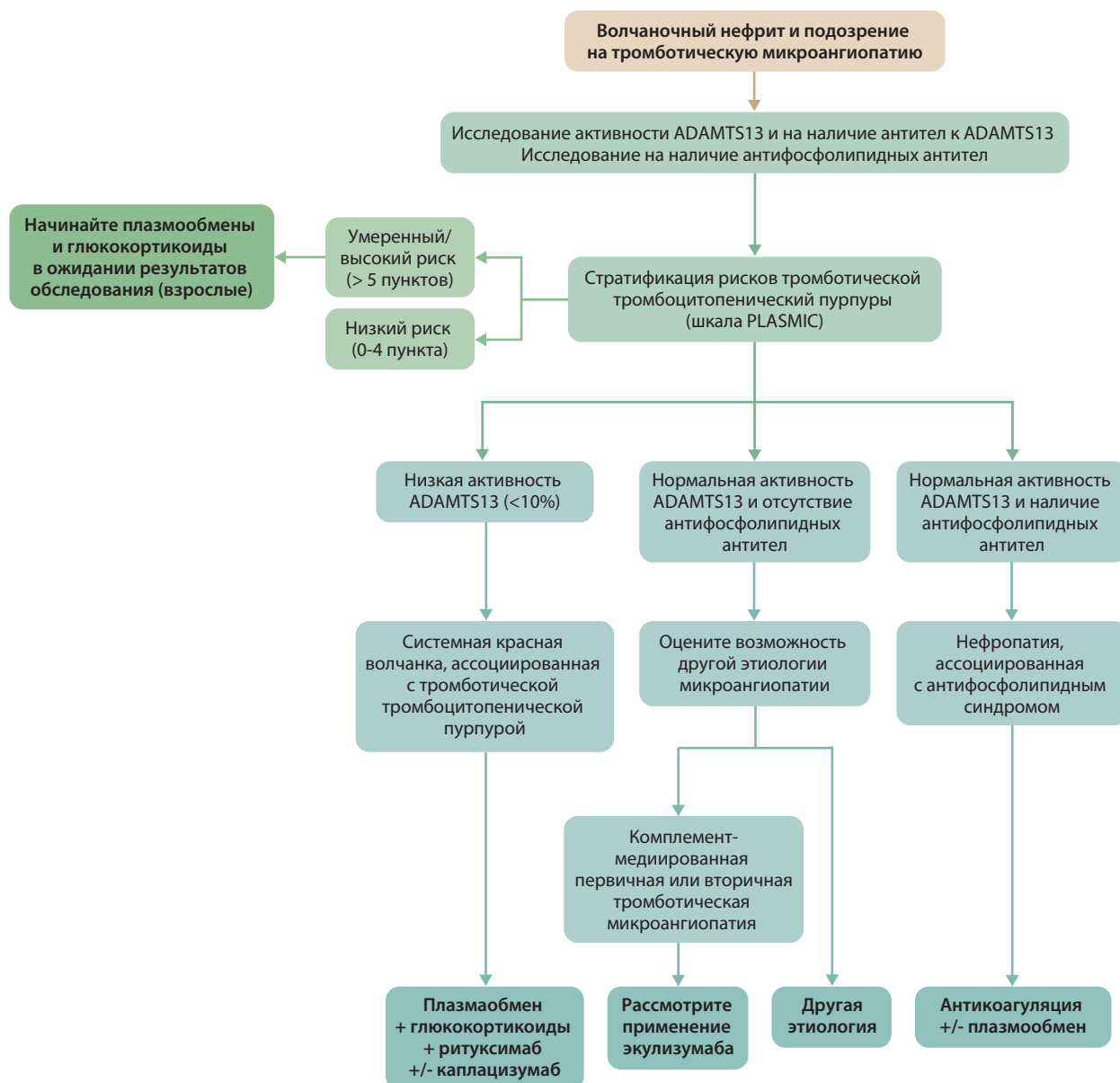
### 10.2.4.3 Лечение обострений ВН

**Практический совет 10.2.4.3.1:** Для лечения обострения ВН, возникшего после достижения полной или частичной ремиссии, следует применять тот же режим инициальной терапии, который позволил достичь первоначального ответа, или же альтернативный режим терапии первой линии.

### 10.3 Особые ситуации

#### 10.3.1 Волчаночный нефрит и тромботическая микроангиопатия

**Практический совет 10.3.1.1:** Пациентов с ВН и тромботической микроангиопатией (ТМА) следует вести в соответствии с этиологией ТМА, как это показано на Рисунке 97 [864].



**Рисунок 97 | Ведение пациентов с ВН и ТМА.** Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *Lancet Haematol.* 2017;4:e157–e164 [864]. ADAMTS13, a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13; PLASMIC, Platelet count, combined hemoLysis variable, absence of Active cancer, absence of Stem-cell or solid-organ transplant, MCV, INR, Creatinine.

### 10.3.2 Беременность у пациенток с волчаночным нефритом

**Практический совет 10.3.2.1:** Пациенткам с активным ВН следует рекомендовать избегать беременности пока сохраняется активность заболевания и пока продолжается лечение потенциально тератогенными препаратами, и еще в течение  $\geq 6$  месяцев после того, как активность ВН была подавлена.

**Практический совет 10.3.2.2:** Для снижения риска осложнений беременности следует продолжить терапию гидроксихлорохином на период беременности и начать терапию низкими дозами аспирина в сроки гестации менее 16 недель.

**Практический совет 10.3.2.3:** Безопасными иммуносупрессантами в период беременности считаются только глюкокортикоиды, гидроксихлорохин, азатиоприн и иКН.

### 10.3.3 Лечение волчаночного нефрита у детей

**Практический совет 10.3.3.1:** Лечение детей с ВН следует проводить с использованием тех же режимов иммуносупрессии, которые используются у взрослых, но при составлении плана лечения необходимо принимать во внимание важные для педиатрической популяции аспекты, такие как коррекция дозировок препаратов, проблемы роста и фертильности и психологические факторы.

### 10.3.4 Ведение волчанки у пациентов с почечной недостаточностью

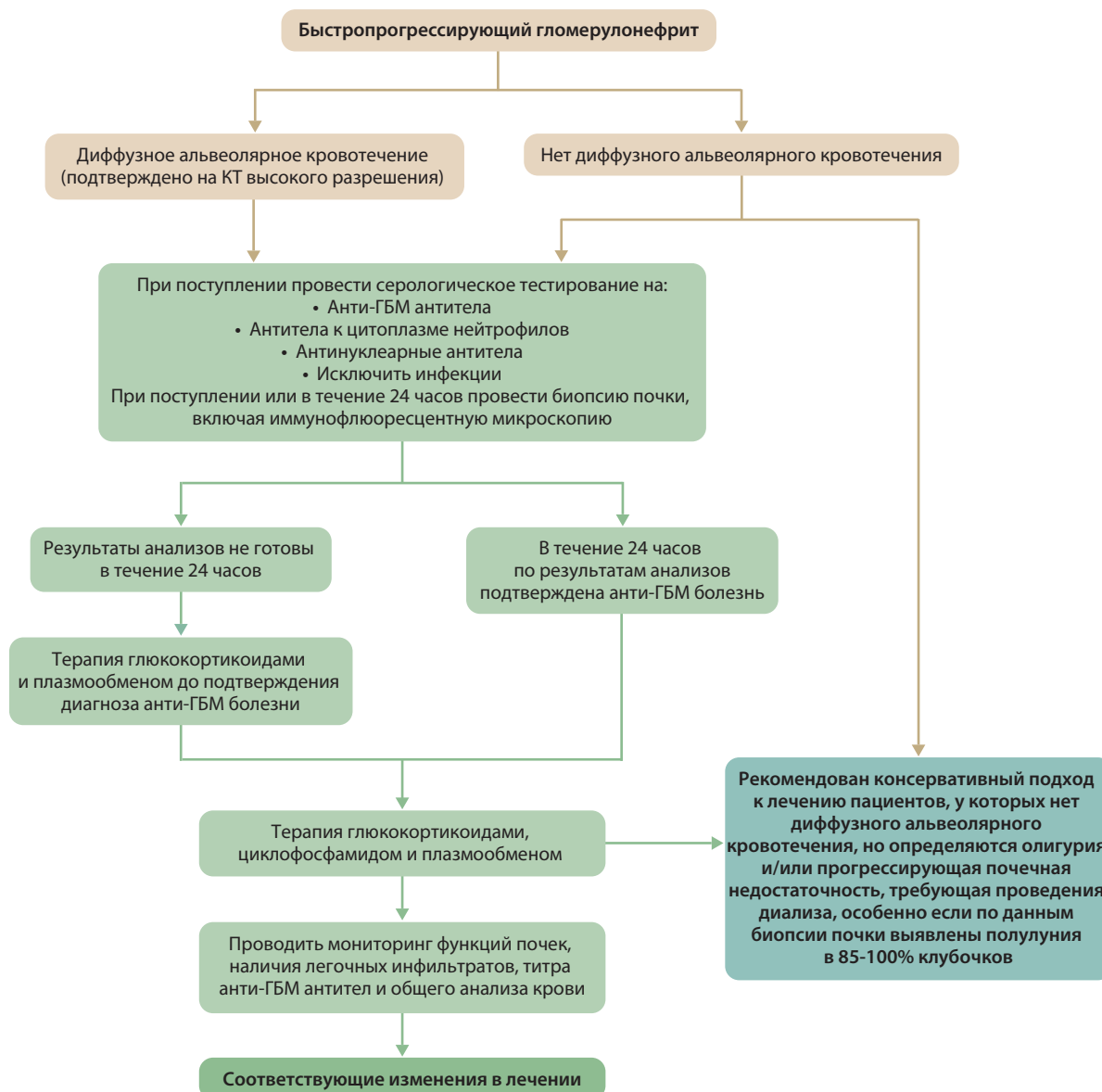
**Практический совет 10.3.4.1:** Пациенты с ВН, у которых развивается почечная недостаточность, могут получать лечение гемодиализом, перитонеальным диализом, или стать реципиентами почечного трансплантата; при этом трансплантация почки является предпочтительной по сравнению с длительным диализом.



## Глава 11: Гломерулонефрит, обусловленный антителами к гломерулярной базальной мембране (анти-ГБМ)

### 11.1 Диагностика

**Практический совет 11.1.1:** Диагностика болезни, ассоциированной с антителами к гломерулярной базальной мембране (ГБМ) должна осуществляться безотлагательно у всех пациентов с подозрением на БПГН (Рисунок 98).



**Рисунок 98 | Диагностика и лечение анти-ГБМ болезни.** КТ, компьютерная томография; ГБМ, гломерулярная базальная мембрана.

## 11.2 Лечение

**Рекомендация 11.2.1:** Мы рекомендуем начинать иммуносупрессивную терапию циклофосфамидом и глюкокортикоидами в комбинации с плазмаферезом всем пациентам с анти-ГБМ ГН, кроме тех, кто являются диализ-зависимыми на момент установления диагноза, у кого по данным исследования адекватного биопсийного материала выявлены полулуния в 100% клубочков или глобальный гломерулосклероз в >50% клубочков и у кого нет легочного кровотечения (1С).

**Практический совет 11.2.1:** При подозрении на анти-ГБМ болезнь следует начать лечение безотлагательно, не дожидаясь подтверждения диагноза.

**Практический совет 11.2.2:** Плазмообмен должен проводиться до тех пор, пока не перестанут определяться титры анти-ГБМ антител.

**Практический совет 11.2.3:** Лечение циклофосфамидом следует продолжать в течение 2-3 месяцев, глюкокортикоидами – в течение примерно 6 месяцев (Рисунок 99 [931, 945, 946]).

Лечение	Дозирование	Длительность терапии
Плазмообмен	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ежедневные эксфузии 40-50 мл/кг при расчете на идеальный вес и возмещение 5% раствором альбумина</li> <li>После плазмообмена пациентам с диффузным альвеолярным кровотечением и/или после биопсии проводить трансфузии свежезамороженной плазмы</li> </ul>	До полной элиминации анти-ГБМ антител из циркуляции; обычно 14 дней
Циклофосфамид	<ul style="list-style-type: none"> <li>2-3 мг/кг перорально (2 мг/кг пациентам старше 55 лет); опыт назначения в/в пульс-терапии ограничен и эффективность такого лечения не доказана</li> <li>При лейкопении необходимо понизить дозу циклофосфамида (или прервать лечение)</li> <li>Пациентам с непереносимостью циклофосфамида (или не отвечающим на лечение) может проводиться терапия ритуксимабом или микофенолата мофетилом, но опыт использования такой схемы ограничен, а ее эффективность не доказана</li> </ul>	3 месяца
Глюкокортикоиды	<ul style="list-style-type: none"> <li>Пульс-терапия преднизолоном может быть назначена в начальной дозе 1000 мг/сут в течение трех дней подряд</li> <li>Преднизолон 1 мг/кг перорально</li> <li>В течение шести недель снизить до 20 мг/сут</li> </ul>	6 месяцев

**Рисунок 99 | Лечение анти-ГБМ болезни.** Адаптировано из *Journal of the American Society of Nephrology*, volume 10, issue 11, Kluth DC, Rees AJ. Anti-glomerular basement membrane disease, pages 2446–2453, Copyright © 1999, с разрешения Американского общества нефрологов [946]. Адаптировано из *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, volume 12, issue 7, McAdoo SP, Pusey CD. Anti-glomerular basement membrane disease, pages 1162–1172, Copyright © 2017, с разрешения Американского общества нефрологов [931]. Адаптировано из Kaplan AA, Appel GB, Pusey CE, et al. Anti-GBM (Goodpasture) disease: treatment and prognosis. UpToDate: Evidence-based Clinical Decision Support. Доступно на: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). Доступ от 7 сентября, 2021 [945].

**Практический совет 11.2.4:** При анти-ГБМ болезни не требуется поддерживающая терапия.

**Практический совет 11.2.5:** При выявлении двойной серопозитивности (антитела к ГБМ и АНЦА) пациенты должны получать такую же поддерживающую терапию, что и пациенты с ААВ.

**Практический совет 11.2.6:** При рефрактерном течении анти-ГБМ болезни можно попробовать ритуксимаб.

**Практический совет 11.2.7:** Трансплантация почки пациентам с почечной недостаточностью вследствие анти-ГБМ болезни должна быть отсрочена до тех пор, пока анти-ГБМ антитела в циркуляции не будут отсутствовать в течение ≥6 месяцев.

# Глава 1: Общие принципы лечения гломерулярных болезней

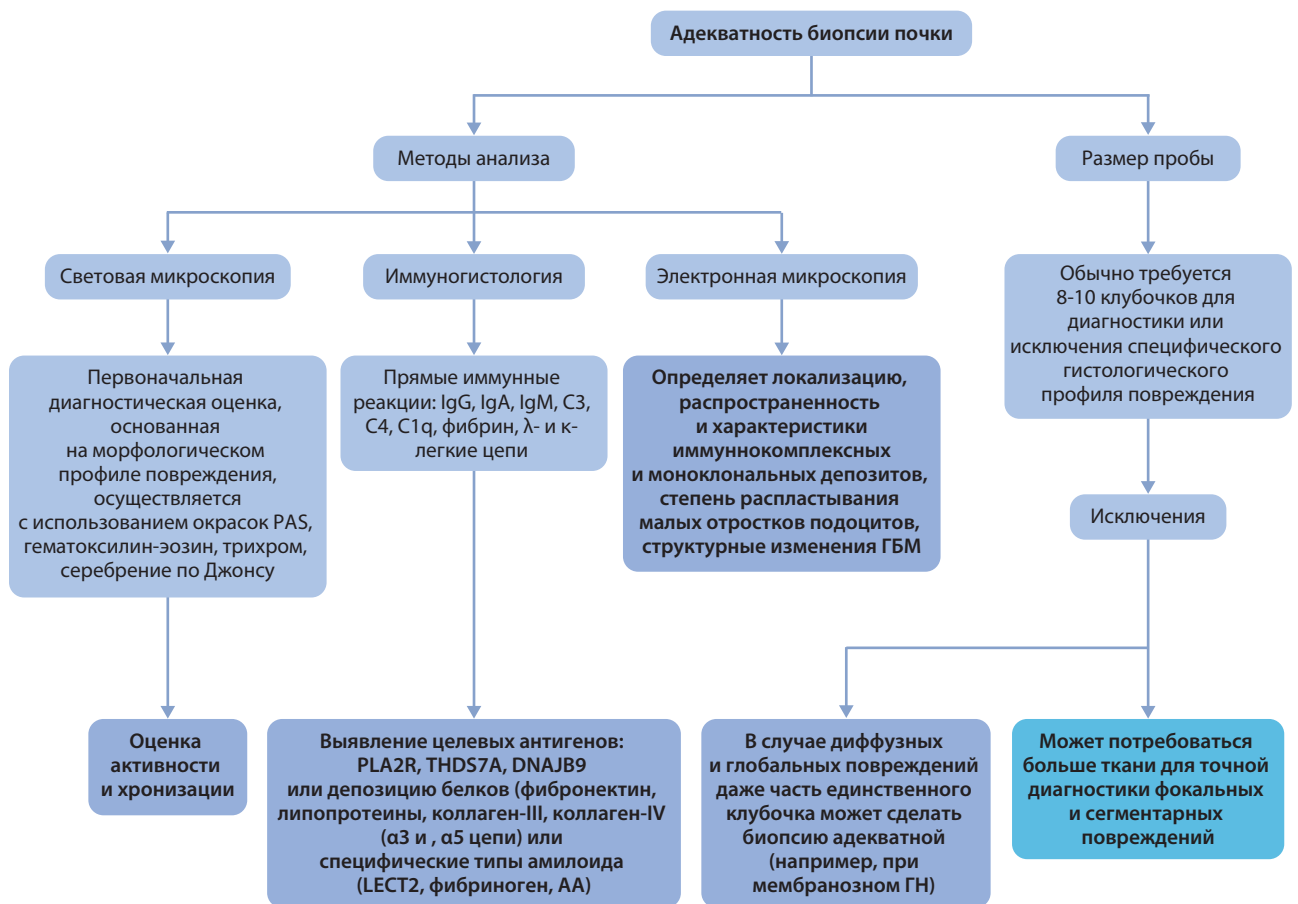
Общие принципы ведения, описанные в этой главе, применимы к большинству или ко всем гистологическим формам гломерулярных болезней. Мы подробно обсуждаем эти общие принципы, чтобы свести к минимуму повторения в последующих рекомендациях по отдельным заболеваниям. В тех случаях, когда существуют конкретные области применения или исключения из этих общих положений, расширение и обоснование этих изменений и/или рекомендаций приводятся в каждой главе, посвященной конкретному заболеванию. Доказательства, лежащие в основе этих общих принципов, разнообразны и часто низкого или среднего качества, поскольку соответствующие рандомизированные клинические испытания (РКИ) проводятся редко или проводились только у пациентов с определенными гломерулярными болезнями (включая диабетическую нефропатию) и при конкретных заболеваниях, перечисленных в последующих главах. Таким образом, общие принципы, изложенные в этом разделе, обычно не сопровождаются конкретными рекомендациями, основанными на доказательствах.

## 1.1 Биопсия почки

Биопсия почки является обязательной для постановки диагноза у взрослых с нефротическим синдромом (НС), когда причина не очевидна при первоначальном обследовании, а в большинстве случаев это так и есть. Однако у детей младше 12 лет со стероид-чувствительным НС (СЧНС; Глава 4), и при постстрептококковом гломерулонефрите (ГН; Глава 7) клинические проявления обычно достаточно характерны, чтобы обосновать инициальную терапию без биопсии. У большинства взрослых пациентов без диабета более широкий спектр возможных причин, лежащих в основе гломерулярных болезней, часто требует биопсии почки до начала лечения. В последние годы серологические методы обследования некоторых гломерулярных болезней стали достаточно чувствительными и специфичными, чтобы, будучи интерпретированными в контексте клинической картины и вспомогательных лабораторных исследований, дать возможность поставить предположительный диагноз и назначить терапию без биопсии почки даже у взрослых (примером является мембранозная нефропатия; Глава 3) [3]. Хотя этот подход не был формально проанализирован для всех состояний, при наличии противопоказаний или возражений пациента против биопсии может оказаться разумным отказаться от требования, чтобы морфологический диагноз был известен до начала лечения.



**Рисунок 2 | Соображения, касающиеся проведения биопсии почки у пациентов с протеинурией и/или клубочковой гематурией.** АНЦА, антитела к цитоплазме нейтрофилов; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; ГН, гломерулонефрит; МПО, миелопероксидаза; PLA2R AT+, антитела к рецептору фосфолипазы A2 M-типа; ПР3, протеиназа 3.



**Рисунок 3 | Оценка почечной ткани.** AA, амилоид А; ГБМ, гломерулярная базальная мембрана; DNAJB9, 9-й белок семейства В гомологов DnaJ; ГН, гломерулонефрит; IgA, иммуноглобулин А; IgG, иммуноглобулин G; IgM, иммуноглобулин M; LECT2, хемотаксин-2, полученный из лейкоцитарных клеток; PLA2R, рецептор фосфолипазы А2 М-типа; THDS7A, тромбоспондин-1, содержащий домен 7A.

**Практический совет 1.1.1: Биопсия почки является “золотым стандартом” для диагностики гломерулярных болезней. Однако при некоторых обстоятельствах лечение может проводиться без подтверждения диагноза биопсией почки (Рисунок 2).**

Лечение без морфологического анализа, однако, осуществляясь в отсутствии получаемой при биопсии почки важной информации, такой как активность, хронизация, а также непредвиденные гломерулярные, сосудистые и/или тубулоинтерстициальные болезни и повреждения (такие как тромботическая микроангиопатия или интерстициальный нефрит), которые могут иметь прогностическое или даже терапевтическое значение.

Биопсию почек следует проводить, когда ценность информации, полученной в результате биопсии, превышает связанные с этим риски. Пациенты (или родители пациентов) могут также по-разному оценивать значимость повышения достоверности диагноза и прогноза до начала лечения (часто включающего лекарства со значительными побочными эффектами), по сравнению с потенциальными осложнениями самой биопсии. Местные ресурсы также, вероятно, будут влиять на преобладающую практику.

**Практический совет 1.1.2: Оценка ткани почки должна соответствовать стандартам адекватности биопсии (Рисунок 3).**

Размер биопсийной пробы, необходимый для диагностики или исключения определенного гистопатологического профиля с достаточной степенью достоверности оценивается по количеству клубочков, присутствующих в образце, и обычно составляет не менее 8-10 клубочков [4, 5]. При некоторых заболеваниях, например, при фокальном сегментарном гломерулосклерозе (ФСГС) и некротизирующем ГН, ассоциированном с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), изменения наблюдаются только в некоторых сегментах некоторых клубочков. В этих случаях важно, чтобы биопсийный материал был исследован с помощью световой микроскопии на нескольких уровнях, чтобы не пропустить повреждения. Меньшее количество клубочков может быть приемлемым при диффузных и глобальных болезнях, таких как мембранозная нефропатия, когда даже части одного клубочка может быть достаточно.

Оптимально, чтобы образцы были изучены с помощью световой, иммунофлуоресцентной

и электронной микроскопии и оценены опытным нефропатологом. Исследование с помощью световой микроскопии должно минимально обеспечивать первоначальную диагностическую оценку, основанную на визуальном морфологическом профиле, наблюдаемом на срезах ткани, окрашенных периодической кислотой по Шиффу, гематоксилином и эозином, трихромом и серебрением по Джонсу. Иммунофлуоресцентная микроскопия и/или иммунопероксидазный анализ необходимы для обнаружения иммунореактивных веществ – иммуноглобулина G (IgG), иммуноглобулина A (IgA), иммуноглобулина M (IgM), C3, C4, C1q, фибрина и легких цепей  $\lambda$  и  $\kappa$ . Эти методики можно дополнительно использовать для выявления антигенов-мишеней, таких как рецептор фосфолипазы A2 M-типа (PLA2R), тромбоспондин-1, содержащий домен 7A (THSD7A), 9-й белок семейства B гомологов DnaJ (DNAJB9 – наблюдается при фибриллярном ГН), фибронектин, липопротеины, коллаген III,  $\alpha 3$  и  $\alpha 5$ -цепи коллагена IV, а также специфических типов амилоида. В диагностике могут быть полезны методы демаскировки антигенов, такие как обработка протеазой ткани, залитой в парафин.

В идеале все биопсии почек должны быть оценены с помощью световой микроскопии, иммуногистологии и электронной микроскопии. Из-за ограничений по стоимости и оборудованию признается, что электронная микроскопия может быть доступна не везде. Электронная микроскопия определяет локализацию, распространенность и специфические характеристики, включая организованную субструктуру, иммунных или моноклональных депозитов, степень расплывания отростков подоцитов, нарушения структуры гломерулярной базальной мембраны (ГБМ) и отложение гликопротеинов или липидов. Некоторые диагнозы, включая болезнь минимальных изменений (БМИ) и болезнь иммунокомплексных депозитов, зависят от электронной микроскопии. В других случаях электронная микроскопия дает значительную описательную и полуколичественную информацию о подоцитах и ГБМ, повышая диагностическую достоверность. В центрах, где электронная микроскопия недоступна, следует рассмотреть вопрос о развитии консультативных связей для получения оценки микроскопии в таких случаях.

“Активные” поражения являются острыми и потенциально чувствительными к специфической терапии. “Хронические” поражения обычно необратимы или не поддаются лечению. Формирование гломерулосклероза связано с атрофией канальцев склерозированных клубочков и интерстициальным фиброзом. Степень хронического необратимого повреждения легче всего оценить по степени интерстициального фиброза и атрофии канальцев. Оценка хронического повреждения, полученная при биопсии, всегда должна интерпретироваться вместе с клиническими данными, чтобы избежать непра-

вильного толкования, если биопсия взята (случайно) из очагового кортикального рубца. Объем информации, полученной при гистологическом исследовании почек, существенно различается при различных типах гломерулярных болезней. В тех случаях, когда это особенно актуально, вопрос специально рассматривается в соответствующих главах.

Клиницистам следует обращать внимание на содержание и подробное описание активных или хронических гистопатологических признаков, а не только на диагноз, указанный в заключении по биопсии. Для некоторых заболеваний были разработаны международно признанные системы оценки, которые также следует принимать во внимание при обсуждении лечения: например, MEST-C – мезангиальная (M) и эндокапиллярная (E) гиперклеточность, сегментарный склероз (S); интерстициальный фиброз/атрофия канальцев (I) и полулуния (C) при нефропатии IgA [IgA-H]; или Классы волчаночного нефрита [ВН] по классификации Международного общества нефрологов и Общества почечных патологов [ISN/RPS].

**Практический совет 1.1.3: Повторную биопсию почки следует выполнять, если полученная информация может изменить план лечения или внести вклад в оценку прогноза.**

Повторная биопсия почки может потребоваться, когда первоначальной биопсии недостаточно для постановки диагноза. Иногда может наблюдаться значимая неопределенность в отношении ответа на лечение или прогрессирования болезни почек; это может оправдать повторную биопсию даже у пациентов с уже установленным диагнозом.

Повторная биопсия почки часто рассматривается при заболеваниях, которые имеют тенденцию к рецидивирующему течению или трансформации в другие гистопатологические формы, как, например, БМИ/ФСГС. Однако нет никаких доказательств того, что повторная биопсия почки при СЧНС с картиной БМИ или ФСГС по данным первой биопсии, принесет какую-либо существенную пользу для ведения (Главы 5 и 6). Повторную биопсию почки можно рассмотреть, даже если первоначальная биопсия была достаточной для постановки диагноза, при следующих обстоятельствах:

- когда результаты оценки причины неожиданного ухудшения функции почек не согласуются с известным естественным течением болезни;
- когда реакция на лечение неудовлетворительна, особенно когда рассматривается вопрос о смене терапии;
- когда оценка изменений клинических или лабораторных параметров заставляет подозревать изменение профиля повреждения в рамках одного и того же диагноза (например, трансформация мембранозного в диффузный пролиферативный ВН [6]);

- когда повторное подтверждение морфологического диагноза и переоценка относительного вклада активности и хронизации заболевания позволит определить, следует ли усиливать, продолжать, сокращать или иным образом модифицировать терапию; или
- когда необходимо определить “точку невозврата/бесполезность лечения”.

Учитывая инвазивный характер процедуры, повторные биопсии почек следует использовать, когда ожидаемая информация не может быть получена из обобщения имеющейся клинической информации, и когда результат, вероятно, изменит терапию. Может потребоваться анализ затрат и выгод в местных условиях, применяемый для принятия клинических решений по ведению отдельных пациентов. Не существует РКИ, подтверждающих рекомендации относительно того, когда и как часто необходима повторная биопсия.

#### Рекомендации по проведению исследований

- Определить, могут ли анализы протеомики, масс-спектропии и/или секвенирования РНК биопсийного материала почки дополнять или заменять процедуру принятия терапевтических решений, основанных только на морфологических характеристиках.

### 1.2 Оценка функции почек

Ключевые параметры для диагностики, оценки прогноза и принятия решений по ведению пациентов с гломерулярными болезнями включают оценку функции почек, в частности, измерение (или оценку) протеинурии и скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

#### Протеинурия

Оценка скорости экскреции общего белка с мочой (СЭБ) с использованием сбора мочи за определенное время является предпочтительным методом для пациентов с гломерулярными болезнями, особенно когда при качественном тестировании присутствует выраженная протеинурия [7]. Метод усредняет колебания протеинурии, обусловленные циркадным ритмом, физической активностью и положением тела, и позволяет избежать ошибок, возникающих при использовании соотношения белка и креатинина (ОБК) в случайных «разовых» порциях мочи. Однако 24-часовой сбор мочи также может быть подвержен ошибкам из-за избыточного или недостаточного времени сбора. Одновременное измерение креатинина и белка в моче в пробе предполагаемого 12-24-часового сбора мочи является хорошим компромиссом, который дает полезные и достаточно последовательные результаты. Определение ОБК в первой утренней пробе, которая, по сути, представляет собой ночной сбор мочи, также можно использовать, но, оно, как правило, занижает 24-ча-

совую СЭБ примерно на 20% из-за ночного горизонтального положения. Этот эффект проявляется в меньшей степени при наличии выраженной (нефротической) протеинурии.

Скорость экскреции альбумина и отношение альбумин-креатинин (ОАК) обычно не используются при недиабетических формах гломерулярных болезней, хотя эти измерения и рекомендуются для классификации хронической болезни почек (ХБП) и для оценки прогноза с помощью уравнений риска развития почечной недостаточности (KFRE) [8].

Предположительная оценка скорости экскреции альбумина или ОАК на основании СЭБ или ОБК может быть сделана с использованием формул прогнозирования, но они довольно ненадежны при низких значениях СЭБ (<500 мг/сут), возможно из-за канальцевой протеинурии, при которой СЭБ может определяться неальбуминовыми низкомолекулярными белками [9]. В среднем на альбумин приходится около 65% общего белка мочи при ГН, хотя при некоторых заболеваниях (таких как БМИ) могут наблюдаться более высокие значения. Различия по полу, расе, питанию и физическом состоянии могут изменять продукцию креатинина, а также могут способствовать расхождениям между значениями для ОБК/ОАК и СЭБ/СЭА в разовых анализах мочи.

Одновременное измерение содержания натрия в моче с использованием 24-часового сбора мочи может помочь определить, способствовало ли высокое потребление натрия увеличению протеинурии.

Протеинурия нефротического уровня не всегда ассоциируется с “нефротическим синдромом”, поскольку гипоальбуминемия может отсутствовать. Эта форма протеинурии обычно наблюдается у пациентов со вторичным ФСГС и IgA-Н. НС может присутствовать у некоторых пациентов, у которых количественное определение белка в моче не совсем соответствует традиционному определению протеинурии нефротического диапазона, но чьи клинические симптомы соответствуют классическому проявлению (Рисунок 4 [10]).

#### Практический совет 1.2.1: Получите пробу суточной мочи для определения общей экскреции белка у пациентов с гломерулярной болезнью, которым необходимо начать или усилить иммуносупрессию, или у которых есть изменения в клиническом состоянии

Количественная оценка протеинурии является важным показателем при оценке состояния пациента с ГН и имеет значение практически при всех первичных и вторичных гломерулярных болезнях, обсуждаемых в данных Рекомендациях. В отличие от БМИ, протеинурия при ГН обычно гетерогенна и состоит как из альбумина, так и из других белков. Большинство клинических исследований ГН включают 24-часовой сбор мочи для оценки реакции на терапию.

Нефротический синдром	Протеинурия нефротического уровня	Протеинурия не-нефротического уровня
Протеинурия (взрослые)* • $\geq 3,5$ г за 24 ч • ОБК $\geq 3000$ мг/г ( $\geq 300$ мг/ммоль)	Протеинурия (взрослые) • $\geq 3,5$ г за 24 ч • ОБК $\geq 3000$ мг/г ( $\geq 300$ мг/ммоль)	• Вариабельный уровень протеинурии • 0,3-3,4 г за 24 ч • ОБК $< 300$ мг/г ( $< 30$ мг/ммоль)
Протеинурия (дети)* • $\geq 40$ мг/м <sup>2</sup> /ч • $\geq 300$ мг/дл • 3+ по тест-полоске • ОБК $\geq 2000$ мг/г ( $\geq 200$ мг/ммоль)	Протеинурия (дети) • $\geq 40$ мг/м <sup>2</sup> /ч • $\geq 300$ мг/дл • 3+ по тест-полоске • ОБК $\geq 2000$ мг/г ( $\geq 200$ мг/ммоль)	• Уровень сывороточного альбумина в норме • Отсутствие клинических симптомов
• Гипоальбуминемия <sup>†</sup> • Отеки <sup>‡</sup> • Гиперлипидемия <sup>‡</sup>	• Сывороточный альбумин обычно в норме • Отеки обычно отсутствуют или незначительны • Липиды сыворотки обычно в норме или лишь слегка повышены	

**Рисунок 4 | Определение «нефротического синдрома», «протеинурии нефротического уровня» и «протеинурии не-нефротического уровня».** \* Важно. <sup>†</sup> Специфические для лаборатории показатели: Сывороточный альбумин следует измерять с помощью с бромкрезол-пурпурного красителя (БКП; колориметрия), капиллярного электрофореза (КЭ) или иммунонефелометрического (ИНМ) методов. Методы с бромкрезол-зеленым (БКЗ) могут давать ошибочно высокие результаты (Clase *et al.* [10]). Значения сывороточного альбумина, измеренные методом БКЗ, примерно на 5,5 г/л выше, чем значения, измеренные методами БКП, КЭ или ИНМ, поэтому степень выявляемой гипоальбуминемии, необходимой для соответствия определению НС, зависит от метода, используемого для количественного определения концентрации сывороточного альбумина. <sup>‡</sup> Вариабельны.

Если 24-часовой сбор мочи невозможен, используйте альтернативный метод для количественного определения протеинурии. Лучшим вариантом является определение ОБК на пробе 12-24-часового сбора мочи при первом предъявлении или при первом утреннем опорожнении мочевого пузыря. Случайные «разовые определения ПКО не рекомендуются для оценки пациентов с ГН, если только моча не собирается в одно и то же время суток и при аналогичных условиях физической активности, а также когда состояние пациентов в остальном стабильно.

**Практический совет 1.2.2: В педиатрии 24-часовой сбор мочи не идеален, поскольку он может быть неточным и трудоёмким в сборе. Вместо этого контролируйте соотношение белка и креатинина (ОБК) в первой утренней пробе.**

**Практический совет 1.2.3: Случайный «разовый» сбор мочи для ОБК не идеален, поскольку со временем происходит изменение экскреции как белка, так и креатинина.**

**Практический совет 1.2.4: Первые утренние пробы мочи могут занижать суточную экскрецию белка при ортостатической протеинурии.**

**Практический совет 1.2.5: Когда это возможно, разумным компромиссом является сбор «предполагаемого» суточного количества мочи и измерение ОБК в пробе.**

**Практический совет 1.2.6: Нет необходимости одновременно и регулярно определять количественную экскрецию натрия при каждом своев-**

**ременном сборе мочи, если только нет оснований подозревать несоблюдение рекомендаций относительно ограничения натрия в рационе (Рисунок 5 и Практические советы 1.4.2 и 1.5.9).**

**Практический совет 1.2.7: При гломерулярных болезнях оценивайте протеинурию количественно, поскольку для конкретного заболевания она имеет значение для прогнозирования и принятия решений по лечению. Качественная оценка протеинурии может быть полезна в отдельных случаях**

Уровни и изменения протеинурии (СЭБ или ОБК, как определено выше), которые использовались для классификации как риска прогрессирования заболевания, так и определения клинического ответа, приведены в последующих главах о гломерулярных болезнях. Эти параметры неоднородны и широко варьируют по всему спектру гломерулярных болезней и даже в пределах отдельных типов гломерулярных болезней.

В настоящее время недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать основываться в решении о лечении на более детальном качественном анализе протеинурии, таком как электрофорез белков мочи (кроме БМИ у детей) или измерение фракционной экскреции с мочой IgG,  $\beta$ -2 микроглобулина, ретинол-связывающего белка или  $\alpha$ -1 микроглобулина, но при определенных заболеваниях (такие как мембранозная нефропатия [МН] и ФСГС), эти низкомолекулярные белки могут иметь клиническую и прогностическую ценность.

#### Оценка СКФ

Большинство имеющихся данных о лечении ГН были основаны на оценке выделительной функции

Прямое измерение функции почек	Непрямое измерение функции почек: расчет по формуле	Ограничения
<ul style="list-style-type: none"> <li>Клиренс креатинина               <ul style="list-style-type: none"> <li>креатинин в моче за 24 часа</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>рСКФ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ни один из методов оценки функции почек не был специально валидирован для пациентов с гломерулярными болезнями и/или с нефротическим синдромом</li> <li>Этническая принадлежность часто является дополнительным влияющим фактором</li> <li>При использовании основанных на креатинине формул гипоальбуминемия может завышать истинную СКФ из-за повышенной канальцевой секреции креатинина<sup>(8)</sup></li> <li>Глюкокортикоиды могут повышать уровень цистатина С, и потенциально приводить к занижению рСКФ<sup>(9)</sup></li> <li>Низкая мышечная масса завышает рСКФ при расчете по креатинину<sup>(10)</sup></li> <li>ОПП влияет на все способы расчетов, которые валидны только для стабильного состояния</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Измеренная СКФ*               <ul style="list-style-type: none"> <li>Клиренс инулина (золотой стандарт)</li> <li>Клиренс изотопов<sup>(1)</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li><sup>125</sup>Иоталамат; <sup>99m</sup>Tc-DTPA; <sup>51</sup>Cr-EDTA</li> </ul> </li> <li>Неизотопное измерение плазменного клиренса                   <ul style="list-style-type: none"> <li>Иогексол<sup>(2)</sup></li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Взрослые</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Формула Кокрофта-Голта<sup>(3)</sup> (140-Возраст) (Вес[кг]) × 0,85 (если женщина) / (креатинин сыворотки [мг/дл]) × 72</li> <li>Формула MDRD<sup>(4)</sup> (не валидна для СКФ &gt;60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>)               <ul style="list-style-type: none"> <li>Формула СКД-EPI по креатинину (предпочтительная)                   <ul style="list-style-type: none"> <li>Валидна для СКФ &gt;60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup></li> </ul> </li> <li>Формула СКД-EPI по цистатину С<sup>(5)</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>Валидна для СКФ &gt;60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup></li> </ul> </li> <li>Формула FAS [Full Age Spectrum/ Полный возрастной спектр]<sup>(7)</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>Валидна даже для СКФ &gt;60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup></li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	
	<p><b>Дети</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Формула Шварца и её модификации<sup>(6)</sup></li> <li>Формула FAS [Full Age Spectrum/ Полный возрастной спектр]<sup>(7)</sup></li> </ul>	

**Рисунок 5 | Оценка функции почек при гломерулярных болезнях.** \* в мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Поправочный коэффициент для расы в формулах расчета СКФ является спорным, и дискуссии на эту тему продолжаются [20]. Пожалуйста, обратитесь к руководству KDIGO по ХБП для получения дополнительной информации [18]. <sup>1</sup> Perrone *et al.* [13], <sup>2</sup> Gaspari *et al.* [12], <sup>3</sup> Cockcroft и Gault [11], <sup>4</sup> Stevens *et al.* [16], <sup>5</sup> Stevens *et al.* [17], <sup>6</sup> Schwartz *et al.* [15], <sup>7</sup> Pottel *et al.* [14], <sup>8</sup> Branten *et al.* [19], <sup>9</sup> Zhai *et al.* [21], <sup>10</sup> Levey *et al.* [22]. ОПП, острое повреждение почек; СКД-EPI, «Сотрудничество по Эпидемиологии Хронических Болезни Почек»; <sup>51</sup>Cr-EDTA, меченная хромом-51 этилендиамин-тетрауксусная кислота; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации в мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; <sup>99m</sup>Tc-DTPA, технеций-диэтилендиаминтетрауксусная кислота.

почек с использованием сывороточного креатинина (СКр) или клиренса креатинина (ККр), требующих 24-часового сбора мочи. В очень немногих исследованиях сообщалось об измерении СКФ по золотому стандарту с использованием методов клиренса инулина с мочой, радиоизотопного иоталамата или выведения иогексола, нерадиоизотопного иоталамата в плазме крови, <sup>99m</sup>Tc-DTPA или <sup>51</sup>Cr-EDTA. Другие методы включают корректировку СКр в зависимости от возраста, веса и пола с использованием формулы из исследования СКД-EPI («Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration» – «Сотрудничество по Эпидемиологии Хронической Болезни Почек») или других формул, и обратную или логарифмическую трансформацию СКр. Сывороточный цистатин С, как альтернатива СКр, не был хорошо проверен у пациентов с ГН. Все эти методы имеют ограничения, но являются информативными, когда у каждого пациента проводятся последовательные измерения одним и тем же методом [11-17]. Подробную информацию об оценке СКФ можно найти в Клинических Практических Рекомендациях по Оценке и Ведению Пациентов с ХБП (Рисунок 5 [11-22]) [18].

Оценка СКФ с использованием формулы СКД-EPI, основанной на СКр, получает все большее признание, хотя она и не была подтверждена специально для пациентов с ГН. Она может быть более точной, чем ранее использовавшиеся формулы, особенно

при значениях >60 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup>. Этническая принадлежность, мышечная масса, саркопения и метод, используемый для измерения креатинина, могут влиять на точность оценки скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) на основе СКр. Это влияние менее выражено, когда для оценки СКФ используется сывороточный биомаркер цистатин С. При НС и гипоальбуминемии изменяется распределение креатинина в канальцах, и уравнения, основанные на ККр и расчет СКФ по уровню креатинина, могут завышать истинную СКФ на 50% или более [16,19]. Оценки СКФ также ненадежны во время эпизодов острого повреждения почек (ОПП) и, возможно, зависят от измененной выработки креатинина у пациентов с хронической миопатией, связанной с глюкокортикоидами.

У детей существуют альтернативные проверенные формулы для определения рСКФ, в частности формула Шварца или формула Полного Возрастного Спектра (ПВС/FAS).

**Практический совет 1.2.8:** У детей определяйте протеинурию количественно, но при этом цели лечения не должны различаться в зависимости от этиологии заболевания. ОБК <200 мг/г (<20 мг/ммоль) или <8 мг/м<sup>2</sup>/час в суточной моче должно быть целевым значением для любого ребенка с гломерулярным заболеванием. Принять за основу уровень, превышающий этот, можно



только при результатах биопсии почки, свидетельствующей о сморщивании почки.

**Практический совет 1.2.9: Расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) на основе креатинина, полученная по формуле СКД-ЕРІ, предпочтительно для взрослых пациентов с гломерулярными болезнями, а модифицированная формула Шварца предпочтительна для детей. Формула полного возрастного спектра (ПВС) может использоваться как у взрослых, так и у детей (Рисунок 5).**

Все формулы pСКФ, основанные на креатинине, имеют тенденцию к завышению истинной СКФ у пациентов с НС и гипоальбуминемией. Расчетную формулу pСКФ по цистатину С или по комбинации цистатина С и креатинина можно использовать в особых случаях, когда предполагаются нарушения продукции креатинина.

#### Рекомендации по проведению исследований

- Различия “разового” и “фиксированного по времени” сбора мочи при оценке протеинурии при отдельных заболеваниях почек.
- Оценка протеомии мочи для диагностики и прогнозирования при отдельных формах ГН
- Оценка биомаркеров мочи для выявления и количественной оценки степени фиброза при ГН
- Оценка того, могут ли валидированные формулы расчета СКФ у пациентов с выраженной протеинурией улучшить результаты клинических исследований и ведение пациентов.

### 1.3 Оценка гематурии

Гематурия является одним из кардинальных проявлений гломерулярных болезней. Первоначальное обнаружение гематурии часто осуществляется в разовом образце мочи с помощью тест-полосок. Тест-полоски очень чувствительны для определения гемоглобина в моче (свободного или связанного с эритроцитами) с очень небольшим количеством ложноотрицательных результатов (за исключением пациентов, принимающих большое количество витамина С), но с ложноположительными результатами при микрогематурии или гемоглобинурии. Массивная гематурия или макрогематурия обычно придает выделяемой моче красноватый или коричневатый “дымчатый” вид, в зависимости от рН мочи. При видимой гематурии, вызванной ГН, сгустки крови не образуются. Как правило, гематурия при ГН не сопровождается симптомами со стороны мочевыводящих путей.

Аномальный результат анализа на кровь по тест-полоске следует подтвердить микроскопическим исследованием центрифугированного осадка свежевыпущенной мочи с помощью фазово-контрастной микроскопии или оптики светлого поля при малом и большом увеличении. Окрашивание осадка мочи

(по Штернхаймер-Мальбин) может помочь в распознавании клеток и форменных элементов. Проточные методы сортировки клеток могут значительно облегчить автоматизированный анализ гематурии.

У пациентов с ГН эритроциты обычно (50-80%) деформированы (дисморфные) и мелкие (микроцитоз). Наличие цилиндров, содержащих эритроциты, или наличие акантоцитов (>5% всех эритроцитов) обычно указывает на воспалительное заболевание клубочков. Следует отметить, что среди немногих эритроцитов, обнаруживаемых в нормальной, правильно собранной моче, все относятся к клубочковому (дисморфному) типу.

Прогностическое значение персистенции и величины гематурии может оказаться очень значимым для определения отдаленных исходов гломерулярных болезней, так как персистирующая гематурия часто свидетельствует о продолжающейся, хотя и невысокой, активности лежащего в ее основе гломерулярного воспалительного процесса. Этому аспекту гематурии как “биомаркеру” прогрессирования, например, при IgA-Н [23], в настоящее время уделяется давно заслуженное внимание. По нашему мнению, периодический мониторинг наличия и величины гематурии должен быть частью процесса ведения всех форм гломерулярных болезней.

**Практический совет 1.3.1: Рутинная оценка осадка мочи на предмет морфологии эритроцитов и наличия эритроцитов и/или акантоцитов показана при всех формах гломерулярных болезней.**

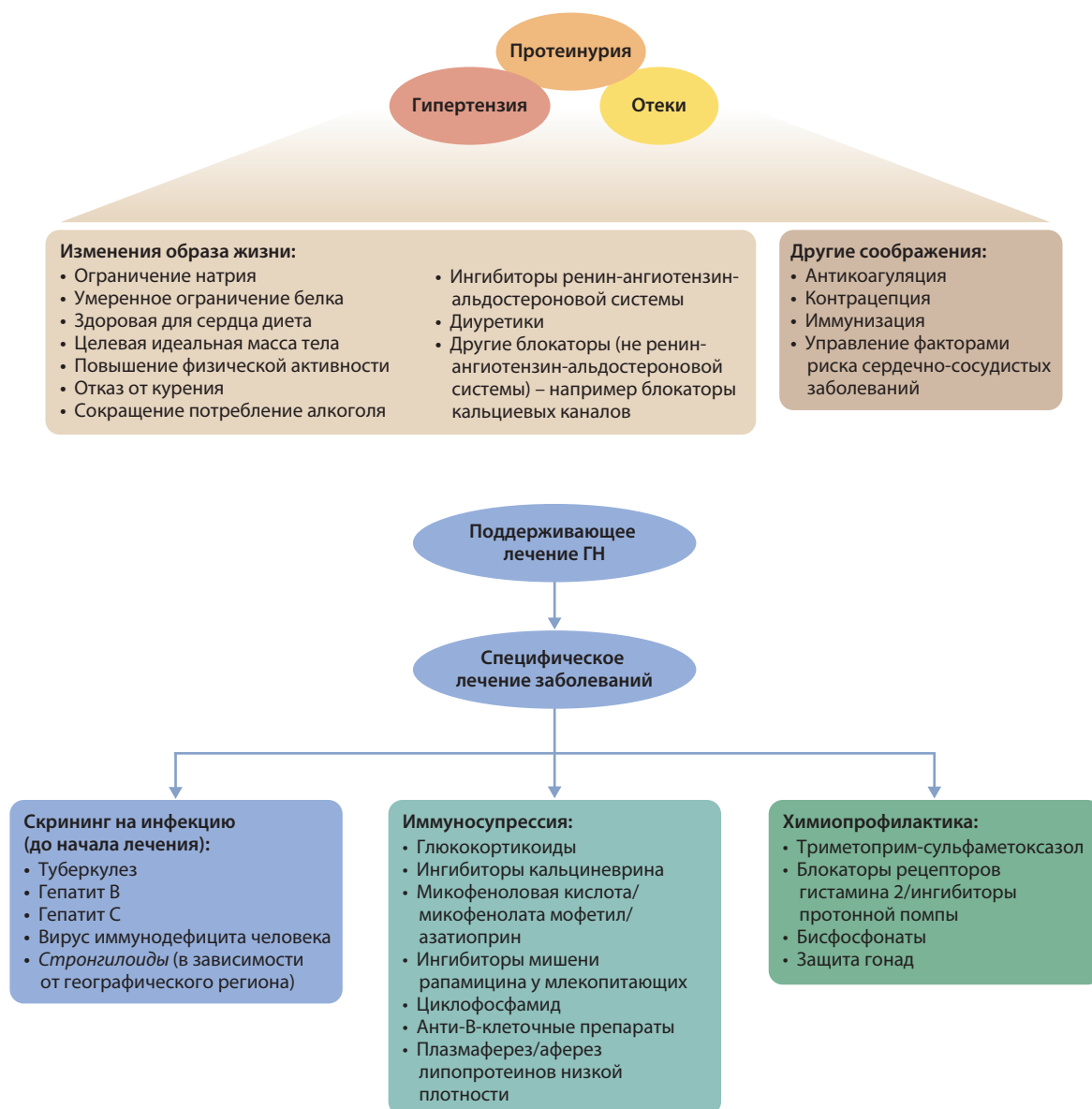
**Практический совет 1.3.2: Мониторинг гематурии (величина и персистенция) может иметь прогностическое значение при многих формах гломерулярных болезней. Это особенно применимо к IgA нефропатии и IgA васкулиту (Глава 2).**

#### Рекомендации по проведению исследований

- Дальнейшие проспективные исследования влияния персистирующей гематурии на прогноз при определенных формах гломерулярных болезней и ее терапевтические последствия

### 1.4 Коррекция осложнений гломерулярных болезней

Ряд осложнений гломерулярных болезней развивается как следствие клинических проявлений, а не специфического гистопатологического профиля. Всегда следует учитывать, что активное лечение таких осложнений оказывает положительное влияние на естественное течение заболевания и значительно снижает заболеваемость и даже смертность. Лечение включает меры по контролю отеков, снижению протеинурии, лечению повышенного системного артериального давления (АД), замедлению прогрессирования заболевания и устранению других метаболических и тромбофилических по-



**Рисунок 6 | Сводная данные по поддерживающему лечению при гломерулярных болезнях.** Примечание: Преднизолон и преднизолон эквивалентны, используются в одной и той же дозировке и оба использовались в РКИ, в зависимости от страны, где они проводились. Все последующие упоминания "преднизона" в этих Рекомендациях относятся к преднизону или преднизолону. Все последующие упоминания "глюкокортикоидов" относятся к преднизолону или преднизолону, если не указано иное. ГН, гломерулонефрит; РКИ, рандомизированное контролируемое исследование.

следствий НС (Рисунок 6). Эти относительно нетоксичные методы лечения могут предотвратить или, по крайней мере, уменьшить потребность в иммуносупрессивных препаратах, которые имеют значимые потенциальные побочные эффекты. Но такая поддерживающая терапия может не потребоваться при стероид-чувствительной БМИ с быстрой ремиссией или у пациентов с ГН и только микрогематурией, сохраненной СКФ и без протеинурии или гипертензии (обычно наблюдается на ранних стадиях IgA-Н).

### Нефротические отеки

Значительные отеки и увеличение веса являются типичными для НС. Эта клиническая картина

может ухудшить состояние пациента и контроль АД и может быть опосредована первичным дефектом экскреции натрия почками [24]. Основой лечения являются диуретики в сочетании с умеренным ограничением натрия с пищей (1,5-2 г/сут или 60-90 ммоль/сут натрия; Рисунок 7).

Пациенты с НС часто устойчивы к диуретикам, даже если СКФ в норме. Петлевые диуретики считаются препаратами первой линии при коррекции нефротических отеков, и обычно предпочтительнее назначать их дважды в день. Обычно при НС требуются более высокие дозы петлевых диуретиков из-за уменьшения доставки препарата в петлю Генле (большой объем распределения при гипоальбумине-

Практический совет 1.4.1.	Используйте петлевые диуретики в качестве терапии первой линии для лечения отеков при нефротическом синдроме	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Предпочтителен прием два раза в день, а не один раз в день; однократный прием может быть приемлемым при снижении СКФ</li> <li>• Увеличивайте дозу петлевого диуретика до получения клинически значимого диуреза или до достижения максимально эффективной дозы</li> <li>• Переходите на петлевые диуретики более длительного действия, такие как буметанид или торсемид /торасемид, если вы обеспокоены неэффективностью лечения фуросемидом или если сомневаетесь в биодоступности перорального препарата</li> </ul>
Практический совет 1.4.2.	Ограничьте потребление натрия с пищей	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ограничьте потребление натрия с пищей до &lt;2,0 г/сут (&lt;90 ммоль/сут)</li> </ul>
Практический совет 1.4.3.	Используйте петлевые диуретики в комбинации с другими по механизму действия диуретиками для синергического лечения резистентных отеков при нефротическом синдроме	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Все тиазидоподобные диуретики в высоких дозах одинаково эффективны. Ни один из них не является предпочтительным.</li> <li>• Пероральные тиазидные диуретики, применяемые вместе с внутривенными петлевыми диуретиками, уменьшают реабсорбцию натрия в дистальном отделе и улучшают ответ на диуретики</li> <li>• Амилорид может способствовать уменьшению отека/гипертензии и препятствовать развитию гипокалиемии на фоне петлевых или тиазидных диуретиков</li> <li>• Ацетазоламид может быть полезен при метаболическом ацидозе</li> <li>• Спиринолактон может способствовать уменьшению отека/гипертензии и препятствовать развитию гипокалиемии на фоне петлевых или тиазидных диуретиков</li> </ul>
Практический совет 1.4.4.	Следите за побочными эффектами диуретиков	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гипонатриемия при приеме тиазидных диуретиков</li> <li>• Гипокалиемия при приеме тиазидных и петлевых диуретиков</li> <li>• Снижение СКФ</li> <li>• Гиповолемия, особенно у детей/пожилых пациентов</li> <li>• Гиперкалиемия при использовании спинолактона и эплеренона, особенно в сочетании с блокадой РАС</li> </ul>
Практический совет 1.4.5.	Стратегии для пациентов с резистентностью к диуретикам	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Амилорид</li> <li>• Ацетазоламид</li> <li>• Монотерапия петлевыми диуретиками в/в (болюс или инфузия)</li> <li>• Комбинация в/в петлевых диуретиков с альбумином</li> <li>• Ультрафильтрация</li> <li>• Гемодиализ</li> <li>• Амилорид может уменьшить потерю калия и улучшить диурез. Ацетазоламид может помочь в лечении метаболического ацидоза, но является слабым мочегонным средством</li> </ul>

**Рисунок 7 | Лечение отеков при НС.** СКФ, скорость клубочковой фильтрации; в/в, внутривенно; НС, нефротический синдром; РАС, ренин-ангиотензиновая система.

мии) или из-за связывания фильтруемого препарата с фильтруемым альбумином. Однако повторное введение фуросемида может вызывать краткосрочную (феномен торможения, острая резистентность к диуретикам) и долгосрочную (компенсаторная канальцевая абсорбция натрия, хроническая резистентность к диуретикам) адаптацию, механизмы которой недостаточно хорошо известны. Некоторые данные свидетельствуют о более благоприятных фармакокинетических профилях и более стабильной пероральной биодоступности торсемиды и буметанида длительного действия по сравнению с фуросемидом (по крайней мере, в исследованиях сердечной недостаточности) [25].

Сочетание петлевого диуретика с тиазидоподобным диуретиком (гидрохлоротиазид, метолазон, хлорталидон) может стать эффективным пероральным режимом для преодоления резистентности к диуретикам, блокируя реабсорбцию натрия в нескольких участках нефрона. В высоких дозах эффек-

тивность различных тиазидоподобных диуретиков сходна. Рекомендуется вводить тиазидный диуретик за 2-5 часов до инфузии петлевого диуретика для достижения максимального уровня препарата и максимальной блокады дистальной реабсорбции натрия.

Плазмин в моче при НС может активировать эпителиальный натриевый канал, потенциально способствуя резистентности к диуретикам. Амилорид блокирует эпителиальный натриевый канал и может быть потенциально полезной дополнительной терапией для лечения отеков/гипертензии и гипокалиемии при НС [26]. Применение амилорида не было подтверждено в РКИ.

Ацетазоламид является более слабым мочегонным средством, но в качестве ингибитора карбоангидразы он может быть полезен при наличии тяжелого метаболического ацидоза.

Если результата не удается достичь при приеме максимальных доз пероральных петлевых диуретиков, то разумно перейти на внутривенные петлевые

диуретики, при этом в индивидуальной практике предпочтение отдается внутривенному болюсному введению, а не непрерывной инфузии. Избегайте по возможности «струйного» быстрого введения петлевых диуретиков, так как при этом может проявиться токсичность (потеря слуха и/или шум в ушах). Введение петлевого диуретика в виде непрерывной инфузии может смягчить токсические эффекты и обеспечить длительное выведение диуретика.

Всасывание диуретиков в желудочно-кишечном тракте при тяжелом НС может быть неопределенным из-за отека стенки кишечника, и для обеспечения эффективного диуреза может потребоваться внутривенное введение петлевых диуретиков (путем болюсной инъекции или инфузии). Сниженный ответ на внутривенное введение диуретиков может быть обусловлен уменьшением внутрисосудистого объема с сопутствующей активацией нейрогуморальной и ренин-ангиотензиновой систем (РАС). Для пациентов с гипоальбуминемией, резистентных к внутривенным диуретикам, к терапии внутривенными диуретиками можно добавить внутривенный альбумин для увеличения внутрисосудистого объема, диуреза и натрийуреза. Несколько исследований по применению внутривенного (бедного солью) альбумина с внутривенным фуросемидом показали временную клиническую пользу от комбинированной терапии, но сравнение данных затруднено из-за различий в дизайне исследования. Существует не так много значимых доказательств того, что альбумин эффективен в уменьшении отеков при НС у взрослых. Клинические эффекты альбумина у детей могут быть более многообещающими. Разумно рассмотреть возможность внутривенного введения альбумина пациентам с резистентностью к диуретикам, которые не реагируют на максимальную дозу внутривенного диуретика самого по себе или в комбинации с другими диуретиками, и у которых уровень сывороточного альбумина составляет  $<2,0$  г/дл (20 г/л). Альбумин можно вводить, предварительно смешивая его с петлевым диуретиком, или же осуществлять инфузию 25-50 г раствора альбумина за 30-60 минут до внутривенного введения петлевого диуретика (максимальный эффект увеличения внутрисосудистого объема) [27]. Однако у пациентов с НС большая часть введенного альбумина будет быстро выводиться с мочой, и любое влияние на уровень альбумина в плазме крови будет в лучшем случае временным. Иногда при стойких отеках требуется механическая ультрафильтрация и/или гемодиализ, особенно если ГН сопровождается ОПП.

Калий-сберегающие диуретики (такие как спиролактон или амилорида) полезны для поддержания уровня калия в крови в пределах нормы и могут оказывать дополнительное действие к эффекту тиазидов или петлевых диуретиков для увеличения натрийуреза для лечения гипертонии или отеков [28].

Ограничение потребления воды обычно не является необходимым при коррекции отеков при НС, поскольку у пациентов часто наблюдается гиповолемия, и они более склонны к обезвоживанию при интенсивной диуретической терапии. Однако у пациентов, у которых развивается гипонатриемия, может потребоваться ограничение потребления воды.

#### Рекомендации по проведению исследований

- РКИ по:
  - оценке эффективности внутривенного введения альбумина в сочетании с диуретиками по сравнению с монотерапией диуретиками для коррекции отеков у пациентов с тяжелой формой НС [29], резистентных к диуретикам;
  - проверке эффективности амилорида по сравнению с другими классами диуретиков при нефротических отеках;
  - сравнению петлевых диуретиков при НС (фуросемид, буметанид и торасемид) для определения эффективности и оптимальной дозы;
  - сравнению перорального и внутривенного болюсного и внутривенного непрерывного введения диуретиков при НС;
  - оценке условий, когда клинически наиболее целесообразно лечить резистентного к диуретикам пациента ультрафильтрацией или гемодиализом.

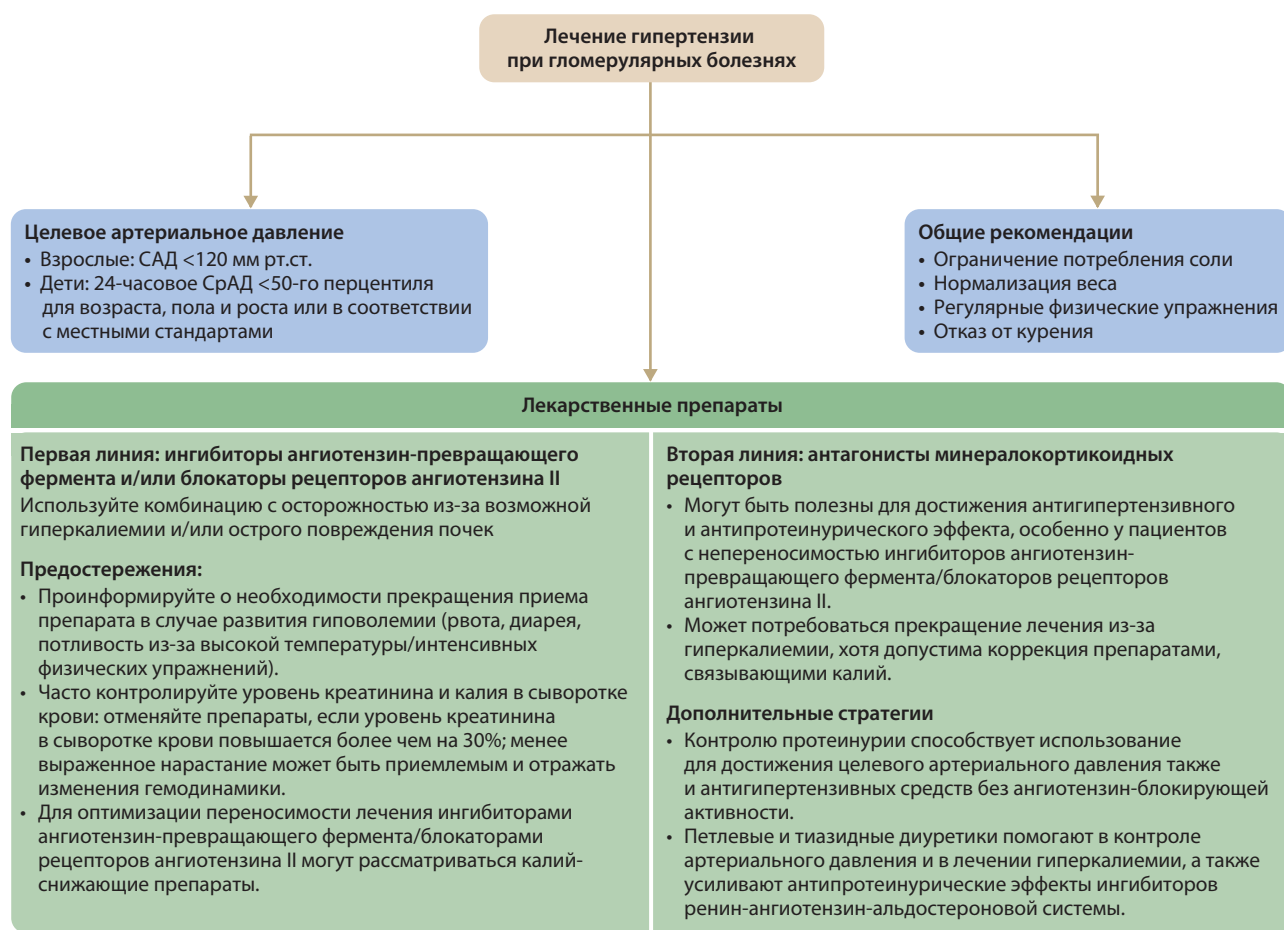
#### 1.5 Коррекция артериальной гипертензии и снижение протеинурии при гломерулярных болезнях

Как и при хронической болезни почек (ХБП) любой этиологии целью контроля АД является защита от сердечно-сосудистых (СС) рисков гипертонии (инсульт, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца) и задержка прогрессирующей потери СКФ. Модификация образа жизни (ограничение потребления соли, нормализация веса, регулярные физические упражнения, сокращение потребления алкоголя и отказ от курения) должна быть неотъемлемой частью лечения, направленного на контроль АД. Антигипертензивная терапия может быть необходима не всем пациентам с гломерулярными болезнями (например, стероид-чувствительная БМИ; Рисунки 8 и 9).

Снижение протеинурии важно, поскольку оно отражает контроль над основным заболеванием, уменьшение клубочковой гипертензии, а также уменьшение повреждения подоцитов (вероятно, основного фактора образования гломерулосклероза). Большинство исследований показывают, что потерю функции почек при прогрессирующих гистологических формах, обсуждаемых в этих Рекомендациях, в значительной степени можно предотвратить, если снизить протеинурию до уровня ниже 0,5 г/сут, и можно замедлить прогрессирование, если снизить протеин-

Практический совет 1.5.1.	Используйте иАПФ или БРА в максимально переносимой или максимальной разрешенной дозе в качестве терапии первой линии при лечении пациентов с артериальной гипертензией и протеинурией	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Не прекращайте иАПФ или БРА при умеренном и стабильном повышении уровня креатинина в сыворотке крови (до 30%)</li> <li>• Отмените иАПФ или БРА, если функция почек продолжает ухудшаться и/или при рефрактерной гиперкалиемии</li> <li>• Комбинации иАПФ и БРА могут применяться у молодых людей без диабета или сердечно-сосудистых заболеваний, но польза и безопасность неясны</li> </ul> <p>Предостережение: не начинайте лечение иАПФ/БРА у пациентов с внезапным началом НС. Эти препараты могут вызывать ОПП, особенно у пациентов с БМИ</p>
Практический совет 1.5.2.	Целевое систолическое давление у большинства взрослых пациентов составляет <120 мм рт.ст. при использовании стандартизированного офисного измерения АД. Целевое значение 24-часового среднего артериального давления при амбулаторном мониторинге артериального давления у детей составляет <50-го перцентиля для возраста, пола и роста	<ul style="list-style-type: none"> <li>• См. Клинические рекомендации KDIGO по АД (<a href="https://kdigo.org/guidelines/blood-pressure-in-ckd/">https://kdigo.org/guidelines/blood-pressure-in-ckd/</a>)</li> <li>• Строго говоря, целевое САД &lt;120 мм рт.ст. не было валидировано для ГН. На практике мы можем достичь САД 120-130 мм рт.ст. у большинства пациентов с гломерулярными болезнями</li> </ul>
Практический совет 1.5.3.	Увеличивайте дозу иАПФ или БРА до максимально переносимой или максимальной разрешенной суточной дозы в качестве терапии первой линии при лечении пациентов с ГН и только протеинурией (без АГ)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Показано при стойкой протеинурии, сохраняющейся несмотря на лечение первичного ГН иммуносупрессией (если таковое показано)</li> <li>• Избегайте использования иАПФ или БРА, если функция почек быстро меняется</li> </ul>
Практический совет 1.5.4.	Целевая протеинурия варьирует в зависимости от первичного заболевания, обычно составляя <1 г/сут	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Представляется разумным отложить начало лечения иАПФ или БРА у пациентов без артериальной гипертензии с подоцитопатией (БМИ, СЧНС или первичный ФСГС), которые, как ожидается, быстро отреагируют на иммуносупрессию</li> <li>• Целевая протеинурия у взрослых с ГН специфична для конкретного заболевания</li> </ul>
Практический совет 1.5.5.	Часто контролируйте лабораторные показатели при назначении иАПФ или БРА	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Титрование доз иАПФ или БРА может вызвать острое почечное повреждение или гиперкалиемию</li> </ul>
Практический совет 1.5.6.	Советуйте пациентам приостановить прием иАПФ или БРА и диуретиков, если существует риск развития гиповолемии	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Повышенный риск острого повреждения почек и гиперкалиемии</li> <li>• Консультируйте пациентов в соответствии с уровнем образования с учетом культурных особенностей</li> <li>• Рассмотрите возможность временного прекращения приема ингибиторов РАС в период острого заболевания</li> </ul>
Практический совет 1.5.7.	Используйте калий-сберегающие диуретики и/или калий-связывающие агенты для снижения уровня калия в сыворотке крови до нормы, чтобы использовать блокирующие РАС препараты для контроля АД и уменьшения протеинурии.  Корректируйте метаболический ацидоз (бикарбонат в сыворотке крови <22 ммоль/л)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Петлевые диуретики</li> <li>• Тиазидные диуретики</li> <li>• Патиромер</li> <li>• Циклосиликат циркония натрия (каждые 10 г циклосиликата циркония натрия содержат 800 мг натрия)</li> <li>• Прием бикарбоната натрия внутрь</li> </ul>
Практический совет 1.5.8.	Стремитесь к модификации образа жизни в качестве синергической меры для улучшения контроля артериального давления и протеинурии	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ограничение потребления натрия с пищей до &lt;2,0 г/сут (&lt;90 ммоль/сут)</li> <li>• Нормализация веса</li> <li>• Регулярные физические упражнения</li> <li>• Отказ от курения</li> </ul>
Практический совет 1.5.9.	Усиьте ограничение потребления натрия у пациентов, которые не достигают снижения протеинурии на максимально переносимой медикаментозной терапии	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ограничение потребления натрия с пищей до &lt;2,0 г/сут (&lt;90 ммоль/сут). В случае рефрактерности рассмотрите применение антагонистов минералокортикоидных рецепторов (мониторинг гиперкалиемии)</li> </ul>

**Рисунок 8 | Лечение артериальной гипертензии и протеинурии при гломерулярных болезнях.** иАПФ, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента; БРА, блокатор рецепторов ангиотензина II; АД, артериальное давление; ФСГС, фокальный сегментарный гломерулосклероз; ГН, гломерулонефрит; KDIGO, Инициатива по улучшению глобальных исходов болезни почек; БМИ, болезнь минимальных изменений; НС, нефротический синдром; РАС, ренин-ангиотензиновая система; иРАС, ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы; САД, систолическое артериальное давление; СЧНС, стероид-чувствительный нефротический синдром.



**Рисунок 9 | Лечение артериальной гипертензии при гломерулярных болезнях.** САД, систолическое артериальное давление; СрАД, среднее артериальное давление.

нурию до уровня ниже 1-1,5 г/сут. Исключением являются БМИ и СЧНС, для которых полная ремиссия определяет течение заболевания. Протеинурия (или плазменные факторы, присутствующие в протеинурической моче) также могут быть токсичными для тубулоинтерстиция. При НС снижение протеинурии ниже нефротического уровня часто приводит к повышению уровня сывороточных белков (особенно альбумина) до нормальных величин. Это повышение уровня сывороточного альбумина снижает риск тромбоза и инфекции и часто облегчает многие симптомы и метаболические осложнения НС и тем самым улучшает качество жизни пациентов.

Антипротеинурическими препаратами выбора являются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), которые могут снизить протеинурию на 40-50%, эффект этот является дозо-зависимым и особенно выражен, если пациент соблюдает рекомендации по ограничению потребления соли. Существует мало доказательств того, что иАПФ отличаются от БРА в этом отношении. Хотя одновременное применение иАПФ или БРА может привести к дополнительной антипротеинурической актив-

ности, эта комбинация, как было показано, связана с увеличением случаев ОПП и гиперкалиемии в РКИ с участием пациентов с сахарным диабетом [30, 31].

Хотя это не было продемонстрировано непосредственно в крупных РКИ с участием пациентов без диабета, полученных данных достаточно, чтобы рекомендовать осторожность. Даже в качестве монотерапии иАПФ или БРА снижают СКФ, и часто наблюдается повышение СКр на 10-20%. Если креатинин не продолжает повышаться и далее, это умеренное повышение отражает влияние препарата на почечную гемодинамику, а не усугубление собственно болезни почек, и не должно служить поводом к отмене препарата. Однако, если СКФ пациента быстро меняется, иАПФ или БРА могут дополнительно способствовать развитию почечной недостаточности, их не следует применять. Если дозирование антипротеинурических препаратов ограничено клинически значимой гиперкалиемией, это можно преодолеть применением выводящих калий диуретиков, коррекцией метаболического ацидоза, или пероральными препаратами, связывающими калий. Либерализация потребления натрия также может в некоторой степени помочь.

При непереносимости иАПФ или БРА в качестве альтернативы можно использовать прямой ингибитор ренина (ПИР) или антагонист минералокортикоидных рецепторов (аМКР) [32]. Как и в случае иАПФ/БРА, гиперкалиемия и снижение СКФ являются побочными эффектами этих препаратов, поэтому рекомендуется регулярный лабораторный мониторинг. Однако применение комбинации иАПФ или БРА с ПИР не рекомендуется из-за повышенного риска гиперкалиемии [33], по крайней мере, у пациентов с диабетом.

Некоторые пациенты не могут переносить даже низкие дозы иАПФ, БРА, аМКР или ПИР. В этом случае рекомендуются альтернативные антигипертензивные средства как для контроля АД, так и для улучшения выведения белка с мочой. Недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (ББК), такие как дилтиазем и верапамил, незначительно снижают протеинурию. Бета-блокаторы, диуретики и  $\alpha$ -1-блокаторы также уменьшают протеинурию, но в еще меньшей степени. Дигидропиридиновые ББК, метилдопа и гуанфацин оказывают незначительное влияние на протеинурию и могут даже её усиливать. Пациентам, у которых не удается добиться адекватного снижения содержания белка в моче (несмотря на контроль АД), следует рекомендовать дальнейшее ограничение потребления натрия с пищей в качестве нефармакологического средства снижения протеинурии.

Метаанализ показал, что устойчивое снижение уровня экскреции альбумина или общей СЭБ на 30% от исходного уровня может быть приемлемым суррогатным исходом, предсказывающим более позднее удвоение СКр или развитие почечной недостаточности в качестве твердых критериев благоприятного влияния на прогрессирование ХБП [34-36].

Доказательства в пользу нефропротективной терапии являются предметом Клинических практических рекомендаций KDIGO по оценке и лечению хронической болезни почек [18].

#### Рекомендации по проведению исследований

- РКИ для определения безопасности и эффективности добавления иМКР к монотерапии ингибиторами РАС (иРАС) при лечении недиабетических протеинурических болезней почек.
- РКИ для определения безопасности и эффективности использования новых препаратов, снижающих уровень калия, для максимальной эффективности терапии иРАС при недиабетических протеинурических болезнях почек.

#### 1.6 Коррекция гиперлипидемии при гломерулярных болезнях

Гиперлипидемия у пациентов с гломерулярными болезнями отражает влияние диеты, генетической предрасположенности, наличия НС, и осложне-

ний лечения гломерулярных болезней с использованием ряда препаратов, включая глюкокортикоиды, ингибиторы mTOR (сиролимус и эверолимус) и ингибиторы кальциневрина (иКН; циклоспорин А чаще, чем такролимус) [37, 38]. Коррекция гиперлипидемии у пациентов с НС может проводиться в соответствии с рекомендациями, применимыми к общей популяции, с использованием тех же гиполипидемических препаратов. Однако у пациентов с гиперлипидемией, вызванной гломерулярными болезнями или осложнениями их лечения, отсутствуют доказательства снижения сердечно-сосудистых событий или улучшения качества жизни (Рисунок 10) [39]. Факторы риска включают семейный анамнез, ожирение, диабет, сопутствующую артериальную гипертензию, снижение СКФ, стойкую альбуминурию, предшествующие сердечно-сосудистые заболевания и продолжение курения. Коррекция гиперлипидемии наиболее актуальна у пациентов, у которых активность ГН не может быть полностью подавлена, а также при наличии других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, чаще всего артериальной гипертензии и протеинурии. Персистирование гиперлипидемии может привести к ускоренно атерогенеза как у детей, так и у взрослых.

Диетическое ограничение жиров и холестерина само по себе оказывает лишь непостоянное и минимальное влияние на гиперлипидемию при гломерулярных болезнях, в частности при НС, а изменения образа жизни (диета, физические упражнения и снижение веса) при гломерулярных болезнях изучены недостаточно.

Статины хорошо переносятся и эффективны для коррекции, по крайней мере частичной, аномального липидного профиля при НС. Защищает ли терапия статинами от снижения СКФ, не установлено. Некоторые данные свидетельствуют о том, что определенные препараты, особенно аторвастатин, могут снижать альбуминурию. Необходима осторожность при применении статинов в комбинации с другими лекарственными средствами; существует повышенный риск развития миалгии/миозита при сочетании статинов с иКН. Имеются крайне ограниченные данные относительно эффективности эзетимиба или фибратов для снижения уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) при НС. В недавнем метаанализе авторы пришли к выводу, что имеющаяся ограниченная информация не подтверждает использование этих препаратов в качестве монотерапии [39].

Липидный аферез, одобренный для лечения семейной гиперлипидемии, также использовался для лечения гиперлипидемии у пациентов со стероид-резистентным НС (СРНС). У получавших такое лечение пациентов с НС уровни холестерина и триглицеридов снизились, а у некоторых наблюдалась ремиссия НС. Обоснование использования ингибиторов пропротеин конвертазы субтилизин/кесин

9 типа (PCSK9) при НС является достаточно убедительным [38, 40], но на сегодняшний день лишь несколько сообщений о случаях подтверждают использование этих агентов. Необходимы дополнительные данные о пользе ингибиторов PCSK9 при нефротической гиперлипидемии, прежде чем их можно будет широко рекомендовать.

### Рекомендации по проведению исследований

- РКИ для оценки безопасности и эффективности фармакологической коррекции гиперлипидемии, сопровождающей нефротические и нефротические гломерулярные болезни.
- Исследования влияния изменений образа жизни на снижение гиперлипидемии при НС.

<p><b>Практический совет 1.6.1.</b></p>	<p>Коррекцию гиперлипидемии можно рассмотреть у пациентов с нефротическим синдромом, особенно у пациентов с дополнительными сердечно-сосудистыми факторами риска, включая артериальную гипертензию и диабет</p>	<p>Отсутствуют высококачественные данные для рекомендаций по данному вопросу</p>
<p><b>Практический совет 1.6.2.</b></p>	<p>Стремитесь к модификации образа жизни у всех пациентов с персистирующей гиперлипидемией и гломерулярными болезнями:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Здоровое питание для сердца</li> <li>• Повышенная физическая активность</li> <li>• Снижение веса</li> <li>• Отказ от курения</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Недостаточно изучено в качестве основного средства снижения уровня липидов при нефротическом синдроме</li> <li>• Может использоваться в качестве первичного метода у лиц с низким риском при легкой и умеренной степени гиперлипидемии</li> <li>• Дополнение к фармакологическому лечению гиперлипидемии</li> <li>• Считается методом первой линии при гиперлипидемии у детей</li> <li>• Рассмотреть растительную диету</li> <li>• Отказ от красного мяса</li> </ul>
<p><b>Практический совет 1.6.3.</b></p>	<p>Рассмотрите возможность начала лечения статинами в качестве терапии первой линии при персистирующей гиперлипидемии у пациентов с гломерулярными болезнями:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Оцените риск АССЗ на основе уровней ХС ЛПНП, Апо В, триглицеридов и Лп(а), возрастной группы и факторов, повышающих риск ССЗ</li> <li>• Приведите интенсивность терапии статинами в соответствии с риском АССЗ</li> <li>• Статины могут быть назначены детям в возрасте &gt; 8 лет с соответствующим семейным анамнезом, резко повышенным уровнем ХС ЛПНП или Лп(а) в контексте совместного принятия обоснованных решений и консультирования с пациентом и семьей.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Снижение рСКФ (&lt;60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; не на диализе) и альбуминурия (ОАК &gt;30 мг/г) независимо связаны с повышенным риском ССЗ</li> <li>• Факторы, повышающие риск АССЗ, включают хронические воспалительные заболевания (такие как системная красная волчанка и ревматоидный артрит), преэклампсию в анамнезе, раннюю менопаузу, южноазиатское происхождение, хроническую болезнь почек и вирус иммунодефицита человека/СПИД (точность оценок риска АССЗ не была должным образом валидирована у взрослых с хроническими воспалительными заболеваниями или вирусом иммунодефицита человека).</li> <li>• Приверженность к модификации образа жизни и эффективность препаратов, снижающих уровень ХС ЛПНП, следует оценивать путем измерения уровня липидов натощак и соответствующих показателей безопасности через 4-12 недель после начала приема статинов (или коррекции их доз) или начала болезнь-модулирующей терапии при воспалительных заболеваниях / антиретровирусной терапии, и каждые 3-12 месяцев после этого в зависимости от необходимости оценить приверженность или безопасность</li> </ul>
<p><b>Практический совет 1.6.4.</b></p>	<p>Рассмотрите возможность начала не-статиновой терапии у тех лиц, которые не переносят статины, или у которых риск АССЗ высок, но они не достигают целевых показателей по ХС ЛПНП или триглицеридам, несмотря на максимально переносимую дозу статина:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Секвестранты желчных кислот</li> <li>• Фибраты</li> <li>• Никотиновая кислота</li> <li>• Эзетимиб</li> <li>• Ингибитор PCSK9</li> <li>• Аферез липидов</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Секвестранты желчных кислот характеризуются высокой частотой желудочно-кишечных побочных эффектов, ограничивающих их применение.</li> <li>• В небольших исследованиях было показано, что секвестранты желчных кислот и фибраты снижают уровень холестерина в сыворотке крови при нефротическом синдроме.</li> <li>• Фибраты повышают уровень креатинина в сыворотке крови за счет прямого действия на почки</li> <li>• Эзетимиб имеет ограниченные преимущества – как клинические, так и в отношении сосудистых осложнений, но используется у пациентов с непереносимостью статинов в качестве «терапии отчаяния»</li> <li>• Никотиновая кислота и эзетимиб не изучались у пациентов с нефротическим синдромом</li> <li>• Ингибиторы PCSK9 могут быть полезны при нефротическом синдроме; исследования продолжаются</li> </ul>

**Рисунок 10 | Лечение гиперлипидемии при гломерулярных болезнях.** ОАК, соотношение альбумин-креатинин; СПИД, синдром приобретенного иммунодефицита; Апо, аполипопротеин; АССЗ, атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; Лп, липопротеин; ХС ЛПНП, холестерин липопротеинов низкой плотности; PCSK9, пропротеин-конвертаза субтилизин/кексинового типа 9.



- Влияние статинов на снижение сердечно-сосудистых событий у пациентов с НС; многие РКИ показывают снижение частоты сердечно-сосудистых событий в общей популяции, получающей лечение статинами.
- Польза коррекции гиперлипидемии у пожилых пациентов с НС (>76 лет).
- РКИ по фармакологическому снижению гиперлипидемии и рисков лечения у детей с НС.
- РКИ по фармакологическому снижению гиперлипидемии при НС с помощью моноклональных антител против PCSK9.
- Исследования для лучшего понимания целей терапии статинами в отношении холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) у пациентов с персистирующим НС.

### 1.7 Гиперкоагуляция и тромбозы

Риск развития артериальных или венозных тромботических осложнений при НС как у детей, так и у взрослых выше, чем в общей популяции, особенно в течение первых 6 месяцев после постановки диагноза. Тромбозы чаще встречаются у взрослых, чем у детей, чаще бывают венозными, чем артериальными, и отличаются по частоте в зависимости от гистопатологического профиля основного заболевания. Наиболее распространенными являются тромбозы глубоких вен (ТГВ) и тромбоз почечных вен (ТПВ). Тромбоз легочной артерии (ТЭЛА) также встречается относительно часто и может протекать бессимптомно. Тромботические осложнения наиболее распространены при МН, но могут возникать и при других заболеваниях, таких как БМИ или комплемент-ассоциированные гломерулопатии. Гистологический диагноз, выраженность протеинурии и сывороточный альбумин <2,5 г/дл (25 г/л; Рисунок 4) остаются лучшими предикторами тромботического риска. Низкий уровень сывороточного альбумина сам по себе (независимо от степени протеинурии) может увеличить риск тромботических событий. Артериальный тромбоз встречается редко как у взрослых, так и у детей, но при этом имеются сообщения о поражениях практически всех артериальных сосудистых бассейнов, включая аорту, брыжеечное, подмышечное, легочное, подвздошное, почечное, бедренное, подколенное, глазное и мозговое артериальное русло.

Дополнительные факторы риска включают предшествующий тромбоз, генетическую предрасположенность к тромбозу, антифосфолипидные антитела, малоподвижность, ожирение, злокачественные новообразования, беременность или хирургические вмешательства. Онлайн-калькулятор, помогающий рассчитать риск кровотечения в сравнении с преимуществами антикоагулянтов при НС, доступен по ссылке: <https://www.med.unc.edu/gntools/bleedrisk.html>. Гепарин или его производные и/или препараты кумаринового ряда

(антагонисты витамина К или варфарин) являются в настоящее время препаратами выбора для профилактики и/или лечения венозных или артериальных тромбозомболических осложнений, возникающих в контексте НС. Нет РКИ, сравнивающих эффективность и/или безопасность низкомолекулярного гепарина с варфарином при НС. Существует множество взаимодействий между варфарином и различными лекарственными средствами, особенно иммунодепрессантами, такими как иКН, поэтому врач должен быть внимателен, когда пациент принимает несколько препаратов.

Прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК) систематически не изучались у пациентов с НС для профилактики или лечения тромбоза. В августе 2018 года литературные источники включали только четыре сообщения о случаях и материалы трех конференций [41, 42]. В настоящее время проводится открытое фармакокинетическое исследование аписабана у пациентов с НС без диабета; в исследовании первичным исходом является информация о дозировке, а не клинически значимые исходы (NCT02599532, фаза 1). У ПОАК может быть меньше лекарственных взаимодействий, чем у варфарина, но их безопасность и эффективность как для лечения, так и для профилактики венозной тромбозомболии (ВТЭ), артериальной тромбозомболии (АТЭ) и ТЭЛА при НС требуют дополнительного изучения. Применение ПОАК при фибрилляции предсердий было ассоциировано с более низким уровнем кровотечений и смертности от всех причин по сравнению с варфарином (ХБП С1–С5D) [41, 43].

Эффективность и безопасность ПОАК у детей не установлены. ВТЭ у детей встречается редко; однако за последние 2 десятилетия его частота растет. Гепарин и варфарин традиционно использовались в этой популяции, в основном на основе экстраполяции результатов исследований у взрослых.

**Практический совет 1.7.1: Полная антикоагуляция показана пациентам с тромбозомболическими осложнениями, возникающими в контексте нефротического синдрома. Профилактически антикоагулянты следует применять у пациентов с нефротическим синдромом, когда риск тромбозомболии превышает предполагаемый для конкретного пациента риск серьезного кровотечения, вызванного антикоагулянтами (Рисунок 11).**

**Практический совет 1.7.2: Рекомендации по дозированию антикоагулянтов у пациентов с нефротическим синдромом (Рисунки 12 и 13 [44]).**

#### Рекомендации по проведению исследований

- РКИ по профилактической антикоагулянтной терапии у пациентов с ГН и нефротическим синдромом. В этих РКИ следует изучить безопас-

При тромбоэмболических событиях антикоагуляция в полной дозе требуется в течение 6-12 месяцев и/или пока сохраняется нефротический синдром	Проведение профилактической антикоагуляции в полной дозе следует рассмотреть при:*	Относительные или абсолютные противопоказания к профилактической антикоагуляции
<ul style="list-style-type: none"> <li>Венозная тромбоэмболия</li> <li>Артериальный тромбоз</li> <li>Тромбоэмболия легочной артерии</li> <li>Неклапанная фибрилляция предсердий</li> </ul>	<p>Альбумин сыворотки &lt;20-25 г/л и любое из:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Протеинурия &gt;10 г/сут</li> <li>• Индекс массы тела &gt; 35 кг/м<sup>2</sup></li> <li>• Генетическая предрасположенность к тромбоэмболиям</li> <li>• Сердечная недостаточность, класс III-IV по классификации Нью-Йоркской сердечной ассоциации</li> <li>• Недавняя ортопедическая или абдоминальная хирургия</li> <li>• Продолжительная иммобилизация</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Предпочтения пациента/приверженность лечению</li> <li>• Геморрагический диатез</li> <li>• Патология центральной нервной системы, предрасполагающая к геморрагиям</li> <li>• Генетические мутации, влияющие на метаболизм/эффективность варфарина</li> <li>• Астения (падения)</li> <li>• Желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе</li> </ul>

**Рисунок 11 | Антикоагуляция при НС.** \* мембранозный ГН сопряжен с особенно высоким риском тромбоэмболических осложнений. НС, нефротический синдром.

ность и эффективность гепарина (низкомолекулярного или стандартного), варфарина, ПОАК в сравнении с отсутствием антикоагулянтной терапии для профилактики ВТЭ или АТЭ у таких пациентов.

- Надежные оценки абсолютного риска тромбоза с поправкой на тип гломерулярного заболевания, сывороточный альбумин, ОБК, ОАК, рСКФ, возраст, сопутствующие заболевания (например, ожирение, генетическая тромбофилия, иммобилизация, предшествующая ТГВ/ТЭЛА).
- РКИ для проверки эффективности и безопасности ПОАК в сравнении с варфарином для профилактики и лечения НС.
- Исследования для определения того, приводит ли высокое связывание ПОАК с белками к его потере с мочой и снижению эффективности препарата.

- Наблюдательные исследования для оценки текущей практики назначения ПОАК пациентам с НС.
- Наблюдательные исследования, сравнивающие частоту артериальных тромбозов у пациентов с нефритическим синдромом, которые не получают лечения, по сравнению с пациентами, получающими антикоагулянты.
- Дальнейшие исследования для определения того, отличается ли биохимический профиль, используемый для оценки риска ВТЭ, у взрослых и детей.
- Клинические исследования для определения оптимальной продолжительности антикоагулянтной терапии у пациентов с венозным или артериальным тромбозом или ТЭЛА.
- Клинические исследования для определения эффективности и безопасности установки кавальфильтров при ТЭЛА у пациентов с НС.

**Профилактическая антикоагуляция во время транзиторных событий высокого риска**

- Антикоагулянты в низких дозах (например, нефракционированный гепарин 5000 Ед подкожно два раза в день)
- При клиренсе креатинина <30 мл/мин (без учета площади поверхности тела) можно предложить снизить дозу низкомолекулярных гепаринов; их следует избегать при почечной недостаточности

**Полная антикоагуляция варфарином при тромбэмболических событиях**

- Предпочтительно в/в введение гепарина с последующим переходом на варфарин
- При нефротическом синдроме из-за потери с мочой антитромбина III может потребоваться более высокая, чем обычно, доза гепарина
- Длительный опыт применения варфарина делает его антикоагулянтом выбора до тех пор, пока не будут проведены фармакокинетические исследования с использованием новых препаратов.
- Следует часто контролировать международное нормализованное отношение, поскольку связывание варфарина с белками может колебаться при изменении уровня сывороточного альбумина
- Целевое международное нормализованное отношение составляет 2-3
- Эти рекомендации не подтверждены в рандомизированных клинических исследованиях
- Будьте внимательны к возможности взаимодействия варфарина с другими препаратами

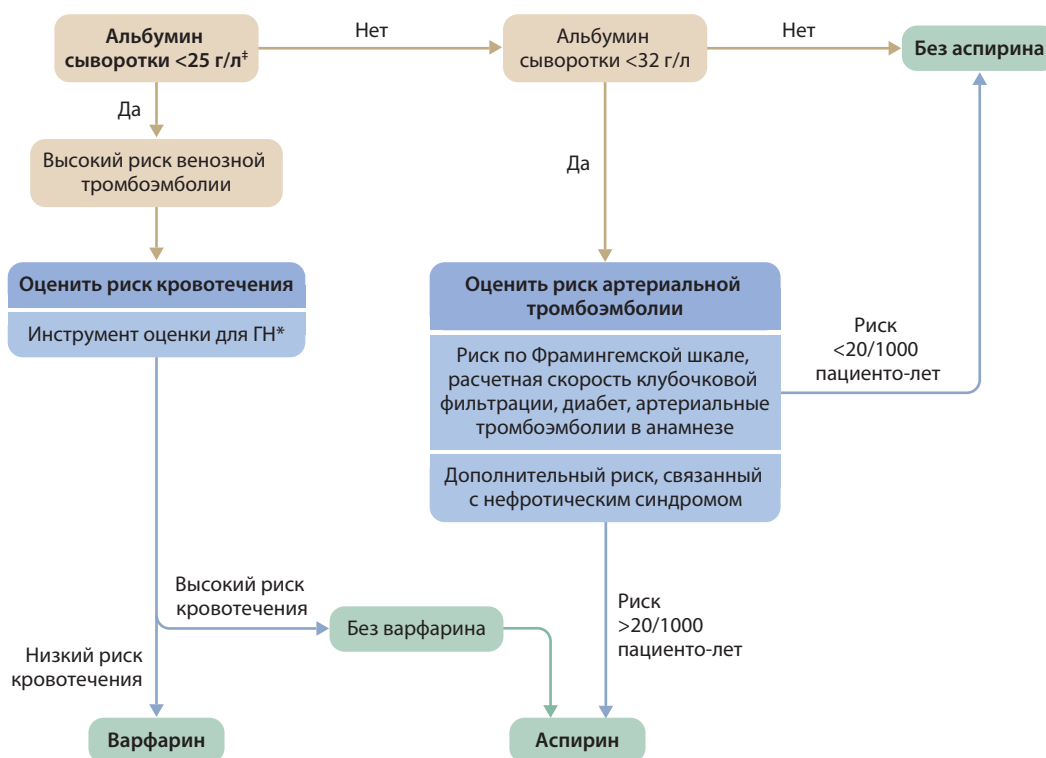
**Ингибиторы фактора Ха: систематически не изучались при НС**

- Дозировка в общей популяции корректируется в соответствии с уровнем креатинина в сыворотке крови, клиренсом креатинина (рассчитанным по формуле Кокрофта-Голта), возрастом и массой тела. Клиренс ингибиторов Ха с мочой варьирует:
  - Апиксабан, 27%
  - Эдоксабан, 50%
  - Ривароксабан, 66%
- Влияние гипоальбуминемии на дозировку этих лекарств не изучалось, но эти препараты в значительной степени связываются с альбумином, что, вероятно, существенно влияет на период их полувыведения.
- Связывание с белками:
  - Апиксабан, 92%-94%
  - Эдоксабан, 55%
  - Ривароксабан, 92%-95%
- Несмотря на несколько описаний случаев успешного применения, фармакокинетические свойства этих препаратов требуют дополнительного изучения как в отношении безопасности, так и в отношении эффективности, прежде чем их можно будет рекомендовать пациентам с нефротическим синдромом

**Прямые ингибиторы тромбина (ПИТ): систематически не изучались при НС**

- Дозировка дабигатрана в общей популяции корректируется в соответствии с клиренсом креатинина. Для аргатробана не требуется корректировки. Мочевой клиренс ПИТ варьирует:
  - Аргатробан, 22% (6% метаболитов; 16% неизмененного препарата)
  - Дабигатрана этексилат, 7%
- Влияние гипоальбуминемии на дозировку лекарств не изучалось, но эти препараты умеренно связываются с альбумином, что, вероятно, влияет на период их полувыведения
- Связывание с белками:
  - Аргатробан, 54%
  - Дабигатрана этексилат, 35%
- Несмотря на достаточную безопасность в общей популяции, фармакокинетические свойства этих препаратов требуют дополнительного изучения как в отношении безопасности, так и в отношении эффективности, прежде чем их можно будет рекомендовать пациентам с нефротическим синдромом

**Рисунок 12 | Подходы к дозированию антикоагулянтов у пациентов с НС. НС, нефротический синдром.**



**Рисунок 13 | Профилактическая антикоагуляция у взрослых с ГН/нефротическим синдромом.** Воспроизведено из *Kidney International*, volume 89, issue 5, Hofstra JM, Wetzels JFM. Should aspirin be used for primary prevention of thrombotic events in patients with membranous nephropathy? [«Следует ли применять аспирин для первичной профилактики тромботических осложнений у пациентов с мембранозной нефропатией?»] Стр. 981–983, Copyright © 2016, с разрешения Международного общества нефрологов. [44] Обратите внимание: Этот алгоритм был разработан для пациентов с мембранозной нефропатией. Его значение для пациентов с нефротическим синдромом (НС), обусловленным другими заболеваниями, неизвестно. Детей с гломерулонефритом (ГН) следует направлять за официальной консультацией к гематологу для оценки риска венозной тромбоземболии (ВТЭ) и кровотечения. Фрамингемская шкала риска для педиатрических пациентов не применима. \* Значение альбумина 25 г/л или 32 г/л (2,5 г/дл или 3,2 г/дл) следует применять при измерениях с использованием бромокрезолового пурпурного (БКП) или иммуноферментного анализа для определения уровня сывороточного альбумина. \* Пожалуйста, перейдите по ссылке: <https://www.med.unc.edu/gntools/bleedrisk.html>.

## 1.8 Риски инфекций

### Эпидемиология

Высокий уровень клинической настороженности в отношении бактериальной инфекции жизненно важен для пациентов с гломерулярными болезнями, включая пациентов с НС. Это особенно важно у детей с НС и асцитом, у которых асцитическую жидкость следует подвергать микроскопии и культуральными исследованиями для выявления спонтанного бактериального перитонита. Бактериемия может возникнуть, даже если клинические признаки ограничены симптомами со стороны брюшной полости. Изменение скорости оседания эритроцитов диагностического значения не имеет, но повышенный уровень С-реактивного белка может быть информативным.

Парентеральное введение антибиотиков следует начинать сразу после взятия посевов. При повторных инфекциях следует измерить уровень иммуноглобулинов в сыворотке крови. Если сывороточный IgG составляет <600 мг/дл (6 г/л), имеются ограниченные доказательства того, что риск инфекции снижается при ежемесячном введении внутривен-

ного иммуноглобулина 400 мг/кг для поддержания сывороточного IgG >600 мг/дл (>6 г/л). Пациенты с гломерулярными болезнями, получающие иммунодепрессанты, имеют повышенный риск различных инфекций, включая внебольничную пневмонию, сепсис и другие инфекционные заболевания.

### Скрининг на нераспознанные, латентные инфекционные заболевания

Нераспознанное, нелеченое латентно протекающее заболевание может обостриться при проведении иммуносупрессии при гломерулярных болезнях. Диагностический поиск для выявления и лечения этих заболеваний до или одновременно с началом терапии могут снизить заболеваемость и смертность. Адекватный скрининг очевидным образом зависит от влияния внешних условий, которые могут быть специфическими для конкретных географических регионов и/или профессий. Хотя мы не можем предоставить исчерпывающий обзор этих вопросов, мы сделаем лишь несколько предостережений.

- Серологические тесты на сифилис, ВИЧ, гепатит В (ВГВ) и гепатит С (ВГС) обычно рассматри-

ваются в качестве методов поиска потенциальных причин гломерулярных болезней (Глава 7). При выявлении этих заболеваний, будь то связанных или не связанных с диагностированным гломерулярными болезнями, лечение инфекции следует проводить до или одновременно с иммуносупрессивной терапией, в зависимости от неотложности и предполагаемой продолжительности иммуносупрессии. Иммуносупрессивная терапия (глюкокортикоиды и/или цитотоксические/иммуномодулирующие средства, ритуксимаб) может вызвать значительное ускорение репликации ВГВ и, таким образом, усугубить заболевание печени (Глава 7).

- Скрининг на латентный туберкулез (ТБ), распространенный во многих группах населения, следует при необходимости проводить с помощью квантиферонового теста и/или кожной пробы с производными очищенного белка одновременно с проведением иммуносупрессии. Недавнее исследование показало, что 4 месяца приема рифампицина не уступают 9 месяцам приема изониазида и пиридоксина для лечения латентного туберкулеза [45]. Следует соблюдать определенную осторожность при назначении рифампицина пациентам, получающим глюкокортикоиды, поскольку рифампицин может снижать биодоступность глюкокортикоидов.
- Скрининг на гельминтоз, вызванный *Strongyloides stercoralis*, и лечение этого заболевания следует проводить у лиц из группы риска до начала иммуносупрессии, особенно глюкокортикоидами. Недавно был проведен обзор диагностики, лечения и профилактики гиперинфекции, вызванной *Стронгилоидами* [46]. Эозинофилия и высокие уровни IgE в сыворотке крови могут вызвать подозрение на эту инфекцию у лиц, не имеющих симптомов, но проживающих в эндемичном регионе. Стронгилоидоз может трансформироваться из бессимптомной инфекции в потенциально смертельное системное заболевание (синдром гиперинфекции) всего за несколько дней терапии глюкокортикоидами. Пациентам с риском развития бессимптомных стронгилоидозов, у которых предполагается терапия глюкокортикоидами, мы советуем провести скрининг. Наименее дорогостоящим видом является исследование кала на яйца гельминтов. В случае, если скрининг недоступен или задерживается у пациента с высоким риском, некоторые авторы выступают за эмпирическое лечение ивермектином или препаратами второй линии, если ивермектин противопоказан или недоступен.

### Вакцинации и профилактика

Взрослые и дети с ГН и НС (а также больные с ХБП в целом) подвергаются повышенному риску пневмококковой инфекции, и они, а также проживающие

совместно с ними контактные лица, должны пройти антипневмококковую вакцинацию гептавалентной конъюгированной вакциной (7vPCV) и 23-валентной полисахаридной вакциной (23vPPV), а также ежегодную вакцинацию против гриппа. Ответ на неё, по-видимому, не нарушается при одновременной терапии глюкокортикоидами. Вакцинация живыми вакцинами (корь, эпидемический паротит, краснуха, ветряная оспа, ротавирус, желтая лихорадка) противопоказана при приеме иммуносупрессивных или цитотоксических препаратов и должна быть отложена до тех пор, пока доза преднизолона не составит <20 мг/сут и/или терапия иммуносупрессивными препаратами не будет прекращена по крайней мере в течение 1-3 месяцев. После завершения лечения первого эпизода СЧНС неиммунизированные дети должны быть вакцинированы живыми вакцинами как можно скорее, особенно против ветряной оспы.

Пациенты, получающие антагонисты компонента, должны быть вакцинированы как менингококковой конъюгированной вакциной (MenACWY), так и менингококковой вакциной серогруппы В (MenB). Поскольку эти прививки могут обеспечить лишь частичную защиту от менингококковой инфекции, Центры по контролю и профилактике заболеваний рекомендуют рассмотреть возможность сопутствующей антибиотикопрофилактики менингококковой инфекции (<https://www.cdc.gov/meningococcal/clinical/eculizumab.html>).

Заражение ветряной оспой может быть опасным для жизни, особенно у детей. В случае заражения следует назначить лечение противогерпетическим иммуноглобулином, а при первых признаках ветряной оспы нужно начинать противовирусную терапию ацикловиром или валацикловиром (дополнительные сведения о лечении у детей см. в Главе 4 "СЧНС"). Рекомендуется профилактика опоясывающего лишая. Живая ослабленная вакцина Zostavax® противопоказана пациентам с иммунодефицитом и лицам, получающим иммуносупрессанты. Новая рекомбинантная вакцина против опоясывающего лишая Shingrix безопасна, но иммуносупрессия может снизить ее эффективность.

Следует иммунизировать здоровых контактных лиц живыми вакцинами, чтобы свести к минимуму риск передачи инфекции ребенку с ослабленным иммунитетом, но при этом ребенок не должен иметь прямого контакта с желудочно-кишечными, мочевыми или дыхательными выделениями окружающих его вакцинированных лиц в течение 3-6 недель после их вакцинации.

Как отмечено ниже, триметоприм-сульфаметоксазол (ТМП-СМЗ) следует профилактически назначать в периоды терапии высокими дозами преднизолона для предотвращения пневмоцистной инфекции. Эта стратегия может также применяться к другим иммуносупрессивным препаратам, таким как ритуксимаб.

**Практический совет 1.8.1:** Используйте пневмококковую вакцину у пациентов с гломерулярными болезнями и нефротическим синдромом, а также у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). Пациентам и проживающим вместе с ними контактными лицам следует получить вакцину против гриппа. Пациентам следует пройти вакцинацию против опоясывающего герпеса (Shingrix).

**Практический совет 1.8.2:** Проводите скрининг на туберкулез (ТБ), вирус гепатита В (ВГВ), вирус гепатита С (ВГС), вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) и сифилис по клиническим показаниям (Глава 7).

**Практический совет 1.8.3:** Возможность стронгилоидоза как суперинфекции следует рассматривать у пациентов, получающих иммуносупрессию, которые когда-то проживали в эндемичных тропических условиях и у которых имеется эозинофилия и повышенный уровень сывороточного иммуноглобулина Е (IgE).

**Практический совет 1.8.4:** Профилактическое применение триметоприм–сульфаметоксазола (ТМП-СМЗ) следует рассмотреть у пациентов, получающих высокие дозы преднизолона или других иммунодепрессантов (ритуксимаб, циклофосфамид).

Сульфаниламидные препараты, при наличии аллергии на них, могут быть заменены атоваквоном или пентамидином. Это предположение в основном базируется на исследованиях у пациентов с иммуносупрессией, но без гломерулярных болезней.

#### Рекомендации по проведению исследований

- Дальнейшие исследования, касающиеся профилактики и лечения инфекций, развивающихся у пациентов с гломерулярными болезнями, получающих иммуносупрессивные препараты.
- Дополнительные исследования для лучшего понимания методов лечения гипогаммаглобулинемии, вызванной иммуносупрессией.

### 1.9 Оценка исходов

#### Ремиссии, почечная недостаточность, смертность

Исчерпывающая оценка эффективности лечения ГН требует подтверждения того, что почечная недостаточность была предотвращена или существенно отсрочена, смертность снижена или качество жизни улучшено. Инициатива "Стандартизированные исходы в нефрологии" (Standardised Outcomes in Nephrology – SONG) сосредоточила внимание именно на этих вопросах, причем как с точки зрения пациента, так и с точки зрения оказывающих помощь [47]. Безопасность также является важным компонентом оценки результатов лечения. Очень

немногие исследования по изучению гломерулярных болезней были достаточно продолжительными или анализировали достаточное количество пациентов, чтобы точно оценить эти результаты. Это неудивительно, учитывая медленное естественное течение многих гистологических вариантов гломерулярных болезней, описанных в этих Рекомендациях. Другим общепринятым показателем исхода для многих из этих заболеваний является полная ремиссия, оцениваемая по полному исчезновению аномальной протеинурии (<300 мг/24 часа). Однако большинство исследований полагаются на другие суррогатные предикторы клинических исходов. Эти суррогатные показатели включают динамику протеинурии (например, частичное снижение протеинурии), изменения функции почек, "точку невозврата", качество жизни и качество здоровья.

#### Динамика протеинурии

Количественное изменение протеинурии (или альбуминурии) представлено в большинстве исследований. Эти изменения часто делят на категории: полная ремиссия, обычно определяемая как протеинурия <0,3 г в сутки (ПКО <300 мг/г [ $<30$  мг/ммоль]), или частичная ремиссия, определяемая как протеинурия >0,3 г, но <3,5 г в сутки или снижение протеинурии на  $\geq 50\%$  от исходного значения и <3,5 г за сутки. Однако эти определения различаются и не используются последовательно даже в рамках конкретного типа ГН. Различия в этих определениях будут отдельно обсуждаться в каждой главе, посвященной конкретному заболеванию. Снижение протеинурии или альбуминурии >30% также является предиктором замедления прогрессирования почечной недостаточности, однако надежность этого предиктора невелика [35, 48].

#### Изменения функции почек

Изменения функции почек обычно оцениваются по динамике СКр, рСКФ или клиренса эндогенного креатинина. Они должны быть существенными, чтобы указывать на истинное прогрессирование заболевания (например, удвоение СКр или снижение вдвое ККр или рСКФ). Это связано с тем, что у большинства пациентов с ГН наблюдаются постепенные изменения функции почек, и существует множество факторов, которые могут изменять значение СКр, помимо прогрессирования заболевания почек (см. Оценку СКФ выше). В наиболее поздних исследованиях сообщалось, что изменения рСКФ с течением времени позволяют прогнозировать более твердые исходы, такие как почечная недостаточность. Снижение рСКФ на  $\geq 40\%$  по сравнению с исходным уровнем в течение 2-3-летнего периода было предложено в качестве суррогатного показателя исхода для почечной недостаточности в клинических испытаниях. Его ценность для оценки результатов лечения в целом, у пациентов с различными фор-

мами гломерулярных заболеваний, нуждается в дальнейшем тестировании. При отсутствии почечной недостаточности как определенного неблагоприятного исхода, наклон кривой рСКФ также может быть адекватным и надежным маркером изменения функции почек, при условии, что доступно достаточное количество данных за последовательные временные интервалы, наклон кривой является достаточно линейным, и отсутствуют острые эффекты от препаратов, используемых для лечения ГН [49, 50].

Изменения СКФ часто описывают качественно – как «ухудшение» или «быстрое ухудшение» функции почек. У этих терминов нет точных определений, но они широко используются, особенно для определенных гистологических категорий, таких как васкулит и ВН. Это описательные термины и ценность конкретной терапии может быть должным образом оценена только тогда, когда она сравнивается с лечением другой группы с аналогичными клиническими и гистологическими характеристиками и в условиях РКИ. Там, где это возможно, сравнения представлены в каждой главе.

#### **“Точка невозврата”**

Это понятие не имеет точного определения, но описывает ситуацию при естественном течении хронического гломерулярного заболевания, когда значительная утрата функции почек (до рСКФ <20-30 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup>) сопровождается таким обширным и необратимым повреждением почек (в первую очередь интерстициальный фиброз и атрофия канальцев и/или атрофия обеих почек), что нет оснований ожидать, чтобы любая тестируемая терапевтическая стратегия могла изменить естественное течение прогрессирующего ухудшения функции почек (терапевтическая бесполезность). Предполагается, что такие пациенты должны быть исключены из клинических исследований, поскольку закономерно ожидается, что они не ответят на лечение и, следовательно, при статистической обработке «ослабят» эффективность лечения и могут отрицательно повлиять на «мощность» исследования. Кроме того, лица со сниженной функцией почек могут оказаться подверженными более высокому риску побочных эффектов тестируемых методов лечения. В отсутствие точных определений “точки невозврата” в большинстве опубликованных исследований невозможно узнать, маскировало ли включение или исключение таких пациентов какую-либо терапевтическую пользу. Вместе с тем, даже у пациентов, которые достигли той точки, на которой конкретные вмешательства, вероятно, бесполезны, продолжение терапии, направленной на предотвращение внепочечных осложнений, таких как ишемическая болезнь сердца, инсульт и застойная сердечная недостаточность, является весьма целесообразным.

#### **Качество жизни и качество здоровья**

Собственное восприятие пациентами качества своей жизни и здоровья, а также их предпочтения являются чрезвычайно важными элементами оценки терапии, но они часто являются недооцененным и/или неизмеряемыми параметрами во многих клинических исследованиях, рассмотренных в этих Рекомендациях. Эти факторы особенно важны при анализе соотношения риска и пользы вмешательств, включая краткосрочные и долгосрочные риски иммуносупрессивного лечения, но при таком анализе часто не учитывают точку зрения пациентов на реальное или предполагаемое воздействие лечения на качество их жизни. Эти неучтенные элементы могут существенно затруднить понимание результатов (например, опасения по поводу изменений внешнего вида у молодых женщин/девушек, получающих глюкокортикоиды, могут повлиять на их приверженность к терапии). Недавнее внедрение подхода «пациент-ориентированные исходы» (Информационная система оценки исходов, сообщаемых пациентами – Patient-Reported Outcomes Measurement Information System [PROMIS], позволяющего проводить более быструю оценку, потенциально может обеспечить более единообразное определение качества жизни, которое является стандартным для всех хронических заболеваний (см. инициативу SONG-ГН [47]).

Пока же отсутствие таких данных является существенным пробелом в доказательствах при оценке исследований, касающихся лечения гломерулярных болезней.

**Практический совет 1.9.1: Целевые показатели снижения протеинурии на фоне лечения варьируют в зависимости от конкретных гломерулярных болезней.**

**Практический совет 1.9.2: Снижение рСКФ на  $\geq 40\%$  по сравнению с исходным уровнем в течение 2-3-летнего периода было предложено в качестве суррогатного показателя исхода для почечной недостаточности.**

Это пороговое значение было в основном изучено в контексте клинических исследований, и его ценность в доклинических исследованиях нуждается в прояснении.

#### **Рекомендации по проведению исследований**

- Дальнейший анализ специфических для конкретных заболеваний суррогатных маркеров исходов, таких как наклон кривой СКФ, при различных формах гломерулярных болезней.
- Дополнительные данные о влиянии лечения на качество жизни при гломерулярных болезнях.

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

Малое количество РКИ по лечению ГН привело к неопределенности в отношении обобщаемости, т.е., будут ли по-прежнему проявляться продемонстрированные преимущества [или недостаточная эффективность] любого лечения, если в последующем теми же методами будут лечиться пациенты, которые принадлежат к другим этническим группам и / или имеют другой возраст или пол, чем те, кто был включен в опубликованные исследования. Примерами такого рода проблем являются: разумно ли экстраполировать рекомендации по лечению от детей на взрослых с БМИ и наоборот; может ли ожидаемая эффективность схем лечения ВН, доказанная у европеоидов, быть соответствующим образом распространена на те же схемы лечения для других этнических групп; и применимы ли оценки безопасности, полученные при проведении курса иммуносупрессии у молодых людей, в равной степени и к пожилым людям.

Кроме того, лишь немногие доступные РКИ обладали достаточной статистической мощностью для изучения менее распространенных побочных эффектов терапии. Пока не ясно, можно ли будет сделать аналитические выводы по этим и другим вопросам на основании лучшего понимания фармакогенетических вариантов, которые могут существенно изменять фармакокинетику и/или фармакодинамику иммуносупрессивных и других агентов. Речь идет, например, об оценке активности тиопуринтрансферазы у лиц, которым предполагается назначение азатиоприна, или оценке генетических вариантов, которые влияют на антикоагулянтные свойства варфарина. Хотя имеющиеся данные свидетельствуют о том, что такие генетические особенности могут влиять на клинический исход, необходимо учитывать стоимость фармакогенетического тестирования; к тому же пока мало убедительных доказательств того, что эти упомянутые факторы должны изменять лечение гломерулярных болезней.

#### Рекомендации по проведению исследований

- Дополнительные исследования, касающиеся влияния этнической принадлежности и родословной на лечение и исходы ГН.

### 1.11 Геномика, транскриптомика, протеомика, метаболомика

Растущее внимание к “персонализированной” или “точной” медицине вывело на центральное место в лечении гломерулярных болезней различные аспекты геномики, транскриптомики, протеомики и метаболомики. Пока эти разработки носят предварительный характер и находятся на стадии “проверки концепции”. Тем не менее, появляются и быстро растут доказательства существенного влияния этих аспектов на принятие решений о ведении и ле-

чении пациентов, как в качественном, так и в количественном отношении. При некоторых гломерулярных болезнях, таких как ФСГС, целенаправленное полногеномное или полноэкзомное секвенирование, вероятно, будет иметь значение для оценки фенотипа стероид-резистентных форм ФСГС (Глава 6) [51]. Транскриптомные паттерны того, что, по-видимому, является фенотипом гломерулярной патологии, могут выявить новые многообещающие мишени для новых терапевтических средств [52]. Протеомные и метаболомные паттерны сыворотки или мочи также могут дать важную информацию о прогностических и терапевтических вариантах при гломерулярных болезнях у человека. Примерами являются недавние исследования, демонстрирующие, что уровни растворимого рецептора активатора плазминогена урокиназного типа (soluble urokinase plasminogen activator receptor – suPAR) в сыворотке, и протеомные паттерны мочи предсказывают исход ХБП [53, 54].

#### Рекомендации по проведению исследований

- Продолжение исследований генетической природы специфических гломерулярных повреждений (особенно при ФСГС)
- Продолжение поиска биомаркеров сыворотки и/или мочи, предсказывающих развитие и характер интерстициального фиброза.
- Продолжение поиска с помощью транскриптомики новых, потенциально модифицируемых механизмов повреждения клубочков.

### 1.12 Применение глюкокортикоидов и иммуносупрессивной терапии

В идеале врач ищет схему лечения, которая устраняет непосредственные проявления основного заболевания (например, достижение ремиссии НС) и предотвращает прогрессирование заболевания, сводя к минимуму вредные побочные эффекты от иммуносупрессии. Однако врачи должны также понимать, что может потребоваться длительное иммуносупрессивное лечение для предотвращения прогрессирования ХБП или отсрочки развития почечной недостаточности. Акцент в лечении хронических форм гломерулярных заболеваний сместился с лечения конкретной клинической ситуации на долгосрочный контроль, примером чего является признание краткосрочных и долгосрочных преимуществ снижения уровня протеинурии. Эта парадигма привела к использованию более длительных (или повторяющихся) схем лечения, что привело и к более токсичному воздействию лекарств с течением времени.

Конкретные побочные эффекты рекомендуемых иммуносупрессивных средств и необходимость рутинных профилактических мер выходят за рамки данных Рекомендаций, но известны в клинической практике и были подробно рассмотрены [55]. Конкретные режимы лечения, которые потенциально подраз-



умевают длительное воздействие этих иммуносупрессивных средств, указаны в последующих главах.

### Побочные эффекты

Потенциальные побочные эффекты иммуносупрессивной терапии всегда должны обсуждаться с пациентом и его семьей до начала лечения; этот аспект ведения невозможно переоценить. Пациент должен быть проинформирован о рисках, характерных для отдельных лекарств, а также об общем повышенном риске инфекций и некоторых видов злокачественных заболеваний. Риски, связанные с лечением многими из этих препаратов, значительны и могут иметь длительный латентный период (например, циклофосфамид). Иногда бывает трудно сопоставить непосредственный риск иммуносупрессии у клинически благополучного на данный момент пациента с возможностью прогрессирования до продвинутой стадии ХБП и почечной недостаточности, которые ведут к значительному сокращению продолжительности жизни (даже при диализе или трансплантации). Врач должен осознавать эту дилемму; там, где доказательства в пользу лечения слабые (но лечение может потенциально повлиять на жизнь пациента), а риск вреда велик, полное раскрытие информации является обязательным.

Индивидуальные представления пациента о приемлемости любого неблагоприятного эффекта могут сильно повлиять на решение (например, возможность возникновения гирсутизма при лечении циклофосфамидом может восприниматься молодой женщиной как менее приемлемая, а пожилым мужчиной как более приемлемая). А то, что рассматривается врачом как приемлемый компромисс, может не восприниматься пациентом аналогичным образом, что приводит к проблемам с приверженностью к терапии.

При более интенсивных режимах иммуносупрессии может потребоваться профилактика, чтобы свести к минимуму возможные побочные эффекты (Рисунок 14 [62]). Конкретные рекомендации выходят за рамки данного Руководства и не имеют доказательной базы, специфичной для лечения гломерулярных болезней. Рассматривать потенциальные осложнения длительной иммуносупрессии при гломерулярных болезнях целесообразно на основании данных об использовании иммуносупрессантов при трансплантации почки.

Другие долгосрочные побочные эффекты иммуносупрессии включают риск инфекций, а также угнетение костномозгового кроветворения. Определенные виды иммуносупрессии увеличивают риск развития злокачественных заболеваний. Пациенту

Параметры оценки	Мероприятия
Язвенная болезнь	H <sub>2</sub> -блокаторы Ингибиторы протонной помпы
Защита и здоровье костей	Индивидуальная оценка риска переломов и минеральной плотности костной ткани Добавки кальция и витамина D Бисфосфонаты Гормон роста (педиатрическая популяция)
Риск инфекций	Сбор анамнеза (эпизоды опоясывающего лишая) Скрининг на вирус гепатита В, вирус гепатита С, вирус иммунодефицита человека Вакцинация против вируса гепатита В Вакцинация против опоясывающего лишая Скрининг на туберкулез Скрининг на стронгилоидоз Профилактика пневмоцистной пневмонии Вакцинация против гриппа и пневмококка* Вакцинация против менингококковой инфекции (если используются антагонисты C5) Контроль уровня гамма-глобулинов и лейкоцитов в крови (ритуксимаб, циклофосфамид)
Защита от ультрафиолетового излучения	Ограничение воздействия ультрафиолетового излучения Использование солнцезащитных кремов широкого спектра действия
Защита репродуктивной способности	Агонисты рецептора гонадотропного гормона (например, лейпролид) при использовании циклофосфамида Криоконсервация спермы/яйцеклеток при использовании циклофосфамида
Эффективная контрацепция	Индивидуальная оценка (предпочтения, риск тромбоза, возраст)
Скрининг рака	Оценка индивидуальных факторов риска злокачественных новообразований Скрининг злокачественных новообразований с учетом возраста Ежегодное дерматологическое обследование Рак мочевого пузыря (кумулятивная доза циклофосфамида >36 г)

**Рисунок 14 | Скрининг/профилактика для всех пациентов с гломерулярными болезнями на фоне иммуносупрессии.** \* Не рекомендуется при проведении умеренной или высокодозной иммуносупрессии (например, преднизолон 10 мг/сут) из-за снижения образования антител (Salemi и D'Amelio [62]).

следует предоставить возможность хранения/консервации спермы или яйцеклетки (если это доступно) до начала лечения гонадотоксичными препаратами, циклофосфамидом и хлорамбуцилом. Для защиты от гонадотоксичности, например, во время терапии циклофосфамидом, женщинам может быть предложена профилактика с помощью аналога гонадотропин-релизинг-гормона (лейпролида), а мужчинам – лечение тестостероном [56]. Скрининг на скрытые инфекции перед началом некоторых форм иммуносупрессии обсуждался выше.

### Глюкокортикоиды

Длительное применение глюкокортикоидов как в высоких, так и в низких дозах связано с изменениями облика (увеличение веса, буйволиный горб, угри, истончение кожи, пурпура, атрофия мышц, задержка роста) и метаболическими осложнениями (гипергликемия или развитие явного диабета, гипертония, гиперлипидемия, потеря костной массы, язвы желудка). Обычная долгосрочная профилактика при глюкокортикоидной терапии включает использование противомикробных препаратов для минимизации оппортунистической инфекции и антагонистов H<sub>2</sub>-рецепторов или ингибиторов протонной помпы (ИПП) для предотвращения язвенной болезни. Однако из-за недавно полученных данных ретроспективных исследований, свидетельствующих об анамнезе длительного применения ИПП при необъяснимой ХБП, а также сообщений о случаях, связывающих применение ИПП с ОПП и интерстициальным нефритом, возможно, потребуется пересмотреть применение ИПП в качестве препаратов первой линии для профилактики язвенной болезни [55, 57, 58]. Бисфосфонаты (за исключением случаев почечной недостаточности) используются для минимизации снижения плотности костной ткани при длительном лечении глюкокортикоидами. Пожалуйста, обратитесь к *Клиническим Практическим Рекомендациям KDIGO по Диагностике, Оценке, Профилактике и Лечение Минеральных и Костных Нарушений при Хронической Болезни Почек (KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease—Mineral and Bone Disorder)* [59].

### Ингибиторы кальциневрина

иКН потенциально нефротоксичны, но при тех низких уровнях остаточной концентрации этих препаратов в сыворотке крови, которые рекомендованы для лечения БМИ и других гломерулярных болезней, этот побочный эффект встречается редко [60]. Факторы риска тубулоинтерстициальных поражений при БМИ у детей включали использование циклоsporина в течение более 24 месяцев и наличие тяжелой протеинурии в течение более 30 дней во время терапии циклоsporином [61]. Предрасположенность к нефротоксичности иКН повышается также

у пациентов с нарушением функции почек. иКН также обычно ассоциируются с метаболическими побочными эффектами, включая гипертонию (циклоспорин [ЦсА] > такролимус [ТАК]), гиперлипидемию (ЦсА > ТАК) и диабет (ТАК > ЦсА). Кроме того, профиль побочных эффектов иКН включает рост волос (ЦсА), гиперплазию десен (ЦсА) и тремор (ТАК > ЦсА).

### Циклофосфамид

Доза циклофосфамида должна быть снижена (на  $\geq 30\%$ ) у пациентов с рСКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и на 50% у пациентов, находящихся на диализе, при тщательном мониторинге его эффекта в отношении миелосупрессии. Для снижения токсичности в отношении мочевого пузыря продолжительность лечения циклофосфамидом не должна превышать 6 месяцев, а пациенты, получающие пероральный циклофосфамид, должны принимать его утром; кроме того, пациентов следует проинструктировать о необходимости обильного потребления жидкости. При необходимости может быть назначен натрий-2-меркаптоэтансульфонат (Mesna), если дозировка циклофосфамида считается высокой. Риск развития рака мочевого пузыря (и других видов рака) выше, если общая кумулятивная доза циклофосфамида превышает 36 граммов (около 500 мг/кг у взрослых) в течение жизни пациента. Следует тщательно избегать превышения этой пороговой дозы. Лицам с высоким риском рекомендуется ежегодный урологический скрининг.

### Ритуксимаб (анти-CD20 препарат)

Применение ритуксимаба связано с инфузионными реакциями, которые иногда могут быть тяжелыми, включая анафилаксию. Длительное применение ритуксимаба может быть связано с гипогаммаглобулинемией, особенно у пациентов пожилого возраста с уже существующей гипогаммаглобулинемией. Тяжелая гипогаммаглобулинемия (<200–400 мг/дл) может способствовать риску бактериальной инфекции. Может быть показано введение поликлонального внутривенного иммуноглобулина (без сахарозы), но его эффективность не доказана в РКИ. У пациентов, получающих ритуксимаб, может наблюдаться поздняя лейкопения или панцитопения. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF) может быть показан пациентам с высоким риском инфицирования.

### 1.13 Фармакологические аспекты иммуносупрессии

К иммуносупрессивным средствам с узким терапевтическим окном относятся иКН – циклоспорин и такролимус, а также ингибиторы mTOR – сиролимус и эверолимус. К сожалению, нет РКИ, в которых сопоставлялись бы ответ на лечение при гломерулярных болезнях и различные достигнутые уровни этих

Практический совет 1.13.1.	Выберите режим лечения гломерулонефрита, который предотвращает непосредственные осложнения основного заболевания	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Интенсивность индукционной терапии обусловлена тяжестью клинических симптомов и типом гломерулонефрита</li> <li>• Для определения безопасных доз необходимо принимать во внимание уровень СКФ</li> </ul>
Практический совет 1.13.2.	Выберите режим лечения гломерулонефрита, который предотвращает прогрессирование заболевания	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Не при всех формах гломерулонефрита возможно достижение полной клинической ремиссии</li> <li>• Для предотвращения или замедления прогрессирования хронической болезни почек могут потребоваться длительная иммуносупрессия или повторные курсы иммуносупрессантов</li> <li>• Снижение протеинурии является суррогатной конечной точкой при лечении гломерулонефритов</li> </ul>
Практический совет 1.13.3.	Выберите режим лечения гломерулонефрита, который минимизирует опасные побочные эффекты иммуносупрессии	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Информировать пациентов о побочных эффектах лекарственных препаратов (непосредственных и отдаленных)</li> <li>• Учитывайте точку зрения пациента и рассматривайте возможность принятия совместного решения</li> <li>• Осуществляйте скрининг латентных инфекций, если это оправданно клинически, до начала использования определенного протокола иммуносупрессии</li> <li>• Мониторинг терапевтические концентрации препаратов, если к тому имеются клинические показания</li> <li>• Назначайте профилактику специфических побочных эффектов иммуносупрессивных препаратов</li> <li>• Проводите оценку статуса вакцинации и при необходимости повторяйте вакцинацию</li> <li>• Предлагайте пациентам меры сохранения репродуктивной способности, если это показано</li> <li>• Осуществляете мониторинг онкопатологии и инфекций</li> <li>• Длительная иммуносупрессия или повторные курсы иммуносупрессантов ассоциированы с накоплением токсических эффектов лекарственных препаратов с течением времени</li> </ul>

**Рисунок 15 | Минимизация побочных эффектов, связанных с иммуносупрессией.** СКФ, скорость клубочковой фильтрации.

иммунодепрессантов в крови. Дозировка и целевые уровни в крови основаны на устоявшейся практике трансплантации почки. Основная цель мониторинга уровня в крови – избежать токсичности из-за высоких уровней препарата при сохранении эффективности. Мониторинг применяемых препаратов также можно использовать для оценки приверженности к лечению. Ответ на терапию часто можно оценить по снижению протеинурии, которое иногда может быть достигнуто при низких остаточных уровнях иКН в крови, которые считались бы субтерапевтическими при трансплантации солидных органов.

Хотя у большинства пациентов нет необходимости измерять нагрузку микофеноловой кислоты (МФК), измерение остаточного уровня МФК или площади под кривой концентрация-время может предоставить полезную информацию у отдельных пациентов, таких как пациенты с ВН и повторными обострениями, или у тех, у кого развиваются осложнения от приема этих лекарств несмотря на то, что они используют общепринятую дозировку микофенолата. Это хороший инструмент для оценки приверженности режиму лечения, и его следует использовать чаще (Рисунок 15).

#### Рекомендации по проведению исследований

- Определение конкретных, наилучших для достижения ремиссии, целевых уровней препаратов.
- Разработка рекомендации по скринингу/профилактике потери костной массы при кратковременном применении высоких доз глюкокортикоидов у пациентов с ГН.
- РКИ по профилактическому внутривенному введению иммуноглобулина у пациентов с гипогаммаглобулинемией, получавших ритуксимаб.

#### 1.14 Диетическое питание при гломерулярных болезнях

Как упоминалось выше, ограничение натрия в рационе до  $<2$  г/сут ( $<90$  ммоль/сут) является основным принципом как для контроля АД и отеков (особенно у пациентов с НС) так и для снижения экскреции белка с мочой (ЭБМ) независимо от приема препаратов, снижающих протеинурию (Рисунок 16).

Обеспечьте пациенту с протеинурией адекватное потребление белка с пищей (0,8-1,0 г/кг в день) и высокое потребление углеводов (35 ккал/кг идеальной массы тела, если он не страдает ожирением) для максимальной утилизации этого белка. В исследовании MDRD к диете добавляли до 5 г белка

Практический совет 1.14.1.	Ограничьте потребление натрия с пищей для уменьшения отеков, контроля артериального давления и протеинурии	<ul style="list-style-type: none"> <li>Потребление натрия с пищей &lt;2,0 г/сут (&lt;90 ммоль/сут)</li> </ul>
Практический совет 1.14.2.	Ограничьте потребление белка с пищей в зависимости от выраженности протеинурии	<ul style="list-style-type: none"> <li>Протеинурия нефротического уровня: потребление белка 0,8-1 г/кг/сут*</li> <li>Добавляйте 1 г на каждый грамм потерь белка с мочой (до 5 г/сут)</li> <li>Безопасность ограничения потребления белка при ГН у детей не установлена</li> <li>Предпочтение может отдаваться диете на растительной основе</li> </ul>
Практический совет 1.14.3.	Ограничьте потребление белка с пищей в зависимости от функции почек	<ul style="list-style-type: none"> <li>Расчетная скорость клубочковой фильтрации &lt;60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> при протеинурии нефротического уровня</li> <li>Ограничить или установить целевой показатель потребления до 0,8 г/кг/сут</li> <li>Избегать ограничения &lt;0,6 г/кг/сут из соображений безопасности и риска белково-энергетической недостаточности</li> <li>Уместен акцент на растительных источниках белка</li> </ul>
Практический совет 1.14.4.	Ограничьте потребление калорий для достижения нормального индекса массы тела и уменьшения выраженности центрального ожирения чтобы замедлить прогрессирование хронической болезни почек и снизить риск развития почечной недостаточности, сердечно-сосудистых событий и смертности	<ul style="list-style-type: none"> <li>Целевая калорийность питания – 35 ккал/кг/день</li> <li>При расчетной скорости клубочковой фильтрации &lt;60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>: 30-35 ккал/кг/сут</li> </ul>
Практический совет 1.14.5.	Ограничьте потребление жиров у пациентов с повышенным уровнем холестерина в сыворотке крови для предотвращения сердечно-сосудистых осложнений	<ul style="list-style-type: none"> <li>Здоровая диета для сердца</li> <li>Содержание жиров в пище &lt;30% от общего количества калорий</li> <li>Моно- или полиненасыщенные жиры 7-10% от общего количества калорий</li> </ul>

Рисунок 16 | Предложения по питанию при гломерулярных болезнях. \* в расчете на идеальный вес тела. ГН, гломерулонефрит.

в день (+ 1 грамм белка в диете на 1 грамм потери белка с мочой), чтобы частично компенсировать тяжелую протеинурию у пациентов с НС. Рекомендуется соблюдать осторожность в отношении диеты с очень высоким содержанием белка при НС, так как это может усугубить протеинурию. У пациентов с СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> дальнейшее ограничение потребления белка может положительно повлиять на функцию почек и метаболический ацидоз. Однако следует избегать диеты с очень низким содержанием белка, так как повышается риск развития белково-энергетической недостаточности. По возможности следует поощрять использование растительных источников белка.

У пациентов со сниженной СКФ и индексом массы тела (ИМТ) выше идеального ограничение калорийности рекомендуется для снижения веса и предотвращения сердечно-сосудистых и почечных осложнений (т.е. более быстрого прогрессирования ХБП и почечной недостаточности). Пациенты с СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> должны потреблять 30-35 ккал/кг/сут. Пациенты с повышенным уровнем холестерина в сыворотке крови и риском сер-

дечно-сосудистых осложнений должны придерживаться соответствующей «здоровой для сердца» диеты. Кроме того, жиры должны составлять менее 30% от общего количества калорий, а насыщенные жиры – менее 10%.

#### Рекомендации по проведению исследований

- Дальнейшие исследования благоприятного влияния диеты на прогрессирование гломерулярных болезней и на качество жизни
- РКИ с использованием диет с низким содержанием белка на растительной основе у пациентов с гломерулярными болезнями.

#### 1.15 Беременность и репродуктивное здоровье у женщин с гломерулярными болезнями

У женщин детородного возраста необходимо учитывать риски беременности для самой пациентки, для плода и для течения основного заболевания почек. Ведение беременных пациенток с ГН требует координации и совместного планирования с акушером-гинекологом и врачом по охране здоровья матери и плода, как подробно показано на Рисунке 17 [63,

Беременность	<ul style="list-style-type: none"> <li>Обсудите сроки контрацепции</li> <li>Рекомендации по контрацепции, при необходимости</li> <li>Оценка репродуктивной способности при необходимости</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Оцените активность заболевания с выполнением повторной биопсии, если это необходимо</li> <li>Оптимизируйте контроль артериального давления</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Переведите пациентку на не-тератогенные препараты и обеспечьте уверенность в продолжении приема безопасных лекарств во время беременности</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Объясните риск осложнений беременности и необходимость усиленного наблюдения</li> </ul>
Пренатальный период	<ul style="list-style-type: none"> <li>Целевое АД &lt;140/90 мм рт.ст.</li> <li>Тест на толерантность к глюкозе (особенно важен для женщин, принимающих глюкокортикоиды или ингибиторы кальциневрина)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Назначьте низкие дозы аспирина</li> <li>Подумайте о добавках витамина D и кальция</li> <li>Частое наблюдение за состоянием плода если беспокоит его благополучие</li> <li>Контроль БФП до двух раз в неделю*</li> <li>Еженедельное Допплер-УЗИ плаценты</li> <li>Каждые две недели оценки роста</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Исходная и регулярная повторная оценка функции почек, протеинурии (соотношение альбумин-креатинин или белок-креатинин или 24-часовой сбор мочи) и маркеров активности заболевания</li> <li>При необходимости мониторинг уровня ингибиторов кальциневрина</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Рассмотрите возможность профилактики венозных тромбоэмболических осложнений, если есть факторы риска, например, нефротический синдром, предшествующие венозные тромбоэмболические осложнения, высокий индекс массы тела</li> </ul>
Роды	<ul style="list-style-type: none"> <li>Родоразрешение при наличии декомпенсации состояния плода или матери</li> <li>НЕ при запланированной беременности</li> <li>Введение глюкокортикоидов для созревания легких плода по крайней мере за 24 ч и до 7 дней до предполагаемых родов, если срок беременности &lt;34 недель</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Стремитесь к естественным родам, если это возможно</li> <li>При необходимости стрессовая дозировка гидрокортизона</li> </ul>		
Постнатальный период	<ul style="list-style-type: none"> <li>Поощряйте грудное вскармливание</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Тщательное наблюдение при активном гломерулонефрите</li> <li>Проверьте уровень ингибитора кальциневрина при изменении дозы во время беременности</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>При необходимости продолжайте профилактику венозных тромбоэмболических осложнений в течение как минимум 6 недель</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Эмоциональная поддержка</li> </ul>

**Рисунок 17 | Координированное ведение беременных пациенток с гломерулярными болезнями.** Адаптировано с разрешения Blom K, Odutayo A, Bramham K *et al.* Pregnancy and glomerular disease: a systematic review of the literature with management guidelines. [«Беременность и гломерулярные болезни: систематический обзор литературы с рекомендациями по ведению»]. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12:1862–1872. [63] Copyright © 2017 – Американское общество нефрологов. АД, артериальное давление; БФП, биофизический профиль.

64]. Обзор результатов наблюдения за женщинами с диагностированным ГН показал, что у многих пациенток во время беременности возникали осложнения, и это может быть основанием для медицинских работников действовать на ранних стадиях заболевания [65].

Контрацепция также является важным фактором. Известно, что иРАС и многие методы лечения ГН относятся к категории X (потенциально тератогенные или эмбриотоксичные препараты). Кроме того, иммуносупрессанты, такие как циклофосфамид, могут оказывать отдаленное влияние на фертильность. Контрацепцию следует продолжать в течение как минимум 6-и недель после прекращения приема микофенолата. Мужчинам, получающим микофенолат, рекомендуется использовать презерватив во время полового акта с женщиной, которая может забеременеть, и эта практика должна продолжаться в течение как минимум 90 дней после прекращения

приема микофенолата. Необходимо учитывать эти проблемы и психологическое воздействие этих методов лечения на пациента. Ниже приводится краткое изложение соображений по поводу использованием видов контрацепции при гломерулярных заболеваниях (Рисунки 18 [64, 66] и 19 [64]).

Частота гломерулярных болезней, выявляемых во время беременности, зависит от конкретного заболевания. Наиболее часто регистрируемой является IgA-Н, с меньшей частотой выявляется ФСГС, БМИ и МН. Число пациенток во многих из наблюдательных исследований невелико [63]. Перед планированием беременности рекомендуется контролировать течение гломерулярных болезней и скорректировать АД. Основным предиктором исхода беременности является СКФ на момент зачатия [67–69] и в середине беременности [70].

Из-за предполагаемого высокого риска преэклампсии у пациенток с гломерулярными болезнями

Метод контрацепции	Частота нежелательных беременностей в год (%) <sup>†</sup>		Противопоказания при гломерулярных болезнях	Другие условия
	Оптимальное использование	Обычное использование		
Эстроген-содержащие средства (таблетки, пластыри, кольца)	0,3	9	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Волчанка</li> <li>• Венозная тромбоэмболия</li> <li>• Сосудистая патология</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Риск рака молочной железы</li> <li>• Риск рака шейки матки на фоне иммуносупрессии</li> <li>• Риск венозной тромбоэмболии при нефротическом синдроме</li> </ul>
Таблетированные средства, содержащие только прогестерон	0,3	9	• Нет	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Самый длинный интервал между дозами у дезогестрела (улучшает надежность при обычном использовании)</li> <li>• Возможно, риск рака молочной железы, особенно в возрасте &gt; 40 лет</li> </ul>
Внутриматочное средство с прогестероном (Мирена)	0,2	0,2	• Нет	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Возможно, риск рака молочной железы, особенно в возрасте &gt; 40 лет</li> <li>• Эффективно на иммуносупрессии, нет данных за учащение инфекции</li> </ul>
Имплант с прогестероном (Некспланон)	0,05	0,05	• Нет	• Возможно, риск рака молочной железы, особенно в возрасте > 40 лет
Внутриматочное средство с медью	0,6	0,8	• Нет	• Нет взаимодействия с гормонами
Мужские презервативы	2	18	• Неэффективны при долгосрочном использовании	• Защищают от инфекций, передающихся половым путем, в том числе, от вируса иммунодефицита человека
Женские презервативы	5	21		
Без контрацепции	85	85		

**Рисунок 18 | Контрацепция у женщин с гломерулярными болезнями.** Воспроизведено *Kidney International Reports*, volume 3, issue 2, Wiles K, Lightstone L. Glomerular disease in women [«Гломерулярные болезни у женщин»], стр. 258–270, [https://www.kireports.org/article/S2468-0249\(18\)30017-2/fulltext](https://www.kireports.org/article/S2468-0249(18)30017-2/fulltext), Copyright © 2018, Международное общество нефрологов [64] Это статья в открытом доступе под лицензией CC BY NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>). † Trussell [66].

следует рассмотреть возможность применения низких доз аспирина (60-150 мг) после первого триместра для снижения риска серьезных неблагоприятных перинатальных исходов для здоровья, но крупных исследований по этому вопросу не проводилось [71].

Риск для матери и плода во время беременности может варьировать в зависимости от типа гломерулярного заболевания. Недавний обзор показал отсутствие риска прогрессирования IgA-Н у матери, но наличие повышенного риска неблагоприятных исходов беременности и неблагоприятных исходов для плода.

Было показано, что риск высок при системной красной волчанке (СКВ) и антифосфолипидном синдроме, но точный риск неизвестен [72]. У пациенток с СКВ мета-регрессионный анализ показал положительную связь между частотой преждевременных родов и активным нефритом, а также повышением частоты артериальной гипертензии и преэклампсии у пациенток с активным нефритом или нефритом в анамнезе [73]. Наличие антифосфолипидных антител было связано с артериальной гипер-

тензией, преждевременными родами и увеличением частоты искусственного прерывания беременности. Стабильное течение заболевания, по-видимому, было ассоциировано с наилучшими исходами [74, 75]. Вывод из всех этих исследований заключается в том, что женщинам с активным течением заболевания следует настоятельно рекомендовать воздерживаться от зачатия до тех пор, пока не будет достигнут контроль над СКВ [76-79].

От использования тестостерона у мужчин с ГН следует отказаться.

**Практический совет 1.15.1: Ведение беременных пациенток с гломерулярными болезнями требует координированного подхода с участием нефрологов и акушеров, и в идеале план ведения должен быть составлен до наступления беременности.**

#### Рекомендации по проведению исследований

- Дальнейшие исследования специфического влияния каждого гломерулярного заболевания на исходы беременности для матери и плода

Аспекты здоровья	Этиология гломерулярной болезни	Влияние	Детали
Распространенность болезни	Все	Больше шансов на выявление у женщин	Женщины чаще прибегают к первичной медицинской помощи с возможностью скрининга анализов мочи и артериального давления
	СКВ	Встречается преимущественно у женщин	Предполагаемая модуляция иммунной системы половыми гормонами
	Презеклампися	Развивается у 3-5% женщин	По оценкам, это наиболее распространенное гломерулярная болезнь во всем мире. Распространенность по гистологическим данным недооценена, поскольку биопсия проводится редко
Репродуктивная способность	Все	Снижена	Влияние ХБП на репродуктивный гормональный профиль. Возможно, влияет добровольная бездетность
	СКВ	Снижена	Активное заболевание, антитела против желтого тела, эндометриоз, снижение овариального резерва
	СКВ, васкулиты, быстро-прогрессирующий ГН	Снижена	Зависящая от дозы и возраста преждевременная недостаточность яичников, возникающая из-за циклофосфида. Рассмотреть возможность сохранения фертильности у женщин в пременопаузе
	Все	Могут потребоваться искусственные репродуктивные технологии	Риск ВТЭ и гиперстимуляции яичников. При ХБП возможна имплантация одного эмбриона
Контрацепция	Все	Требуется при использовании тератогенных средств	Тератогенные средства: микофенолат, циклофосфамид, метотрексат. Препараты, содержащие только прогестерон, безопасны и эффективны при СКВ и ХБП
Беременность	Все	Отказ от тератогенных средств при планировании беременности	Рекомендуется 3 месяца для полного вымывания, и чтобы убедиться в стабильности течения заболевания. иКН, АЗА, ГХО, глюкокортикоиды считаются безопасными для беременности
	Все	Неблагоприятные исходы беременности	Повышенный риск при ХБП, артериальной гипертензии и протеинурии
	Все	Презеклампися	Профилактика презекламписи с помощью низких доз аспирина (75-150 мг). Нет диагностических критериев для предрасположенности к презекламписи. Клиническое совпадение с признаками и симптомами ГН. Наблюдение со стороны экспертной клинической группы. Перспективно использование анти/ангиогенных биомаркеров
	Все	Риск ВТЭ во время беременности повышается при наличии протеинурии	Порог для профилактики НМГ неизвестен
	Все	АД	Целевое <140/90 мм рт.ст.
	Все	Дефицит витамина D	Восполнение при уровне 25-гидроксивитамина D <20 нг/мл (50 нмоль/л). Продолжать прием активных аналогов витамина D как до беременности
	Все	Анемия	Повышенная потребность в эритропоэтине. Возможно, потребуется восполнение
	Все рецидивирующие формы ГН	Активность заболевания связана с неблагоприятным исходом беременности	Стремиться к достижению ремиссии за 6 месяцев до зачатия. ГХО всем женщинам с волчаночным нефритом

**Рисунок 19 | Обзор воздействий гломерулярных болезней на женщин.** *Kidney International Reports*, volume 3, issue 2, Wiles K, Lightstone L. Glomerular disease in women, [«Гломерулярные болезни у женщин»], стр. 258–270, [https://www.kireports.org/article/S2468-0249\(18\)30017-2/fulltext](https://www.kireports.org/article/S2468-0249(18)30017-2/fulltext), Copyright © 2018 Международное общество нефрологов [64] Эта статья в открытом доступе под лицензией CC BY NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>). АЗА, азатиоприн; АД, артериальное давление; ХБП, хроническая болезнь почек; иКН, ингибитор кальциневрина; ФГС, фокальный сегментарный гломерулосклероз; ГН, гломерулонефрит; ГХО, гидроксихлорохин; НМГ, низкомолекулярный гепарин; PLA2R, рецептор фосфолипазы А2 М-типа; СКВ, системная красная волчанка; SSA/SSB, антитела при синдроме Шегрена; ВТЭ, венозная тромбоземболия.

Аспекты здоровья	Этиология гломерулярной болезни	Влияние	Детали
	СКВ	Риск обострения	Увеличение риска на ≈15% во время беременности и на ≈15% в течение последующего года
	СКВ	Передача через плаценту материнских антител	Риск неонатальной кожной волчанки и врожденной блокады сердца при наличии анти-SSA (Ro)/SSB (La) антител. Тромбопрофилактика при антифосфолипидном синдроме.
	Мембранозная нефропатия	Анти-PLA2R	Роль в диагностике/прогнозе для матери и последствиях для плода неизвестна
Отдаленные исходы	Мембранозная нефропатия или ФСГС	Медленное снижение функции почек	Этому способствуют более низкие уровни АД и протеинурии у женщин. Выявлен и дополнительный защитный эффект, связанный с женским полом
	Все с преэклампсией в анамнезе	Повышенный риск сосудистой и почечной патологии в будущем	Не ясно, есть ли здесь причинная связь или просто ассоциация
	IgA	Прогрессирование болезни почек	Беременность не влияет, если функция почек сохранена

Рисунок 19 | (Продолжение)

### 1.16 Стоимость лечения и связанные с этим вопросы

Эти Рекомендации были разработаны с целью предоставления основанных на доказательствах предложений по лечению гломерулярных болезней, которые могут быть использованы врачами во всех частях мира. Большинство рекомендованных лекарств доступны по низкой цене во многих частях мира. К ним относятся таблетированные формы преднизолона, азатиоприна и циклофосфида. Мониторинг (например, путем регулярных анализов крови) также является дешевым и широкодоступным.

Стоимость некоторых препаратов (например, иКН, микофенолата, ритуксимаба, АКТГ [геля Актар®] и экулизумаба) остается высокой, но разработка и маркетинг генерических препаратов и биоаналогов в настоящее время быстро сокращают затраты. Необходимо, однако, позаботиться о том, чтобы различия в биодоступности этих менее дорогих неоригинальных средств не ставили под угрозу эффективность или безопасность.

Плазмаферез остается недоступным в некоторых частях мира, что связано не только с высокой стоимостью и ограниченной доступностью заменяющих растворов (включая человеческий альбумин и свежезамороженную плазму), но и с затратами на оборудование и персонал.

Некоторые методы лечения, предлагаемые в качестве потенциальных “жизнеспасающих” методов лечения в этом руководстве (например, ритуксимаб), остаются непомерно дорогими в большинстве стран мира и, как таковые, являются еще одним свидетельством острой необходимости разработки исследований, которые предоставят надежные доказательства эффективности этих методов лечения. Неопределен-

ность в отношении ценности таких дорогостоящих препаратов уменьшилась бы, если бы существовали всеобъемлющие национальные или международные реестры, собирающие детальные данные наблюдений об их использовании. К сожалению, такого реестра не существует. Исследования в этой тематической области начались, но данные по-прежнему скудны.

**Практический совет 1.16.1: Пациентам с гломерулярными болезнями следует предлагать участие в регистрах заболеваний и клинических испытаниях, когда это возможно.**

#### Рекомендации по проведению исследований

- Дальнейший анализ экономической эффективности терапевтических средств, включая биоаналоги, при гломерулярных болезнях.

### 1.17 Цели лечения гломерулярных болезней

Общими целями лечения гломерулярных болезней являются:

1. Обеспечить длительную ремиссию клинических проявлений гломерулярных болезней. Полная ремиссия более желательна, но во многих случаях может быть достаточно и частичной ремиссии. Для тех заболеваний, которые имеют тенденцию к рецидивам, цель состоит в том, чтобы свести к минимуму частоту и тяжесть рецидивов настолько, насколько это возможно. При выборе лечения нужно учитывать риски почечной недостаточности и внепочечных осложнений, а также оценивать как вероятную эффективность, так и бесполезность.
2. Обеспечить вышеуказанные преимущества способами, позволяющими избежать или свести к ми-



нимому развитие побочных эффектов, связанных с лечением, особенно тех, которые потенциально опасны для жизни или могут отрицательно повлиять на качество жизни пациента.

3. Проводить терапию таким образом, чтобы обеспечить максимальный комфорт и качество жизни пациента.

### 1.18 Посттрансплантационный ГН

Практически все гистологические варианты, обсуждаемые в этих Рекомендациях (за возможным исключением БМИ), могут рецидивировать после трансплантации. Рецидив заболевания в трансплантате считается второй или третьей по частоте причиной утраты функции трансплантированной почки. Следует предпринять попытки оценить риск рецидива заболевания до трансплантации, поскольку это может повлиять на выбор донора и посттрансплантационное лечение. В некоторых ситуациях следует отказаться от трансплантации от живого донора из-за чрезвычайно высокого риска рецидива заболеваний (см. Главы о конкретных заболеваниях). В настоящее время не существует проверенных стратегий предотвращения рецидива гломерулярных болезней у реципиентов почечного трансплантата. Несмотря на высокую частоту рецидивов заболевания, долгосрочная выживаемость трансплантата в большинстве случаев очень высока, и трансплантация остается лучшим вариантом лечения для пациентов с почечной недостаточностью вследствие гломерулярных болезней. Там, где имеются определенные рекомендации по конкретным вариантам гломерулярных болезней, которые касаются ведения пациентов до трансплантации, они обсуждаются в каждой соответствующей главе.

## Глава 2: Иммуноглобулин А нефропатия (IgA-N) / Иммуноглобулин А васкулит (IgA-V)

### ИММУНОГЛОБУЛИН А-НЕФРОПАТИЯ

IgA нефропатия (IgA-N) является наиболее распространенной формой первичной гломерулярной болезни во всем мире и остается ведущей причиной ХБП и почечной недостаточности. Чаще всего IgA-N протекает бессимптомно и прогрессирует медленно, и примерно у 25-30% любой когорты почечная недостаточность развивается в течение 20-25 лет после появления первых признаков заболевания. В отличие от большинства гломерулярных заболеваний, включенных в это руководство, лечение IgA-N сосредоточено на стратегиях, основанных на иммуносупрессии, а на так называемой поддерживающей терапии, направленной на замедление скорости прогрессирования заболевания. Она включает в себя строгий контроль АД, оптимальное подавление РАС и модификацию образа жизни, включая снижение веса, физические упражнения, отказ от курения и ограничение потребления натрия с пищей (Глава 1).

Несмотря на то, что IgA-N характеризуется единственным гистопатологическим критерием – наличием преобладающих или кодоминантных отложений IgA, выявляемых при биопсии почки, в настоящее время хорошо известно, что это “заболевание” отличается значительной гетерогенностью клинических и морфологических признаков. Имеются убедительные доказательства того, что эпидемиология, клиническая картина, прогрессирование заболевания и отдаленные исходы IgA-N различаются в разных этнических группах по всему миру. IgA-N наиболее распространена и с большей вероятностью вызывает почечную недостаточность у лиц восточноазиатского происхождения, за которыми следуют европеоиды, и относительно редко встречается у лиц африканского происхождения. Неясно, связаны ли эти особенности с различиями в патогенезе и/или с вкладом различных генетических факторов и влиянием факторов внешней среды.

В этой главе даются рекомендации по лечению взрослых с IgA-N и представлены практические советы в отношении применения этих рекомендаций у детей в возрасте от 1 до 18 лет. Там, где это было возможно, мы подчеркивали возможные расовые различия в реакции на конкретные схемы лечения.

IgA васкулит (пурпура Шенлейн-Геноха) рассматривается ниже в этой главе.

### 2.1 Диагностика

**Практический совет 2.1.1: Рекомендации по диагностике иммуноглобулин А-нефропатии (IgA-N):**

- IgA-N может быть диагностирована только с помощью биопсии почки.
- Используйте шкалу MEST-C (мезангиальная [M] и эндокапиллярная [E] гиперклеточность, сегментарный склероз [S], интерстициальный фиброз/атрофия канальцев [T] и полулуния [C]) в соответствии с пересмотренной Оксфордской классификацией [80].
- Подтвержденных *диагностических* биомаркеров IgA-N в сыворотке или моче нет.
- Обследуйте всех пациентов с IgA-N для выявления вторичных причин.

### 2.2 Прогноз

Было разработано несколько прогностических шкал, которые облегчают прогнозирование исходов почечной недостаточности при IgA-N. Более ранние системы оценки включали различные схемы морфологических классификаций в когортах однородного расового и географического происхождения [80-85]. Совсем недавно стандартизированная шкала MEST-C, представленная в пересмотренной Оксфордской классификации, была включена в разработку прогностических систем оценки [86] и машинного обучения, используемых для выбора прогностических переменных [87]. В крупнейшем на сегодняшний день исследовании прогностическая шкала была разработана в многонациональной и многорасовой когорте, в которую вошли более 4000 лиц, входивших в большие тестовые и валидационные популяции [88]. Шкала прогнозирования 5-летнего риска снижения функции почек вдвое или почечной недостаточности включает гистологические показатели MEST-C и некоторые клинические параметры на момент времени биопсии почки. Этот инструмент доступен в виде онлайн-калькулятора, который может быть полезен при обсуждении исходов заболевания с пациентами. Потребуется дальнейшая работа, чтобы определить, можно ли аналогичным образом использовать клинические данные, полученные не на момент биопсии, а в более отдаленные периоды времени. Кроме того, этот инструмент не может быть использован для того, чтобы делать выводы о лечении. Тем не менее, в будущем его вероятно можно будет использовать для разра-

ботки дизайна клинических исследований и анализа результатов. Переменные в этом алгоритме прогнозирования перечислены на Рисунке 20.

#### Практический совет 2.2.1: Что нужно учитывать при определении прогноза первичной IgA-Н:

- Для стратификации риска могут быть использованы клинические и гистологические данные на момент биопсии.
- Международный инструмент прогнозирования IgA-Н является ценным ресурсом для количественной оценки риска прогрессирования и принятия совместных с пациентами информированных решений.
  - Рассчитайте риск с помощью QxMD

Расчетная СКФ на момент биопсии .....мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>
Систолическое артериальное давление на момент биопсии ..... мм рт.ст.
Диастолическое артериальное давление на момент биопсии ..... мм рт.ст.
Протеинурия на момент биопсии. .... г/сутки
Возраст на момент биопсии ..... лет
Раса/этническая принадлежность Европеоидная Китайская Японская Другая
Использование ингибиторов АПФ на момент биопсии Нет Да
М по шкале MEST 0 1
Е по шкале MEST 0 1
С по шкале MEST 0 1
Т по шкале MEST 0 1 2
Использование иммуносупрессантов до выполнения биопсии Нет Да

**Рисунок 20 | Элементы, включенные в Международный инструмент прогнозирования IgA-Н.** Используя клинические и гистологические данные на момент биопсии можно определить риск снижения рСКФ на 50% или риск почечной недостаточности в заданный временной интервал. Этот инструмент не был валидирован для использования данных, полученных в отдаленный от биопсии момент времени. АПФ, ангиотензин-превращающий фермент; БРА, блокатор рецептора ангиотензина II; СКФ, скорость клубочковой фильтрации; MEST, мезангиальная (М) и эндокапиллярная (Е) гиперклеточность, сегментарный склероз (S), тубулярная атрофия/интерстициальный фиброз (Т).

- Международный инструмент прогнозирования IgAN включает клиническую информацию на момент биопсии и не может быть использован для определения вероятного воздействия какой-либо конкретной схемы лечения.
- Не существует валидированных *прогностических* биомаркеров IgAN в сыворотке или моче, кроме рСКФ и протеинурии.

### 2.3 Лечение

**Практический совет 2.3.1: Что нужно учитывать при лечении всех пациентов с IgA-Н, у которых нет особых форм первичной IgA-Н:**

- Основным направлением ведения должна быть оптимальная поддерживающая терапия.
- Оцените сердечно-сосудистый риск и при необходимости начните соответствующие вмешательства.
- Дайте рекомендации по образу жизни, включая, если это необходимо, информацию об ограничении натрия в пище, отказе от курения, контроле веса и физических упражнениях.
- Кроме ограничения натрия в пище, не было получено никаких данных о возможном влиянии каких-либо диетических воздействий на исходы IgA-Н.
- Особые формы IgA-Н: депозиты IgA при болезни минимальных изменений (БМИ), IgA-Н с острым повреждением почек (ОПП) и IgA-Н с быстро прогрессирующим гломерулонефритом (БПГН) могут потребовать немедленного специального лечения.

**Практический совет 2.3.2: Алгоритм первичной оценки и ведения пациента с IgA-Н (Рисунок 21).**

**Рекомендация 2.3.1: Мы рекомендуем всем пациентам контролировать артериальное давление, как это описано в Главе 1. Если у пациента имеется протеинурия >0,5 г/сут, мы рекомендуем проводить начальную терапию либо ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), либо блокатором рецепторов ангиотензина II (БРА) (1В).**

*Данная рекомендация основана на обширном массиве фактических данных, свидетельствующих о том, что артериальная гипертензия и протеинурия являются основными факторами риска прогрессирования ХБП, и что лечение артериальной гипертензии и уменьшение протеинурии снижают риск прогрессирования почечной недостаточности. Данные конкретно по IgA-Н, хотя и не столь обширны, согласуются с этими наблюдениями. Нет исследований, показывающих, что при IgA-Н двойная блокада с использованием иАПФ и БРА превосходит блокаду с помощью одного класса препаратов. Последующий*



**Рисунок 21 | Первоначальная оценка и ведение пациента с IgA-N.** иАПФ, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента; БРА, блокатор рецептора ангиотензина II; АД, артериальное давление; ГН, гломерулонефрит; ВИЧ, вирус иммунодефицита человека; IgA-N, иммуноглобулин А нефропатия; MEST-C, мезангиальная (M) и эндотелиальная (E) гиперклеточность, сегментарный склероз (S), тубулярная атрофия/интерстициальный фиброз (T), полулуния (C).

анализ исследования STOP-IgAN не продемонстрировал дополнительных преимуществ от двойной блокады [89]. По мнению Рабочей группы, настоятельная рекомендация оправдана из-за согласованности преимуществ лечения гипертензии и протеинурии, наблюдаемых во всем спектре заболеваний почек, и в целом низкого риска вреда при лечении гипертензии и антипротеинурической терапии, а также отсутствия обоснований для другой рекомендации конкретно для IgA-N.

### Ключевая информация Баланс пользы и вреда

Контроль АД и снижение протеинурии замедляют прогрессирование ХБП и снижают риск сердечно-сосудистых заболеваний в общей популяции

пациентов с ХБП [90, 91]. Польза от лечения существенно перевешивает потенциальный вред (например, ортостатической гипотензии и побочных реакций на лекарства). Нет никаких доказательств того, что польза и вред различны для пациентов с ХБП, у которых основным заболеванием является IgA-N, и есть некоторые доказательства того, что они схожи.

### Качество доказательств

Высококачественные данные подтверждают преимущества контроля АД и снижения протеинурии для замедления прогрессирования заболевания почек во всех популяциях пациентов с ХБП [92]. Имеются ограниченные данные конкретно по IgA-N, но нет никаких *априорных* оснований подозревать, что большая часть доказательств не может относиться к пациентам с IgA-N.

Качество доказательств для популяции IgA-N является умеренным, так как они основаны на косвенных доказательствах, полученных в исследованиях ХБП в целом. Кроме того, в небольшом количестве РКИ, посвященных изучению антигипертензивных препаратов у пациентов с IgA-N, редко сообщалось о критических и важных исходах, таких как смертность от всех причин, почечная недостаточность или полная ремиссия, а другие исходы имеют лишь ограниченное качество доказательности из-за ограничений исследований (отсутствие сокрытия порядка распределения пациентов по группам или недостаточное заслепление участников, а также лиц, выполнявших оценку результатов) или неточности (только одно исследование или несколько событий; Дополнительная таблица S4 [93-95, 104] и Дополнительная таблица S5 [93, 95-99]).

### Ценности и предпочтения

Рабочая группа пришла к выводу, что большинство пациентов придают большее значение потенциальной пользе лечения гипертензии и антипротеинурической терапии по сравнению с потенциальным вредом, связанным с этим лечением.

### Использование ресурсов и затраты

Согласно архиву данных Глобальной обсерватории здравоохранения (Всемирная организация здравоохранения [ВОЗ]), иАПФ (и БКК) широко, хотя и неравномерно доступны в регионах с высокой распространенностью IgA-N. Еще больше различается, как в разных регионах, так и внутри стран, доступность комплексных программ, направленных на модификацию образа жизни, включая отказ от курения, снижение веса/изменения рациона питания и программ физических упражнений для контроля гипертензии.

### Соображения, касающиеся внедрения

У пациентов с персистирующей артериальной гипертензией меры по контролю АД включают

в первую очередь модификацию образа жизни, а затем уже медикаментозную терапию (Глава 1). В рамках целостного подхода к контролю АД пациентам должен быть предложен доступ к программам по снижению веса, модификации рациона питания и физическим упражнениям, если это необходимо. Цели контроля АД при IgA-Н ничем не отличаются от целей, изложенных в Главе 1. В частности, нет никаких доказательств того, что целевые показатели АД должны различаться у мужчин и женщин или у людей разных рас.

### Обоснование

По сравнению с другими гломерулярными заболеваниями, при которых могут наблюдаться ярко выраженные рецидивами заболевания, эпизоды НС или ОПП, IgA-Н представляет собой медленно прогрессирующее заболевание. В настоящее время при ведении IgA-Н центральная роль отводится стратегиям контроля АД и минимизации протеинурии – в дополнение к попыткам повлиять на патогенез основного заболевания с помощью иммунодепрессантов [100].

Эпидемиологические исследования больших когорт IgA-Н в Северной Америке, Азии и Европе последовательно указывают на неконтролируемую гипертензию и протеинурию как на независимые факторы риска прогрессирования IgA-Н [94, 101, 102]. В исследовании *Le с соавт.*, которое оценивало исходы у 1155 пациентов, отмечено статистически значимое улучшение 10-летней почечной выживаемости у пациентов с стабильной протеинурией 0,5-1 г/сут по сравнению с теми, у кого протеинурия превышала 1 г/сут, с 10-летней бездиализной выживаемостью 94% (95% ДИ: 90-98%) и 20-летней бездиализной выживаемостью 89% (95% ДИ: 82-96%) [101]. В РКИ с участием 49 пациентов с IgA-Н достигнутое среднее АД 129/70 мм рт.ст. стабилизировало СКФ в течение 3 лет, тогда как у пациентов, достигших среднего АД 136/76 мм рт.ст. среднее снижение СКФ составило 13 мл/мин в течение 3 лет [103]. Ретроспективные данные из крупных регистров показывают, что пациенты с IgA-Н, получавшие иАПФ для контроля АД, имели более низкую скорость ежегодной потери функции почек, чем такие же пациенты, не получавшие иАПФ или БРА [102]. РКИ с участием 44 пациентов с IgA-Н продемонстрировало преимущества иАПФ (эналаприла) в отношении прогрессирования заболевания почек (лучшая почечная выживаемость и снижение протеинурии) по сравнению с эквивалентным контролем АД с помощью альтернативных гипотензивных средств (нифедипина, амлодипина, атенолола, диуретиков и доксазозина) [96]. РКИ с участием 109 азиатских пациентов с IgA-Н показали более выраженное снижение протеинурии и замедление скорости ухудшения функции почек при применении БРА (валсартана) по сравнению с плацебо [104].

Не было получено никаких данных РКИ об эффективности или безопасности двойной блокады с использованием иАПФ и БРА при IgA-Н. *Последующий анализ* исследования STOP-IgAN не продемонстрировал никакой дополнительной пользы от двойной блокады [89].

**Рекомендация 2.3.2: Мы рекомендуем всем пациентам с протеинурией >0,5 г/сут, независимо от наличия у них артериальной гипертензии, проводить лечение либо иАПФ, либо БРА (1B).**

*Данная рекомендация основана на обширном массиве фактических данных, свидетельствующих о том, что артериальная гипертензия и протеинурия являются основными факторами риска прогрессирования ХБП, и что лечение артериальной гипертензии и уменьшение протеинурии снижают риск прогрессирования почечной недостаточности. Данные конкретно по IgA-Н, хотя и не столь обширны, согласуются с этими наблюдениями. Нет исследований, показывающих, что при IgA-Н двойная блокада с использованием иАПФ и БРА превосходит блокаду с помощью одного класса препаратов. Последующий анализ исследования STOP-IgAN не продемонстрировал дополнительных преимуществ от двойной блокады [89]. По мнению Рабочей группы, настоятельная рекомендация оправдана из-за согласованности преимуществ лечения гипертензии и протеинурии, наблюдаемых во всем спектре заболеваний почек, и в целом низкого риска вреда при лечении гипертензии и антипротеинурической терапии, а также отсутствия обоснований для другой рекомендации конкретно для IgA-Н.*

### Ключевая информация

#### Баланс пользы и вреда

Снижение протеинурии замедляет прогрессирование ХБП и снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний [91, 105]. При других заболеваниях почек польза от лечения существенно перевешивает потенциальный вред (например, ортостатической гипотензии и побочных реакций на лекарства). Нет никаких доказательств того, что польза и вред различны для пациентов с ХБП, у которых основным заболеванием является IgA-Н, и есть некоторые доказательства того, что они схожи. У нормотензивных лиц блокаду РАС следует начинать осторожно, и мы описываем потенциальный подход в разделе, посвященном *Соображениям по внедрению*.

#### Качество доказательств

Доказательства ренопротективного эффекта от снижения протеинурии в условиях нормотензии имеют более низкое качество, чем доказательства, подтверждающие лечение артериальной гипертензии. Однако по результатам мета-анализа на уровне отдельных пациентов, проведенного *Inker с соавт.*, включавшего исследование с широким спектром рядом

целевых показателей АД и достигнутого АД, оказалось, что во всех этих исследованиях снижение протеинурии было связано с улучшением клинического исхода независимо от изменений АД [106]. Впоследствии этот анализ был дополнен результатами исследований TESTING и STOP-IgAN, которые подтвердили первоначальные наблюдения Inker с соавт. [36].

Доказательства полученные из мета-анализа на уровне отдельных пациентов являются косвенными, поскольку существует ограниченное число исследований, в которых сравнивались иАПФ с обычными методами лечения у пациентов с IgA-Н без артериальной гипертензии и протеинурией >0,5 г/г. Тем не менее, в 3 исследованиях, включавших эту популяцию, получены доказательства умеренного качества для протеинурии и ККр (ограничения исследования включают отсутствие сокрытия распределения или недостаточное заслепление участников и оценщиков результатов) и доказательства низкого качества для удвоения СКр (из-за очень высокого уровня неточности; Дополнительная таблица S5 [93, 95-99]).

### **Ценности и предпочтения**

Рабочая группа пришла к выводу, что большинство пациентов придадут большее значение потенциальной пользе от лечения гипертонии и антипротеинурической терапии по сравнению с потенциальным вредом, связанным с этим лечением. Однако более молодые пациенты с низким/нормальным АД могут придавать меньшее значение потенциальным преимуществам блокады РАС из-за риска ортостатической гипотензии.

### **Использование ресурсов и затраты**

Согласно архиву данных Глобальной обсерватории здравоохранения (ВОЗ), иАПФ широко, хотя и неравномерно доступны в регионах с высокой распространенностью IgA-Н [107]. Однако важно отметить, что в некоторых странах блокада РАС у нормотензивных пациентов с протеинурией применяется широко, но не всегда поддерживается медицинскими страховщиками.

### **Соображения, касающиеся внедрения**

При начале блокады РАС у нормотензивных пациентов крайне важно, чтобы пациенты изначально получали терапию низкими дозами, и чтобы повышение дозы контролировалось до достижения максимально переносимой дозы иАПФ или БРА с целью максимального снижения протеинурии при минимизации побочных эффектов, в частности ортостатической гипотензии. Максимальная переносимая доза часто будет меньше рекомендуемой максимальной дозы для данной территории.

### **Обоснование**

В исследованиях, проведенных в Северной Америке, Европе и Азии, было последовательно показано, что

тяжесть протеинурии является независимым фактором риска прогрессирования IgA-Н [94, 101, 102]. В исследовании Le с соавт., которое оценивало исходы у 1155 пациентов, отмечено статистически значимое улучшение 10-летней почечной выживаемости у пациентов с стабильной протеинурией 0,5-1 г/сут по сравнению с теми, у кого протеинурия превышала 1 г/сут, с 10-летней бездиализной выживаемостью 94% (95% ДИ: 90-98%) и 20-летней бездиализной выживаемостью 89% (95% ДИ: 82-96%) [101]. В мета-анализе 8 исследований с участием 866 пациентов оценивался антипротеинурический эффект БРА у нормотензивных пациентов с протеинурией. По сравнению с контрольной группой применение БРА было связано со значительным снижением экскреции белка с мочой у пациентов с диабетом и умеренной альбуминурией, а также у пациентов с нефропатией с явной протеинурией без диабета. Этот эффект последовательно наблюдался как у западного, так и у азиатского населения [108]. В этот мета-анализ было включено небольшое исследование IgA-Н, в которое вошли 32 нормотензивных пациента в возрасте 18-54 лет с протеинурией (1-3 г/сут) и нормальной функцией почек (ККр >80 мл/мин), которые были случайным образом распределены в 4 группы лечения (верапамил 120 мг/сут; трандолаприл 2 мг/сут; кандесартан цилексетил 8 мг/сут; и плацебо) [93]. Антипротеинурический ответ в группах трандолаприла и кандесартана цилексетила был сходным (-38% против -40%) и был значительно выше, чем у верапамила ( $P < 0,01$ ). В мета-анализе данных на уровне отдельных участников, включавшем 830 пациентов из 11 РКИ, снижение протеинурии было связано с более низким риском удвоения уровня СКр, КСБП или смерти при IgA-Н, и это было последовательно отмечено во всех исследованиях [106]. Данный эффект не зависел от наличия или отсутствия гипертонии. Не было получено никаких данных РКИ об эффективности или безопасности двойной блокады с использованием иАПФ и БРА при IgA-Н. *Последующий анализ* исследования STOP-IgAN не продемонстрировал никакой дополнительной пользы от двойной блокады [89].

Однако неясно, приведет ли блокада РАС к лучшим результатам при IgA-Н с умеренной альбуминурией (30-300 мг/сут) и нормальным АД, учитывая отсутствие РКИ, посвященных этому вопросу.

### **2.3.1 Пациенты с IgA-Н с высоким риском прогрессирования ХБП несмотря на максимальную поддерживающую терапию**

Эти пациенты определяются как лица с персистирующей ЭБМ >1 г/сут несмотря на лечение максимально переносимой или разрешенной суточной дозой блокаторов РАС в течение как минимум 3 месяцев, и имеющие рекомендуемый целевой уровень АД, как описано в Главе 1, в течение как минимум 3 месяцев. Особые формы IgA-Н могут потребовать немедленного специального лечения.

**Практический совет 2.3.1.1:** Что следует учитывать при лечении пациентов с IgA-Н и высоким риском прогрессирования ХБП несмотря на максимальную поддерживающую терапию.

- **Высокий риск прогрессирования при IgA-Н** в настоящее время определяется как протеинурия  $>0,75-1$  г/сут, которая сохраняется несмотря на проведение оптимальной поддерживающей терапии в течение  $\geq 90$  дней.
- Иммуносупрессивные препараты следует рассматривать как вариант лечения только у тех пациентов с IgA-Н, у которых сохраняется высокий риск прогрессирования ХБП несмотря на максимальную поддерживающую терапию (у пациентов, включенных в единственное крупное рандомизированное контролируемое исследование [РКИ], предполагающее эффект от иммуносупрессии, протеинурия составляла в среднем  $2,4$  г/сут).
- Ввиду сохраняющейся неопределенности в отношении безопасности и эффективности существующих вариантов иммуносупрессивного лечения, всем пациентам, у которых сохраняется высокий риск прогрессирования ХБП несмотря на максимальную поддерживающую терапию, должна быть предоставлена возможность участия в клинических исследованиях.
- Со всеми пациентами, у которых рассматривается возможность иммуносупрессии, следует подробно обсудить риски и преимущества применения каждого препарата, указывая на то, что побочные эффекты лечения наиболее вероятны у пациентов с рСКФ  $<50$  мл/мин на  $1,73$  м<sup>2</sup>.
- Не было получено достаточно доказательств в поддержку использования шкалы MEST-C по Оксфордской классификации для оценки необходимости применения иммуносупрессии при IgA-Н.
- Не было получено достаточно доказательств в поддержку принятия решения о лечении на основе наличия выявленных при биопсии почки полулуний и их количестве.
- Международный инструмент прогнозирования IgA-Н не может быть использован для определения вероятного влияния какой-либо конкретной схемы лечения.
- С течением времени следует проводить динамическую оценку риска у каждого пациента, поскольку решения относительно иммуносупрессии могут измениться.

Многочисленные обсервационные регистрационные исследования демонстрируют, что устойчивая протеинурия является наиболее мощным предиктором отдаленных почечных исходов. Кроме того, при любом характере вмешательства снижение протеинурии в обсервационных исследованиях независимо

связано с улучшением почечных исходов. Недавний анализ данных РКИ на уровне клинических исследований подтверждает связь между воздействием лечения на протеинурию и воздействием лечения на почечную выживаемость (совокупность времени до удвоения СКр, КСБП или смерти) [36], тем самым устанавливая снижение протеинурии в качестве достоверного суррогатного маркера улучшения исходов при IgA-Н. В клинических исследованиях, включенные в этот анализ, целевым показателем было снижение протеинурии до  $<1$  г/сут. Таким образом, снижение протеинурии до  $<1$  г/сут является разумной целью для вмешательств, применяемых у пациентов с IgA-Н, у которых сохраняется высокий риск прогрессирования ХБП, несмотря на максимальную поддерживающую терапию.

**Практический совет 2.3.1.2:** Снижение протеинурии до уровня менее 1 г/сут является суррогатным маркером улучшения почечных исходов при IgA-Н, и снижение до уровня менее 1 г/сут является обоснованной целью лечения.

**Рекомендация 2.3.1.1:** Мы предлагаем рассмотреть возможность назначения 6-месячного курса глюкокортикоидной терапии пациентам, у которых сохраняется высокий риск прогрессирования ХБП несмотря на максимальную поддерживающую терапию. Значимый риск лекарственной токсичности необходимо обсудить со всеми пациентами, особенно с теми, у кого рСКФ  $<50$  мл/мин на  $1,73$  м<sup>2</sup> (2B).

*При отсутствии быстропрогрессирующей утраты функции почек поддерживающая терапия является основой лечения взрослых с IgA-Н. После 6 месяцев оптимальной поддерживающей терапии значительная часть пациентов с протеинурией  $>1$  г/сут, рассматривавшихся для включения в клинические исследования, больше не попадают под рандомизацию из-за снижения протеинурии [100]. Более короткие периоды в 3 месяца могут быть рассмотрены у пациентов, уже получавших блокаду PAC до постановки диагноза при биопсии.*

*Крупнейшим доступным РКИ с применением глюкокортикоидов является исследование TESTING; исследователи преждевременно прекратили регистрацию из-за опасений в отношении безопасности в группе, получавшей глюкокортикоиды [109]. У пациентов в этом исследовании средний уровень протеинурии составлял  $2,4$  г/сут, несмотря на интенсивную консервативную терапию; этот уровень заметно выше, чем у пациентов, включенных в исследование STOP-IgAN, в котором пациенты имели протеинурию  $1,6-1,8$  г в день. Ранний анализ предполагал эффективность глюкокортикоидов, и именно это лежит в основе рекомендации рассмотреть возможность использования глюкокортикоидов при IgAN. Однако имели место серьезные нежелательные явления, в том числе 2 смертельных случая, связанных с инфек-*

ционными осложнениями. В ходе обсуждения с врачами пациенты могут отказаться от приема глюкокортикоидов из-за риска.

## Ключевая информация

### Баланс пользы и вреда

Это слабая рекомендация из-за значительного риска токсичности при проведении терапии. Рассмотрение глюкокортикоидной терапии должно включать обсуждение риска возникновения токсичности, связанной с лечением, и индивидуальную оценку риска. Эффективность и токсичность более низких доз глюкокортикоидов в аналогичных популяциях неизвестны и являются предметом продолжающегося исследования (NCT01560052).

### Качество доказательств

Эта рекомендация основана на доказательствах среднего качества. Качество доказательств, полученных в 4 РКИ, в которых сравнивалась терапия глюкокортикоидами с поддерживающей терапией, было умеренным в отношении критических и важных исходов (смертность от всех причин, почечная недостаточность, инфекции, удвоение СКр и ежегодная потеря СКФ) из-за ограничений или неточности исследования (несколько событий). Более того, качество доказательств для полной ремиссии было низким из-за ограничений и непоследовательности исследований ( $I^2 = 60\%$ ; Дополнительная таблица S6 [100, 109-112]).

### Ценности и предпочтения

Рабочая группа пришла к выводу, что большинство пациентов придавали бы большое значение длительному сохранению функции почек. Однако у пациентов с относительно сохраненной функцией почек и бессимптомной протеинурией менее 2 г/сут переносимость побочных эффектов и нежелательных явлений может быть снижена, поэтому клиницисты должны тщательно обсудить риски и преимущества глюкокортикоидов и учитывать индивидуальные особенности пациентов, которые могут обуславливать более высокий риск токсичности (Практический совет 2.3.3).

### Использование ресурсов и затраты

Глюкокортикоиды включены в Перечень основных лекарственных средств ВОЗ (2017 г.) и, как правило, легкодоступны и недороги [107]. Ресурсы для мониторинга рисков токсичности, связанной с лечением (например, скрининг на скрытые инфекции, сканирование минеральной плотности костной ткани), однако доступны не везде.

### Соображения, касающиеся внедрения

Практикующие врачи должны проводить индивидуальную оценку риска прогрессирования заболевания у пациента и риска токсичности, связанной

с лечением. Риски снижения функции почек и почечной недостаточности могут быть оценены на основе использования Международного инструмента прогнозирования IgA-Н, это поможет при обсуждении с пациентами тактики ведения. Практикующие врачи могут отказаться от назначения глюкокортикоидов пациентам с особыми клиническими характеристиками, обуславливающими более высокий риск токсичности, возникающей в результате лечения (Практический совет 2.3.2).

## Обоснование

Рабочая группа признает важность уменьшения протеинурии и кратковременного снижения рСКФ в качестве суррогатных маркеров долгосрочной профилактики ХБП и почечной недостаточности [36]. Первоначальная серия небольших РКИ показала большее снижение протеинурии при единообразном или произвольном использовании блокады РАС по сравнению с одной только поддерживающей терапией [110, 111, 113]. Однако достоверность оценок эффективности и токсичности для этих исследований невелика из-за небольшого размера выборки в каждом из них.

РКИ STOP-IgAN включало 162 участника и оценивало влияние добавления иммуносупрессивной терапии к поддерживающей терапии на иерархический ряд первичных исходов, включая показатели протеинурии и СКФ [100]. Через 3 года у пациентов, получавших иммуносупрессию, отмечалась более высокая частота ремиссии протеинурии (17% против 5%,  $P < 0,01$ ), но этот эффект не ассоциировался с различиями в конечных точках СКФ через 3 года. Протеинурия при рандомизации была относительно низкой (1,6 г/сут и 1,8 г/сут), и за 3 года у пациентов в группе поддерживающей терапии наблюдалось снижение функции почек всего на 4,2 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup>, что подтверждает влияние строгой поддерживающей терапии при IgA-Н. Но этот результат также означает, что у пациентов в группе иммуносупрессии были низкие исходные показатели потери рСКФ и, следовательно, маловероятно развитие конечных точек в течение относительно короткого периода наблюдения в 3 года. Был всего один случай смерти, связанной с иммуносупрессией. Данные о долгосрочных результатах в когорте STOP-IgAN (медиана наблюдения 7 лет) показали, что 48% когорты достигли конечной точки 40-процентной потери рСКФ, КСБП или смерти, при этом ТСБП развилась у 25% участников исследования [114]. Добавление иммуносупрессии к стандартному лечению не повлияло на долгосрочный результат.

Крупнейшее доступное РКИ пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания (исследование TESTING) приостановило включение пациентов уже после рандомизации 262 из запланированных 750 участников из-за повышенного на 11% риска серьезных побочных эффектов в группе глю-



Исследование	Препарат	Стартовая доза	Длительность применения высокой дозы	Снижение	Общая длительность
TESTING <sup>(1)</sup>	Метилпреднизолон	0,6-0,8 мг/кг/сутки (на усмотрение исследователя), с округлением до дозы, кратной 4 мг Максимально 48 мг/сутки	2 месяца	По 8 мг в месяц	6-8 месяцев
Manno <sup>(2)</sup>	Преднизон	1мг/кг/сутки, максимально 75 мг/сутки	2 месяца	По 0,2 мг/кг в месяц	6 месяцев
Lv <sup>(3)</sup>	Преднизон	0,8-1 мг/кг/сутки	8 недель	По 5-10 мг/сутки каждые 2 недели	6 месяцев

**Рисунок 22 | Глюкокортикоидные схемы, используемые в клинических исследованиях IgA-Н, где применялся единый подход к блокаде ренин-ангиотензиновой системы (РАС).** <sup>1</sup> Therapeutic Evaluation of Steroids in IgA Nephropathy Global (TESTING) [109]: TESTING Low Dose Study is ongoing [NCT01560052], <sup>2</sup> Manno *et al.* [111], <sup>3</sup> Lv *et al.* [110].

кортикоидов (95% ДИ: 4,8-18,2%) [109]. Среди этих побочных эффектов было 2 случая смерти, связанной с инфекционными осложнениями. На момент анализа первичный почечный исход (композитный – снижение рСКФ на 40%, почечная недостаточность, смерть от заболевания почек) наблюдался значительно реже в группе глюкокортикоидов (ОР: 0,37; 95% ДИ: 0,17-0,85), что свидетельствует об их эффективности. Не было отмечено никакой разницы в частоте КСБП, даже в контексте преждевременного прекращения исследования по соображениям безопасности. Пациенты, участвовавшие в исследованиях TESTING и STOP-IgAN различались, и это может объяснить некоторые отличия, наблюдаемые в токсичности и эффективности глюкокортикоидов. Почти все пациенты в исследовании TESTING были азиатского происхождения, имели более высокую среднюю экскрецию белка (исходно 2,5 г/сут), и у пациентов в группе плацебо наблюдалась ежегодная скорость снижения функции почек -6,95 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup>.

В исследование TESTING были включены даже пациенты с рСКФ на уровне всего 20 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup>. Однако только у 26 рандомизированных пациентов рСКФ была <30 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup>, и анализ подгрупп был ограничен ранним прекращением исследования. Следовательно, доказательства эффективности у пациентов с очень низкой рСКФ невелики, а токсичность иммуносупрессии может быть больше. В исследовании TESTING было впоследствии продолжено включение пациентов для использования модифицированной дозы, и анализ первоначально запланированного первичного результата еще не завершен. Пока эти данные не будут доступны, можно ориентироваться только на имеющиеся данные, указывающие на ранние признаки эффективности глюкокортикоидов у пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания, но со значительным риском токсичности.

Схемы приема глюкокортикоидов, использованные в 3 последних РКИ, подробно описаны на Рисунке 22 [109-111].

#### Практический совет 2.3.1.3: Применение глюкокортикоидов при IgA-Н:

- Клинические преимущества глюкокортикоидов при IgA-Н не установлены, и их следует назначать с особой осторожностью и полностью избегать в ситуациях, перечисленных на Рисунке 23.

рСКФ <30 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> *
Диабет
Ожирение (ИМТ >30 кг/м <sup>2</sup> )†
Латентные инфекции (например вирусный гепатит, ТБ)
Вторичные причины (например цирроз печени)
Активная пептическая язва
Неконтролируемое психическое заболевание
Тяжелый остеопороз

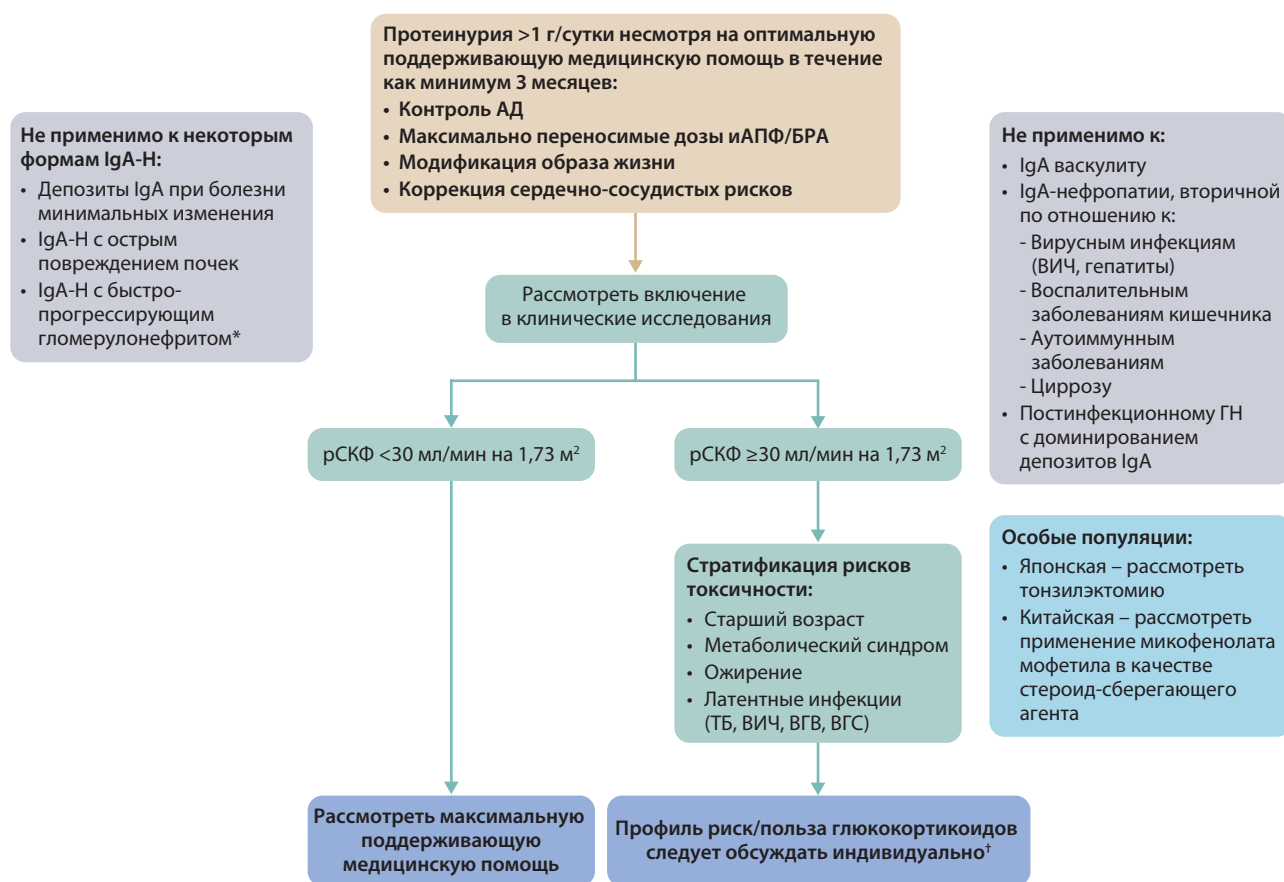
**Рисунок 23 | Ситуации, когда следует избегать приема глюкокортикоидов или применять их с большой осторожностью.**

\* The Therapeutic Evaluation of Steroids in IgA Nephropathy Global/Глобальная терапевтическая оценка при IgA нефропатии – исследование (TESTING) [109] включало пациентов с рСКФ 20-30 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup>, но только всего у 26 пациентов функция почек была в этом диапазоне. Заранее определенный анализ подгрупп на признаки эффективности и токсичности не обладал достаточной мощностью и не выделял пациентов с рСКФ <30 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup>. † Высокий ИМТ в исследовании TESTING не рассматривался специально как критерий исключения, но средний БМИ был <24 кг/м<sup>2</sup>. БМИ, индекс массы тела; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; ТБ, туберкулез.

- Не было получено достаточно доказательств в поддержку использования шкалы MEST-C по Оксфордской классификации для определения времени начала любой терапии глюкокортикоидами.
- Нет данных, подтверждающих эффективность или меньшую токсичность альтернирующих режимов приема глюкокортикоидов или протоколов со сниженной дозой.
- Если лечение глюкокортикоидами проводится (доза в эквиваленте преднизолона

$\geq 0,5$  мг/кг/сут), необходимо проводить профилактику пневмоцистной пневмонии наряду с гастропротекцией и профилактикой остеопороза в соответствии с местными рекомендациями.

**Практический совет 2.3.1.4:** Ведение пациентов с IgA-Н, у которых сохраняется высокий риск прогрессирования после максимальной поддерживающей терапии (Рисунок 24)



**Рисунок 24 | Ведение пациентов с IgA-Н, которые остаются в группе высокого риска прогрессирования после максимальной поддерживающей терапии.** \* IgA-Н с быстро прогрессирующим гломерулонефритом – см. Практический совет 2.4.3. † Исследование TESTING (Therapeutic Evaluation of Steroids in IgA Nephropathy Global/Глобальная терапевтическая оценка стероидов при IgA-Н) продемонстрировало доказательства эффективности у пациентов с выраженной протеинурией (в среднем 2,4 г/сутки), но ценой заболеваемости и смертности, ассоциированных с лечением. иАПФ, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента; БРА, блокатор рецептора ангиотензина II; АД, артериальное давление; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; ГН, гломерулонефрит; ВГВ, вирус гепатита В; ВГС, вирус гепатита С; ВИЧ, вирус иммунодефицита человека; IgA-Н, иммуноглобулин А нефропатия; ТБ, туберкулез.

### Практический совет 2.3.1.5: Другие фармакологические методы лечения, исследованные при IgA-H (Рисунок 25)

Препараты	Предложения по использованию	Примечания
Антиагреганты	Не рекомендуется	Нет документированных доказательств эффективности
Антикоагулянты	Не рекомендуется	Нет документированных доказательств эффективности
Азатиоприн	Не рекомендуется	Нет доказательств эффективности ни при монотерапии, ни в комбинации с глюкокортикоидами
Циклофосфамид	Не рекомендуется	За исключением быстро прогрессирующей IgA-H
Ингибиторы кальциневрина	Не рекомендуется	Нет документированных доказательств эффективности
Ритуксимаб	Не рекомендуется	Нет документированных доказательств эффективности
Рыбий жир	Не рекомендуется	Пациентам, желающим принимать рыбий жир, нужно дать советы в отношении доз и конкретных рецептур, использованных в опубликованных клинических исследованиях, которых сообщалось об его эффективности.
Микофенолата мофетил (ММФ)	<b>Китайские пациенты</b> У тех, у кого рассматривается применение глюкокортикоидов, ММФ может использоваться в качестве стероид-сберегающего средства	В единственном РКИ, проведенном в Китае, ММФ в сочетании с низкими дозами глюкокортикоидов оказался не хуже, чем стандартные дозы глюкокортикоидов для лечения IgA-H с пролиферативными гистологическими изменениями (Е или С, с некрозами или без них) по данным биопсии, и протеинурией >1 г/сутки. При комбинированной терапии было меньше побочных эффектов, связанных с глюкокортикоидами. <sup>(1, 5)</sup>
	<b>Не китайские пациенты</b> Недостаточно данных в поддержку использования ММФ	В РКИ ММФ у не китайских пациентов не было получено доказательств эффективности монотерапии ММФ. <sup>(2-5)</sup>
Гидроксихлорохин	<b>Китайские пациенты</b> У пациентов с сохраняющимся высоким риском прогрессирования несмотря на оптимальную поддерживающую терапию	В небольшом краткосрочном РКИ, проведенном в Китае, гидроксихлорохин применяли у пациентов с протеинурией 0,75-3,5 г/сутки несмотря на терапию иАПФ/БРА, к 6 месяцам протеинурия снижалась на 48% в группе лечения по сравнению с 10% в группе плацебо. <sup>(6)</sup>
	<b>Не китайские пациенты</b> Недостаточно данных в поддержку использования в этой популяции	Гидроксихлорохин не исследовали у не китайских пациентов.

**Рисунок 25 | Другие фармакологические методы лечения, оцененные при IgA-H.** <sup>1</sup> Hou *et al.* [115], <sup>2</sup> Hogg *et al.* [116], <sup>3</sup> Frisch *et al.* [117], <sup>4</sup> Maes *et al.* [118], <sup>5</sup> Vecchio *et al.* [119], <sup>6</sup> Liu *et al.* [120]. иАПФ, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента; БРА, блокатор рецептора ангиотензина II; IgA-H, иммуноглобулин А нефропатия; ММФ, микофенолата мофетил; РКИ, рандомизированное контролируемое исследование.

	Японцы с IgA-H	Китайцы с IgA-H	Европеоиды с IgA-H
Клиническая практика	Применяется рутинно (часто вместе с пульсами глюкокортикоидов)	Рутинно не применяется	Не применяется
Примечания	Многочисленные когортные исследования <sup>(1-5)</sup> , включая крупное ретроспективное исследование с псевдорандомизацией <sup>(5)</sup> показали улучшение почечной выживаемости после тонзилэктомии. Единственное РКИ не выявило различий в рСКФ к 1 году при сравнении тонзилэктомии и тонзилэктомии вместе с пульсами глюкокортикоидов, и в этом исследовании не представлены данные об отдаленных результатах. <sup>(6)</sup>	Несовпадающие результаты небольших ретроспективных когортных исследований и одного небольшого одноцентрового РКИ	Очень мало доступных данных для этой популяции. Доступные же данные не подтверждают эффективность тонзилэктомии при лечении IgA-H у пациентов европеоидной расы

**Рисунок 26 | Применение тонзилэктомии в качестве лечения IgA-H по регионам мира.** <sup>1</sup> Yang *et al.* [124], <sup>2</sup> Kawasaki *et al.* [123], <sup>3</sup> Hotta *et al.* [121], <sup>4</sup> Reid *et al.* [95], <sup>5</sup> Hirano *et al.* [125], <sup>6</sup> Kawamura *et al.* [122] рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; IgA-H, иммуноглобулин А нефропатия; РКИ, рандомизированное контролируемое исследование.

#### Практический совет 2.3.1.6: Тонзилэктомия при IgA-H:

- Тонзилэктомия не должна использоваться в качестве метода лечения IgA-H у пациентов европеоидной расы.
- Тонзилэктомия предлагается в некоторых национальных руководствах по лечению рецидивирующего тонзиллита у пациентов с IgA-H.
- Многочисленные исследования, проведенные в Японии, показали улучшение почечной выживаемости и частичную или полную ремиссию гематурии и протеинурии после изолированной тонзилэктомии или тонзилэктомии в сочетании с пульс-терапией глюкокортикоидами (Рисунок 26; Дополнительная таблица S7 [95, 121-124]).

#### 2.4 Особые ситуации

##### Практический совет 2.4.1: IgA-H с нефротическим синдромом:

- В редких случаях у пациентов с IgA-H наблюдается нефротический синдром (включая отеки в сочетании с гипоальбуминемией и протеинурией нефротического уровня >3,5 г/сут).
- В этих случаях депозиты IgA в мезангии могут быть ассоциированы с светооптическими и электронно-микроскопическими признаками, соответствующими подоцитопатии, напоминающей БМИ.
- Неясно, является ли это специфическим подоцитопатическим вариантом IgA-H или же речь идет о БМИ у пациента с IgA-H.
- Пациенты, у которых при биопсии почки выявлены депозиты IgA в мезангии и светооптические и электронно-микроскопические признаки, соответствующие БМИ, должны получать лечение в соответствии с рекомендациями по БМИ (Глава 5).

- Пациенты с нефротическим синдромом, у которых при биопсии почки обнаружены сопутствующие признаки мезангиопролиферативного гломерулонефрита (МезПГН), должны получать такое же лечение, как и пациенты с высоким риском прогрессирования ХБП несмотря на максимальную поддерживающую терапию.
- Протеинурия нефротического уровня без нефротического синдрома также может наблюдаться при IgA-H, и это обычно отражает сопутствующий вторичный фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) (например, вследствие ожирения или неконтролируемой гипертензии) или развитие выраженного гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза.

##### Практический совет 2.4.2: IgA-H с ОПП:

- ОПП может возникать у пациентов с IgA-H в контексте тяжелой макрогематурии, обычно ассоциированной с инфекцией верхних дыхательных путей. Выполнение повторной биопсии почки следует рассмотреть у тех пациентов, у которых не наблюдается улучшения функции почек в течение 2 недель после прекращения гематурии. Немедленное начало лечения ОПП с макрогематурией должно быть сосредоточено на поддерживающей терапии ОПП.
- ОПП также может быть первым проявлением *de novo* IgA-H, либо развиваться при естественном течении IgA-H с БПГН и образованием большого количества полулуний, обычно при отсутствии макрогематурии. При отсутствии макрогематурии, а также при исключении других причин БПГН (например, васкулит, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами [АНЦА]-ассоциированный васкулит [ААВ], васкулит, ассоциированный с антителами

к гломерулярной базальной мембране [ГБМ]) и обратимых причин (например, токсичность лекарственных препаратов, распространенные причины пре- и пост-ренального ОПП), биопсия почки должна быть проведена безотлагательно.

#### Практический совет 2.4.3: IgA-Н с БПГН:

- Быстро прогрессирующая IgA-Н определяется как снижение рСКФ на  $\geq 50\%$  в течение  $\leq 3$  месяцев, если при этом были исключены другие причины БПГН (например, ААВ, анти-ГБМ-болезнь) и обратимые причины (например, лекарственная токсичность, распространенные пре- и пост-ренальные причины).
- В этих случаях необходима биопсия почки, которая обычно выявляет мезангиальную и эндокапиллярную гиперклеточность, а также высокую долю клубочков с полудуниями и очаговым некрозом.
- Наличие полудуний при биопсии почки при отсутствии сопутствующего изменения уровня креатинина в сыворотке крови (СКр) не указывает на наличие быстро прогрессирующей IgA-Н; но этим пациентам требуется тщательное наблюдение, чтобы обеспечить быстрое выявление любого снижения СКФ. Если это происходит, можно рассмотреть возможность повторной биопсии почки.
- Пациентам с быстро прогрессирующей IgA-Н следует предложить лечение циклофосфамидом и глюкокортикоидами в соответствии с рекомендациями по ААВ (Глава 9).
- Профилактические меры, которые должны сопровождать иммуносупрессию, обсуждаются в Главе 1.
- Не было получено достаточно доказательств в поддержку применения ритуксимаба для лечения быстро прогрессирующей IgA-Н.

#### Практический совет 2.4.4: IgA-Н и планирование беременности:

- IgA-Н – это заболевание преимущественно молодых людей, и если это необходимо, всем женщинам детородного возраста при необходимости следует предлагать предгравидарное консультирование.
- Предгравидарное консультирование должно включать обсуждение вопроса о прекращении блокады ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Контроль артериального давления должен быть оптимизирован с помощью альтернативных антигипертензивных препаратов до зачатия.
- У женщин с высоким риском прогрессирования ХБП (Рекомендация 2.3.1.1) несмотря на максимальную поддерживающую тера-

пию, проводимая до зачатия пробная иммуносупрессия, направленная на оптимизацию иммунологической активности и уменьшение протеинурии, может быть предпочтительнее экстренного начала иммуносупрессии во время беременности.

#### Практический совет 2.4.5: IgA-Н у детей:

##### Общие соображения

- В рамках данного практического совета детьми считаются лица в возрасте до 18 лет. Общеизвестно, что у детей в постпубертатном возрасте течение заболевания и ответ на лечение могут быть в некотором отношении такими же, как у взрослых с IgA-Н, но в настоящее время недостаточно данных, чтобы мы могли рекомендовать им такое же лечение, как у взрослых с IgA-Н.
- Макрогематурия чаще встречается у детей, чем у взрослых, и это может объяснить более раннюю диагностику у детей [126].
- У детей обычно более высокая рСКФ, более низкая экскреция белка с мочой и более выраженная гематурия, чем у взрослых на момент постановки диагноза [127].

##### Биопсия почек у детей

- Биопсия почки обычно проводится при появлении симптомов (гематурия, протеинурия, нормальный уровень С3), чтобы подтвердить диагноз (и исключить другие диагнозы) и оценить степень воспаления/наличие некроза.
- Воспаление, мезангиальная и эндокапиллярная гиперклеточность, как правило, чаще наблюдаются при биопсии почек при IgA-Н у детей, чем у взрослых [128-131].

##### Лечение

- Имеются убедительные доказательства, свидетельствующие о пользе блокады РАС у детей [132]. Все дети с IgA-Н и протеинурией  $>200$  мг/сут или ОБК  $>200$  мг/г ( $>0,2$  г/г [20 мг/ммоль]) должны получать блокаду РАС с помощью иАПФ или БРА, а также рекомендации по диете с низким содержанием натрия, оптимальному образу жизни и контролю артериального давления (систолическое артериальное давление [САД]  $<90$ -го перцентиля для возраста, пола и роста).
- Признано, что лечение IgAN с помощью иммуносупрессии отличается взрослых и детей отличается, и у детей более распространено применение иммунодепрессантов, в особенности глюкокортикоидов. При этом РКИ и специфические показания, основанные на консенсусе экспертов, отсутствуют.
- Данные, полученные в основном из ретроспективных исследований, свидетельствуют о том,

что лечение глюкокортикоидами (плюс иммуносупрессия второй линии) приводит к улучшению почечной выживаемости [126, 133].

- Большинство детских нефрологов с момента постановки диагноза будут лечить детей с протеинурией  $>1$  г/сут или ОБК  $>1$  г/г (100 мг/ммоль) и/или мезангиальной гиперклеточностью глюкокортикоидами в дополнение к блокаде РАС. Продолжительность лечения не установлена, но обычно это 4 недели перорального приема преднизолона в дозе 1-2 мг/кг/сут (или эквивалента), с последующим снижением дозы через день в течение 4-6 месяцев. Также используются схемы, включающие внутривенное введение метилпреднизолона [127, 128, 130, 134].
- Доказательств применения неглюкокортикоидных иммунодепрессантов в дополнение к глюкокортикоидам мало, но этот подход может быть рассмотрен в более тяжелых случаях.
- Как и у взрослых, может иметь место IgA-Н с БМИ, и его следует лечить как стероидчувствительный нефротический синдром (СЧНС; Глава 4).
- Как и взрослые, дети с быстро прогрессирующей IgA-Н характеризуются неблагоприятными исходами, и, несмотря на ограниченные данные, этой подгруппе следует предложить лечение глюкокортикоидами (обычно в виде пульс-терапии метилпреднизолоном) и циклофосфамидом [128, 130, 135].

#### Дальнейшее наблюдение

- Целевая протеинурия  $\leq 200$  мг/сут ( $\leq 400$  мг/1,73 м<sup>2</sup>/сут) или ОБК  $\leq 200$  мг/г ( $\leq 0,2$  г/г [ $\leq 20$  мг/ммоль]).
- Целевое артериальное давление – САД  $<90$ -го перцентиля для возраста, пола и роста.
- Продолжайте наблюдение за пациентами после достижения полной ремиссии, поскольку у них может развиваться рецидив даже через много лет [136].

#### Рекомендации по проведению исследований

Следующие области имеют первостепенное значение для будущих исследований по улучшению лечения и результатов пациентов с IgA-Н:

- Стратификация риска: это важно как для оценки пациентов, так и для планирования клинических исследований.
- Международный инструмент прогнозирования IgA-Н должен:
  - быть валидирован в дополнительных расовых группах, не включенных в первоначальные когорты
  - быть усовершенствован чтобы позволяющее прогнозировать риск прогрессирования после

биопсии почки и повторно на различных этапах периода наблюдения.

- оцениваться в связи с конкретными ответами на лечение
- Оценка терапевтических стратегий, которые позволят минимизировать системное воздействие глюкокортикоидов или избежать его:
  - Необходимы данные для уточнения роли новых методов лечения в комплексной поддерживающей терапии, не связанной с иммуносупрессией. Исследование фазы 3 PROTECT (NCT03762850) оценивает антипротеинурические и ренопротекторные эффекты нового антагониста рецепторов ангиотензина II и эндотелина типа A двойного действия (спарсентана) при IgA-Н. Также проводятся исследования для оценки влияния ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ2) на почечные и сердечно-сосудистые исходы при недиабетической болезни почек (NCT03036150, NCT03594110) [137,138]. До завершения всех этих исследований применение иНГЛТ2 при IgA-Н при отсутствии диабета не рекомендуется.
  - Нам необходимо лучше понять значение ММФ и гидроксихлорохина в лечении IgA-Н в различных расовых группах и при различной клинической тяжести заболевания.
  - Лекарственная форма с целевым высвобождением (ФЦВ) будесонида, глюкокортикоида с местным высвобождением и действием в терминальной подвздошной кишке, была оценена у 150 пациентов с IgA-Р в исследовании 2b фазы [139]. Сообщалось, что этот подход приводит к значительному снижению протеинурии и имеет преимущества по сравнению с глюкокортикоидами системного действия благодаря меньшему количеству побочных эффектов, связанных с лечением. Безопасность и эффективность ФЦВ-будесонида в настоящее время оцениваются в рамках 3-й фазы исследования.
  - Другие оцениваемые терапевтические стратегии включают ингибирование системы комплемента (лектинового [MASP-2], альтернативного [Фактор В] и конечного общей [С5] пути), а также ингибирование активации и выживания В-клеток (путем блокирования фактора активации В-клеток [BAFF] семейства ФНО, и лиганда, индуцирующего пролиферацию [APRIL] В-клеток путем передачи сигналов).
- Идентификация и проверка биомаркеров сыворотки, плазмы, мочи и/или почек с целью получения информации для:
  - прогнозирования,
  - выбора лечения,
  - мониторинга реакции на лечение,

- о фундаментальной биологии: продолжение трансконтинентальных совместных исследований с целью выявления генетических факторов и факторов внешней среды, влияющих на фенотип заболевания у разных рас.

## ИММУНОГЛОБУЛИН А-ВАСКУЛИТ

IgA-васкулит (IgA-V), ранее пурпура Генох-Шенляйна, представляет собой форму васкулита, характеризующуюся отложением IgA в кровеносных сосудах пораженных тканей. IgA-V обычно поражает мелкие кровеносные сосуды кожи, суставов, кишечника и почек. В редких случаях он может поражать легкие и центральную нервную систему. Это наиболее распространенная форма васкулита у детей. Если IgA-V возникает у детей в возрасте до 16 лет, он часто разрешается самостоятельно. У взрослых может быть более тяжелое и рецидивирующее заболевание. Поражение почек при IgA-V гистопатологически неотличимо от поражения, наблюдаемого при ограниченно-почечном заболевании IgA-N. В этой главе представлено руководство по ведению взрослых с IgA-V-ассоциированным нефритом (IgA-V-N) и приводятся практические советы для детей в возрасте от 1 до 18 лет. Следует признать, что доказательная база для IgA-V-N крайне ограничена, и поэтому приходится полагаться на экстраполяцию данных по IgA-N на IgA-V-N, хотя у нас все еще нет четкого понимания того, как связаны эти два заболевания. Мы не даем конкретных рекомендаций о том, как лечить внепочечные поражения, в частности желудочно-кишечный васкулит и легочное кровотечение, которые могут быть опасными для жизни и требуют иммуносупрессивной терапии независимо от какого-либо вовлечения почек.

## 2.5 Диагностика

**Практический совет 2.5.1: Что нужно учитывать при диагностике иммуноглобулин А васкулита (IgA-V):**

- В отличие от детей, не существует согласованных на международном уровне критериев для диагностики IgA-V у взрослых, при этом клинический диагноз IgA-V часто ставится на основе критериев, описанных для детей [140, 141].
- У взрослых с васкулитной сыпью, типичной для IgA-V, должна быть выполнена биопсия почки при наличии признаков, соответствующих персистирующему и/или значимому нефриту, БПГН, протеинурии >1 г/сут и/или нарушении функции почек.
- Обследуйте всех пациентов с IgA-V для выявления вторичных причин.
- Обследуйте всех взрослых пациентов с IgA-V для выявления злокачественных новообразований, скрининг следует проводить с учетом возраста и пола.

## 2.6 Прогноз

**Практический совет 2.2.1: Что следует учитывать при прогнозировании первичного IgA-B:**

- Ретроспективные данные из ограниченного числа небольших регистров выявили следующие предикторы неблагоприятных почечных исходов у взрослых пациентов с IgA-B: неконтролируемая артериальная гипертензия и выраженность протеинурии на момент появления симптомов, а также артериальная гипертензия и средние значения протеинурии за время наблюдения [142-144].
- Оксфордская классификация не прошла валидацию для IgA-B.
- Международный инструмент прогнозирования IgA-N [88] не предназначен для прогнозирования при IgA-B.

## 2.7 Лечение

### 2.7.1 Профилактика нефрита при IgA-B

**Рекомендация 2.7.1.1: Мы не рекомендуем использовать глюкокортикоиды для профилактики нефрита у пациентов с изолированным внепочечным IgA-B (1B).**

*Эта рекомендация придает большое значение доказательствам среднего качества, демонстрирующим риски применения глюкокортикоидов без дополнительной пользы для профилактики нефрита при IgA-B.*

### Ключевая информация

#### Баланс пользы и вреда

Отсутствие пользы и хорошо документированные риски, связанные с глюкокортикоидами, послужили причиной того, что Рабочая группа не могла поддержать их применение для профилактики нефрита при IgAV.

#### Качество доказательств

Данная рекомендация основана на доказательствах среднего качества, полученных в ходе РКИ. РКИ, в которых сравнивался преднизон с плацебо или поддерживающей терапией у пациентов с IgA-V, не сообщали о критических и важных исходах, таких как смертность от всех причин, почечная недостаточность и полная ремиссия. Были получены доказательства среднего качества в отношении возникновения и персистирования поражения почек, но есть опасения из-за ограничений исследования (недостаточное сокрытие распределения) и неточности с очень небольшим количеством событий (Дополнительная таблица S8 [145-150]).

**Ценности и предпочтения**

Рабочая группа пришла к выводу, что большинство пациентов придают большое значение потенциальной токсичности этого препарата и отсутствию какой-либо явной пользы.

**Использование ресурсов и затраты**

*Нет рекомендаций и практических советов*

**Соображения, касающиеся внедрения**

*Нет рекомендаций и практических советов*

**Обоснование**

Нет данных РКИ об эффективности стратегий предотвращения развития IgA-В-Н у взрослых с IgA-В. Однако имеется значительное количество доказательств того, что профилактическое применение глюкокортикоидов при внепочечном IgA-В у детей не снижает частоту поражения почек. В РКИ с участием 352 детей с IgA-В раннее лечение преднизолоном не снизило распространенность протеинурии через 12 месяцев после начала заболевания [145]. Данный результат был воспроизведен еще у 171 ребенка, и это показало, что раннее применение преднизолона не предотвращает развитие нефрита [150]. Метаанализ 5 РКИ, в которых у 789 детей было изучено влияние кратковременного приема глюкокортикоидов (2-4 недели) на предотвращение персистирующего нефрита через 6 и 12 месяцев после первых проявлений заболевания, показал, что такое лечение глюкокортикоидами в дебюте заболевания не оказывало никакого профилактического эффекта на возникновение персистирующего нефрита [146].

**Практический совет 2.7.1.1:** Что следует иметь в виду при лечении всех пациентов с IgA-В-ассоциированным нефритом (IgA-В-Н) без БПГН:

- Оцените сердечно-сосудистый риск и при необходимости начните соответствующие вмешательства.
- Дайте рекомендации по образу жизни, включая, если это необходимо, информацию об ограничении натрия в пище, отказе от курения, контроле веса и физических упражнениях.
- Было показано, что никакие конкретные диетические вмешательства не влияют исходы при IgA-В-Н.
- Придерживайтесь согласованных на национальном уровне целевых показателей артериального давления. KDIGO предлагает проводить лечение до целевого уровня САД <120 мм рт.ст. при стандартном офисном измерении артериального давления (Рисунок 8).
- Используйте максимально переносимые дозы иАПФ или БРА, если протеинурия >0,5 г/сут.
- Предложите участие в клиническом исследовании, если таковое доступно.

**2.7.2. Пациенты с IgA-В-Н с высоким риском прогрессирования ХБП, несмотря на максимальную поддерживающую терапию**

Эти пациенты определяются как лица с персистирующей ЭБМ >1 г/сут несмотря на лечение максимально переносимой или разрешенной суточной дозой блокаторов РАС в течение как минимум 3 месяцев и имеющие рекомендуемый целевой уровень АД, как описано в Главе 1, в течение как минимум 3 месяцев.

**Практический совет 2.7.2.1:** Что следует учитывать при лечении пациентов с IgA-В-Н и высоким риском прогрессирования ХБП, несмотря на максимальную поддерживающую терапию:

- Не было получено достаточно доказательств в поддержку использования шкалы MEST-C по Оксфордской классификации для оценки необходимости иммуносупрессии у пациентов с IgA-В-Н.
- Наличие полулуний при биопсии почки само по себе не является автоматическим показанием для начала иммуносупрессии.
- Со всеми пациентами, у которых рассматривается возможность иммуносупрессии, следует подробно обсудить риски и преимущества каждого препарата, указывая на то, что побочные эффекты лечения наиболее вероятны у пациентов с рСКФ <50 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup>.
- У тех пациентов, которые хотят испробовать иммуносупрессивную терапию, лечение глюкокортикоидами проводится так, как описано выше для IgA-Н.

**2.8 Особые ситуации**

**Практический совет 2.8.1:** IgA-В с БПГН:

- Потенциальные риски и преимущества иммуносупрессии должны оцениваться на индивидуальном уровне у каждого пациента и обсуждаться с пациентом.
- Пациенты, согласившиеся на лечение, должны лечиться в соответствии с рекомендациями для ААВ (Глава 9).
- IgA-В с БПГН, а также другие варианты IgA-В-Н могут быть ассоциированы с выраженными внепочечными поражениями (легких, желудочно-кишечного тракта и кожи), что может потребовать альтернативных стратегий иммуносупрессии.
- Недостаточно данных для определения эффективности плазмафереза при IgA-В-Н с БПГН. Однако в неконтролируемых сериях наблюдений описана потенциальная роль добавления плазмообмена к глюкокортикоидной терапии для ускорения эффекта лечения у пациентов с жизнеугрожающими



или орган-угрожающими внепочечными осложнениями IgA-B [151]. Клиницистам предлагается обратиться к Руководству Американского общества афереза касательно рекомендаций по плазмообмену при IgA-B [152].

### 2.8.1 IgA-B-ассоциированный нефрит у детей

Практический совет 2.8.1.1: в рамках данного практического совета детьми считаются лица в возрасте до 18 лет. Общеизвестно, что у детей в постпубертатном возрасте течение заболевания и ответ на лечение могут быть в некотором отношении такими же, как у взрослых с IgA-N, но в настоящее время недостаточно данных, чтобы мы могли рекомендовать им такое же лечение, как взрослым с IgA-N. Недавно в результате инициативы Европейского консорциума были опубликованы показания к лечению IgA-B-N у детей [140]. Кратко:

- Нет данных в пользу применения глюкокортикоидов для профилактики нефрита у детей с IgA-B и лишь небольшими признаками поражения почек или без них [153, 154].
- У детей старше 10 лет чаще наблюдается протеинурия не-нефротического уровня и нарушение функции почек, и у них может выявляться больше хронических гистологических изменений при задержке биопсии и задержке лечения более чем на 30 дней [155].
- У большинства детей, у которых развивается нефрит, это произойдет в течение 3 месяцев после появления симптомов васкулита. Мониторинг анализов мочи необходим в течение  $\geq 6$  месяцев и оптимально в течение 12 месяцев с момента первоначальных проявлений системного заболевания.
- Детей с IgA-B-N и персистирующей протеинурией в течение более 3 месяцев следует

лечить иАПФ или БРА. Следует проконсультироваться с детским нефрологом.

- Биопсия почки должна быть выполнена у детей с протеинурией нефротического уровня, снижением СКФ или стойкой умеренной ( $>1$  г/сут) протеинурией.
- У детей с легким или среднетяжелым IgA-B-N следует использовать преднизон/преднизолон внутрь или пульс-терапию метилпреднизолоном внутривенно.
- Детей с IgA-B-N с нефротическим синдромом и/или быстро ухудшающейся функцией почек лечат так же, как и детей с быстро прогрессирующей IgA-N.

#### Рекомендации по проведению исследований

- Оценка Оксфордской классификации MEST-C и Международный инструмент прогнозирования IgAN должны пройти валидацию у пациентов с IgA-B-N.
- В отличие от IgA-N в настоящее время для IgA-B-N проводится мало клинических исследований новых методов лечения. Исследование BIOVAS (биологические агенты при васкулите, не связанном с АНЦА – biologic agents in non-ANCA vasculitis), возможно, является крупнейшим и будет рассматривать 3 различных биологических препарата (инфликсимаб, тоцилизумаб и ритуксимаб) у 140 пациентов (детей и взрослых) с рефрактерным васкулитом (включая IgA-B), набранных из 15 центров по лечению васкулитов в Великобритании и Ирландии.
- В свете предварительных данных наблюдений [156, 157], свидетельствующих о потенциальной пользе ритуксимаба, мы рекомендуем провести специальное проспективное РКИ ритуксимаба при IgA-B.
- Рекомендуется, чтобы те препараты, которые в настоящее время оцениваются для IgA-N, также были протестированы на безопасность и эффективность при IgA-B-N у взрослых и детей.

## Глава 3: Мембранозная нефропатия

Эта глава включает рекомендации по тактике ведения взрослых пациентов в возрасте >18 лет с мембранозной нефропатией (МН). Данные, полученные в педиатрической популяции, крайне ограничены, тем не менее подход к ведению детей с МН изложен в Практическом совете 3.4.4.

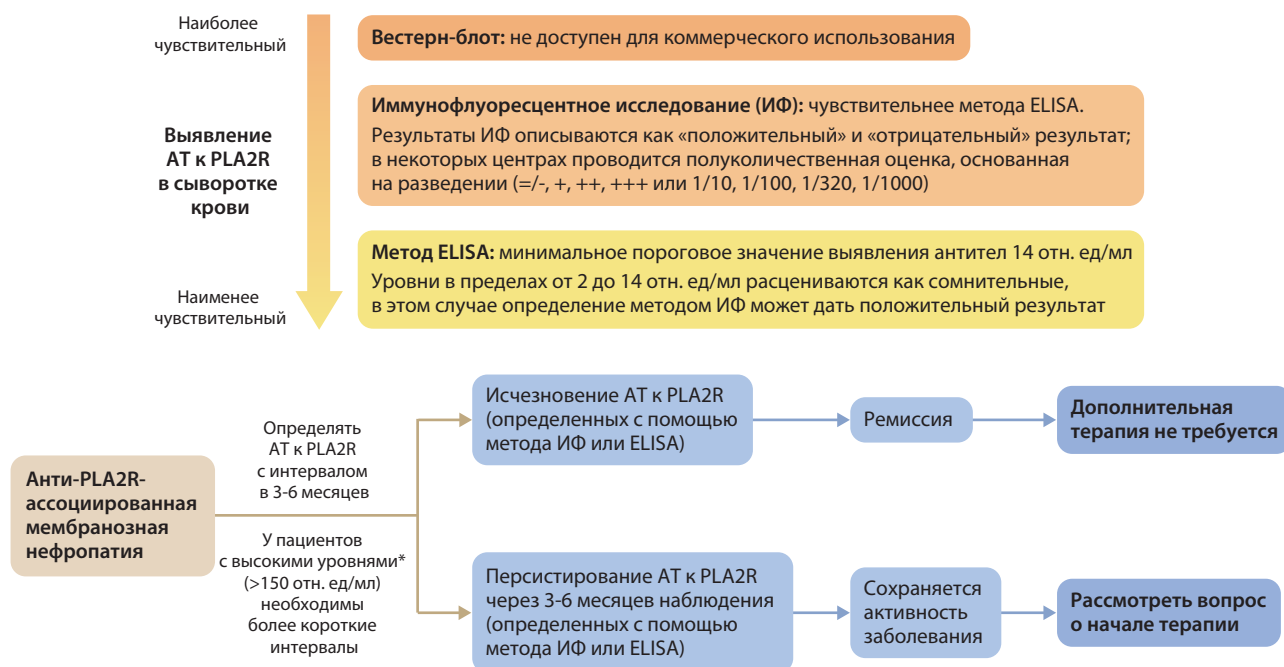
### 3.1 Диагностика

**Практический совет 3.1.1: Биопсия почки не считается абсолютно необходимой для подтверждения диагноза мембранозной нефропатии (МН) у пациентов с нефротическим синдромом и положительным тестом на антитела к PLA2R (M-type phospholipase A2 receptor – рецептор фосфолипазы A2 M-типа).**

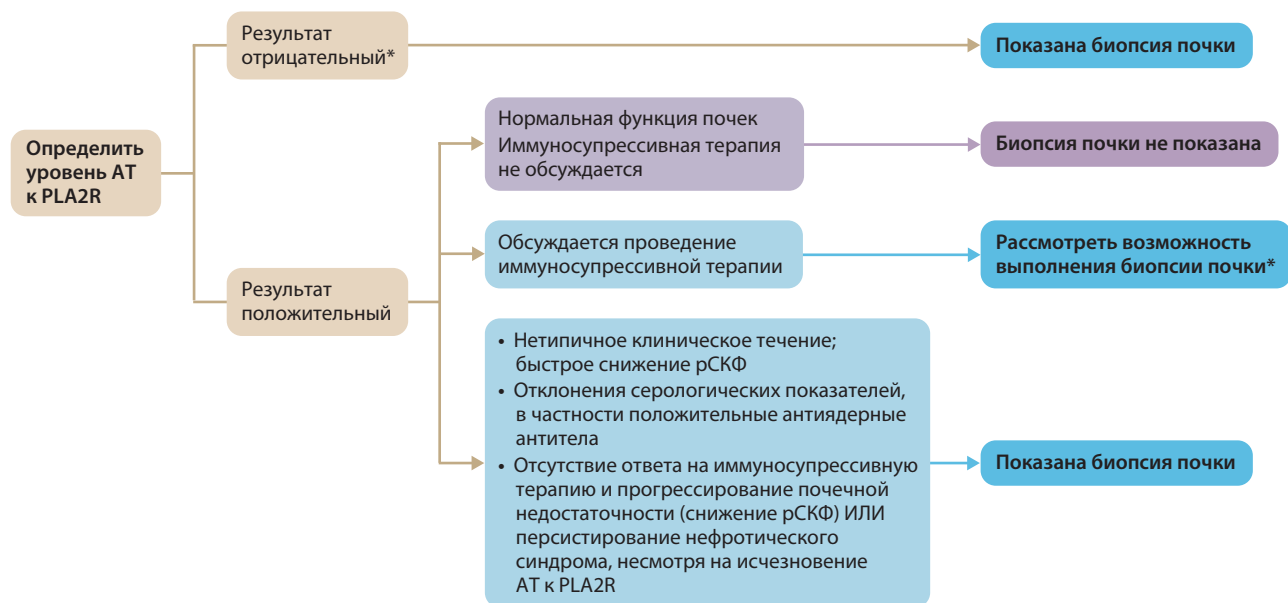
Подтверждение диагноза МН у пациентов с характерной для МН клинической картиной имеет решающее значение в определении тактики ведения и выборе метода лечения. Биопсия почки обычно считается «золотым стандартом» диагностики гломерулярных заболеваний. Однако при МН антитела к PLA2R являются биомаркером, позволяющий с высокой точностью установить диагноз МН и избежать рисков, связанных с биопсией (таких как получение недостаточного для постановки окон-

чательного диагноза количества материала, боль и кровотечение). В связи с этим, у пациентов с положительными антителами к PLA2R биопсию почки следует проводить не для подтверждения диагноза МН как такового, а с другими целями, если таковые имеются. В настоящее время недостаточно данных в поддержку использования антител к THSD7A (thrombospondin type 1 domain-containing 7A – тромбоспондин1 типа, содержащий домен 7A) в качестве диагностического биомаркера МН, заменяющего нефробиопсию.

В метаанализе 9 исследований, включавших 710 пациентов с МН и 1502 пациентов, составивших контрольную группу, чувствительность положительного теста на антитела к PLA2R в диагностике МН составила 0,78, а специфичность 0,99 [158]. Недавно проведенное одноцентровое исследование подтвердило высокую точность метода (чувствительность 64%, специфичность 99%) [159]. Для специфичности 95% доверительный интервал составил от 0,96 до 1,0, что сопоставимо с диагностической точностью биопсии почки. Дополнительное преимущество нефробиопсии для диагностики МН изучено у 97 пациентов с положительными антителами к PLA2R и отсутствием признаков вторичной МН, которым была выполнена биопсия почки [160]. Ос-



**Рисунок 27 | Руководство по использованию и интерпретации анализа на антитела против PLA2R у пациентов с известной МН, ассоциированной с анти-PLA2R.** \* Высокие титры (выявленные с помощью метода ELISA) ассоциированы с более низкой вероятностью спонтанной ремиссии и более высокой вероятностью отсутствия ответа на низкие дозы ритуксимаба. ELISA, твердофазный иммуноферментный анализ; АТ к PLA2R, антитела к рецептору фосфолипазы A2 M-типа.

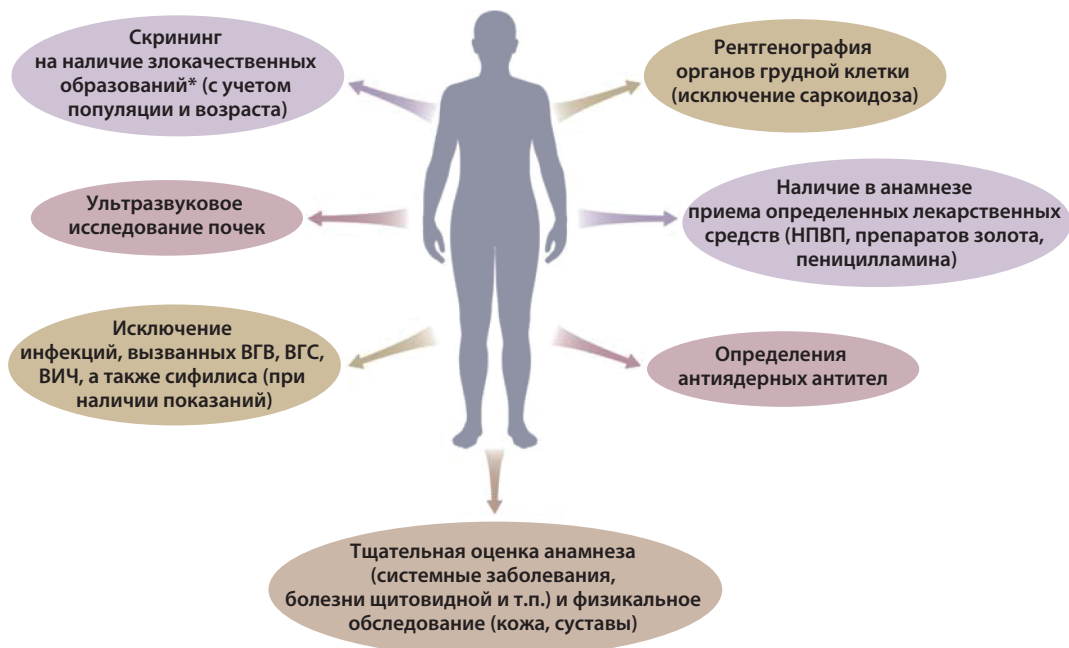


**Рисунок 28 | Когда следует рассмотреть возможность проведения биопсии почки у пациента с положительными антителами к PLA2R \*** При принятии решения о проведении биопсии почки необходимо учитывать риски, связанные с процедурой. Решение основывается на предпочтении врача и пациента. Решение о проведении нефробиопсии может быть пересмотрено в ближайшем будущем по мере развития молекулярной диагностики, достижения которой позволят более точно прогнозировать исход для более персонализированного лечения. рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; АТ к PLA2R, антитела к рецептору фосфолипазы А2 М-типа.

новным диагнозом по результатам нефробиопсии во всех случаях оказалась МН. Из 60 пациентов с исходной рСКФ >60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> только в 2 случаях морфологическое исследование выявило сочетание МН с диабетической нефропатией или ФСГС, при этом полученные результаты не повлияли на тактику ведения этих пациентов. Среди 37 пациентов с рСКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> дополнительные изменения были выявлены у 5 пациентов и включали острый интерстициальный нефрит (n=1), диабетическую нефропатию (n=1), острый канальцевый некроз (n=1) и ФСГС (n=2) с клеточными полулуниями (n=1). Хотя об этом не сообщается, можно предположить, что эти данные повлияли на выбор тактики лечения. Недавнее исследование подтвердило вывод о том, что у пациентов с положительными антителами к PLA2R и нормальной рСКФ биопсия почки не приводит к изменению диагноза первичной МН [161].

Ниже представлена подробная информация об исследовании антител к PLA2R (Рисунок 27) и рассмотрены ситуации, в которых следует обсуждать проведение биопсии почки у анти-PLA2R-позитивных пациентов (Рисунок 28).

Пациентам с отрицательными антителами к PLA2R следует выполнить биопсию почки с окрашиванием ткани почки на PLA2R антиген; это позволит выявить МН, ассоциированную с антителами к PLA2R. Примером могут служить пациенты с ложноотрицательными результатами определения антител к PLA2R в сыворотке крови с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) или иммунофлюоресцентного метода вследствие низких титров антител. Более того, считается, что антитела в циркуляции на ранней стадии МН могут отсутствовать, поскольку депонируются в ткани почек, но выявляются в дальнейшем при более длительном наблюдении.



**Рисунок 29 | Оценка пациентов с МН для выявления ассоциированных состояний.** Пациентов с МН нужно обследовать для выявления ассоциированных состояний независимо от наличия или отсутствия у них антител к PLA2R или антител к THSD7A. \* Различается в зависимости от страны; эффективность скрининга на наличие злокачественных новообразований не очень высока, особенно у пациентов более молодого возраста. Во многих центрах выполняют рентгенографию или компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки, оценивают дефицит железа и настаивают на участии пациентов в национальных программах скрининга рака молочной железы и толстого кишечника; у мужчин в возрасте >50-60 лет определяют уровень простат-специфического антигена (ПСА). ВГВ, вирус гепатита В; ВГС, вирус гепатита С; НПВП, нестероидные противовоспалительные препараты.

**Практический совет 3.1.2:** Пациенты с МН подлежат обследованию для выявления ассоциированных состояний, независимо от наличия у них антител к PLA2R и/или антител к THSD7A (тромбоспондин-1, содержащий домен 7A – thrombospondin type-1 domain-containing 7A) (Рисунок 29).

### 3.2 Прогноз

**Практический совет 3.2.1:** У пациентов с МН для оценки риска прогрессирующей утраты функции почек должны быть использованы клинические и лабораторные критерии (Рисунок 30).

Поскольку при МН относительно часто наблюдается спонтанная ремиссия, а иммуносупрессивная терапия вызывает побочные эффекты, прежде чем решить, начинать ли иммуносупрессивную терапию и если начинать, то когда, важно оценить риск прогрессирующей утраты функции почек. На Рисунке 30 представлены клинические критерии, на основании которых можно отнести пациентов к категории низкого, среднего, высокого или очень высокого риска прогрессирующей утраты функции почек.

Оценка риска при МН нуждается в пояснении. У большинства пациентов оправдано ожидание развития спонтанной ремиссии в течение 6 месяцев на фоне применения максимально переносимых доз препаратов с антипротеинурическим действием. При высоких уровнях протеинурии, антител к PLA2R или протеинурии, представленной низко-

молекулярными белками, повторную оценку следует провести не через 6 месяцев, а раньше. У пациентов с ухудшением функции почек или тяжелым, не отвечающим на лечение НС, следует рассматривать возможность проведения неотложной иммуносупрессивной терапии, поскольку при документально подтвержденном снижении рСКФ на 20% за период менее чем 24 месяца вероятность прогрессирования составляет 84% [162]. Согласно анализу литературы, вероятность спонтанной ремиссии составляет 45% у пациентов с протеинурией >4 г/сут, сохраняющейся через 6 месяцев консервативной терапии [163], 34% у пациентов с протеинурией >8 г/сут, персистирующей в течение более 6 месяцев [164], 25-30% у пациентов с высокой экскрецией с мочой низкомолекулярных белков [165], 17% у пациентов с уровнями антител к PLA2R, соответствующими верхним терцилям [166] и 20% у пациентов с уровнями антител к PLA2R >275 отн. ед/мл [167] (A. Rousseau, личное сообщение от 15 января 2019 г.). В настоящее время отсутствует модель, объединяющая все эти клинические показатели, однако мы полагаем, что в клинической практике полезно рассматривать риск как комбинацию факторов (например, высокая протеинурия у пациентов с низкими титрами антител может расцениваться иначе, чем высокая протеинурия в сочетании с высокими титрами антител). Еще более важным представляется характер течения заболевания; следовательно, необходимо учитывать изменение любого из упомянутых выше показателей.

Низкий риск	Средний риск	Высокий риск	Очень высокий риск
<p>Нормальная рСКФ, • протеинурия &lt;3,5 г/сутки и сывороточный альбумин &gt;30 г/л</p> <p>ИЛИ</p> <p>• Нормальная рСКФ, протеинурия &lt;3,5 г/сутки или ее снижение &gt;50% после 6 месяцев консервативной терапии иАПФ/БРА</p>	<p>• Нормальная рСКФ, протеинурия &gt;3,5 г/сутки или отсутствие ее снижения &gt;50% после 6 месяцев консервативной терапии иАПФ/БРА</p> <p>И</p> <p>• Не удовлетворяет критериям высокого риска</p>	<p>• рСКФ &lt;60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>* и/или протеинурия &gt;8 г/сутки более 6 месяцев</p> <p>ИЛИ</p> <p>• Нормальная рСКФ, протеинурия &gt;3,5 г/сутки или отсутствие ее снижения &gt;50% после 6 месяцев консервативной терапии иАПФ/БРА</p> <p>И хотя бы один критерий из:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• сывороточный альбумин &lt;25 г/л**</li> <li>• АТ к PLA2R &gt;50 ОЕ/мл***</li> <li>• α<sub>1</sub>-микроглобулин мочи &gt;40 мкг/мл</li> <li>• IgG в моче &gt;1 мкг/мл</li> <li>• β<sub>2</sub>-микроглобулин в моче &gt;250 мг/сутки</li> <li>• Индекс селективности протеинурии &gt;0,20****</li> </ul>	<p>• Жизнеугрожающий нефротический синдром ИЛИ</p> <p>• Быстрое ухудшение функции почек, не имеющее других объяснений</p>

**Рисунок 30 | Клинические критерии оценки риска прогрессирующей потери функции почек.** В рутинной клинической практике используются рСКФ и ОБК. Другие биомаркеры могут быть доступны не во всех центрах; в этой таблице представлен обзор полезных биомаркеров. \* В большинстве исследований для определения тактики ведения используется уровень сывороточного креатинина (СКр); уровень СКр >1,5 мг/дл (133 мкмоль/л) часто считается определяющим почечную недостаточность. Уровень рСКФ 60 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup> определяет почечную недостаточность у молодых взрослых. Важно понимать, что рСКФ с возрастом снижается, и что уровень СКр 1,5 мг/дл (133 мкмоль/л) соответствует рСКФ 50 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup> у 60-летнего мужчины, и 37 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup> у 60-летней женщины. Поэтому при использовании рСКФ для оценки риска следует принимать во внимание возраст пациента. \*\* Сывороточный альбумин следует измерять с использованием красителя БКП, или иммунометрическим методом. \*\*\* Пороговые значения не валидированы. АТ к PLA2R нужно повторно определять с 3-6-месячными интервалами, более короткие интервалы требуются у пациентов с исходно высокими титрами АТ к PLA2R. Изменение титров АТ к PLA2R в период наблюдения могут дать дополнительную информацию для оценки риска. Исчезновение АТ к PLA2R предшествует клинической ремиссии и должно послужить основанием воздержаться от дальнейшего лечения. Более детальные данные отсутствуют. \*\*\*\* Индекс селективности представляет собой соотношение: клиренс IgG/клиренс альбумина. иАПФ, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента; БРА, блокатор рецептора ангиотензина II; БКП, бромкрезол пурпурный; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; IgG, иммуноглобулин G; АТ к PLA2R, антитела к рецептору фосфолипазы A2 M-типа.

### 3.3. Лечение

#### Практический совет 3.3.1: Рекомендации по лечению пациентов с первичной МН:

- Все пациенты с первичной МН должны получать оптимальную поддерживающую терапию.
- Иммуносупрессивную терапию следует проводить только пациентам с наличием риска прогрессирования повреждения почек (Рисунок 31).

**Практический совет 3.3.2: Иммуносупрессивная терапия не требуется пациентам с МН и протеинурией <3,5 г/сут, сывороточным альбумином >30 г/л (при определении в реакции с бромкрезоловым пурпурным [БКП] или иммунометрическим методом) и рСКФ >60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.**

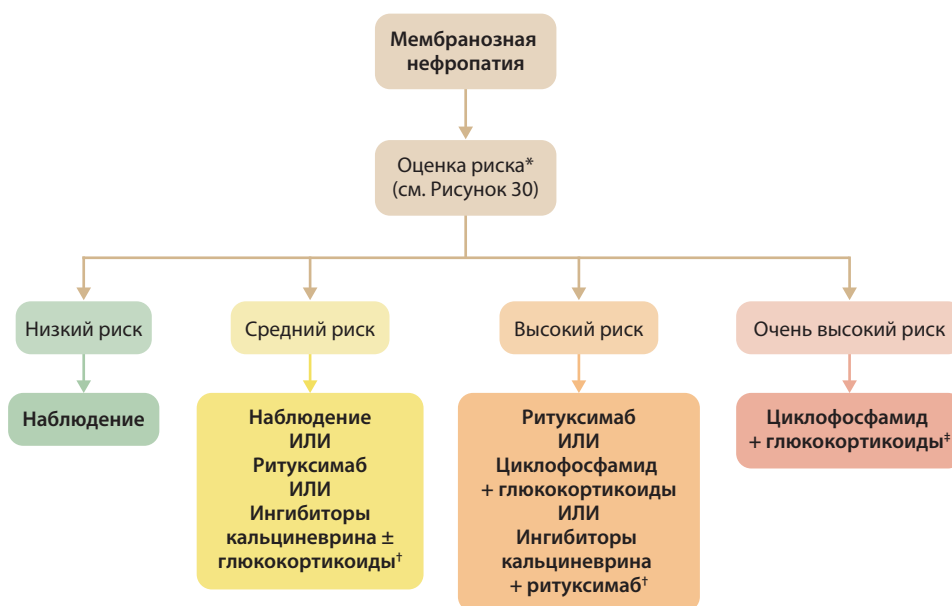
У пациентов с МН, нормальной рСКФ и протеинурией не-нефротического уровня исходы, как правило, благоприятны (см. ниже). Для этих пациентов также характерны низкий риск тромбоэмболических осложнений и небольшая выраженность симптомов (например, отеков). Таких пациентов можно вести консервативно (Глава 1). У пациентов с МН, нормальной рСКФ и протеинурией не-нефротического

уровня концентрация сывороточного альбумина обычно >30 г/л. У пациентов с МН, нормальной рСКФ, не-нефротической протеинурией и низкими уровнями альбумина в сыворотке крови следует исключать другие причины гипоальбуминемии.

РКИ, сравнивающие исходы у пациентов с МН и не-нефротической протеинурией, получавших и не получавших иммуносупрессивную терапию, отсутствуют. Тем не менее, клинический опыт и результаты когортных исследований свидетельствуют о благоприятных очечных исходах у пациентов с МН без нефротического синдрома, не получавших иммуносупрессивную терапию. Следовательно, иммуносупрессивная терапия у данной категории больных служит источником дополнительных рисков, не обладая потенциальными преимуществами.

На прогрессирование заболевания указывает развитие НС или снижение рСКФ, которые можно легко выявить при наблюдении в динамике. Исходное наличие высоких уровней антител к PLA2R ассоциировано с повышенным риском развития НС.

**Практический совет 3.3.3: Иммуносупрессивная терапия не требуется пациентам с МН,**



**Рисунок 31 | Лечение МН, основанное на оценке риска.** \* См. Практический совет 3.2.1 и Рисунок 30 для знакомства с подробным описанием оценки риска. † Монотерапия ингибиторами кальциневрина (иКН) считается менее эффективной. Лечение иКН в течение 6-12 месяцев с быстрой отменой ассоциировано с высоко частотой рецидивов. Тем не менее их использование следует рассматривать у пациентов с нормальной рСКФ и умеренным риском прогрессирования, учитывая, что у многих из этих пациентов может развиваться спонтанная ремиссия. Использование иКН в таких случаях сократит протеинурический период. У пациентов с высоким риском прогрессирования мы советуем после 6 месяцев терапии иКН добавить ритуксимаб, возможным исключением могут быть пациенты, у которых на фоне лечения иКН подтверждено исчезновение анти-PLA2R антител. ‡ Нет достаточных доказательств того, что ритуксимаб в стандартных дозировках предотвращает развитие почечной недостаточности. Если рСКФ падает ниже 50 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup>, дозу циклофосфамида следует уменьшить вдвое. Пациентам, которые не переносят или не могут больше получать циклофосфамид, может быть предложено лечение ритуксимабом. Мы советуем консультацию в экспертном центре. рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; МН, мембранозная нефропатия; PLA2R, рецептор фосфолипазы A2 M-типа.

НС и нормальной рСКФ, за исключением пациентов с наличием хотя бы одного фактора риска прогрессирования заболевания или развития серьезных осложнений нефротического синдрома (таких как ОПП, инфекции, тромбоэмболии).

У многих пациентов с первичной МН и НС может развиваться спонтанная ремиссия. РКИ, сравнивающие влияние иммуносупрессивной терапии на исходы у пациентов с МН без факторов риска прогрессирования, отсутствуют. Однако результаты РКИ и когортных исследований, включавших пациентов с МН и хотя бы одним фактором риска, свидетельствуют о благоприятных исходах у таких пациентов. В этих исследованиях благоприятные исходы наблюдаются у многих пациентов с МН, причем спонтанные ремиссии развиваются более чем у 40% пациентов. Проведение иммуносупрессивной терапии в отсутствие факторов риска и осложнений НС приводит к увеличению риска при минимальной пользе (если таковая вообще есть). Отнесение пациентов к категории низкого, среднего, высокого или очень высокого риска прогрессирующей утраты функции почек (Практический совет 3.2.1) позволит точнее идентифицировать пациентов с более высокой вероятностью развития спонтанной ремиссии.

**Рекомендация 3.3.1:** У пациентов с МН и хотя бы одним фактором риска прогрессирования мы рекомендуем применение ритуксимаба, или ежемесячное чередование циклофосфамида и глюкокортикоидов в течение 6 месяцев, или терапию на основе ингибиторов кальциневрина (иКН) в течение ≥6 месяцев, выбор терапии зависит от оценки риска (Рисунки 30 и 31) (1B).

*В этой рекомендации относительно большее значение придается профилактике прогрессирования почечной недостаточности у пациентов из группы высокого риска и уменьшению риска развития осложнений и НС и относительно меньшее — побочным эффектам и неудобствам, связанным с иммуносупрессивной терапией. Выбор терапии зависит от особенностей пациента, доступности и эффективности лекарственных средств, предпочтений пациента и врача и социальных предпочтений, политики компенсации расходов и профиля побочных эффектов конкретного препарата. Алгоритм лечения в зависимости от категории риска представлен на Рисунке 31. Подробное описание общепринятых схем терапии приведено на Рисунке 32. [168-178]*

#### **Ключевая информация** **Баланс пользы и вреда**

У многих пациентов с МН и НС наступит спонтанная ремиссия. Любая иммуносупрессивная тера-

<b>Циклофосфамид (циклический режим)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Метилпреднизолон по 1 г в/в 3 дня подряд в начале терапии (1, 3, 5 месяц)</li> <li>• Преднизон 0,5 г/кг/сут (1, 3, 5 месяц)</li> <li>• Циклофосфамид 2,5 мг/кг/сут (2, 4, 6 месяц)‡</li> </ul>
<b>Циклофосфамид (постоянный прием)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Метилпреднизолон по 1 г в/в 3 дня подряд в начале терапии (1, 3, 5 месяц)</li> <li>• Преднизон 0,5 мг/кг/сут 1-6 месяцев с постепенным снижением дозы</li> <li>• Циклофосфамид 1,5 мг/кг/сут 1-6 месяцев‡</li> </ul>
<b>Ритуксимаб</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ритуксимаб по 1 г в/в дважды с интервалом в 2 недели*</li> <li>• Ритуксимаб по 375 мг/м<sup>2</sup> в/в 1-4 введения с интервалом в 1 неделю</li> </ul>
<b>Такролимус</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Такролимус по 0,05-0,1 мг/кг/сут, целевая остаточная концентрация препарата в крови 3-8 нг/мл (3,7-9,9 нмоль/л), продолжительность терапии 12 месяцев†</li> </ul>
<b>Циклоспорин</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Циклоспорин по 3,5 мг/кг/сут, целевая остаточная концентрация препарата в крови 125-225 нг/мл (104-187 нмоль/л)†</li> </ul>

**Рисунок 32 | Часто используемые схемы лечения пациентов с МН.** Применение микофенолата мофетила не обсуждается. Рекомендации KDIGO 2012 не поддерживали проведение монотерапии ММФ у пациентов с МН. Это заключение по-прежнему актуально и основано на результатах одного РКИ [172]. В этом исследовании, включавшем 36 пациентов, проводимая в течение 12 месяцев монотерапия ММФ не увеличила частоту ремиссии (37% по сравнению с 41%). ММФ в комбинации с глюкокортикоидами более эффективен. В небольших РКИ сравнили ММФ и глюкокортикоиды либо с алкилирующими препаратами [173, 174], либо с иКН [168, 175]. В этих исследованиях (все с относительно коротким периодом наблюдения) показатели ремиссии были сопоставимыми. В исследовании с историческим контролем, сравнивающим ММФ с циклофосфамидом, частота ремиссии была аналогичной. Однако частота рецидива в течение 24-месячного периода наблюдения оказалась значимо выше у пациентов, получавших ММФ. Более тщательная оценка показала, что на фоне терапии ММФ наступление иммунологической ремиссии менее вероятно [177]. Доза ММФ может быть более значимой переменной; в исследованиях ВН применялись более высокие дозы (3 г по сравнению с 2 г), а при СЧНС частота рецидива была ниже у пациентов с более высокими концентрациями препарата [178]. Примечание: действующие вещества преднизон и преднизолон эквивалентны, используются в одинаковых дозах и оба применялись в РКИ (в зависимости от страны, где проводилось исследование). Все дальнейшие случаи использования термина «преднизон» в этом руководстве относятся к преднизолону или преднизолону, если не указано иное. ‡ В недавних исследованиях циклофосфамид применяли внутривенно (в/в). В этих исследованиях участвовали пациенты с сохраненной рСКФ, РКИ по оценке эффективности в/в терапии циклофосфамидом в отношении почечных конечных точек отсутствуют. Более ранние РКИ внутривенной терапии циклофосфамидом, включавшие пациентов со сниженной рСКФ, показали отрицательные результаты [170, 171]. Внутривенное введение циклофосфамида может рассматриваться у пациентов с нормальной рСКФ, у которых должна применяться минимально возможная кумулятивная доза циклофосфамида (пациенты, ранее получавшие циклофосфамид или планирующие рождение детей), а также в странах, в которых не доступна форма циклофосфамида для приема внутрь. \* Рассмотрите возможность повторного курса через 6 месяцев у пациентов с персистирующим НС и стабильной рСКФ, особенно при положительных уровнях антител к PLA2R. † Циклоспорин или такролимус часто назначаются в комбинации с преднизолоном в дозе 10 мг/сут. Через 4 месяца следует отменить терапию, если отсутствует ответ; через 12 месяцев рассмотрите возможность снижения до более низких доз. Существует несколько исследований, в которых сравнивали дозы и длительность терапии иКН. Yuan и соавт. сравнили терапию такролимусом и преднизолоном в течение 6 и 24 месяцев [169]. Частота ремиссии через 6 месяцев была сопоставимой (18/20 по сравнению с 18/22), однако сохранение ремиссии через 24 месяца наблюдалось только у 9/18 пациентов, получавших лечение в течение 6 месяцев, по сравнению с 18/18 пациентами, у которых длительность терапии составила 24 месяца. Метаанализ подтвердил высокую частоту ремиссий и высокую частоту рецидивов. Эти результаты можно обсудить с пациентом при согласовании длительности терапии. МН, мембранозная нефропатия; PLA2R, рецептор фосфолипазы A2 M-типа.

пия связана с риском; следовательно, проведение иммуносупрессивной терапии оправдано только у пациентов со значимыми жалобами и/или рисками, обусловленными НС (такими как отеки, инфекции, тромботические осложнения, прогрессирование почечной недостаточности), и низкой вероятностью спонтанной ремиссии. РКИ и когортные исследования показали, что ритуксимаб и иКН увеличивают частоту полных и частичных ремиссий. Из-за благоприятного профиля побочных эффектов этих препаратов им отдают предпочтение перед циклофосфамидом в качестве инициальной терапии у пациентов с МН и сохранной функцией почек. Высокая частота рецидива после лечения иКН является поводом для беспокойства, поэтому монотерапия этими препаратами оправдана только у пациентов с умеренным риском прогрессирования заболевания. Алкилирующие препараты не только повышают частоту достижения ремиссии, но, что более важно, в значительной степени снижают риск почечной недостаточности. Алкилирующие препа-

раты токсичны и часто вызывают тяжелые побочные эффекты в ближайшем или отдаленном периодах. Учитывая профиль токсичности, иммуносупрессивную терапию на основе циклофосфамида следует применять только у пациентов, относящихся к категории высокого риска (несмотря на среднее качество доказательств) [179]. Циклофосфамид предпочтительнее хлорамбуцила. Доказательства превосходства циклофосфамида над хлорамбуцилом не являются сильными, тем не менее одно РКИ [180] и несколько когортных исследований свидетельствуют о меньшем количестве побочных эффектов при использовании циклофосфамида. Кроме того, у пациентов с ХБП чаще возникает необходимость в коррекции дозы и длительности терапии хлорамбуцилом, что может объяснять более низкую частоту ремиссий при использовании этого препарата [181, 182].

#### **Качество доказательств**

Рабочая группа по анализу доказательств оценила качество доказательств, основанных на результатах

РКИ. Качество полученных в РКИ доказательств, касающихся применения перорального алкилирующего препарата по сравнению с плацебо/отсутствием лечения или использованием глюкокортикоидов, оценено как среднее из-за серьезного риска систематической ошибки и отсутствия «заслепления» (Дополнительная Таблица S9 [162, 183-191]). Алкилирующие препараты оказались единственными лекарственными средствами, которые изучались в клинических исследованиях по оценке критических исходов, таких как общая смертность и почечная недостаточность.

В РКИ с применением ритуксимаба или иКН изучали только такие исходы, как ремиссия и побочные эффекты.

В РКИ GEMRITUX (Оценка лечения ритуксимабом при идиопатической мембранозной нефропатии – Evaluate Rituximab Treatment for Idiopathic Membranous Nephropathy) изучали применение ритуксимаба в дополнение к поддерживающей терапии по сравнению только с поддерживающей терапией (Дополнительная Таблица S10 [167, 192]). В исследовании MENTOR (Исследование ритуксимаба при мембранозной нефропатии – Membranous Nephropathy Trial Of Rituximab) сравнивали терапию ритуксимабом и циклоспорином. Эффективность оценивали по таким исходам как полная и/или частичная ремиссия, качество доказательств оценено как низкое [167] или среднее [193], соответственно, из-за серьезного расхождения результатов. Качество доказательств для такого исхода как инфекция, расценено как низкое из-за крайне серьезного расхождения результатов (широкие доверительные интервалы, свидетельствующие о меньшей фактической достоверности; Дополнительная таблица S11 [192, 193]).

Качество доказательств, полученных в РКИ, в которых изучали применение иКН по сравнению с плацебо, отсутствием лечения, терапией глюкокортикоидами или алкилирующими препаратами, считается крайне низким, поскольку существует расхождение результатов с широкими ДИ, что указывает на существенную пользу и вред и недостаточно длительное наблюдение для клинических исходов (общая смертность, почечная недостаточность; Дополнительные таблицы S12 и S13 [162, 168, 184, 188, 192, 192а, 194-202]). Клинические исследования с продолжительностью наблюдения, достаточной для развития полной ремиссии, характеризуются очень серьезными ограничениями и вызывают очень серьезные вопросы, касающиеся риска систематических ошибок, включая отсутствие «заслепления» участников и исследователей, а также недостаточную информацию об «заслеплении» лиц, оценивающих исходы, малое число участников, и включение публикаций, содержащих только рефераты.

При редких заболеваниях и особенно при заболеваниях с серьезными объективными клиническими

исходами, такими как смертность или почечная недостаточность, доказательства не могут ограничиваться данными РКИ, поэтому Рабочая группа в качестве части доказательной базы использовала информацию, полученную в когортных исследованиях и исследованиях, не являющихся РКИ. Рабочая группа подчеркивает необходимость проведения оценки факторов риска, которая позволяет с достаточно высокой точностью идентифицировать пациентов с высоким риском (Практический совет 3.2.1). В РКИ и когортных исследованиях получены сильные доказательства того, что алкилирующие препараты снижают риск почечной недостаточности. Имеются доказательства среднего качества, свидетельствующие, что алкилирующие препараты эффективны при применении в соответствии с ограничительной стратегией лечения, а также у пациентов с документально подтвержденным ухудшением функции почек. Доказательства того, что ритуксимаб или иКН снижают риск развития почечной недостаточности, отсутствуют. Имеются доказательства среднего качества в поддержку того, что ритуксимаб или иКН увеличивают частоту полной и частичной ремиссии. Получены доказательства того, что полная ремиссия (среднее качество) и частичная ремиссия (низкое качество) могут быть использованы в качестве суррогатных конечных точек в исследованиях у пациентов с НС. Накоплены доказательства среднего качества, указывающие на то, что алкилирующие препараты вызывают более частые и более серьезные побочные эффекты, чем ритуксимаб или иКН. Применение иКН связано с высокой частотой рецидивов. Получены доказательства среднего качества в пользу того, что после терапии ритуксимабом ремиссии более стойкие по сравнению с лечением иКН.

#### **Ценности и предпочтения**

Иммуносупрессивная терапия сопровождается побочными эффектами. Пациенты, у которых вероятно благоприятное клиническое течение (Практический совет 3.2.1) и которые опасаются побочных эффектов иммуносупрессивных препаратов, скорее всего откажутся от такого лечения. Напротив, пациенты с тяжелыми клиническими проявлениями или осложнениями НС (такими как тромбоэмболические события, инфекции, ОПП), более вероятно предпочтут лечение. На фоне терапии ритуксимабом и иКН побочные эффекты возникают реже и характеризуются меньшей тяжестью, чем при лечении циклофосфамидом, поэтому большинство врачей и пациентов в качестве инициальной терапии предпочтут ритуксимаб или иКН, а не циклофосфамид. Развитие почечной недостаточности – наиболее частое и тяжелое осложнение МН. Заместительная почечная терапия позволяет поддерживать жизнь пациентов с почечной недостаточностью, однако это метод лечения сам по себе ассоциирован с высокой заболеваемостью и смертностью. Более того,



большинство пациентов с почечной недостаточностью выберут трансплантацию почки, что в свою очередь потребует пожизненного применения иммунодепрессантов. Таким образом, по мнению Рабочей группы, большинство хорошо информированных пациентов с почечной недостаточностью (или очень высоким риском ее развития) предпочли бы лечение циклофосфамидом по сравнению с только поддерживающей терапией.

Время начала, схема и продолжительность терапии зависят от оценки риска, характеристик пациента, предпочтений пациента и врача, политики возмещения расходов и социальных аспектов (затраты и доступность лекарств).

#### **Использование ресурсов и затраты**

Иммуносупрессивная терапия связана с высокими затратами, в том числе на лечение, мониторинг и контроль побочных эффектов. Заместительная почечная терапия ассоциирована с более низким качеством жизни, более высокими затратами и сходными (или даже более высокими) рисками развития побочных эффектов по сравнению с иммуносупрессивной терапией. Поскольку иммуносупрессивная терапия предотвращает прогрессирующую утрату функции почек и развитие почечной недостаточности, эта рекомендация, по-видимому, будет экономически эффективной с позиции организаторов здравоохранения. У пациентов с прогнозируемым неосложненным течением заболевания иммуносупрессивная терапия менее вероятно окажется экономически эффективной. У пациентов со средним риском побочные эффекты терапии будут в значительной степени способствовать увеличению затрат. Таким образом, у этих пациентов экономически эффективнее будет применение препаратов с меньшим количеством побочных эффектов. Доступность лекарственных

средств будет различаться в зависимости от страны и региона.

#### **Соображения, касающиеся внедрения**

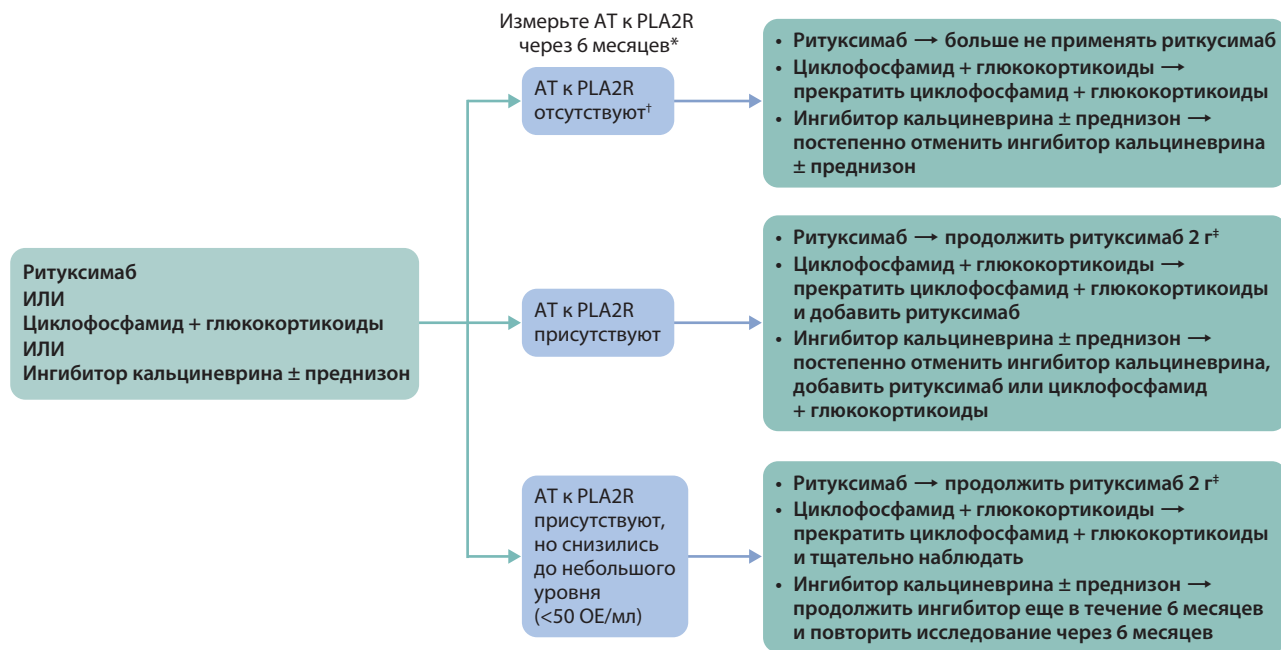
Пациентам с МН и клиническими проявлениями или осложнениями НС, а также пациентам с МН и риском развития почечной недостаточности иммуносупрессивная терапия может принести пользу. Это относится ко всем пациентам, независимо от пола и расовой принадлежности. Таким образом, эта рекомендация применима к пациентам любого пола и расы.

#### **Обоснование**

Эта рекомендация заменяет рекомендацию KDIGO 2012. Признавая доказанную эффективность алкилирующих препаратов в предотвращении почечной недостаточности, настоящая рекомендация придает большее значение серьезным побочным эффектам в ближайшем и отдаленном периодах, связанным с использованием алкилирующих лекарственных средств. Особые опасения врачей и пациентов связаны с рисками развития злокачественных новообразований в отдаленном периоде [203]. В связи с этим предпочтительно применение альтернативных схем. В настоящее время в качестве подходящих альтернатив предлагается терапия на основе ритуксимаба и иКН. Несмотря на отсутствие прямых доказательств того, что ритуксимаб или иКН предотвращают почечную недостаточность, Рабочая группа оценила результаты исследований, продемонстрировавших высокую частоту ремиссий при использовании этих препаратов, и в должной мере осознала связь между стойкой ремиссией и благоприятным почечным исходом. У пациентов со сниженной рСКФ только алкилирующие препараты имеют доказанные преимущества.

**Практический совет 3.3.4: Мониторинг уровней антител к PLA2R в динамике через 6 месяцев после начала терапии может помочь в оценке**

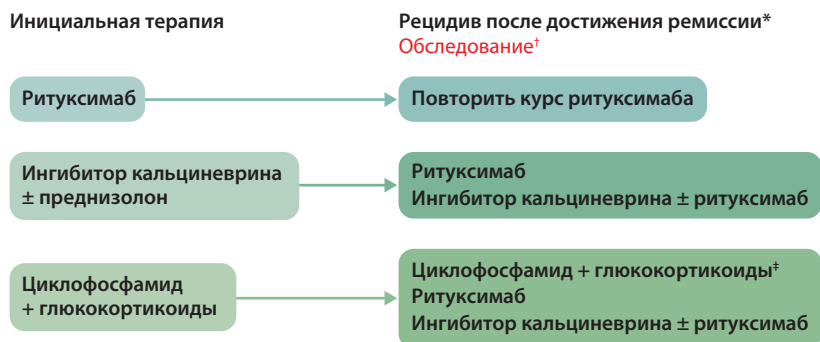
**ответа на лечение у пациентов с МН, а также послужить основанием для коррекции терапии (Рисунок 33 [193]).**



**Рисунок 33 | Иммунологический мониторинг МН после начала терапии.** См. текст чтобы ознакомиться со схемами лечения. Примечание: кумулятивная доза циклофосфамида не должна превышать 36 г в связи с риском развития злокачественных новообразований (Глава 1). Из соображений безопасности мы обычно ограничиваем кумулятивную дозу до 25 г (у мужчины весом 80 кг: 6 месяцев альтернирующего применения циклофосфамида в дозе 2,5 мг/кг/сут эквивалентно 18 г, а 6 месяцев ежедневного применения циклофосфамида в дозе 1,5 мг/кг/сут эквивалентно 22 г). У пациентов, настроенных на зачатие детей следует использовать меньшие дозы (максимум 10 г). Маловероятно, что иКН индуцируют иммунологическую ремиссию; у пациентов с персистирующими анти-PLA2R антителами эти препараты могут использоваться в комбинации с ритуксимабом. Деpletion В клеток не достаточно, чтобы судить об эффективности ритуксимаба; дополнительные дозы могут рассматриваться даже если В клетки в периферической крови отсутствуют или их очень мало, однако таким пациентам мы советуем консультирование в экспертном центре. pCKF должна быть стабильной; если же это не так, во всех случаях необходимо обследование для исключения других причин; в тех случаях, когда снижение pCKF рассматривается как следствие активности МН, всегда необходима дополнительная терапия. \* В некоторых центрах анти-PLA2R антитела принято повторно определять через 3 месяца, и корректировать лечение именно в этот момент. У большинства пациентов ответ на терапию развивается через 3 месяца после ее начала. <sup>†</sup> Негативный результат иммунофлюоресцентного теста указывает на иммунологическую ремиссию. При применении иммуносорбентного метода для определения полной иммунологической ремиссии следует использовать пороговое значение 2 ОЕ/мл. <sup>‡</sup> Повторный курс лечения ритуксимабом должен осуществляться также, как и инициальная терапия – 1 или 2 инфузии по 1 г ритуксимаба (если две, то с интервалом в 2 недели между инфузиями) (Fervenza FC, Appel GB, Barbour SJ, et al. Rituximab or cyclosporine in the treatment of membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;381:36–46). иКН, ингибитор кальциневрина; pCKФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; МН, мембранозная нефропатия; АТ к PLA2R, антитела к рецептору фосфолипазы A2 М-типа.

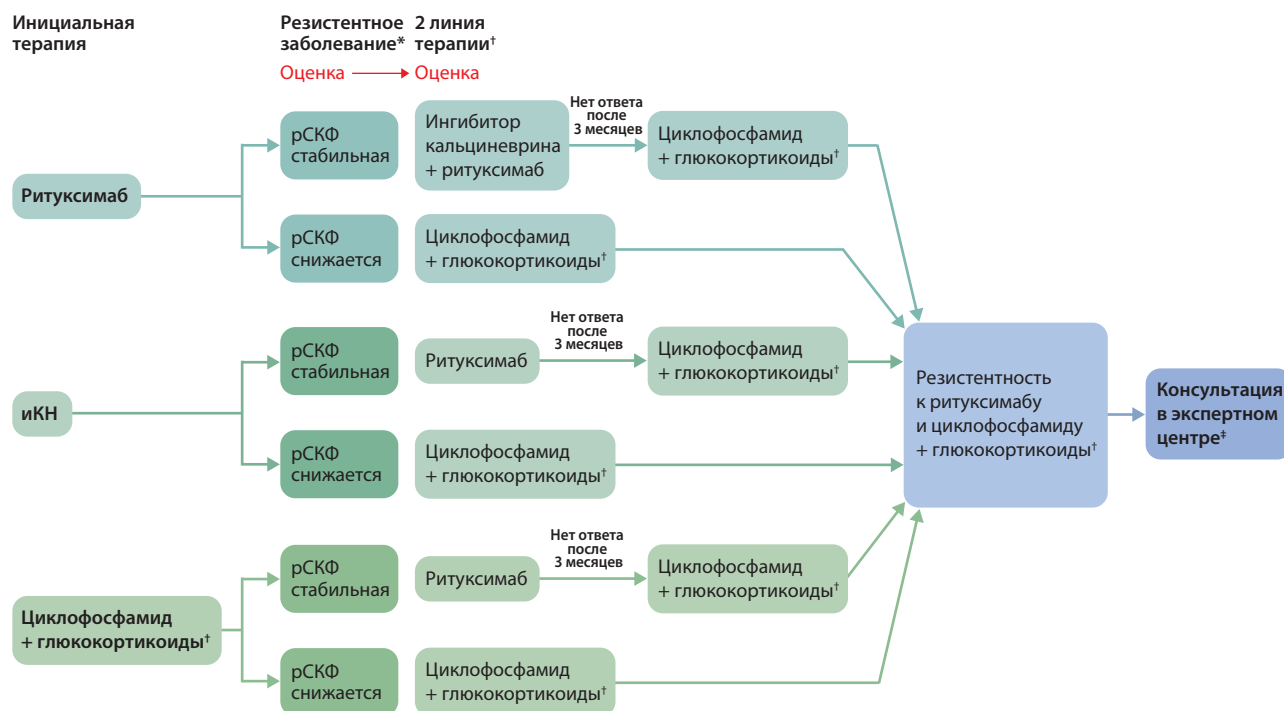
### 3.4 Особые ситуации

**Практический совет 3.4.1: Алгоритм лечения пациентов с МН и первым рецидивом после лечения (Рисунок 34).**



**Рисунок 34 | Лечение первого рецидива после терапии при МН.** Подробное описание общепризнанных схем терапии представлено на Рисунке 32. \* Существуют разные определения рецидива. Некоторые авторы определяют рецидив, развившийся после достижения ремиссии, как нарастание протеинурии  $>3,5$  г/сут у пациентов, ранее достигших полной или частичной ремиссии. Мы предлагаем оценивать течение МН с учетом уровня сывороточного альбумина и величины отношения белок/креатинин (ОБК) в моче. Если величина ОБК в моче снизилась до 2-3,5 г/сут, а уровень сывороточного альбумина не нормализовался, то нарастание величины ОБК в моче в дальнейшем следует расценивать скорее как резистентность, а не как рецидив после достижения ремиссии. У пациентов с частичной ремиссией (характеризующейся нормализацией уровня сывороточного альбумина) рецидив следует диагностировать при одновременном нарастании протеинурии и снижении концентрации альбумина в сыворотке крови. <sup>†</sup> Иммунологический мониторинг играет очень важную роль в таких ситуациях. Если в период «клинической» ремиссии сохраняются положительные антитела к PLA2R, это может быть доказательством резистентности МН. В связи с этим у пациентов с положительными антителами к PLA2R рекомендуется оценивать уровни антител в период ремиссии и на момент рецидива. Динамика уровней антител опережает динамику клинических проявлений. У пациентов с очень ранним рецидивом необходимо исключить причины неэффективности предшествующей терапии (такие как отсутствие приверженности терапии, применение низких доз, недостаточная деплеция В-лимфоцитов, наличие антител к ритуксимабу). <sup>‡</sup> Циклофосфамид может применяться повторно; однако необходимо помнить о максимально переносимой дозе: если необходимо сохранить репродуктивную способность, кумулятивная доза не должна превышать 10 г. С учетом риска развития злокачественных новообразований кумулятивная доза не должны превышать 36 г. МН, мембранозная нефропатия; ОБК, отношение белок/креатинин в моче; PLA2R, рецептор фосфолипазы A2 M-типа.

### Практический совет 3.4.2: Алгоритм ведения пациентов с резистентной МН (Рисунок 35).



**Рисунок 35 | Лечение резистентной МН.** Подробно общепринятые режимы лечения представлены на Рисунке 32 в полном тексте рекомендаций.

\* Оценка: у пациентов с резистентным заболеванием необходимо удостовериться в комплаентности и мониторировать показатели воздействия препаратов (например В-клеточный ответ, антитела к ритуксимабу, уровень IgG, лейкопения при лечении циклофосфамидом, концентрация иКН). Персистирующая протеинурия еще не основание, чтобы констатировать резистентность. Если протеинурия персистирует, но повысился сывороточный альбумин, следует подумать о вторичном ФСГС. Это тем более актуально, если отмечается исчезновение анти-PLA2R антител. У пациентов с персистирующей протеинурией и нормальным или близким к нормальному уровню сывороточного альбумина или у пациентов с персистирующей несмотря на исчезновение анти-PLA2R AT протеинурией, для подтверждения активности МН следует рассмотреть выполнение биопсии почки. † Вторая линия терапии зависит от степени снижения рСКФ, как показано на рисунке. Если в качестве терапии второй линии выбран ритуксимаб, динамику протеинурии и анти-PLA2R AT следует оценивать через 3 месяца. При лечении циклофосфамидом важно помнить о максимально переносимых дозах: кумулятивная доза не должна превышать 10 г если у пациента требуется сохранение репродуктивной способности пациента. Кумулятивная доза не должна превышать 36 г чтобы ограничить риск развития злокачественных новообразований. Экспертные центры могут использовать и более высокие дозы, основываясь на соотношении риска и пользы. ‡ Пациенты, которые не отвечают на ритуксимаб или циклофосфамид должны быть консультированы в экспертном центре. Такие центры могут применять экспериментальные виды лечения (бортезомиб, анти-CD38 препараты, и белимумаб) или более высокие дозы общепринятых иммуносупрессивных препаратов. иКН, ингибитор кальциневрина; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; ФСГС, фокальный сегментарный гломерулосклероз, МН, мембранозная нефропатия; AT к PLA2R, антитела к рецептору фосфолипазы A2 M-типа.

Общепринятое определение резистентной МН отсутствует. У пациентов с МН и измеренными до начала лечения титрами антител к PLA2R резистентность может определяться как сохранение антител к PLA2R на высоком или прежнем уровне после завершения первой линии иммуносупрессивной терапии (при ее адекватной дозе и продолжительности). Персистирование умеренной протеинурии не следует рассматривать как показатель резистентного течения заболевания, поскольку протеинурия может сохраняться в течение 12-24 месяцев после начала терапии.

Несмотря на то, что персистирование антител к PLA2R свидетельствует о резистентности к терапии, у некоторых пациентов частичная ремиссия протеинурии развивается даже при сохраняющихся

низких титрах антител к PLA2R. За такими пациентами следует тщательно наблюдать; от иммуносупрессивной терапии во многих случаях можно воздержаться.

Очевидно, что у пациентов без антител к PLA2R определить резистентность сложнее. Резистентными к терапии могут считаться пациенты с персистирующим НС (и, следовательно, низким уровнем сывороточного альбумина), если длительность наблюдения превышает 6 месяцев. Персистирование небольшой протеинурии у пациентов с нормализовавшимся уровнем сывороточного альбумина, по-видимому, объясняется вторичным ФСГС или другими факторами. У пациентов с персистирующей протеинурией и повысившимся, но не достигшим нормальных значений уровнем сывороточного альбумина, могут

возникнуть сложности с интерпретацией ситуации. В таких случаях для выявления сохраняющейся активности заболевания (наличие небольших плотных депозитов) может быть выполнена биопсия почки.

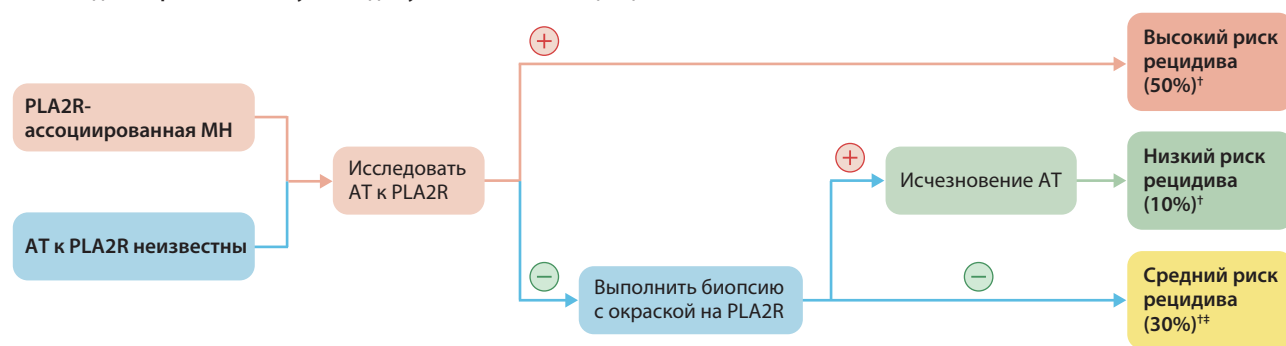
### Практический совет 3.4.3: Обследование пациентов с МН, которым планируется трансплантация почки (Рисунок 36).

#### Обследование перед трансплантацией

Важно определить, ассоциирована ли МН с антителами к PLA2R. Наличие в сыворотке антител к PLA2R (ранее или в настоящее время) или обнаружение антигена PLA2R в биоптате нативной почки под-

тверждают диагноз анти-PLA2R-ассоциированной МН. Отсутствие антител на момент трансплантации у пациента с анти-PLA2R-ассоциированной МН указывает на низкий риск рецидива. Напротив, в присутствии антител к PLA2R риск рецидива высокий (выше). Несмотря на то, что в ряде исследований более высокие уровни антител к PLA2R (>45 отн. ед./мл) ассоциированы с повышенным риском, данных для определения порогового значения недостаточно. Информация об антителах к THSD7A и трансплантации почки отсутствует, однако вполне вероятно, что тот же алгоритм может быть использован при обследовании пациентов с анти-THSD7A-ассоциированной МН.

Обследование перед трансплантацией:  
необходимо приложить все усилия для установления ассоциации МН с АТ к PLA2R\*



#### Обсуждение частоты рецидива:

- Оценка риска рецидива базируется на оценке патогенных антител
- Риск рецидива может быть выше при трансплантации почки от живого донора, однако преимущества трансплантации почки от живого донора превосходят возможные риски, связанные с рецидивом МН

#### Мониторирование в пери- и посттрансплантационном периодах:

- Ежемесячное определение протеинурии → если протеинурия 1 г/сут → биопсия трансплантата
- У пациентов с подтвержденной анти-PLA2R-ассоциированной МН: определять уровни АТ к PLA2R каждые 1-3 месяца в зависимости от уровня антител перед трансплантацией
  - Уровни АТ к PLA2R увеличиваются → увеличивается вероятность рецидива, рассмотреть вопрос о биопсии трансплантата в ближайшее время
  - Уровни АТ к PLA2R снижаются → вероятность рецидива низкая, биопсия трансплантата только при наличии клинических показаний

#### Лечение рецидива:

- Назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента/блокаторов рецепторов ангиотензина II
- Убедиться в приверженности реципиента почечного трансплантата в иммуносупрессивной терапии, включая мониторинг концентраций препаратов в крови
- Протеинурия < 1 г/сут → оценка/мониторирование с интервалом 1-3 месяца
- Протеинурия < 1 г/сут → введение ритуксимаба по 1 г в 1-й и 15-й день

**Рисунок 36 | Оценка реципиента почечного трансплантата с МН.** \* Доступны только ограниченные данные, однако вполне вероятно, что тот же алгоритм может быть использован при обследовании пациентов с анти-THSD7A-ассоциированной МН. † Клинический рецидив. ‡ Представлена расчетная средняя частота рецидивов у пациентов с МН и не идентифицированным антигеном. Мы полагаем, что определение у этих пациентов антигена THSD7A и/или антител к нему будет способствовать более точной оценке частоты рецидивов. МН, мембранозная нефропатия; АТ к PLA2R, антитела к рецептору фосфолипазы А2 М-типа; THSD7A, тромбоспондин-1, содержащий домен 7А.

### Обследование в пери- и пост-трансплантационном периоде

Доказательств в поддержку проведения протокольной биопсии трансплантата или превентивного лечения ритуксимабом, недостаточно, за исключением случаев наличия у пациента многочисленных рецидивов в анамнезе и положительных антител. У пациентов с МН, не ассоциированной с антителами к PLA2R, протеинурию следует оценивать ежемесячно в течение по крайней мере 6-12 месяцев после трансплантации. Биопсия почки необходима при протеинурии более 1 г/сут. В посттрансплантационном периоде у пациентов с анти-PLA2R-ассоциированной МН рекомендуется регулярно определять уровни антител к PLA2R в течение первых 6-12 месяцев после трансплантации. Частота контроля может варьировать от 1 раза в месяц у пациентов с исходно (до трансплантации) высокими титрами, до 1 раза в 3 месяца у пациентов, у которых до трансплантации антитела к PLA2R не выявлялись (у этих пациентов антитела могут появиться вновь, что будет свидетельствовать о реактивации заболевания). Рецидив можно ожидать при постоянно высоких или нарастающих титрах антител к PLA2R, и в таких случаях у пациентов с протеинурией 0,3-1,0 г/сут может быть рассмотрено проведение биопсии трансплантата.

Пациентам с рецидивом МН в трансплантате следует проводить максимальную консервативную антипротеинурическую терапию. Если протеинурия превышает 1 г/сут, мы предлагаем лечение ритуксимабом.

### Практический совет 3.4.4: Алгоритм ведения детей с МН (Рисунок 37).

### Практический совет 3.4.5: Профилактическая антикоагулянтная терапия у пациентов с МН и НС должна быть основана на оценке риска тромботических осложнений и риска кровотечений (Рисунок 38 [44, 204, 205]).

Нефротический синдром связан с повышенным риском ВТЭ и АТЭ. У пациентов с МН риск максимален. Риск тромбоза особенно возрастает в первые 6-12 месяцев после начала заболевания. Таким образом, на момент установления диагноза крайне важно обсудить необходимость антикоагулянтной терапии.

### Рекомендации по проведению исследований

#### Диагностика

- Изучить точность определения антител к PLA2R и антител к THSD7A в диагностике МН; насколько положительный серологический результат опережает появление клинических проявлений заболевания?
- Сравнить различные методы диагностики анти-PLA2R-ассоциированной МН и оценить точность и оптимальные пороговые уровни антител для диагностики МН.
- Для идентификации дополнительных антигенов приблизительно у 20% пациентов с двойной серонегативностью (отсутствие антител к PLA2R и антител к THSD7A) необходимо использовать новые методы (лазерная микродиссекция с последующим расщеплением пептидов и масс-спектрометрией). Примеры недавно идентифицированных антигенов: экзостозин 1/2, NELL-1 и семафорин 3В.

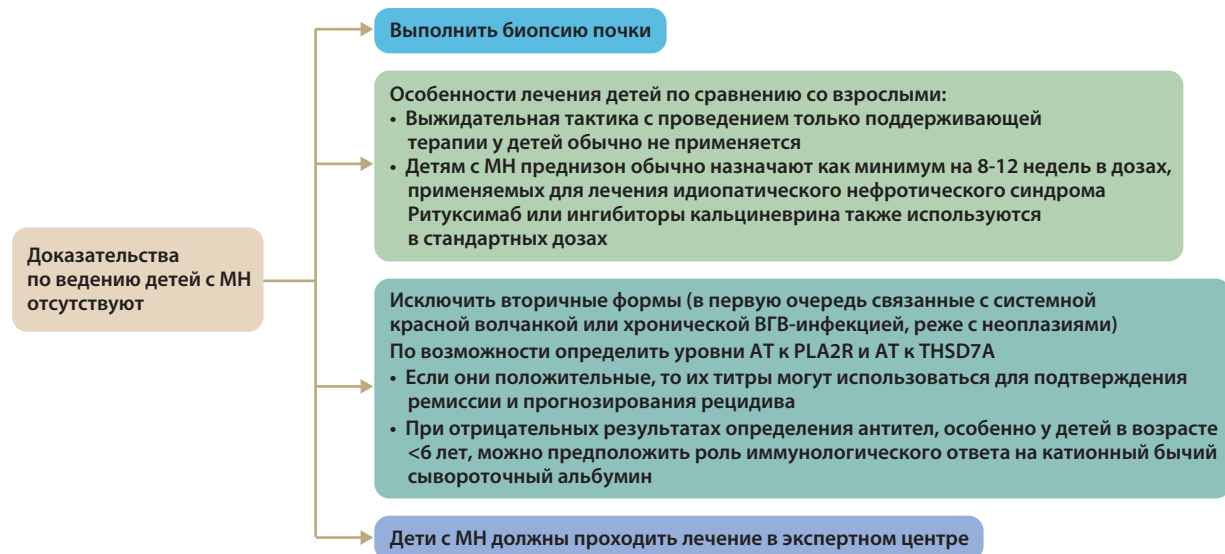
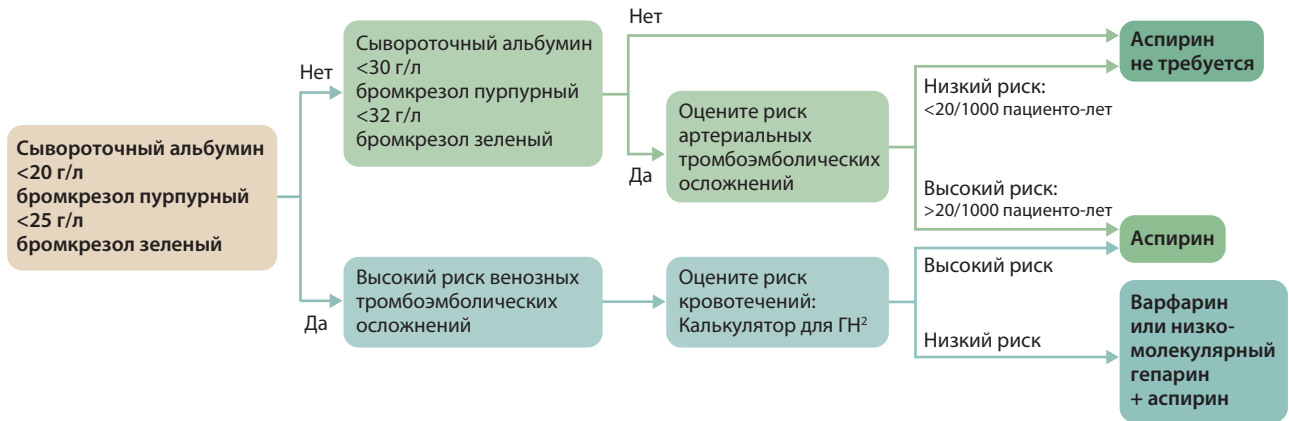


Рисунок 37 | Ведение детей с МН. ВГВ, вирус гепатита В; МН, мембранозная нефропатия; АТ к PLA2R – антитела к рецептору фосфолипазы A2 M-типа; АТ к THSD7A – антитела тромбоспондину-1, содержащему домен 7A.



**Рисунок 38 | Антикоагулянтная терапия у пациентов с МН.** Адаптировано из *Kidney International*, volume 89, issue 5, Hofstra JM, Wetzels JFM. Should aspirin be used for primary prevention of thrombotic events in patients with membranous nephropathy? стр. 981–983, Copyright © 2016, with permission from the International Society of Nephrology.

Здесь предлагается алгоритм антикоагулянтной терапии у пациентов с мембранозной нефропатией (МН). Этот алгоритм представляет собой руководство для клиницистов. Предлагаемые пороговые значения базируются на мнении экспертов. Если рассматривается антикоагулянтная терапия, важно учитывать соотношения пользы и риска. Ниже представлены важные соображения:

1. Риск тромботических осложнений связан с уровнем сывороточного альбумина. Необходимо отметить, что имеются большие различия в методах определения сывороточного альбумина. Концентрация сывороточного альбумина 25 г/л [2,5 г/дл] при использовании бромкрезола зеленого (БКЗ) соответствует концентрации ~20 г/л [2,0 г/дл] при использовании бромкрезола пурпурного (БКП) или иммунонефелометрии. Весьма вероятно, что в большинстве исследований использовался БКЗ. Пользуйтесь пороговым значением 25 г/л [2,5 г/дл] если применяется БКЗ, и 20 г/л [2,0 г/дл] если применяется БКП или иммунонефелометрический метод.
2. Оцените риск венозных тромбозов и риск кровотечений с помощью калькулятора (<http://www.med.unc.edu/gntools/>).
3. У пациентов с МН и нефротическим синдромом имеется также риск развития артериальных тромбозов. Риск артериальных тромботических событий (АТС) зависит от возраста, наличия тромбозов в анамнезе, диабета, расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ), курения, и тяжести нефротического синдрома (НС). Оценка риска может быть осуществлена с помощью Фрамингемской шкалы риска, и включать предшествующие тромбозы и протеинурию.
4. Использование аспирина недостаточно для профилактики венозных тромбоэмболий (ВТЭ); использование варфарина позволяет предотвратить ВТЭ.
5. Лечение варфарином: существует значительная вариабельность показателей международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов с НС и низкой рСКФ; имеется повышенный риск тромбозов непосредственно после начала лечения варфарином в высоких дозах. Рассмотрите начало антикоагулянтной терапии с малых доз низкомолекулярного гепарина, последующим осторожным добавлением варфарина, и отменой гепарина при достижении терапевтической дозы варфарина. Хорошей альтернативой является использование низкомолекулярного гепарина в сочетании с аспирином в течение 3 месяцев перед тем, как перейти на варфарин, в этот момент решение принимается в зависимости от динамики протеинурии.
6. Глюкокортикоиды повышают риск тромбозов; соответственно, не следует пренебрегать антикоагулянтной терапией при начале лечения преднизолоном.
7. Риск АТС оценивается с использованием Фрамингемской шкалы с увеличением риска в случаях низкой рСКФ и высокой протеинурии. Фрамингемская шкала риска учитывает возраст, курение, сывороточный холестерин и артериальное давление.

### Прогноз

- Оценить точность прогнозирования исходов у пациентов с МН на основании уровней антител к PLA2R; проанализировать исходы у нелеченых пациентов (спонтанная ремиссия) и у пациентов, получавших различные схемы иммуносупрессивной терапии. Определить оптимальные пороговые уровни.
- Оценить прогностическую ценность изменения уровней антител к PLA2R в течение 3-6 месяцев у пациентов с МН, получавших и не получавших иммуносупрессивную терапию. Определить пороговые значения, обеспечивающие максимальную точность.
- Оценить точность определения уровней антител к THSD7A исходно и их изменений во время последующего наблюдения для прогнозирования исхода; проанализировать исходы у нелеченых пациентов (спонтанная ремиссия) и у пациентов, получавших различные схемы иммуносупрессивной терапии. Определить оптимальные пороговые уровни.
- Разработать калькулятор для оценки риска прогрессирования МН на основании комбинации биомаркеров риска.
- Изучить механизмы распространения эпителиальных и иммунодоминирования и определить, обладает ли анализ реактивности эпителиальных большей прогностической ценностью, чем определение уровней антител к PLA2R.
- Разработать генетическую и клиническую шкалу оценки риска рецидива после трансплантации.
- Установить значение недавно идентифицированных антигенов и их ассоциацию с причинами вторичной МН.

### **Лечение**

- Следует ли стремиться к полной иммунологической ремиссии или достаточно значимого снижения уровня антител к PLA2R?
  - Оценить эффективность иКН в снижении длительности персистирования НС у пациентов с МН и низким риском прогрессирования.
  - Оценить эффективность терапии на основе иКН, в том числе в сочетании с ритуксимабом, у пациентов с высоким риском; следует ли использовать последовательные комбинации иммунодепрессантов?
  - Оценить наилучшую схему дозирования/протокол введения ритуксимаба и клиническое значение антител к ритуксимабу.
  - Сравнить эффективность терапии на основе ритуксимаба и на основе циклофосфида у пациентов с МН и очень высоким риском прогрессирования.
  - Оценить эффективность новых методов анти-В-клеточной терапии (анти-CD20 антитела, анти-BLyS/BAFF/APRIL антитела) или анти-плазмочклеточной терапии (ингибиторы протеасом или анти-CD38 антитела) у пациентов с МН, резистентной к стандартной иммуносупрессивной терапии.
  - Оценить перспективы и применимость антиген-таргетной терапии.
- Особые ситуации
- Определить оптимальную профилактическую антикоагулянтную терапию.
  - Оценить пользу определения уровня В-клеток, включая В-клетки памяти, и фенотипов Т-клеток для прогнозирования исхода и ответа на терапию у пациентов с МН.



## Глава 4: Нефротический синдром у детей

В данной главе представлены рекомендации по лечению детей с нефротическим синдромом (НС) в возрасте от 1 до 18 лет. Все дети с манифестацией НС в возрасте до 1 года должны быть направлены к специалисту по детской нефрологии. Терапевтические подходы к таким маленьким детям выходят за рамки данной работы.

### 4.1 Диагностика

**Практический совет 4.1.1: Определения, относящиеся к нефротическому синдрому у детей, основаны на клинических характеристиках, представленных на Рисунке 39 [206].**

### 4.2 Прогноз

**Практический совет 4.2.1: Прогноз при нефротическом синдроме у детей лучше всего определяется по ответу пациента на первоначальное лечение и частоте рецидивов в течение первого года после лечения. Поэтому биопсия почек обычно не требуется при манифестации заболевания, а проводится только у детей с резистентностью к лечению или нетипичным клиническим течением.**

Нефротический синдром – наиболее частое гломерулярное заболевание у детей, распространенность которого составляет 1,15-16,9 на 100 000 детей

- **Протеинурия нефротического уровня:** ОБК в первой утренней порции или суточной моче  $\geq 2$  г/г (или 200 мг/ммоль или  $\geq 3+$  тест-полоски)
- **НС:** Протеинурия нефротического уровня и/или гипоальбуминемия (альбумин крови  $< 30$  г/л (3 г/дл) или отеки при недоступности определения уровня альбумина)
- **Полная ремиссия:** ОБК в первой утренней порции или суточной моче  $\leq 200$  мг/г (или 20 мг/ммоль или негативно/следы по тест-полоскам) в 3-х и более последовательных анализах мочи
- **Частичная ремиссия:** ОБК в первой утренней порции или суточной моче  $> 200$  мг/г, но  $< 2$  г/г (или  $> 20$  и  $< 200$  мг/ммоль) и, если доступен, альбумин крови  $\geq 30$  г/л (3 г/дл)
- **Рецидив:** Возврат протеинурии нефротического уровня. У детей рецидив обычно оценивается по тест-полоскам мочи и определяется при значениях тест-полосок  $\geq 3$  в течение 3-х последовательных дней
- Результаты тест-полосок выражаются полуколичественно следующим образом или согласно инструкции производителя:  
**Негативно:** от 0 до  $< 15$  мг/дл  
**Следы:** от 15 до  $< 30$  мг/дл  
**1+:** от 30 до  $< 100$  мг/дл  
**2+:** от 100 до  $< 300$  мг/дл  
**3+:** от 300 до  $< 1000$  мг/дл  
**4+:**  $\geq 1000$  мг/дл
- **СЧНС:** Полная ремиссия после 4 недель терапии преднизолоном или преднизолоном в стандартной дозе
- **Редкие рецидивы НС:**  $< 2$  рецидивов за 6 месяцев в течение первых 6 месяцев от дебюта заболевания или  $< 4$  рецидивов за 12 месяцев в течение любых 12 месяцев
- **Частые рецидивы НС:**  $\geq 2$  рецидивов за 6 месяцев в течение первых 6 месяцев от дебюта заболевания или  $\geq 4$  рецидивов за 12 месяцев в течение любого 12-месячного периода
- **Стероид-зависимый НС:** 2 последовательных рецидива в период терапии преднизолоном или преднизолоном (или на полной или на сниженной дозе) или в течение 15 дней после отмены преднизона или преднизолона
- **СРНС:** отсутствие полной ремиссии через 4 недели терапии с ежедневным приемом преднизона или преднизолона в стандартной дозе
- **Поздний ответ:** полная ремиссия через 6 недель
- **СРНС, чувствительный к ингибиторам кальциневрина:** частичная ремиссия через 6 месяцев терапии и/или полная ремиссия через 12 месяцев терапии ингибиторами кальциневрина в адекватных дозах и/или при адекватных уровнях препарата в крови
- **СРНС, резистентный к ингибиторам кальциневрина:** отсутствие частичной ремиссии через как минимум 6 месяцев терапии ингибиторами кальциневрина в адекватных дозах и/или при адекватных уровнях препарата в крови
- **Мультирезистентный СРНС:** отсутствие полной ремиссии через 12 месяцев 2 стероид-сберегающими препаратами с различным механизмом действия в стандартных дозах (см. ниже)
- **Вторичный СРНС:** СЧНС при лечении дебюта заболевания, но без достижения ремиссии через 4 недели ежедневной терапии преднизолоном или преднизолоном в стандартной дозе при последующих рецидивах

**Рисунок 39 | Определения, относящиеся к НС у детей в возрасте от 1 до 18 лет.** \* Для исключения ортостатической протеинурии необходим сбор первой утренней порции мочи (van der Watt et al. [206]) НС, нефротический синдром; ОБК, отношение белок/креатинин в моче; СРНС, стероид-резистентный нефротический синдром; СЧНС, стероид-чувствительный нефротический синдром.

[207]. До появления антибиотиков и глюкокортикоидов около 40% детей с НС умирали от инфекции, почечной недостаточности и, реже, от тромбоэмболии [208]. Если дети выживали, устойчивая спонтанная ремиссия наблюдалась только после многих лет активности заболевания. Антибиотики снизили смертность, но именно применение глюкокортикоидов в 1950-х годах изменило естественное течение заболевания [208]. С 1970-х годов после манифестации заболевания дети получают стандартную дозу глюкокортикоидов. Ответ на стандартный режим дозирования и количество рецидивов в последующий год позволяют классифицировать НС у детей, и эта классификация имеет большее прогностическое значение, чем биопсия почек, которая поэтому не проводится при манифестации НС. В целом, принято считать, что у детей со стероид-чувствительным НС при нефробиопсии наиболее часто выявляется БМИ, хотя описаны мезангиальная пролиферация с IgM и ФСГС (поражение, наиболее часто ассоциированное со стероид-резистентной формой НС).

У детей со стероид-чувствительностью, получающих своевременное и адекватное лечение, функция почек остается сохранной, и прогноз коррелирует с осложнениями длительной терапии глюкокортикоидами и глюкокортикоид-сберегающими препаратами второго ряда, которые назначаются при часторецидивирующих, и особенно, стероид-зависимых формах заболевания. Заболевание имеет хроническое течение с чередованием ремиссий и рецидивов и, как правило, спонтанно разрешается после полового созревания. Однако в 15-25% случаев болезнь продолжается и во взрослом возрасте, сохраняя при этом особенности течения детского возраста в виде быстрого ответа на глюкокортикоиды при рецидиве. Более того, у небольшого процента детей при последующих рецидивах может возникнуть вторичная стероид-резистентность. У таких детей высока вероятность прогрессирования заболевания до почечной недостаточности и рецидива после трансплантации почки.

Поэтому нефробиопсия проводится в дебюте заболевания только у детей с атипичными проявлениями и у всех детей со стероид-резистентностью (Рисунок 43). В дальнейшем возможно проведение повторной биопсии почки у детей, которые длительное время (>2-3 лет) принимали ингибиторы кальциневрина или у которых имеется вторичная стероид-резистентность.

У детей со стероид-чувствительными (СЧ) и стероид-резистентными (СР), но отвечающими на ингибиторы кальциневрина формами НС, оптимальная стратегия лечения направлена на использование наименьших кумулятивных доз глюкокортикоидов, и наиболее безопасных и эффективных глюкокортикоид-сберегающих средств для поддержания ремиссии. Применение витамина D/кальция, гастропротективных средств и соответствующая стратегия

вакцинации также важны для минимизации осложнений заболевания.

У детей с резистентными формами НС обязательным является генетическое исследование, позволяющее осуществлять оптимальное ведение болезни почек и экстраренальных проявлений, если таковые имеются. Оптимальная консервативная терапия для минимизации побочных эффектов длительной протенурии и заместительная терапия диализом и трансплантация почки должны проводиться в экспертных центрах детской нефрологии.

#### 4.3 Лечение

Схематический подход к лечению НС у детей представлен на Рисунке 40.

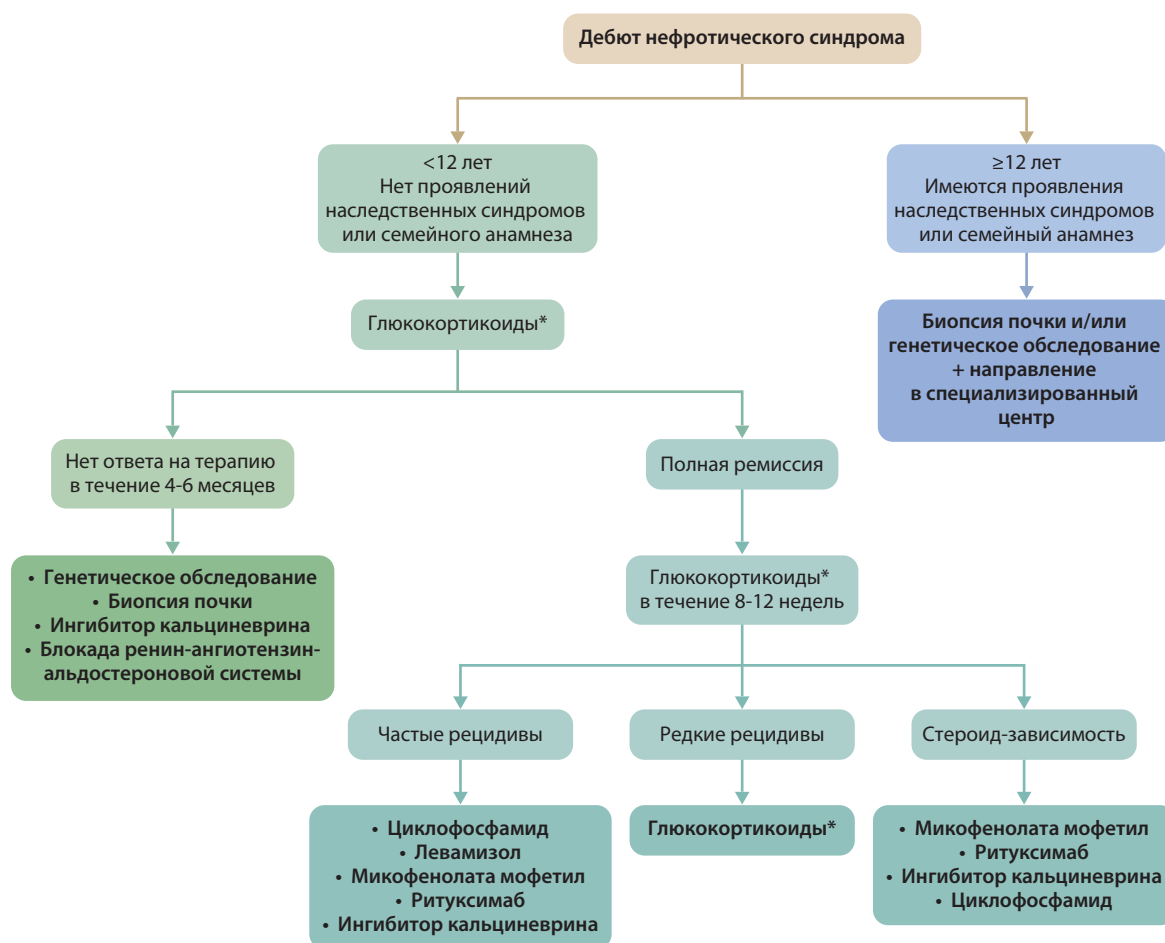
##### 4.3.1 Инициальная терапия НС у детей

**Рекомендация 4.3.1.1: Мы рекомендуем назначать пероральные глюкокортикоиды в течение 8 недель (4 недели ежедневного приема, затем 4 недели альтернирующего приема через день) или 12 недель (6 недель ежедневного приема, затем 6 недель альтернирующего приема через день) (1B).**

*В этой рекомендации относительно большее значение придается доказательствам умеренного качества об аналогичных клинических исходах и благоприятном профиле безопасности, связанных с более коротким (8-12 недель) лечением глюкокортикоидами, и относительно большее значение высококачественными доказательствами, подтверждающими, что длительное (>12 недель) лечение глюкокортикоидами повышает риск побочных эффектов без дальнейшего улучшения клинических исходов в отношении частоты рецидивов. В рекомендации придается относительно меньшее значение доказательствам низкого качества, свидетельствующих о том, что длительная глюкокортикоидная терапия может замедлить время до первого рецидива по сравнению с 8-12 неделями лечения.*

*Относительно пероральных глюкокортикоидов, преднизон и преднизолон эквивалентны, используются в одинаковой дозе, что подтверждено высококачественными данными. Все последующие употребления термина "пероральные глюкокортикоиды" относятся к преднизону или преднизолону.*

*Недавние исследования показали целесообразность рассчитывать дозу пероральных глюкокортикоидов по площади поверхности тела во избежание назначения недостаточной дозы, особенно у детей младшего возраста [209-212]. РКИ, в котором сравнивались разовое и разделенное на два приема назначение пероральных глюкокортикоидов, показало, что оба эти режима эквивалентны по времени достижения ремиссии и количеству последующих рецидивов [213]. Поэтому для оптимизации приверженности к лечению предпочтительнее использовать разовую суточную дозу.*



**Рисунок 40 | Алгоритм лечения НС у ребенка с дебютом нефротического синдрома.** Терапевтический подход к НС у детей с дебюта заболевания. См. клинические исследования при необходимости. \* Глюкокортикоиды: преднизон или преднизолон внутрь. НС, нефротический синдром.

## Ключевая информация

### Баланс пользы и вреда

Без адекватной терапии спонтанная ремиссия первого эпизода НС крайне редка, а осложнения заболевания и смертность высоки [208]. С введением глюкокортикоидной терапии прогноз значительно улучшился, а с 1970-х годов стали применяться стандартные протоколы для детей с дебютом заболевания. Прогноз для детей с НС напрямую зависит от ответа на лечение и впоследствии – от количества рецидивов. Большинство пациентов, первоначально чувствительных к стероидам, остаются чувствительными к стероидам и никогда не прогрессируют до почечной недостаточности. Поэтому оптимальное ведение основано на минимизации токсичности лечения, которое изначально и, прежде всего, состоит из пероральных глюкокортикоидов, [207, 214] сохранении стероид-чувствительности и продлении ремиссии.

После публикации предыдущего руководства KDIGO 2012 года в 4 РКИ была проведена оценка оптимальной дозы глюкокортикоидов для лечения манифестации СЧНС у детей: в 2-х исследо-

ваниях сравнивались длительность терапии 12 недель и 6 месяцев, в одном – 8 недель и 6 месяцев и в одном – 8 недель и 4 месяца [215-217]. Эти исследования показали, что продление первоначальной терапии глюкокортикоидами с 8-12 недель до 6 месяцев может отсрочить первый рецидив, но не влияет ни на возникновение частых рецидивов, ни на последующее течение заболевания.

С целью объяснить различия между результатами недавних и более поздних исследований в Кокрановском систематическом обзоре 2015 года изучался вопрос, существуют ли различия в результатах исследований с низким и более высоким риском систематической ошибки [218]. Если ограничиться исследованиями с более низким риском ошибки, объединенные результаты свидетельствуют о том, что длительное лечение практически не влияет на то, у какого количества детей развиваются частые рецидивы заболевания. Данное положение было подтверждено как в исследованиях, сравнивающих 12 недель с 8 неделями терапии, так и в исследованиях, сравнивающих 5-6 месяцев с 8 или 12 неделями терапии первого эпизода СЧНС. Этот вывод был до-

полнительно подтвержден анализом недавно опубликованного исследования PREDNOS, в котором сравнивались 8 недель и 4 месяца терапии глюкокортикоидами при манифестации НС у детей [219].

Относительно побочных эффектов, Sinha *et al.* показали, что неблагоприятные эффекты, связанные с глюкокортикоидами (гипертензия, Кушингоидный облик, гирсутизм, ожирение, низкий рост и агрессивное поведение) и инфекции были сопоставимы при рандомизации, в конце лечения и в течение 12 месяцев наблюдения в двух группах лечения (12 недель против 6 месяцев) [215]. Аналогичные результаты были получены Yoshikawa *et al.* (медиана наблюдения 36-38 месяцев) [217], Teeninga *et al.* (медиана наблюдения 47 месяцев) [216], и Webb *et al.* (наблюдение 24 месяца) [219]. Несмотря на то, что, проведенные исследования не доказывают, что более короткий курс лечения глюкокортикоидами при манифестации заболевания имеет лучший профиль безопасности, совокупность данных по другим заболеваниям убедительно свидетельствует о том, что риск неблагоприятных событий при лечении глюкокортикоидами прямо пропорционален его продолжительности и кумулятивной дозе. Поэтому, поскольку более короткий курс не приводит к более частым рецидивам, данный режим лечения представляется более безопасным, поскольку он подразумевает назначение меньшего количества глюкокортикоидов в дебюте заболевания.

#### **Качество доказательств**

В РКИ, в которых сравнивалась глюкокортикоидная терапия продолжительностью  $\geq 12$  недель с длительностью 8 недель, представлены доказательства умеренного качества (Дополнительная Таблица S14 [217-228]). Для такого важного исхода, как частота рецидивов, качество доказательств было низким (очень серьезные ограничения исследования). При анализе подгрупп после исключения исследований с высоким или неясным риском ошибки в отношении сокрытия распределения качество доказательств было оценено как высокое. В отношении нежелательных явлений (синдром Кушинга) качество доказательств было снижено до умеренного из-за серьезных ограничений исследований. В отношении других нежелательных явлений (инфекции, другие глюкокортикоид-опосредованные нежелательные явления) качество доказательств было понижено до низкого или очень низкого из-за ограничений исследования и серьезной неточности (широкие ДИ, указывающие на меньшую уверенность в эффекте) или серьезной противоречивости (выраженная неоднородность). Однако таких нежелательных явлений было меньше, поэтому низкое качество доказательств для них не было сочтено критическим для общей оценки качества доказательств. Учитывая все эти соображения, общее качество доказательств было оценено как умеренное.

#### **Ценности и предпочтения**

Потенциальные преимущества лечения глюкокортикоидами, включая снижение заболеваемости вследствие НС и уменьшение риска прогрессирующего снижения функции почек, были оценены как критически важные для пациентов и родителей. Рабочая группа также решила, что относительно низкий риск клинически значимого вреда, включая побочные эффекты глюкокортикоидов, будет важен для многих пациентов. Поскольку сохранение стероид-чувствительности и поддержание ремиссии связано с благоприятными клиническими исходами, доктора и пациенты должны сопоставить риск побочных эффектов глюкокортикоидов с риском недостаточного лечения первого эпизода, так как неадекватное лечение может привести к рецидиву и более высокой кумулятивной дозе глюкокортикоидов, а также более высокому риску прогрессирующего снижения функции почек. Исторически считалось, что интенсивное лечение первого эпизода приводит к меньшему количеству рецидивов и, следовательно, к меньшей кумулятивной дозе глюкокортикоидов в течение  $>12$  месяцев. Однако такой подход может привести к избыточному лечению первого эпизода. Недавно полученные доказательства свидетельствуют о том, что продление лечения глюкокортикоидами более чем на 12 недель увеличивает риск вреда без преимуществ снижения риска рецидива в последующие годы. Рабочая группа решила, что все или почти все хорошо информированные пациенты и родители предпочтут 8-12 недельный курс глюкокортикоидов в качестве инициального лечения НС по сравнению с более длительным курсом глюкокортикоидов, другим лечением или отсутствием лечения.

В настоящее время недостаточно доказательств для осуществления выбора между 8 и 12 неделями лечения глюкокортикоидами, поэтому клиническая практика, доступные ресурсы и предпочтения пациента могут быть использованы при выборе между 8 и 12 неделями лечения. Также может быть полезен учет особенностей пациента. Например, 8 недель, а не 12 недель лечения могут быть предпочтительнее для детей, достигших быстрой ремиссии (в течение 7 дней после начала приема преднизолона) или имеющих сопутствующие заболевания (ожирение, гипертензия, диабет 1 типа и т.д.).

#### **Использование ресурсов и затраты**

Стоимость преднизолона невысока, препарат широко доступен и не требует специального мониторинга (например, уровня препарата в крови). В опубликованных исследованиях не рассматривалась экономическая эффективность лечения глюкокортикоидами у детей, чувствительных к стероидам, но, учитывая низкую стоимость и клиническую пользу, это лечение, вероятно, будет экономически эффективным в большинстве случаев.

**Соображения касающиеся внедрения**

В настоящее время отсутствуют данные, оценивающие оптимальные подходы к лечению в зависимости от пола или этнической принадлежности пациентов. У детей, особенно раннего возраста на момент дебюта заболевания (от 1 до 4-6 лет), с риском формирования часто-рецидивирующего или стероид-зависимого НС [222], пролонгирование длительности лечения первого эпизода до 16-24 недель может быть полезным для предотвращения последующих рецидивов при сопоставимых побочных эффектах [215]. Данное предложение, однако, может быть применимо только для детей этой возрастной группы, у которых наблюдается отсроченный ответ на преднизолон (т.е. ремиссия через 10-15 дней после начала лечения), тогда как даже у более младших пациентов (от 1 до 4-6 лет) стандартный 8-12-недельный курс преднизолона может быть предпочтительнее, если они быстро отвечают на преднизолон (т.е. через <7 дней).

**Обоснование**

Данная рекомендация придает относительно большее значение более благоприятным клиническим исходам и относительно благоприятному профилю безопасности, связанным с более коротким (8-12 недель) лечением глюкокортикоидами по сравнению с отсутствием лечения, а также относительно большее значение доказательствам того, что длительное (>12 недель) лечение глюкокортикоидами повышает риск неблагоприятных эффектов без дальнейшего улучшения клинических исходов. Рекомендация придает относительно меньшее значение более слабым доказательствам, свидетельствующим о том, что длительная глюкокортикоидная терапия может отсрочить время до первого рецидива по сравнению с 8-12 неделями лечения. Доказательств недостаточно для выбора между 8 и 12 неделями лечения.

Рекомендация является сильной, поскольку Рабочая группа решила, что все или почти все хорошо информированные родители и пациенты предпочитают 8 или 12-недельный курс глюкокортикоидов в качестве инициального лечения СЧНС по сравнению с более длительным курсом глюкокортикоидов, другим лечением или отсутствием лечения.

**Практический совет 4.3.1.1: Стандартный режим дозирования для инициального лечения нефротического синдрома – ежедневный пероральный преднизон/преднизолон в дозе 60 мг/м<sup>2</sup>/сут или 2 мг/кг/сут (максимум 60 мг/сут) в течение 4 недель с последующим альтернирующим приемом преднизона/преднизолона через день в дозе 40 мг/м<sup>2</sup> или 1,5 мг/кг (максимум 50 мг) в течение следующих 4 недель, или преднизон/преднизолон в дозе 60 мг/м<sup>2</sup>/сут (максимум 60 мг/сут) в течение 6 недель с последующим альтернирующим приемом через день преднизона/преднизолона**

**40 мг/м<sup>2</sup>, или 1,5 мг/кг (максимум 50 мг) в течение еще 6 недель.**

**4.3.2 Профилактика и лечение рецидивов НС у детей**

Дети со СЧНС имеют благоприятный долгосрочный прогноз с ожидаемым сохранением СКФ во взрослом возрасте. После первоначального ответа на глюкокортикоиды у 80-90% детей со СЧНС разовьются рецидивы. У половины этих детей рецидивы будут редкими. У оставшейся половины детей рецидивы будут частыми (ЧРНС) или сформируется стероид-зависимость (СЗНС) [229, 230]. У многих детей рецидив возникает в ответ на инфекционный триггер, но у многих других триггеры не идентифицированы [231]. Профилактика рецидивов может снизить общую нагрузку глюкокортикоидами и уменьшить такие неблагоприятные последствия длительного приема глюкокортикоидов как нарушение роста, ожирение, гипертензию, офтальмологическую патологию, изменения поведения, изменения костного метаболизма, нарушение толерантности к глюкозе, акне и другие изменения, связанные с синдромом Кушинга [232-235].

**Рекомендация 4.3.2.1: Детям с часто рецидивирующим и стероид-зависимым нефротическим синдромом, которые в настоящее время принимают глюкокортикоиды в альтернирующем режиме через день или не принимают глюкокортикоиды, мы рекомендуем назначать ежедневно глюкокортикоиды 0,5 мг/кг в сутки во время эпизодов инфекций верхних дыхательных путей и других инфекций в течение 5-7 дней для снижения риска рецидива (1С).**

*Данная рекомендация придает относительно большее значение низкокачественным доказательствам того, что упреждающий ежедневный прием преднизолона снижает риск рецидива СЧНС во время инфекции, и относительно меньшее значение низкокачественным доказательствам потенциальных побочных эффектов риска иммуносупрессии, связанной с лечением.*

**Ключевая информация****Баланс пользы и вреда**

Инфекции давно известны как триггеры рецидивов у детей с ЧРНС. Несколько исследований показывают, что частота рецидивов может быть снижена при назначении глюкокортикоидов ежедневно в течение 5-7 дней в начале инфекции верхних дыхательных путей у детей с ЧРНС или СЗНС, которые не принимают глюкокортикоиды или принимают их альтернирующим курсом через день. В исследовании Abeyagunawardena *et al.* 2017 года, 48 пациентов со СЗНС (не принимавших преднизон в течение ≥3 месяцев), были рандомизированы для получения ежедневного преднизолона в дозе 0,5 мг/кг

в течение 5 дней при начале инфекции верхних дыхательных путей, либо плацебо в течение 5 дней [236]. У меньшего количества пациентов (34,3%) из группы лечения произошел рецидив, тогда как у 39,4% из контрольной группы произошел один рецидив, а у 18,2% – два рецидива. Такие короткие курсы упреждающего лечения глюкокортикоидами могут предотвратить необходимость в более длительных курсах глюкокортикоидов, тем самым снижая потенциальную стероидную токсичность.

Несмотря на то, что более высокие дозы глюкокортикоидов во время инфекции теоретически могут вызвать иммуносупрессию, имеющиеся данные не подтверждают увеличение продолжительности или тяжести инфекций у детей, получавших глюкокортикоиды ежедневно по сравнению с альтернирующим курсом через день.

Все эти данные получены от пациентов в странах с низким и средним уровнем дохода, и характер инфекций может отличаться от более развитых стран. Таким образом, эти данные должны быть подтверждены в более разнообразных популяциях.

#### **Качество доказательств**

Качество доказательств РКИ, в которых изучалось применение ежедневной или повышенной дозы преднизолона у пациентов, находящихся на поддерживающей терапии преднизолоном альтернирующим курсом через день во время вирусных инфекций, низкое (Дополнительная таблица S15 [218, 236-239]). Рецидив и частота рецидивов, связанных с инфекцией, были единственными критическими исходами, оцененными в этих исследованиях. Качество доказательств было снижено из-за ограничений исследований и серьезной неточности, т.к. как только в одном РКИ изучался каждый из этих исходов.

В перекрестном исследовании Abeyagunawardena *et al.* 2017 не было представлено достаточно данных для включения в парный анализ; поэтому дополнительная таблица не приведена [236]. Значимость результатов исследования Abeyagunawardena *et al.* 2017 [236] была снижена из-за исключения 31% пациентов, не завершивших обе части перекрестного исследования, и серьезной неточности, поскольку это единственное исследование, в котором изучался преднизон в сравнении с плацебо у детей со СЧНС после отмены преднизона в течение 3 месяцев.

#### **Ценности и предпочтения**

Рабочая группа решила, что для пациентов критически важно избежать рецидива и осложнений, связанных с последующим длительным приемом высоких доз глюкокортикоидов. Рабочая группа также решила, что неблагоприятные эффекты, связанные с краткосрочным увеличением дозы преднизона с альтернирующего курса до ежедневного приема или кратковременного повторного назначения глю-

кортикоидов, если пациенты уже прекратили лечение, также будут важны для пациентов. Учитывая умеренное снижение риска рецидива, вызванного инфекцией, и относительно низкое увеличение риска неблагоприятных событий при очень краткосрочном лечении глюкокортикоидами, Рабочая группа решила, что все или почти все хорошо информированные пациенты с инфекциями верхних дыхательных путей или другими инфекциями предпочтут получать преднизон ежедневно по сравнению с преднизоном через день или с отсутствием лечения.

Эта превентивная стратегия может быть предпочтительнее для детей с ЧРНС, которые более склонны к развитию побочных эффектов от высоких доз глюкокортикоидов (изменения поведения, нарушения сна, ожирение) или имеют сопутствующие заболевания, такие как диабет.

#### **Использование ресурсов и затраты**

Глюкокортикоиды являются одним из наиболее широкодоступных методов лечения НС, в то время как многие другие иммуносупрессивные препараты являются либо дорогостоящими, либо недоступными. Эта упреждающая стратегия может еще больше снизить затраты, поскольку позволяет избежать расходов, связанных с более длительными курсами лечения, необходимыми при рецидиве заболевания.

#### **Соображения касющиеся внедрения**

В настоящее время отсутствуют данные, позволяющие предположить, что подход к лечению должен различаться в зависимости от пола или этнической принадлежности пациентов.

#### **Обоснование**

В руководстве KDIGO 2012 года предлагается перевести детей с ЧРНС, получающих глюкокортикоиды альтернирующим курсом через день (или не получающих глюкокортикоиды), на ежедневный прием преднизона в течение 5-7 дней в начале инфекции. В последующем было проведено несколько рандомизированных, но небольших клинических исследований, которые продемонстрировали снижение числа рецидивов до 30% при таком подходе к лечению, что позволяет сохранить данное утверждение в качестве рекомендации.

**Практический совет 4.3.2.1: Первоначальный подход к лечению рецидивов должен включать пероральный преднизон/преднизолон в разовой суточной дозе 60 мг/м<sup>2</sup>/сут или 2 мг/кг/сут (максимум 60 мг/сут) до тех пор, пока длительность полной ремиссии не составит ≥3 дней.**

**Практический совет 4.3.2.2: После достижения полной ремиссии необходимо снизить дозу перорального преднизона/преднизолона**

до 40 мг/м<sup>2</sup> или 1,5 мг/кг (максимум 50 мг) с приемом альтернирующим приемом через день в течение  $\geq 4$  недель.

Недавно опубликованы 2 РКИ лечения рецидивов, специально оценивавших дозы и продолжительность альтернирующего курса перорального преднизона после индукции ремиссии. В исследовании PROPINE сравнивалось использование преднизона альтернирующим курсом через день в дозе 40 мг/м<sup>2</sup> в течение 5 недель по сравнению с той же кумулятивной дозой преднизона, распределенной на 10 недель с постепенным снижением доз [240]. При использовании более длительного режима лечения не было выявлено никаких преимуществ в отношении последующих рецидивов. Во втором исследовании, напротив, была предпринята попытка установить отсутствие преимуществ использования более низкой дозы преднизона у детей с редко-рецидивирующим нефротическим синдромом путем сравнения дозы 40 мг/м<sup>2</sup> альтернирующим курсом через день в течение 4 недель и дозы 40 мг/м<sup>2</sup> альтернирующим курсом через день в течение 2 недель [241]. Частота рецидивов была одинаковой в обеих группах, однако в этом исследовании не было установлено отсутствие преимуществ короткой схемы лечения. В целом, эти результаты поддерживают использование перорального преднизона/преднизолона в дозе 40 мг/м<sup>2</sup> через день в течение примерно 4 недель после индукции ремиссии у детей со СЧНС, как указано выше. Будущие более масштабные исследования могут показать, что более низкие дозы перорального преднизона/преднизолона могут быть эффективно использованы в этих условиях.

**Практический совет 4.3.2.3:** У детей с часто-рецидивирующим нефротическим синдромом или стероид-зависимым нефротическим синдромом без глюкокортикоидной токсичности при последующих рецидивах можно использовать ту же схему приема глюкокортикоидов.

**Практический совет 4.3.2.4:** У детей с часто-рецидивирующим нефротическим синдромом без серьезных побочных эффектов, связанных с глюкокортикоидами, для профилактики рецидивов можно назначать пероральный преднизон/преднизолон в низких дозах (оптимально  $\leq 0,5$  мг/кг в сутки) в альтернирующем режиме.

**Рекомендация 4.3.2.2:** Детям с часто-рецидивирующим нефротическим синдромом, у которых развиваются выраженные глюкокортикоид-опосредованные побочные эффекты, и всем детям со стероид-зависимым нефротическим синдромом мы рекомендуем назначать глюкокортикоид-сберегающие препараты, но не отказываться от лечения и не продолжать лечение только глюкокортикоидами (1B).

*Данная рекомендация придает относительно высокое значение данным наблюдательных исследований и широкому клиническому опыту, которые демонстрируют значительный риск побочных эффектов, связанный с длительным приемом глюкокортикоидов, и эффективность глюкокортикоид-сберегающих препаратов для предотвращения рецидивов по сравнению с отсутствием лечения.*

## Ключевая информация

### Баланс пользы и вреда

Осложнения НС можно разделить на непосредственно связанные с самим заболеванием и опосредованные проводимой терапией. В настоящее время проведено мало исследований, в которых сравнивались глюкокортикоиды и глюкокортикоид-сберегающая терапия с плацебо. Однако исторических данные наблюдательных исследований ясно показывают, что риск смертности от инфекций, ОПП и осложнений, связанных с отеками и тромбоемболией, высок у детей, которые не получают лечения или не отвечают ни на какие методы лечения [242].

В исследовании с 10-летним наблюдением детей со СЧНС, включенных в исследования эффективности циклоsporина для снижения частоты рецидивов, по меньшей мере у половины пациентов наблюдались тяжелые побочные эффекты от глюкокортикоидов, включая выраженную задержку роста, ожирение и низкую минеральную плотность костей. Полученные результаты были объяснены воздействием глюкокортикоидов в связи с частыми рецидивами заболевания, возникшими в течение 2 лет после отмены циклоsporина [233]. Дополнительное долгосрочное наблюдение за взрослыми пациентами с дебютом НС в детском возрасте продемонстрировало высокую распространенность гипертензии, остеопороза и катаракты, обусловленных хроническим воздействием глюкокортикоидов [234, 243, 244].

Чтобы избежать побочных эффектов глюкокортикоидов или по крайней мере ослабить эти эффекты, детям с ЧРНС или СЗНС требуются другие препараты, включая алкилирующие агенты (циклофосфамид), левамизол, ритуксимаб, микофенолат мофетил (ММФ) и иКН (циклоспорин, такролимус).

Исследования неизменно демонстрируют преимущества терапии второго ряда для снижения числа рецидивов у детей с ЧРНС или СЗНС по сравнению с глюкокортикоидами или плацебо. В недавнем мета-анализе 26 исследований, сравнивающих доступные иммуносупрессивные препараты с плацебо/отсутствием лечения, применение таких препаратов как хлорамбуцил, циклофосфамид, левамизол и ритуксимаб было связано со значительным снижением частоты рецидивов по сравнению с плацебо или отсутствием лечения при 6- и 12-месячном наблюдении [245].

Побочные эффекты этих препаратов включают снижение фертильности (алкилирующие препа-

раты), нарушение функции почек и гипертензию (иКН), лейкопению и повышенный риск серьезных инфекций (все варианты лечения второй линии). Несмотря на эти проблемы, Рабочая группа считает, что общая польза от этих методов лечения перевешивает несомненный вред токсичности, связанной с хроническим воздействием глюкокортикоидов. Некоторые из побочных эффектов, такие как лейкопения при использовании левамизола, редко встречаются и характеризуются легким и обратимым течением. Известны стратегии, направленные на уменьшение потенциальных побочных эффектов некоторых глюкокортикоид-сберегающих препаратов, включая ограничение кумулятивного воздействия циклофосфамида до  $<168$  мг/кг и мониторинг уровней иКН и ММФ в крови пациентов.

### **Качество доказательств**

Оценка качества доказательств была сосредоточена на отдельных глюкокортикоид-сберегающих препаратах, но общее качество доказательств было умеренным. РКИ, сравнивающие алкилирующие агенты, левамизол или ритуксимаб с плацебо или глюкокортикоидами, предоставили доказательства умеренного качества для важных исходов. Однако доказательства в РКИ, сравнивавшего иКН и ММФ с левамизолом у пациентов с ЧРНС и СЗНС, было оценено как низкое из-за косвенности доказательств и ограничений исследования (см. ниже). Несмотря на низкое качество доказательств по этим методам лечения, общее качество доказательств РКИ было оценено как умеренное, поскольку большинство глюкокортикоид-сберегающих препаратов, которые были изучены более подробно, имеют более высокое качество доказательств. Во многих РКИ не сообщается о долгосрочных клинических исходах, таких как смертность от всех причин и почечная недостаточность, учитывая редкость этих событий в данной популяции.

У пациентов с ЧРНС качество доказательств в пользу применения циклофосфамида или хлорамбуцила по сравнению с глюкокортикоидами или плацебо было умеренным в отношении такого исхода как рецидив через 6-12 месяцев (ограничения исследования) и низким для рецидива через 12-24 месяца (ограничения исследования, серьезная неточность из-за малого количества пациентов и событий; Дополнительная таблица S16 [246-253]). Учитывая, что в исследованиях, изучавших рецидивы через 12-24 месяца, было меньше пациентов, рецидив через 6-12 месяцев считался наиболее критическим исходом.

Качество доказательств, сравнивающих левамизол с глюкокортикоидами, плацебо или отсутствием лечения у пациентов с ЧРНС и СЗНС, было умеренным, поскольку проведено только 1 РКИ у пациентов с ЧРНС и 1 исследование у пациентов со СЗНС (Дополнительная таблица S17 [213, 252-260]).

Качество доказательств 1 РКИ, в котором ММФ сравнивался с левамизолом, было низким (Дополнительная таблица S18 [253, 261]). Качество доказательств было понижено для важных исходов из-за недостаточного заслепления участников, персонала исследования, а также неточности (только 1 исследование).

В одном РКИ оценивалась сравнительная эффективность циклоспорина в сочетании с преднизолоном и только преднизон у пациентов с первым эпизодом СЧНС (Дополнительная таблица S19 [253,262,263]). Остается неясным, каково было количество пациентов с ЧРНС или СЗНС в данной популяции, поэтому качество доказательств было понижено. Кроме того, качество доказательств в этом исследовании было понижено из-за серьезной неточности (только 1 исследование), что и привело к низкой оценке.

Качество доказательств в исследованиях, сравнивающих ритуксимаб с плацебо или стандартным лечением, было умеренным для такого важного исхода как частота рецидивов через 3 и 6 месяцев из-за серьезной неточности (мало пациентов) и серьезного риска необъективности, соответственно, и этот исход считался наиболее важным для оценки качества доказательств из-за малого количества участников для оценки других исходов (Дополнительная таблица S20 [209, 253, 264-269]). В отношении рецидива через 12 месяцев качество доказательств было понижено до умеренного, поскольку было проведено только 2 исследования, и была обнаружена существенная неоднородность ( $I^2 = 80\%$ ). Качество доказательств в отношении инфекции было очень низким, поскольку ДИ интервалы были очень широкими, что не позволяло установить значительную пользу и вред.

Не проведено РКИ, в которых изучался бы один только ММФ по сравнению с отсутствием лечения или одними глюкокортикоидами у пациентов с ЧРНС или СЗНС.

### **Ценности и предпочтения**

По мнению Рабочей группы, неблагоприятные эффекты, связанные с длительным приемом глюкокортикоидов, имеют критически важное значение для пациентов и их родителей. Высокий риск осложнений вследствие неконтролируемой активности НС, и высокая частота рецидивов заболевания у многих детей с ЧРНС, не получающих глюкокортикоиды, делает вариант отсутствия лечения неосуществимым. Рабочая группа также решила, что потенциальные неблагоприятные эффекты глюкокортикоид-сберегающей терапии (например, риск инфекции, снижение фертильности, дисфункция почек и гипертензия) будут менее вредными для пациентов благодаря потенциальным стратегиям снижения риска, таким как мониторинг уровня препарата и ограничение дозы. В целом, Рабочая группа решила, что предот-



вращение неблагоприятных эффектов, связанных с длительным приемом глюкокортикоидов, будет более важным для пациентов и их родителей, чем потенциальные неблагоприятные эффекты глюкокортикоид-сберегающей терапии [270, 271].

#### **Использование ресурсов и затраты**

иКН, алкилирующие агенты, ММФ и ритуксимаб значительно дороже глюкокортикоидов и могут требовать постоянного клинического и/или лабораторного мониторинга. Некоторые глюкокортикоид-сберегающие препараты (или необходимый для них мониторинг) не доступны (например, левамизол) или слишком дороги. Однако предотвращенные (благодаря профилактике побочных явлений, вызванных глюкокортикоидами) расходы могут компенсировать увеличение стоимости глюкокортикоид-сберегающей терапии.

#### **Соображения касающиеся внедрения**

Относительная эффективность глюкокортикоид-сберегающей терапии описана в Практических советах. В дополнение к ожидаемой эффективности, при принятии решений о лечении следует учитывать ряд факторов, включая возраст, способность переносить частые венопункции для проведения анализов, и предпочтения пациентов в отношении ежедневной пероральной терапии по сравнению с редкими госпитализациями для внутривенных инфузий.

#### **Обоснование**

Ограничение долгосрочных неблагоприятных эффектов глюкокортикоидов у детей с ЧРНС и СЗНС было последовательной целью во всех руководствах различных организаций в каждом географическом регионе. Руководство KDIGO 2012 года, Кокрановский обзор 2015 года по лечению СЧНС у детей, рекомендации Британской педиатрической ассоциации и Индийской группы педиатров-нефрологов рекомендуют рассмотреть возможность применения глюкокортикоид-сберегающей терапии у детей со стероид-зависимостью, особенно у тех, у кого наблюдалась глюкокортикоидная токсичность.

**Практический совет 4.3.2.5: В идеале пациенты должны находиться в состоянии ремиссии на глюкокортикоидах до начала применения глюкокортикоид-сберегающих препаратов, таких как пероральный циклофосфамид, левамизол, микофенолат мофетил (ММФ), ритуксимаб или ингибиторы кальциневрина (иКН). Рекомендуется продолжить лечение глюкокортикоидами в течение  $\geq 2$  недель после начала глюкокортикоид-сберегающей терапии.**

Несмотря на то, что основной целью применения глюкокортикоид-сберегающих препаратов является освобождение пациентов от приема глюкокортикоидов, для поддержания ремиссии при СЗНС, могут

потребоваться низкие дозы глюкокортикоидов ежедневно или через день, даже несмотря на прием глюкокортикоид-сберегающих препаратов. У детей со СЗНС при неэффективности альтернирующего приема преднизона через день, можно назначить ежедневно преднизон в самой низкой дозе для поддержания ремиссии без серьезных побочных эффектов.

**Практический совет 4.3.2.6: Выбор наиболее подходящего глюкокортикоид-сберегающего препарата между пероральным циклофосфамидом, левамизолом, ММФ, ритуксимабом и иКН, требует тщательного рассмотрения конкретных вопросов, связанных с пациентом, таких как ресурсы, приверженность, побочные эффекты и предпочтения пациента. Пероральный циклофосфамид и левамизол могут быть предпочтительной глюкокортикоид-сберегающей терапией при часто-рецидивирующем нефротическом синдроме. ММФ, ритуксимаб, иКН и, в меньшей степени, пероральный циклофосфамид могут быть предпочтительными глюкокортикоид-сберегающими препаратами у детей со стероид-зависимым нефротическим синдромом (Рисунок 41 [178]).**

#### **Циклофосфамид**

Пациенты с частыми рецидивами могут лучше отвечать на циклофосфамид и левамизол по сравнению с пациентами со стероид-зависимостью [272]. У 143 детей, получавших пероральный циклофосфамид в связи с ЧРНС, СЗНС или признаками глюкокортикоидной токсичности, устойчивая ремиссия чаще наблюдалась при ЧРНС по сравнению со СЗНС (ОР: 1,72; 95% ДИ: 0,99-2,98;  $P=0,05$ ) [273]. Тем не менее, у некоторых пациентов со СЗНС этому виду лечения тоже может принадлежать определенная роль, особенно в тех регионах мира, где другие глюкокортикоид-сберегающие средства недоступны. У 90 детей со СЧНС, получивших один курс перорального циклофосфамида (2 мг/кг в сутки в течение 10-12 недель), кумулятивный статус ремиссии был достигнут в течение 1 года в 57% случаев [274]. У детей со СЗНС старше 7,5 лет вероятность долгосрочной ремиссии при лечении циклофосфамидом выше, чем у детей в возрасте до 4 лет [274]. Младший возраст в дебюте заболевания и стероид-зависимость, требующая более высоких доз ( $>1$  мг/кг в сутки) глюкокортикоидов для поддержания ремиссии, связаны с менее продолжительной ремиссией после лечения пероральным циклофосфамидом [275].

Гонадотоксичность, по-видимому, в большей степени затрагивает лиц мужского пола, чем женского, причем данные подтверждают дозозависимую взаимосвязь. Азооспермия установлена при превышении кумулятивной дозы циклофосфамида выше 168 мг/кг. По этой причине повторные курсы алкилирующих агентов не рекомендуются.

Лечение	Дозы и длительность	Полезная клиническая информация
<p><b>Первая линия:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Циклофосфамид внутрь</li> <li>• Левамизол внутрь</li> </ul>	<p>2 мг/кг/сутки в течение 12 недель (максимальная кумулятивная доза 168 мг/кг)</p> <p>2,5 мг/кг через день, с максимальной дозой 150 мг</p>	<p>Циклофосфамид не следует начинать до тех пор, пока ребенок не достигнет ремиссии на глюкокортикоидах. Более того, повторные курсы алкилирующих препаратов назначать не следует. В период лечения рекомендуется еженедельно контролировать ОАК, чтобы при необходимости своевременно снизить дозу или прекратить лечение во избежание тяжелой лейкопении и миелосупрессии</p> <p>В период лечения левамизолом необходим контроль ОАК каждые 2-3 месяца, и аланиновой и аспарагиновой трансаминаз каждые 3-6 месяцев. При возможности выполнять исследование АНЦА каждые 6 месяцев и прекратить лечение при повышении АНЦА, появлении кожных высыпаний и выявлении агранулоцитоза. У некоторых детей может быть эффективным продолжение терапии низкими дозами глюкокортикоидов через день – в дни, свободные от приема левамизола. Лечение левамизолом следует продолжать не менее 12 месяцев</p>
<p><b>Альтернативные препараты:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Микофенолата мофетил</li> <li>• Ритуксимаб</li> <li>• Ингибиторы кальциневрина**</li> <li>– Циклоспорин</li> <li>– Такролимус</li> </ul>	<p>Начальная доза 1200 мг/м<sup>2</sup>/сутки (суточная доза должна быть разделена на 2 приема)</p> <p>375 мг/м<sup>2</sup> в/в x 1-4 введения</p> <p>Начальная суточная доза 4-5 мг/кг/сутки (разделенная на 2 приема)</p> <p>Начальная суточная доза 0,1 мг/кг/сутки (разделенная на 2 приема)</p>	<p>Целевая площадь под кривой &gt; 50 мкг·ч/мл* Микофенолата мофетил следует продолжать по меньшей мере 12 месяцев, поскольку при его отмене у большинства детей разовьются рецидивы. Если у ребенка возникают боли в животе, возможно применение других аналогов микофеноловой кислоты (АМФК), таких как микофенолат натрия в эквивалентных дозах (360 мг микофенолата натрия соответствуют 500 мг микофенолата мофетила)</p> <p>Ритуксимаб может использоваться для лечения стероид-чувствительного нефротического синдрома если несмотря на применение пероральных стероид-сберегающих препаратов сохраняются частые рецидивы, или если имеются серьезные побочные эффекты лечения. В недавних исследованиях сообщается о введении 1-4 доз ритуксимаба, данных для формирования рекомендации о конкретном необходимом числе введений недостаточно. Следует мониторировать число CD20, если это исследование доступно. До начала применения ритуксимаба нужно выполнить исследование поверхностного антигена гепатита В, антител к коровскому антигену гепатита В, и квантифероновый тест на туберкулез. Мониторирование уровня IgG до начала терапии ритуксимабом и после ее завершения может помочь выявить риск серьезных инфекций, и идентифицировать пациентов, которые выиграют от возмещения дефицита иммуноглобулинов</p> <p>Ингибиторы кальциневрина должны применяться по меньшей мере 12 месяцев, поскольку у большинства детей после их отмены разовьются рецидивы. Для уменьшения токсичности мониторуйте уровень КНИ</p> <p>Циклоспорин предпочтителен у пациентов с риском развития диабета. Целевой остаточный уровень перед приемом очередной дозы препарата 60-150 нг/мл (50-125 нмоль/л), нужно стремиться к наименьшим дозам в пределах целевого диапазона, позволяющим поддерживать ремиссию, чтобы избежать токсичности</p> <p>Такролимусу можно отдать предпочтение перед циклоспорином у пациентов, для которых косметические побочные эффекты неприемлемы. Целевой остаточный уровень перед приемом очередной дозы препарата 5-10 нг/мл (6-12 нмоль/л), нужно стремиться к наименьшим дозам в пределах целевого диапазона, позволяющим поддерживать ремиссию, чтобы избежать токсичности</p>

**Рисунок 41 | Глюкокортикоид-сберегающая терапия у детей с СЧНС.** \* Gellermann J, Weber L, Pape L, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclosporin A in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24:1689–1697. \*\* иКН, которые обычно принимают два раза в день, могут приниматься и один в раз в день в зависимости от формы препарата. Уровень иКН в крови не дает представления о внутриклеточной концентрации. Целевые показатели уровня иКН основаны на данных литературы, касающихся трансплантации. Рабочая группа KDIGO признает, что целевые показатели для гломерулярных болезней не известны. Большинство клиницистов проверяют эти уровни, чтобы удостовериться в приверженности пациентов к лечению и избежать токсичности иКН. В настоящее время наиболее оправданным является титрованием дозы иКН индивидуально до достижения желаемого воздействия на протеинурию, с повышением дозы под контролем уровня сывороточного креатинина, и снижением дозы если сывороточный креатинин повышается, но не становится стабильно высоким или не превышает исходный уровень более чем на 30%. Если сывороточный креатинин не снижается после снижения дозы иКН, препарат следует отменить. АНЦА, антитела к цитоплазме нейтрофилов; ОАК, общий анализ крови; иКН, ингибитор кальциневрина; СЧНС, стероид-чувствительный нефротический синдром.

**Левамизол**

Неблагоприятные эффекты левамизола наблюдаются не часто и проявляются в виде лейкопении и желудочно-кишечных расстройств. Данные, сравнивающие циклофосфамид и левамизол, весьма ограничены и не позволяют определить эффективность одной терапии по сравнению с другой ни в отношении частоты рецидивов после прекращения лечения, ни в отношении частоты инфекционных заболеваний [276]. По сравнению с плацебо, левамизол удлиняет время до наступления рецидива после прекращения приема глюкокортикоидов, и 26% пациентов, получавших левамизол, не имели рецидивов в течение как минимум 1 года, по сравнению с 6% пациентов в группе плацебо [258]. Нежелательные явления в этом исследовании были немногочисленны и в основном ограничивались нейтропенией, которая легко купировалась при прекращении терапии. ММФ не превосходил левамизол в исследовании 139 детей с ЧРНС и СЗНС в отношении устойчивой ремиссии без глюкокортикоидов, хотя у детей с более тяжелыми формами СЗНС наблюдалась тенденция к превосходству ММФ перед левамизолом [261].

**ММФ**

У детей с ЧРНС или СЗНС, получавших лечение ММФ, отмечались различные исходы, определяемые как результаты поддержания ремиссии без применения глюкокортикоидов, и данные были получены в основном из ретроспективных наблюдательных исследований. В недавно проведенном перекрестном РКИ с участием 60 детей с ЧРНС напрямую сравнивалась эффективность ММФ и циклоспорина. Рецидивы возникли у 36% пациентов на терапии ММФ и только у 15% на терапии циклоспорином ( $P=0,06$ ). Период времени без рецидивов был значительно дольше при лечении циклоспорином по сравнению с ММФ в течение первого года ( $P<0,05$ ), но не в течение второго года ( $P=0,36$ ). Примечательно, что нежелательные явления были схожи между группами лечения, за исключением более низкого уровня рСКФ и большего количества пациентов с анемией в группе циклоспорина, что свидетельствует о его большей нефротоксичности [178].

Последующий анализ исследования Gellermann *et al.*, сравнивающего ММФ с циклоспорином, предоставил данные о том, что ориентация на более высокие уровни площади под кривой (AUC) может уменьшить количество рецидивов на терапии [178]. У детей с низкой экспозицией МФК (AUC <50 мкг ч/мл) наблюдалось 1,4 рецидива в год по сравнению с только 0,27 рецидива в год у детей с высокой экспозицией (AUC >50 мкг • ч/мл;  $P<0,05$ ). Это исследование также показало меньшую нефротоксичность по сравнению с применением иКН.

**Ритуксимаб**

Несколько РКИ и других исследований свидетельствуют о благоприятном ответе на ритуксимаб у пациентов со СЗНС и ЧРНС [265, 267, 269, 277]. В РКИ, проведенном Iijima *et al.* среди 48 детей с ЧРНС или СЗНС, были установлены значимые различия (267 против 101 дня без рецидива [ОР: 0,27; 95% ДИ: 0,14-0,53];  $P<0,0001$ ) между пациентами, получавшими ритуксимаб и плацебо [278]. В рандомизированном исследовании, не имеющем аналогов, в котором приняли участие 30 детей со СЗНС, у всех (кроме одного) детей, получавших плацебо, рецидив произошел в течение 6 месяцев, тогда как у детей, получавших ритуксимаб, медиана времени до рецидива составила 18 месяцев (95% ДИ: 9-32 месяца) [269]. Было установлено, что ритуксимаб снизил общее число рецидивов с 88 до 22, и медиану числа рецидивов на одного пациента с 2,5 (МКД: 2-4) до 0,5 (МКД: 0-1;  $P<0,001$ ) в течение 1 года наблюдения у 44 детей и взрослых со СЗНС и ЧРНС в исследовании Rituximab in Nephrotic Syndrome of Steroid-Dependent or Frequently Relapsing Minimal Change Disease Or Focal Segmental Glomerulosclerosis (NEMO) – Ритуксимаб при стероид-зависимом или часто-рецидивирующем нефротическом синдроме с минимальными изменениями или фокальным сегментарным гломерулосклерозом) [277].

У детей с ЧРНС, получавших ритуксимаб в сравнении с плацебо, частота побочных явлений, таких как инфекция, на фоне ритуксимаба была ниже. В исследовании Ravani *et al.* часто встречались тошнота и кожная сыпь во время инфузии [269]. В исследовании NEMO таких осложнений не наблюдалось и, более того, через 1 год у участников было отмечено улучшение скорости роста и снижение индекса массы тела. Не проведено исследований, непосредственно сравнивающих частоту нежелательных явлений у детей, получавших ритуксимаб по сравнению с циклофосфамидом. В одном ретроспективном исследовании, проведенном у 200 взрослых пациентов с мембранозной нефропатией, сообщалось, что в течение 40 месяцев наблюдения у пациентов, получавших ритуксимаб, было значительно меньше нежелательных явлений, чем у пациентов, получавших циклофосфамид (63 против 173,  $P<0,001$ ), как серьезных (11 против 46,  $P<0,001$ ), так и не серьезных (52 против 127,  $P<0,001$ ) нежелательных явлений [279].

**иКН (циклоспорин и такролимус)**

Рецидивы после прекращения лечения иКН происходят часто. В предыдущих исследованиях сообщалось о рецидивах у 70% детей, прекративших лечение иКН после 6 и 12 месяцев его приема. При этом тубуло-интерстициальные поражения отмечались у 30-40% детей, получавших циклоспорин в течение более 12 месяцев, и до 80% детей, полу-

чавших его более 4 лет. Таким образом, оптимальная продолжительность лечения циклоспорином не ясна, а данные для такролимуса еще более малочисленны. Сообщалось, что совместное назначение кетоконазола снижает дозу иНК, необходимую для достижения целевого уровня в крови, почти на 50%, что позволяет сэкономить почти 38% средств, при этом эффективность не снижается.

### СТЕРОИД-РЕЗИСТЕНТНЫЙ НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ

У детей, не достигших полной ремиссии на терапии глюкокортикоидами ежедневно в течение 4 недель, диагностируется СРНС. Если достигнута частичная ремиссия, можно подозревать наличие СРНС, но небольшой процент детей достигнет полной ремиссии в течение 6 недель (определяются как пациенты с поздним ответом). Пациенты, не достигшие полной ремиссии через 6 недель, определяются как пациенты со СРНС. Между 4 и 6 неделями от начала глюкокортикоидной терапии следует назначить ингибиторы РАС и продолжить прием глюкокортикоидов. Можно использовать внутривенный метилпреднизолон (1 доза ежедневно в течение 3 дней), преднизолон внутрь ежедневно или через день. Как только установлен диагноз СРНС, первым шагом является рассмотрение возможности определения генетической причины заболевания, при которой иммуносупрессивная терапия может быть неэффективной. Поэтому, если есть возможность, следует быстро провести генетическое исследование, выполненное в экспертном центре. Генетические формы СРНС неуклонно прогрессируют до почечной недостаточности в течение различного периода времени, и должны лечиться консервативно, хотя было установлено, что при нескольких генетических мутациях имеется определенная чувствительность к иммуносупрессивной терапии, в первую очередь к иНК. Среди детей, не имеющих генетической причины СРНС, значительная часть ответит на иНК через определенное время (от нескольких недель до нескольких месяцев). Дети с изначально СРНС, которые отвечают на иНК, впоследствии либо остаются в стабильной ремиссии без рецидивов или с редкими рецидивами, либо у них развиваются стероид-зависимые формы НС. У таких пациентов проводится ранее предложенная терапия СЗНС, и необходимо рассмотреть возможность перехода на ММФ для поддержания ремиссии без стероидов. ММФ может также рассматриваться у пациентов с рСКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или использоваться в качестве альтернативы иНК после сохранения ремиссии в течение >1 года [280]. В редких случаях дети, у которых первоначально диагностируется СЧНС, при последующих рецидивах не отвечают на 4-недельную терапию глюкокортикоидами (вторичный СРНС). В этих случаях часто развивается множественная лекарственная устойчивость, при-

водящая к почечной недостаточности и высокому риску рецидива после трансплантации.

Для детей с иНК-резистентным СРНС следует рассмотреть возможность участия в предстоящих клинических исследованиях, оценивающих новые методы лечения. В рандомизированном двойном слепом исследовании 2 фазы Спарсентан, двойной блокатор эндотелина и БРА, снизил протеинурию на 45% по сравнению с 19% на только ирбесартане, без различий в частоте серьезных нежелательных явлениях между группами [280a]. В настоящее время проводится 3 фаза многоцентрового исследования. Проводимые исследования эффективности афереза липопротеидов низкой плотности демонстрируют дополнительные варианты клинических испытаний для детей с иНК-резистентным СРНС. В тех случаях, когда клинические исследования недоступны, ограниченную роль может играть лечение ритуксимабом.

Более подробные рекомендации по аспектам лечения СРНС у детей опубликованы в последних рекомендациях Международной ассоциации педиатрической нефрологии (International Pediatric Nephrology Association – IPNA) [280].

#### 4.4 Лечение

**Рекомендация 4.4.1: Мы рекомендуем использовать циклоспорин или такролимус в качестве начальной терапии второй линии у детей со стероид-резистентным нефротическим синдромом (1С).**

*Данная рекомендация придает относительно большее значение данным, свидетельствующим о том, что при лечении детей со СРНС иНК с большей вероятностью индуцируют ремиссию, чем циклофосфамид, ММФ или ритуксимаб. II, наоборот, рекомендация придает относительно меньшее значение данным о том, что длительное лечение иНК может привести к значительной нефротоксичности.*

#### Ключевая информация

##### **Баланс пользы и вреда**

У пациентов со СРНС наиболее часто используются такие препараты, как циклоспорин, такролимус, в/в метилпреднизолон в высоких дозах и ММФ, хотя эффективность этих препаратов при СРНС ниже, чем при ЧРНС или СЗНС. Несколько РКИ показали, что циклоспорин (с глюкокортикоидами или без них) повышает вероятность ремиссии у пациентов по сравнению с отсутствием терапии [208, 281-284]. Исследователи из Европейского регистра PodoNet показали, что среди 1174 детей со СРНС, наблюдавшихся с 2015 года, 62% получили циклоспорин [285]. Полная или частичная ремиссия была достигнута как минимум у половины этих детей. В РКИ с участием 138 детей и молодых взрослых со СРНС и ФСГС циклоспорин сравни-

Лечение	Дозы и длительность	Клинические указания
Ингибиторы кальциневрина	<ul style="list-style-type: none"> <li>Циклоспорин внутрь 5 мг/кг/сутки (стартовая доза) в 2 приема. Целевой 12-часовой остаточный уровень в крови 60-150 нг/мл (50-125 нмоль/л) направлен на подбор самого низкого уровня, необходимого для поддержания ремиссии и избежания токсичности или</li> <li>Такролимус внутрь 0,1 мг/кг/сутки (стартовая доза) в 2 приема в течение минимум 6 месяцев. Целевой 12-часовой остаточный уровень в крови 5-10 нг/мл (6-12 нмоль/л) направлен на подбор самого низкого уровня, необходимого для поддержания ремиссии и избежания токсичности</li> </ul>	<p>Терапию иКН следует продолжать, как минимум, 12 месяцев, т.к. 70% пациентов, достигших полной или частичной ремиссии, развивают рецидивы после их отмены.</p> <p>Такролимус может быть предпочтительнее циклоспорина у пациентов с побочными косметическими эффектами. Циклоспорин может быть предпочтительным у пациентов с риском осложнений диабета. Отсутствуют исследования долгосрочных исходов СРНС на основе длительности терапии. Медиана времени достижения полной или частичной ремиссии различна. Ответ может быть в течение 6 месяцев от начала терапии. Мониторирование уровня иКН в крови может применяться для минимизации нефротоксичности</p>
Глюкокортикоиды	<ul style="list-style-type: none"> <li>Болюсы в/в метил-преднизолона по 500 мг/м<sup>2</sup>/сутки в течение 3 дней до старта иКН с последующим снижением дозы перорального преднизона в альтернирующем режиме через день в течение 6 месяцев</li> <li>Низкая доза преднизона (менее 0,25 мг/кг в день через день)</li> </ul>	Большинство клинических и наблюдательных исследований включали низкие дозы глюкокортикоидов в комбинации с иКН для индукции ремиссии. Отсутствуют исследования, сравнивающие исходы между детьми, получавшими изолированно иКН или в комбинации с низкими дозами глюкокортикоидов
Циклофосфамид	<ul style="list-style-type: none"> <li>Не рекомендован</li> </ul>	Два РКИ продемонстрировали умеренное качество доказательств, свидетельствующих об отсутствии эффекта от циклофосфамида у детей с СРНС. Однако в странах с ограниченными ресурсами, где циклоспорин не доступен, может быть рассмотрено применение циклофосфамида
Микофенолата мофетил	<ul style="list-style-type: none"> <li>Стартовая доза 1200 мг/м<sup>2</sup>/сутки (в 2 приема) в течение 1 года</li> </ul>	ММФ может быть применен у детей со стабильной ремиссией, индуцированной иКН для поддержания ремиссии без риска нефротоксичности
Ритуксимаб	<ul style="list-style-type: none"> <li>в/в 375 мг/м<sup>2</sup></li> </ul>	2 инфузии (1-й день и 8-й день) могут быть предпочтительными при наличии нефротического уровня протеинурии для достижения полной деплеции В-клеток. Титры гепатита В должны быть определены до введения ритуксимаба. Мониторирование уровня IgG до и после введения ритуксимаба может позволить ранней идентификации риска развития серьезных инфекций и выделить группу пациентов для заместительной терапии иммуноглобулинами

**Рисунок 42 | Лечение СРНС у детей.** иКН, ингибиторы кальциневрина; в/в, внутривенно; СРНС, стероид-резистентный нефротический синдром.

вался с комбинацией ММФ и пульсами дексаметазона [286]. В этом исследовании не было выявлено различий в частоте ремиссии между двумя группами. Данное исследование было рассчитано на рандомизацию 500 пациентов; однако небольшое количество реально включенных пациентов, возможно, существенно снизило статистическую мощность для оценки умеренного эффекта. Недавно проведенный мета-анализ 18 клинических исследований, включавших в общей сложности 790 детей с диагнозом СРНС, показал, что терапия такролимусом и циклоспорином была более эффективной в достижении ремиссии и сопровождалась меньшим количеством побочных эффектов по сравнению с в/в или пероральным циклофосфамидом, ММФ, лефлуномидом, хлорамбуцилом, азатиоприном, плацебо или отсутствием лечения [287].

Никакой роли циклофосфамида в лечении детей со СРНС установлено не было, а данные по ритуксимабу позволяют предположить, что он имеет ограниченную роль при СРНС [246,277,288,289]. Частичная и полная ремиссия СРНС у детей, получающих циклоспорин или такролимус, наступает значительно чаще по сравнению с детьми, получающими в/в циклофосфамид [290,291]. Недавно проведенное РКИ у 60 детей, достигших хотя бы частичной ремиссии после 6 месяцев лечения такролимусом, показало, что такролимус предотвращает рецидивы более эффективно, чем ММФ (24 рецидива за 30,3 человеко-лет у пациентов, получавших такролимус, по сравнению с 39 рецидивами за 21,2 человеко-лет у пациентов, получавших ММФ) [292].

Не выявлено различий в эффективности между циклоспорином и такролимусом, однако литератур-

ные данные по циклоспорино более обширны [293]. Риск нефротоксичности одинаков для циклоспорина и такролимуса, но гиперплазия десен и гипертрихоз преобладают у пациентов на циклоспорине, а нарушение толерантности к глюкозе чаще встречается при использовании такролимуса. Различные профили побочных эффектов могут стать основанием для выбора между циклоспорином и такролимусом (см. раздел "Соображения по внедрению"). Крупное исследование циклоспорина в сравнении с ММФ и дексаметазоном показало сходную частоту нежелательных явлений между двумя группами лечения.

### **Качество доказательств**

Общее качество доказательств проведенных РКИ было низким. Было проведено всего несколько небольших исследований, в которых изучалось лечение пациентов со СРНС. Эти исследования не были достаточного размера для определения различий между методами лечения; они имели различные недостатки исследования, такие как высокий процент исключения пациентов. Однако несмотря на то, что одно сравнение (циклоспорин против ММФ с дексаметазоном) имело более высокую оценку качества доказательств (умеренное качество доказательств), большинство сравнений имели низкое качество доказательств; следовательно, общее качество доказательств было оценено как низкое.

В 3 РКИ, в которых циклоспорин сравнивался с плацебо или отсутствием лечения, качество доказательств было низким из-за ограничений исследования (систематические ошибки, связанные с выбыванием пациентов из исследования) и серьезной неточности из-за небольшого числа пациентов ( $n=49$ ; Дополнительная таблица S21 [282-284, 294]). Влияние на нежелательные явления, такие как инфекции, было неясным из-за очень низкого качества доказательств, а учитывая небольшое количество участников ( $n=17$ ), включенных в исследование, изучавшее этот исход, он не считался решающим при определении общей оценки качества доказательств для этого сравнения.

Качество доказательств было низким в 2 РКИ, в которых сравнивались КНИ с циклофосфамидом внутривенно (Дополнительная таблица S22 [290, 291, 294]). Качество доказательств было снижено из-за систематической ошибки, связанной с выбыванием пациентов из исследования и серьезной погрешности, поскольку в этих РКИ было всего 152 пациента.

РКИ, в которых циклоспорин сравнивался с ММФ и дексаметазоном, имеют умеренное качество доказательств (Дополнительная таблица S23 [286, 293-295]). Качество доказательств было понижено до умеренного, поскольку в исследованиях был недостаточное количество пациентов, чтобы исключить различия между методами лечения.

Одно РКИ сравнивало такролимус с ММФ по способности поддерживать ремиссию заболевания у 60 участников (Дополнительная таблица S24 [292, 294]). Качество доказательств было низким из-за отсутствия заслепления в исследовании и серьезной неточности (малое количество пациентов и событий).

### **Ценности и предпочтения**

Рабочая группа придала относительно большее значение данным, свидетельствующим о том, что лечение иКН превосходит отсутствие лечения и лечение препаратами сравнения, такими как циклофосфамид и ММФ, в отношении достижения ремиссии у детей со СРНС. Рабочая группа также придала относительно большее значение высокому риску прогрессирующей почечной недостаточности, связанной с нелеченым СРНС [285], и заболеваемости, связанной с нелеченым НС (например, отеки, инфекции, тромботические осложнения). Рабочая группа придала относительно меньшее значение осложнениям, связанным с побочными эффектами лечения иКН, включая нефротоксичность. По мнению Рабочей группы, все или почти все хорошо информированные пациенты со СРНС примут риск потенциальных побочных эффектов терапии иКН «в обмен» на более низкий риск почечной недостаточности вследствие СРНС.

### **Использование ресурсов и затраты**

Финансовое бремя, налагаемое как стоимостью лекарств, так и необходимостью терапевтического лекарственного мониторинга, может ограничивать доступность циклоспорина или такролимуса, особенно в регионах с низкими ресурсами. В регионах с высокими ресурсами вариabельность систем оплаты может в равной степени затруднять доступность циклоспорина или такролимуса. Врачам и пациентам необходимо взвесить бремя расходов и потенциальные долгосрочные неблагоприятные последствия лечения против высокого риска почечной недостаточности и других осложнений, связанных с отсутствием лечения.

### **Соображения, касающиеся внедрения**

Целевое генетическое тестирование, если оно доступно, может быть полезным для ряда пациентов. Выявление причинных мутаций, специфичных для подоцитов, может позволить избежать ненужного кумулятивного воздействия иммуносупрессивной терапии в некоторых случаях и помочь предсказать возможный ответ на лечение в других случаях. По данным Trautmann *et al.*, 11% из 74 детей с выявленными мутациями подоцитов достигли хотя бы частичной ремиссии при использовании усиленных протоколов иммуносупрессии, включавших различные комбинации глюкокортикоидов, такролимуса или циклоспорина и ММФ [285]. Несмотря на то,

<b>Показания к биопсии почки*</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Дети с манифестацией НС <math>\geq 12</math> лет</li> <li>• Стероид-резистентный нефротический синдром или последующее отсутствие ответа на терапию глюкокортикоидами при стероид-чувствительном нефротическом синдроме (вторичный стероид-резистентный нефротический синдром)</li> <li>• Высокий индекс подозрения на другую патологию (макрогематурия, симптомы системных васкулитов, гипокомплементемия, др.)</li> <li>• Не связанная с гиповолемией почечная недостаточность в дебюте заболевания. Последующее снижение функций почек у детей, получающих продолжительную терапию ингибиторами кальциневрина (2-3 года)</li> </ul>
<b>Генетическое исследование</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Стероид-резистентный нефротический синдром</li> <li>• Врожденный или инфантильный НС (манифестация <math>&lt; 1</math> года)</li> <li>• Нефротический синдром, ассоциированный с синдромальными признаками</li> <li>• Семейный анамнез, отягощенный по стероид-резистентному нефротическому синдрому или фокальному сегментарному гломерулосклерозу</li> </ul>
<b>Витамин Д/кальций</b>	У пациентов со стероид-чувствительным нефротическим синдромом и нормальным уровнем витамина Д в крови, добавки не требуются. У детей с часто-рецидивирующим или стероид-зависимым нефротическим синдромом или с установленным дефицитом витамина Д, снижение минеральной плотности костей может быть предотвращено пероральным приемом кальция и витамина Д. <sup>(1, 2)</sup>
<b>Гастропротекция</b>	Недостаточно доказательств для рекомендаций профилактического использования ингибиторов протонной помпы у детей с нефротическим синдромом при отсутствии факторов риска гастротоксичности или гастритических симптомов.

**Рисунок 43 | Общие принципы ведения детей с НС.** При наличии экстраренальных причин протеинурии (лимфома, лечение моноклональными антителами язвенного колита, вирус иммунодефицита человека) нефробиопсия может не потребоваться. <sup>1</sup> Gulati et al. [301], <sup>2</sup> Gruppen et al. [302]

что частота ответов на лечение у пациентов с подопцит-специфичными мутациями низка, уменьшение нефротических осложнений у детей с хотя бы частичным ответом может быть значимым. Несколько мутаций были связаны с ответом на лечение. Например, было установлено, что пациенты с *WT1* и *PLCE1* мутациями имеют различную чувствительность к стероидам и отвечают на низкие дозы иКН [296, 297]. У пациентов с *COQ2*, *COQ6* и *ADCK4* мутациями наблюдается снижение протеинурии на терапии убихиноном [298-300]. Гипертрихоз и гипертрофия десен, связанные с иКН, могут препятствовать приверженности лечению, особенно у подростков. Такролимуса, возможно, следует избегать пациентам с ожирением или тем, кто подвержен риску развития диабета или уже имеет признаки нарушения толерантности к глюкозе, такие как акантоз. Терапию препаратами иКН следует прекратить у пациентов, которые не достигли хотя бы частичной ремиссии в течение 6 месяцев (Рисунок 42).

#### Обоснование

иКН, по-видимому, повышают вероятность ремиссии по сравнению с отсутствием лечения у детей со СРНС, и последовательно демонстрируют большую эффективность, чем циклофосфамид и ММФ. Риск развития почечной недостаточности значительно выше у пациентов, которые не достигают частичной или полной ремиссии при использовании любой монотерапии или комбинированной терапии. Данные, сравнивающие эффективность циклоспорина и такролимуса у детей со СРНС, немногочисленны и имеют низкое качество, поэтому

решение о применении того или иного препарата должно быть основано на предпочтениях врача, пациента и семьи после рассмотрения различных профилей побочных эффектов. Хотя лечение иКН связано с побочными эффектами, Рабочая группа решила, что все или почти все хорошо информированные пациенты со СРНС выберут лечение иКН из-за высокого риска почечной недостаточности, связанного с нелеченым СРНС.

#### 4.5 Особые ситуации

**Практический совет:** На Рисунке 43 [301, 302] представлены общие принципы лечения детей с нефротическим синдромом.

#### Рекомендации по проведению исследований

Необходимо проведение РКИ, чтобы:

- Сравнить 8 и 12 недель перорального преднизона/преднизолона для инициальной терапии: изучить дальнейшее сокращение первоначального режима приема глюкокортикоидов и оценить комбинированную терапию с глюкокортикоид-сберегающими препаратами при дебюте заболевания
- Оптимизировать последующее лечение СЧНС после рецидива при различных формах заболевания
- Оптимизировать режим дозирования для лечения глюкокортикоидами в начале инфекции
- Определить оптимальную дозу и выбор глюкокортикоид-сберегающих препаратов при СРНС и СЗНС

- Оценить оптимальную продолжительность лечения глюкокортикоидами при СРНС, в частности, при начале приема иКН, и стратифицировать пациентов на основе выявления генетических подоцит-ассоциированных мутаций
- Определить принцип действия глюкокортикоидов и других иммуносупрессивных препаратов при СЧНС; определить потенциальную роль фармакогеномики в лечении; идентифицировать биомаркеры или генетические гаплотипы риска для стратификации подгрупп заболевания
- Включить показатели качества жизни в качестве конечных точек в клинические исследования, оценивающие лечение детей как со СЧНС, так и со СРНС



## Глава 5: Болезнь минимальных изменений (БМИ) у взрослых

Болезнь минимальных изменений (БМИ) – это подоцитопатия, чаще наблюдаемая у детей, однако она составляет до 10-15% случаев НС у взрослых [303]. У большинства пациентов БМИ не имеет основной причины. Патогенез БМИ до конца не изучен, существующие данные подтверждают нарушение Т-клеточной регуляции, приводящее к подоцитопатии [304]. Эффективность анти-В-клеточных препаратов свидетельствует также о роли В-лимфоцитов в патогенезе заболевания [214]. В редких случаях болезнь Ходжкина и такие препараты, как литий и нестероидные противовоспалительные средства, могут быть причиной развития вторичной БМИ [305]. В данной главе рассматриваются рекомендации по ведению взрослых пациентов ( $\geq 18$  лет) с БМИ.

### 5.1 Диагностика

**Практический совет 5.1.1:** диагноз БМИ у взрослых может быть установлен только с помощью биопсии почки.

БМИ имеет специфическую гистологическую картину, и ее наличие нельзя установить только на основании клинических данных. При световой микроскопии гломерулярные повреждения отсутствуют или выявляется минимальное расширение мезангиального пространства. Иммунофлюоресцентная микроскопия негативна или выявляет слабое окрашивание на С3 и/или IgM. Обширное распластыванием малых отростков подоцитов в отсутствие электронно-плотных депозитов по данным электронной микроскопии, в совокупности с незначительными изменениями при световой и иммунофлюоресцентной микроскопии, свидетельствуют в пользу диагноза БМИ. Следует иметь в виду, что при малом объеме биоптата могут быть пропущены ранние изменения, характерные для ФСГС.

### 5.2 Прогноз

**Практический совет 5.2.1:** отдаленная почечная выживаемость у пациентов с БМИ, отвечающих на глюкокортикоиды, очень высока, у пациентов, не отвечающих на глюкокортикоидную терапию, результаты менее оптимистичны.

Стероид-чувствительная БМИ крайне редко (если вообще когда-либо) приводит к прогрессированию ХБП; вместе с тем, ОПП как следствие массивной протеинурии встречается сравнительно часто [306]. Приблизительно у 10-20% взрослых пациентов с БМИ наблюдается стероид-резистентность [307]. У значительной части таких пациентов при повторной биопсии выявляется ФСГС, ассоциированный

с худшим прогнозом, нежели БМИ [60, 306]. Тактика лечения стероид-резистентного ФСГС приведена в Главе 6.

### 5.3 Лечение

БМИ у взрослых в целом подобна СЧНС у детей. Однако, в отличие от детей, взрослые отвечают на терапию глюкокортикоидами медленнее. Проведено недостаточно РКИ хорошего качества, изучающих эффективность глюкокортикоидов по сравнению с плацебо при БМИ у взрослых. Рекомендации по лечению БМИ взрослых основаны на данных наблюдательных исследований, небольших РКИ, а также данных, экстраполированных из РКИ, проведенных у детей с СЧНС.

**Рекомендация 5.3.1:** Мы рекомендуем назначать высокие дозы глюкокортикоидов перорально для инициальной терапии БМИ (1С).

*Эта рекомендация придает относительно большее значение доказательствам низкого качества, свидетельствующим о том, что высокие дозы глюкокортикоидов эффективно снижают риск серьезных осложнений длительно протекающего НС по сравнению с отсутствием лечения. В рекомендации придается меньшее значение возможности спонтанной ремиссии БМИ без лечения и рискам нежелательных явлений, связанных с лечением глюкокортикоидами.*

### Ключевая информация

#### Баланс пользы и вреда

Несмотря на возможность спонтанной ремиссии БМИ без лечения, это происходит относительно редко. Приблизительно у 50-60% пациентов наступает ремиссия в течение 2-3 лет наблюдения (в сравнении с 30% частотой спонтанных ремиссий в течение 6 месяцев при МН [308, 309]), при этом развиваются серьезные осложнения, связанные с персистенцией нефротического синдрома, включающие инфекции [310], тромбоэмболические осложнения [311] и гипирлипидемию [312].

БМИ обычно чувствительна к глюкокортикоидам, при этом более 80% пациентов достигают ремиссии [306, 313]. В наблюдательных исследованиях последовательно продемонстрирована высокая частота ответа на инициальную терапию глюкокортикоидами при БМИ у взрослых [306, 307, 313-316]. В наиболее раннем многоцентровом контролируемом исследовании у 125 взрослых с нефротическим синдромом (из них 31 пациент с диагнозом БМИ, установленным по данным только световой микро-

скопии), применение глюкокортикоидов сравнивали с отсутствием лечения; у больных, получавших преднизолон в дозе  $\geq 20$  мг/сут в течение  $\geq 6$  месяцев наблюдалось раннее и быстрое снижение протеинурии по сравнению с контрольной группой. Однако через 2,5 года наблюдения не было выявлено различий в уровнях протеинурии или сывороточного альбумина в двух группах [308]. Аналогичным образом, в другом РКИ, включавшем 28 пациентов с БМИ, получавших преднизолон в течение 2 месяцев в средней дозе 125 мг в сутки в альтернирующем режиме через день, не было выявлено различий в частоте ремиссий между получавшими лечение и контрольной группой в течение 77 месяцев наблюдения [309]. Это отсутствие различий, вероятно, является следствием значительной частоты рецидивов в группе получавших лечение, несмотря на раннюю ремиссию, а также того факта, что значительное число получавших плацебо пациентов в итоге получали лечение глюкокортикоидами.

Кроме того, многочисленные исследования высокого качества демонстрируют эффективность глюкокортикоидов для лечения СЧНС у детей (Глава 4). Патогенез СЧНС у детей и БМИ у взрослых сходен. Таким образом, преимущества лечения глюкокортикоидами у детей, вероятно, по крайней мере отчасти распространяются и на взрослых. У детей несколько РКИ показали очень высокую частоту ремиссий при назначении глюкокортикоидов на срок 8-12 недель [215-217].

Таким образом, по мнению Рабочей Группы, потенциальные преимущества лечения высокими дозами глюкокортикоидов значительно перевешивают риск вреда почти для всех пациентов с БМИ.

#### **Качество доказательств**

Качество доказательств из нескольких РКИ, в которых изучалось лечение глюкокортикоидами первого эпизода БМИ у взрослых с НС, низкое (Дополнительная Таблица S25 [309, 317] и Дополнительная Таблица S26 [317-319]). Эти РКИ включают небольшое число участников и имеют различные ограничения, ведущие к высокому риску систематических ошибок. Кроме того, из-за небольшого числа участников эти исследования демонстрируют серьезные расхождения, а широкие ДИ указывают на меньшую достоверность влияния на критические и важные исходы, такие как смертность от всех причин, удвоение уровня СКр и полная ремиссия.

#### **Ценности и предпочтения**

Рабочая Группа пришла к выводу, что потенциальные преимущества лечения глюкокортикоидами, включающие снижение частоты развития осложнений НС, а также более низкий риск прогрессирующей утраты функции почек, имеют решающее значение для пациентов. Рабочая группа также рекомендует учитывать, что относительно низкий риск

осложнений коротких курсов лечения глюкокортикоидами, включающих развитие или ухудшение течения диабета, психические нарушения и потерю костной массы, также может быть важным для многих пациентов. Хотя качество доказательств, поддерживающих применение глюкокортикоидов, низкое, длительный клинический опыт применения этой схемы, развитие тяжелых осложнений нелеченого НС, высокая заболеваемость и смертность, связанные с прогрессирующей утратой функции почек, в совокупности с низким риском осложнений лечения предполагают крайне благоприятное соотношение «риск-польза». Рекомендация является сильной, поскольку, по мнению Рабочей Группы, все или почти все хорошо информированные пациенты с БМИ хотели бы получать такое лечение.

#### **Использование ресурсов и затраты**

Глюкокортикоиды недороги и не требуют пристального мониторинга лечения (например, не требуется измерение концентрации препарата в крови). В условиях ограниченных ресурсов этот класс препаратов приемлем по цене и может быть единственным доступным вариантом лечения [107].

#### **Соображения, касающиеся внедрения**

Побочные эффекты глюкокортикоидов могут быть более выраженными у некоторых пациентов (например, у пациентов с ожирением, плохо контролируемым диабетом или тяжелым психическим расстройством). У таких пациентов можно рассмотреть альтернативные схемы иммуносупрессии, например, иКН или циклофосфамид (Рисунок 44). Нет данных о влиянии расы или пола на ответ на терапию БМИ.

#### **Обоснование**

Ввиду значительного снижения развития осложнений длительно существующего НС и прогрессирующей утраты функции почек Рабочая Группа сочла, что эта рекомендация должна быть настоятельной. По мнению рабочей группы, преимущества применения высоких доз глюкокортикоидов перевешивают потенциальный вред, и эта рекомендация может быть применена ко всем пациентам с БМИ. Хотя доказательства имеют ограничения, в частности, небольшое количество крупных, хорошо контролируемых исследований у взрослых, эти ограничения компенсируются длительным клиническим опытом применения глюкокортикоидов и данными крупных наблюдательных исследований, свидетельствующих о более раннем развитии ремиссии у взрослых с БМИ в результате лечения глюкокортикоидами по сравнению с нелечеными пациентами. Эта рекомендация является сильной, поскольку, по мнению Рабочей группы, все или почти все хорошо информированные пациенты предпочли бы получать высокие дозы глюкокортикоидов в качестве

инициальной терапии БМИ по сравнению с отсутствием лечения или другими видами лечения. Кроме того, эта терапия относительно недорогая и требует минимального наблюдения.

### Практический совет 5.3.1: Алгоритм инициальной терапии БМИ взрослых (Рисунок 44)

#### Практический совет 5.3.2: Высокие дозы глюкокортикоидов для лечения БМИ не должны назначаться на срок более 16 недель.

Несмотря на отсутствие данных из РКИ, для достижения ремиссии рекомендуется максимальная продолжительность терапии в 16 недель. Это утверждение основано на результатах обсервационных исследований, свидетельствующих о том, что взрослым может потребоваться более длительное лечение БМИ по сравнению с детьми. Только у 50% пациентов развивается ответ после 4 недель терапии глюкокортикоидами, однако еще 10-25% могут дать ответ спустя 16 недель лечения [306, 315].

#### Практический совет 5.3.3: Начинать снижение дозы глюкокортикоидов через 2 недели после достижения полной ремиссии.

Оптимальный режим снижения дозы глюкокортикоидов после достижения ремиссии у взрослых неизвестен. Как правило, снижение дозы глюкокортикоидов начинают сразу по достижении ремиссии. В двух РКИ у детей 2-3 месяца инициальной терапии преднизолоном не уступали 6 месяцам инициальной терапии в отношении сроков развития ЧРНС [215, 217]. Нет исследований, которые сравнивали бы быстрое и медленное снижение дозы глюкокортикоидов у взрослых. Основываясь на серии клинических случаев, дозу глюкокортикоидов обычно снижают на 5-10 мг/неделю после достижения ремиссии, с общей длительностью применения глюкокортикоидов около 24 недель [306, 310, 315]. Важно отслеживать побочные эффекты глюкокортикоидов у пациентов и рассматривать альтернативные варианты лечения в случае развития инвалидизирующих осложнений или если ремиссия не достигнута.

#### Практический совет 5.3.4: Несмотря на то, что ежедневный пероральный прием глюкокортикоидов чаще всего применяется для лечения БМИ, путь введения и кратность приёма могут быть адаптированы под нужды пациента.

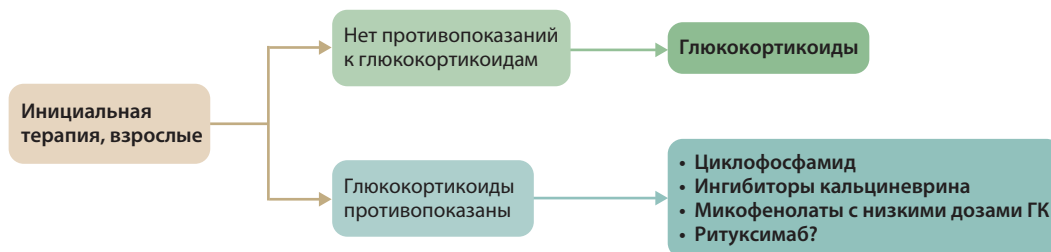
В 2 РКИ проводилось сравнение в/в метилпреднизолона с последующим пероральным приемом более низких доз и только перорального приема преднизона в стандартной дозе. Не было обнаружено различий между этими подходами в отношении наступления ремиссии и частоты развития рецидивов в дальнейшем [318-320].

Наблюдательные исследования у взрослых показали одинаковую частоту ремиссии при применении двух режимов перорального применения преднизона [306, 321]. Например, в исследовании, сравнивавшем применение преднизона в дозе 1 мг/кг/сут у 65 пациентов, и 2 мг/кг в альтернирующем режиме через день с последующим снижением дозы у 23 пациентов, не было выявлено существенных различий между группами в частоте достижения полной ремиссии, времени до наступления ремиссии, частоте рецидивов, времени до первого рецидива или частоте нежелательных явлений [306].

#### Практический совет 5.3.5: Для пациентов с относительными противопоказаниями к приему глюкокортикоидов следует рассмотреть инициальную терапию циклофосфамидом, иКН или ММФ.

В немногих исследованиях изучалось лечение первого эпизода БМИ без применения глюкокортикоидов или с применением глюкокортикоид-сберегающих режимов. Эти варианты лечения следует рассмотреть у пациентов, имеющих относительные противопоказания (тяжелая гипергликемия, ранее существовавший остеопороз или остеопения, стероидный психоз) или не желающих принимать глюкокортикоиды.

Ограниченный опыт применения циклофосфамида [307, 322-324] и циклоспорина [325] свидетельствует о развитии ремиссии примерно в 75% случаев (Рисунок 45). В РКИ с участием 116 пациентов прием микофенолата натрия (МФН) в сочетании с преднизолоном в сниженной дозе (0,5 мг/кг/сут, мак-



**Рисунок 44 | Инициальная терапия БМИ у взрослых.** Оптимальный режим применения глюкокортикоидов не достаточно хорошо определен, предлагаемые дозы указаны на Рисунке 45 в полном тексте рекомендаций. Выбор препарата должен базироваться на предпочтениях врача и пациента. БМИ, болезнь минимальных изменений.

Препарат	Схема терапии	Частота ремиссии (полной и частичной)
<b>Инициальная терапия, лечение глюкокортикоидами</b> Преднизон или преднизолон	Доза: 1 мг/кг/сут (максимум 80 мг/сут) или 2 мг/кг через день (максимум 120 мг через день) в течение минимум 4 недель, максимум до 16 недель (при хорошей переносимости). После достижения ремиссии снижать дозу в течение минимум 24 недель.	80-90%
<b>Инициальная терапия, глюкокортикоиды противопоказаны</b> Циклофосфамид перорально Циклоспорин Такролимус	2-2,5 мг/кг/сут в течение 8 недель 3-5 мг/кг/сут в двух равноразделенных дозах в течение 1-2 лет 0,05-0,1 мг/кг/сут в двух равноразделенных дозах в течение 1-2 лет	75% 75% 90%*
<b>Часто рецидивирующая/стероид-зависимая БМИ</b> Циклофосфамид перорально	2-2,5 мг/кг/сут, с учетом лейкоцитарной формулы, на 8-12 недель. Вероятность рецидивов меньше при 12-недельном курсе лечения СЗ БМИ	75%
<b>Ингибиторы кальциневрина</b> • Циклоспорин • Такролимус	<b>Начальная доза:</b> 3-5 мг/кг/сут в двух равноразделенных дозах в течение 1-2 лет 0,05-0,1 мг/кг/сут в двух равноразделенных дозах в течение 1-2 лет • Если проводится мониторинг концентрации, рекомендуемые начальные уровни: – циклоспорин: 150-200 нг/мл (125-166 нмоль/л) – такролимус: 4-7 нг/мл (5-8,7 нмоль/л) • После отмены глюкокортикоидов по возможности снизить дозу иКН Рекомендуемые дозы: <3 мг/кг/сут для циклоспорина, <0,05 мг/кг/сут для такролимуса • Предпринять попытку снижения и отмены иКН через минимум 1 год лечения, если это возможно • При иКН-зависимости снизить дозу до минимальной, способной поддерживать ремиссию, мониторинг функции почек (биопсия почки при нарушении функции) Сменить препарат, если токсичность иКН подтверждена	70-90% 90%
Ритуксимаб	<b>Схемы индукции:</b> • 375 мг/м <sup>2</sup> , 4 еженедельных введения • 375 мг/м <sup>2</sup> , однократное введение; повторное введение через 1 неделю при количестве CD19+ клеток >5/мм <sup>3</sup> • 1 г в два введения с интервалом 2 недели <b>Рецидив после индукции:</b> • 375 мг/м <sup>2</sup> однократно или • 1 г в/в однократно	70% (у 20% полная отмена иммуносупрессии, 50% продолжили прием одного из иммуносупрессивных препаратов)
<b>Микофенолаты</b> • ММФ • микофеноловая кислота	<b>Начальная доза:</b> 1000 мг x 2 раза в день 720 мг x 2 раза в день • Предпринять попытку снижения и отмены микофенолатов через минимум 1 год лечения, если это возможно	

**Рисунок 45 | Лечение БМИ у взрослых: первый эпизод и ЧР/СЗ БМИ.** \* Частота ремиссий не сравнивалась в исследованиях напрямую между препаратами. иКН, ингибиторы кальциневрина; БМИ, болезнь минимальных изменений.

симальная суточная доза 40 мг) оказался эквивалентен монотерапии стандартными высокими дозами преднизона (1 мг/кг/сут, максимальная суточная доза 80 мг) в отношении достижения ремиссии с сопоставимой частотой рецидивов после завершения терапии. Частота серьезных побочных эффектов в обеих группах также была одинаковой [326].

В РКИ, сравнивавшем прием такролимуса перорально в дозе 0,05 мг/кг два раза в день и преднизона в дозе 1 мг/кг/сут (максимально 60 мг/сут), частота

полных ремиссий и частота рецидивов в группах не различались. Ритуксимаб (4 еженедельных введения по 375 мг/м<sup>2</sup>) был использован для лечения 6 пациентов с БМИ в качестве терапии первой линии, при этом у 5 из 6 пациентов была достигнута полная ремиссия, а у 1 пациента наблюдалось снижение протеинурии на 75% [328]. Ни у одного из пациентов не произошло рецидива в течение 8-36 месяцев наблюдения, несмотря на восстановление количества В-клеток.

<b>Полная ремиссия</b>
Снижение протеинурии до <0,3 г/сут или ОБК <300 мг/г (или <30 мг/ммоль), стабильный креатинин сыворотки и альбумин сыворотки >3,5 г/л (35 г/л)
<b>Частичная ремиссия</b>
Снижение протеинурии до 0,3-3,5 г/сут или ОБК 300-3500 мг/г (или 30-350 мг/ммоль) и снижение на >50% от исходного уровня
<b>Рецидив</b>
Протеинурия >3,5 г/сут или ОБК >3500 мг/г (или 350 мг/ммоль) после достижения полной ремиссии
<b>Стероид-резистентная БМИ</b>
Персистирующая протеинурия >3,5 г/сут или ОБК >3500 мг/г (или 350 мг/ммоль) со снижением менее чем на 50% от исходного уровня, несмотря на прием преднизона 1 мг/кг/сут или 2 мг/кг в альтернирующем режиме на протяжении более 16 недель
<b>Часто рецидивирующая БМИ</b>
Два или более рецидива в течение 6 месяцев (или 4 или более рецидивов в год)
<b>Стероид-зависимая БМИ</b>
Рецидив во время терапии глюкокортикоидами или спустя 2 недели после её завершения

**Рисунок 46 | Определение ремиссии, рецидива, резистентности и зависимости при БМИ.** БМИ, болезнь минимальных изменений; ОБК, отношение белок/креатинин в моче.

### 5.3.1 Лечение рецидивов

Для БМИ характерно рецидивирующее течение. У большинства пациентов после ремиссии рецидивы возникают нечасто, в то время как частое рецидивирование или развитие стероид-зависимости наблюдается существенно реже. Лишь примерно треть пациентов будут иметь частые рецидивы (11-29%) или разовьют стероид-зависимость (14-30%) [306, 307, 316, 320]. Определения ремиссии и рецидива, полезные для клинической классификации БМИ, представлены на Рисунке 46. Оптимальная продолжительность лечения глюкокортикоидами при рецидивирующей БМИ неизвестна. Один из вариантов лечения заключается в пероральном назначении преднизона в суточной дозе 1 мг/кг (максимальная доза 80 мг/сут) в течение 4 недель или до достижения ремиссии, с последующим снижением дозы на 5 мг каждые 3-5 дней до полной отмены в течение 1-2 месяцев.

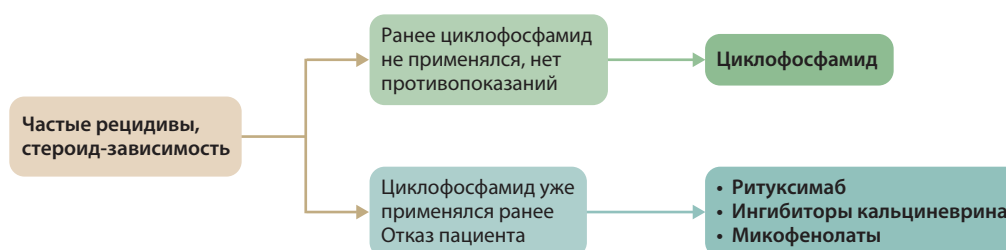
При последующих рецидивах, если они не часты (менее 3 в год), длительное применение глюкокортикоидов связано с побочными эффектами, включая

синдром Кушинга, ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, потерю костной массы и катаракту [329]. Применение ряда препаратов эффективно при ЧР/СЗ БМИ и может позволить снизить дозу или отменить глюкокортикоиды (Рисунок 45).

**Практический совет 5.3.1.1: Алгоритм лечения часто рецидивирующей (ЧР)/стероид-зависимой (СЗ) БМИ взрослых (Рисунок 47).**

**Практический совет 5.3.1.2: Редкие рецидивы подлежат лечению глюкокортикоидами (Рисунок 46).**

Редкие рецидивы можно лечить глюкокортикоидами без развития серьезных побочных эффектов, если длительность терапии ограничена. Дозы и продолжительность терапии глюкокортикоидами при редких рецидивах изучены недостаточно. Результаты одного исследования, в котором пациенты получали 20-30 мг преднизолона до разрешения протеинурии, но не менее 7 дней (в виде монотерапии или с добавлением циклофосфамида), позволяют предположить, что применение при рецидивах столь же



**Рисунок 47 | Лечение ЧР/СЗ БМИ у взрослых.** Выбор препарата должен базироваться на предпочтениях врача и пациента. БМИ, болезнь минимальных изменений.

высоких доз глюкокортикоидов, как при инициальной терапии БМИ, может не потребоваться [330]. При продолжительных и повторных курсах лечения возможны кумулятивные побочные эффекты (например, гипергликемия и потеря костной массы). В РКИ, включавшем 52 взрослых пациентов с первым рецидивом БМИ, сравнивали циклоспорин (AUC 1700-2000 нг/мл [1414-1664 нмоль/л]) в сочетании с преднизолоном 0,8 мг/кг/сут и монотерапию преднизолоном 1,0 мг/кг/сут; при этом в течение 6-месячного периода наблюдения в группе пациентов, леченных циклоспорином, протеинурия была сравнительно более низкой, альбумин сыворотки более высоким, а время до ремиссии – более коротким [331].

**Рекомендация 5.3.1.1: Мы рекомендуем предпочтительное использование циклофосфамида, ритуксимаба, иКН или аналогов микофеноловой кислоты (АМФК) для лечения часторецидивирующей/стероид-зависимой БМИ, нежели монотерапию преднизолоном или отсутствие лечения (1С).**

*Эта рекомендация придает относительно большее значение предотвращению осложнений длительного приема глюкокортикоидов при ЧР/СЗ БМИ. Сравнительно меньшее значение придается доказательствам низкого качества, подтверждающим эффективность циклофосфамида, ритуксимаба, иКН и аналогов микофеноловой кислоты (АМФК), и низкое значение – более высокой стоимости этих альтернативных препаратов по сравнению с преднизолоном. Выбор терапии для ЧР/СЗ БМИ должен основываться на предпочтениях пациента, побочных эффектах, стоимости и доступности лекарств, поскольку существует ограниченное количество данных, позволяющих предпочесть один класс препаратов другому.*

### **Ключевая информация** **Баланс пользы и вреда**

Поскольку БМИ является стероид-чувствительным заболеванием, ожидается, что и другие иммуносупрессивные препараты работают в этой популяции. Сообщается об эффективности иКН (циклоспорин, такролимус), циклофосфамида, ритуксимаба и АМФК (ММФ, МФН) при лечении ЧР/СЗ БМИ.

### **Клинические преимущества**

В наблюдательных исследованиях и небольших РКИ показано, что все 4 категории препаратов снижают частоту рецидивов и вызывают ремиссию у взрослых пациентов с ЧР/СЗ БМИ (Рисунок 48 [277, 306, 315, 332-338, 340]). Их эффективность в поддержании ремиссии составляет от 70% до 90%. Как правило, применение этих препаратов начинают после индукции ремиссии глюкокортикоидами. Полная отмена глюкокортикоидов может оказаться невозможной у пациентов, длительно получавших поддерживающую терапию глюкокор-

тикоидами, ввиду возможного угнетения функции надпочечников.

### **Циклофосфамид**

Циклофосфамид традиционно являлся предпочтительным препаратом выбора терапии второй линии для пациентов с ЧР/СЗ БМИ, имеющих осложнения лечения глюкокортикоидами. Эта практика экстраполирована из клинических исследований у детей, поскольку данных у взрослых сравнительно мало, в основном из наблюдательных исследований [306, 315, 331] и одного РКИ, сравнивающего такролимус с циклофосфамидом [332]. Риск бесплодия, хотя и невысокий, необходимо учитывать у пациентов детородного возраста. Однократный курс перорального циклофосфамида приводит к ремиссии у большинства пациентов с ЧР/СЗ БМИ. Следует избегать длительной терапии (>12 недель) и повторных курсов циклофосфамида ввиду его кумулятивной токсичности. Представляется, что циклофосфамид приводит к более длительной ремиссии, чем иКН [333]. По сравнению с 8-недельной терапией, 12-недельная терапия циклофосфамидом может приводить к более длительной ремиссии при СЗ БМИ [307].

### **Ритуксимаб**

Ритуксимаб показал эффективность в наблюдательных исследованиях ЧР/СЗ БМИ у пациентов, нуждающихся в глюкокортикоидах в комбинации с другой поддерживающей иммуносупрессивной терапией или без нее [277, 334-336]. В целом эффективность ритуксимаба в отношении индукции ремиссии составляет от 65% до 100%, и, что немаловажно, его применение приводит к уменьшению количества рецидивов и снижению потребности в иммуносупрессивных препаратах. Однако опыт применения ритуксимаба ограничен, а соотношение эффективность/риск в отдаленном периоде в этой группе пациентов неизвестно.

### **Ингибиторы кальциневрина**

По данным наблюдательных исследований и одного РКИ, иКН приводили к ремиссии у 70-90% пациентов с ЧР/СЗ БМИ. Однако частота рецидивов высока, и в случае их развития на фоне снижения дозы препарата может потребоваться более продолжительное лечение [60, 337, 338]. Ввиду довольно длительного опыта применения иКН, эти препараты могут быть предпочтительнее у пациентов с рецидивом после курса циклофосфамида или у тех, кто хочет избежать приема алкилирующих препаратов из-за возможного нарушения репродуктивной функции. Значимость мониторинга концентрации иКН неясна. В более ранних исследованиях использовались фиксированные дозы, рассчитанные на вес пациента, тогда как в более поздних ориентировались на целевые концентрации препаратов.

Автор (ссылка)	Дизайн исследования (количество пациентов с БМИ)	Интервенция	Исход
Waldman и соавт. <sup>(1)</sup>	Наблюдательное (39 СЗ, ЧР, СР пациентов)	Циклоспорин, целевая концентрация в сыворотке 150-220 нг/мл (125-183 нмоль/л) x 49 ± 14,8 недель. (12 пациентов получали преднизон 5-10 мг ч/д)	Ремиссия: 61% Среднее время до достижения: 5 недель (2-9)
Meyrier и соавт. <sup>(2)</sup>	Наблюдательное (52/98 СЗ пациентов)	Циклоспорин 150-220 нг/мл (125-183 нмоль/л) 5 мг/кг/сут + преднизон 12-15 мг ч/д	ПР к полугоду у 71% СЗ пациентов
Lee и соавт. <sup>(3)</sup>	Наблюдательное (22/27 СЗ, ЧР, СР пациентов)	Циклоспорин 150-220 нг/мл (125-183 нмоль/л) 5 мг/кг/сут + преднизон 10 мг/сут до 8 месяцев	ПР у 84% СЗ пациентов Рецидив: у 68% к 10 месяцам
Li и соавт. <sup>(4)</sup>	Проспективное когортное исследование (26 СЗ пациентов)	Такролимус 4-8 нг/мл (5-10 нмоль/л): целевая концентрация в сыворотке 4-8 нг/мл x 24 недели Циклофосфамид: внутривенно по 750 мг/м <sup>2</sup> каждые 4 недели x 24 недели	Такролимус: ПР 90,9% Циклофосфамид: ПР 76,9% (после 24 недель терапии) Рецидив: такролимус 50%, циклофосфамид 40%
Ponticelli и соавт. <sup>(5)</sup>	Рандомизированное контролируемое (66 ЧР и СЗ БМИ пациентов)	Циклоспорин 150-220 нг/мл (125-183 нмоль/л) 5 мг/кг/сут x 12 месяцев vs циклофосфамид 2,5 мг/кг/сут x 8 недель	Циклоспорин: ПР 26/35, ЧР 5/35 Циклофосфамид: ПР 18/28 Рецидив: циклоспорин 75% vs циклофосфамид 37%
Мак и соавт. <sup>(6)</sup>	Наблюдательное (22 ЧР и СЗ, СР пациентов)	Циклофосфамид 2-2,5 мг/кг/сут x 8 недель	ПР 86% спустя 1 год, 74% спустя 3 года, 63% спустя 5 лет
Waldman и соавт. <sup>(1)</sup>	Наблюдательное (20 СЗ и ЧР СЗ пациентов)	Циклофосфамид в средней дозе 123,6 мг/сут в течение 11,5 + недель	Ремиссия: 55% Среднее время до достижения: 6,4 недели (5-12)
Munyentwali и соавт. <sup>(7)</sup>	Наблюдательное (17 СЗ и ЧР пациентов)	Ритуксимаб в дозе 375 мг/м <sup>2</sup> (1-4 введения) или 1000 мг x 2 введения с интервалом 2 недели	Ремиссия: 65% на протяжении периода наблюдения в среднем 26,7 мес (5-82)
Iwabuchi и соавт. <sup>(8)</sup>	Наблюдательное (20 СЗ пациентов)	Ритуксимаб в дозе 375 мг/м <sup>2</sup> каждые полгода x 24 мес	ПР 100% с 12-24 месяцев. Частота рецидивов снизилась с 108 до 8 эпизодов (предшествующие 24 мес vs последующие 24 мес после ритуксимаба)
Ruggenenti и соавт. <sup>(9)</sup>	Наблюдательное (22 детей и взрослых с ЧР и СЗ БМИ)	Ритуксимаб в дозе 375 мг/м <sup>2</sup> , повторное введение через 2 недели, если CD20+ >5 клеток/мм <sup>3</sup>	Среднее количество рецидивов на одного пациента в течение 1 года наблюдения снизилось с 2,5 [ИКР 2-4] до 0,5 [ИКР 0-1]; p=0,001
Guitard и соавт. <sup>(10)</sup>	Наблюдательное (41 СЗ и ЧР пациентов)	Ритуксимаб: 1г в день 1 и 15 375 мг/м <sup>2</sup> 1-4 еженедельных введения	ПР: 61% ЧР: 17% НО: 22%
Sandoval и соавт. <sup>(11)</sup>	Наблюдательное (29 ЧР и СЗ пациентов)	ММФ: 1500-2000 мг/сут или МФК 1440 мг/сут. Со снижением дозы преднизона до 0-10 мг/сут	ПР: 86% ЧР: 7% НО: 7% Средний срок наблюдения 32,8 мес (12-108)
Waldman и соавт. <sup>(1)</sup>	Наблюдательное (10 СЗ и ЧР, пациентов)	ММФ 1-2 г/сут в течение 36 + 7,9 недель 10 пациентов получали преднизон 5-10 мг ч/д	Ремиссия: 65% Рецидив: 35%

**Рисунок 48 | Лечение ЧР/СЗ БМИ взрослых – избранные клинические исследования.** <sup>1</sup> Waldman и соавт. [306], <sup>2</sup> Meyrier и соавт. [338], <sup>3</sup> Lee и соавт. [337], <sup>4</sup> Li и соавт. [332], <sup>5</sup> Ponticelli и соавт. [333], <sup>6</sup> Мак и соавт. [315], <sup>7</sup> Munyentwali и соавт. [336], <sup>8</sup> Iwabuchi и соавт. [335], <sup>9</sup> Ruggenenti и соавт. [277], <sup>10</sup> Guitard и соавт. [334], <sup>11</sup> Sandoval и соавт. [340]. БМИ, болезнь минимальных изменений; СЗ, стероид-зависимая; ЧР, стероид-резистентная; ЧР, часто-рецидивирующая; ИКР, интерквартильный размах; МФК, микрофеноловая кислота; ММФ, микрофенолата мофетил; ПР, полная ремиссия; ЧР, частичная ремиссия; НО, нет ответа; ч/д, через день.

**АМФК**

ММФ и МФН показали эффективность в небольших неконтролируемых исследованиях у пациентов с ЧР/СЗ БМИ с частотой ремиссии в диапазоне 65-85% [306, 339, 340]. Ввиду небольшого опыта применения АМФК могут иметь значение для пациентов с рецидивами на фоне циклофосфамида и иКН, а также в тех ситуациях, когда ритуксимаб недоступен.

**Побочные эффекты**

Применение всех 4 групп препаратов ассоциировано с повышенным риском инфекций. иКН потенциально нефротоксичны, но при относительно низких концентрациях в крови, используемых при БМИ, этот побочный эффект встречается редко [60]. Факторы риска тубулоинтерстициальных поражений при БМИ у детей включали применение циклоsporина >24 месяцев и наличие массивной протеинурии в течение >30 дней во время терапии циклоsporином [61]. Потенциальные побочные эффекты циклофосфамида, АМФК и ритуксимаба обсуждены в Главе 1. Циклофосфамид обычно хорошо переносится в дозах, используемых при ЧР/СЗ БМИ, если его применение ограничено однократным курсом.

**Качество доказательств**

На сегодняшний день отсутствуют РКИ, изучающие применение циклофосфамида или ритуксимаба у взрослых с БМИ и ЧР/СЗ НС.

В нескольких РКИ изучалось применение иКН в сравнении с монотерапией глюкокортикоидами у взрослых с БМИ и НС [331, 341, 342]. Качество доказательств из этих РКИ низкое: поскольку исследования единичные и число участников в них невелико, существует высокий риск систематических ошибок из-за различных ограничений исследований и серьезных расхождений (Дополнительная Таблица S27 [317, 331, 341-434]). В этих РКИ не сообщалось о критических клинических исходах, смертности от всех причин или утрате функции почек.

**Ценности и предпочтения**

Рабочая Группа пришла к выводу, что потенциальные преимущества от снижения нагрузки глюкокортикоидами важны для пациентов. Однако каждый из 4 альтернативных вариантов лечения связан с потенциальными минусами. Они включают потребность более частого приема (дважды в день) для иКН и АМФК, а также необходимость частого забора крови для мониторинга концентрации и побочных эффектов иКН. Хотя циклофосфамид имеет относительно низкий риск побочных эффектов и менее дорог по сравнению с тремя другими группами препаратов, пациенты детородного возраста могут избегать его из-за риска бесплодия. Пациенты могут предпочесть ритуксимаб, так как для индукции используется всего один курс.

**Использование ресурсов и затраты**

Обсуждаемые в этом разделе препараты, в особенности ритуксимаб, являются более дорогостоящими, чем глюкокортикоиды. Необходимость постоянного мониторинга концентрации иКН в крови увеличивает стоимость лечения. Циклофосфамид наименее дорогой по сравнению с 3 другими группами препаратов, доступен и не требует каких-либо дополнительных лабораторных исследований, кроме контроля показателей периферической крови. АМФК просты в применении и не требуют мониторинга концентрации в крови, но стоимость может быть ограничивающим фактором их применения. Ритуксимаб является наиболее дорогостоящим среди этих препаратов, но с появлением биоаналогов стоимость лечения снизилась.

**Соображения касающиеся внедрения**

Нет никакой информации о существовании различий ответа на лечение препаратами второй линии в зависимости от пола и этнической принадлежности. Применение циклофосфамида связано с риском бесплодия. АМФК, циклофосфамид и ритуксимаб противопоказаны при беременности. иКН классифицируются Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) как препараты категории С при беременности. Пациенты, которым планируется назначение циклофосфамида или ритуксимаба, должны быть предварительно обследованы на наличие ВГВ-инфекции.

Как правило, при развитии рецидива у пациентов с ЧР БМИ возобновляют терапию глюкокортикоидами до достижения ремиссии, прежде чем назначать препарат второй линии. После введения второго препарата дозу глюкокортикоидов постепенно снижают, как правило, в течение 2-4 недель при условии хорошей переносимости. Если через 3-6 месяцев у пациента сохраняется зависимость от глюкокортикоидов, следует отменить новый препарат и рассмотреть другие варианты лечения.

В случае, если рецидив развивается в период проведения медикаментозной терапии, предлагается увеличить или возобновить прием глюкокортикоидов, как и при начальном эпизоде БМИ, с последующим снижением дозы в течение 2-4 недель в зависимости от ответа. Рекомендованные схемы лечения БМИ у взрослых представлены на Рисунке 45.

**Обоснование**

По мнению Рабочей Группы, эта рекомендация является сильной ввиду нежелательных явлений применения глюкокортикоидов у взрослых пациентов с ЧР/СЗ БМИ, а также ввиду наличия доказательств низкого качества, свидетельствующих о том, что вышеупомянутые 4 группы препаратов эффективно снижают частоту рецидивов. Рабочая группа сочла, что преимущества этих препаратов перевешивают



потенциальные побочные эффекты их применения. Большинство хорошо информированных пациентов предпочтут снизить/отменить глюкокортикоиды, чтобы уменьшить/избежать побочных эффектов; однако оптимальный препарат второй линии достоверно не определен. Факторы, которые необходимо подробно обсудить с пациентом до принятия решения о выборе препарата, включают относительную эффективность, побочные эффекты, продолжительность терапии и стоимость каждой группы препаратов.

#### **Рекомендации по проведению исследований**

- Несмотря на то, что лечение глюкокортикоидами чаще всего эффективно, некоторая часть пациентов не отвечает на него и в итоге требует терапии второй линии. Исследования, направленные на выявление пациентов, которые вероятно/маловероятно отреагируют на глюкокортикоиды, в том числе с использованием биомаркеров или геномного подхода, могут помочь выбрать более точную, обоснованную терапию.
- Необходимы исследования, посвященные осложнениям длительного приема глюкокортикоидов, оптимальной продолжительности лечения глюкокортикоидами (короткие или длительные курсы) и эффективности глюкокортикоид-сберегающих и безглюкокортикоидных режимов у взрослых с БМИ.
- Необходимы РКИ для изучения роли ритуксимаба, иКН, циклофосфида и АМФК при СЗ/ЧР БМИ, в том числе определения оптимальной дозы и продолжительности терапии.
- Необходимы исследования для изучения роли левамизола при БМИ у взрослых.

## Глава 6: Фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) у взрослых

В этой главе представлены рекомендации по лечению взрослых пациентов с протеинурией и гистологическими признаками фокального сегментарного гломерулосклероза (ФСГС).

### Определения

Номенклатура, связанная с классификацией ФСГС, была противоречивой и запутанной, отчасти потому, что гистопатологическая картина повреждения рассматривалась как самостоятельное заболевание. Кроме того, традиционная классификация ФСГС не отражает различных особенностей клинической картины, а также подходов к диагностике и лечению у пациентов с изменениями, характеризующими ФСГС при биопсии почки. Поэтому Рабочая Группа предложила внести изменения в номенклатуру ФСГС, чтобы улучшить её клиническое использование и внести ясность в патофизиологические механизмы, лежащие в её основе. На Рисунке 49 представлен обзор предлагаемой классификации ФСГС, а на Рисунке 52 перечислены вторичные причины признаков ФСГС, выявляемых по данным биопсии почки.

### Первичный ФСГС

Термины «первичный» и «идиопатический» ФСГС использовались как синонимы, что приводило к значительной запутанности в номенклатуре ФСГС. Рабочая группа предлагает отказаться от использования термина «идиопатический» для описания любого типа ФСГС и одобряет нижеследующие определения ФСГС.

Мы определяем первичный ФСГС как клинико-морфологический синдром, при котором по данным световой микроскопии биоптата почки выявляется профиль повреждения ФСГС, электронная микроскопия биоптата почки демонстрирует диффузное распластывание малых отростков подоцитов, а клинически у пациентов наблюдается НС. НС определяется как протеинурия  $>3,5$  г/сут плюс гипоальбуминемия ( $<30$  г/л), часто, но не обязательно сопровождаемая дислипидемией и наличием отеков. Постановка диагноза первичного ФСГС основана на исключении других идентифицируемых причин ФСГС. Хотя клинико-морфологический синдром первичного ФСГС связывают с циркулирующим фактором проницаемости, этот фактор до сих пор не идентифицирован. В настоящее время единственной формой ФСГС, которая может быть обоснованно связана с циркулирующим фактором проницаемости, является ФСГС, который рецидивирует вскоре после трансплантации почки и может быть успешно лечен с помощью плазмафереза, удаляющего этот фактор.

ФСГС также может возникать в отсутствие генетической или идентифицируемой вторичной причины, в отсутствие НС и без диффузного распластывания малых отростков подоцитов при электронной микроскопии биоптата почки. Эта форма ФСГС отличается от первичного ФСГС своими клиническими и гистологическими проявлениями. Мы предлагаем называть это заболевание ФСГС-Н (с неуточненной причиной). Возможно, что у пациентов с ФСГС-Н



Рисунок 49 | Предлагаемая классификация ФСГС. ФСГС, фокальный сегментарный гломерулосклероз.

<b>Полная ремиссия</b>
Снижение протеинурии до <0,3 г/сут или ОБК <300 мг/г (или <30 мг/ммоль), стабильный креатинин сыворотки и альбумин сыворотки >3,5 г/дл (35 г/л)
<b>Частичная ремиссия</b>
Снижение протеинурии до 0,3-3,5 г/сут или ОБК 300-3500 мг/г (или 30-350 мг/ммоль) и снижение на >50% от исходного уровня
<b>Рецидив</b>
Протеинурия >3,5 г/сут или ОБК >3500 мг/г (или 350 мг/ммоль) после достижения полной ремиссии или повышение протеинурии более чем на 50% во время частичной ремиссии
<b>Стероид-резистентный ФСГС</b>
Персистирующая протеинурия >3,5 г/сут или ОБК >3500 мг/г (или 350 мг/ммоль) со снижением менее чем на 50% от исходного уровня, несмотря на прием преднизона 1 мг/кг/сут или 2 мг/кг в альтернирующем режиме на протяжении более 16 недель
<b>Стероид-зависимый ФСГС</b>
Рецидив, развивающийся на фоне терапии глюкокортикоидами или в течение 2 недель после её завершения
<b>иКН-резистентный ФСГС</b>
Персистирующая протеинурия >3,5 г/сут или ОБК >3500 мг/г (или 350 мг/ммоль) со снижением менее чем на 50% от исходного уровня, несмотря на прием циклоспорина с остаточной концентрацией 100-175 нг/мл (83-146 нмоль/л) или такролимуса с остаточной концентрацией 5-10 нг/мл (6-12 нмоль/л) в течение 4-6 месяцев
<b>иКН-зависимый ФСГС</b>
Рецидив на фоне терапии циклоспорином или такролимусом >12 месяцев или в течение 2 недели после её завершения

**Рисунок 50 | Определение ремиссии, рецидива, резистентности и зависимости при ФСГС.** иКН, ингибиторы кальциневрина; ФСГС, фокальный сегментарный гломерулосклероз; ОБК, отношение белок/креатинин в моче.

на самом деле имеются вторичные или генетические формы ФСГС, но причины их пока не установлены.

### Вторичный ФСГС

Когда профиль повреждения ФСГС с наличием диффузного распластывания малых отростков подоцитов или без него выявляется на фоне установленного патофизиологического процесса, приводящего к ФСГС, мы определяем это как вторичный ФСГС. Известные/предполагаемые причины вторичного ФСГС перечислены на Рисунке 52.

### Генетические формы ФСГС

Профиль повреждения ФСГС может развиваться у пациентов с мутациями белков подоцитов или белков базальной мембраны клубочков. Поиск генетической причины не является рутинным у взрослых с ФСГС (Раздел 6.1.2. Генетическое тестирование), но его следует рассматривать в индивидуальном порядке. Например, пациенты с генетическими формами ФСГС часто молодые, имеют семейный анамнез заболевания почек, могут иметь синдромальные признаки и, как правило, резистентны к иммуносупрессивной терапии. При обнаружении генетической причины ФСГС мы классифицируем его как генетический ФСГС (Рисунок 52).

### Ремиссия, рецидив, резистентность и зависимость

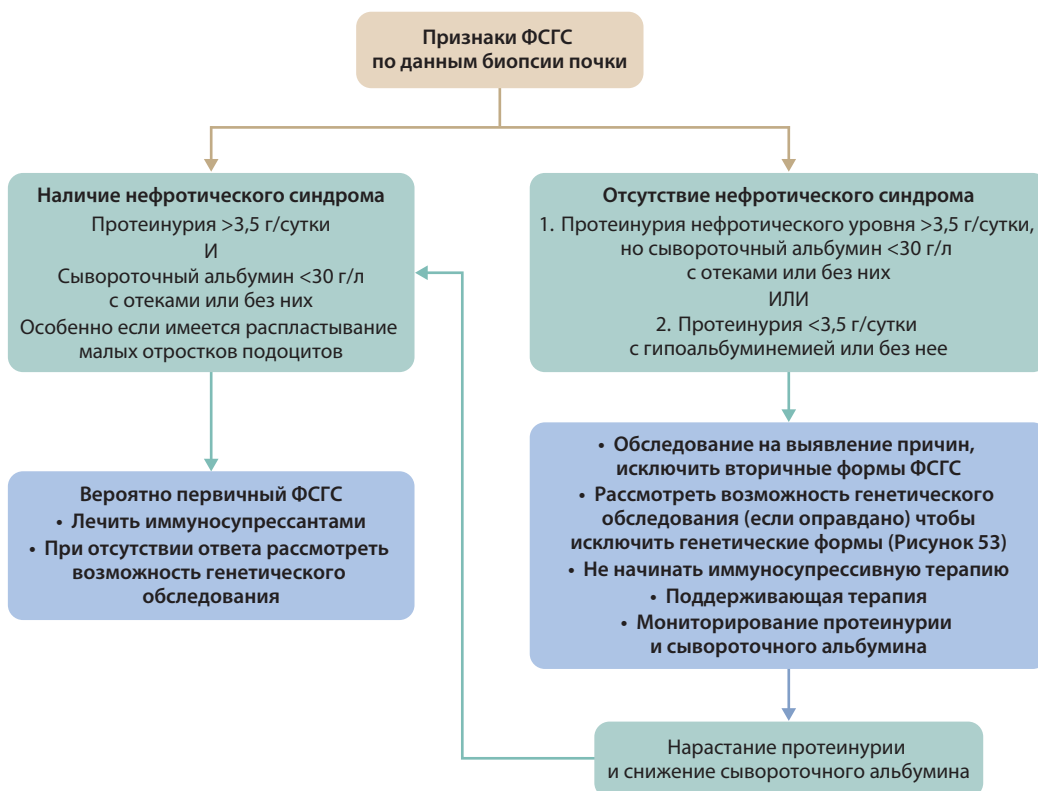
Нет единого мнения относительно определений ремиссии, резистентности или рецидива у взрослых с ФСГС. По мнению Рабочей Группы, согласование этих определений для ФСГС и БМИ у взрослых упростит эпидемиологические сравнения и объединит подходы к лечению взрослых с идиопатическим НС. Предлагаемые определения ремиссии, рецидива, резистентности к терапии и зависимости от терапии представлены на Рисунке 50.

## 6.1 Диагностика

### 6.1.1 Дифференциальная диагностика первичного и вторичного ФСГС

**Практический совет 6.1.1.1: У взрослых пациентов с ФСГС без нефротического синдрома следует исключить вторичные причины (Рисунок 51; Рисунок 52).**

Предлагаемая гистоморфологическая классификация ФСГС предполагает отличия между разными вариантами поражений ФСГС по данным биопсии почки [344]. Хотя выявление определенных гистологических вариантов поражения может указывать на вторичную природу ФСГС, прогностическая



**Рисунок 51 | Оценка пациента с профилем повреждения ФСГС и отсутствием признаков другой гломерулярной патологии при биопсии почки.** ФСГС, фокальный сегментарный гломерулосклероз.

Вторичный по отношению к повреждению эпителиальных клеток клубочка	
Вирусные инфекции	ВИЧ (установлено) ЦМВ (вероятно) Парвовирус В19, ВЭБ, HCV (возможно) Гемофагоцитарный синдром (возможно) SARS-CoV-2 (при наличии мутации <i>APOL1</i> )
Лекарственно-индуцированные	Прямое воздействие противовирусных препаратов Ингибиторы mTOR, иКН Антрациклины Героин (с примесями) Литий Интерферон Анаболические стероиды НПВП
Вторичный по отношению к адаптивным изменениям при клубочковой гипертензии	
Исходно сниженное количество нефронов	Рефлюкс-нефропатия Дисплазия почечной ткани Олигомеганефрония Серповидно-клеточная анемия Связанный с возрастом ФСГС
Исходно нормальное количество нефронов	Гломерулопатия, связанная с ожирением Первичные гломерулярные заболевания Системные состояния, например, диабетическая нефропатия, гипертонический нефросклероз

**Рисунок 52 | Причины вторичных ФСГС.** *APOL1*, аполипопротеин L1; ЦМВ, цитомегаловирусная инфекция; иКН, ингибиторы кальциневрина; ВЭБ, вирус Эпштейн-Барр; ФСГС, фокальный сегментарный гломерулосклероз; HCV, вирус гепатита С; ВИЧ, вирус иммунодефицита человека; mTOR, мишень рапамицина млекопитающих; НПВП, нестероидные противовоспалительные препараты; SARS-CoV-2, штамм коронавируса 2 типа, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром.

Генетические формы ФСГС	
Генетические мутации подоцитов и белков гломерулярной базальной мембраны	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Семейный</li> <li>• В рамках наследственных синдромов</li> <li>• Спорадический</li> </ul>
Показания к генетическому обследованию у взрослых с ФСГС	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Семейный анамнез и/или клинические признаки, характерные для наследственных синдромов</li> <li>• Помощь в постановке диагноза, особенно если клинические проявления не являются специфичными для конкретного заболевания</li> <li>• Ограничение применения иммуносупрессивной терапии, особенно у пациентов, которые вероятнее всего на нее не ответят</li> <li>• Определение риска рецидива заболевания после трансплантации почки</li> <li>• Для оценки риска при трансплантации от родственного донора или при высоком подозрении на наличие мутации гена <i>APOL1</i></li> <li>• Помощь в пренатальной диагностике</li> </ul>	

**Рисунок 53 | Польза генетического тестирования у пациентов с ФСГС.** *APOL1*, аполипопротеин L1; ФСГС, фокальный сегментарный гломерулосклероз.

значимость гистоморфологической классификации в дифференциальной диагностике первичного и вторичного ФСГС противоречива [345-347]. Более того, ни один гистологический признак не является патогномичным для первичного ФСГС. Следовательно, хотя диффузное распластывание малых отростков подоцитов при электронной микроскопии обычно наблюдается при первичном ФСГС, вариабельность доли поверхности клубочка, вовлеченной в процесс распластывания отростков подоцитов при вторичных формах ФСГС, свидетельствует о том, что эта находка не является полностью специфичной для первичного ФСГС [348, 349]. Соответственно, диффузное распластывание малых отростков подоцитов само по себе не позволяет отличить первичный ФСГС от генетических форм ФСГС. И наоборот, отсутствие диффузного распластывания малых отростков подоцитов полностью не исключает первичный ФСГС; так, в серии наблюдений было показано, что степень распластывания отростков подоцитов у некоторых пациентов с первичным ФСГС может составлять всего 30% [350].

НС развивается у 54-100% пациентов с первичным ФСГС [347, 351-353]. Вариабельность частоты НС связывают с включением в некоторые исследования недиагностированного вторичного ФСГС. Первичный ФСГС, как правило, характеризуется внезапным появлением массивной протеннурии, и в одной серии наблюдений после исключения состояний, связанных со вторичными формами ФСГС, НС присутствовал у 100% исследуемой выборки с первичным ФСГС [352]. Следовательно, у пациентов, не имеющих НС на момент выполнения биопсии почки, следует пересмотреть диагноз первичного ФСГС и провести поиск основного заболевания.

### 6.1.2 Генетическое тестирование.

**Практический совет 6.1.2.1: Генетическое тестирование может быть полезным для отдельных пациентов с ФСГС, которых следует направлять в специализированные центры, имеющие соответствующий опыт (Рисунок 53).**

В недавних исследованиях сообщалось об обнаружении патогенных или вероятно патогенных генетических мутаций у пациентов с семейным ФСГС или у пациентов, рефрактерных к терапии глюкокортикоидами [354]. Однако точная роль генетического тестирования в ведении ФСГС у взрослых не определена, поскольку во многих регионах его выполнение труднодоступно, а опыт интерпретации результатов генетических тестов ограничен. Несмотря на то, что генетическое тестирование чаще дает положительный результат у пациентов с врожденным заболеванием и с дебютом заболевания в раннем детском возрасте (в одном из исследований генетическая причина была обнаружена у 100% и 57% пациентов соответственно [355]), у пациентов с дебютом заболевания в более старшем возрасте, в том числе и у старших детей, вероятность выявления генетической причины значительно ниже.

Таким образом, нет надежных данных в поддержку рутинного применения генетического тестирования для всех взрослых с ФСГС. Отдельные пациенты, например, с семейным анамнезом заболевания почек и/или признаками наследственных синдромов, могут быть направлены для дальнейшего обследования в специализированные центры в том случае, если генетическое тестирование может иметь потенциальную пользу (Рисунок 53) [356].

Несмотря на то, что большинство взрослых с первичным ФСГС отвечают на иммуносупрессию, резистентность к лечению является общим призна-

ком генетических форм ФСГС – в частности, резистентность к терапии глюкокортикоидами обычно наблюдается при всех формах генетического ФСГС [354]. Следственно, диагностическая ценность генетического обследования выше при проведении его у лиц, плохо отвечающих на иммуносупрессивные препараты. Более того, при обнаружении генетических мутаций у таких пациентов необходимо рассмотреть вопрос о прекращении дальнейшей иммуносупрессивной терапии.

Кроме того, первичный ФСГС часто рецидивирует после трансплантации почки с худшими результатами выживаемости почечного трансплантата: в одном из исследований рецидив заболевания наблюдался в 32% случаев в среднем через 1,5 месяца после трансплантации [357]. И напротив, хорошо известно, что частота рецидивов ФСГС после трансплантации является значительно более низкой при генетических формах заболевания, в некоторых исследованиях сообщается даже об отсутствии случаев рецидивов генетических форм заболевания после трансплантации почки [358, 359]. Таким образом, генетическое тестирование у взрослых с ФСГС, которым планируется выполнение трансплантации почки, может иметь прогностическое значение в отношении исходов трансплантации.

Более того, генетическое тестирование родственных доноров важно для оценки риска последующего развития заболевания почек после трансплантации у самого донора, особенно это касается тех лиц, у кого обнаружены генетические мутации, но симптомы на момент обследования отсутствуют. У лиц афроамериканского происхождения наличие мутации гена *APOL1* высокого риска связано с большой вероятностью развития ФСГС. Кроме того, было показано, что утрата функции трансплантата, полученного от донора с мутациями *APOL1* высокого риска, происходит чаще, чем трансплантата от донора без этих мутаций, тогда как *APOL1*-генотип реципиента не связан с выживаемостью аллотрансплантата [360]. Следовательно, генетическое обследование доноров с высоким риском наличия патогенных мутаций *APOL1* может дать информацию как о риске заболевания у донора, так и о выживаемости трансплантата у реципиента.

## 6.2. Лечение

### 6.2.1 Ведение ФСГС-Н и вторичного ФСГС

**Практический совет 6.2.1.1: Не следует применять иммуносупрессивную терапию у взрослых с ФСГС с неуточненной причиной или вторичным ФСГС.**

Взрослые пациенты с ФСГС должны получать необходимую поддерживающую терапию в соответствии с общими рекомендациями для пациентов с персистирующей протеинурией (Глава 1), включая

блокаду РАС, оптимальный контроль АД и ограничение потребления соли с пищей.

Пациенты с вторичным ФСГС, развившимся вследствие того или иного основного заболевания должны получать лечение в соответствии с основным заболеванием. Не существует доказательств или априорных обоснований, оправдывающих применение глюкокортикоидов или других иммуносупрессивных препаратов в этой популяции больных, а потенциальный вред такого лечения очевиден [361].

Определенную сложность представляет собой ведение пациентов с ФСГС-Н и протеинурией нефротического уровня без развития нефротического синдрома [354]. Литературных данных для разработки рекомендаций по ведению этой группы пациентов недостаточно. Рабочая группа предлагает назначение таким пациентам поддерживающей терапии, как описано выше, наблюдение для своевременного выявления НС, и обсуждение повторной биопсии почки в случае изменения их клинического статуса.

### 6.2.2 Инициальная терапия первичного ФСГС

**Рекомендация 6.2.2.1: Мы рекомендуем применение высоких доз глюкокортикоидов в качестве первой линии иммуносупрессивной терапии при первичном ФСГС (1D).**

*Эта рекомендация придает относительно большее значение доказательствам очень низкого качества, свидетельствующим о ремиссии протеинурии при применении глюкокортикоидов у взрослых пациентов с первичным ФСГС, повышенном риске прогрессирования ХБП без ремиссии протеинурии, а также связанной с этим высокой заболеваемости и смертности ввиду утраты функции почек, и относительно меньшее значение побочным эффектам высоких доз глюкокортикоидов.*

#### **Ключевая информация** **Баланс пользы и вреда**

Истинная вероятность спонтанной ремиссии у пациентов с первичным ФСГС и НС неизвестна, так как многие эти пациенты получают иммуносупрессивную терапию. Однако общепризнанной считается частота спонтанной ремиссии >20% [367, 368]. Прогноз почечной выживаемости для пациентов с НС несомненно хуже, чем для пациентов без нефротического синдрома: 10-летняя почечная выживаемость при НС составляет 57% по сравнению с 92% у пациентов с более низким уровнем протеинурии [364]. Соответственно и во многих observationalных исследованиях было показано, что индуцированная терапией ремиссия протеинурии ассоциирована с лучшей почечной выживаемостью [364, 366, 367, 369], тогда как у пациентов с персистирующей протеинурией нефротического уровня утрата функции почек происходит чаще [364].

Во многих исследованиях у взрослых с первичным ФСГС показано, что лечение глюкокортикоидами повышает вероятность достижения ремиссии [366, 370-372]; данные у детей аналогичны. Таким образом, несмотря на неотъемлемые риски применения глюкокортикоидов, Рабочая Группа пришла к выводу, что очевидная эффективность этого лечения и риск утраты почечной функции, связанный с отсутствием ремиссии протеинурии, оправдывают рекомендацию применения преднизона в качестве терапии первой линии у взрослых пациентов с первичным ФСГС.

#### **Качество доказательств**

Поиск в Кокрановском регистре исследований по нефрологии и трансплантации не обнаружил РКИ, в которых оценивалось бы использование высоких доз глюкокортикоидов у взрослых пациентов с первичным ФСГС и НС. Качество доказательств очень низкое, поскольку доказательства, лежащие в основе этой рекомендации, получены из наблюдательных исследований, проведенных на взрослой популяции. Преимущества использования глюкокортикоидов экстраполированы также из педиатрических исследований, где РКИ продемонстрировали эффективность терапии глюкокортикоидами у детей с НС, часть из которых имела первичный ФСГС.

#### **Ценности и предпочтения**

Потенциальные преимущества лечения глюкокортикоидами (включая снижение осложнений НС, а также снижение риска прогрессирующей утраты функции почек) были сочтены критически важными для пациентов. Рабочая Группа также пришла к выводу, что важное значение для пациентов имеет риск осложнений длительного приема высоких доз глюкокортикоидов, включая метаболические осложнения, повышенный риск инфекций и влияние на костную ткань.

Рабочая группа пришла к выводу, что большинство хорошо информированных пациентов в соответствующей клинической ситуации предпочли бы глюкокортикоиды в качестве инициальной терапии первичного ФСГС с НС, нежели другое лечение или отсутствие лечения. Некоторые пациенты, имеющие высокий риск развития побочных эффектов глюкокортикоидов или предпочитающие их избежать, могут отказаться от инициальной терапии глюкокортикоидами в пользу альтернативного варианта иммуносупрессии. По мнению Рабочей Группы, лишь единичные хорошо информированные пациенты выберут отказ от иммуносупрессивной терапии при первичном ФСГС.

#### **Использование ресурсов и затраты**

Глюкокортикоиды являются самым дешевым вариантом иммуносупрессивной терапии и не тре-

буют мониторинга концентрации. В условиях ограниченных ресурсов этот класс препаратов наиболее доступен и может быть единственным возможным вариантом лечения.

#### **Соображения касающиеся внедрения**

Побочные эффекты глюкокортикоидов могут быть более выраженными у некоторых пациентов, в том числе с ожирением, диабетом, остеопорозом или психическими расстройствами. В таких случаях следует обсудить с пациентом осложнения длительного приема высоких доз глюкокортикоидов и рассмотреть альтернативный вариант иммуносупрессии с использованием иКН (Практический совет 6.2.2.4).

#### **Обоснование**

Эта рекомендация придает высокое значение доказательствам очень низкого качества, свидетельствующим о достижении ремиссии протеинурии у взрослых пациентов с первичным ФСГС и НС, с последующим снижением осложнений НС и риска утраты функции почек. В рекомендации придается меньшее значение осложнениям терапии глюкокортикоидами.

Эта рекомендация является сильной, поскольку, учитывая тяжелые осложнения НС и возрастающий при персистенции протеинурии риск прогрессирующей утраты функции почек, по мнению Рабочей группы, большинство хорошо информированных пациентов предпочло бы глюкокортикоиды в качестве инициальной терапии первичного ФСГС. Кроме того, низкая стоимость, широкая доступность и богатый врачебный опыт применения глюкокортикоидов определяют готовность большинства специалистов рассматривать их в качестве инициальной терапии для большинства пациентов, не имеющих клинических противопоказаний к глюкокортикоидам.

#### **Практический совет 6.2.2.1: Рекомендуемый режим дозирования глюкокортикоидов для инициальной терапии первичного ФСГС показан на Рисунке 54.**

На Рисунке 54 предлагается начальная доза глюкокортикоидов для лечения взрослых пациентов с первичным ФСГС. Высокая начальная доза преднизона(ло) на 1 мг/кг экстраполирована преимущественно из РКИ у детей, её также применяли и во многих наблюдательных исследованиях у взрослых. Ввиду потенциальной токсичности ежедневной терапии высокими дозами глюкокортикоидов, в одном наблюдательном исследовании оценивали применение альтернирующего режима дозирования глюкокортикоидов у пожилых пациентов с ФСГС (разных вариантов), при этом обнаружена частота полных ремиссий около 44% после 3-5 месяцев лечения [373], сопоставимая с частотой ремиссии при применении преднизона(ло)на в дозе 1 мг/кг/сут [366, 371].

Лечение	Дозы и длительность
Глюкокортикоиды	<b>Начальная доза:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Высокие дозы глюкокортикоидов с назначением преднизона ежедневно 1 раз в сутки в дозе 1 мг/кг (максимально 80 мг), или через день в дозе 2 мг/кг (максимально 120 мг)</li> </ul>
	<b>Длительность применения высокой дозы:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Продолжайте высокие дозы глюкокортикоидов до достижения ремиссии, но не менее 4 и не более 16 недель</li> <li>Стероид-чувствительные пациенты скорее всего продемонстрируют некоторое снижение протеинурии в сроки менее 16 недель</li> <li>Может не быть необходимости продолжать лечение высокими дозами глюкокортикоидов до 16 недель, если протеинурия персистирует и нет тенденции к развитию ремиссии, особенно у пациентов с развитием побочных эффектов</li> </ul>
	<b>Постепенная отмена глюкокортикоидов:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>При быстром развитии ремиссии продолжайте терапию высокими дозами глюкокортикоидов до 2 недель или до полного исчезновения протеинурии. Снижайте дозу преднизона на 5 мг каждые 1-2 недели, до достижения общей длительности лечения 6 месяцев</li> <li>Если в течение 8-12 недель лечения высокими дозами глюкокортикоидов достигнута частичная ремиссия, продолжайте лечение до 16 недель, чтобы не упустить возможность достижения полной ремиссии. После этого снижайте дозу преднизона на 5 мг каждые 1-2 недели, до достижения общей длительности лечения 6 месяцев</li> <li>Если пациент демонстрирует стероид-резистентность или серьезные побочные эффекты терапии, следует быстро снизить дозу глюкокортикоидов до переносимой и рассмотреть перевод пациента на иКН</li> </ul>
Ингибиторы кальциневрина*	<b>Начальная доза:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Циклоспорин 3-5 мг/кг/сутки в два приема ИЛИ такролимус 0,05-0,1 мг/кг/сутки в два приема</li> <li>Для минимизации нефротоксичности следует контролировать остаточный уровень препаратов в крови</li> <li>Целевой остаточный уровень для циклоспорина 100-175 нг/мл (83-146 нмоль/л)</li> <li>Целевой остаточный уровень для такролимуса 5-10 нг/мл (6-12 нмоль/л)</li> </ul>
	<b>Длительность лечения для определения эффективности иКН:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Циклоспорин или такролимус следует продолжать применять в, позволяющих поддерживать целевые остаточные концентрации по меньшей мере 4-6 месяцев, прежде чем сделать заключение, что пациент резистентен к иКН</li> </ul>
	<b>Общая длительность лечения иКН:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>У пациентов с частичной или полной ремиссией следует продолжать лечение циклоспорином или такролимусом в дозах, позволяющих поддерживать целевые остаточные концентрации, не менее 12 месяцев чтобы минимизировать развитие обострений</li> <li>Доза циклоспорина или такролимуса может быть постепенно снижена до полной отмены в течение 6-12 месяцев при хорошей переносимости</li> </ul>

**Рисунок 54 | Инициальная терапия первичного ФСГС.** \* иКН чаще назначаются дважды в день, но возможен и однократный прием в зависимости от индивидуальных целей. Уровень иКН в крови не дает информации о внутриклеточном уровне. Целевые показатели уровня иКН основаны на данных литературы, касающихся трансплантации. Рабочая группа KDIGO признает, что целевые показатели для гломерулярных болезней неизвестны. Большинство клиницистов проверяют эти уровни, чтобы удостовериться в приверженности пациента лечению и избежать токсичности иКН. В настоящее время наиболее оправданным является титрование дозы иКН индивидуально до достижения желаемого воздействия на протеинурию, с повышением дозы под контролем уровня сывороточного креатинина и снижением дозы, если сывороточный креатинин повышается, но не становится стабильно высоким или не превышает исходный уровень более чем на 30%. Если сывороточный креатинин не снижается после снижения дозы иКН, препарат следует отменить. иКН, ингибиторы кальциневрина; ФСГС, фокальный сегментарный гломерулосклероз.

**Практический совет 6.2.2.2: Следует продолжать терапию высокими дозами глюкокортикоидов максимально до 16 недель при хорошей переносимости пациентом или до достижения полной ремиссии, если она наступит ранее.**

При лечении первичного ФСГС глюкокортикоиды следует использовать до достижения ремиссии, а затем снижать дозу. Чтобы избежать неоправданного увеличения риска рецидива после быстрого развития ремиссии, необходима минимальная рекомендуемая длительность терапии. И наоборот, поскольку более продолжительная терапия не повышает вероятность ремиссии (и не снижает риск рецидива), следует не превышать максимальную

рекомендуемую продолжительность лечения чтобы снизить риск воздействия глюкокортикоидов без дополнительной пользы.

В ранних исследованиях первичный ФСГС рассматривался как стероид-резистентное заболевание с неблагоприятным исходом [314, 362, 363, 374-376]. Однако последующие наблюдательные исследования показали, что ответ на терапию глюкокортикоидами может быть лучше при более высокой начальной дозе и большей продолжительности лечения. [314, 364, 367, 369, 377]. Оптимальная продолжительность высокодозной терапии глюкокортикоидами при первичном ФСГС у взрослых не установлена, равно как не установлена и продолжительность лечения,



после достижения которой можно диагностировать стероид-резистентный ФСГС. Тем не менее, маловероятна хорошая переносимость высоких доз преднизона, назначенных на неопределенный срок.

В наблюдательных исследованиях у взрослых пациентов с БМИ было показано, что пролонгирование терапии высокими дозами глюкокортикоидов до 16 недель приводило к увеличению частоты ремиссий на 10-25% [307, 315, 330, 378, 379]. Ответ на терапию при первичном ФСГС ниже, чем при БМИ; таким образом, дополнительный терапевтический эффект лечения более 16 недель маловероятен. Определение максимальной продолжительности высокодозной терапии преднизона в 16 недель позволяет избежать преждевременной констатации неэффективности лечения и ненужного назначения иммуносупрессоров второй линии, которые, как правило, более дороги.

На основании имеющихся данных трудно судить, тяжелее ли осложнения при 16-недельной терапии глюкокортикоидами, чем при более коротких курсах, и перевешивают ли эти побочные эффекты преимущества лечения при первичном ФСГС, поскольку данные об осложнениях, полученные в разных исследованиях, противоречивы.

Таким образом, по мнению Рабочей Группы, максимальная продолжительность лечения высокими дозами глюкокортикоидов должна составлять 16 недель ввиду низкой эффективности и повышенной токсичности более длительного курса терапии. Следует отметить, что пациенты, которые вероятно ответят на терапию, обычно демонстрируют некоторое снижение протеинурии в срок менее 16 недель, часто в течение 4-8 недель после начала лечения [364, 367, 377]. Если протеинурия персистирует и нет тенденции к развитию ремиссии, особенно при возникновении у пациента побочных эффектов терапии глюкокортикоидами, следует прекратить лечение высокими дозами преднизона еще до истечения до 16 недель и рассмотреть альтернативный вариант лечения.

**Практический совет 6.2.2.3: Взрослые с первичным ФСГС, отвечающие на терапию глюкокортикоидами, должны получать глюкокортикоиды в общей сложности  $\geq 6$  месяцев.**

Оптимальная общая продолжительность терапии глюкокортикоидами не определена. Схемы лечения в различных исследованиях варьируют от 4 до 24 месяцев с частотой полной и частичной ремиссии 28-74% и 0-50% соответственно [314, 364, 367, 369]. В одном исследовании показано, что у пациентов, получающих терапию глюкокортикоидами >16 недель, частота ремиссии существенно выше и составляет 61% по сравнению с 15% у пациентов с продолжительностью лечения <16 недель [377]. Аналогичным образом, другое исследование показало, что у пациентов, которые ответили на терапию

глюкокортикоидами, средняя продолжительность лечения была выше и составила 5,7 месяцев [364]. И напротив, в другом исследовании продемонстрировано, что, если пациент не ответил на глюкокортикоиды в течение 6 месяцев, более длительное лечение не принесет пользы [367]. Учитывая высокую токсичность длительного приема глюкокортикоидов, предлагаемая общая продолжительность лечения составляет 6 месяцев. На Рисунке 54 представлен также предлагаемый подход к снижению дозы глюкокортикоидов у взрослых с первичным ФСГС.

**Практический совет 6.2.2.4: У взрослых пациентов, имеющих относительные противопоказания или непереносимость глюкокортикоидов, в качестве альтернативного варианта терапии первой линии при первичном ФСГС могут применяться иКН (Рисунок 54).**

Взрослые могут плохо переносить продолжительный прием высоких доз глюкокортикоидов, а при затяжном естественном течении первичного ФСГС побочные эффекты глюкокортикоидов могут быть неприемлемыми для некоторых пациентов [380]. Кроме того, пациентов с ожирением, неконтролируемым диабетом, психическими расстройствами или тяжелым остеопорозом можно расценивать как имеющих относительные противопоказания к глюкокортикоидам. В идеале для таких пациентов следует рассмотреть возможность альтернативы глюкокортикоидам. Однако РКИ, в которых изучались бы альтернативные иммуносупрессивные препараты в качестве терапии первой линии у взрослых с первичным ФСГС, не проводилось.

Тем не менее в наблюдательных исследованиях показано, что иКН можно применять для снижения суммарной дозы глюкокортикоидов или чтобы избежать их приема. В ретроспективном обзоре у 51 взрослого пациента с первичным ФСГС использовали низкие дозы преднизолона в комбинации с циклоспорином или азатиоприном у пациентов с ожирением, пограничным диабетом или заболеваниями костей [270]. Комбинация низких доз преднизолона с азатиоприном или циклоспорином приводила к более высокой суммарной частоте полной и частичной ремиссии 80% и 85,7% соответственно по сравнению с монотерапией высокими дозами преднизолона (62,5%). Кроме того, небольшое наблюдательное исследование продемонстрировало, что монотерапия такролимусом позволила добиться частичной ремиссии у всех 6 пациентов через  $6,5 \pm 5,9$  мес без применения глюкокортикоидов [381]. Кроме того, благоприятные результаты применения иКН для лечения стероид-резистентного первичного ФСГС дополнительно поддерживают назначение иКН в качестве инициальной терапии.

На Рисунке 54 представлен предлагаемый протокол применения иКН в качестве терапии первой линии у взрослых с первичным ФСГС. В других

наблюдательных исследованиях применения иКН в качестве препаратов первой линии при первичном ФСГС использовались начальные дозы циклоспорина 3 мг/кг/сут без мониторинга концентрации на срок в среднем 25 месяцев [370], или такролимуса 4 мг/сут с целевой остаточной концентрацией 4-7 нг/мл (5-9 нмоль/л) на срок в среднем  $13,6 \pm 11,8$  месяцев [381].

### 6.3 Особые ситуации

#### 6.3.1 Стероид-резистентный первичный ФСГС

**Рекомендация 6.3.1.1: Взрослым с стероид-резистентным первичным ФСГС мы рекомендуем предпочтительное назначение циклоспорина или такролимуса на  $\geq 6$  мес, нежели продолжение монотерапии глюкокортикоидами или отсутствие лечения (1С).**

*Эта рекомендация придает высокое значение достижению ремиссии протеинурии для снижения риска утраты функции почек, и чрезмерному риску, связанному с продолжением приема глюкокортикоидов у пациентов, не отвечающих на терапию преднизолоном. В этой рекомендации придается меньшее значение стоимости и рискам нефротоксичности при лечении циклоспорином или такролимусом, а также необходимости мониторинга концентрации препарата у пациентов, получающих их.*

#### Ключевая информация

##### Баланс пользы и вреда

Во многих наблюдательных исследованиях было показано, что у взрослых пациентов с первичным ФСГС снижение протеинурии и достижение ремиссии ассоциировано с благоприятными почечными исходами [314, 351, 366, 372], а резистентность к глюкокортикоидам тесно связана с риском утраты почечной функции [314, 372]. У пациентов, не достигших ремиссии, 5- и 10-летняя почечная выживаемость составляет 60-90% и 25-56% соответственно [314, 362, 363, 382]. Не только усугубление побочных эффектов на фоне продолжения высокодозной терапии глюкокортикоидами у пациентов, которые вряд ли ответят на лечение, но и обусловленный персистенцией протеинурии неблагоприятный почечный прогноз при стероид-резистентности требует альтернативной стратегии иммуносупрессии для достижения ремиссии. Такими альтернативными вариантами являются иКН: циклоспорин и такролимус.

Эффективность циклоспорина у взрослых пациентов со стероид-резистентным, предположительно первичным ФСГС, была оценена в 2 небольших РКИ. В 1 исследовании монотерапия циклоспорином в течение 6 месяцев сравнивалась с поддерживающей терапией у взрослых и детей со СРНС, включая БМИ и первичный ФСГС [284]. Второе РКИ включало только взрослых пациентов

с стероид-резистентным первичным ФСГС и сравнивало 26-недельное лечение циклоспорином с плацебо [281]. Все больные во втором исследовании получали низкие дозы преднизолона. Ремиссия была достигнута у 60% и 70% получавших циклоспорин пациентов в этих двух исследованиях соответственно.

РКИ, оценивающие подобным образом такролимус, отсутствуют. Однако неконтролируемые исследования показывают, что такролимус может быть альтернативой циклоспоринолу [381, 383, 384]. В одном неконтролируемом исследовании изучалось применение такролимуса в сочетании с низкими дозами глюкокортикоидов в течение 6 месяцев у взрослых пациентов с первичным стероид-резистентным ФСГС и либо резистентностью к циклоспоринолу, либо зависимостью от него [384]. Полная и частичная ремиссия наступила в 40% и 8% случаев соответственно, со средним временем достижения ремиссии около 3 месяцев. Острое обратимое снижение СКФ наблюдалось примерно у 40% пациентов. Другое проспективное исследование изучало применение такролимуса в течение 48 недель у взрослых пациентов с стероид-резистентным первичным ФСГС и показало повышение общей частоты ремиссий (полная ремиссия в 38,6%; частичная ремиссия в 13,6% случаев) со средним временем до достижения ремиссии 15,2 недели и развитием острой обратимой нефротоксичности в 15,9% случаев [383]. По мнению Рабочей Группы, эти ограниченные наблюдательные данные, наряду со схожим механизмом действия такролимуса и циклоспорина, позволяют предположить, что для лечения стероид-резистентного первичного ФСГС можно применять либо такролимус, либо циклоспорин.

Поскольку ремиссия при применении циклоспорина может развиваться медленно и по данным некоторых наблюдательных исследований для ее достижения может потребоваться до 4-6 месяцев, мы продолжать лечение не менее 6 месяцев, прежде чем констатировать у пациента резистентность к циклоспоринолу. По мнению Рабочей Группы, 6-месячная минимальная продолжительность лечения также применима и для такролимуса, поскольку такролимус считается более мощным иммуносупрессором с эффективностью у циклоспорин-резистентных и циклоспорин-зависимых пациентов, однако маловероятно, что продолжительность лечения свыше 6 месяцев приведет к повышению частоты ответа на терапию.

#### Качество доказательств

ГОД предприняла систематический обзор литературы, сравнивающей применение циклоспорина (в сочетании с глюкокортикоидами или без них) с поддерживающую терапию или монотерапией преднизолоном у взрослых пациентов со стероид-резистентным первичным ФСГС (Дополнительная

Таблица S28 [284, 385]; Дополнительная Таблица S29 [281, 385]; Дополнительная Таблица S30 [385, 386]).

В небольшом РКИ (n=22) было проведено сравнение монотерапии циклоспорином и поддерживающей терапии, и были показаны преимущества циклоспорина в отношении предотвращения развития КСБП, 50-процентного снижения СКФ, удвоения СКр, и частоты инфекционных осложнений. Однако качество этих доказательств очень низкое ввиду ограничений исследования и очень широких ДИ, не позволяющих сделать вывод о существенном влиянии на пользу или вред. Лишь небольшое количество пациентов достигло полной ремиссии; таким образом, на основании данного РКИ трудно судить о том, повлияло ли лечение циклоспорином на достижение полной ремиссии. Кроме того, исследуемая популяция была неоднородной и включала как взрослых, так и детей с БМИ и ФСГС (Дополнительная Таблица S28 [284, 385]).

При сопоставлении терапии циклоспорином в комбинации с низкими дозами преднизона и монотерапии преднизоном, лечение циклоспорином было ассоциировано с преимуществами в отношении достижения частичной ремиссии и более низким риском утраты почечной функции. Качество доказательств из доступных РКИ низкое ввиду ограничений исследования, а также потому, что сравнение было проведено только в 1 небольшом РКИ (n=49) [281]. Разность частоты достижения частичной ремиссии в 2 группах была значительной (342 из 1000 пациентов, леченных циклоспорином, против 43 из 1000 пациентов на монотерапии преднизоном). Как и в упомянутом ранее систематическом обзоре, в данном РКИ достигших полной ремиссии пациентов было недостаточно, чтобы сделать вывод о влиянии лечения циклоспорином на её развитие (Дополнительная Таблица S29 [281, 385]). Аналогичным образом, в 1 небольшом РКИ (n=25) слишком малое количество пациентов достигло полной ремиссии, чтобы сделать вывод о влиянии терапии циклоспорином в комбинации с преднизолоном по сравнению с монотерапией метилпреднизолоном (Дополнительная Таблица S30 [385, 386]).

#### **Ценности и предпочтения**

Преимущества достижения ремиссии заболевания и уменьшения протеинурии для снижения частоты осложнений НС и риска прогрессирующей утраты функции почек были сочтены критически важными для пациентов. Рабочая Группа также пришла к выводу, что неблагоприятные побочные эффекты длительной терапии глюкокортикоидами будут критически значимыми для пациентов даже в том случае, когда терапия даст клинические преимущества по сравнению с отсутствием лечения, что происходит не всегда. Рабочая Группа также пришла к выводу, что пациенты сочтут риск нефротоксичности циклоспорина или такролимуса менее значи-

мым, нежели побочные эффекты длительной терапии глюкокортикоидами или более высокий риск утраты функции почек без лечения иКН, особенно если риск токсического влияния иКН можно снизить тщательным мониторингом концентрации препарата и применением наикратчайшего курса лечения.

#### **Использование ресурсов и затраты**

Лечение циклоспорином и такролимусом требует гораздо более высоких финансовых затрат, чем лечение глюкокортикоидами или отсутствие лечения, поскольку оба препарата значительно дороже глюкокортикоидов, и требуются дополнительные затраты на мониторинг их концентрации. Кроме того, циклоспорин и такролимус, включая и их генерики, могут быть недоступны и не оплачиваться системой здравоохранения в условиях ограниченных ресурсов. К сожалению, в таких ситуациях возможности лечения ограничены, и врачу необходимо сопоставить риски продолжения терапии глюкокортикоидами с риском прогрессирования почечной недостаточности при прекращении лечения.

#### **Соображения касающиеся внедрения**

Прямого сравнения применения циклоспорина и такролимуса при лечении взрослых пациентов с стероид-резистентным первичным ФСГС не проводилось. Тем не менее, в одном неконтролируемом исследовании было показано преимущество лечения такролимусом у пациентов, недостаточно хорошо отвечающих на циклоспорин [384]. Предпочтения при выборе иКН обсуждаются в следующем разделе.

#### **Обоснование**

В этой рекомендации большее значение придается достижению ремиссии протеинурии для снижения риска утраты почечной функции и излишних рисков, связанных с продолжением применения глюкокортикоидов у пациентов, не отвечающих на терапию преднизоном, и меньшее значение – стоимости препаратов и риску нефротоксичности при лечении циклоспорином или такролимусом.

Рекомендация является сильной, поскольку несмотря на отсутствие доказанных преимуществ и очевидный потенциальный вред, Рабочая Группа пришла к выводу, что все или почти все хорошо информированные пациенты с первичным ФСГС предпочтут прекратить лечение глюкокортикоидами в случае стероид-резистентности и перейти на циклоспорин или такролимус.

#### **6.3.2 Режим дозирования циклоспорина и такролимуса**

**Практический совет 6.3.2.1: Лечение стероид-резистентного первичного ФСГС: предлагаемые протоколы лечения циклоспорином и такролимусом (Рисунок 55).**

Лечение	Дозы и длительность
Ингибиторы кальциневрина*	<b>Начальная доза:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Циклоспорин 3-5 мг/кг/сутки в два приема ИЛИ такролимус 0,05-0,1 мг/кг/сутки в два приема</li> <li>Для минимизации нефротоксичности следует контролировать остаточный уровень препаратов в крови</li> <li>Целевой остаточный уровень для циклоспорина 100-175 нг/мл (83-146 нмоль/л)</li> <li>Целевой остаточный уровень для такролимуса 5-10 нг/мл (6-12 нмоль/л)</li> </ul>
	<b>Длительность лечения для определения эффективности иКН:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Циклоспорин или такролимус следует продолжать применять в дозах, позволяющих поддерживать целевые остаточные концентрации по меньшей мере 6 месяцев, прежде чем сделать заключение, что пациент резистентен к иКН</li> </ul>
	<b>Общая длительность лечения иКН:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>У пациентов с частичной или полной ремиссией следует продолжать лечение циклоспорином или такролимусом в дозах, позволяющих поддерживать целевые остаточные концентрации не менее 12 месяцев, чтобы минимизировать развитие обострений</li> <li>Доза циклоспорина или такролимуса может быть постепенно снижена до полной отмены в течение 6-12 месяцев при хорошей переносимости</li> <li>Рассмотреть отмену циклоспорина или такролимуса при снижении рСКФ &lt;30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup></li> </ul>
<b>Непереносимость или противопоказания к приему ингибиторов кальциневрина</b>	<b>Начальная доза:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Недостаточно надежных данных в отношении других препаратов</li> <li>Рассматриваются микофенолата мофетил в сочетании с высокими дозами дексаметазона, ритуксимаб и АКТГ</li> <li>Лечение персонализированное и зависит от доступности препаратов и ресурсов, а также преимуществ дальнейшей терапии и рисков побочных эффектов иммуносупрессии</li> <li>Пациента следует направить в специализированный центр с соответствующим опытом для оценки необходимости применения альтернативной иммуносупрессивной терапии или её отмены</li> </ul>

**Рисунок 55 | Лечение глюкокортикоид-резистентного первичного ФСГС.** \* иКН чаще назначаются дважды в день, но возможен и однократный прием в зависимости от индивидуальных целей. Уровень иКН в крови не дает информации о внутриклеточном уровне. Целевые показатели уровня иКН основаны на данных литературы, касающихся трансплантации. Рабочая группа KDIGO признает, что целевые показатели для гломерулярных болезней неизвестны. Большинство клиницистов проверяют эти уровни, чтобы удостовериться в приверженности пациента лечению и избежать токсичности иКН. В настоящее время наиболее оправданным является титрование дозы иКН индивидуально до достижения желаемого воздействия на протеинурию, с повышением дозы под контролем уровня сывороточного креатинина и снижением дозы, если сывороточный креатинин повышается, но не становится стабильно высоким или не превышает исходный уровень более чем на 30%. Если сывороточный креатинин не снижается после снижения дозы иКН, препарат следует отменить. АКТГ, адrenoкортикотропный гормон; иКН, ингибитор кальциневрина; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации.

На Рисунке 55 представлены предлагаемые схемы лечения взрослых пациентов с стероид-резистентным первичным ФСГС. Стартовая доза циклоспорина в различных исследованиях варьировала от 3,5 до 6 мг/кг/сут [281, 387], и в большинстве случаев составляла 5 мг/кг/сут [60, 284, 338, 388, 389]. Было обнаружено, что стартовые дозы циклоспорина >5,5 мг/кг/сут связаны с повышенным риском нефротоксичности [60]. Еще большая вариабельность наблюдалась в отношении остаточной концентрации препарата, колебавшейся от 50 до 600 нг/мл (42-500 нмоль/л) [281, 284, 387-389]. Учитывая стоимость циклоспорина, дозозависимую нефротоксичность и маловероятность ситуации, когда необходимо срочное достижение терапевтической концентрации, разумно начинать лечение с более низких доз с постепенным повышением до целевого остаточного уровня. За исключением 1 исследования с целевой остаточной концентрацией циклоспорина 250-600 нг/мл (208-500 нмоль/л) [284], в большинстве работ была продемонстрирована способность циклоспорина индуцировать ремиссию при остаточной концентрации 100-225 нг/мл (83-187 нмоль/л), причем была отмечена связь более высокой остаточной концентрации с большим риском снижения

СКФ и нефротоксичности. Таким образом, Рабочая Группа считает, что для уравнивания преимуществ снижения протеинурии и риска снижения СКФ следует использовать целевую остаточную концентрацию 100-175 нг/мл (83-146 нмоль/л), а остаточная концентрация 225 нг/мл (187 нмоль/л) не должна быть превышенной в течение длительного времени.

В одном неконтролируемом исследовании такролимус назначали в начальной дозе 0,15 мг/кг/сут с целевой остаточной концентрацией 5-10 нг/мл (6-12 нмоль/л) [384]. Однако при таком режиме дозирования средняя остаточная концентрация превышала целевую терапевтическую в первые 4 недели (10,3-11,8 нг/мл, 12,7-14,6 нмоль/л), находясь на уровне верхнего 25-го перцентиля целевых значений (9,2-9,8 нг/мл, 11,4-12,2 нмоль/л), что позволяет считать разумным использование более низкой дозы. Вместе с тем, в другом проспективном исследовании такролимус был инициирован в дозе 0,1 мг/кг/сут, что позволило достичь его средней остаточной концентрации около 7 нг/мл (8,7 нмоль/л) [383].

Выбор между циклоспорином и такролимусом зависит от многих факторов, следует принимать во внимание такие аспекты, как доступность и сто-

имость препарата, возможность мониторинга концентрации, клинические факторы, предпочтения врача и его осведомленность. Стоимость может быть не столь важной проблемой теперь, когда доступны генерики обоих препаратов. В публикациях по трансплантологии было высказано предположение, что такролимус обладает более сильным иммуносупрессивным эффектом, чем циклоспорин, хотя это не было подтверждено в исследованиях ФСГС у взрослых. Как правило, косметические побочные эффекты менее выражены при терапии такролимусом, и этот препарат может быть предпочтительным для молодых женщин, поскольку пациенты, получающие циклоспорин, имеют более высокий риск развития гирсутизма и гипертрофии десен, регистрируемых соответственно в 70% и 30% случаев у детей, получавших лечение в течение более 1 года [390].

### 6.3.3 Продолжительность лечения иКН

**Практический совет 6.3.3.1: Пациентам со стероид-резистентным первичным ФСГС, отвечающим на терапию иКН, следует продолжать лечение не менее 12 месяцев, чтобы минимизировать риск рецидива (Рисунок 55).**

Несмотря на эффективность использования иКН для индукции ремиссии у пациентов с резистентностью к стероидам, рецидивы после их отмены очень часты. В 1 РКИ, изучавшем эффект циклоспорина при стероид-резистентном заболевании, развитие рецидивов было отмечено у 40% пациентов через 1 год, и у 60% через 78 недель после отмены циклоспорина [281]. Похожий результат был получен в другом РКИ, с частотой рецидивов у 69% пациентов в течение 12 месяцев после отмены циклоспорина [284]. Наблюдательные исследования применения циклоспорина также показали частоту рецидивов в диапазоне 60-80%. Точно так же высокая частота рецидивов наблюдалась при применении такролимуса: примерно у 76% пациентов после отмены препарата развивался рецидив [384].

С каждым рецидивом возрастает риск прогрессирования ХБП, и пациенты, получающие очередной курс иммуносупрессии, всё более подвергаются побочным эффектам и токсичности препаратов. Крайне важно приложить все усилия, чтобы свести к минимуму риск рецидивов.

У взрослых пациентов с стероид-резистентным первичным ФСГС оптимальная продолжительность терапии иКН, особенно для профилактики рецидивов, не определена. В одном РКИ проводилось сравнение циклоспорина и циклофосфамида при стероид-зависимом и часто рецидивирующем идиопатическом НС у детей и взрослых, и основным исходом при этом была безрецидивная выживаемость. Циклоспорин назначали на 9 месяцев с постепенным снижением дозы на 25% каждый месяц до полной отмены через 12 месяцев. Среди взрослых

частота рецидивов через 24 месяца была одинаковой у тех, кто получал циклоспорин (50%), и тех, кто получал циклофосфамид (60%) [333]. Кроме того, длительная терапия иКН является обычной практикой у детей с СРНС, хотя влияние такой стратегии на профилактику рецидивов, риск нефротоксичности или функцию почек в отдаленном периоде не установлено. Эти ограниченные данные свидетельствуют в пользу необходимости гораздо более продолжительного периода лечения иКН для минимизации риска рецидивов, особенно в ситуации, когда доказательства для альтернативных методов иммуносупрессивной терапии недостаточны, и есть существенный риск рецидива.

На Рисунке 55 показана схема лечения стероид-резистентного первичного ФСГС, подразумевающая, что терапевтические уровни иКН должны поддерживаться в течение как минимум 12 месяцев для пациентов, отвечающих на лечение. После этого дозу иКН можно снижать с учетом клинического состояния, переносимости препарата, уверенности врача и финансовых факторов, определяющих темп и величину снижения дозы. Пациентам, достигшим полной ремиссии, и пациентам с признаками токсичности препарата может потребоваться более быстрое снижение дозы иКН.

### 6.3.4 Пациенты с резистентностью или непереносимостью иКН

**Практический совет 6.3.4.1: Взрослых с стероид-резистентным ФСГС и резистентностью или непереносимостью иКН следует направлять в специализированные центры для решения вопроса о повторной биопсии, альтернативной терапии или включении в клинические исследования (Рисунок 55).**

Нет достаточного количества данных о лечении взрослых пациентов с стероид-резистентным первичным ФСГС и непереносимостью или резистентностью к иКН. По мнению Рабочей Группы, эти пациенты нуждаются в высокоспециализированной помощи и должны быть направлены в центры, имеющие соответствующий опыт. При идиопатическом ФСГС у взрослых проводились попытки применения некоторых иммуносупрессивных препаратов, часть из них упомянута на Рисунке 55. Однако большинство исследований недостаточно хорошо спланированы, носят наблюдательный характер, не обладают достаточной мощностью для того, чтобы сделать обоснованные выводы, и исходы в них гетерогенны. Более того, дальнейшее лечение для этой группы пациентов может быть скорее бесполезным, нежели чем приносить пользу, и может увеличивать риск побочных эффектов иммуносупрессивной терапии. Поэтому необходимость дальнейшей иммуносупрессии для таких пациентов следует оценить в условиях специализированного центра.

В клинических рекомендациях по лечению ГН KDIGO 2012 применено ММФ и высоких доз дексаметазона в качестве альтернативы для пациентов, которые не переносят циклоспорин, присвоена степень 2С. Эта рекомендация была основана на РКИ, сравнивающим применение циклоспорина и комбинации ММФ с высокими дозами дексаметазона у детей и молодых пациентов со стероид-резистентным ФСГС, которое не выявило статистически значимых различий в частоте развития ремиссии в 2 группах [286]. Однако это исследование не достигло целевого набора в 500 пациентов, что существенно снизило его мощность: лишь 138 пациентов в итоге были рандомизированы для проведения какого-либо вида лечения. Следовательно, нельзя исключить, что применение ММФ проигрывает по сравнению с циклоспорином. Кроме того, существуют серьезные опасения по поводу дизайна исследования и критериев включения, которые могли повлиять на достоверность результатов [391]. При рассмотрении этих вопросов Рабочая Группа KDIGO 2021 пришла к выводу, что целесообразнее было бы устранить клиническую рекомендацию по использованию ММФ и высоких доз дексаметазона, и рассматривать этот вариант лечения как альтернативный лишь в тех случаях, когда другие терапевтические опции не дают результата.

### 6.3.5 Лечение рецидивов

**Практический совет 6.3.5.1:** У взрослых с первичным ФСГС, ранее продемонстрировавшим стероид-чувствительность, при рецидиве заболевания возможно применение той же тактики, что и при лечении рецидивирующей БМИ (Рисунок 47).

Доказательства для обоснования лечения рецидивов первичного ФСГС обладают очень низким качеством. Если рецидивы возникают у пациентов, чье заболевание ранее было чувствительно к терапии глюкокортикоидами, предлагается лечить их так же, как рецидивы БМИ у взрослых (Рисунок 48).

#### Рекомендации по проведению исследований

- Идентификация и валидация биомаркеров стероид-чувствительного первичного ФСГС, включая идентификацию предполагаемого фактора проницаемости, который не удалось установить в течение десятилетий.
- Необходимы РКИ, чтобы:
  - Оценить эффективность и побочные эффекты терапии глюкокортикоидами, включая сравнение ежедневной и альтернирующей схем их приема у взрослых пациентов с первичным ФСГС.
  - Определить оптимальную продолжительность терапии глюкокортикоидами у взрослых пациентов с первичным ФСГС и сравнить частоту ремиссий, рецидивов и нежелательных явлений, при коротких и длительных курсах терапии с применением высоких начальных доз глюкокортикоидов.
  - Оценить эффективность иКН в сочетании с глюкокортикоидами или без них при лечении взрослых пациентов с стероид-резистентным первичным ФСГС.
  - Изучить оптимальную продолжительность лечения иКН у взрослых пациентов со стероид-резистентным первичным ФСГС.
  - Изучить роль плазмафереза и ЛПНП-афереза в лечении первичного ФСГС и профилактике рецидивов ФСГС после трансплантации почки.

## Глава 7: Гломерулонефрит, связанный с инфекциями

В этой главе представлены практические рекомендации по диагностике, прогнозу и лечению ГН, связанного с инфекциями, который может развиваться вследствие бактериальных, вирусных, грибковых, протозойных и гельминтозных инфекций. Экономические последствия глобального применения данного руководства рассматриваются в Главе 1.

### 7.1 ГН, связанный с бактериальными инфекциями

ГН, связанный с бактериальными инфекциями, может возникать после перенесенной бактериальной инфекции (постинфекционный гломерулонефрит, развивающийся после латентного периода, чаще спустя несколько недель после инфекции) или на фоне продолжающейся острой или хронической бактериальной инфекции. ГН, связанный с бактериальной инфекцией, включает несколько состояний [392]:

1. Постстрептококковый ГН, термин, который в настоящее время является не вполне корректным, так как стрептококковые инфекции составляют лишь 28-47% случаев острого постинфекционного ГН. *Staphylococcus aureus* или *Staphylococcus epidermidis* выделяются в 12-24% случаев, а грамотрицательные бактерии – в 22% случаев [393].
2. Шунт-нефрит представляет собой иммунокомплексный ГН, который изредка развивается как осложнение хронической инфекции у носителей вентрикулоатриального, вентрикулоюгулярного или, реже, вентрикулоперитонеального шунта, установленном для лечения гидроцефалии [394]. Титр АНЦА может быть положительным [394].
3. ГН, связанный с инфекционным эндокардитом, в частности ассоциированный с *S. aureus*, который вытеснил *S. viridans* как ведущую причину инфекционного эндокардита. Частота ГН, ассоциированного с эндокардитом, вызванным *St. aureus*, колеблется от 22 до 78%, при этом наиболее высокий риск наблюдается среди лиц, употребляющих внутривенные наркотики. У пациентов выявляется низкий уровень С3 (53% из 32 обследованных) или С4-фракции комплемента сыворотки (только 19% из 32 обследованных). Могут присутствовать АНЦА и антинуклеарные антитела [395], также наблюдались легочные кровотечения, имитирующие анти-ГБМ болезнь (вследствие криоглобулинемии) [396]. У некоторых пациентов ГН, связанный с инфекцией, может развиваться и в отсутствие явной клиники эндокардита.
4. IgA-доминантный ГН, связанный с инфекциями (IgA-ДСИГН), представляет собой иммуноком-

плексный ГН, развивающийся на фоне бактериемии, вызванной метициллин-резистентным *Staphylococcus aureus* (MRSA), метициллин-чувствительным *S. aureus*, *Escherichia coli*, *S. epidermidis* и *Klebsiella* у пациентов с сопутствующими заболеваниями, особенно диабетом (Рисунок 56) [397-399]. Бактериemia обнаруживается часто, хотя не всегда, а клинические проявления могут появляться позже [398]. Сообщалось о развитии IgA-ДСИГН у пациентов с инфекциями кожи и суставов, пневмонией, остеомиелитом и эндокардитом. Гипокомплементемия наблюдается в 30-50% случаев [399].

#### 7.1.1. Диагностика

**Практический совет 7.1.1.1: Биопсия почки может быть полезной для оценки прогноза и/или определения тактики лечения при подозрении на ГН, связанный с бактериальными инфекциями, особенно если культуральные исследования неинформативны или диагноз вызывает сомнения. В некоторых случаях выполнение биопсии почки может быть критически важным в постановке правильного диагноза, поскольку сопутствующие заболевания значительно затрудняют диагностику (Рисунок 56).**

При гистологическом исследовании ткани почки выявляется острый, часто экссудативный, эндокапиллярный ГН с мезангиальными и расположенными вдоль капиллярных стенок гранулярными иммунными депозитами. Наиболее частой морфологической находкой при ГН, связанном с эндокардитом, является полулунный ГН, выявляемый у >50% пациентов, могут также наблюдаться диффузный эндокапиллярный пролиферативный ГН и мезангио-пролиферативный ГН. Интенсивность отложения депозитов С3 обычно превышает интенсивность IgG, а преобладание С3 без выявления С4 предполагает скорее альтернативный, нежели прямой путь активации комплемента. При электронной микроскопии обнаруживаются субэндотелиальные и субэпителиальные электронно-плотные депозиты, включая «горбы». При шунт-нефрите гистологические находки обычно представлены мезангио-пролиферативным профилем повреждения с гранулярными депозитами IgG, IgM и С3, и электронно-плотными мезангиальными и субэндотелиальными депозитами.

При IgA-ДСИГН, гистологическое исследование обнаруживает эндокапиллярную пролиферацию с выраженной инфильтрацией нейтрофилами в 40-80% случаев, реже встречается изолированный

	Постинфекционный ГН	Шунт-нефрит	ГН, связанный с инфекционным эндокардитом	IgA-доминантный ГН, связанный с инфекциями
<b>Факторы риска и их стратификация</b>	Дети, старики, иммунокомпроментированные пациенты, условия жизни с низким санитарным состоянием	Самый высокий: венстрикуло-артериальные шунты Средний: венстрикуло-югулярные шунты Самый низкий: венстрикуло-перитонеальные шунты	Искусственные клапаны или структурные изменения клапанов; употребление наркотиков; старший возраст; сахарный диабет; ВИЧ, гепатит С; иммунокомпроментированные пациенты	Сахарный диабет, артериальная гипертензия, заболевания сердца, алкоголизм, наркомания или трансплантация почки
<b>Анамнез</b>	Выяснить наличие в прошлом фарингита (1-2 недели назад) или импетиго (3-4 недели назад)	Может развиваться в сроки от месяца до десятков лет после имплантации шунта, иногда – после ревизии шунта. Диагноз может быть затруднен у 40% больных со скрытой инфекцией	Эхокардиографическое подтверждение вегетаций на клапанах	Подтверждение активной инфекции тканей или кровотока у пациентов с острым ГН
<b>Физикальное обследование</b>	У некоторых пациентов можно обнаружить активный тонзиллит или кожную инфекцию	Неспецифические симптомы инфекции: сонливость, лихорадка, клинические признаки бактериемии	Лихорадка, впервые возникшие или изменившие свой характер сердечные шумы, спленомегалия, характерные кожные проявления	Часто – гипертензия. Обследование в основном отражает локализацию и тяжесть инфекции
<b>Почечные лабораторные показатели</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Анализ мочи (оценить гломерулярную гематурию и эритроцитарные цилиндры), ОАК, ОБК</li> <li>Измерение сывороточного креатинина/рСКФ</li> </ul>			
<b>Лабораторные показатели инфекции</b>	Посевы с кожи и миндалин при признаках инфекции Измерить уровень антител к стрептолизину О, ДНКзе В и гиалуронидазе	Посевы крови, спинномозговой жидкости и кончика катетера (после его удаления)	Посев крови положителен в 90-98%, отрицателен в 2-10%. Требуемые специальных питательных сред возбудители, такие как <i>Candida</i> , <i>Coxiella brunetii</i> , <i>Borellia</i> , и <i>Bartonella</i> могут трудно поддаваться исследованию. В таких случаях могут потребоваться серологические методы диагностики	Посевы крови, тканей для идентификации возбудителя (в основном это стафилококк)
<b>Иммунологические лабораторные показатели</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Выявление гипокомплементемии (С3 и С4), определение ревматоидного фактора, криоглобулинов, уровня антител к фактору В</li> <li>Исключение других причин нефрита, если диагноз вызывает сомнения: АНА, АНЦА (иногда выявляются анти-ПР3-АНЦА при шунт-нефрите и эндокардите), антитела к ГБМ</li> </ul>			Сывороточный IgA может быть повышен

**Рисунок 56 | Оценка классических синдромов ГН, связанных с бактериальной инфекцией.** ОАК, соотношение альбумин-креатинин; АНА, антиядерные антитела; АНЦА, антитела к цитоплазме нейтрофилов; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; ГБМ, гломерулярная базальная мембрана; ГН, гломерулонефрит; ВИЧ, вирус иммунодефицита человека; ОБК, соотношение белок-креатинин; ПР3, протеиназа 3.

мезангиопролиферативный или даже полулунный ГН. При иммунофлуоресцентной микроскопии наблюдается ко-доминантное свечение IgA и C3 в мезангии, часто с депозицией  $\lambda$ -легких цепей, превышающих  $\lambda$  [397]. При электронной микроскопии выявляются электронно-плотные депозиты в мезангии и стенках капилляров, последние чаще с фор-

мированием субэпителиальных «горбов», и реже – субэндотелиальных депозитов [400]. Проведение дифференциальной диагностики с обострением классической IgA-Н должно учитывать описанные выше характерные клинические и морфологические особенности, однако зачастую может быть затруднено (Глава 2).



	Постинфекционный ГН	Шунт-нефрит	ГН, связанный с инфекционным эндокардитом	IgA-доминантный ГН, связанный с инфекциями
<b>Прогноз</b>	Краткосрочный прогноз у детей благоприятный. В эндемичных регионах может развиваться персистирующая альбуминурия, а у взрослых – снижение рСКФ. Среди лиц пожилого возраста прогноз хуже при персистирующей альбуминурии; смертность достигает 20%	Исход благоприятный при ранней диагностике и начале лечения инфекции. У большинства пациентов функция почек частично восстанавливается, однако развивается хроническая болезнь почек	Краткосрочный прогноз хороший при условии незамедлительной эрадикации инфекции. Некоторым пациентам может потребоваться замена клапана	Часто требуется экстренное начало диализа. Прогноз сомнительный, исходная функция почек восстанавливается менее чем у 20% пациентов
<b>Лечение</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>РКИ по ведению всех вышеперечисленных состояний отсутствуют</li> <li>Применение антибиотиков для лечения фоновой инфекции в соответствии с локальными рекомендациями (однако это не повлияет на течение ГН при постинфекционном ГН). Антибиотики следует назначать при постстрептококковом ГН, если при посеве выделены стрептококки любой локализации. Это делается в первую очередь для предотвращения распространения инфекции в общественных местах</li> <li>Терапия отечного синдрома, гипертензии и пр., а также персистирующей протеинурии и/или прогрессирующего снижения СКФ, изложена в Главе 1</li> </ul>			
	Обоснованность применения высоких доз глюкокортикоидов остается не доказанной <sup>(1)</sup>	В большинстве случаев шунт следует заменить на другой, имеющий меньшую вероятность инфицирования. В редких случаях после удаления шунта требуется вентрикулоцистерностомия	Польза глюкокортикоидов и иммуносупрессоров не доказана и несет серьезные потенциальные риски, даже в случаях полунного ГН <sup>(2)</sup>	В случае тяжелого нарушения функции почек следует взвесить риски и преимущества иммуносупрессии. Высокий риск инфекций и глюкокортикоид-индуцированных осложнений среди этих пациентов, зачастую имеющих пожилой возраст и сопутствующие заболевания. Роль иммуносупрессии остается не доказанной, и эти препараты не следует назначать рутинно
<b>Течение</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Следует с разумной периодичностью оценивать функцию почек, уровни С3 и С4 сыворотки, анализ мочи, ОАК и протеинурию до достижения полной ремиссии или исходного состояния функции почек</li> </ul>			
	Сохраняющееся более 12 недель снижение С3 может служить показанием к биопсии почки с целью исключения С3-ГН. <sup>(3)</sup> Профилактика эпидемического постстрептококкового ГН может включать социально-экономические меры, а также широкое применение антимикробных препаратов для улучшения условий проживания и ограничения распространения инфекции в популяциях с высокой частотой встречаемости инфекции, вызванной стрептококком серогруппы А, и чесотки	Роль ПР3-АНЦА, выявляемых у некоторых пациентов, неясна, требуется наблюдение	Прогноз благоприятный, если возбудитель установлен, и проведена незамедлительная эрадикация	Прогноз для восстановления функции почек плохой, особенно у пациентов с диабетом

**Рисунок 57 | Прогноз и лечение классических синдромов ГН, связанных с бактериальной инфекцией.** <sup>1</sup> Kapadia *и соавт.* [401], <sup>2</sup> Okuyama *и соавт.* [402], <sup>3</sup> Khalighi *и соавт.* [403]. ОАК, соотношение альбумин-креатинин; АНА, антинуклеарные антитела; АНЦА, антитела к цито-плазме нейтрофилов; С3-ГН, С3-гломерулонефрит; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; ГН, гломерулонефрит.

### 7.1.2 Прогноз и лечение

**Практический совет 7.1.2.1: Прогноз и предлагаемые подходы к лечению ГН, связанного с бактериальными инфекциями, обобщены на Рисунке 57 [401-403].**

#### Рекомендации по проведению исследований

##### **Постстрептококковый ГН**

- Необходимо проведение РКИ для оценки эффективности лечения полунунного постстрептококкового ГН высокими дозами глюкокортикоидов с применением иммуносупрессии или без нее.
- Необходимо изучение природы стрептококкового антигена (антигенов) как основы для разработки иммунопрофилактической терапии.
- У пациентов с трансформацией поражения почек необходимы дальнейшие исследования, чтобы изучить различия и взаимосвязи между иммунокомплексным постстрептококковым ГН и С3-доминантной, но не иммунокомплексной С3 гломерулопатией С3 (С3-Г).
- Необходимы исследования, чтобы подтвердить значимость аутоантител к фактору В в диагностике постстрептококкового ГН [404].

##### **Шунт-нефрит**

- Необходимы многоцентровые наблюдательные исследования с целью выяснения частоты возникновения, распространенности и отдаленного прогноза шунт-нефрита, а также его исхода при наличии анти-ПР3 АНЦА.

##### **ГН, связанный с инфекционным эндокардитом**

- Необходимы многоцентровые исследования с целью выяснения частоты возникновения, распространенности, отдаленного прогноза и механизма гломерулярного повреждения при ГН, связанном с инфекционным эндокардитом.

##### **IgA-доминантный ГН, связанный с инфекциями**

- РКИ при IgA-ДСИГН необходимы для изучения пользы (или её отсутствия) применения глюкокортикоидов и/или иммуносупрессантов при контролируемой инфекции.

### 7.2 ГН, связанные с вирусными инфекциями

#### 7.2.1 ГН, связанный с инфицированием вирусом гепатита С (ВГС)

Рабочая группа полностью согласна с рекомендациями 5.1–5.2.3 *Клинических практических рекомендаций KDIGO 2018 по предупреждению, диагностике, оценке и лечению гепатита С при хронической болезни почек [405]*. С конкретными рекомендациями, выбором и дозированием отдельных препаратов и рекомендациями по проведению исследований можно ознакомиться в данной публикации.

#### 7.2.2 ГН, связанный с инфицированием вирусом гепатита В (ВГВ)

Приблизительно 250-350 миллионов человек (5% населения мира) имеют хроническую ВГВ-инфекцию, что делает ВГВ одним из наиболее распространенных патогенов человека [406-408], и приблизительно у 3-5% пациентов с хронической ВГВ-инфекцией ее течение осложняется заболеванием почек [409, 410].

Наиболее частым профилем гломерулярного повреждения, наблюдаемым при ВГВ-инфекции, является МН [411, 412]. Реже встречаются ИГА-Н, мембранопротрофиеративный ГН (МПГН), ФСГС и полунунный ГН. В редких случаях при ВГВ-инфекции наблюдалась БМИ с развитием ремиссии на фоне противовирусной терапии [413]. С различной частотой у пациентов с ВГВ-инфекцией и МН обнаруживаются циркулирующие антитела к PLA2R (Глава 3) [414, 415].

К внепеченочным проявлениям хронической ВГВ-инфекции также относятся системный васкулит (особенно узелковый полиартериит/болезнь Куссмауля-Майера) [406, 416], криоглобулинемия II типа (моноклональные IgM к поликлональному IgG) и III типа (поликлональные IgM, IgA, IgG) [406-408, 417].

В этом разделе рассматриваются вопросы, связанные с лечением ГН у пациентов с репликативной фазой ВГВ-инфекции. В отличие от ВГС-инфекции, из-за склонности вируса к интеграции в геном хозяина и способности образовывать в гепатоцитах устойчивую к лечению ковалентно замкнутую кольцевую дезоксирибонуклеиновую кислоту, ВГВ-инфекцию, в отличие от ВГС-инфекции, очень трудно полностью вылечить с помощью противовирусной терапии [418]. Рецидивы репликации вируса наблюдаются при ВГВ-инфекции довольно часто, а иммуносупрессанты могут реактивировать дремлющую или скрытую инфекцию [418, 419].

#### 7.2.2.1 Диагностика

**Практический совет 7.2.2.1.1: Пациенты с протеинурическими гломерулярными заболеваниями подлежат обследованию на ВГВ-инфекцию.**

Для постановки диагноза ВГВ-опосредованного ГН необходимо обнаружение серологических проявлений ВГВ-инфекции и репликации вируса в крови, обнаружение белковых антигенов ВГВ в гломерулярных иммунных депозитах и исключение других причин гломерулярного заболевания. Поскольку ВГВ-инфекция может быть клинически бессимптомной, включая отсутствие повышения уровня печеночных ферментов, указывающих на воспалительный процесс в печени и некроз гепатоцитов, для оценки степени повреждения печени, особенно фиброза, может быть показана биопсия печени. Серологическую идентификацию нагрузки и инфицирования ВГВ лучше всего проводить с помощью определе-

ния поверхностного антигена гепатита В (HBsAg), анти-НВс-антител и, в отдельных случаях, количественного определения дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) ВГС, отражающей степень репликации вируса [418, 420]. Стойко повышенный уровень НВс-антигена является признаком репликативной фазы инфекции, а сероконверсию по анти-НВс можно расценивать как показатель ремиссии репликации вируса [418].

ВГВ-инфекция особенно часто встречается у пациентов с МН, IgA-Н, криоглобулинемией и узелковым полиартериитом (болезнь Куссмауля-Майера), таких пациентов следует регулярно обследовать на наличие данной инфекции. Неясно, следует ли рутинно проводить скрининг на ВГВ-инфекцию у детей и взрослых с БМИ, но это может быть целесообразным в странах, эндемичных по ВГВ-инфекции, или у пациентов, имеющих высокий риск инфицирования ввиду образа жизни или анамнеза. Пациентов, имеющих высокий риск в связи с образом жизни (например, употребление внутривенных наркотиков, незащищенные половые контакты), следует также скринировать на ВГС и ВИЧ-инфекцию ввиду частого коинфицирования (см. разделы, посвященные ВГС и ВИЧ). Около 10% ВГВ-инфицированных пациентов коинфицированы ВИЧ, а 10-30% – ВГС [406]. Другая причина для скрининга пациентов с протеинурическим гломерулярным заболеванием на ВГВ-инфекцию заключается в том, что многие из этих пациентов могут рассматриваться как кандидаты на иммуносупрессивную терапию (глюкокортикоиды и/или цитотоксические/иммуномодулирующие препараты), которая может вызвать серьезное обострение репликации ВГВ (Глава 1) [419]. Скрытая ВГВ-инфекция с отрицательным НВс-антигеном и переменным (положительным или отрицательным) анти-НВс лучше всего диагностируется путем обнаружения и количественного определения ДНК ВГВ с помощью полимеразной цепной реакции [420]. Антигены НВс или НВс иногда могут обнаруживаться в ткани почки пациентов без серологических признаков ВГВ-инфекции [421]. Количество ДНК ВГВ в сыворотке умеренно коррелирует с тяжестью клинических проявлений [422, 423].

### 7.2.2.2 Прогноз

**Практический совет 7.2.2.2.1: Взрослые пациенты с хронической ВГВ-инфекцией должны рассматриваться как находящиеся в группе риска развития почечной недостаточности.**

Взрослые пациенты с ВГВ-инфекцией и МН имеют тенденцию к прогрессированию почечной недостаточности, а спонтанные ремиссии происходят редко [406, 411]. Таким образом, для таких пациентов, помимо попыток контроля репликации вируса с помощью противовирусных препаратов,

следует тщательно рассмотреть вопрос о необходимости других видов лечения. Выбор дополнительного лечения ВГВ-инфекции будет зависеть от конкретных проявлений почечного (гломерулярного) заболевания. У детей с ВГВ-ассоциированной МН, частота спонтанных ремиссий высока и редко наблюдается прогрессирование до почечной недостаточности (см. Раздел 7.2.2.4 «Особые ситуации» ниже) [406, 411]. ВГВ-инфекция может способствовать прогрессированию IgA-Н и ФСГС, но точно это не установлено [424-426]. Наличие криоглобулинемии может быть ассоциировано с тяжелым и быстропрогрессирующим гломерулярным поражением [417, 427], часто обусловленным васкулитом и формированием полулуний. Узелковый полиартериит имеет особенно неблагоприятный прогноз при отсутствии лечения ВГВ-инфекции, если таковая имеется [416].

### 7.2.2.3 Лечение

**Рекомендация 7.2.2.3.1: Мы рекомендуем для пациентов с репликативной фазой ВГВ-инфекции (что определяется как уровень ДНК ВГВ >2000 МЕ/мл) и ГН лечение аналогами нуклеоз(т)идов в соответствии со стандартными клиническими практическими рекомендациями для ВГВ-инфекции в общей популяции (1С).**

*Ввиду плохого прогноза при отсутствии лечения ВГВ-инфекции (гепатоцеллюлярный рак, цирроз печени, ГН и/или васкулит) и наличия эффективных (хотя и не излечивающих полностью) противовирусных препаратов, почти все пациенты с этим заболеванием должны рассматриваться как кандидаты на противовирусную терапию при отсутствии противопоказаний.*

### Ключевая информация

#### Баланс пользы и вреда

Хроническая репликативная ВГВ-инфекция может быть диагностирована с помощью комбинации серологических исследований и исследований генома вируса [418]. Мы полагаем, что без лечения хроническая репликативная ВГВ-инфекция имеет серьезные, потенциально жизнеугрожающие отдаленные осложнения (цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, ГН, васкулит). Принимая во внимание эти риски, а также умеренный риск осложнений лечения ВГВ-инфекции, терапия репликативной ВГВ-инфекции целесообразна даже несмотря на то, что доказательства (отдаленной) пользы при осложняющем её течение гломерулярном заболевании (т. е. МН) являются слабыми из-за отсутствия высококачественных РКИ в этой популяции. Могут быть обстоятельства, препятствующие этому выбору, такие как непереносимость любых доступных противовирусных средств, но это встречается нечасто.

Эрадикация или контроль репликативной фазы ВГВ-инфекции могут улучшить исходы ГН, осложняющего ВГВ-инфекцию, по крайней мере, в наблюдательных исследованиях (доказательства низкого качества). Некоторые препараты, в частности  $\alpha$ -интерферон (ИФН), могут ухудшить течение основного гломерулярного заболевания, что ставит под сомнение их безопасность. При ГН, связанном с HBV, показано лечение аналогами нуклеоз(т)идов.

Аналоги нуклеоз(т)идов обладают благоприятным воздействием, модифицируя репликацию вируса при приемлемом уровне нежелательных побочных эффектов [418, 428]; однако по-настоящему длительное лечение инфекции невозможно ввиду биологических особенностей вируса (т.е. интеграции в геном хозяина и его способности сохраняться в латентном виде в гепатоцитах).

ХБП, в первую очередь МН, может быть прямым следствием хронической ВГВ-инфекции у лиц с определенной предрасположенностью, и у 25-35% из них при отсутствии лечения может прогрессировать до почечной недостаточности [406].

#### **Качество доказательств**

Систематический поиск в медицинской литературе РКИ по ведению пациентов с ГН, связанным с ВГВ-инфекцией, обнаружил одно небольшое ( $n=40$ ) открытое исследование у детей с ВГВ-ассоциированной МН [429]. В этом исследовании не сообщалось о каких-либо критических и важных исходах, определенных в данном руководстве (смертность от всех причин, снижение функции почек, снижение СКФ  $\geq 50\%$ , злокачественные новообразования, полная ремиссия, ежегодное снижение СКФ). Качество доказательств из данного РКИ было низким ввиду неточности исследования (только 1 исследование) и риска систематической ошибки. Кроме того, дополнительные данные для этой рекомендации были получены из наблюдательных исследований, оцененных как имеющие низкое качество доказательств из-за систематических ошибок, обусловленных дизайном. Общее качество доказательств было оценено как низкое.

#### **Ценности и предпочтения**

Эта рекомендация придает большее значение предотвращению серьезных, потенциально жизнеугрожающих осложнений непрекращающейся репликации ВГВ, меньшее значение придается побочным эффектам, стоимости и неудобствам лечения аналогами нуклеоз(т)идов, а также любого мониторинга, который может потребоваться в связи с лечением. По мнению Рабочей группы, все или почти все хорошо информированные пациенты предпочли бы лечение аналогами нуклеоз(т)идов, нежели отказались бы от этого лечения.

#### **Использование ресурсов и затраты**

Применение данной рекомендации повлечет за собой значительные затраты, в том числе и расходы со стороны пациентов, ввиду высокой стоимости анти-ВГВ противовирусных препаратов и стоимости обследования для оценки ответа на противовирусную терапию. Также может иметь место ограниченная доступность этих препаратов в некоторых регионах мира. Данные затраты могут быть отчасти компенсированы путем снижения трат на лечение отдаленных осложнений (таких как трансплантация печени или почки, диализ или HS). Для проверки этого предположения требуется грамотно проведенный фармакоэкономический анализ последствий, особенно у пациентов с гломерулярными заболеваниями, считающимися осложнением ВГВ-инфекции.

#### **Соображения касаются внедрения**

Распространенность ВГВ-инфекции существенно различается в разных регионах мира. Можно ожидать, что бремя болезней, вызванных гломерулярными осложнениями хронической ВГВ-инфекции, будет выше в эндемичных по ВГВ-инфекции регионах. Решающее значение имеют меры по предотвращению инфицирования ВГВ, такие как вакцинация, улучшение гигиены и ликвидация гемоконтактных инфекций (передающихся, например, при переливании крови или внутривенном употреблении наркотиков). Все меры следует применять одинаково для любого пола, расы или этнической группы.

#### **Обоснование**

На сегодняшний день невозможно сформулировать основанные на доказательствах рекомендации по лечению взрослых пациентов с репликативной фазой вирусной инфекции и гломерулярными заболеваниями ввиду отсутствия соответствующих РКИ для данной популяции. Тем не менее, в качестве препаратов выбора для лечения ВГВ-инфекции в настоящее время доступны и широко применяются мощные аналоги нуклеоз(т)идов с анти-ВГВ активностью и высоким барьером к развитию резистентности [428]. Ламивудин тесно связан с приобретенной резистентностью и больше не рекомендуется в качестве инициальной терапии [418]. Пегилированный ИФН- $\alpha$  используется реже ввиду ограниченной эффективности и склонности к развитию серьезных побочных эффектов, однако он может быть эффективен в нетяжелых случаях с низкой вирусной нагрузкой [418]. Комбинированная терапия с применением ИФН и аналогов нуклеоз(т)идов обычно не рекомендуется, за исключением особых случаев [418].

Недавно были опубликованы клинические рекомендации по оценке и лечению хронической ВГВ-инфекции, и мы широко использовали эту публикацию при подготовке настоящих рекомен-

даций по ВГВ-инфекции, ассоциированной с ГН [407, 408, 418].

В настоящее время доступны несколько препаратов для лечения хронической ВГВ-инфекции (энтекавир, тенофовира дизопроксил, тенофовира алафенамид, адефовир, телбивудин). Эффективность этих препаратов для лечения ВГВ-инфекции была изучена в РКИ [418]. Однако к 2016 г было проведено только одно РКИ лечения ГН, связанного с ВГВ [429]. В этом открытом контролируемом исследовании применения ИФН- $\alpha$  у детей с ВГВ-ассоциированной МН, были показаны положительные краткосрочные эффекты, 40% частота сероконверсии по HBe и снижение протеинурии. Побочные эффекты были ожидаемыми. Это исследование было признано имеющим низкое качество и недостаточную объективность. Однако сходные данные были получены и в наблюдательных исследованиях у взрослых [430]. Не сообщалось о РКИ с применением аналогов нуклеоз(т)идов. Было проведено несколько метаанализов, включающих наблюдательные исследования [431-435]. В одном метаанализе 6 исследований (1 РКИ) применение ИФН- $\alpha$  и ламивудина в комбинации с глюкокортикоидами или без них (в сравнении с глюкокортикоидами или только поддерживающей терапией) было ассоциировано с более частой ремиссией протеинурии и элиминацией HBeAg как показателем контроля репликативной активности вирусной инфекции. Монотерапия глюкокортикоидами была признана неэффективной [434]. Анализ, проведенный Yang и соавт., был ограничен ВГВ-ассоциированной МН и включал 3 исследования ИФН- $\alpha$  и 2 исследования аналогов нуклеозидов [432]. Противовирусное лечение показало преимущества по сравнению с контролем в отношении полной или частичной ремиссии протеинурии и элиминации HBeAg. Различий в исходах между аналогами нуклеозидов и ИФН не наблюдалось, однако прямого сравнения двух противовирусных схем лечения не проводилось. Серьезные экстракренальные побочные эффекты обычно наблюдались у лиц, получавших терапию ИФН. Развитие лекарственной устойчивости часто происходило при применении аналогов нуклеозидов (ламивудина). Устойчивый вирусологический ответ наблюдался у 60% пациентов, получавших ИФН, и у 85% пациентов, получавших аналоги нуклеозидов. Спонтанная вирусологическая ремиссия наблюдалась примерно у 6% в контрольной группе. Схожий хороший ответ на противовирусную терапию наблюдался в небольшом открытом неконтролируемом исследовании криоглобулинемического васкулита, связанного с ВГВ [417]. Крайне мало исследований эффективности противовирусной терапии ВГВ-инфекции было проведено у пациентов с IgA-Н или ФСГС. В наблюдательных когортных исследованиях было показано преимущество сочетанного применения ламивудина и глюкокортикоидов у неактивных но-

сителей ВГВ с IgA-Н [436]. Сообщалось о применении иКН в лечении связанных с ВГВ гломерулярных заболеваний (МН и ФСГС) [437, 438]. иКН можно безопасно применять у пациентов с гломерулярными и другими аутоиммунными заболеваниями на фоне ВГВ-инфекции, поскольку они способны снижать репликацию вируса путем ингибирования проникновения ВГВ в клетку, не влияя при этом на активность натрий-таурохолат котранспортного полипептида (NTCP) [439, 440]. В пилотном исследовании сулодексид в сочетании с противовирусной терапией (энтекавир) оказывал дополнительный положительный эффект на протеинурию при ВГВ-ассоциированной МН, вероятно, посредством механизма ингибирования активации комплемента [441].

Лечение пациентов с ВГВ-инфекцией и ГН следует проводить в соответствии со стандартными клиническими практическими рекомендациями по ВГВ-инфекции, требующими подтверждения репликативной фазы вирусной инфекции (HBeAg-позитивность и/или уровень вирусной ДНК >2000 МЕ/мл) [408, 418]. Важно учитывать нефротоксичность некоторых аналогов нуклеоз(т)идов (особенно адефовира и тенофовира). При применении этих препаратов у пациентов с ХБП (вследствие ГН или другой этиологии) или НС может потребоваться коррекция дозы [428].

**Практический совет 7.2.2.3.1: Не следует применять для лечения пациентов с репликативной фазой ВГВ-инфекции и ГН схемы с пегилированным интерфероном.**

Клинические практические рекомендации Европейской ассоциации по изучению болезней печени (European Association for Study of the Liver – EASL) не рекомендуют применять схемы на основе ИФН- $\alpha$  при ВГВ-ассоциированном ГН, поскольку терапия ИФН может усугубить аутоиммунные проявления у таких пациентов [418]. В одном случае было отмечено развитие МН *de novo* после начала лечения ВГВ-инфекции интерфероном [442]. Причинно-следственная связь этого воздействия не доказана, однако, поскольку новые схемы противовирусной терапии эффективны в индукции вирусологического ответа с меньшим количеством осложнений, целесообразность применения схем на основе ИФН сомнительна.

**Практический совет 7.2.2.3.2: Иммуносупрессивные препараты, такие как циклофосфамид или ритуксимаб, могут усилить репликацию ВГВ, у пациентов с ГН и репликативной ВГВ-инфекцией, не получающих противовирусного лечения, их применения следует избегать.**

Неоднородность популяции пациентов с ВГВ-инфекцией (например, степень нарушения функции печени, наличие внепеченочных проявлений) создает существенные трудности при разработке

рекомендаций по лечению пациентов с ВГВ-опосредованным заболеванием почек. Применение препаратов (таких как глюкокортикоиды, алкалирующие агенты, ритуксимаб), которые могут усиливать репликацию ВГВ, усугубляя таким образом печеночные проявления заболевания, представляет реальный риск (Глава 1) [419]. Предпочтение следует отдавать альтернативным препаратам, таким как иКН, которые не оказывают эффекта (или оказывают даже положительный эффект) на репликацию ВГВ [437-440]. Всех пациентов, получающих ритуксимаб по любому поводу, необходимо тестировать на HBsAg и антитела к коровскому антигену (HBcAb). В случае положительного результата терапии ВГВ должна проводиться совместно с гепатологом. Иммуносупрессивную терапию следует рекомендовать с осторожностью, взвешивая все риски и преимущества.

#### 7.2.2.4 Особые ситуации

**Практический совет 7.2.2.4.1:** Следует избегать применения ритуксимаба и циклофосфида у пациентов с наличием ВГВ-инфекции и анти-PLA2R-медиированной МН до тех пор, пока на фоне терапии аналогами нуклеоз(т)идов не будет достигнута устойчивая вирусологическая ремиссия.

Эффективность противовирусной терапии у пациентов с сочетанием ВГВ-инфекции и анти-PLA2R-медиированной МН не исследовалась, однако схемы терапии с применением ритуксимаба или циклофосфида несут риск обострения репликации ВГВ и, вероятно, их следует избегать, по крайней мере до достижения устойчивой вирусологической ремиссии на фоне терапии аналогами нуклеоз(т)идов (Глава 3) [443]. Применение иКН может быть предпочтительнее для таких пациентов, однако доказательств, поддерживающих их применение, недостаточно. Также вероятно, что одновременное наличие ВГВ-инфекции и PLA2R+ МН является скорее совпадением, чем имеет причинно-следственную связь, по крайней мере, у части пациентов.

**Практический совет 7.2.2.4.2:** Попытки применения плазмообмена оправданы при наличии криоглобулинемического васкулита.

Роль плазмообмена в лечении криоглобулинемического васкулита, связанного с ВГВ, изучена недостаточно, однако можно попытаться применить его при высоком уровне криоглобулинов в плазме (криокрит >5%, >500 мг/дл) и выраженных симптомах васкулита, с замещением 5% альбумином или свежезамороженной плазмой [417, 427].

**Практический совет 7.2.2.4.3:** Дети с ВГВ-инфекцией и МН подлежат консервативному лечению без применения иммуносупрессии, по-

скольку у них высока вероятность спонтанной ремиссии заболевания почек.

Наличие латентной ВГВ-инфекции (отсутствие циркулирующего HBs, HBs/HBc-антигены в иммунных депозитах) и МН у детей может требовать проведения противовирусной терапии, поскольку проведение только иммуносупрессии представляется неэффективным [444].

#### Рекомендации по проведению исследований

- Необходимы РКИ для определения наиболее эффективной схемы противовирусной терапии, способной повлиять на прогрессирование ГН, связанного с ВГВ. Необходимо, чтобы исследования учитывали наличие экстрапочечных проявлений, а также оценивали различные комбинации препаратов, в том числе начало и продолжительность терапии.
- РКИ у детей следует проводить отдельно ввиду более высокой частоты спонтанных ремиссий при ГН, связанном с HBV.

#### 7.2.3 ГН, связанный с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)

В данном разделе предлагаются подходы к ведению взрослых >18 лет с гломерулярными заболеваниями, связанными с ВИЧ.

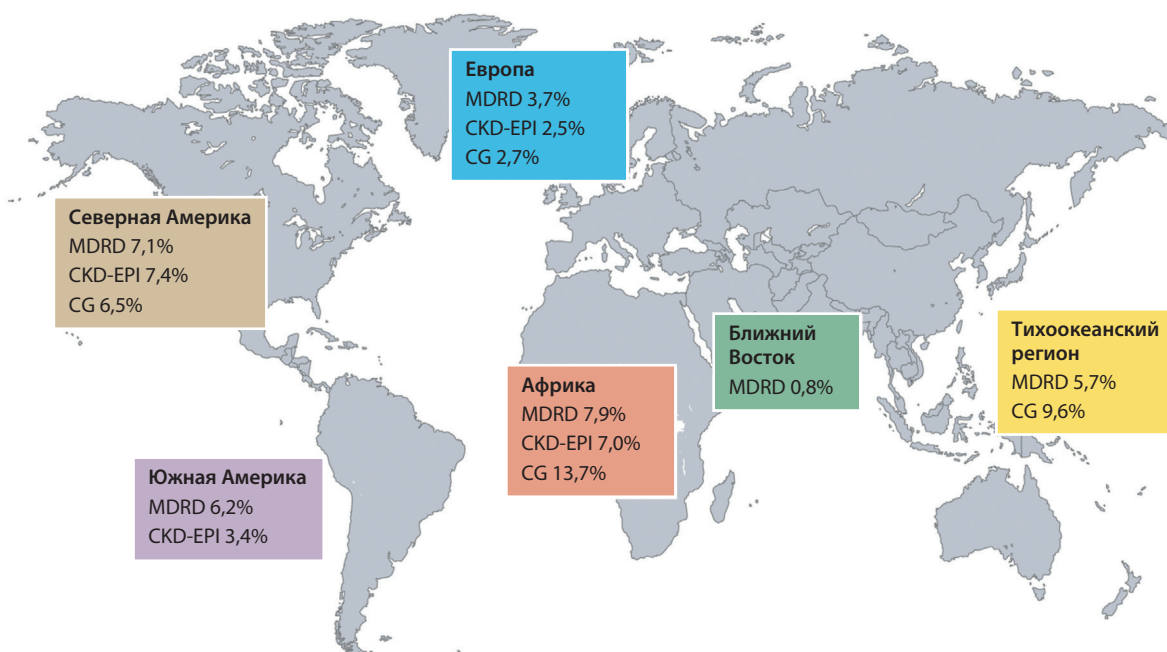
Отсутствуют РКИ, изучающие связанные с ВИЧ заболевания почек. С кратким изложением текущего состояния этой проблемы можно ознакомиться в публикации по материалам Конференции KDIGO по противоречиям в вопросах ВИЧ [445].

По данным Службы ООН по ВИЧ/СПИД, в 2017 г. примерно 36,9 млн человек являлись носителями ВИЧ-инфекции, а лечение получали 59% (ДИ: 44-73%) всех людей, живущих с ВИЧ [445]. Недавний обзор, посвященный связанным с ВИЧ заболеваниям почек, которые определяли с помощью различных расчетных формул СКФ (MDRD, CKD-EPI и Cockcroft-Gault), показал, что частота заболеваний почек варьирует в зависимости от использования разных формул и отличается в разных регионах мира, но это является поистине растущей проблемой в условиях пандемии ВИЧ (Рисунок 58) [446, 447].

#### 7.2.3.1 Диагностика

**Практический совет 7.2.3.1.1:** При возможности, для оценки морфологии связанных с ВИЧ заболеваний почек должна быть выполнена биопсия почки. Морфологическая характеристика ВИЧ-ассоциированных заболеваний почек должна служить основанием для выбора метода лечения.

Конференция KDIGO по противоречиям предложила морфологическую классификацию заболеваний почек, связанных с ВИЧ, чтобы подчеркнуть разнообразие механизмов, лежащих в основе ВИЧ-ассоциированных заболеваний почек [445].



**Рисунок 58 | Распределение ХБП, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией, по земному шару.** Воспроизведено из Ekrikpo UE, Kengne AP, Bello AK, et al. Chronic kidney disease in the global adult HIV-infected population: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13:e0195443 [447]. Copyright © 2018 Ekrikpo et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>). CG, формула Кокрофта-Голта; ХБП, хроническая болезнь почек; CKD-EPI, формула Рабочей группы по исследованию эпидемиологии хронической болезни почек; ВИЧ, вирус иммунодефицита человека; MDRD, формула исследования Модификации диеты при болезнях почек.

ВИЧ может оказывать разнообразное влияние на почки. Гломерулярные, интерстициальные и сосудистые заболевания у пациентов с ВИЧ имеют свои специфические проявления. На функцию почек может повлиять инфекция, причем как сама по себе, так и её лечение. В круг дифференциальной диагностики следует включать и такие традиционные причины заболеваний почек, не связанные с ВИЧ, как гипертоническая нефропатия или ХБП и диабет. Наконец, при изменениях функции почек, вызывающих беспокойство у клиницистов, необходимо также рассматривать в качестве возможной причины препараты для лечения ВИЧ, для иммунопрофилактики и для лечения распространенных заболеваний. Многие из этих состояний могут имитировать ВИЧ-ассоциированную нефропатию (ВИЧ-АН) у пациентов с ВИЧ-инфекцией, но каждое из них требует различной терапии [448-450]. Подход, основанный на биопсии почки, позволяет решить проблему как диагностики, так и прогноза. В недавнем обзоре подчеркивается сложность диагностики при биопсии и необходимость постановки точного диагноза для оптимизации ведения (Рисунок 59) [451].

Пододитопатия является распространенным вариантом поражения клубочков при ВИЧ-инфекции и может проявляться в виде коллабирующей гломерулопатии (ВИЧ-АН), особенно у пациентов с африканского происхождения, в виде ФСГС без признаков коллабироваия (ФСГС-Н) или в виде БМИ [1, 2, 451]. Многие иммунокомплекс-опосредованные заболевания также были описаны в контексте

ВИЧ, включая IgA-Н, волчаночно-подобный ГН, МН и МПГН [451]. Ввиду отсутствия уверенности в наличии причинно-следственной связи с ВИЧ, не рекомендуется в этих случаях использовать термин ВИЧ-ассоциированная иммунокомплексная болезнь почек (ВИЧ-ИК). Некоторые гены, такие как *APOL1*, могут повышать риск развития ФСГС и ВИЧ-АН, но не иммунокомплексных заболеваний при ВИЧ. Морфологическая картина при биопсии почки одинакова, независимо от количества аллелей риска [452]. Необходимо больше информация о генетических факторах (Рисунок 60) [453].

При ВИЧ-АН могут присутствовать тубулоинтерстициальные поражения, но они могут быть и лекарственными, или возникать в ответ на инфекцию. Сосудистые поражения чаще встречались до внедрения в практику высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРВТ) [454, 455]. Более чем у трети пациентов с ВИЧ по результатам биопсии почки обнаруживали диабетическую нефропатию, или МН, МПГН, IgA-Н, либо другой вариант иммунокомплексного ГН [448, 456]. Сообщалось о том, что причиной поражения почек при ВИЧ может быть редкое заболевание – синдром диффузного инфильтративного лимфоцитоза (СДИЛ), который развивается у пациентов с ВИЧ [457]. Описаны случаи ВИЧ-ассоциированной тромботической микроангиопатии с гематурией и протеинурией в качестве первого проявления ВИЧ [454, 455]. Механизм этого поражения неясен, но, по-видимому, связан с активностью ADAMTS 13 [458].



**Рисунок 59 | Спектр результатов биопсии почки у пациентов с ВИЧ в современную эпоху.** Воспроизведено из *Kidney International*, volume 97, issue 5, Kudose S, Santoriello D, Bomback AS, et al. The spectrum of kidney biopsy findings in HIV-infected patients in the modern era, pages 1006–1016, Copyright © 2020, with permission from the International Society of Nephrology [451]. Ретроспективно проанализированы 26,737 биопсии собственных почек, выполненных в 2010-2018; 437 (1,6%) из них – у ВИЧ-инфицированных пациентов (средний возраст: 53 года; 66% мужчин; 58% черных; 25% белых; 17% латиноамериканцев; <1% азиатов; 80% получал антиретровирусную терапию [АРТ]; коморбидные состояния: 57% гипертензия, 31% диабет, 27% ко-инфекция гепатитом С). Выводы исследования: АРТ изменила ландшафт ВИЧ-ассоциированных заболеваний почек в сторону различных иммунокомплексных ГН, диабетической нефропатии, и не-коллабирующего гломерулосклероза, но не устранила ВИЧ-ассоциированную нефропатию. ГН, гломерулонефрит; ВИЧ, вирус иммунодефицита человека; ВИЧ-АН, нефропатия, ассоциированная с вирусом иммунодефицита человека; НСП, неспецифический.

	Общая частота заболеваемости	APOL1 0 аллелей риска	APOL1 1 аллель риска	APOL1 2 аллели риска
		~ 42%	~ 45%	~ 13%
ВИЧ-АН (без АРТ)	10% 1:10	2,5% 1:40	4% 1:25	50% 1:2
ВИЧ- ФСГС	0,8% 1:125	0,2% 1:500	0,3% 1:333	4,25% 1:24
ВИЧ+ ФСГС	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных

**Рисунок 60 | Риск развития в течение жизни ВИЧ-АН или ФСГС-Н при ВИЧ в зависимости от количества аллелей риска APOL1.** Адаптировано из *Seminars in Nephrology*, volume 35, issue 3, Dummer PD, Limou S, Rosenberg AZ, et al. APOL1 kidney disease risk variants: an evolving landscape, pages 222–236, 2015, published by Elsevier [453]. APOL1, апополипротеин L1; АРТ, антиретровирусная терапия; ФСГС-Н, фокальный сегментарный гломерулосклероз с неуточненной причиной; ВИЧ, вирус иммунодефицита человека; ВИЧ-АН, нефропатия, ассоциированная с вирусом иммунодефицита человека.

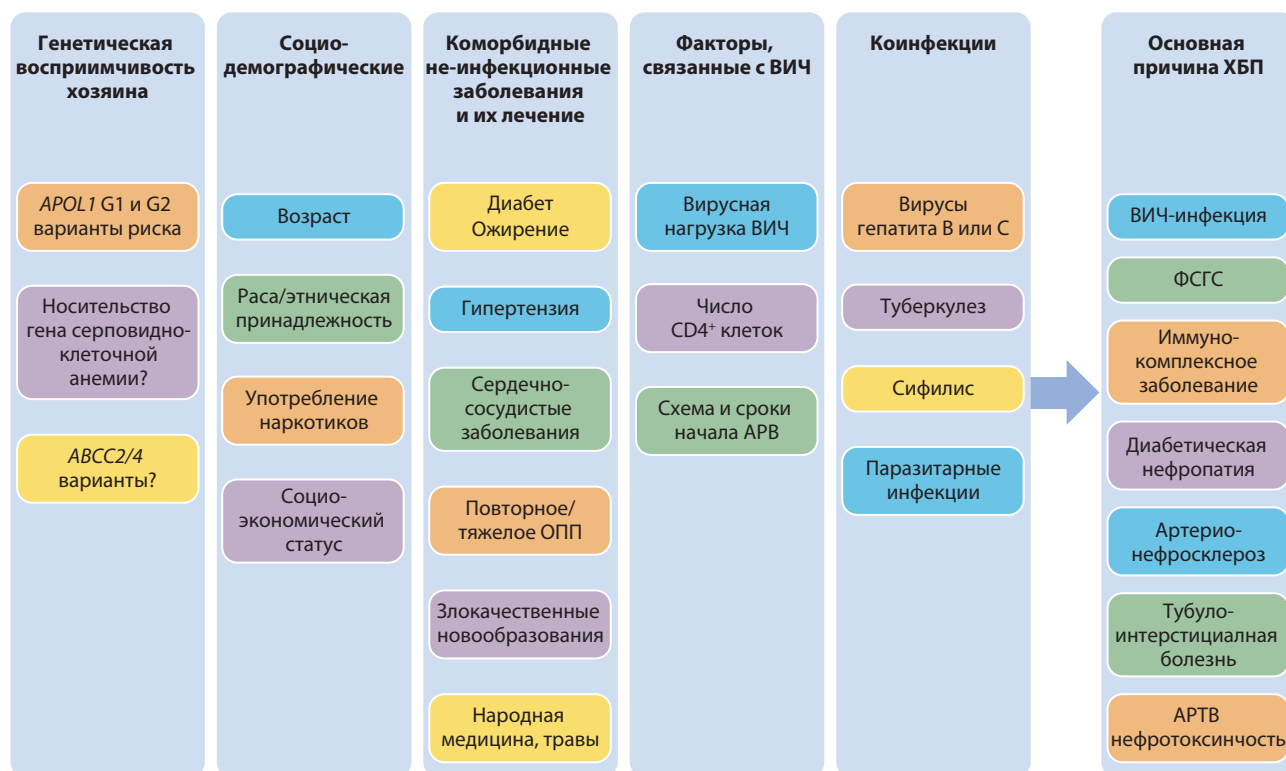
### 7.2.3.2 Прогноз

**Практический совет 7.2.3.2.1: Факторы влияющие на отдаленные исходы ВИЧ-инфекции, ассоциированной с ГН, многочисленны, и включают: персистирование репликации вируса, ответ на противовирусную терапию, генетическую предрасположенность к гломерулярному повреждению (например, ассоциированные с высоким риском аллели APOL1), ко-инфекцию другими**

**вирусами, и развитие иммунокомплексных заболеваний или тромботической микроангиопатии. Таким образом, оценка прогноза может быть очень затруднена.**

РКИ для определения прогноза не проводилось. Ниже кратко изложены факторы, которые следует учитывать (Рисунок 61 [445]). Существуют ограниченные данные касающиеся того, что коморбидные состояния (ВГВ, ВГС, ТБ и сифилис) могут ухудшить отдаленный прогноз [459-463]. ОПП также





**Рисунок 61 | Факторы риска и основные этиологические причины ХБП у ВИЧ-инфицированных лиц.** Воспроизведено из Swanepoel CR, Atta MG, D'Agati VD, et al. Kidney disease in the setting of HIV infection: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2018;93:545–559, [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(17\)30823-2/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(17)30823-2/fulltext), Copyright © 2017, International Society of Nephrology. Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) [445]. АВСС, АТФ-связывающие кассетные белки-транспортеры; *APOL1*, апополипротеин L1; АРВТ, антиретровирусная терапия; ХБП, хроническая болезнь почек; ФСГС-Н, фокальный сегментарный гломерулосклероз с неуточненной причиной; ВИЧ, вирус иммунодефицита человека; ВИЧ-АН, нефропатия, ассоциированная с вирусом иммунодефицита человека.

является фактором риска прогрессирования ХБП до почечной недостаточности при ВИЧ в отдаленные сроки [464]. Остается неясным, следует ли рутинно оценивать наличие аллелей риска *APOL1* у пациентов западноафриканского происхождения с ВИЧ-АН.

### 7.2.3.3 Лечение

**Рекомендация 7.2.3.3.1: Мы рекомендуем проводить антиретровирусную терапию (АРВТ) всем пациентам с ВИЧ и ХБП, особенно при подтвержденной биопсией ВИЧ-ассоциированной нефропатии (ВИЧ-АН), независимо от числа CD4, но с коррекцией на состояние функции почек (1С).**

Наличие ХБП не является противопоказанием к проведению антиретровирусной терапии (АРВТ) при ВИЧ-инфекции. Современный консенсус основан на двух крупных РКИ, посвященных срокам начала АРВТ: *START (Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment/Сmparтегия расчета времени антиретровирусного лечения)* и *TEMPRANO (Early Antiretroviral Treatment and/or Early Isoniazid Prophylaxis Against Tuberculosis in HIV-infected Adults/ Раннее антиретровирусное лечение и/или*

*ранняя противотуберкулезная профилактика изониазидом у ВИЧ-инфицированных взрослых), которые продемонстрировали преимущества раннего начала АРВТ сразу при постановке диагноза, независимо от числа CD4 [465, 466]. Поэтому Рабочая Группа полагает, что преимущества данной рекомендации перевешивают риски, и пациенты, имеющие эти инфекции, также оценят преимущества раннего старта терапии в тех случаях, когда это возможно.*

### Ключевая информация

#### Баланс пользы и вреда

Эти рекомендации основаны на преимуществах АРВТ, известных из публикаций по ВИЧ, и данных низкого качества, позволяющих экстраполировать их на пациентов с ГН.

#### Качество доказательств

Качество доказательств низкое, так как нет РКИ, посвященных тактике ведения пациентов с ВИЧ-АН. Имеются лишь косвенные доказательства в поддержку этой рекомендации, поскольку результаты были получены для общей популяции пациентов с ВИЧ, а также в наблюдательных исследованиях, имеющих погрешности дизайна.

**Ценности и предпочтения**

Рабочая Группа придает большее значение минимизации осложнений ВИЧ и меньшее значение – риску развития побочных эффектов со стороны почек и других органов, связанных с применением АРВТ и биопсией почки.

**Использование ресурсов и затраты**

Лечение ВИЧ для предотвращения побочных эффектов со стороны почек стоит гораздо дешевле, чем трансплантация почки и заместительная почечная терапия, не говоря уже о том, что различные виды заместительной почечной терапии доступны не везде. Мы не располагаем данными о конкретных затратах для обоснования наших рекомендаций.

**Соображения касающиеся внедрения**

В настоящее время нет достаточного количества данных для выбора тактики ведения в зависимости от пола или этнического происхождения, кроме тех, что предусмотрены для стандартной терапии ВИЧ-позитивных пациентов.

**Обоснование**

В настоящее время отсутствуют РКИ, посвященные заболеваниям почек, связанным с ВИЧ [467]. Существуют данные в поддержку того, что АРВТ эффективна при заболеваниях почек, связанных с ВИЧ. У пациентов с ВИЧ протеинурия и/или снижение функции почек ассоциированы с увеличением смертности и худшими исходами [468]. Данные, полученные в нескольких РКИ, показывают, что АРВТ способствует как сохранению, так и улучшению функции почек у пациентов с ВИЧ, не имеющих ХБП [452, 467, 469, 470]. Снижение вирусной нагрузки ВИЧ на фоне АРВТ ассоциировано с улучшением функции почек, а увеличение вирусной нагрузки – с ее ухудшением [453, 471, 472].

Подходы к лечению ГН, связанного с ВИЧ, в основном экстраполированы из сведений, касающихся ВИЧ-АН. Данные наблюдательных исследований, неконтролируемых и ретроспективных исследований [465-467, 473-475], а также РКИ [476] позволяют предположить, что ВААРВТ (определяемая как комбинация 3 или более АРВТ препаратов) может быть эффективной как для сохранения, так и для улучшения функции почек у пациентов с ВИЧ-АН. С момента внедрения ВААРВТ в 1990-х годах отмечено значительное снижение частоты развития ВИЧ-АН [477]. По данным многофакторного анализа риск ВИЧ-АН при использовании ВААРВТ снизился на 60%, и ни у одного пациента ВИЧ-АН не развилась, если ВААРВТ начинали до развития синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) [477]. Применение ВААРВТ ассоциировано также с улучшением почечной выживаемости у пациентов с ВИЧ-АН [478].

Противовирусная терапия была ассоциирована с улучшением СКФ у пациентов с ВИЧ, у ко-

торых исходно имелось и снижение количества CD4-лимфоцитов и снижение функции почек, что подтверждает независимое влияние репликации ВИЧ-1 на развитие ХБП при далеко зашедшем ВИЧ-заболевании [479]. В ранних наблюдательных исследованиях также показаны преимущества иАПФ [480]. В нескольких ретроспективных наблюдательных или неконтролируемых исследованиях, проведенных до (или в самом начале) использования АРВТ, сообщалось о применении с переменным успехом глюкокортикоидов у пациентов с ВИЧ-ассоциированными заболеваниями почек [478, 481, 482]. Имеется только одно исследование с применением циклоспорина у 15 детей с ВИЧ и НС [483]. Эти ранние наблюдательные исследования свидетельствовали о преимуществах иАПФ и кортикостероидов при ВИЧ-опосредованных заболеваниях почек, но они были проведены до внедрения АРВТ; в эру современной ВААРВТ неясно, сохраняются ли эти преимущества при текущих подходах к лечению [480]. Нет РКИ, в которых оценивалась бы роль АРВТ у пациентов с ВИЧ-АН [467]. Имеются данные очень низкого качества в пользу эффективности АРВТ у пациентов с ВИЧ-ассоциированными иммунокомплексными заболеваниями почек и тромботическими микроангиопатиями [484-487], однако другие данные свидетельствуют о том, что противовирусная терапия не дает особых преимуществ при ВИЧ-ИК [448].

На фоне применения АРВТ результаты лечения пациентов, получающих заместительную почечную терапию, не отличаются от таковых у ВИЧ-негативных пациентов [486]. В настоящее время пациентам с ВИЧ в качестве терапевтической опции доступна трансплантация почки.

**Практический совет 7.2.3.3.1: Решение о необходимости применения глюкокортикоидов в качестве дополнительной терапии при ВИЧ-АН должно приниматься индивидуально, поскольку соотношение риска и пользы в отдаленном периоде остается неясным.**

Недопустимо игнорировать потенциальный вред применения глюкокортикоидов. В одном из исследований было проведено сравнение традиционной АРВТ, АРВТ в комбинации с глюкокортикоидами (1 мг/кг, максимально 60 мг) и иАПФ/БРА у пациентов с ВИЧ-АН. В этом исследовании было продемонстрировано значительное увеличение СКФ, увеличение частоты развития побочных эффектов (инфекции и смертность от всех причин) и снижение интерстициального воспаления при применении глюкокортикоидов [488]. Эти результаты сопоставимы с результатами других исследований, в которых показано улучшение функции почек при применении глюкокортикоидов при ВИЧ-АН [475, 480, 489]. Риски и пользу применения глюкокортикоидов необходимо оценивать индивидуально.

**Рекомендации по проведению исследований**

- Необходимо проведение РКИ, чтобы:
  - оценить эффективность АРВТ при ВИЧ-ассоциированных гломерулярных заболеваниях: как подоцитопатиях, так и иммунокомплексных заболеваниях.
  - оценить роль других методов лечения (например, блокаторов РАС, глюкокортикоидов и др.) в комбинации с АРВТ при лечении ВИЧ-ассоциированных заболеваний почек.
  - помочь определить оптимальную модальность заместительной почечной терапии и схемы посттрансплантационного ведения при ВИЧ-ассоциированных заболеваниях почек
  - установить роль оценки *APOL1* и других генетических вариантов риска и их клиническое применение для оптимизации лечения заболеваний почек, связанных с ВИЧ.

**7.3 Нефропатии при шистосомозе, филяриозе и малярии**

Хроническая паразитарная инфекция все чаще становится причиной ХБП и снижения функции почек, особенно в тропических и субтропических регионах, а также в областях с неблагоприятными социально-экономическими и санитарными условиями. Данный раздел посвящен диагностике, прогнозу и лечению некоторых паразитарных инфекций, которые могут вызывать гломерулопатию, а именно, шистосомоза, филяриоза и малярии.

**7.3.1. Шистосомная нефропатия**

Шистосомоз (син. бильгарциоз) – это хроническая инфекция, вызванная трематодами (сосальщиками), встречающаяся в Азии, Африке и Южной Америке. Шистосомоз развивается в результате иммунного ответа хозяина на яйца шистосом. Предполагается, что шистосомные гломерулярные заболевания возникают в результате этого иммунного ответа.

Клинические проявления гломерулярного заболевания описаны наиболее часто в сочетании с гепатолиенальным шистосомозом, вызванным *Schistosoma mansoni* [490]. Африканская нефрологическая ассоциация (AFRAN) описывает пять профилей шистосомного гломерулярного повреждения (Рисунок 62). Шестой профиль был предложено выделить для описания повреждений, ассоциированных с шистосомным ГН и ко-инфекцией ВГС (Рисунок 62). Необходимо отметить, что в высокоэндемичных областях ассоциация ГН и шистосомоза не обязательно будет причинно-следственной, скорее она окажется случайной.

У многих пациентов гломерулярное заболевание может быть бессимптомным и самоограниченным. ГН чаще всего наблюдается у молодых мужчин. Гистологические исследования демонстрируют поражение клубочков в 10-12% случаев [491]. Фиброз печени, вызванный *S. mansoni*, чаще ассоциируется с клинически выраженными проявлениями шистосомного ГН, и является независимым фактором риска развития хронической прогрессирующей гломерулопатии у 10-15% пациентов. Тяжесть гломерулярных поражений и протеинурии коррелирует со степенью дисфункции макрофагов печени и снижением клиренса иммунных комплексов [492].

**7.3.1.1 Диагностика**

**Практический совет 7.3.1.1.1: Необходимо обследование на соответствующие эндемичные ко-инфекции (сальмонелла, ВГВ, ВГС, ВИЧ), поскольку специфическое лечение этих инфекций может повлиять на тяжесть течения ГН или осложнений шистосомоза.**

Коинфекции могут влиять на тяжесть гломерулярного заболевания, а также связанных с ним осложнений. Шистосомоз с коинфекцией *Salmonella* ассоциирован с развитием быстрого развития ГН

Классификация AFRAN	Этиология
I Мезангиально-пролиферативный	<i>Shistosoma haematobium</i> <i>Shistosoma mansoni</i>
II Пролиферативный экссудативный	<i>Shistosoma haematobium</i> <i>Shistosoma mansoni</i> <i>Salmonella</i>
III Мембранопролиферативный	<i>Shistosoma haematobium</i> <i>Shistosoma mansoni</i>
IV Фокальный сегментарный гломерулосклероз	<i>Shistosoma mansoni</i>
V Амилоидоз	<i>Shistosoma haematobium</i> <i>Shistosoma mansoni</i>
VI Криоглобулинемия	<i>Shistosoma mansoni</i> Гепатит C

Рисунок 62 | Шесть профилей шистосомной гломерулопатии. AFRAN, Африканская ассоциация нефрологов.

и НС [493]. Лечение сопутствующей сальмонеллезной инфекции благоприятно влияет на течение ГН [493-496]. Шистосомоз с коинфекцией ВГВ или ВГС ассоциирован с более быстрым прогрессированием до цирроза печени или развитием гепатокарциномы. Шистосомоз с коинфекцией ВИЧ ассоциирован с более высокой вирусной активностью ВИЧ.

**Практический совет 7.3.1.1.2: При наличии вирусной ко-инфекции (ВГВ, ВГС, ВИЧ) пациентам с подозрением шистосомный ГН показано выполнение биопсии почки.**

Выполнение биопсии почки обычно рекомендуется всем пациентам с явным или прогрессирующим заболеванием почек (протеинурия >1 г/сут, гипокомплементемия, гематурия, снижение СКФ). Разумно отложить проведение нефробиопсии в случае, если протеинурия невысокая (<1 г/сутки), отсутствует гематурия или снижение СКФ, поскольку специфическая антипаразитарная терапия приводит к излечению нетяжелого шистосомного ГН. Окончательный диагноз шистосомного ГН требует идентификации паразитарных антигенов в клубочках (проводится только в специализированных лабораториях).

Необходимо дифференцировать МПГН, развившийся вследствие шистосомоза, от МПГН, вызванного ВГВ или ВГС. Частой причиной ФГСГ является ВИЧ.

### 7.3.1.2 Лечение

**Практический совет 7.3.1.2.1: Пациенты с шистосомозом и ГН должны получать соответствующие антипаразитарные препараты в достаточных дозах и с достаточной длительностью, чтобы достичь эрадикации шистосом. Показаний к применению иммуносупрессивных препаратов при шистосомной нефропатии нет.**

Специфическое антипаразитарное лечение может повлиять на развитие или прогрессирование заболевания почек, если оно начато на начальной стадии инфекции. Шистосомный ГН I и II классов склонен к спонтанному разрешению и/или ответу на антипаразитарную терапию. Проллиферативные формы шистосомного ГН (классы III, IV, V, VI) чаще прогрессируют до почечной недостаточности, несмотря на применение антипаразитарной терапии.

Для лечения шистосомоза доступны два антипаразитарных препарата, лечение рекомендовано

для всех инфицированных пациентов. Коррекции дозы с учетом снижения функции почек или печени не требуется (Рисунок 63). Препараты следует принимать во время еды с интервалом не менее 4-6 часов. Таблетку не следует разжевывать. Применение празиквантела эффективно излечивает 60-90% пациентов с шистосомозом. Оксамнихин применяется для лечения пациентов с резистентностью к празиквантелу или у пациентов с рефрактерной шистосомной болезнью [497]. Успешная терапия может предотвратить развитие гломерулярного заболевания. Однако уже состоявшийся шистосомный ГН не отвечает ни на один из антипаразитарных препаратов [490]. Празиквантел относится к категории действия на плод В и выделяется с грудным молоком, поэтому не должен назначаться кормящим женщинам. Оксамнихин противопоказан при беременности.

Роль глюкокортикоидов и иммуносупрессантов при шистосомном ГН не определена. Тем не менее, в редких случаях иммуносупрессия может быть необходима при тяжелом шистосомном ГН VI класса, коинфекции ВГС, и при наличии смешанной криоглобулинемии с тяжелыми проявлениями [405].

### 7.3.1.3 Особые ситуации

**Практический совет 7.3.1.3.1: Пациенты с фиброзом печени вследствие шистосомоза требуют мониторингования для выявления развития заболевания почек.**

Пациенты с хроническим гепатолиенальным шистосомозом и фиброзом печени подвержены более высокому риску развития хронического шистосомного ГН, и их следует регулярно обследовать для своевременного выявления гематурии/протеинурии и изменений креатинина сыворотки [498]. По мнению Рабочей Группы, целесообразно проведение ежегодного обследования.

**Практический совет 7.3.1.3.2: Пациенты с шистосомозом в анамнезе и повышением сывороточного креатинина и/или гематурией нуждаются в обследовании для исключения рака мочевого пузыря и/или обструкции мочевых путей.**

Инфицирование *S. haematobium* может приводить появлению симптоматики со стороны мочеполовой системы вследствие хронического гранулематозного воспаления, приводящего к изъязвлению, стриктурам и обструктивной уропатии. Может потребоваться применение визуализирующий мето-

Доза	Празиквантел	Оксамнихин
Взрослые	20 мг/кг, 3 раза в день, курс лечения 1 день	15 мг/кг, однократно
Дети >1 года	20 мг/кг, 2-3 раза в день, курс лечения 1 день	20 мг/кг, однократно

Рисунок 63 | Дозирование антишистосомных препаратов.

лов обследования, чтобы определить, являются ли гематурия или заболевание почек следствием хронической обструкции, учитывая, что хронический шистосомоз может также вызывать острый/хронический ГН. Кроме того, пациенты с шистосомозом подвержены повышенному риску развития рака мочевого пузыря. Следует периодически проводить цитологическое исследование осадка мочи или цистоскопию (золотой стандарт), особенно при наличии гематурии [498].

#### Рекомендации по проведению исследований

- Необходимы исследования для определения правильной последовательности/срока начала терапии антибиотиками при сальмонеллезе и антипаразитарной терапии при шистосомозе.

### 7.3.2 Филяриоз и гломерулярные заболевания

Черви филярии – это нематоды, обитающие в подкожной клетчатке и лимфатической ткани, переносчиками инфекции являются москиты. В Африке и некоторых азиатских странах гломерулярные заболевания были обнаружены в ассоциации с инфицированием *Loa loa*, *Onchocerca volvulus*, *Wuchereria bancrofti* и *Brugia malayi*. Существует лишь небольшое количество наблюдательных исследований, посвященных филяриозной нефропатии, но нет ни одного РКИ.

Заболеваемость, распространенность и естественное течение гломерулярных повреждений при различных формах филяриоза плохо документированы. Как правило, эти заболевания обнаруживаются в областях с неудовлетворительным контролем переносчиков инфекции и нехваткой медицинских учреждений. Гломерулярные повреждения наблюдаются лишь в небольшом количестве случаев. Диапазон изменений, выявляемых при световой микроскопии, включает диффузный пролиферативный МПГН, БМИ, хронический склерозирующий ГН и коллабирующий вариант ФСГС [499]. Микрофилярии могут обнаруживаться в просвете артериол, гломерулярных и перитубулярных капилляров, в канальцах и в интерстиции [499].

При иммунофлюоресценции и электронной микроскопии выявляются иммунные депозиты наряду с антигенами и структурными компонентами червей [500, 501]. Изменения в моче обнаружены у 11-25%, а НС наблюдался у 3-5% пациентов с лозозом и онхоцеркозом, особенно у больных, имевших полиартрит и хориоретинит [501, 502].

Протеинурия и/или гематурия выявлялись более чем в 50% случаев при лимфатическом филяриозе, в 25% протеинурия была клубочковой [503, 504].

#### 7.3.2.1 Лечение

**Практический совет 7.3.2.1.1: Пациенты с филяриозом и ГН должны получать соответствующие**

**антипаразитарные препараты в достаточных дозах и с достаточной длительностью, чтобы достичь эрадикации филярий.**

У пациентов с протеинурией субнефротического уровня и/или гематурией наблюдалось уменьшение протеинурии на фоне антифиляриозной терапии. Однако протеинурия может возрастать, а почечная функция ухудшаться после начала терапии диэтилкарбамазином или ивермектином [504, 505], возможно, из-за усиления иммунного ответа при высвобождении антигенов в циркуляцию после гибели паразита [506]. С целью уменьшения нагрузки микрофиляриями и предупреждения высвобождения антигенов перед назначением диэтилкарбамазина применяли терапевтический аферез [507]. У пациентов с нефротическим синдромом почечный ответ на антифиляриозную терапию противоречив. Ухудшение функции почек может продолжаться, несмотря на удаление микрофилярий в результате терапии.

Потенциальная нефротоксичность указанных протоколов лечения требует тщательного контроля функции почек. Следует обратиться к рекомендациям ВОЗ по лечению филяриоза [508].

Диэтилкарбамазин противопоказан при беременности (исследования на животных показали неблагоприятное воздействие на плод, но хорошо контролируемых исследований на людях не проводилось). Тем не менее, потенциальные преимущества могут служить основанием для применения препарата у беременных женщин, несмотря на потенциальные риски. Диэтилкарбамазин считается безопасным в период лактации. Ивермектин относится к категории действия на плод С. Ивермектин также выделяется с грудным молоком, и его применение в период лактации не рекомендуется, за исключением случаев, когда риск отсроченного начала лечения матери превышает потенциальный риск для грудного ребенка.

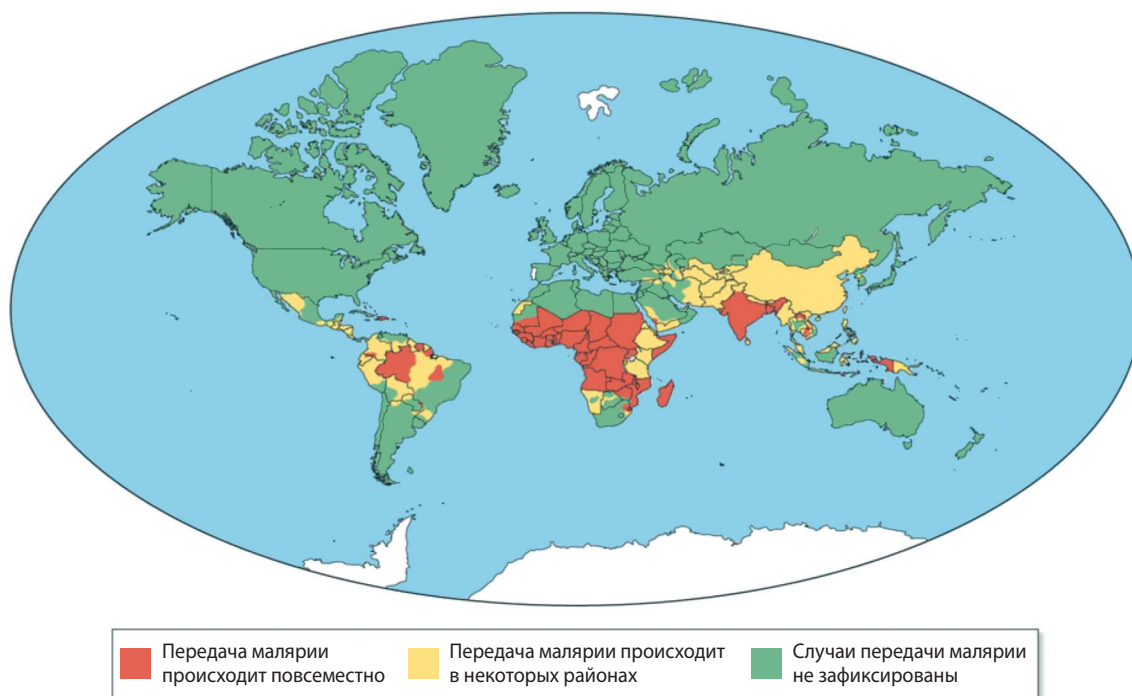
#### Рекомендации по проведению исследований

- Необходимы эпидемиологические исследования поражения почек в эндемичных по филяриозу регионах.
- Необходимы исследования влияния популяционной терапии филярицидными препаратами на течение филяриозной болезни почек.

### 7.3.3 Малярийная нефропатия

Малярия, вызываемая паразитами рода *Plasmodium*, которые передаются через укусы самок комаров вида *Anopheles*, является наиболее распространенным эндемическим заболеванием в мире (Рисунок 64).

Малярийная инфекция может вызывать разнообразные поражения почек, как острые, так и хронические. Полагают, что ГН, связанный с малярийной инфекцией, является состоянием, опосредованным преимущественно формированием иммунных комплексов.



**Рисунок 64 | Распределение передачи малярии на земном шаре.** Воспроизведено из данных Центров контроля и профилактики заболеваний. Доступно на: <http://www.cdc.gov/malaria/about/distribution.html>. Доступ осуществлен 27 января 2021.

Ассоциированное с малярией ОПП можно подразделить на ОПП вследствие острого канальцевого некроза (ОКН) и ОПП при остром (обратимом) ГН, ассоциированным с малярией; повреждения при хроническом и прогрессирующем ГН носят необратимый характер [509]. Активация иммунного ответа на контакт антигенов малярии и эритроцитов хозяина может привести к развитию иммунокомплексного комплемент-медирированного ГН, острого интерстициального нефрита или острого ГН (Рисунок 65) [510].

Точная частота развития ГН при малярии неизвестна, по некоторым оценкам она составляет около 18% [511]. Острый ГН, связанный с малярией, может возникать при инфицировании *Plasmodium falciparum* (чаще) или *Plasmodium vivax*. У таких пациентов выявляется НС (или транзиторная невысокая протеинурия, микрогематурия и иногда низкий уровень комплемента сыворотки) и гистологические признаки МПГН или мезангиопролиферативного ГН [509].

Хроническая инфекция *P. malariae* (и в меньшей степени *P. vivax*, *P. ovale*) ассоциирована с необратимым и прогрессирующим ГН. В прошлом эти поражения были известны под названием тропического нефрита или «нефропатии четырехдневной малярии» (Н4М; Рисунок 66) [512, 513]. Обычно её клиническим проявлением является нефротический синдром, иногда с нарушением функции почек. Н4М встречается в основном у детей раннего возраста [510]. В наши дни такие варианты поражения встречаются гораздо реже, и у большинства детей

в тропиках нефротический синдром обусловлен скорее БМИ, ФСГС, ВГВ-/ВИЧ-инфекцией, серповидноклеточной анемией или СКВ, нежели чем Н4М [511, 514, 515].

### 7.3.3.1 Лечение

**Практический совет 7.3.3.1.1: Пациенты с малярией и ГН должны получать соответствующие антипаразитарные препараты в достаточных дозах и с достаточной длительностью, чтобы достичь эрадикации малярийного плазмодия из крови и гепатолиенальной системы. Показаний к применению иммуносупрессивных препаратов при малярийной нефропатии нет.**

Трудно предсказать исход ГН, возникшего вследствие малярийной инфекции, так как эрадикация паразитарной инфекции не всегда сопровождается выздоровлением. ГН и ХБП могут развиваться, несмотря на эрадикацию малярии, их можно обнаружить спустя 3-5 лет после первичной инфекции [516]. Полное восстановление функции почек наблюдается примерно в 64-79% случаев после перенесенного ОПП или острого ГН, связанного с *P. falciparum* и *P. Vivax* [516-519].

Глюкокортикоидная и иммуносупрессивная терапия, по-видимому, не играют никакой роли при малярийной нефропатии [512, 513], хотя контролируемые исследования отсутствуют. Лечение должно быть направлено на эрадикацию малярийной инфекции.



**Рисунок 65 | Патофизиология поражения почек при малярии. [510]** ДВС, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.

<b>Стадия 1</b>	Легкое фокальные и сегментарные изменения
<b>Стадия 2</b>	Умеренные фокальные и сегментарные изменения
<b>Стадия 3</b>	Диффузные или сегментарные повреждения с интерстициальными или канальцевыми изменениями
<b>Стадия 4</b>	Выраженный склероз и интерстициальная/канальцевая атрофия

**Рисунок 66 | Гистопатологическое стадирование нефропатии при четырехдневной малярии.**

Инфекция, вызванная *P. falciparum*: рекомендована комбинированная терапия на основе артемизинина (АОТ), а не монотерапия, из-за возможного развития резистентности к артемизинину. Пациенту также следует назначить примахин однократно в низкой дозе, чтобы снизить вероятность передачи малярии. Обследование на наличие дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФД) не требуется ввиду низкого риска выраженной токсичности.

Инфекция, вызванная *P. malariae*: АОТ или хлорохин в регионах, где нет устойчивости к хлорохину.

Инфекции, вызванные *P. ovale*, *P. vivax*: АОТ или хлорохин в регионах, где нет устойчивости к хлорохину. Для предотвращения рецидивов дополнительно назначают примахин с учетом активности Г6ФД у пациента.

При тяжелой малярии применяют в/в или внутримышечное введение артезуната на протяжении не менее 24 часов с последующим назначением полного 3-дневного курса АОТ, как только пациент сможет принимать препараты перорально.

Подробные рекомендации по лечению малярии предложены также ВОЗ [520].

### 7.3.3.2 Особые ситуации

В случае развития тяжелой формы малярии у детей в возрасте до 6 лет, когда затруднено применение инъекционных препаратов, артезунат вводится ректально с последующим направлением ребенка в медицинское учреждение, где помощь будет оказана в полном объеме.

Галофантрин обладает одновременно эмбриотоксическим и кардиотоксическим действием. Применение тетрациклина/миноциклина ассоциировано с нарушением роста костей у плода и у новорожденных, и изменением цвета эмали зубов у маленьких детей. Применением обоих препаратов противопоказано во время беременности и/или кормления грудью. Примахин и тафенохин могут вызывать гемолиз у лиц с дефицитом Г6ФД, и их применение противопоказано пациентам с дефицитом Г6ФД, беременным женщинам (поскольку невозможно определить активность Г6ФД у плода), младенцам в возрасте до 6 месяцев (поскольку определение Г6ФД в раннем возрасте может быть ошибочным из-за присутствия фетального гемоглобина) и женщинам, кормящим грудью детей младше 6 месяцев (Рисунок 67 [521]).

Безопасные	Небезопасные
Хлорохин	Галофантрин
Амодиахин	Тетрациклин/доксциклин
Хинин	Примахин
Азитромицин	
Сульфадоксин-пириметамин	
Мефлохин	
Хлорпрогуанил-дапсон	
Производные артемизинина	
Атоваквон-прогуанил	
Лемефантрин	

Рисунок 67 | Противомалярийные препараты и беременность [521].

**Рекомендации по проведению исследований**

- Необходимо изучение частоты возникновения и распространенности малярийной нефропатии и влияния на нее антималярийной терапии, особенно в эндемичных регионах Западной Африки.
- Необходимо проведение РКИ с целью изучения роли глюкокортикоидов и иммуносупрессивных препаратов в случаях, когда, несмотря на эрадикацию малярийного паразита, малярийная нефропатия продолжает прогрессировать.
- Необходимы исследования по оценке безопасности и эффективности антималярийных препаратов во время беременности, поскольку беременных женщин часто исключают из клинических исследований [521].



## Глава 8: Иммуноглобулин- и комплемент-медирированные гломерулярные заболевания с мембранопролиферативным профилем повреждения

Эта глава написана вместо главы рекомендаций 2012 года, посвященной идиопатическому МПГН. Поскольку за последнее время достигнут большой прогресс в понимании этиологии МПГН, и признано, что МПГН является не заболеванием, а профилем гломерулярного повреждения, в этой обновленной главе обсуждаются методы обследования и ведения тех гломерулярных заболеваний, которые часто характеризуются мембранопролиферативным профилем, в том числе и С3-Г. [522]

Лечение МПГН полностью зависит от идентификации лежащей в его основе патологии. В большинстве случаев МПГН развивается вследствие отложения иммуноглобулинов и комплемента – это либо иммунные комплексы (вторичные, причиной являются инфекционные/аутоиммунные заболевания), либо моноклональные иммуноглобулины, либо компоненты комплемента вследствие дисрегуляции его альтернативного пути.

Лишь в немногих случаях иммунокомплексного МПГН даже при углубленном обследовании не удастся идентифицировать этиологическую причину. Обычно это встречается у детей и лиц юношеского возраста, и крайне редко наблюдается у взрослых. В таких случаях заболевание расценивают как «идиопатический» иммунокомплексный МПГН, или иммунокомплексный МПГН неуточненной этиологии.

В ранее проведенных предыдущих контролируемых исследованиях включение пациентов основывалось на старой, в настоящее время не используемой электронно-микроскопической классификации МПГН, а не на современной классификации, в основе которой лежат данные иммунофлюоресцентной микроскопии и предполагаемая на их основе патобиологии заболевания. Поэтому в настоящее время не имеется достаточных доказательств для формулировки рекомендаций по ведению различных заболеваний с профилем МПГН. Мы предоставляем практические советы, призванные помочь клиницистам в принятии решения в отношении таких пациентов.

### Номенклатура

Мембранопролиферативный профиль ГН – это светооптический профиль повреждения почек, характеризующийся увеличением количества интрагломерулярных клеток и диффузным утолщением стенок гломерулярных капилляров. Клинические проявления неспецифичны, обычно у пациентов имеется

протеинурия (часто с формированием НС), гипертензия, клубочковая гематурия, и нарушение функции почек. Гипокомplementемия (С3 и/или С4) присутствует достаточно часто, не всегда. Профиль МПГН может выявляться при множестве заболеваний, не имеющих между собой ничего общего (Рисунок 68). Идентификация патогенетических механизмов конкретного заболевания критически важна для правильного ведения.

Мембранопролиферативные повреждения исторически классифицировались на основании локализации депозитов при электронно-микроскопическом исследовании следующим образом:

- *Тип I МПГН* (МПГН I) – характеризуется наличием субэндотелиальных и мезангиальных электронно-плотных депозитов, состоящих из иммуноглобулинов и С3
- *Тип II МПГН* (МПГН II – болезнь плотных депозитов [DDD]) – характеризуется наличием электронно-плотных интрамембранозных депозитов, преимущественно состоящих из комплемента
- *Тип III МПГН* (характеризуется наличием и субэпителиальных и субэндотелиальных депозитов)

Эта историческая классификация не была основана на патогенезе заболевания, и в результате совершенно различные в патогенетическом отношении процессы попадали под общее наименование МПГН.

Достижения в понимании механизмов заболеваний, ведущих к формированию мембранопролиферативного профиля повреждения, дали возможность создать новую патобиологическую классификацию. Эта новая классификация основана на данных иммунофлюоресцентного исследования: депозиты определяются как состоящие главным образом из иммуноглобулинов (моноклональных), поликлональных иммуноглобулинов и комплемента, или преимущественно комплемента (Рисунок 69). [523, 524]

На основе иммунофлюоресцентных (ИФ) находок, МПГН может быть разделен на ИФ-негативную подгруппу, комплемент-доминантную подгруппу, и иммуноглобулиновую подгруппу с комплементом или без него. Если МПГН оказывается иммуноглобулин-позитивным, то, независимо от присутствия комплемента, должно быть предпринято обследование на инфекции, аутоиммунные заболевания и моноклональные гаммапатии. Комплемент-доминантный МПГН в свою очередь подразделяется на С3/С4 гломерулопатии. Комплемент-доминантный про-

<p><b>Медиированные иммуноглобулинами и иммунными комплексами</b></p>	<p><b>Отложение иммунных комплексов антиген-антитело в результате инфекций</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Вирусные: гепатит С (включая ВГС-ассоциированную смешанную криоглобулинемию), гепатит В</li> <li>• Бактериальные: эндокардит, инфицированные вентрикуло-атриальные шунты, висцеральные абсцессы, проказа, менингококковый менингит</li> <li>• Протозойные и другие: малярия, микоплазма, шистосомоз, лейшманиоз, филяриоз, гистоплазмоз</li> </ul> <p><b>Отложение иммунных комплексов при аутоиммунных заболеваниях</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• СКВ</li> <li>• Синдром Шегрена</li> <li>• Ревматоидный артрит</li> <li>• Смешанное заболевание соединительной ткани</li> </ul> <p><b>Отложение моноклональных Ig в результате моноклональных гаммапатий при плазмоклеточных и В-клеточных заболеваниях</b></p> <p><b>Фибриллярный гломерулонефрит</b></p> <p><b>Идиопатический</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Исключены все вышеуказанные причины</li> </ul>
<p><b>Комплемент-медиированные</b></p>	<p><b>С3 гломерулонефрит и С3 DDD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Мутации регуляторных белков: CFH, CFI, CFHR5</li> <li>• Мутации факторов комплемента: С3</li> <li>• Антитела к факторам комплемента: С3, С4 и С5 нефритические факторы</li> <li>• Антитела к регуляторным белкам: CFH, CFI, CHB</li> </ul> <p><b>С4 гломерулонефриты и С4 DDD</b></p>
<p><b>МПГН без иммунных комплексов и без депозитов комплемента</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Фаза репарации после ГУС/ТПП</li> <li>• Антифосфолипидный (антикардиолипидный) синдром</li> <li>• РОЕМС синдром</li> <li>• Лучевой нефрит</li> <li>• Нефропатия, ассоциированная с трансплантацией костного мозга</li> <li>• Лекарственные тромботические микроангиопатии</li> <li>• Ассоциированный с серповидно клеточной анемией и полицитемией</li> <li>• Дисфибриногемия и другие про-тромботические состояния</li> <li>• Дефицит антитрипсина</li> </ul>

**Рисунок 68 | Причины мембранопротеративного профиля повреждения.** CFB, фактор комплемента В; CFH, фактор комплемента Н; CFHR5, протеин 5, связанный с фактором комплемента Н; CFI, фактор комплемента I; DDD, болезнь плотных депозитов; ВГС, вирус гепатита С; ВИЧ, вирус иммунодефицита человека; ГУС, гемолитико-уремический синдром; Ig, иммуноглобулин; МПГН, мембранопротеративный гломерулонефрит; РОЕМС, полинейропатия, органомегалия, эндокринопатия, моноклональный белок, поражения кожи; СКВ, системная красная волчанка; ТПП, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура.

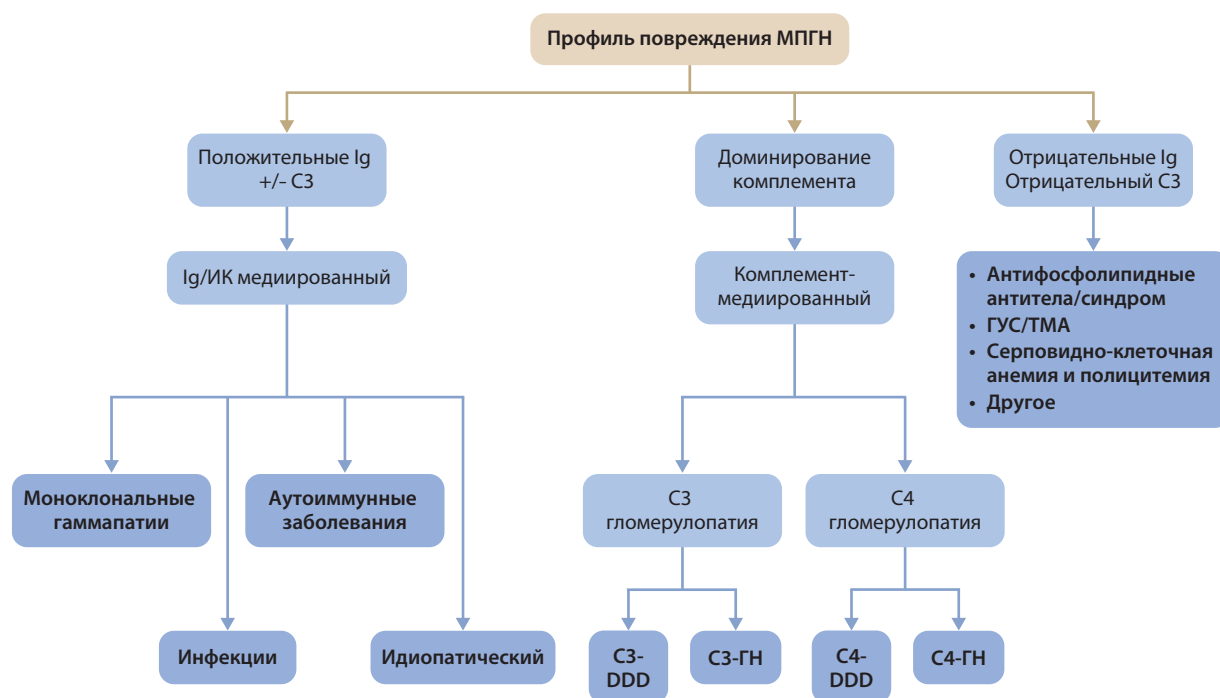
филь требует исследования альтернативного пути комплемента. Отсутствие/следы иммуноглобулинов или С3 указывают на ТМА.

Следует понимать, что наличие повреждений в виде МПГН означает, что патогенетический процесс уже происходил в течение какого-то времени, и что в результате этого же процесса могут формироваться и другие профили повреждения, включая эндокапиллярный пролиферативный ГН, мезангиопротеративный ГН, и полулунный ГН. Таким образом, тип повреждения, выявляемый при световой микроскопии, будет отчасти зависеть от того, насколько рано или поздно (по отношению к длительности заболевания) выполнена биопсия почки. [525]

**Имунокомплексный ГН (ИКГН) с профилем МПГН**  
 ИКГН (за исключением IgA-Н) характеризуется отложением иммунных комплексов, содержа-

щих как поликлональные иммуноглобулины, так и комплемент. Этот вариант повреждения в своем классическом виде является результатом хронической антигенемии с наличием циркулирующих иммунных комплексов или без них. ИКГН может проявляться профилем МПГН или другими пролиферативными гломерулярными повреждениями.

- ИКГН обычно развивается вследствие:
- **Инфекций:** Инфицирование вирусами гепатита С или В является одной из наиболее частых причин ИКГН, однако бактериальные и протозойные инфекции тоже могут вызывать МПГН.
  - **Аутоиммунных заболеваний:** ИКГН может быть ассоциирован с определенными аутоиммунными заболеваниями, такими как СКВ, синдром Шегрена, и ревматоидный артрит.



**Рисунок 69 | Патофизиология мембранопролиферативных повреждений.** DDD, болезнь плотных депозитов; ГУС, гемолитико-уремический синдром; ИК, иммунные комплексы; Ig, иммуноглобулины; МПГН, мембранопролиферативный гломерулонефрит; ТМА, тромботическая микроангиопатия.

### ГН с депозитами моноклональных иммуноглобулинов

Проплиферативный профиль повреждения почек, вторичный по отношению к депозиции моноклональных иммуноглобулинов, наблюдается у пациентов с моноклональными гаммапатиями. Этот вариант редко обнаруживается у пациентов с явной картиной гематологических заболеваний, таких как множественная миелома, макроглобулинемия Вальденстрема или В-клеточная лимфома. Обычно он возникает вследствие вялотекущего клонального плазмноклеточного или лимфоцитарного состояния, и может быть классифицирован как моноклональная гаммапатия почечного значения (МГПЗ). [526] Поражение почек развивается в результате отложения моноклонального иммуноглобулина непосредственно в клубочках. Примерами такого поражения почек являются иммунотактоидная гломерулопатия, криоглобулинемический ГН I и II типа, и пролиферативный ГН с депозитами моноклональных иммуноглобулинов (ПГНМИД). Следует отметить, что примерно в 70% случаев ПГНМИД клон не удастся идентифицировать. [527] Дифференциальная диагностика указанных вариантов основана на локализации и ультраструктурных признаках депозитов (например, аморфные или организованные), выявляемых при электронной микроскопии. [528] Детальное обсуждение этих заболеваний лежит за пределами круга вопросов, освещаемых в данных рекомендациях.

### Гломерулонефрит с C3- и C4-доминантными депозитами

C3-Г представляет собой редкое заболевание, и определяется как C3-доминантный гломерулонефрит (пролиферативные гистологические повреждения с депозитами C3, которые как минимум в 2 раза превышают по интенсивности любой другой иммуореактант) по данным иммунофлюоресценции [529]. К этой категории относятся и DDD, и недавно выделенный C3 гломерулонефрит (C3-ГН). [530] И если DDD определяется при наличии высоко электронноплотных осмофильных преимущественно интрамембранозных депозитов, то C3-ГН характеризуется наличием менее интенсивных депозитов в мезангии и вдоль стенок капилляров. Требуют исключения другие C3-доминантные гломерулярные повреждения (например ГН, связанный с инфекциями). Если у пациентов с профилем C3-ГН иммунофлюоресценция выявляет небольшое количество депозитов иммуноглобулинов в сочетании с депозитами C3, следует иметь в виду возможность замаскированных депозитов иммуноглобулинов. Иммунофлюоресценция на парафиновых срезах после обработки проназой может демаскировать депозиты моноклональных иммуноглобулинов. [531] Профиль МПГН при C3-ГН наблюдается далеко не всегда, и гипокплементемия присутствует лишь примерно в 50% случаев. [532, 533] Считается, что C3-Г развивается в результате дисрегуляции альтернативного пути комплемента. [534] Недавно был описан сходный

вариант комплемент-медицированного ГН характеризуется ярким свечением C4d но без (или с минимальными) депозитами C3 и иммуноглобулинов при иммунофлюоресценции (C4 гломерулопатия [C4-Г]). [535] Необходимы дальнейшие исследования для понимания причины развития этой патологии.

## 8.1 Диагностика

### Практический совет 8.1.1: Обследуйте пациентов с иммунокомплексным ГН (ИКГН) для выявления основного заболевания (Рисунок 68).

В первую очередь следует иметь в виду ВГВ и ВГС инфекцию, хронически бактериальные инфекции (например эндокардит, шунт-нефрит, абсцессы), грибковые, и, особенно в развивающихся странах, паразитарные инфекции (например шистосомоз, эхинококкоз, малярию). У пациентов, недавно перенесших инфекцию, нужно провести исследование антистрептококковых антител. Во-вторых, следует иметь в виду аутоиммунные заболевания, такие как СКВ и, реже, синдром Шегрена и ревматоидный артрит. Помимо аутоиммунных заболеваний, существующие иммунные нарушения могут послужить триггером ИКГН. ИКГН может быть ассоциирован со злокачественными новообразованиями, поэтому может потребоваться соответствующий возрасту большого скрининг на онко-заболевания.

### Практический совет 8.1.2: Обследуйте пациентов с ГН и депозитами моноклональных иммуноглобулинов на гемобластозы.

Пациенты с ПГНМИД, выявленном при иммунофлюоресценции, независимо от возраста, должны пройти полное обследование для выявления гемо-

бластозов или вялотекущих плазмоклеточных и лимфоцитарных заболеваний. Обследование включает: (i) электрофорез сыворотки крови и мочи; (ii) иммунофиксацию сыворотки крови и мочи; (iii) определение уровня свободных легких цепей в сыворотке крови; и (iv) консультацию гематолога для дальнейшего обследования на наличие В-клеточного/плазмоклеточного клона, продуцирующего моноклональный иммуноглобулин [526]. Сотрудничество с гематологами важно не только для дальнейшего обследования таких пациентов (например, выполнения трепанобиопсии костного мозга, если она показана), и и потому, что ряд препаратов, необходимых для лечения таких пациентов, обычно не используются практикующими нефрологами.

### Практический совет 8.1.3: Если при интенсивном обследовании не выявлена этиология заболевания, лежащего в основе развития ИКГН, проведите исследования для выявления дисрегуляции комплемента и возможных факторов, вызывающих эту дисрегуляцию (Рисунок 70).

Имеются данные, указывающие на роль дисрегуляции комплемента в развитии ИКГН [536, 537]. Кроме того, когортные исследования продемонстрировали, что классический C3-Г может «маскироваться под ИКГН» (например, может наблюдаться значительная депозиция иммуноглобулинов) в случаях, когда инфекционный триггер присутствует на момент выполнения биопсии почки [538]. Подтверждение роли избыточной активности комплемента может послужить важной информацией при определении подходов к лечению, используемых в дополнение к поддерживающим мероприятиям и/или стандартной иммуносупрессии при активном ГН.

Функциональная оценка	ГAK50, AАP50, функция фактора Н
Количественная оценка компонентов комплемента и регуляторных факторов	C3, C4, факторы I, H, B, пропердин
Измерение активации комплемента	C3d, Bb, pMAK
Аутоантитела	Антитела к факторам H и B, нефритические факторы (C3, C4, C5)
Генетические исследования	C3, факторы H, I, B и CFHR1-5 MLPA
Плазмоклеточные заболевания*	Свободные легкие цепи в сыворотке, электрофорез сыворотки крови и мочи, и иммунофиксация**
Имунофлюоресцентные исследования биопсийного материала почки	IgA, IgG, IgM, C1q, C3, фибриноген, каппа, лямбда, C4d (обычно яркое свечение C3, негативное или слабое свечение иммуноглобулинов, и негативный C4d)

**Рисунок 70 | Оценка нарушений альтернативного пути активации комплемента.** Адаптировано из *Kidney International*, volume 89, issue 2, Angioi A, Fervenza FC, Sethi S, et al. Diagnosis of complement alternative pathway disorders, pages 278–288, © 2016, с разрешения Международного общества нефрологов [539]. \* Присутствие циркулирующего моноклонального белка редко наблюдается у лиц моложе 50 лет. Возможность выявить моноклональную гаммапатию зависит от чувствительности метода. \*\* Некоторые методы исследования комплемента могут выполняться только специалистами/в исследовательских лабораториях, и интерпретация может потребовать консультации эксперта. AАP0, активация альтернативного пути комплемента 50%; Bb, активированный фактор В; C3d, компонент комплемента 3d; C4d, компонент комплемента 4d; CFHR1-5, белки, связанные с фактором комплемента H 1-5; ГAK50, гемолитическая активность комплемента 50%; IgA, иммуноглобулин А; IgG, иммуноглобулин; иммуноглобулин G; IgM, иммуноглобулин М; MLPA, Мультиплексная лигата-зависимая амплификация зонда; pMAK, растворимы мембран-атакующий комплекс.

Полное обследование на патологию комплемента включает общую активность комплемента, измерение уровня белков системы комплемента в сыворотке крови, и, в отдельных случаях, скрининг на антитела в регуляторным белкам системы комплемента и генетические исследования (Рисунок 70 [539]).

**Практический совет 8.1.4: Исключите ГН, связанный с инфекциями или постинфекционный ГН прежде, чем устанавливать диагноз С3 гломерулопатии (С3-Г).**

Как ГН, связанный с инфекциями (например, при наличии активной инфекции), так и постинфекционный ГН (например, при разрешившейся инфекции) считаются не-рецидивирующим острым заболеванием, требующим лишь ограниченного объема обследования. Лечение должно быть направлено на купирование инфекции и поддержание функции почек. Маловероятно, что потребуются иммуносупрессия – за исключением особых случаев (например, быстро прогрессирующее снижение функции почек и/или полунный гломерулонефрит) и только после достижения полного контроля над инфекцией.

**Практический совет 8.1.5: Обследуйте на наличие моноклональных белков пациентов с С3-Г, впервые диагностированным в возрасте  $\geq 50$  (Рисунок 69).**

С3-Г в классической форме – заболевание детского и юношеского возраста [538, 540] связанное с наличием антител (нефритический фактор), вызывающих дисрегуляцию ферментов альтернативного пути комплемента, или с другими ключевыми белками пути активации комплемента, или, реже, с мутациями генов, кодирующих факторы Н и I, белки, связанные с фактором комплемента Н (CFHR), или С3. [534] Недавно была описана ассоциация между образованием моноклональных белков у взрослых старшего возраста и развитием С3-Г [533,541]. Среди пациентов старше 50 лет с С3-Г, распространенность моноклональных гаммапатий колеблется от 31% до 83%, тогда как в соответствующей контрольной соответствующей по возрасту когорте она составляет всего 3% [533]. Вместе с тем С3-Г ассоциированный с циркулирующими моноклональными белками иногда выявляется и у пациентов в возрасте 20-47 лет, так что это заболевание может охватывать более широкие возрастные рамки [538]. Ассоциация основывается на эпидемиологических данных, так как прямых доказательств, демонстрирующих, что моноклональная гаммапатия является причиной развития С3-Г, в большинстве случаев нет. Тем не менее представляется, что ряд моноклональных белков способны вызывать дисрегуляцию комплемента, в первую очередь через прямую активацию альтернативного пути. [541] Мотивировка к обследованию конкретного пациента на клональное В-клеточное

заболевание исходит из ограниченных данных, позволяющих полагать, что терапевтические стратегии, направленные на элиминацию клон, могут иметь преимущества при лечении парапротеин-ассоциированного С3-Г. [542] Описание всестороннего обследования пациента с подозрением на наличие моноклональной гаммапатии лежит за пределами круга вопросов, освещаемых в этом разделе.

## 8.1 Лечение

### 8.2.1 ИКГН

В предыдущих рекомендациях в качестве терапевтического подхода к ИКГН, особенно у пациентов с идиопатическим заболеванием и НС и/или с быстро прогрессирующим заболеванием, поддерживалось использование циклофосфида внутрь, либо ММФ в сочетании с низкими дозами глюкокортикоидов ежедневно или в альтернирующем режиме. Однако те же самые достижения в понимании механизмов развития болезни, которые привели к изменению номенклатуры, высветили и гетерогенность изученных ранее когорт, искажающую результаты. Вдобавок, идиопатический ИКГН – исключительно редкая ситуация у взрослых пациентов. Данные исследований более не поддерживают прежние рекомендации, и говорят скорее в пользу более индивидуализированного подхода. Принципы оптимального ведения многих заболеваний с профилем МПГН еще предстоит определить. Если нет специальных оговорок, практические советы, предлагаемые ниже, базируются на доказательствах очень низкого уровня, клиническом опыте и мнениях экспертов. На тактику лечения часто влияют (или даже определяют ее) тяжесть протеинурии и нарушение функции почек.

**Практический совет 8.2.1.1: Если причина ИКГН установлена, первоначальные подходы к лечению должны быть направлены на основной патологический процесс.**

После идентификации основного заболевания, явившегося триггером развития ИКГН, наиболее эффективной терапевтической стратегией будет лечение первичного заболевания (Рисунок 68). Кроме того, все пациенты с ИКГН вероятно выиграют от стандартной рутинной медицинской помощи, рекомендуемой пациентами с другими активными гломерулярными заболеваниями (Глава 1).

**Практический совет 8.2.1.2: Вялотекущий ИКГН, будь то идиопатический или обусловленный первичным заболеванием, лучше всего вести на поддерживающей терапии, применение иммуносупрессии следует рассматривать с осторожностью**

У пациентов с вялотекущим заболеванием клинические признаки могут проявляться поздно, когда активное воспаление уже стихло. У таких пациентов

может быть пустой мочевой осадок с протеинурией различной степени выраженности и повышением СКр. Такие пациенты должны получать лечение лишь ингибиторами РАС, если только биопсия почки не выявляет признаков активного воспаления. Маловероятно, что пациенты с далеко зашедшим заболеванием и тяжелым тубулоинтерстициальным фиброзом по данным биопсии почки, что-либо выиграют от применения иммуносупрессивной терапии даже если у них есть признаки активного воспалительного процесса в почках. Поэтому оценка степени хронизации по данным биопсии почки может быть очень полезной для принятия решения применять или не применять иммуносупрессию.

**Практический совет 8.2.1.3: Для пациентов с идиопатическим ИКГН, протеинурией <3,5 г/сутки, отсутствием нефротического синдрома и нормальной рСКФ мы предлагаем поддерживающую терапию только ингибиторами РАС.**

Не имеется доказательств, поддерживающих преимущества иммуносупрессивной терапии у взрослых пациентов. Поскольку заболевание может прогрессировать, рекомендуется регулярное мониторирование СКр, протеинурии и анализов мочи.

Точно так же, не имеется доступных данных, позволяющих установить порог для начала иммуносупрессивной терапии определенного согласно новой номенклатуре ИКГН без НС у детей. Авторы признают, что в клинической практике, иммуносупрессивная терапия у детей может быть начата при более низкой протеинурии, чем это принято для взрослых пациентов, и ММФ с большей долей вероятности будет использован в качестве глюкокортикоид-сберегающего препарата.

**Практический совет 8.2.1.4: Для пациентов с идиопатическим ИКГН, нефротическим синдромом, и нормальной или близкой к нормальной рСКФ, испробуйте ограниченный курс глюкокортикоидов.**

Преднизон (или его эквивалент) может быть использован в начальной дозе 1 мг/кг/сут (максимальная доза 60-80 мг/сут) в течение 12-16 недель. Если пациент отвечает на терапию, дозу преднизона можно постепенно снизить в альтернирующем режиме в течение 6-8 месяцев. В случаях, когда протеинурия снизилась менее чем на <30% после 12-16 недель лечения, мы рекомендуем снижение дозы и отмену преднизона.

Пациенты, имеющие противопоказания к преднизону или не желающие принимать глюкокортикоиды могут получать лечение иКН. Мы не поощряем продолжительное использование глюкокортикоидов если доступны глюкокортикоид-сберегающие опции, особенно у детей.

**Практический совет 8.2.1.5: Для пациентов с идиопатическим ИКГН, нарушением функции почек**

**(но без полулуний), активным мочевым осадком, с протеинурией нефротического уровня или без нее, дополните поддерживающую терапию глюкокортикоидами и иммуносупрессантами.**

Преднизон (или его эквивалент) может быть использован в начальной дозе 1 мг/кг/сут (максимальная доза 60-80 мг/сут) в течение 12-16 недель. Если пациент ответил на терапию стабилизацией или улучшением функции почек или  $\geq 30\%$  снижением протеинурии, это считается удовлетворительным ответом на инициальную терапию. В таких случаях следует постепенно снизить дозу преднизона вплоть до полной отмены.

Если у пациента функция почек ухудшилась и/или протеинурия снизилась <30% после 12-16 недель лечения, это считается неудовлетворительным ответом на терапию. В таких случаях следует снизить дозу преднизона до 20 мг/сут и добавить ММФ. Если после 6-12 месяцев комбинированной терапии не улучшились показатели функции почек, гематурии или протеинурии, следует прекратить лечение и рассмотреть возможность повторной биопсии почки. Если по данным повторной биопсии почки сохраняются признаки активного ГН, рассмотрите применение циклофосфида или ритуксимаба.

Циклофосфамид назначают внутрь ежедневно (для взрослых – в дозе 2 мг/кг/сут; максимально 200 мг/сут) с преднизоном (10 мг/д) на 3-6 месяцев. Дозу циклофосфида следует снизить на 25% у пациентов старшего возраста (>60 лет) и корректировать в соответствии с нарушением функции почек.

В качестве альтернативы циклофосфамиду используется ритуксимаб 1 г, с повторным введением еще одной дозы 1 г через 14 дней, через 6 месяцев вводят еще 2 г в том же режиме.

У пациентов с персистирующей активностью заболевания после как минимум 6 месяцев ММФ плюс низкие дозы преднизона, или после 3-6 месяцев циклофосфида внутрь в сочетании с преднизоном, или после применения ритуксимаба, следует отменить глюкокортикоиды и иммуносупрессанты и продолжить поддерживающую терапию.

**Практический совет 8.2.1.6: Лечите пациентов с быстро прогрессирующим полулунием идиопатическим ИКГН высокими дозами глюкокортикоидов и циклофосфамидом.**

Начинайте лечение с в/в метилпреднизолона (1-3 г) с последующим применением глюкокортикоидов и циклофосфида внутрь, используя режим, аналогичный тому, что рекомендован для пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом (ААВ, Глава 9).

**Практический совет 8.2.1.7: Для большинства пациентов с идиопатическим ИКГН и рСКФ <30 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup>, используйте только поддерживающую терапию.**

Если только биопсия почки не выявляет активный некротизирующий полулунный гломерулонефрит (НПГН), или нет другой причины, которая была бы основанием для использования иммуносупрессантов (например, минимальный интерстициальный фиброз или сопутствующий острый тубулоинтерстициальный нефрит), такие пациенты должны получать консервативное лечение и быть своевременно направлены в соответствующий центр для оценки возможности выполнения трансплантации почки.

**Практический совет 8.2.1.8: Пациентов не ответивших на лечение, указанное в 8.2.1.4 and 8.2.1.5 при возможности следует рассматривать как потенциальных участников клинических исследований.**

### 8.2.2 С3 гломерулопатия

Оптимальная стратегия лечения для С3-Г с использованием доступных в настоящее время видов терапии не разработана. Мнение экспертов поощряет поддерживающие меры (Глава 1), а также использование иммуносупрессантов при средне-тяжелом и тяжелом течении, которое определяется как умеренная-значительная пролиферация по данным биопсии и протеинурия ( $>2$  г/сут). [543] Это мнения базируется в первую очередь на данных о 4 ретроспективных когортах и на экстраполяции данных из исследований других пролиферативных гломерулонефритов. Хорошо-контролируемых данных нет.

**Практический совет 8.2.2.1: В отсутствие моноклональной гаммапатии пациентам с С3-Г средне-тяжелого и тяжелого течения следует проводить инициальную терапию ММФ в сочетании с глюкокортикоидами, а если эта терапия не эффективна, следует рассмотреть применение экулизумаба.**

Рассмотрите возможность лечения пациентов с С3-Г, с протеинурией  $>1$  г/сут и гематурией, или снижением почечной функции в течение как минимум 6 месяцев.

Сведения об эффективности иммуносупрессивного лечения С3-Г неоднозначны. Medjeral-Thomas *et al.* сообщили о 32 пациентах с С3-Г, получавших иммуносупрессивную терапию (глюкокортикоиды в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами). Иммуносупрессия не замедлила прогрессирование почечной недостаточности по сравнению с не получавшими лечения пациентами [544]. Сходные результаты получена Servais *et al.* в когорте из 85 пациентов с С3Г [537].

Недавние исследования продемонстрировали более обнадеживающие результаты применения ММФ. Rabasco *et al.* сообщили об относительных преимуществах ММФ в когорте из 60 пациентов с С3-Г [545]. При средней длительности наблюдения 47 месяцев, 22 пациента, получавшие ММФ и глюкокортикоиды показали меньшую частоту ТСБП (0%

vs. 16,6%) и удвоения СКр (0% vs. 39%) по сравнению с пациентами, получавшими другие иммуносупрессанты. Кроме того, частота ремиссий в группе ММФ была значительно выше (19 из 22 пациентов vs. 9 of 18 пациентов;  $P<0,05$ ). Ответ на терапию, наблюдавшийся в этой ретроспективной когорте, служит обоснованием для экспертного мнения по поводу подходов к лечению С3-Г [543].

Аналогичные результаты получены Avasare *et al.*, которые сообщили о почечных исходах у 30 пациентов, получавших ММФ. [546] Период наблюдения составил в среднем 3 года, и концу наблюдения у двух третей пациентов стабилизировался или снизился СКр и снизилась протеинурия. Ravindran *et al.* сообщили о почечных исходах в суб-когорте из 144 пациентов с С3-Г [533]. Из 24 пациентов, получавших ММФ (медиана наблюдения  $9^{\wedge}6$  месяцев), у 3 показатели, характеризующие почечные исходы, улучшились, и у 4 достигнута стабилизация. У 15 пациентов показатели ухудшились. И, наконец, Vomback *et al.* продемонстрировали результаты, полученные в суб-когорте из 111 пациентов с С3-Г [532]. Из 42 пациентов, получавших ММФ, 19 достигли полной или частичной ремиссии.

Преимущества блокады терминального каскада комплемента с помощью экулизумаба – моноклональных антител к С5, все еще не установлены. В исследовании, включавшем 3 пациентов с DDD (один из них был реципиентом почечного трансплантата) и 3 пациентов с С3-ГН (из них 2 с почечным трансплантатом), у всех участников на момент включения в исследование была протеинурия  $>1$  г/сут и/или ОПП. Исследование системы комплемента выявило патогенные варианты фактора Н (CFH) и CD46 (по 1 пациенту с каждым вариантом), и С3 нефритический фактор у 3 пациентов. Через 12 месяцев лечения, в ходе которого пациенты получали экулизумаб 1 раз в 2 недели, у 3 достигнут почечный ответ (снижение СКр и/или протеинурии), и у 1 пациента со стабильными лабораторными параметрами были выявлены гистологические признаки улучшения. Экулизумаб нормализовал уровень растворимых С5b-9 у всех пациентов с исходно повышенным уровнем этого биомаркера активности терминального пути активации комплемента, что позволяет предположить возможность использовать этот биомаркер для оценки ответа на терапию.

В недавнем ретроспективном исследовании 26 пациентов с С3Г получали экулизумаб (медиана длительности лечения 14 месяцев). Из них у 6 (23%) достигнут полный клинический ответ, еще у 6 (23%) – частичный клинический ответ, и 14 (54%) не ответили на терапию. Пациенты, достигшие полного ответа, имели более низкую рСКФ, более быстрые темпы прогрессирования заболевания, и более выраженную экстракапиллярную пролиферацию по данным биопсии почки по сравнению с теми, кто достиг лишь частичного ответа или не ответил

на лечение. Возраст, выраженность фиброза почечной ткани, частота НС и признаки активации альтернативного пути комплемента не различались. Полученные результаты согласуются с тем фактом, что экулизумаб в основном действует на воспалительный процесс в клубочках, и не влияет или очень мало влияет на дисрегуляцию комплемента, определяющую развитие СЗ-Г [547].

В отсутствие прямых доказательств, использование экулизумаба может рассматриваться у пациентов с прогрессирующим течением заболевания, не ответивших на другие виды лечения.

**Практический совет 8.2.2.2: Пациентов, не ответивших на лечение, описанное в 8.2.2.1 следует при возможности включать в клинические исследования.**

#### **Рекомендации по проведению исследований**

- Дальнейшее определение диагностических критериев СЗ-Г (используя биомаркеры и гистологические характеристики) с тем, чтобы разграничить СЗ-Г и сопутствующие состояния
- РКИ иммуносупрессивной терапии у пациентов с четко охарактеризованным ИКГН и СЗ-Г без моноклональной гаммапатии
- Углубленное изучение роли комплемента при каждом из заболеваний, описанных в этой главе
- Оптимизация обследования при подозрении на парапротеин-ассоциированный СЗ-Г
- РКИ клон-ориентированной химиотерапии в сравнении с иммуносупрессией для лечения парапротеин-ассоциированных гломерулярных заболеваний



## Глава 9: Васкулит, ассоциированный с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА)

### 9.1 Диагностика

В группу васкулитов мелких сосудов входят заболевания, характеризующиеся некротизирующим малоиммунным или «пауци-иммунным» (то есть при отсутствии иммунных депозитов или отложением очень небольшого их количества) воспалением сосудистой стенки мелких сосудов (артериол, капилляров и венул). В части случаев могут быть также затронуты сосуды среднего и крупного калибра. К малоиммунным васкулитам мелких сосудов относят гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) [548]. Почечное поражение при этих заболеваниях проявляется в виде малоиммунного фокального или сегментарного некротизирующего гломерулонефрита с полулуниями (НППН). У пациентов с активным малоиммунным васкулитом мелких сосудов обычно обнаруживают АНЦА в циркуляции, поэтому в номенклатуре первичных системных васкулитов, принятой в Чапел-Хилле в 2012 г., ГПА, микроскопический полиангиит и ЭГПА объединены в одну группу под общим названием АНЦА-ассоциированные васкулиты (ААВ) [548]. НППН может протекать как с внепочечными проявлениями, так и без них.

Системные васкулиты могут манифестировать с внепочечных проявлений, затрагивающих одну или несколько систем органов, при этом почки могут быть вовлечены не во всех случаях. Наиболее часто развивается поражение верхних и нижних дыхательных путей, кожи, глаз и нервной системы. У 10% пациентов с ААВ развивается легочное кровотечение, что ассоциировано с высоким риском смерти [549]. Необходимость лечения внепочечных проявлений васкулита может повлиять на выбор тактики терапии почечного процесса.

К клиническим проявлениями НППН относятся микрогематурия, представленная дисморфными (измененными) эритроцитами и эритроцитарными цилиндрами и протеинурия, обычно умеренная (1-3 г/сут). Малоиммунный НППН часто ассоциирован с быстро прогрессирующим снижением СКФ в течение нескольких дней или недель. Также описаны случаи медленно прогрессирующего течения, при котором трудно обнаружить гистологические признаки активного васкулита, а некоторым пациентам с почечным васкулитом, особенно с экстраренальными проявлениями заболевания, диагноз устанавливают, когда СКФ еще остается в пределах нормы.

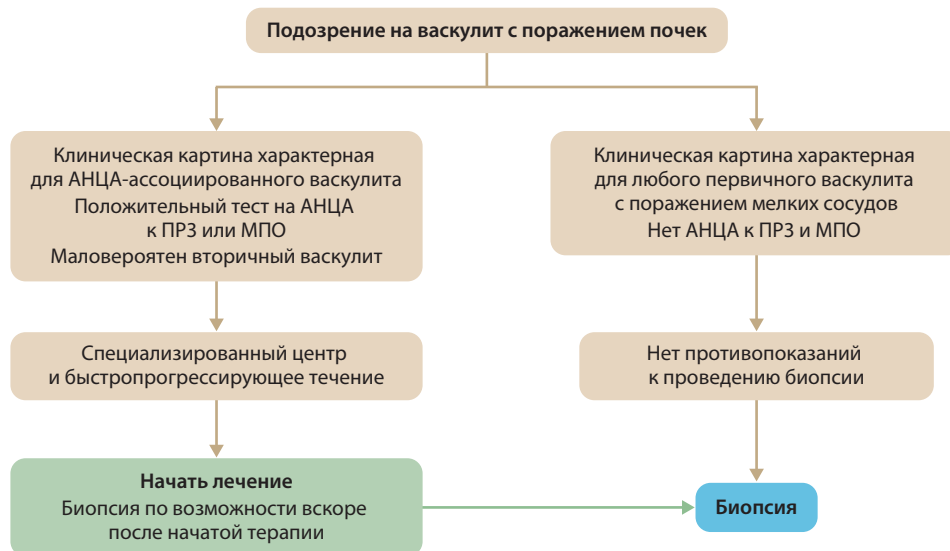
ОПП может возникать одновременно с диффузным альвеолярным кровотечением, что обычно име-

ется «легочно-почечным синдромом». И хотя этот синдром может развиваться при ряде заболеваний и состояний, но при одновременном поражении легких и почек обязательно следует заподозрить васкулит. В таком случае важным элементом диагностического поиска является серологическое исследование. При положительном результате анализа на анти-ГБМ антитела наиболее вероятен диагноз болезни, ассоциированной с антителами к ГБМ (ранее известной как болезнь Гудпасчера), что требует экстренного проведения плазмообмена не дожидаясь результатов диагностической биопсии (Рисунок 71), в то время как выявление АНЦА предполагает ААВ. У некоторых пациентов выявляют как АНЦА, так и анти-ГБМ антитела. Диагностика ААВ основывается на сочетании клинических признаков с результатами инструментальной и лабораторной диагностики (С-реактивный белок, общий анализ крови, параметры функции почек и общий анализ мочи с микроскопией осадка). Кроме того, следует провести исследование на антитела к миелопероксидазе (МПО) и протеиназе-3 (ПРЗ) и, если возможно, выполнить биопсию почки или других пораженных органов.

АНЦА, направленные против МПО и ПРЗ (белков, содержащихся в гранулах нейтрофилов), обнаруживают у 90% пациентов с васкулитом мелких сосудов или НППН [550]. В пересмотренном в 2017 г. международном консенсусе по выявлению АНЦА при ГПА и микроскопическом полиангиите говорится о том, что предпочтительным скрининговым методом тестирования на антитела к МПО и ПРЗ является антигенспецифический иммуоферментный анализ [551].

**Практический совет 9.1.1: У пациентов с клинической картиной, характерной для васкулита мелких сосудов, в сочетании с положительными серологическими тестами на антитела к миелопероксидазе (МПО) и протеиназе-3 (ПРЗ), ожидание проведения биопсии или ее результатов не должно быть причиной к отсроченному началу лечения, особенно при быстром ухудшении состояния пациента (Рисунок 71).**

При ААВ биопсия почки очень важна как для первичной диагностики, так и при обострении, в том числе и после трансплантации почки (Рисунок 72 и Рисунок 73). Диагностическая точность биопсии почки, которая остается «золотым стандартом» диагностики заболевания, при ГПА может достигать 91,5% [552]. Биопсия почки позволяет оценить почечный прогноз посредством морфологической



**Рисунок 71 | Стратегия проведения биопсии при подозрении на почечный васкулит.** АНЦА, антитела к цитоплазме нейтрофилов; МПО, миелопероксидаза; ПРЗ, протеиназа 3.

**Активность** АНЦА-ассоциированного васкулита определяется клиническими проявлениями или симптомами, которые можно объяснить активным поражением того или иного органа в рамках основного заболевания

**Ремиссия** – отсутствие клинических проявлений васкулита и ГН. Ремиссия ГН означает стабильный уровень или увеличение СКФ. Несмотря на то, что гематурия и протеинурия являются проявлениями активности заболевания и могут полностью разрешиться, их наличие необязательно означает стадию обострения

**Обострение** – появление признаков активности заболевания после периода частичной или полной ремиссии. Возникновение или ухудшение гематурии и протеинурии могут указывать на обострение патологического процесса в почках. Обострения по тяжести течения могут быть легкими или тяжелыми, последние характеризуются угрозой для жизни или функции органа (диффузное альвеолярное кровотечение, подскладочный стеноз, ГН и васкулит органа зрения)

**Рефрактерная форма** – возникшие или персистирующие повреждение почек и/или системные проявления васкулита во время лечения, соответствующего по интенсивности первоначальной иммуносупрессивной терапии

**Рисунок 72 | Определение активности заболевания, ремиссии, рецидива и резистентного к лечению заболевания при ААВ.** ААВ, АНЦА-ассоциированный васкулит; АНЦА, антитела к цитоплазме нейтрофилов; ГН, гломерулонефрит.

оценки изменений в клубочках, тубулоинтерстиции и сосудах [553]. Таким образом, биопсия почки показана всем пациентам с подозрением на поражение почек, но при положительных результатах анализа на антитела к МПО и ПРЗ и клинической картине, характерной для васкулита мелких сосудов, с низкой вероятностью наличия вторичного васкулита, экстренное выполнение биопсия может быть обязательным, и начало терапии не следует откладывать до ее проведения.

Рекомендации по лечению в данном Руководстве разработаны на основе исследований, включавших пациентов с ААВ и/или НППГН. У ~10% пациентов с клиническими признаками и симптомами микроскопического полиангиита, ГПА или НППГН выявить АНЦА не удастся. Такие пациенты получают такое же лечение, как при АНЦА-позитивном васкулите, хотя ни одно из исследований не было специально посвящено лечению пациентов с АНЦА-негатив-

ным васкулитом. В отношении АНЦА-негативных пациентов важно принимать во внимание несколько не относящихся к васкулитам заболеваний, таких как системные ревматические заболевания (в частности СКВ), а также инфекции и злокачественные новообразования (Рисунок 74 [554]), которые могут имитировать проявления васкулита мелких сосудов.

**Практический совет 9.1.2: Лечение пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом (ААВ) следует осуществлять в центрах, специализирующихся на ведении ААВ.**

В центрах, специализирующихся на ведении ААВ, созданы соответствующие условия для быстрой диагностики и лечения. Для осуществления быстрой диагностики должны быть доступны необходимые серологические и гистологические методы исследования. Кроме того, центр должен



**Рисунок 73 | Диагностическая стратегия при быстро прогрессирующем гломерулонефрите.** АНА, антинуклеарные антитела; АНЦА, антитела к цитоплазме нейтрофилов; ГБМ, гломерулярная базальная мембрана.

Орган/Система органов	Микроскопический полиангиит, МПА (%)	Гранулематоз с полиангиитом, ГПА (%)	Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, ЭГПА (%)
Кожа	40	40	60
Почки	90	80	45
Легкие	50	90	70
ЛОР-органы	35	90	50
Опорно-двигательная система	60	60	50
Нервная система	30	50	70
Желудочно-кишечный тракт	50	50	50

**Рисунок 74 | Частота поражения органов и систем при ААВ.** Воспроизведено на основе *The New England Journal of Medicine*, Jennette JC, Falk RJ, Small-Vessel Vasculitis, Volume 337, стр. 1512–1523, Copyright © 1997 Медицинское общество Массачусетса. Перездано с разрешения Медицинского общества Массачусетса [554]. ААВ, АНЦА-ассоциированный васкулит.

располагать доступом ко всем видам лечения, включая медикаментозное (ритуксимаб) и плазмообмен. Сотрудники центра должны иметь опыт применения данных методов терапии и знать об их осложнениях. Также центр должен располагать отделениями интенсивной терапии и экстренного гемодиализа.

## 9.2 Прогноз заболевания

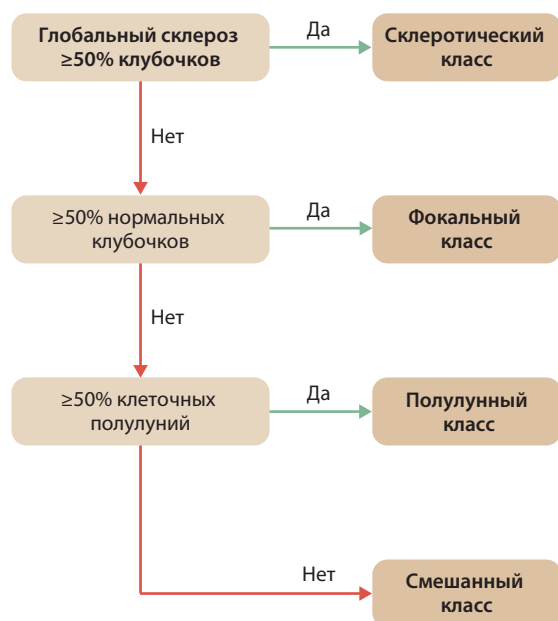
### 9.2.1 Выживаемость

Были описаны факторы, влияющие на вероятность развития ремиссии и обострения, а также на почечную выживаемость и общую выживаемость [555–557]. К важным факторам, связанным с выживаемостью,

относят возраст, состояние функции почек и/или вовлечение почек в патологический процесс на момент установки диагноза. В отсутствие иммуносупрессивной терапии ААВ приводит к неблагоприятным исходам. Следовательно, иммуносупрессивная терапия играет ключевую роль в повышении выживаемости пациентов с активным системным ААВ, включая пациентов старшего возраста (старше 75 лет), у которых применение иммуносупрессивной терапии также повышает выживаемость [558].

### 9.2.2 Прогноз почечной выживаемости и ответ на терапию

По гистологической картине почечного поражения можно судить об отдаленном риске развития



**Рисунок 75 | Гистопатологическая классификация АНЦА-ассоциированного гломерулонефрита.** При исследовании биоптата поражение клубочков оценивают в следующем порядке: процент полностью склерозированных клубочков, процент нормальных клубочков и процент клубочков с полулуниями. Морфологическую картину, не соответствующую ни под одну из категорий в зависимости от преобладающего типа изменений в клубочках, расценивают как смешанную [553].

почечной недостаточности. Разработаны системы морфологической оценки почечного прогноза (например, Berden *et al.* [553] и Brix *et al.* [559] Рисунок 75 [553]).

В исследованиях по валидации гистопатологической классификации Berden *et al.*, наличие более 50% нормальных клубочков (фокальный класс) указывало на благоприятный исход, тогда как неблагоприятный исход был связан с наличием более 50% полностью склерозированных клубочков [560]. Аналогичным образом, согласно Шкале оценки риска прогрессирования поражения почек, разработанной Brix *et al.*, благоприятный почечный исход был ассоциирован с наличием в биоптате более 25% нормальных клубочков [559]. Однако исходы для полулунного класса (более 50% полулуний) и смешанного класса существенно различались в опубликованных работах.

Важно отметить, что восстановление функции почек можно наблюдать и у пациентов с тяжелым их поражением, поэтому не следует прекращать лечение на основании прогностически неблагоприятной гистологической картины.

Оценка почечного ответа на терапию может быть затруднена при персистенции гематурии и протеинурии, которое наблюдается у 50% пациентов. Для оценки ответа на терапию следует ориентироваться на стабильный или снижающийся уровень сывороточного креатинина (СКр). Уменьшение выраженности внепочечных проявлений и нор-

мализация уровня маркеров воспаления (например, С-реактивного белка) могут также указывать на эффективность терапии, но при этом нельзя исключить сохраняющуюся активность почечного процесса. Также следует учитывать другие возможные причины ОПП помимо ААВ. Таким образом, биопсию почки рекомендовано проводить у «первичных» пациентов, а также в период последующего наблюдения в случае неудовлетворительного ответа на терапию (Рисунок 71).

При отсутствии гематурии гистологическая активность маловероятна. Персистирующая протеинурия может отражать как активность заболевания, так и хроническое повреждение паренхимы вследствие предшествующего воспаления. Такое хроническое повреждение характеризует неблагоприятный отдаленный почечный прогноз. Значение персистирующей гематурии остается неясным. В ретроспективном исследовании не было выявлено отличий в частоте развития ТСБП у пациентов с персистирующей гематурией или без нее, но у пациентов с гематурией чаще развивались обострения почечного процесса [561]. Более того, возобновление гематурии после первоначального ее разрешения может указывать на развитие рецидива.

### 9.2.3 Обострения

**Практический совет 9.2.3.1: Сохранение повышенного уровня АНЦА или его нарастание в динамике, а также обнаружение антител у пациентов, которые ранее были АНЦА-негативными, являются слабыми предикторами развития обострения в будущем, и при выборе схемы терапии не следует ориентироваться на данные показатели.**

ААВ с антителами к ПРЗ и МПО характеризуется развитием обострений. При наличии антител к ПРЗ рецидивы наблюдаются чаще, чем у пациентов с антителами к МПО [562]. Достижение на фоне индукционной терапии АНЦА-негативного статуса ассоциировано со снижением риска развития обострений [563, 564]. Вместе с тем и персистенция, и нарастание титров АНЦА в динамике лишь умеренно повышают риск развития рецидива в будущем [565], тогда как изменение АНЦА-негативного статуса на АНЦА-позитивный ассоциировано с большей частотой развития обострений и требует более частого проведения клинического обследования. Однако, с учетом рецидивирующего фенотипа ААВ в целом, при выборе схемы лечения у конкретных пациентов не следует ориентироваться на уровень АНЦА.

### 9.3 Лечение

Лечение ААВ состоит из двух фаз: инициальной, обычно называемой также «индукционной» и «поддерживающей».

### 9.3.1 Индукционная терапия

**Рекомендация 9.3.1.1: Мы рекомендуем проводить индукционную терапию впервые выявленного ААВ глюкокортикоидами в сочетании с циклофосфамидом или ритуксимабом (1В).**

*Существует доказательная база высокого качества для лечения пациентов с впервые выявленным ААВ. Данные о применении ритуксимаба для лечения пациентов с тяжелым (СКФ >4 мг/дл [ $>354$  мкмоль/л]) поражением почек ограничены.*

#### Ключевая информация

##### Баланс пользы и вреда

Циклофосфамид в сочетании с глюкокортикоидами применялся в качестве индукционной терапии в нескольких РКИ. В двух РКИ была продемонстрирована одинаковая эффективность циклофосфамида и ритуксимаба (в сочетании с двумя пульсами циклофосфамида или без них). При этом частота возникновения инфекционных осложнений была сходной при применении обеих схем лечения (Дополнительная Таблица S31 [566-569]). Однако, в *post hoc* анализе исследования RAVE (Rituximab in ANCA-Associated Vasculitis/Ритуксимаб в лечении ААВ) в подгруппе пациентов с АНЦА к ПРЗ, получавших ритуксимаб, частота ремиссий через 6 месяцев после начала терапии была выше, и скорректированное с учетом возраста, пола, впервые выявленного эпизода или обострения заболевания отношение шансов (ОШ) составило 2,11 (95% ДИ: 1,04-4,30) [570]. В группе пациентов с антителами к ПРЗ и рецидивирующим течением заболевания больше пациентов, получавших ритуксимаб, достигли ремиссии через 6 месяцев (ОШ 3,57 [95% ДИ: 1,43-8,93]) и 12 месяцев (ОШ 4,32 [95% ДИ: 1,53-12,15]) [570]. В группе пациентов с антителами к МПО взаимосвязи между проводимым лечением и вероятностью наступления ремиссии выявлено не было (исследование RAVE; Дополнительная Таблица S32 [567, 569]).

Исходы заболевания при использовании циклофосфамида внутрь и при в/в введении не отличались. При в/в введении циклофосфамида удается снизить кумулятивную дозу препарата по сравнению с пероральным режимом. В исследовании CYCLOPS (Pulse Versus continuous Cyclophosphamide for Induction of Remission in ANCA-Associated Vasculitis/ Сравнение пульс-терапии и длительного перорального приема циклофосфамида для индукции ремиссии ААВ) в/в введение реже приводило к развитию лейкопении (Дополнительная Таблица S33 [569, 571]), но при длительном наблюдении обострения у пациентов в этой группе развивались чаще.

ММФ может быть использован вместо циклофосфамида у пациентов с АНЦА к МПО с не угрожающим жизни течением заболевания (за исключе-

нием случаев быстро прогрессирующего поражения почек).

ММФ обеспечивал такую же частоту достижения ремиссий, как и циклофосфамид у пациентов с АНЦА к МПО, и у пациентов с АНЦА к ПРЗ (Дополнительная Таблица S34 [569, 572-575]), но в клиническом исследовании MYCYC (Mycophenolate Versus Cyclophosphamide in ANCA Vasculitis/ Сравнение микофенолата мофетила и циклофосфамида при ААВ) в группе пациентов с АНЦА к ПРЗ назначение ММФ было ассоциировано с повышенным риском развития обострения [574].

Метотрексат в сочетании с глюкокортикоидами применялся для лечения ААВ в отсутствие поражения почек и необратимых тканевых повреждений, но применение этого препарата ассоциировано с более частым возникновением обострений и накоплением большего числа отсроченных необратимых повреждений органов по сравнению с циклофосфамидом (Дополнительная Таблица S35 [569, 576, 577]).

Глюкокортикоиды являются основной причиной развития нежелательных явлений. Внутривенное введение метилпреднизолона (в дозе 1-3 г) широко применяется при тяжелом течении заболевания, однако его эффективность не оценивали в РКИ. В большинстве РКИ назначали преднизолон/преднизон внутрь в начальной дозе 1 мг/кг/сут, но опять же без прямой установленной в РКИ доказательной базы. Темпы снижения дозы глюкокортикоидов в исследованиях отличаются: некоторые схемы нацелены на полную отмену препарата через 5 месяцев, тогда как в других схемах лечение продолжают в дозе 5-10 мг/сут и после 6 месяцев терапии [578]. В исследовании PEXIVAS (Plasma Exchange and Glucocorticoids for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis/Плазмаобмен и глюкокортикоиды для лечения АНЦА-ассоциированного васкулита) было продемонстрировано, что ускоренное снижение дозы глюкокортикоидов у пациентов с СКФ <50 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> так же эффективно, как и стандартная схема снижения, однако более безопасно [579]. В исследовании RAVE группе пациентов, получавших ритуксимаб, глюкокортикоиды назначали на более короткий срок; возможность применения такого подхода была подтверждена в наблюдательных исследованиях (Рисунок 79).

Терапия, направленная на подавление системы комплемента, также может позволить снизить суммарную дозу глюкокортикоидов. В исследовании ADVOCATE (A Phase 3 Clinical Trial of CCX168 (Avacopan) in Patients with ANCA-Associated Vasculitis/ Третья стадия клинических испытаний препарата CCX168 (Авакопан) для лечения пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом) было продемонстрировано, что авакопан, пероральный антагонист рецептора C5a компонента комплемента, может быть эффективной альтернативой глюкокортикоидам, а также способен улучшить почечный исход [580].

**Качество доказательств**

Качество доказательной базы, в целом, было расценено как среднее. В двух РКИ, в которых сравнивали ритуксимаб и циклофосфамид, были оценены значимые исходы (наступление ремиссии или развитие рецидивов), но доказательность этих данных средней силы убедительности из-за существенных неточностей (Дополнительная Таблица S31 [566-569]). Такой критический исход как общая смертность также учитывался, однако в этих двух исследованиях не сообщалось о случаях развития почечной недостаточности. Только исследование RAVE, в котором было проведено двойное заслепление (и участников, и персонала), высоко оценено экспертной группой. Убедительность данных касательно наступления ремиссии спустя 6 месяцев лечения, частоты рецидивов и тяжелых побочных эффектов расценивается как средняя. В последующей работе было описано наступление полной ремиссии в подгруппах пациентов с различными типами АНЦА, но достоверность результатов считается низкой из-за возможных погрешностей (только одно исследование). Разницы в наступлении клинических исходов со стороны почек зарегистрировано не было, но из исследования были исключены пациенты с уровнем СКр >4 мг/дл (>354 мкмоль/л). Кроме того, наблюдение за пациентами проводили только в течение 18 месяцев.

В исследованиях, сравнивающих длительный пероральный прием циклофосфамида с в/в пульсами, не применяли двойное заслепление (Дополнительная Таблица S36 [569, 581-583]). Качество доказательств в отношении достижения конечных точек (полная ремиссия, лейкопения) расценено как среднее вследствие ограничений в проведении исследований. Данные по другим клиническим исходам также низко достоверны из-за существенных погрешностей, возникших в результате развития недостаточного количества событий (рецидивы, общая смертность). Рабочей группой исследование CYCLOPS признано наилучшим в этой области, так как в обеих группах пациенты дополнительно получали азатиоприн, и это исследование рассматривали отдельно (Дополнительная Таблица S33 [569, 571]). Качество доказательной базы для всех критических исходов было низким из-за погрешностей, связанных с тем, что было проведено только одно исследование.

В РКИ, сравнивающих ММФ с циклофосфамидом, было зарегистрировано недостаточное количество событий для оценки критических и значимых исходов (общая смертность, ТСБП, злокачественные новообразования, тяжелые нежелательные явления), поэтому качество доказательной базы было низким (Дополнительная Таблица S34 [569, 572-575]). Убедительность данных о развитии инфекций и рецидивов была оценена как средняя из-за ограничений в проведении некоторых исследований (неясный

характер заслепления исследователей, оценивавших исходы). В исследованиях MYCYS [574] и Tuin *et al.* [575] первичные конечные точки наступления полной ремиссии спустя 6 месяцев лечения оценивались независимой заслепленной рабочей группой, но в других исследованиях методы заслепления сомнительные, и, следовательно, качество доказательной базы для данного исхода расценили как среднее.

**Ценности и предпочтения**

Рабочая группа придает относительно большее значение достижению полной ремиссии заболевания, являвшейся основной конечной точкой в большинстве исследований. Однако, длительная иммуносупрессивная терапия должна приводить к как можно меньшему числу нежелательных явлений. Назначение ритуксимаба может быть предпочтительнее в случае обострения, и у пациентов, для которых важно сохранение фертильности.

Применение циклофосфамида внутрь или внутривенно в виде пульсов приводит к одинаковому результату, однако при в/в введении кумулятивная доза препарата ниже. В исследовании CYCLOPS было установлено, что при использовании циклофосфамида в/в в виде пульсов риск развития рецидивов может быть выше.

Пациенты негативно относятся к терапии глюкокортикоидами, прием препаратов этой группы сопряжен с развитием множества побочных эффектов. Назначение ритуксимаба в качестве монотерапии или в комбинации с циклофосфамидом может снизить потребность в приеме глюкокортикоидов, что особенно желательно у пациентов с повышенным риском глюкокортикоидной токсичности [567, 584]. Альтернативой терапии глюкокортикоидами может быть авакопан, ингибитор рецептора C5a компонента комплемента, который не только эффективен в отношении контроля активности заболевания, но и, по сравнению с преднизолоном, улучшает качество жизни пациентов с ААВ [580].

**Использование ресурсов и затраты**

Ритуксимаб является более дорогостоящим препаратом, чем циклофосфамид, хотя с учетом дополнительных трат на инфузии циклофосфамида и наблюдение за пациентом, а также меньшей стоимости биоаналогов ритуксимаба, расходы на лечение в итоге могут оказаться одинаковыми. На использование ресурсов и затраты влияют такие дополнительные факторы как удобство введения и мониторинга, стероид-сберегающий эффект терапии и меньшая ранняя токсичность ритуксимаба по сравнению с циклофосфамидом.

При в/в введении циклофосфамида удастся снизить кумулятивную дозу препарата по сравнению с пероральным приемом, однако пероральный циклофосфан дешевле. При обоих вариантах назначения циклофосфамида следует чаще про-

водить обследование пациента в связи с возможным развитием нежелательных явлений, особенно лейкопении.

### **Соображения, касающиеся внедрения**

Выбор схемы терапии зависит от возраста пациента, сопутствующих заболеваний и личных предпочтений, а также от доступности препаратов и их стоимости.

### **Обоснование**

Во многих РКИ в качестве индукционной терапии назначали циклофосфамид в сочетании с глюкокортикоидами. В двух РКИ было показано, что ритуксимаб так же эффективен в отношении индукции ремиссии, как и циклофосфамид [566, 567]. Частота обострений заболевания в течение 1-6 месяцев была сопоставима в группах лечения ритуксимабом и циклофосфамидом (ОР: 0,63; 95% ДИ: 0,35-1,14). Кроме того, не было выявлено значимых различий между группами и по частоте развития тяжелых нежелательных явлений, включая инфекции. Однако, риск возникновения отдаленных коморбидных состояний (злокачественных новообразований, реактивации ВГВ и ВГС и вторичного иммунодефицита) при использовании ритуксимаба и циклофосфамида отличается, что может повлиять на выбор терапии [585, 586].

В исследовании RAVE пациенты с обострением, получавшие ритуксимаб, чаще достигали ремиссии к 6 и 12 месяцам лечения по сравнению с группой пациентов, которым назначали схему циклофосфамид-азатиоприн [570, 587]. При анализе данных также было выявлено, что у пациентов с АНЦА к ПРЗ ремиссия к 6 месяцам лечения ритуксимабом наблюдалась чаще, чем у пациентов, получавших циклофосфамид-азатиоприн [570].

При интерпретации результатов исследования RAVE следует иметь в виду, что пациенты с тяжелым поражением почек ( $СКр > 4$  мг/дл [ $> 354$  мкмоль/л]) были исключены из исследования. В недавнем одноцентровом ретроспективном исследовании было установлено, что ритуксимаб и циклофосфамид сопоставимы друг с другом по эффективности в отношении индукции ремиссии к 6 месяцам лечения [588]. Однако, на данный момент отсутствуют проспективные исследования эффективности индукционной терапии ритуксимабом у пациентов с тяжелым поражением почек. В отличие от данных работ в исследовании RITUXVAS (the Rituximab versus Cyclophosphamide in ANCA-Associated Vasculitis/ Сравнение ритуксимаба и циклофосфамида при ААВ) такие пациенты были включены, и было продемонстрировано, что ритуксимаб в сочетании с глюкокортикоидами и двумя пульсами циклофосфамида сравним по эффективности с циклофосфамидом в отношении индукции ремиссии и частоты нежелательных явлений [566].

В четырех РКИ сравнивали эффективность индукционной терапии циклофосфамидом в зависимости от пути введения препарата [569, 571, 581-583]. При в/в пульсах циклофосфамида и пероральном его приеме полной ремиссии удавалось добиться с одинаковой частотой, но в/в введение реже приводило к развитию лейкопении. В исследовании CYCLOPS при в/в пульс-терапии обострения развивались чаще [571]. Возникновение рецидивов при в/в введении связано с уменьшением продолжительности курса лечения в два раза. Укороченные курсы лечения пероральными формами циклофосфамида также ассоциированы с повышенным риском развития рецидивов.

Для лечения пациентов с нетяжелым течением заболевания сравнивали эффективность ММФ и метотрексата с циклофосфамидом. При сравнении ММФ с циклофосфамидом существенных отличий выявлено не было, однако терапия циклофосфамидом была несколько более эффективна, и сопряжена с меньшим числом обострений [569, 572-575]. При лечении метотрексатом частота возникновения рецидивов была выше по сравнению с циклофосфамидом (ОР: 1,50; 95% ДИ: 1,03-2,17) [569, 576, 577, 589]. Эффективность препаратов в отношении других критических и значимых исходов остается неясной, поскольку они наступали редко и/или о них не сообщалось.

Глюкокортикоиды являются компонентом индукционной терапии. В исследовании PEXIVAS всем пациентам назначали преднизон/преднизолон внутрь в дозе 1 мг/кг/сут в течение первой недели с последующим медленным или быстрым снижением дозы. В течение 6 месяцев кумулятивную дозу препарата удалось снизить почти на 50%. Назначение глюкокортикоидов в сниженной дозе не уступало по эффективности традиционной схеме, однако было безопаснее и поэтому более предпочтительно [579, 590]. В исследовании PEXIVAS всем пациентам в начале лечения назначали метилпреднизолон в/в в дозе 1-3 г в/в. Оптимальный режим дозирования еще не разработан.

У пациентов старшего возраста и при нарушении функции почек дозу циклофосфамида следует ограничивать, так как в противном случае в этих группах возрастает риск возникновения инфекций (Рисунок 80).

В период лечения циклофосфамидом или в течение 6 месяцев после индукционной терапии ритуксимабом, для профилактики пневмоцистной пневмонии рекомендуется назначение сульфаметоксазол-триметоприма (ТМП-СМЗ) или другого альтернативного препарата в низкой дозе. Более длительная профилактика ТМП-СМЗ может быть целесообразной в случае повторных инфузий ритуксимаба, при наличии органического поражения легких и при необходимости продолжения лечения глюкокортикоидами или иммуносупрессантами.

В ретроспективном исследовании была выявлена взаимосвязь между уровнем IgG до начала применения ритуксимаба и риском развития гипогаммаглобулинемии после лечения этим препаратом [591], что обосновывает определение уровня IgG до начала лечения ритуксимабом и затем каждые шесть месяцев. У пациентов с исходно низким уровнем IgG (а именно – IgG <3 г/л; Рисунок 80) может возрасти риск развития вторичного иммунодефицита в результате терапии ритуксимабом [591].

**Практический совет 9.3.1.1: Рекомендуемый алгоритм лечения ААВ с поражением почек представлен на Рисунке 76.**

**Практический совет 9.3.1.2: Данных, поддерживающих назначение ритуксимаба в сочетании с глюкокортикоидами пациентам с существенно**

**сниженным или быстро снижающимся уровнем СКФ (СКр >4 мг/дл [>354 мкмоль/л]), накоплено недостаточно. В качестве индукционной терапии предпочтительно назначение циклофосфида и глюкокортикоидов. Также может быть рассмотрено совместное назначение ритуксимаба и циклофосфида.**

В исследовании RAVE не были включены пациенты с тяжелым почечным повреждением (СКр >4 мг/дл [>354 мкмоль/л]), поэтому данных о назначении ритуксимаба совместно с глюкокортикоидами в качестве индукционной терапии недостаточно. Для индукции ремиссии у таких пациентов предпочтительным препаратом остается циклофосфамид. При тяжелом поражении почек четыре еженедельных инфузии ритуксимаба в сочетании с двумя в/в пульсами циклофосфида и глюкокортикоидами может быть альтернативой 3-6 месяч-

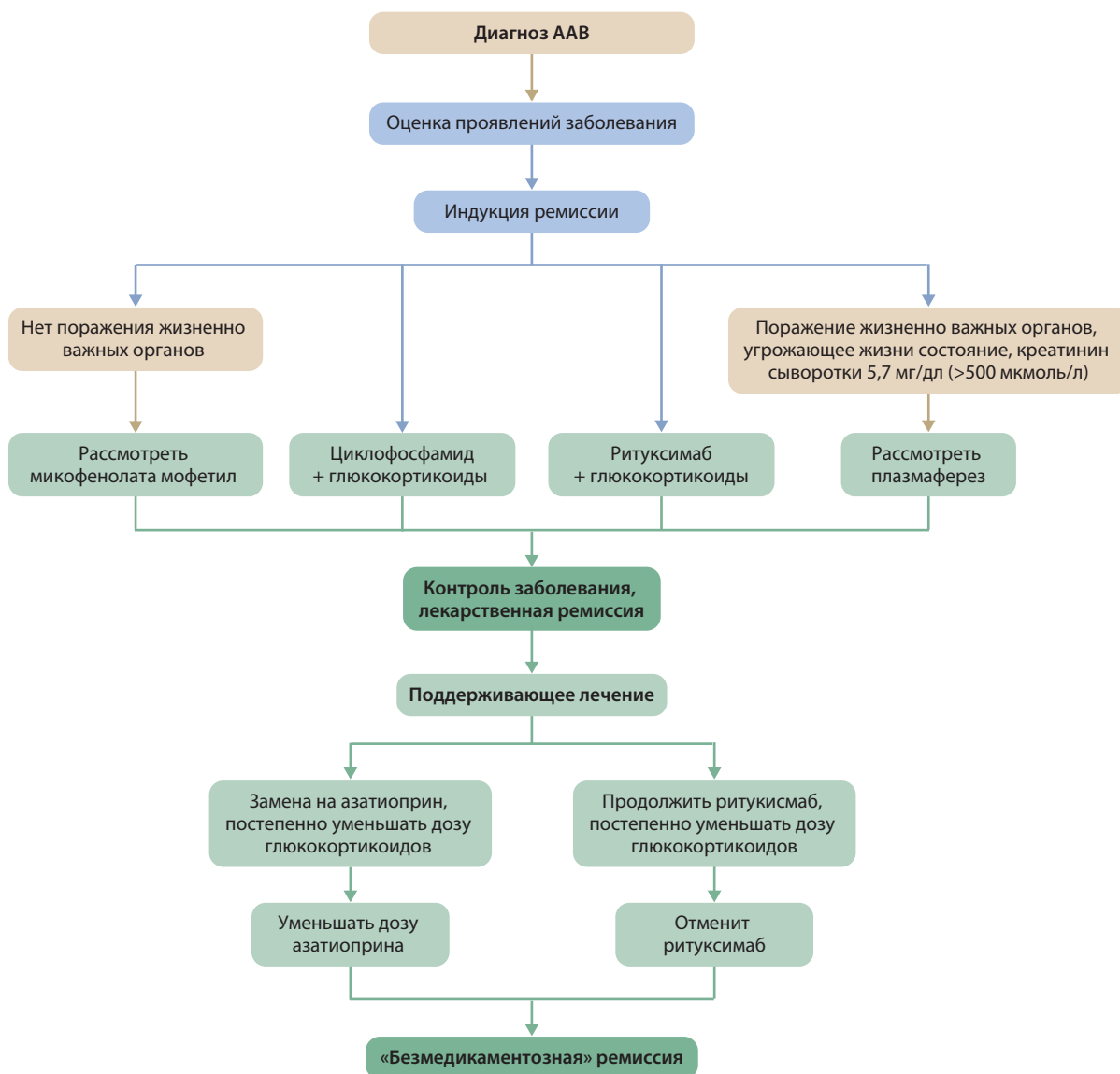


Рисунок 76 | Рекомендуемый режим лечения ААВ. ААВ, АНЦА-ассоциированный васкулит.



Ритуксимаб предпочтительнее	Циклофосфамид предпочтительнее
<ul style="list-style-type: none"> <li>• У детей и подростков</li> <li>• У женщин в предменопаузе и мужчин, желающих сохранить фертильность</li> <li>• У ослабленных пожилых людей</li> <li>• При необходимости реализации стероидсберегающего эффекта</li> <li>• При рецидивах</li> <li>• При наличии АНЦА к ПРЗ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Если ритуксимаб труднодоступен</li> <li>• При тяжелом течении ГН (сывороточный креатинин &gt;4 мг/дл или &gt;354 мкмоль/л), можно рассмотреть сочетание двух сеансов пульс-терапии циклофосфамидом внутривенно и ритуксимаба</li> </ul>

**Рисунок 77 | Факторы, которые следует учитывать при выборе между ритуксимабом и циклофосфамидом для индукционной терапии ААВ.** ААВ, АНЦА-ассоциированный васкулит; АНЦА, антитела к цитоплазме нейтрофилов; ГН, гломерулонефрит; ПРЗ, протеиназа 3; СКр, сывороточный креатинин.

Внутривенное введение	Пероральный прием
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пациенты с умеренной кумулятивной дозой</li> <li>• Пациенты с лейкопенией</li> <li>• Созданы условия для проведения инфузий</li> <li>• Возможные проблемы с приверженностью к лечению</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Стоимость лечения является значимым фактором</li> <li>• Затруднительно обеспечить проведение инфузий</li> <li>• Пациент привержен к лечению</li> </ul>

**Рисунок 78 | Соображения относительно способа введения циклофосфамида при ААВ.** ААВ, АНЦА-ассоциированный васкулит.

ному курсу лечения циклофосфамидом в/в. В исследовании RITUXVAS в результате применения такого комбинированного режима терапии частота наступления ремиссии и развития побочных реакций была сопоставима с группой циклофосфамида [566].

Неделя лечения	Уменьшенная доза глюкокортикоидов в исследовании PEXIVAS		
	<50 кг	50–75 кг	>75 кг
1	50	60	75
2	25	30	40
3–4	20	25	30
5–6	15	20	25
7–8	12,5	15	20
9–10	10	12,5	15
11–12	7,5	10	12,5
13–14	6	7,5	10
15–16	5	5	7,5
17–18	5	5	7,5
19–20	5	5	5
21–22	5	5	5
23–52	5	5	5
>52	В соответствии со сложившейся локальной практикой		

**Рисунок 79 | Режим снижения дозы преднизолона при ААВ.** ААВ, АНЦА-ассоциированный васкулит.

**Практический совет 9.3.1.3: Факторы, влияющие на выбор ритуксимаба или циклофосфамида в качестве индукционной терапии, представлены на Рисунке 77.**

**Практический совет 9.3.1.4: Факторы, влияющие на выбор пути введения циклофосфамида, представлены на Рисунке 78.**

**Практический совет 9.3.1.5: У диализ-зависимых пациентов без внепочечных проявлений заболевания следует прекратить иммуносупрессивную терапию через 3 месяца**

**Практический совет 9.3.1.6: Рекомендации по снижению дозы глюкокортикоидов для приема внутрь представлены на Рисунке 79.**

После индукционной терапии циклофосфамидом дозу преднизолона для приема внутрь следует снизить до 5 мг/сут к шестому месяцу лечения, а после индукции ритуксимабом – полностью отменить преднизолон так же к шестому месяцу.

В течение первой недели лечения преднизолон назначают в дозе 1 мг/кг/сут с последующим постепенным снижением (Рисунок 79). Внутривенное назначение метилпреднизолона (в суммарной дозе 1-3 г) широко применяется для лечения пациентов с тяжелыми клиническими проявлениями. Эффективность данного подхода доказательно не подтверждена, и его применение может вносить вклад в развитие нежелательных явлений.

**Практический совет 9.3.1.7: Рекомендации по дозированию иммуносупрессивных препаратов представлены на Рисунке 80.**

Пероральный прием циклофосфамида	Внутривенное введение циклофосфамида	Ритуксимаб	Ритуксимаб и циклофосфамид в/в	ММФ
2 мг/кг/сут 3 месяца, максимально 6 месяцев при сохраняющейся активности	15 мг/кг на 0, 2, 4, 7, 10 и 13 неделях (при необходимости – на 16, 19, 21, 24 неделях)	375 мг/м <sup>2</sup> /нед × 4 недели ИЛИ 1 г на неделях 0 и 2	Ритуксимаб 375 мг/м <sup>2</sup> /нед × 4 недели в сочетании с циклофосфамидом 15 мг/кг в/в на 0 и 2 неделях ИЛИ Ритуксимаб 1 г на 0 и 2 неделях в сочетании с циклофосфамидом 500 мг каждые две недели × 6	2000 мг/сут в несколько приемов, с возможностью увеличения до 3000 мг/сут при недостаточном ответе на лечение
Коррекция дозы по возрасту • 60 лет – 1,5 мг/кг/сут • 70 лет – 1 мг/кг/сут Снизить на 0,5 мг/кг/сут при СКФ <30 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	Коррекция дозы по возрасту • 60 лет – 12,5 мг/кг • 70 лет – 10 мг/кг Снизить на 2,5 мг/кг при СКФ <30 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>			

**Рисунок 80 | Дозирование иммуносупрессивных препаратов при ААВ.** ААВ, АНЦА-ассоциированный васкулит; СКФ, скорость клубочковой фильтрации; в/в, внутривенно; ММФ, микрофенолата мофетил.

**Практический совет 9.3.1.8:** Пациентам с уровнем СКр >5,7 мг/дл (500 мкмоль/л), нуждающимся в проведении гемодиализа, или с быстро нарастающим уровнем СКр, а также пациентам с диффузным альвеолярным кровотечением и гипоксемией следует рассмотреть проведение плазмообмена.

В исследовании МЕРЕХ (Methylprednisolone Versus Plasma Exchange for Renal Vasculitis /Сравнение метилпреднизолона и плазмообмена при почечном васкулите) проведение плазмообмена привело к улучшению почечных исходов у пациентов с тяжелым поражением почек (СКр >5,7 мг/дл [>500 мкмоль/л]) [592]. В мета-анализе, оценивающем эффективность добавления плазмообмена к стандартной терапии, было продемонстрировано снижение частоты развития ТСБП через 3 и 12 месяцев после постановки диагноза (Дополнительная Таблица S37 [566, 569, 592-598]). В исследовании РЕХИВАС при длительном наблюдении с медианой 2,9 лет не подтвердилась эффективность плазмообмена для предотвращения ТСБП или смертельного исхода у пациентов с ААВ и уровнем СКФ <50 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или с диффузным альвеолярным кровотечением [579]. При анализе *post hoc* данных исследования РЕХИВАС и мета-анализе возможно получение результатов, релевантных

для составления последующих рекомендаций. Однако, мета-анализ исследований, оценивавших эффективность плазмообмена у пациентов с тяжелым почечным повреждением (СКр >5,7 мг/дл [>500 мкмоль/л]), включая исследование РЕХИВАС, пока не опубликован. На данный момент рутинное назначение плазмообмена пациентам со СКФ <50 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> не рекомендуется, но может быть вариантом терапии при более тяжелом течении заболевания (СКр >5,7 мг/дл [>500 мкмоль/л]), особенно при наличии олигурии, или у пациентов с диффузным альвеолярным кровотечением и гипоксемией, характеризующихся высоким уровнем ранней смертности.

**Практический совет 9.3.1.9:** Следует дополнительно проводить плазмообмен пациентам с перекрестным синдромом (сочетание АНЦА-ассоциированного васкулита и анти-ГБМ болезни).

По данным одноцентрового исследования у 5% АНЦА-позитивных пациентов были выявлены повышенные титры анти-ГБМ антител, а у 32% анти-ГБМ-позитивных пациентов выявлялись АНЦА [599], из чего следует вывод, что двойная серопозитивность по АНЦА и анти-ГБМ антителам встречается часто. Клиническая картина у таких пациентов чаще соответствует анти-ГБМ болезни, что требует

АНЦА-ассоциированный васкулит с тяжелым поражением почек	Васкулит с диффузным альвеолярным кровотечением	Васкулит, ассоциированный с анти-ГБМ антителами
Семь процедур за максимальный период 14 дней, объем замещения 60 мл/кг альбумином	Ежедневно до прекращения кровотечения, заменить альбумин свежемороженой плазмой	Ежедневно в течение двух недель, пока анти-ГБМ антитела не перестанут определяться

**Рисунок 81 | Дозирование и частота плазмообмена для ААВ.** При риске развития кровотечения возмещать свежемороженой плазмой. АНЦА, антитела к цитоплазме нейтрофилов.

проведения плазмообмена (Рисунок 81). Однако, в отличие от анти-ГБМ болезни, при двойной серопозитивности более характерны обострения заболевания, следовательно в дальнейшем пациенты должны получать поддерживающую терапию.

### 9.3.2 Поддерживающая терапия

**Рекомендация 9.3.2.1: Мы рекомендуем после индукции ремиссии проводить поддерживающую терапию ритуксимабом или азатиоприном и глюкокортикоидами в низкой дозе (1С).**

*Эта рекомендация придает большее значение предупреждению развития рецидивов и относительно меньшее значение нежелательным явлениям, которые могут возникать вследствие иммуносупрессивной терапии.*

#### Ключевая информация

##### Баланс пользы и вреда

К настоящему времени в большинстве исследований оценивали эффективность поддерживающей терапии после проведения индукционной терапии циклофосфамидом и глюкокортикоидами. Схемы поддерживающей терапии претерпевали изменения и изучались различные иммуносупрессанты. По сравнению с продленным до 12 месяцев лечением циклофосфамидом, поддерживающее лечение азатиоприном после  $\geq 3$  месяцев индукционной терапии циклофосфамидом, продемонстрировало одинаковую эффективность в отношении профилактики обострений и меньшую частоту развития лейкопении (Дополнительная Таблица S38 [569, 600]). ММФ оказался менее эффективным, чем азатиоприн в плане предупреждения рецидивов и не обладал лучшим профилем безопасности в отношении инфекций (Дополнительная Таблица S39 [569, 601]). В то же время, было показано, что метотрексат и азатиоприн не уступают друг другу по эффективности в отношении профилактики рецидивов и обладают одинаковым профилем токсичности и влиянием на отдаленные исходы (Дополнительная Таблица S40 [569, 602]). В целом, в течение последних лет для поддержания ремиссии при ААВ стандартно назначался азатиоприн.

Длительность поддерживающей терапии азатиоприном также была изучена. По сравнению с постепенной отменой азатиоприна после 12 месяцев лечения, отсроченная постепенная отмена после 4 лет терапии снижала частоту рецидивов и развития почечной недостаточности [577, 603]. При этом эффект от более продолжительной поддерживающей терапии азатиоприном не различался в зависимости от типа АНЦА (к МПО или ПРЗ) и от АНЦА-позитивности или АНЦА-негативности после 12 месяцев лечения. В этих работах не было выявлено различий в показателях смертности от всех причин, частоте

инфекций или тяжелых нежелательных явлений между исследуемыми группами, но качество доказательств было очень низким (Дополнительная Таблица S41 [569, 577, 603]).

После того, как была подтверждена эффективность ритуксимаба для индукции ремиссии, была оценена возможность его применения в качестве поддерживающей терапии. У пациентов с впервые диагностированным заболеванием после индукции ремиссии циклофосфамидом поддерживающая терапия ритуксимабом позволила предупредить развитие только тяжелых, но не легких, обострений (MAINtenance of Remission Using RITuximab in Systemic ANCA-associated Vasculitis [MAINRITSAN]/ Поддержание Ремиссии с Использованием Ритуксимаба при Системном АНЦА-ассоциированном Васкулите; Дополнительная Таблица S42 [569, 604]). Однако после индукционной терапии ритуксимабом при рецидивирующем ААВ, продолжение терапии этим же препаратом для поддержания ремиссии привело к снижению частоты развития как тяжелых, так и легких обострений заболевания по сравнению с азатиоприном (Rituximab versus azathioprine as therapy for maintenance of remission for anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis [RITAZAREM]/ Сравнение эффективности поддерживающей терапии ритуксимабом и азатиоприном при АНЦА-ассоциированном васкулите) [605]. Различий в частоте развития инфекций в группах лечения азатиоприном или ритуксимабом выявлено не было (Дополнительная Таблица S43 [569, 606]).

Для поддержания ремиссии ритуксимаб можно применять на регулярной основе или назначать при повторном обнаружении CD19+ В-лимфоцитов и/или АНЦА. Хотя оба эти режима одинаково хорошо предупреждали развитие обострений, но режим с назначением ритуксимаба при повторном появлении В-лимфоцитов предполагал меньшее количество инфузий. Частота развития нежелательных явлений при применении этих схем лечения была сопоставима (MAINRITSAN2; Дополнительная Таблица S42 [569, 604]).

Дополнительное назначение ТМП-СМЗ (160/800 мг) в сравнении с плацебо практически не влияло на частоту сохранения полной ремиссии после 1-2 лет лечения (Дополнительная Таблица S44 [569, 607, 608]).

#### Качество доказательств

Общее качество доказательной базы было оценено как низкое вследствие недостаточной убедительности данных РКИ, изучавших поддерживающую терапию ритуксимабом – таких исследований было проведено гораздо меньше, чем РКИ, оценивавших азатиоприн для поддержания ремиссии. Результаты сравнений, за исключением длительности терапии азатиоприном, основывались на сведениях из единичных исследований с относительно неболь-

шой выборкой и ограниченным сроком наблюдения, что привело к существенным неточностям и широким ДИ размера эффекта, особенно в отношении таких критических исходов как смертность от всех причин и почечная недостаточность. Качество доказательств в РКИ, сравнивающих применение азатиоприна для предупреждения обострений с циклофосфамидом (Дополнительная Таблица S38 [569, 600]), метотрексатом (Дополнительная Таблица S40 [569, 602]) и ММФ (Дополнительная Таблица S39 [569, 601]) и РКИ, сопоставляющих стандартный курс лечения азатиоприном с продленным курсом, было средним. Качество доказательств было снижено до среднего из-за потенциальных неточностей, так как каждое сравнение было проведено только в одном исследовании. Кроме того, сравнение эффективности ММФ и азатиоприна в отношении риска инфекционных осложнений было низким из-за широких ДИ наблюдаемого размера эффекта, что указывает на его недостаточную определенность.

К настоящему времени еще не сформирована достаточная доказательная база в отношении оптимальной схемы поддерживающего лечения после индукционной терапии ритуксимабом и глюкокортикоидами. РКИ, сравнивающие эффективность ритуксимаба и азатиоприна для предупреждения развития тяжелых обострений, были низкого качества из-за недостаточного заслепления исследователей, оценивавших исходы, и значительных неточностей, так как таких исследований было проведено только два (Дополнительные Таблицы S42 [569, 604] и S43 [569, 606]). В РКИ, оценивающих эффективность введения ритуксимаба «по требованию» при повторном появлении CD19+ В-лимфоцитов и возобновлении АНЦА-позитивности, качество доказательств в отношении развития тяжелых обострений и нежелательных явлений, таких как смертность от всех причин, инфекции и развитие злокачественных новообразований, было низким (Дополнительная Таблица S42 [569, 604]). Качество доказательств в этом исследовании было снижено до низкого из-за существенных неточностей, поскольку это было единственное исследование подобной схемы лечения, оценивавшее данные эффекты, а их размер характеризовался широкими ДИ.

Данных для определения продолжительности приема глюкокортикоидов во время поддерживающей терапии также накоплено недостаточно. В большинстве РКИ глюкокортикоиды были отменены вместе с окончанием индукционной терапии или вскоре после нее, и только в рандомизированном контролируемом исследовании пролонгированной терапии в фазу ремиссии ААВ (REMAIN) оценивали комбинированное лечение азатиоприном и глюкокортикоидами в низкой дозе [577]. В мета-анализе наблюдательных исследований и РКИ более длительный прием глюкокортикоидов был ассоциирован с более низкой частотой развития обострений ААВ [609].

### **Ценности и предпочтения**

Рабочая Группа придает относительно большее значение профилактике развития обострений, которые сопряжены с тяжелым течением заболевания, и советует проводить поддерживающую терапию всем пациентам после индукции ремиссии. Однако, длительная иммуносупрессивная терапия должна быть связана с минимумом нежелательных явлений, а риск рецидива может влиять на инициацию поддерживающей терапии, выбор лекарственных препаратов и продолжительность.

Идентифицировано несколько факторов, predisposing к развитию рецидивов ААВ, в том числе наличие обострений в анамнезе и наличие скорее ПРЗ-АНЦА, нежели чем МПО-АНЦА [562, 610]. В исследовании RAVE после индукции ремиссии ритуксимабом пациентам не проводили поддерживающую терапию, но высокая частота обострений была отмечена как в группе пациентов, получавших ритуксимаб, так и в группе циклофосфамида-азатиоприна, при этом глюкокортикоиды были отменены до истечения 6 месяцев лечения [570]. Текущая практика, а следовательно, и мнения экспертов, расходятся в вопросе о возможности избежать поддерживающую терапию у пациентов с МПО-АНЦА после индукции ремиссии ритуксимабом, и в отношении применения и продолжительности приема глюкокортикоидов для поддерживающей терапии. В исследовании REMAIN, в котором участвовали пациенты с почечным васкулитом в анамнезе, риск рецидива не зависел от серотипа АНЦА. Если поддерживающая терапия не проводится, такие пациенты должны рассматриваться как подверженные повышенному риску развития обострений и требуют адекватного динамического наблюдения [577].

В подгруппе пациентов с МПО-АНЦА и почечной недостаточностью без внепочечных проявлений заболевания, риск обострений низкий, поэтому риск инфекционных осложнений иммуносупрессии может перевешивать преимущества предотвращения обострений. Следовательно, у пациентов с МПО-АНЦА, получающих лечение диализом и не имеющих внепочечных проявлений, оцененных на основании тщательного обследования, включающего КТ органов грудной клетки, вероятность развития обострений низкая, поэтому риск иммуносупрессивной терапии может перевесить ее пользу [611]. Кроме того, при достижении полной клинической ремиссии в подгруппе пациентов с МПО-АНЦА и нарушением функции почек, может и не быть нужды в поддерживающей иммуносупрессивной терапии, вместо этого должно проводиться тщательное динамическое обследование, в том числе регулярное определение АНЦА.

В целом, наилучшие доказательства эффективности для предотвращения рецидивов имеются для поддерживающей терапии ритуксимабом, и для пролонгированного приема азатиоприна в комбина-

ции с низкими дозами глюкокортикоидов, однако у ритуксимаба могут быть преимущества. В исследовании MAINRITSAN сравнивали качество жизни, связанное со здоровьем, у пациентов принимавших ритуксимаб или азатиоприн. При сопоставлении исходной оценки с оценкой через 24 месяца средние показатели качества жизни согласно опроснику по шкале Оценки состояния здоровья (Health Assessment Questionnaire [HAQ]) значительно улучшились в группе пациентов, принимавших ритуксимаб, по сравнению с группой лечения азатиоприном [612].

Поэтому Рабочая группа отдает предпочтение использованию ритуксимаба для поддерживающей терапии, особенно у пациентов с рецидивирующим течением по анамнезу, с ПР3-АНЦА, аллергией на азатиоприн и после индукционной терапии ритуксимабом (RITAZAREM). Однако, придерживаться этой тактики следует с осторожностью, так как данных об отдаленных эффектах поддерживающей терапии ритуксимабом собрано недостаточно. Хотя в РКИ не наблюдалось значительного снижения уровня IgG после применения ритуксимаба, данные долгосрочных наблюдений свидетельствуют о повышенном риске вторичного иммунодефицита.

#### **Использование ресурсов и затраты**

Ритуксимаб относительно дорогостоящий препарат и доступен не повсеместно, однако, за счет биоаналогов доступ к препарату может увеличиться. Помимо этого, поддерживающая терапия позволяет снизить траты на стационарное лечение, а также на повторную индукционную терапию, сопряженную с частыми госпитализациями. Глюкокортикоиды также могут быть отменены на фоне приема ритуксимаба.

#### **Обоснование**

Рабочая группа советует проводить поддерживающую терапию всем пациентам с ААВ после индукции ремиссии либо циклофосфамидом, либо ритуксимабом с целью предупреждения развития обострений после достижения ремиссии. Ремиссия определяется как отсутствие клинических проявлений васкулита. Оценить отсутствие клинической активности заболевания можно с помощью валидированных шкал оценки, таких как Бирмингемская шкала активности васкулита (Birmingham Vasculitis Activity Score [BVAS]) [613]. В ходе наблюдения, помимо полноценного клинического осмотра, всем пациентам следует определять уровень маркеров воспаления и показатели функции почек.

В одном РКИ после индукции ремиссии циклофосфамидом поддерживающая терапия ритуксимабом была более эффективна для предотвращения обострений по сравнению с азатиоприном. Применение ритуксимаба сопряжено с меньшей частотой развития тяжелых обострений, при этом раз-

личий в частоте нежелательных явлений отмечено не было (MAINRITSAN) [604]. Поддерживающая терапия азатиоприном в течение 18 месяцев после индукции ремиссии циклофосфамидом была также эффективна, как и пролонгирование применения циклофосфамида до 1 года с последующей заменой на азатиоприн (Исследование Циклофосфамида и Азатиоприна для Поддержания Ремиссии/ Cyclophosphamide versus Azathioprine for Early Remission Phase of Vasculitis [CYCAZAREM]) [600]. ММФ не показал себя более эффективным, чем азатиоприн [601].

Качество доказательств в отношении минимальной продолжительности поддерживающей терапии слабое. Более длительная поддерживающая терапия снижает вероятность развития обострений, но сопряжена с рядом нежелательных явлений. Пролонгированный прием азатиоприна снижает частоту обострений после 4 лет терапии в сравнении с двумя годами (Исследование REMAIN; и исследование AZA-ANCA [Extended versus standard azathioprine maintenance therapy in newly diagnosed proteinase 3 anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis patients who remain cytoplasmic anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive after induction of remission: a randomized clinical trial/Сравнение пролонгированного курса поддерживающей терапии азатиоприном со стандартным у пациентов с впервые выявленным ААВ с титрами АНЦА к ПР3, сохраняющимися после индукции ремиссии: рандомизированное контролируемое исследование]) [577, 603].

Поскольку целью поддерживающей терапии является профилактика обострений, риск их развития следует учитывать как при выборе иммуносупрессивного препарата, так и при определении оптимальной продолжительности лечения.

К установленным факторам риска развития обострений относят ПР3-АНЦА по сравнению с МПО-АНЦА, поражение сердечно-сосудистой системы или легких [562, 610]. Сообщалось также о персистенции АНЦА-позитивности после индукции ремиссии [577, 614]. В РКИ, сравнивавшем эффективность терапии азатиоприном в течение 4 и 2 лет у пациентов с ПР3-АНЦА, оставшихся АНЦА-позитивными, выявленная разница была незначительной (после 4 лет лечения – 48% обострений в группе стандартного лечения и 24% в группе пролонгированного лечения), но мощность исследования была недостаточной [603].

#### **Сравнение с другими клиническими рекомендациями**

Сравнение проводилось с клиническими рекомендациями Европейской лиги по борьбе с ревматизмом/Европейской Почечной Ассоциации-Европейской Ассоциации Диализа и Трансплантации (European League Against Rheumatism/European

Исходные факторы	Факторы, возникающие после установления диагноза	Факторы, связанные с лечением
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Диагноз гранулематоза с полиангиитом</li> <li>• АНЦА к ПРЗ</li> <li>• Невысокий уровень сывороточного креатинина</li> <li>• Распространенный патологический процесс</li> <li>• Поражение ЛОР-органов</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Рецидивы в анамнезе</li> <li>• Серопозитивность по АНЦА в конце индукции ремиссии</li> <li>• Повышение уровня АНЦА</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Сниженная дозировка циклофосамида</li> <li>• Отмена иммуносупрессивной терапии</li> <li>• Отмена глюкокортикоидов</li> </ul>

**Рисунок 82 | Факторы, повышающие риск рецидива при ААВ.** ААВ, АНЦА-ассоциированный васкулит; АНЦА, антитела к цитоплазме нейтрофилов; ПРЗ, протеиназа-3.

Renal Association-European Dialysis and Transplant Association [EULAR/ERA-EDTA]). В рекомендациях EULAR/ERA-EDTA для поддержания ремиссии предпочтение отдается азатиоприну и глюкокортикоидам, нежели ритуксимабу [578]. Согласно данным, проверенным ГОД, ритуксимаб предупреждает развитие тяжелых обострений более эффективно, чем азатиоприн. Поэтому Рабочая группа отдает предпочтение ритуксимабу, а не азатиоприну в качестве поддерживающей терапии ААВ. Рекомендации EULAR/ERA-EDTA советуют проводить поддерживающую терапию в течение двух лет после индукции ремиссии. Рабочая группа не предлагает фиксированной длительности поддерживающей терапии, но советует проводить ее в интервале от 18 месяцев до 4 лет после индукции ремиссии; конкретная длительность должна быть определена для каждого пациента в зависимости от индивидуального риска обострений и назначаемого препарата. Кроме того, пациентам с МПО-АНЦА после индукции ремиссии ритуксимабом поддерживающую терапию в ряде случаев можно не назначать если возможно интенсивное наблюдение за пациентом. Однако, данная точка зрения основывается на мнении экспертов, кроме того, для ее подкрепления не накоплено достаточного количества достоверных данных, а консенсус даже среди экспертов еще не достигнут.

**Практический совет 9.3.2.1:** После индукционной терапии циклофосфамидом для поддержания ремиссии следует назначать либо азатиоприн с глюкокортикоидами в низкой дозе, либо ритуксимаб в режиме монотерапии.

**Практический совет 9.3.2.2:** После индукции ремиссии ритуксимабом большинству пациентов следует проводить поддерживающую иммуносупрессивную терапию.

Рабочая группа, основываясь на результатах наблюдательных исследований и неопубликованных данных исследования RITAZAREM, отдает предпочтение использованию ритуксимаба для поддерживающей терапии. В исследовании RITAZAREM было также продемонстрировано, что при рецидивирующем течении ААВ, после индукции ритуксимабом поддерживающая терапия ритуксимабом более

эффективно предупреждала последующие обострения разной степени тяжести по сравнению с поддерживающей терапией азатиоприном (RITAZAREM) [615]. Тем не менее, сочетание азатиоприна с глюкокортикоидами может быть альтернативной схемой лечения.

В исследовании RAVE поддерживающая терапия после индукции ремиссии не проводилась. Частота обострений была ниже у пациентов с МПО-АНЦА по сравнению с больными с ПРЗ-АНЦА, в связи с чем некоторые эксперты полагают, что пациентам с МПО-АНЦА в полной клинической ремиссии после индукции ритуксимабом, с учетом низкого риска обострений, может не потребоваться поддерживающая терапия, а вместо этого следует регулярно проводить серологическое обследование на наличие АНЦА и анализ мочи с использованием тест-полосок в домашних условиях. Однако Рабочая Группа KDIGO не пришла к единому мнению по вопросу поддерживающей терапии.

**Практический совет 9.3.2.3:** Оптимальная длительность терапии азатиоприном в сочетании с глюкокортикоидами в низкой дозе неизвестна, но должна составлять от 18 месяцев до 4 лет после индукции ремиссии.

**Практический совет 9.3.2.4:** Оптимальная длительность поддерживающей терапии ритуксимабом неизвестна, но в опубликованных к настоящему времени исследованиях лечение продолжали в течение 18 месяцев после наступления ремиссии. Дополнительного положительного эффекта от добавления к поддерживающей терапии ритуксимабом пероральных глюкокортикоидов или иммуносупрессантов выявлено не было.

**Практический совет 9.3.2.5:** При отмене поддерживающей терапии следует учитывать риск обострений, и пациентов следует информировать о необходимости незамедлительного обращения к врачу при повторном появлении симптомов (Рисунок 82).

**Практический совет 9.3.2.6:** После индукционной терапии метотрексатом следует рассмотреть

Ритуксимаб предпочтительнее	Азатиоприн предпочтительнее
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Обострение заболевания</li> <li>• АНЦА к ПРЗ</li> <li>• Ослабленные пациенты старшего возраста</li> <li>• Необходимость достижения стероидсберегающего эффекта</li> <li>• Аллергия на азатиоприн</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Исходный уровень IgG &lt;300 мг/дл</li> <li>• Положительный HBsAg</li> <li>• Ограниченная доступность ритуксимаба</li> </ul>

**Рисунок 83 | Соображения относительно применения ритуксимаба или азатиоприна для поддерживающей терапии ААВ.** ААВ, АНЦА-ассоциированный васкулит; АНЦА, антитела к цитоплазме нейтрофилов; HBsAg, поверхностный антиген вируса гепатита В; IgG, иммуноглобулин G; ПРЗ, протеиназа-3.

Ритуксимаб	Азатиоприн	ММФ
Протокол с регулярным введением <b>1.</b> 500 мг x 2 при достижении полной ремиссии, затем по 500 мг на 6, 12 и 18 месяцев (протокол MAINRITSAN) ИЛИ <b>2.</b> Инфузия 1000 мг после индукции ремиссии и на 4, 8, 12 и 16 месяцев после первой инфузии (протокол RITAZAREM*)	1,5-2 мг/кг/сут после достижения полной ремиссии в течение года после установления диагноза, с последующим снижением дозы на 25 мг каждые три месяца	2000 мг/сут в несколько приемов с момента достижения полной ремиссии в течение двух лет
	Продлить прием азатиоприна до четырех лет после установления диагноза; начать с дозы 1,5-2 мг/кг/сут в течение 18-24 мес., затем снизить до 1 мг/кг/сут до 4 лет после установления диагноза, в дальнейшем постепенно снижать дозу на 25 мг каждые три месяца. Следует продолжать прием глюкокортикоидов в дозе 5-7,5 мг/сут в течение двух лет и затем постепенно снижать дозу на 1 мг каждые два месяца	

**Рисунок 84 | Дозирование иммуносупрессантов и продолжительность поддерживающей терапии ААВ.** MAINRITSAN, Поддержание Ремиссии с Использованием Ритуксимаба при Системном АНЦА-ассоциированном Васкулите; ММФ, микофенолата мофетил; RITAZAREM, сравнение эффективности поддерживающей терапии ритуксимабом и азатиоприном при АНЦА-ассоциированном васкулите (ААВ). \* Протокол RITAZAREM использовался при обострении ААВ.

продолжение его применения и для поддерживающей терапии; можно применять метотрексат у пациентов с непереносимостью азатиоприна и ММФ, но только если СКФ >60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

**Практический совет 9.3.2.7: Факторы, влияющие на выбор ритуксимаба или азатиоприна для поддержания ремиссии, представлены на Рисунке 83.**

**Практический совет 9.3.2.8: Рекомендации по дозированию препаратов и длительности поддерживающей терапии представлены на Рисунке 84.**

### 9.3.3 Обострения заболевания

**Практический совет 9.3.3.1: Пациентам с обострением заболевания (с угрозой для жизни или функции органа) следует возобновить индукционную терапию (Рекомендация 9.3.1.1), предпочтительно ритуксимабом.**

При рецидивах ответ на иммуносупрессию не отличается от такового при дебюте заболевания, поэтому в случае тяжелого течения следует возобновить индукционную терапию. Следует учесть кумулятив-

ную дозу уже введенного циклофосфамида, если рассматривается вопрос о повторном назначении препарата. Кумулятивные дозы более 36 г сопряжены с развитием злокачественных новообразований [616]. В анализе *post hoc* результатов исследования RAVE наступление ремиссии у пациентов с обострением чаще наблюдали в группе лечения ритуксимабом в сравнении с циклофосфамидом, особенно среди пациентов с ПРЗ-АНЦА [570]. Следовательно, ритуксимаб является предпочтительным препаратом при обострениях ААВ. В исследовании RITAZAREM оценивали эффективность индукции ремиссии ритуксимабом у 187 пациентов с обострениями ГПА или микроскопического полиангиита, и ремиссии удалось добиться у более чем 90% пациентов после четырех месяцев лечения [605].

У пациентов с нетяжелыми обострениями необходимо усилить иммуносупрессивную терапию, не прибегая к назначению циклофосфамида. За исключением комбинации ММФ и глюкокортикоидов, эффективность которой для индукции ремиссии при обострениях была изучена в РКИ, в настоящее время нет убедительных доказательств, обосновывающих применение других схем иммуно-

супрессивной терапии [574, 575]. Однако, лечение нетяжелых обострений с использованием ММФ сопряжено с повышенной частотой развития обострений в будущем и, как следствие, накоплением более высокой кумулятивной дозой глюкокортикоидов, в связи с чем в настоящих рекомендациях предпочтение отдается ритуксимабу.

## 9.4 Особые ситуации

### 9.4.1 Рефрактерная форма заболевания

**Практический совет 9.4.1.1:** При рефрактерной форме заболевания мы рекомендуем повысить дозу глюкокортикоидов (в/в или для приема внутрь) и добавить к терапии ритуксимаб, если ранее для индукции ремиссии применяли циклофосфамид, и наоборот. Также можно рассмотреть назначение плазмообмена.

К причинам развития рефрактерности заболевания относят непереносимость препаратов, отсутствие приверженности к лечению, сопутствующие состояния, затрудняющие лечение, вторичные триггеры активности васкулита (например, злокачественные новообразования, лекарственные препараты, инфекции) и истинную неэффективность лечения. Прогрессирование почечной недостаточности может отражать наличие хронического повреждения и необязательно свидетельствует об активности заболевания; для оценки степени активности воспалительного процесса в почках может быть проведена биопсия. В нескольких небольших сериях наблюдений было предложено использовать ритуксимаб при рефрактерной форме ААВ.

**Практический совет 9.4.1.2:** В случае развития диффузного альвеолярного кровотечения и гипоксемии к терапии глюкокортикоидами в сочетании с циклофосфамидом или ритуксимабом следует рассмотреть применение плазмообменов.

При отсутствии гипоксемии диффузное альвеолярное кровотечение имеет благоприятный прогноз и купируется по мере контроля над внелегочными проявлениями. Диффузное альвеолярное крово-

течения с гипоксемией сопряжено с высоким риском ранней смертности, и следует рассмотреть применение плазмообменов в дополнение к терапии глюкокортикоидами в сочетании с циклофосфамидом или ритуксимабом. У пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии, которым проводится вспомогательная вентиляция легких, риск инфекций и смерти особенно высок. Следует по возможности избегать развития лейкопении с одновременной минимизацией использования глюкокортикоидов. В данной ситуации возможно рассматривать проведение плазмообмена и в/в иммуноглобулина.

### 9.4.2 Трансплантация почки

**Практический совет 9.4.2.1:** Трансплантация почки может быть проведена в том случае, если у пациента наблюдается полная клиническая ремиссия продолжительностью  $\geq 6$  месяцев. Сохранение повышенного уровня АНЦА не должно быть причиной для переноса трансплантации на более поздний срок.

Обострение ААВ может развиваться после трансплантации почки. В нескольких ретроспективных исследованиях оценивали частоту возврата ААВ в трансплантате, она составила примерно 0,02-0,03 случая на пациенто-год [617, 618]. Частота рецидивов не зависела от продолжительности ремиссии или АНЦА-статуса до трансплантации [617].

### Рекомендации по проведению исследований

- РКИ, включающие исходы, сообщаемые пациентами, для оценки отдаленных исходов, определения эффективности ритуксимаба при тяжелом течении ААВ и оценки эффективности терапии в этнически разнородной популяции
- Исследования биомаркеров для выявления ранних маркеров обострения заболевания, маркеров, способствующих выбору оптимальной тактики лечения, включая проведение плазмообмена, маркеров для прогнозирования оптимальной дозы и интервалов между введениями ритуксимаба, и суррогатных маркеров ответа на лечение



## Глава 10: Волчаночный нефрит

Заболеваемость волчаночным нефритом (ВН) в течение жизни у пациентов с СКВ оценивается как составляющая 20-60%, в зависимости от демографических характеристик исследованных популяций [619-622]. Поражение почек при СКВ ассоциировано с повышением смертности, особенно у пациентов с прогрессированием до почечной недостаточности [623-625]. Конечной целью лечения ВН является сохранение функции почек и снижение заболеваемости и смертности, ассоциированных с ХБП и почечной недостаточностью при минимизации токсических эффектов лекарственных препаратов.

В этой главе даются рекомендации по ведению взрослых пациентов с СКВ с поражением почек. Основное внимание уделяется иммунокомплексному ГН при СКВ, обычно называемому ВН, но обсуждаются и другие типы поражений почек у больных с СКВ. Информация о педиатрических популяциях ограничена, но тем не менее подход к ведению детей с ВН представлен в Практическом совете 10.3.3.

### 10.1 Диагностика

#### Практический совет 10.1.1: Подходы к диагностике поражения почек при системной красной волчанке (СКВ) (Рисунок 85)

Пациенты с СКВ подлежат активному и регулярному мониторингу, поскольку поражение почек может в течение длительного времени оставаться бессимптомным или малосимптомным. И, поскольку заболеваемость ВН варьирует в зависимости от расовой/этнической принадлежности и возраста, особенно высокий индекс подозрения требуется у пациентов азиатского, африканского/карибского и латиноамериканского происхождения [619-622]. Заболеваемость ВН выше и течение его тяжелее при дебюте СКВ в детском возрасте по сравнению с дебютом СКВ у взрослых [626]. Несмотря на то, что для дальнейших исследований предложено пороговое значение протеинурии 500 мг/сут (принимая во внимание физиологические причины протеинурии низкого уровня и во избежание выполнения не являющихся необходимыми нефробиопсий), важно отметить, что тяжесть протеинурии при тяжелом активном нефрите значительно колеблется, и временами протеинурия может показаться в таких случаях относительно «незначительной». Получение полноценной информации для принятия решений по ведению пациентов требует всестороннего обследования, включающего клинические параметры, данные анализов мочи и других лабораторных исследований и повторных исследований, необходимых для отслеживания прогрессирования выявленной

патологии с течением времени. Поскольку клинические данные не всегда коррелируют со степенью и тяжестью поражения почек [627, 628], биопсия почки предоставляет важную и необходимую для принятия решений о лечении и для оценки прогноза информацию – как в отношении подтверждения диагноза, так и для уточнения активности и хронизации процесса [627-637]. Гистологическое исследование биоптатов почки должно осуществляться опытным почечным морфологом с использованием классификации ISN/RPS (Международного общества нефрологов / Общества почечных патологов) [638-640]. Электронная микроскопия, если она доступна, может быть полезна для уточнения деталей ультраструктурных гистопатологических изменений, таких как степень и тяжесть повреждения подоцитов и локализация иммунокомплексных депозитов. Клиницистам следует обращать внимание на детали описания гистопатологических признаков как активных, так и хронических изменений в различных составляющих почечной паренхимы, в особенности это важно для того, чтобы отличить активные, потенциально обратимые на фоне иммуносупрессивного лечения изменения от хронических и необратимых (Рисунок 86).

### 10.2 Лечение

#### 10.2.1 Общие принципы ведения пациентов с волчаночным нефритом

**Рекомендация 10.2.1.1: Мы рекомендуем проводить лечение гидроксихлорохином или эквивалентными антималярийными препаратами всем пациентам с СКВ, включая и больных с волчаночным нефритом (ВН) при отсутствии противопоказаний, (1С).**

*Эта рекомендация придает относительно большее значение различным преимуществам, ассоциированным с применением гидроксихлорохина, о которых сообщается в наблюдательных исследованиях (включая снижение частоты обострений, прогрессирования заболевания почек и сосудистых осложнений), и в целом благоприятному профилю безопасности лечения гидроксихлорохином. Рекомендация придает относительно меньшее значение отсутствию данных крупномасштабных проспективных РКИ.*

#### Ключевая информация

##### Баланс пользы и вреда

Сообщается о таких преимуществах использования антималярийных препаратов при СКВ, как мень-

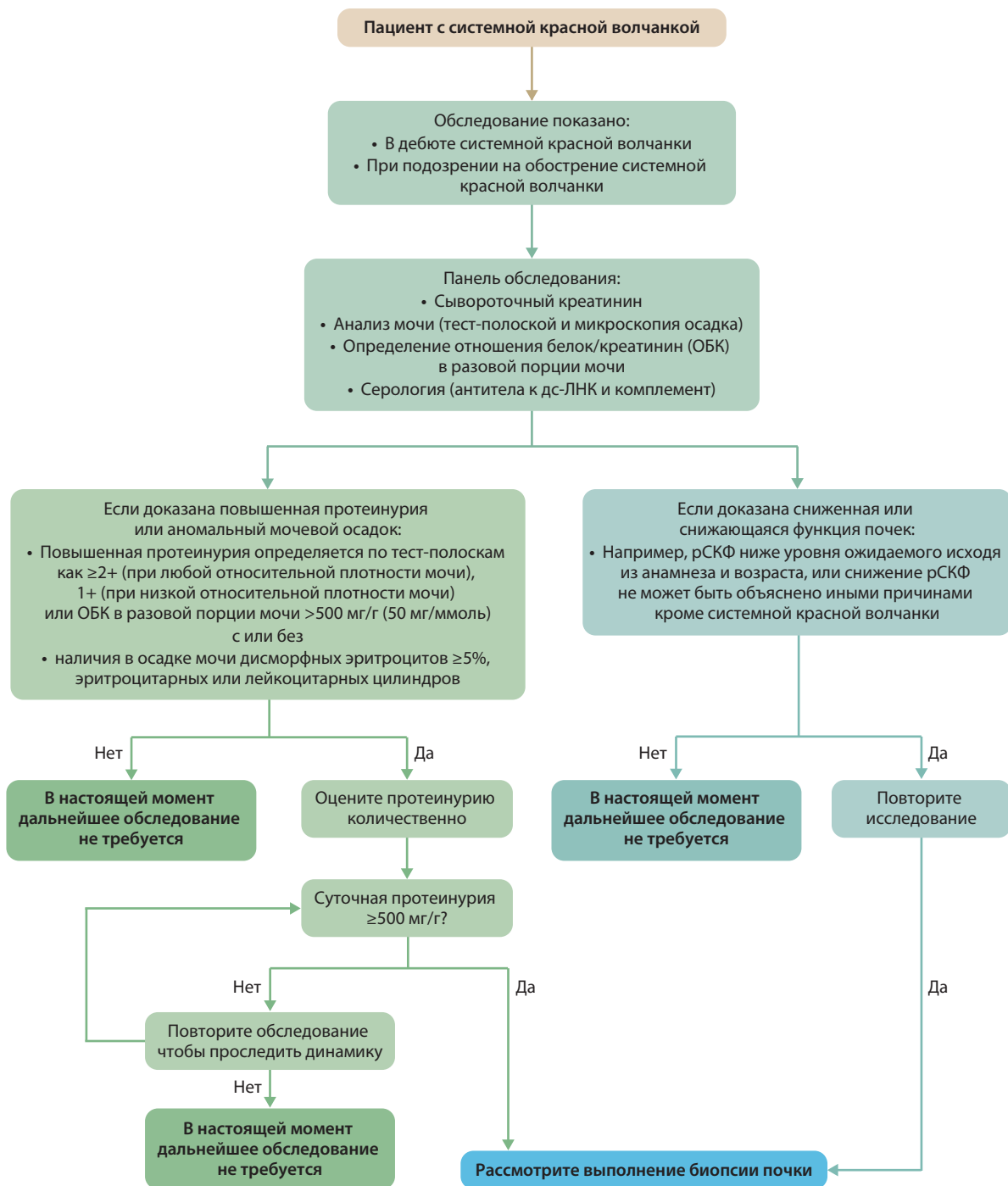


Рисунок 85 | Диагностика поражения почек при СКВ. рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации.

шее число обострений (в том числе и почечных) [641, 642], лучший ответ на терапию [641-644], меньшая частота СС и тромбоемболических осложнений у пациентов с антифосфолипидными антителами [645-648], меньшая выраженность органических повреждений [649-654], улучшение липидного профиля [655, 656] и лучшая сохранность костной ткани [657].

Использование гидроксихлорохина во время беременности было ассоциировано со снижением активности волчанки и с благоприятным профи-

лем безопасности как для матери, так и для плода [658-660]. Значимые побочные эффекты встречаются нечасто, но могут включать кожные высыпания, гиперпигментацию кожи, мышечную слабость, нарушения и даже потерю зрения. Гидроксихлорохин может накапливаться в лизосомах и вызывать особую форму фосфолипидоза с накоплением в подоцитах зевровидных телец, которые могут имитировать картину, характерную для болезни Фабри [661, 662].

Компоненты индекса активности	Шкала	Расчет индекса активности	
		Выраженность повреждения	Баллы
• Эндокapиллярная гиперклеточность	0-3	Нет	0
• Нейтрофилы и/или кариорексис	0-3	Менее 25%	1
• Фибриноидный некроз	(0-3) x 2	25-50%	2
• Отложения гиалина (проволочные петли/гиалиновые тромбы)	0-3	Более 50%	3
• Клеточные/фиброзно-клеточные полулуния	(0-3) x 2		
• Интерстициальное воспаление (лейкоциты в интерстиции)	0-3		
	<b>Всего 0-24</b>		
Показатели хронизации включенные в шкалу NIH	Шкала	Расчет индекса хронизации	
		Выраженность повреждения	Баллы
• Гломерулосклероз (глобальный или сегментарный)	0-3	Менее 10%	0
• Фиброзные полулуния	0-3	10-25%	1
• Атрофия канальцев	0-3	25-50%	2
• Фиброз интерстиция	0-3	Более 50%	3
	<b>Всего 0-12</b>		
Другие изменения, не включенные в индексы активности и хронизации			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Распластывание отростков подоцитов (волчаночная подоцитопатия)</li> <li>• Коллабирующая волчаночная гломерулопатия</li> <li>• Сосудистые изменения (артериосклероз, сосудистые не-воспалительные иммунокомплексные депозиты, тромботическая микроангиопатия, не-воспалительный некротизирующий васкулит, истинный почечный васкулит)</li> </ul>			

**Рисунок 86 | Показатели активности и хронизации, включенные в отчет по биопсии почки при волчаночном нефрите.** NIH, Национальные институты здоровья, США.

### Качество доказательств

Использование гидроксихлорохина у пациентов с СКВ в целом поддерживается доказательствами среднего качества, но для ВН доступная доказательная база основана на преимущественно наблюдательных исследованиях и анализе *post hoc*. В РКИ продолжительностью в 24 недели с участием 47 пациентов, проведенном Канадской исследовательской группой изучения гидроксихлорохина, сообщалось о большей частоте обострений СКВ у пациентов, которые прекратили прием гидроксихлорохина по сравнению с теми, кто продолжал лечение, с отношением рисков (ОР) 2,50 (95% ДИ: 1,08-5,58). Частота тяжелых обострений СКВ также была выше у прекративших лечение гидроксихлорохином, но статистической значимости различия не достигли [663]. Систематический обзор, включавший 95 сообщений (из них 5 РКИ), опубликованных между 1982 и 2007 годами, привел к выводу, что использование гидроксихлорохина может предотвращать обострения СКВ и повышает долгосрочную выживаемость пациентов, тогда как токсичность этого препарата наблюдается редко, обычно проявляется в легкой форме и носит обратимый характер; а использование гидроксихлорохина при беременности было ассоциировано с уменьшением активности волчанки без какого либо вреда для плода [664]. Наблюдательные исследования низкого качества указывают, что гидроксихлорохин может благоприятно сказываться и на состоянии почек,

обладая протективными эффектами в отношении инфекций, а также может повышать частоту полных ремиссий у пациентов с ВН. Качество доказательств было оценено как низкое из-за ограничений исследования в результате косвенности и неточности, но затем было повышено благодаря большому размеру сообщаемых эффектов (Дополнительная Таблица S45 [643, 644, 651-666]). В двух наблюдательных исследованиях была выявлена ассоциация между лечением гидроксихлорохином и снижением смертности у пациентов с ВН, но качество доказательства для этого исхода очень низкое (Дополнительная Таблица S45 [654, 666]).

### Ценности и предпочтения

Потенциальные преимущества предотвращения органных повреждений и сосудистых осложнений расценены как важные для пациентов. Рабочая группа также решила, что относительно низкий риск побочных эффектов, ассоциированных с гидроксихлорохином, будет важен для пациентов. Поэтому Рабочая группа полагает, что все или почти все хорошо информированные пациенты в этой целевой популяции предпочтут получать лечение гидроксихлорохином, нежели чем не получать лечения.

### Использование ресурсов и затраты

Гидроксихлорохин в некоторых странах может быть дорогостоящим. Поэтому в регионах с низкими ресурсами его приемлемым заменителем, схожим по струк-

туре и обладающим таким же механизмом действия, может послужить менее дорогостоящий хлорохин.

### Соображения, касающиеся внедрения

В связи с риском гемолиза у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы (Г6ФД), до начала терапии гидроксихлорохином у мужчин, особенно африканского, азиатского и ближневосточного происхождения, целесообразно определять уровни Г6ФД. Однако риск такого осложнения, согласно недавнему сообщению, представляется низким [667]. Всем пациентам перед началом терапии следует проводить исследование глазного дна, и затем проводить обследование глаз ежегодно, особенно в первые 5 лет лечения. Клиницисты должны иметь настороженность в отношении возможной кардиотоксичности антималярийных препаратов (например, развитие застойной сердечной недостаточности и нарушений проводимости) при длительном лечении с высокой кумулятивной дозой. Доза гидроксихлорохина составляет 6,5 мг/кг идеального веса/сутки или 400 мг/сутки и при проведении поддерживающего лечения должна быть

снижена до 4-5 мг/кг/сутки. У пациентов с рСКФ <30 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup>, доза гидроксихлорохина должна быть снижена на ≥25%.

### Обоснование

Данные множества наблюдательных когортных исследований демонстрируют различные преимущества лечения гидроксихлорохином при СКВ, в особенности – снижения частоты обострений и уменьшения органических повреждений, и относительно низкую частоту лекарственно-опосредованных побочных явлений, включая токсическое воздействие на глаза. Несмотря на относительно низкое качество доказательств, общее соотношение между преимуществами и потенциальным риском дает основания рекомендовать его применение в качестве составляющей части общего ведения пациентов с СКВ.

**Практический совет 10.2.1.1:** Для всех пациентов следует рассматривать дополнительную терапию, направленную на лечение ВН и уменьшение осложнений как самого заболевания, так и его лечения (Рисунок 87).

Риск	Уменьшение риска
Сердечно-сосудистый риск	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Модификация образа жизни – отказ от курения, оптимизация веса тела, физические упражнения</li> <li>• Коррекция дислипидемии</li> <li>• Низкие дозы аспирина в период беременности</li> </ul>
Протеинурия (Глава 1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Исключить высокое потребление натрия</li> <li>• Контроль артериального давления</li> <li>• Блокада РАС</li> </ul>
Риск инфекций	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Изучения анамнеза – herpes zoster, туберкулез</li> <li>• Скрининг на ВГВ, ВГС, ВИЧ, вакцинация против ВГВ</li> <li>• Профилактика <i>Pneumocystis jirovecii</i> (проблемы побочных эффектов лекарственных препаратов освещены ниже)</li> <li>• Вакцинация против гриппа и пневмококка</li> <li>• Решение по поводу применения рекомбинантной вакцины против zoster принимается индивидуально</li> <li>• Решения по поводу вакцинации против других инфекций принимаются индивидуально, если в период лечения это диктуется требованиями общественного здравоохранения</li> </ul>
Повреждения костей	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Исследование минеральной плотности костей и оценка риска переломов</li> <li>• Добавки кальция и витамина D</li> <li>• Бифосфонаты, если это необходимо</li> </ul>
Воздействие ультрафиолетового излучения	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Солнцезащитные кремы с широким спектром</li> <li>• Ограничение воздействия ультрафиолетового излучения</li> </ul>
Преждевременное угасание функции яичников	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Агонисты гонадотропного гормона (например леупролид)</li> <li>• Консервация спермы/яйцеклеток</li> </ul>
Незапланированная беременность	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Индивидуальная оценка и консультирование по вопросам выбора метода контрацепции (предпочтения, риск тромбозов, возраст)</li> </ul>
Рак	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Оценка индивидуальных факторов риска злокачественных новообразований</li> <li>• Онко-скрининг в соответствии с возрастом</li> <li>• Ограничить использование циклофосфида 36 граммами за весь период жизни</li> </ul>

**Рисунок 87 | Меры по минимизации риска осложнений, связанных с ВН или его лечением.** ВГВ, вирус гепатита В; ВГС, вирус гепатита С; ВИЧ, вирус иммунодефицита человека; ВН, волчаночный нефрит; РАС, ренин-ангиотензиновая система.

Хотя многие из приведенных выше рекомендаций применимы ко всем пациентам с протеинурией, получающим иммуносупрессию (Глава 1), некоторые риски особенно значимы для пациентов с СКВ и ВН. Смертность среди пациентов с СКВ выше, чем среди сопоставимых по полу и возрасту лиц в общей популяции [668, 669]. Основными причинами смерти являются инфекции, СС осложнения и ХБП, в особенности почечная недостаточность [623-625, 670]. Ранняя смертность в основном обусловлена инфекциями и активностью волчанки, тогда как СС осложнения, злокачественные новообразования и смерть, связанная с почечной недостаточностью, вносят основной вклад в смертность на поздних сроках течения СКВ [671].

#### **Сердечно-сосудистые осложнения у пациентов с ВН**

У пациентов с СКВ имеются как традиционные (дислипидемия, курение, ожирение и т.д.) так и нетрадиционные (протеинурия, воспаление и т.д.) факторы риска сердечно-сосудистых осложнений. У пациента зачастую имеется множество факторов риска, которые могут быть вторичными по отношению к связанным с самим заболеванием органным повреждениям (особенно это касается ХБП, гипертензии, протеинурии) или по отношению к лечению (например, глюкокортикоидами или ИКН). Регулярная оценка различных факторов риска и своевременное лечение критически важны для предотвращения преждевременных СС осложнений [672].

#### **Инфекции у пациентов с ВН**

Инфекции являются ведущей причиной смерти у пациентов с ВН, связанная с инфекциями смертность выше в инициальной фазе лечения с использованием интенсивной иммуносупрессивной терапии [665, 668, 673]. Имеются данные, позволяющие предположить более высокую частоту неблагоприятных исходов в Азии, что может быть связано с поздними проявлениями и недостаточной доступностью медицинской помощи [673]. Для снижения риска инфекций и неблагоприятных исходов особенно важно избегать избыточной иммуносупрессии. Профилактика инфекции *Pneumocystis* является стандартной практикой у реципиентов трансплантированных органов, но роль такой профилактики у неинфицированных ВИЧ пациентов, получающих высокие дозы глюкокортикоидов, остается противоречивой и имеется очень мало данных о пациентах с СКВ [618, 619]. Достаточно часто у пациентов с волчанкой возникают побочные реакции, связанные с антибиотиками, и в одном из ранних обзоров частота аллергических реакций на сульфонамид составила 31%, причем пятая часть этих пациентов сообщала об ухудшении течения СКВ в связи с лекарственной непереносимостью [674]. В ретроспективном исследовании из Тайланда, включавшем 132 пациента с различными

заболеваниями соединительной ткани, ТМП-СМЗ эффективно предотвращал развитие пневмоцистной пневмонии, и побочные лекарственные реакции возникли лишь у 9,4% пациентов с СКВ, получавших такое профилактическое лечение [675]. Однако недавнее ретроспективное исследование, проведенное в Японии, показало, что у пациентов с волчанкой, получавших профилактику ТМП-СМЗ в стандартной дозе, частота лекарственных аллергических реакций составила 41,9%, тогда как при постепенном повышении дозы препарата в течение 9 дней такие реакции возникли лишь в 10,7% случаев [676]. Пневмоцистная пневмония является тяжелым осложнением у иммуносупрессированных пациентов и может оказаться фатальной. Подход к профилактике должен быть активным и учитывать аллергологический анамнез пациентов. Частота *Herpes zoster* у пациентов с СКВ превышает таковую у здоровых лиц в 2-10 раз, но роль противовирусной профилактики не ясна. Доступные зостерные вакцины – это живая ослабленная вакцина Zostavax® и адьювантная рекомбинантная вакцина Shingrix. В целом, у иммунокомпromетированных лиц следует избегать применения живых вакцин. Нет данных об эффективности рекомбинантной зостерной вакцины у пациентов с волчанкой, и вызывает озабоченность вопрос о том, может ли адьювант повлиять на активность заболевания. Также вызывает беспокойство вопрос об ассоциации вакцинации против полиомиелита и обострений волчанки, а данные о вакцинации против гриппа противоречивы. При использовании высокодозной иммуносупрессии ответ на вакцинацию снижен [677].

#### **Контрацепция и беременность**

По сравнению со здоровыми женщинами беременность у пациенток с ВН ассоциирована с повышенной частотой осложнений у матери и с худшими исходами для плода, и риски тем выше, чем выше активность ВН. Некоторые из часто используемых при волчанке препаратов, таких как ММФ, циклофосфамид и варфарин, противопоказаны при беременности. У пациенток детородного возраста консультирование по вопросам контрацепции и беременности должно осуществляться как можно раньше. Обсуждение выбора метода контрацепции должно проводиться гинекологом. Для пациенток, предпочитающих оральные гормональные контрацептивы, можно рассматривать эстроген-прогестин-содержащие препараты с дозой этинил эстрадиола не более 30 мкг, если отсутствуют антифосфолипидные антитела и активность заболевания стабильно низкая; тогда как при умеренной и высокой активности заболевания предпочтительны прогестиновые контрацептивы. У пациенток с антифосфолипидными антителами или тромбозами в анамнезе эстроген-содержащих контрацептивов следует избегать ввиду высокого риска тромбоэмболических ослож-

нений [678]. Данные, полученные у женщин, получавших химиотерапию, показывают эффективность аналогов гонадотропин-высвобождающего гормона (ГнВГ) для снижения частоты преждевременной овариальной недостаточности, тогда как возможный гонадопротективный эффект оральных контрацептивов представляется переменным [679]. Профилактика бесплодия с помощью агонистов ГнВГ, или консервация спермы и яйцеклеток должны рассматриваться у пациентов, получающих циклофосфамид, особенно при высокой кумулятивной дозе.

### Защита костей

Глюкокортикоидная терапия, особенно при длительном использовании высоких доз, приводит к потере костной массы [680, 681]. У детей кумулятивная доза глюкокортикоидов влияет на пиковую костную массу и рост [682]. Индивидуальная оценка риска переломов может быть осуществлена на основании демографических показателей, клинических данных, дозы глюкокортикоидов и с помощью Инструмента оценки риска переломов (Fracture Risk Assessment Tool – FRAX) [683]. Всем пациентам с ВН рекомендуется прием кальция (оптимальное потребление 1000-1200 мг/сутки) и витамина D, применение пероральных бифосфонатов следует рассматривать на основании оценки индивидуального риска [684, 685].

### Злокачественные заболевания у пациентов с ВН

У пациентов с СКВ повышен риск злокачественных опухолей, включая неходжкинские лимфомы, рак легких, печени, вульвы, щитовидной железы и кожи (не меланомы), и этот риск (особенно рака мочевого пузыря) особенно высок если пациенты получали циклофосфамид [686, 687]. В целом, наблюдение за пациентами с ВН для выявления злока-

чественных заболеваний должно следовать локальным принципам онкологического скрининга для общей популяции, специфических рекомендаций по скринингу онкозаболеваний у пациентов с СКВ либо нет, либо они основаны на мнениях экспертов [688]. И хотя имеются предварительные доказательства эффективности и безопасности вакцинации против папилломавируса человека у пациентов с СКВ, есть и противоречия в отношении вероятности того, что такие вакцины могут вызывать предрасположенность к СКВ или волчаночно-подобному заболеванию [689, 690].

### 10.2.2 Класс I или Класс II волчаночного нефрита

#### Практический совет 10.2.2.1: Подходы к иммуносупрессивной терапии у пациентов ВН Класса I или Класса II (Рисунок 88)

Пациенты с ВН Класса I или Класса II обычно имеют нормальную функцию почек и не более чем незначительную протеинурию (много ниже нефротического уровня) и иногда микрогематурию. Такие пациенты не нуждаются ни в какой дополнительной специфической терапии помимо той, которую они получают в связи с внепочечными проявлениями волчанки [691].

Пациенты с гистологическим Классом I или II, но с протеинурией нефротического уровня, рассматриваются как больные с волчаночной подоцитопатией. Этот диагноз может быть подтвержден выявлением при электронной микроскопии диффузного распластывания малых отростков подоцитов. По своим клиническим и гистологическим проявлениям такие пациенты не отличаются от больных с БМИ или ФСГС и часто хорошо отвечают на глюкокортикоиды [692-694]. И хотя РКИ не проводились, данные наблюдательных исследований говорят



Рисунок 88 | Иммуносупрессивная терапия у пациентов с ВН I или II Класса. ВН, волчаночный нефрит.

о том, что более 90% пациентов, получающих монотерапию глюкокортикоидами, достигают полной ремиссии при медиане длительности лечения в 4 недели [692, 695-699]. Данные о рецидивах еще более ограничены, но представляется, что риск рецидивов после отмены глюкокортикоидов довольно значителен [700]. Оптимальная длительность лечения не известна, однако предлагается поддерживающая терапия малыми дозами глюкокортикоидов в сочетании с АМФК, азатиоприном или ИКН, особенно у пациентов с рецидивами в анамнезе.

### 10.2.3 Класс III или Класс IV волчаночного нефрита

#### 10.2.3.1 Инициальная терапия активного Класса III/IV волчаночного нефрита

**Рекомендация 10.2.3.1.1: Мы рекомендуем проводить инициальную терапию глюкокортикоидами в сочетании с низкими дозами циклофосфамида внутривенно или в сочетании с АМФК пациентам с активным Классом III или IV ВН, как с мембранозным компонентом, так и без него (1B).**

*Эта рекомендация придает большое значение данным, демонстрирующим что глюкокортикоиды в комбинации с АМФК или стандартной дозой циклофосфамида улучшают почечные исходы при активном тяжелом ВН. Она также придает большое значение данным, демонстрирующим сравнимую эффективность ММФ и циклофосфамида при активном тяжелом ВН. Рабочая группа признает, что два новых вида терапии были недавно одобрены FDA в США. Данные, послужившие основанием для этого одобрения, опубликованы недавно [701, 702]. Эти доказательства не были еще систематически оценены в контексте текущих видов лечения, а также не были оценены по качеству доказательности. Тем не менее, эти виды лечения представляются многообещающими и поэтому обсуждаются в нижеследующих Практических советах. Все потенциально возможные подходы к инициальной терапии пролиферативного ВН представлены на Рисунке 89.*

#### Ключевая информация

##### Баланс пользы и вреда

Краткосрочный прогноз у пациентов с пролиферативным ВН радикально улучшился с началом применения высоких доз глюкокортикоидов в 1960-х годах [703]. Однако, отдаленный прогноз остается неудовлетворительным, поскольку у многих пациентов, несмотря на лечение, происходит прогрессирование заболевания до почечной недостаточности. В знаменательных исследованиях, выполненных в 1980-е годы, добавление циклофосфамида к глюкокортикоидам превосходило по эффективности монотерапию глюкокортикоидами и обеспечивало лучшую

отдаленную почечную выживаемость при активном тяжелом ВН [630, 704-707].

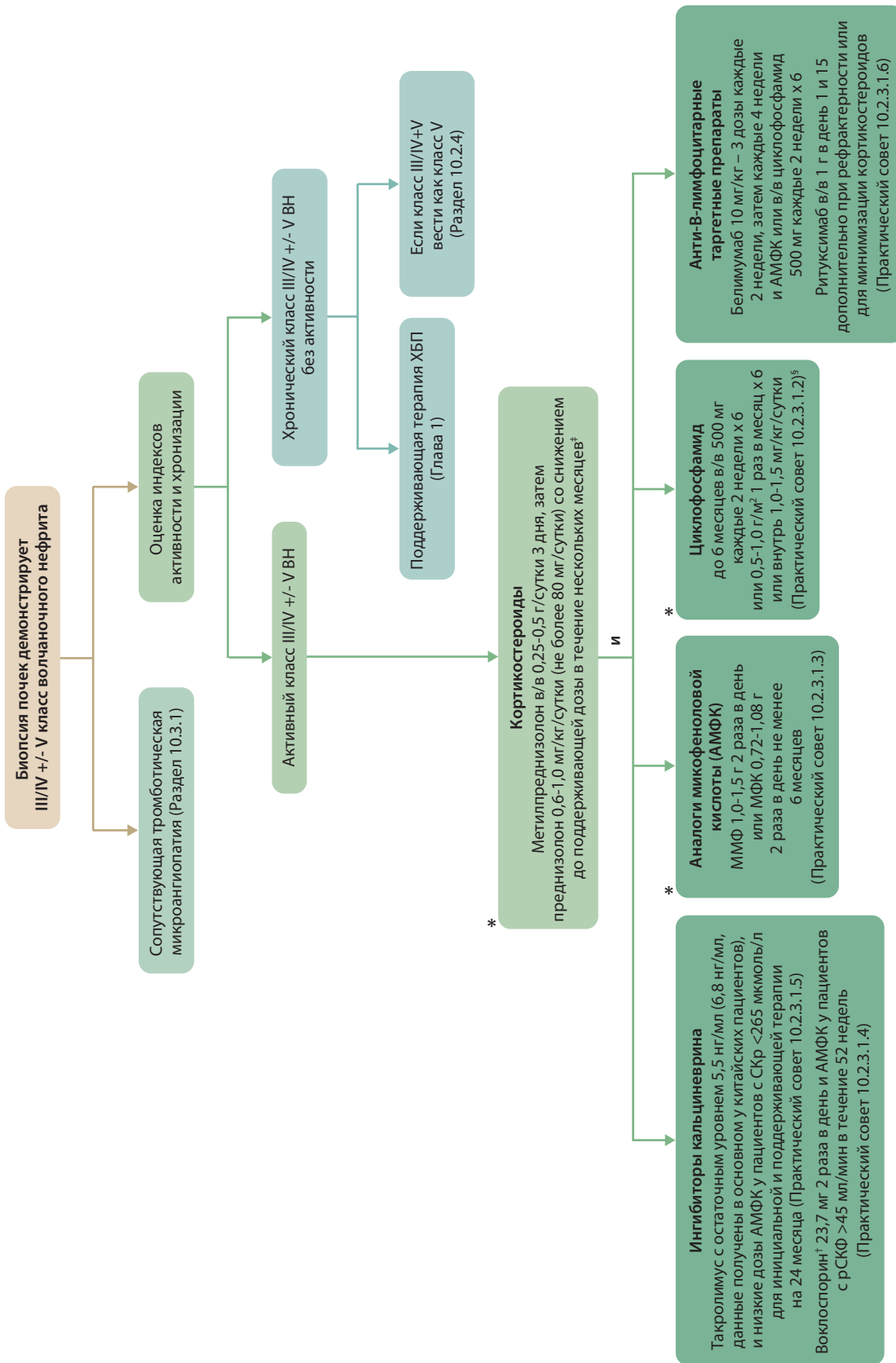
На протяжении десятилетий принятым стандартом лечения пролиферативного ВН были высокие дозы глюкокортикоидов плюс циклофосфамид, но сопутствующий такой терапии риск тяжелых побочных эффектов послужил основанием для исследований альтернативных режимов индукции. В нескольких исследованиях сравнивали инициальную терапию ВН с использованием циклофосфамида или других препаратов, включая азатиоприн и АМФК.

АМФК поначалу привлекали большое внимание и показали эффективность, сопоставимую с эффективностью циклофосфамида для инициальной терапии ВН [708, 709]. Хотя данные некоторых исследований позволяли предположить, что АМФК ассоциированы с меньшим числом побочных эффектов, чем циклофосфамид, в других работах было показано, что частота побочных эффектов одинакова, но профиль этих эффектов различался.

Во всех этих исследованиях использовались высокие дозы глюкокортикоидов, с которыми вероятно и была связана большая часть ассоциированных с лечением неблагоприятных явлений [629, 631, 708-710]. Кроме того, дозы АМФК в этих исследованиях были различными. Но так или иначе, на основании относительно благоприятного опыта в реальной клинической практике, режимы на основе АМФК почти полностью заменили режимы на основе циклофосфамида в инициальном лечении пролиферативного ВН. Обычная доза ММФ составляет 203 г/сутки. На Рисунке 91 представлены детали дозирования циклофосфамида.

Была предложена гипотеза, что соотношение риск-польза при инициальном лечении ВН может быть улучшено при ограничении дозы циклофосфамида; сравнение такого режима со стандартным высокодозным назначением циклофосфамида было проведено у 90 пациентов европейского происхождения с активным нефритом. В результате не было выявлено статистически значимых различий в непосредственной и отдаленной эффективности, но профиль побочных эффектов был лучше при использовании низких доз циклофосфамида [634, 711]. Этот режим был также испробован в краткосрочном исследовании, включавшем 100 индийских пациентов, и частота ремиссий оказалась сопоставима с АМФК [709]. Ввиду недостатка данных о применении низких доз циклофосфамида у пациентов африканского и латиноамериканского происхождения, эффективность данного режима у этих групп пациентов вызывает сомнения.

Важно отметить, что из всех этих вариантов лечения только для инициальной терапии циклофосфамидом имеются сведения об отдаленных результатах контролируемых исследований, показавших большую эффективность комбинации циклофос-



**Рисунок 89 | Рекомендуемый подход к инициальной терапии активного ВН III/IV Класса.** \* Лечение см.в Рекомендации 10.2.3.1.1. † Смотри Рисунок 90, где представлены примеры режимов кортикостероидной терапии. ‡ Смотри Рисунок 91, где представлены комментарии к режимам применения циклофосфамида. § Относится к режимам лечения, одобренным Агентством по использованию пищевых продуктов и лекарств США / U.S. Food and Drug Administration. рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; в/в, внутривенно; ММФ, микофенолата мофетил; АМФК, аналоги микофеноловой кислоты; СКр, сывороточный креатинин.



фамида и глюкокортикоидов по сравнению с монотерапией глюкокортикоидами для сохранения почечной функции [705, 706]. Все остальные режимы продемонстрировали сопоставимую или лучшую краткосрочную эффективность, но не было исследований, сравнивавших долгосрочное влияние на почечную выживаемость. Однако появляется все больше доказательств, полученных из наблюдательных исследований [632, 711-715], что эффективная индукция почечного ответа в ходе инициальной терапии (особенно если достигнут полный почечный ответ), ассоциирована с более благоприятными отдаленными почечными исходами.

Резюмируя все вышеизложенное: Класс III и Класс IV ВН часто характеризуются очень тяжелым течением, и, в отсутствие лечения, ассоциированы с высокой заболеваемостью и смертностью пациентов и очень высоким риском утраты функции почек. С течением времени было разработано четыре конкретных подхода, направленных на достижение почечного ответа и предотвращение потери функции почек. Попытки снизить побочные эффекты препаратов большого успеха не возымели, однако удалось изменить профиль побочных эффектов за счет уменьшения частоты лейкопении, бесплодия и онкозаболеваний, ассоциированных с большими кумулятивными дозами циклофосфамида. Несмотря на вероятность значимой токсичности, ассоциированной с лечением, преимущества лечения пролиферативного ВН перевешивают его возможный вред.

#### **Качество доказательств**

В 6 РКИ, сравнивавших в/в циклофосфамид с глюкокортикоидами, качество доказательств общей пользы «для почек» и снижения частоты почечных обострений было средним. Качество доказательств в этих РКИ было понижено до среднего из-за ограничений исследований (неясный характер заслепления участников и персонала, неясное сокрытие порядка распределения пациентов по группам, Дополнительная Таблица S46 [630, 704, 705, 707, 716-718]).

В небольшом количестве РКИ сравнивали низкие и высокие дозы циклофосфамида (Дополнительная таблица S47 [634, 718-721]). Результаты этих исследований указывают, что низкие дозы циклофосфамида сопряжены с меньшим количеством нежелательных явлений (таких как инфекции, онкозаболевания, лейкопения и ухудшение состояния костной ткани) [718]; но в некоторых исследованиях и эффективность низких доз оказалась меньше, чем эффективность высоких; во всех этих исследованиях качество доказательств было средним из-за серьезной неточности (мало событий, что привело к широким ДИ, указывающим на заметные преимущества или вред).

Качество доказательств, полученных в РКИ в отношении сходной эффективности и разли-

чиях в профиле побочных эффектов между ММФ и в/в циклофосфамидом, также является средним. Качество доказательств было понижено до среднего из-за неясного сокрытия порядка распределения пациентов по группам в этих исследованиях (Дополнительная Таблица S48 [629, 708-710, 718, 722-725]).

#### **Ценности и предпочтения**

В отсутствие лечения прогноз почечной выживаемости у пациентов с пролиферативным ВН неблагоприятный, поэтому Рабочая группа полагает, что большинство хорошо информированных пациентов с ВН Класса III и IV LN предпочтет получать лечение одним из режимов иммуносупрессии, описанных выше. Имея в виду ассоциированный с циклофосфамидом риск бесплодия и спектр злокачественных новообразований, большинство пациентов детородного возраста, предполагающих в будущем зачать ребенка, и большинство пациентов в целом, вероятно, выберут лечение АМФК, а не стандартную дозу циклофосфамида. Низкие дозы в/в циклофосфамида сопряжены с меньшим риском, чем стандартные и, следовательно, являются разумной альтернативой АМФК. Но, поскольку данные в пользу низких доз циклофосфамида получены в основном в исследованиях, проводившихся у белых пациентов с ВН легкой или средней степени тяжести, эта альтернатива может не подходить для лечения пациентов африканского и латиноамериканского происхождения с тяжелым ВН.

#### **Использование ресурсов и затраты**

Лечение активного ВН иммуносупрессивными препаратами требует значительных затрат и рабочей силы, поскольку и сами препараты, и тщательный контроль потенциальных осложнений являются дорогостоящими. Внутривенное применение должно проводиться в центрах, где возможно наблюдение, и пациентов следует подвергать регулярному мониторингу, в том числе и с проведением регулярных лабораторных исследований для выявления осложнений как самого заболевания, так и лечения. Вероятно, что эти затраты с течением времени станут ниже, чем стоимость лечения ХБП и почечной недостаточности, развивающейся в отсутствие лечения, однако прямой экономический анализ не проводился. Кроме того, не проводились сравнения качества жизни пациентов с ХБП, пациентов с почечной недостаточностью, получающих заместительную почечную терапию, и пациентов, получающих иммуносупрессию (особенно высокими дозами глюкокортикоидов или их длительным приемом). Режимы на основе АМФК ассоциированы с большей стоимостью препаратов, но с меньшей стоимостью трудозатрат и лучшим качеством жизни по сравнению с режимами на основе циклофосфамида [726-728].

**Соображения, касающиеся внедрения**

Ввиду значительных расходов на лечение [728-730], выбор терапии часто специфичен для того или иного региона, зависит от доступности лекарственных средств, системы возмещения расходов и финансовых возможностей отдельных пациентов. Другие аспекты, влияющие на выбор лечения, включают оценку вероятной приверженности к лечению, возраст, предыдущую иммуносупрессию, темпы развития и тяжесть заболевания, расу и этническое происхождение.

Врачи могут выбрать в/в режим введения препаратов, если ожидается субоптимальная приверженность к лечению. Возраст является важным фактором при учете сохранения способности к деторождению, поскольку предрасположенность к нарушению функции гонад при применении циклофосфамида с возрастом увеличивается. Предрасположенность к возникновению в будущем злокачественных новообразований растет по мере увеличения кумулятивной дозы циклофосфана в течение жизни пациента, поэтому детальный анализ всех факторов необходим до начала терапии. Несмотря на все указанные соображения, касающиеся циклофосфамида, многие врачи первоначально выберут стандартные дозы циклофосфамида для пациентов с быстро ухудшающейся функцией почек и тяжелыми гистологическими проявлениями по данным биопсии (например некроз капилляров или большое количество полулуний). Следует отметить, что данных об этой группе пациентов с проявлениями агрессивного течения заболевания мало, поскольку клинические особенности препятствовали включению их в исследования. Врачи, оказывающие помощь пациентам смешанного или латиноамериканского происхождения, могут выбрать АМФК, а не циклофосфамид, поскольку имеются некоторые данные анализа *post hoc*, позволяющие предположить большую эффективность АМФК в этой популяции [731, 732], тогда как врачи, занимающиеся лечением китайских пациентов могут выбрать АМФК и глюкокортикоиды или тройную иммуносупрессию, включающую глюкокортикоиды, низкие дозы АМФК и низкие дозы иКН, а не режимы на основе циклофосфамида [636, 733].

**Обоснование**

III или IV Классы ВН представляют собой агрессивное заболевание, требующее безотлагательного и эффективного лечения для подавления продолжающегося повреждения и разрушения нормальных нефронов. Иммуносупрессивное лечение направлено на активные воспалительные повреждения, выявляемый гистопатологически, но не на хронические изменения, тяжесть которых знаменует ХБП и является предвестником отдаленного почечного прогноза.

Выбор инициальной терапии для III или IV Класса ВН подразумевает персонализирован-

ную оценку баланса между преимуществами и рисками на основании данных о краткосрочном ответе и долгосрочной эффективности и безопасности, потенциальных нежелательных явлениях, включая инфекции и кумулятивную токсичность, качестве жизни и таких факторах, как опыт пациента и его приверженность к лечению.

Выживаемость пациентов и почечная выживаемость при III или IV Классе ВН улучшились с 1970-х годов, это произошло сначала в связи с использованием глюкокортикоидов, а затем по мере признания в качестве стандарта лечения комбинированных режимов с использованием циклофосфамида и АМФК.

Глюкокортикоиды остаются интегральным компонентом инициальной терапии для III или IV Классов ВН с учетом их противовоспалительного и иммуносупрессивного действия. Добавление циклофосфамида или АМФК было ассоциировано со снижением частоты обострений и улучшением отдаленной почечной выживаемости по сравнению с монотерапией глюкокортикоидами. Комбинированные режимы иммуносупрессии облегчают возможность минимизации дозы глюкокортикоидов и, следовательно, уменьшают их побочные эффекты (Рисунок 90).

**Практический совет 10.2.3.1.1: Для инициальной терапии активного ВН может рассматриваться режим с коротким курсом пульсов метилпреднизолона и сниженными дозами глюкокортикоидов, если и почечные и экстраренальные проявления демонстрируют положительную динамику (Рисунок 90).**

Глюкокортикоиды используются во всех применяемых в настоящее время режимах лечения ВН. Этот класс препаратов обладает и иммуносупрессивным, и противовоспалительным действием и обеспечивает очень быстрое подавление интенсивного воспаления почечной ткани, наблюдаемого у пациентов с III или IV Классом ВН. Глюкокортикоиды необходимы, поскольку для проявления иммуносупрессивного действия циклофосфамида, АМФК, иКН и анти-В-клеточных препаратов требуется время. Применяемые дозировки, режимы снижения доз и длительность терапии глюкокортикоидами существенно различаются и, главным образом, основаны на мнении экспертов. Примеры приведены на Рисунке 90.

Роль в/в пульсов метилпреднизолона в начале лечения недостаточно хорошо изучена, но обычно препарат назначают в дозе 500 мг (от 250 до 1000 мг/сутки) в течение 1-3 дней, преимущественно у пациентов с клиническим синдромом БПГН – острым и тяжелым нарушением функции почек, часто сопровождаемым большим количеством полулуний или сосудистых повреждений по данным биопсии, или при наличии тяжелых

	Схема со стандартной дозой	Схема со средней дозой	Схема с ограниченной дозой
<b>Пульсы метил-преднизолона внутривенно</b>	Нет или 0,25-0,5 г/сутки до 3 дней для инициальной терапии	0,25-0,5 г/сутки до 3 дней часто входит в схемы инициальной терапии	0,25-0,5 г/сутки до 3 дней обычно входит в схемы инициальной терапии
<b>Преднизон или эквивалент внутрь</b>			
Неделя 1-2	0,8-1,0 мг/кг (макс. 80 мг)	0,6-0,7 мг/кг	0,5-0,6 мг/кг (макс. 40 мг)
Неделя 3-4	0,6-0,7 мг/кг	0,5-0,6 мг/кг	0,3-0,4 мг/кг
Неделя 5-6	30 мг	20 мг	15 мг
Неделя 7-8	25 мг	15 мг	10 мг
Неделя 9-10	20 мг	12,5 мг	7,5 мг
Неделя 11-12	15 мг	10 мг	5 мг
Неделя 13-14	12,5 мг	7,5 мг	2,5 мг
Неделя 15-16	10 мг	7,5 мг	2,5 мг
Неделя 17-18	7,5 мг	5 мг	2,5 мг
Неделя 19-20	7,5 мг	5 мг	2,5 мг
Неделя 21-24	5 мг	<5 мг	2,5 мг
Неделя >25	<5 мг	<5 мг	<2,5 мг

Рисунок 90 | Примеры режимов лечения глюкокортикоидами при ВН.

экстраренальных проявлений, таких как поражение центральной нервной системы или легких.

В последних клинических исследованиях с целью минимизации побочных эффектов большой кумулятивной нагрузки глюкокортикоидами все чаще используют в/в пульсы глюкокортикоидов на старте терапии, с последующей меньшей начальной дозой и/или более быстрым снижением дозы пероральных глюкокортикоидов [734]. Результаты ретроспективного анализа предрасположенности – данные 63 пациентов, включенных в исследование Aspreva Lupus Management Study/Aspreva – Исследование ведения волчанки (ALMS) и в исследование 2 фазы Aurinia Urinary Protein Reduction Active-Lupus with Voclosporin/Aurinia – Снижение белка в моче с помощью воклоспорина при активной волчанке (AURA-LV) позволяют предположить, что дозы глюкокортикоидов меньше, чем те, что использовались в ALMS, могут обеспечить большую долгосрочную безопасность, включая снижение частоты лимфопролиферативных заболеваний, рака кожи и побочных эффектов глюкокортикоидов [735]. У детей ограничение избыточной нагрузки глюкокортикоидами важно для роста, психологического благополучия и приверженности к лечению [736]. По мере накопления данных об эффективности глюкокортикоид-сберегающего эффекта иммуносупрессивных препаратов, таких как циклофосфамид и ММФ, наметилась тенденция к снижению нагрузки глюкокортикоидами (Дополнительная Таблица S49 [718, 737]). Примеры дозировок и режимов снижения дозы при инициальном лечении ВН, основанные на опубликованных литературных источниках и недавних клинических исследованиях эффективности и безопасности новых терапевтических

средств, представлены на Рисунке 90. Эти примеры служат иллюстрацией вариабельности нагрузки глюкокортикоидами, но было бы преждевременным рекомендовать один режим, а не другой, поскольку формального сравнения различных режимов в проспективных клинических исследованиях проведено не было.

**Практический совет 10.2.3.1.2:** У пациентов с активным Классом III и Классом IV ВН, которые могут быть недостаточно привержены к режиму приема препаратов внутрь, для инициальной терапии должен использоваться циклофосфамид внутривенно.

Циклофосфамид может назначаться перорально или внутривенно, как в стандартной дозе (известной как модифицированный режим Национальных институтов здоровья/ National Institutes of Health (NIH) или высокодозный режим), так и в низкой дозе (известной как режим Евролюпус/Euro-Lupus). Дозы и длительность лечения при этих режимах представлены на Рисунке 91.

Выбор конкретного режима зависит от ряда факторов и может быть индивидуальным:

- **Эффективность:** Циклофосфамид внутрь и в/в в стандартной дозе использовали в популяциях различного этнического происхождения и при всех степенях тяжести заболевания, эффективность оказалась одинаковой [635, 738-741]. Низкие дозы циклофосфамида (режим Euro-Lupus) продемонстрировали одинаковую со стандартной дозой циклофосфамида эффективность, но были использованы в основном у белых пациентов [634, 711]. Появляются новые данные в пользу эффективности низких доз ци-

	Факторы на момент установки диагноза	Факторы после установки диагноза	Факторы, связанные с лечением
Циклофосфамид	в/в 0,5-1 мг/м <sup>2</sup> ежемесячно в течение 6 месяцев	в/в 500 мг каждые 2 недели в течение 3 месяцев	Внутрь 1,0-1,5 мг/кг/сутки (макс. 150 мг/сутки) в течение 2-6 месяцев
Комментарии	Данные об эффективности получены у пациентов различной расы и этнической принадлежности	Данные об эффективности получены в основном у пациентов европеоидной расы, имеются некоторые данные о пациентах афро/карибского происхождения, латиноамериканского происхождения, индийских пациентах и пациентах из других стран Азии	Данные об эффективности получены у пациентов различной расы и этнической принадлежности

**Рисунок 91 | Режимы дозирования циклофосфамида в сочетании с глюкокортикоидами при проведении инициальной терапии активного ВН III/IV Класса.** в/в, внутривенно; ВН, волчаночный нефрит; макс., максимум; NIH, Национальные институты здоровья, США.

клофосфамида у азиатов, латиноамериканцев и черных пациентов, но в этих исследованиях не проводилось прямое сравнение со стандартной дозой в/в циклофосфамида (Дополнительная Таблица S47 [634, 718-721, 742]).

- **Стоимость:** Внутривенный циклофосфамид дороже перорального и требует оборудованного помещения для инфузий и опытного персонала.
- **Удобство:** Прием циклофосфамида внутрь не требует от пациента прекращения работы и не ограничивает в выполнении семейных обязанностей.
- **Токсичность:** Токсичность циклофосфамида может быть непосредственной (например, желудочно-кишечные осложнения или инфекции) или отсроченной (например, бесплодие или возникновение в будущем злокачественных заболеваний).
- Было показано, что стандартная доза в/в циклофосфамида менее токсична, чем пероральный циклофосфамид, но дозы и длительность перорального применения в сообщениях на эту тему были большими, чем это рекомендуется в настоящее время (Дополнительная Таблица S50 [630, 718, 741]). Частота токсического повреждения мочевого пузыря также представляется меньшей при в/в использовании циклофосфамида. Низкие дозы циклофосфамида имеют наиболее благоприятный профиль непосредственной токсичности среди указанных трех режимов.
  - Риск развития гемобластозов в будущем связан с общей нагрузкой в течение жизни >36 г, а для миелофиброза – >80 г. Суммарная нагрузка в течение жизни и возраст пациента представляют собой значимые факторы риска преждевременной овариальной недостаточности (>7,5-15 г/м<sup>2</sup> для детей младшего и более старшего возраста соответственно, и 300 мг/кг для взрослых).

**Практический совет 10.2.3.1.3: У пациентов с пролиферативным ВН и высоким риском раз-**

**вития бесплодия, у пациентов, ранее получивших средние и высокие дозы циклофосфамида и у пациентов азиатского, латиноамериканского и африканского происхождения, предпочтителен режим инициальной терапии на основе АМФК.**

В исследованиях ММФ для инициальной терапии пациентов с пролиферативным ВН использовались целевые дозы 2-3 г/сутки. В нескольких исследованиях было показано, что ММФ сопоставим с пероральным и в/в циклофосфамидом по краткосрочной эффективности для индукции частичного или полного почечного ответа (Дополнительная Таблица S48 [629, 631, 632, 710, 718, 722-725]). ММФ обладает значительной токсичностью в отношении желудочно-кишечного тракта, и в средних и высоких дозах может оказаться непереносим для некоторых пациентов. У пациентов с желудочно-кишечными побочными эффектами требуются исследования кишечнорастворимой формы МФК в дозе 1440-2160 мг, поскольку это препарат обладает лучшей переносимостью со стороны желудочно-кишечного тракта [737].

Несмотря на то, что АМФК, в отличие от циклофосфамида, не предрасполагает к бесплодию или гемобластозам, в исследовании ALMS (целевая доза 3 г/сутки) была продемонстрирована сходная частота побочных эффектов у пациентов, получавших ММФ и глюкокортикоиды и циклофосфамид и глюкокортикоиды [629]. В этом исследовании в группе ММФ умерли 9 пациентов, а в группе циклофосфамида 5 пациентов. Семь человек из 9 в группе ММФ умерли от инфекций, 7 из 9 смертей среди леченных ММФ произошли в Азии. Высокие дозы глюкокортикоидов и относительно высокие дозы МФК рассматривались как основные факторы, повлиявшие на большую, чем это ожидалось, частоту связанных с инфекцией неблагоприятных исходов в этом исследовании. В связи с этим были изучены результаты клинических исследований по трансплантации почки, в которых было показано, что доза ММФ 3 г/сутки по сравнению с дозой ММФ 2 г/сутки

не обеспечивала повышения эффективности лечения в популяции пациентов не черной расы, но была ассоциирована с большей частотой нежелательных явлений [743]. Таким образом, при оценке потенциальных различий профиля риска у разных пациентов нужно учитывать расу и этническое происхождение или географический регион проживания.

Фармакокинетика МФК существенно варьирует у разных пациентов, особенно в связи с гипоальбуминемией и нарушением функции почек. Данные небольших исследований позволяют предположить, что для МФК такие показатели как площадь под кривой концентрация-время 35-45 мг/час/л или остаточный уровень 3,0-4,5 мг/л могут использоваться для оценки адекватности нагрузки препаратов в период инициальной терапии, но роль терапевтического мониторинга уровня препарата в крови еще предстоит установить [744-748].

ММФ был с успехом испытан в различных этнических группах. Более пристальное рассмотрение эффективности ММФ в отдельных этнических группах было проведено при *post hoc* анализе данных исследования ALMS, крупнейшего на данный момент исследования, сравнивающего ММФ с в/в циклофосфамидом [629, 731]. Анализ показал большую частоту ответа на лечение в группе ММФ по сравнению с циклофосфамидом у пациентов латиноамериканского происхождения (60,9% против 38,8%,  $P=0,011$ ) и у пациентов, проживающих в Южной Америке (60,7% против 32%,  $P=0,003$ ), тогда как у черных пациентов ответ на ММФ был выше в численном выражении по сравнению с ответом на циклофосфамид, но различия не достигли статистической значимости (53,9% против 40,0%,  $P=0,39$ ). Большая частота ответа на ММФ по сравнению с циклофосфамидом у латиноамериканцев была отмечена и в когортных исследованиях [732]. И напротив, частота ответа на циклофосфамид была выше в численном выражении, но статистически не отличалась от частоты ответа на ММФ у азиатских пациентов (63,9% против 53,2%,  $P=0,24$ ) [629, 731].

Исторически, циклофосфамид был препаратом выбора для лечения наиболее тяжелых форм пролиферативного ВН. Анализ объединенных данных ряда клинических исследований у пациентов с ВН III/IV Классов с наличием полулуний в >15% клубочков и повышением уровня СКр в дебюте показал, что ранний ответ на глюкокортикоиды плюс или циклофосфамид, или ММФ сопоставим [749]. Однако, в этом же анализе было показано, что инициальная терапия циклофосфамидом ассоциирована с более устойчивым ответом и более благоприятными отдаленными почечными исходами, чем инициальная терапия ММФ. В поддерживающей фазе исследования ALMS [633] у пациентов, изначально получавших циклофосфамид, частота обострений была в численном выражении ниже, чем у получавших ММФ, но различия оказались статистически незначимыми.

**Практический совет 10.2.3.1.4: Возможность инициальной терапии в режиме тройной иммуносупрессии, включающей иКН (такролимус или циклоспорин) со сниженными дозами АМФК и глюкокортикоидов, должна быть зарезервирована для пациентов, которые не переносят стандартные дозы АМФК или не могут или не хотят получить циклофосфамид.**

Ингибиторы кальциневрина (иКН) являются мощными иммуносупрессивными средствами, поскольку ингибируют активацию Т-лимфоцитов и высвобождение интерлейкина-2. Кроме того, они положительно влияют на состояние цитоскелета подоцитов, что ведет к снижению протеинурии при различных гломерулярных заболеваниях. Поэтому использование иКН для лечения ВН ведет к более эффективному или более быстрому снижению протеинурии.

Данные краткосрочных исследований с длительностью периода наблюдения 6-12 месяцев дают основания полагать, что сочетание глюкокортикоидов с циклоспорином или такролимусом (с добавлением низких доз АМФК или без АМФК) в качестве инициального режима терапии обладает эффективностью, сопоставимой с комбинацией глюкокортикоидов и циклофосфамида [636, 750, 751]. До последнего времени большая часть этих исследований была проведена в Азии (см. Практический совет 10.2.3.1.5). В наиболее крупном исследовании, проведенном в Китае, использовали сочетание фиксированной, относительно низкой дозы такролимуса (4 мг/сутки, достигнутый остаточный уровень 5,2-5,5 нг/мл [6,4-6,8 нмоль/л]) с низкой дозой ММФ (1 г/сутки) у пациентов с исходным уровнем СКр  $\leq 3,0$  мг/дл (265 мкмоль/л), с достижением более раннего почечного ответа по сравнению с контрольной группой, получавшей циклофосфамид в НИН-режиме. Частота полного почечного ответа через 24 недели лечения также оказалась выше в группе исследования по сравнению с контрольной группой (46% против 26%) [636]. Однако при дальнейшем наблюдении, в течение второго года лечения частота почечного ответа оказалась сопоставимой в обеих группах [733]. В проведенном в Японии исследовании частота полного почечного ответа составила 80% после 6 месяцев лечения тройной иммуносупрессией, включавшей глюкокортикоиды, низкие дозы циклофосфамида и такролимус [750].

Качество доказательств, полученных в РКИ, сравнивавших тройную иммуносупрессию с циклофосфамидом, было расценено как низкое из-за ограничений и косвенного характера исследований (Дополнительная Таблица S51 [636, 718, 752]). Поскольку эти ранние исследования включали в основном пациентов азиатского происхождения, а в некоторых из них исключали пациентов с тяжелым заболеванием, возможность распространения этой терапии на более широкую популяцию пациентов

с ВН остается неясной (см. Практический совет 10.2.3.1.5).

Важно отметить, что в крупном китайском исследовании инфекций было больше в группе пациентов, получавших тройную терапию, чем у тех, кто получал циклофосфамид, хотя различия не достигли статистической значимости. Необходимо больше данных о частоте острой и хронической нефротоксичности иКН, о метаболических побочных эффектах иКН и их влиянии на контроль АД; необходимо также определить оптимальную длительность лечения и вероятность возобновления протеинурии после прекращения лечения иКН [751].

**Практический совет 10.2.3.1.5: У пациентов с исходной рСКФ как минимум 45 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup> к инициальной терапии АМФК и глюкокортикоидами может быть добавлен воклоспорин на срок в 1 год.**

Воклоспорин – аналог циклоспорина с более мощной способностью ингибировать кальциевый канал. По данным 6-месячного многоцентрового открытого исследования 2В фазы с участием 334 реципиентов почечного трансплантата с низким риском отторжения, воклоспорин не превосходил такролимус в предотвращении морфологически доказанного острого отторжения [753]. Воклоспорин применяли для лечения активного, доказанного биопсией почки ВН Класса III, IV, или V в РКИ 2 фазы Aurinia Urinary Protein Reduction Active-Lupus with Voclosporin/Aurinia – Снижение белка в моче с помощью воклоспорина при активной волчанке (AURA-LV), с участием 265 пациентов [734] и в РКИ 3 фазы Aurinia Renal Response in Active Lupus With Voclosporin/Aurinia – Почечный ответ на воклоспорин при активной волчанке (AURORA) [702, 754], с участием 357 пациентов. В обоих исследованиях включали пациентов различных этнических групп. Воклоспорин сравнивали с плацебо, и все пациенты получали также базисную терапию глюкокортикоидами и ММФ (целевая доза 2 г/сутки). При этом использовали новый режим быстрого снижения дозы глюкокортикоидов. Все пациенты получили 2 дозы внутривенного метилпреднизолона по 500 мг каждая, и затем получали 20-25 мг/сутки преднизона с быстрым снижением до 2,5 мг/сутки к 16-й неделе лечения. Первичной конечной точкой в этих исследованиях был почечный ответ (ПО), определяемый как ОБК в моче  $\leq 0,5$  мг/мг, рСКФ  $\geq 60$  мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup>, или отсутствие снижения рСКФ  $>20\%$  от исходного уровня, и доза преднизона  $<10$  мг/сутки за 8 недель до определения показателей конечной точки.

В исследовании AURA-LV, 33% пациентов, получавших воклоспорин в дозе 23,7 мг два раза в день, достигли ПО к 24-м неделям, тогда как в группе плацебо ПО был достигнут у 19% пациентов

(ОИП 2,03,  $P < 0,05$ ) [734]. Аналогичным образом в исследовании AURORA, 41% пациентов, получавших воклоспорин, достигли ПО к 52-й неделе, а в группе плацебо ПО был достигнут у 23% участников (OR 2,65,  $P < 0,001$ ) [702, 754]. Анализ объединенного массива данных этих двух исследований показал, что у пациентов, леченных воклоспорином в добавление к стандартной терапии, частота ПО к 1-му году лечения составила 44%, а у пациентов получавших плацебо – только 23% ( $P < 0,0001$ ) [755]. Нежелательные явления в группах воклоспорина и плацебо не различались.

По сравнению с другими иКН, такими как циклоспорин и такролимус, воклоспорин обладает более устойчивыми фармакокинетическими и фармакодинамическими характеристиками вследствие лучшего связывания воклоспорин-циклоспорин комплекса с кальциевым каналом и меньшей нагрузкой препаратом и его метаболитами. Предварительные доказательства, основанные на данных исследований AURA-LV и AURORA, дают основания полагать, что при лечении воклоспорином может не быть необходимости осуществлять терапевтический мониторинг уровня препарата [756].

Результаты этих двух основополагающих исследований привели к тому, что в январе 2021 года FDA одобрило воклоспорин для лечения взрослых пациентов с ВН. Надо отметить, что воклоспорин не рекомендуется применять у пациентов с исходной рСКФ  $\leq 45$  мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup>, поскольку такие пациенты были исключены из вышеописанных исследований. Кроме того, не было исследовано сочетание воклоспорина с циклофосфамидом.

Положительные результаты исследований AURA-LN и AURORA совместно с азиатскими исследованиями такролимуса и циклоспорина позволяют считать, что тройная иммуносупрессия, включающая иКН, может быть эффективной при лечении ВН. Преимущество режимов на основе иКН заключается в более быстром снижении протеинурии, однако требуется больше данных об отдаленной эффективности и безопасности использования иКН при ВН.

**Практический совет 10.2.3.1.6: В лечении ВН возрастает роль анти-В-лимфоцитарной терапии таргетными биологическими препаратами. Для лечения активного ВН к стандартной терапии может быть добавлен белимумаб. У пациентов с персистирующим течением заболевания или повторными обострениями может рассматриваться применение ритуксимаба.**

Результаты клинических исследований 2 и 3 фазы не продемонстрировали преимуществ анти-В-клеточной терапии (ритуксимаб, окрелизумаб), ко-стимуляторной блокады (абатасепт) или моноклональных антител к интерлейкину-6 при добавлении этих препаратов к стандартной иници-

альной терапии глюкокортикоидами и ММФ или циклофосфамидом [757-762]. Эти негативные результаты контрастируют с сообщениями о сериях наблюдений, в которых отмечалась эффективность ритуксимаба у пациентов с суб-оптимальным ответом на стандартную терапию [763-766]. Интересно, что у пациентов, получавших ритуксимаб и абатасепт в рамках РКИ, было отмечено более выраженное снижение уровня антител к двуспиральной дезоксирибонуклеиновой кислоте (дс-ДНК) и большее подавление активации комплемента, но эти биологические эффекты не привели к улучшению общепринятых показателей ответа на терапию [757, 759]. Причинами этого очевидного несоответствия между биологической эффективностью и клиническими данными, и между результатами в сериях наблюдений и в РКИ, могут быть различия в популяциях, включенных в исследования, в параметрах исходов, использованных в исследованиях и в относительно коротком периоде наблюдения в исследованиях. В некоторых исследованиях, в которых использовались биологические препараты, результаты были более вдохновляющими. Например, в проспективном одноцентровом пилотном исследовании, изучался вопрос, позволит ли ритуксимаб обойтись без стероидов. В этом исследовании 50 пациентов с активным ВН (22 с Классом V и 28 с Классом III/IV  $\pm$  V) получали ритуксимаб 1 г и метилпреднизолон 500 мг в/в (дважды, в 1-й и в 15-й день лечения), и затем ММФ без глюкокортикоидов (максимальная доза ММФ 1,5 г два раза в день, целевой остаточный уровень микофеноловой кислоты в крови 1,2-2,4 мкг/мл [3,7-7,5 мкмоль/л]). К 52-й неделе 52% пациентов достигли полной ремиссии и 34% достигли частичной ремиссии [767].

Негативные результаты предыдущих исследований не исключают терапевтической роли некоторых из этих новых препаратов в лечении отдельных пациентов, в особенности тех, кто плохо отвечает на стандартную терапию или не переносит ее, или при попытках достичь стероид-сберегающего эффекта (Дополнительные Таблицы S56–S59 [718, 742, 757-759, 764]) [767].

Проводимые в настоящее время клинические исследования продолжают изучать роль биологических препаратов в лечении ВН. В недавнем исследовании 2 фазы было показано, что при добавлении обинитумаба к АМФК и глюкокортикоидам пациенты с активным пролиферативным ВН чаще достигали полного почечного ответа к 76-й неделе (40% против 18%,  $P=0,007$ ) и к 104-й неделе (54% против 29%,  $P=0,005$ ) по сравнению с такими же пациентами, получавшими плацебо в дополнение к АМФК и глюкокортикоидам. Частота серьезных нежелательных явлений и серьезных инфекций между группами обинитумаба и плацебо не различалась [760].

Результаты РКИ 3 фазы, в котором применяли белимумаб (в/в, 10 мг/кг в дни 1, 15, и 29, и затем

каждые 28 дней до 100-й недели исследования) в дополнение к стандартной терапии, привели к тому, что в декабре 2020 года FDA одобрило использование белимумаба при ВН [701]. В этом исследовании – Efficacy and Safety of Belimumab in Patients with Active Lupus Nephritis/Эффективность и безопасность белимумаба у пациентов с активным волчаночным нефритом (BLISS-LN), оценивали 2-летний первичный эффективный почечный ответ (ПЭПО) при добавлении белимумаба или плацебо к стандартной терапии. В качестве стандартной терапии использовали либо ММФ, либо режим Euro-Lupus с низкой дозой циклофосфамида, выбор режима стандартной терапии оставался на усмотрение исследовательских центров. ПЭПО определяли следующим образом: ОБК  $<0,7$ , рСКФ не ниже, чем 20% от исходного уровня и, как минимум, 60 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup> и отсутствие необходимости применения «терапии отчаяния» при неуспехе лечения. К 104-й неделе гораздо большее число пациентов, получавших белимумаб, достигли ПЭПО по сравнению с теми, кто получал плацебо (43% против 32%; ОШ 1,60;  $P=0,03$ ; Дополнительная Таблица S60 [701]). Ключевые конечные точки включали полный почечный ответ и риск почечного события или смерти. И в этом отношении результаты также оказались в пользу белимумаба. Анализ подгрупп показал, что суммарный ПЭПО складывался в основном из более крупной подгруппы (73,5%) пациентов, получавших ММФ в качестве базисной терапии. Лечение белимумабом не было ассоциировано с увеличением числа нежелательных явлений.

Таким образом, накапливаются данные о биологической и клинической эффективности различных таргетных препаратов. И хотя ожидаются еще отдаленные результаты, но имеющиеся данные уже расширили терапевтический арсенал в отношении возможных комбинаций препаратов. Благоприятный профиль безопасности, ассоциированный с использованием некоторых новых биологических препаратов, обеспечивает определенные преимущества. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить характеристики пациентов, которые получают максимальную пользу от каждого из этих различных новых методов лечения.

**Практический совет 10.2.3.1.7: Другие препараты, такие как азатиоприн или лефлюномид в сочетании с глюкокортикоидами, могут рассматриваться взамен рекомендованных для инициальной терапии пролиферативного ВН препаратов при непереносимости, недоступности и/или высокой стоимости стандартной терапии, но эти альтернативные средства могут быть недостаточно эффективными и ассоциироваться с повышенным риском обострений и/или более частой лекарственной токсичностью.**

В исследовании, проведенном у 87 пациентов в Нидерландах, комбинация азатиоприна с пульсами метилпреднизолона продемонстрировала сопоставимую частоту краткосрочного почечного ответа при сравнении с комбинацией преднизолона и циклофосфида в стандартной дозировке, но в группе азатиоприна и метилпреднизолона было больше инфекций, а при продлении периода наблюдения выявилась также большая частота обострений и большее прогрессирование ХБП (Дополнительная Таблица S52 [630, 718, 768, 769]). Тем не менее, некоторые пациенты могут не переносить АМФК, циклофосфид или иКН, или эти препараты могут быть недоступны или слишком дороги в некоторых регионах мира, или противопоказаны при беременности.

Краткосрочные исследования, проведенные у китайских пациентов, сравнивали лефлуномид и в/в циклофосфид, в обоих случаях в комбинации с глюкокортикоидами и выявили сопоставимую частоту почечного ответа – около 70% через 6 месяцев [770, 771].

Другие методы лечения, не продемонстрировавшие значимых преимуществ при добавлении к стандартной терапии, включают плазмаферез (Дополнительная Таблица S53 [618, 635, 772-774]) и сирукумаб, антитело к интерлейкину-6 (Дополнительная Таблица S54 [618, 775]). В исследовании 2 фазы у пациентов с активным ВН применение лаквинимода в добавлении к стандартной терапии глюкокортикоидами и ММФ было ассоциировано с повышением частоты почечного ответа (62,5% по сравнению с 33,3% в группе плацебо) (Дополнительная Таблица S55 [618, 776]).

### 10.2.3.2 Поддерживающая терапия волчаночного нефрита Класса III и Класса IV

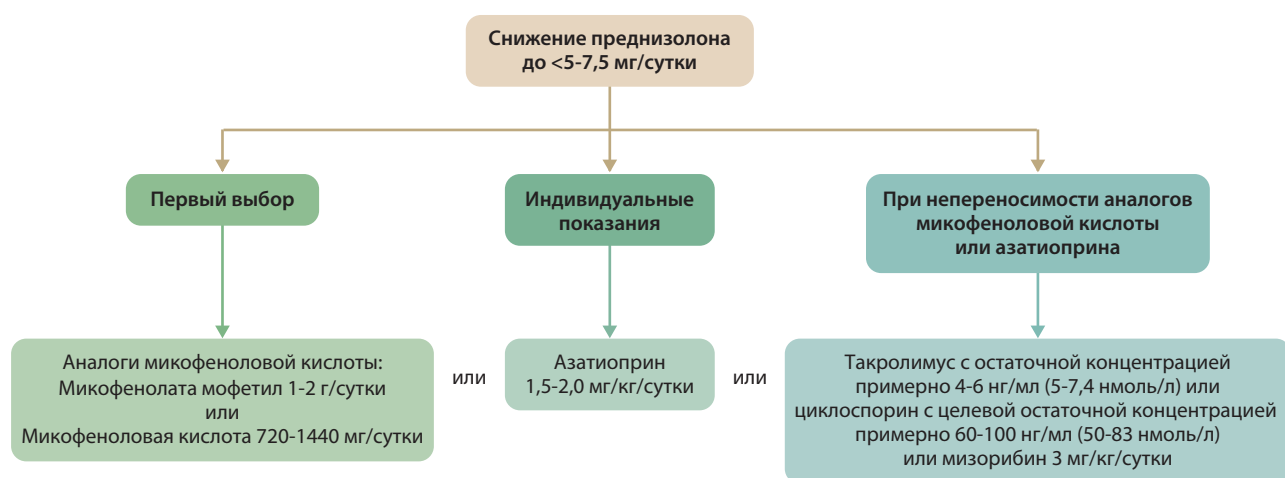
**Рекомендация 10.2.3.2.1: Мы рекомендуем после завершения инициальной терапии перевод пациентов на поддерживающую терапию АМФК (1В).**

*Эта рекомендация придает большое значение данным, демонстрирующим, что длительное применение низких доз АМФК снижает риск обострений ВН по сравнению с азатиоприном или отсутствием лечения, и что АМФК обладают эффективностью, сопоставимой с эффективностью циклофосфида, но с меньшим риском нежелательных явлений. Эта рекомендация придает меньшее значение риску нежелательных явлений, ассоциированному с длительным приемом АМФК, по сравнению с отсутствием лечения (Рисунок 92).*

#### Ключевая информация

##### Баланс пользы и вреда

Высокоинтенсивная иммуносупрессия при проведении инициальной терапии ВН проводится в течение 3-6 месяцев, в зависимости от избранного режима (Раздел 10.2.3.1). К окончанию курса инициальной терапии только от 10% до 40% пациентов достигают полного почечного ответа, определяемого по клиническим параметрам [2, 628, 634, 636], и примерно 20% достигают полной гистологической ремиссии, определяемой как нулевой индекс активности при повторной биопсии почки [627]. ВН часто обостряется, и обострения предрасполагают к дополнительному повреждению почек и прогресс-



**Рисунок 92 | Поддерживающая терапия при ВН III и IV Классов.** Целевые показатели уровня иКН основаны на данных литературы, касающихся трансплантации. Рабочая группа KDIGO признает, что целевые показатели для гломерулярных болезней не известны. Большинство клиницистов проверяют эти уровни, чтобы удостовериться в приверженности пациентов к лечению и избежать токсичности иКН. В настоящее время наиболее оправданным является титрованием дозы иКН индивидуально до достижения желаемого воздействия на протеинурию, с повышением дозы под контролем уровня сывороточного креатинина и снижением дозы если сывороточный креатинин повышается, но не становится стабильно высоким или не превышает исходный уровень более чем на 30%. Если сывороточный креатинин не снижается после снижения дозы иКН, препарат следует отменить. иКН, ингибитор кальциневрина; ВН, волчаночный нефрит.



сированию до почечной недостаточности. Таким образом, необходимо продолжение лечения с целью консолидации начального ответа до более полного и устойчивого, и для предотвращения рецидивов заболевания. После завершения инициальной терапии продолжение иммуносупрессии обозначается как поддерживающая терапия.

Эволюция методов поддерживающей терапии пролиферативного ВН служит примером того, как исследователи пытались достичь баланса между сохранением функции почек и токсичностью длительной иммуносупрессивной терапии. После того, как выяснилось, что добавление цитостатических препаратов к глюкокортикоидам в процессе инициальной терапии ВН улучшает отдаленную почечную выживаемость, пациентам стали продолжать лечение пероральным и, позже – в/в циклофосфамидом в течение месяцев или даже лет [716]. Это привело к значительной нагрузке циклофосфамидом на протяжении жизни и, соответственно, к высокой его токсичности [777, 778]. В исследовании, опубликованном в 2004 году, сравнивали ежеквартальное в/в введение циклофосфамида с пероральным ММФ или азатиоприном для поддерживающей терапии ВН, и результаты исследования показали, что у пациентов, получавших ММФ или азатиоприн не только было меньше побочных эффектов по сравнению с теми, кто получал циклофосфамид, но и улучшились общие и почечные исходы [779]. В результате ежеквартальные введения циклофосфамида для поддерживающей терапии стали использовать гораздо реже. Эти данные и благоприятные отдаленные результаты применения последовательных режимов иммуносупрессии, опубликованные в других исследованиях [712, 713] возвестили наступление новой эры интенсивной высокодозной иммуносупрессии в инициальную фазу лечения пролиферативного ВН и длительной, менее интенсивной, иммуносупрессии для снижения частоты нежелательных явлений, обеспечения постоянного подавления иммунных патогенетических процессов, консолидации ответа на инициальную терапию, поддержания ремиссии, предотвращения обострений и избежания дальнейшего повреждения почек и других вовлеченных органов.

ММФ и азатиоприн подвергались прямому сравнению как препараты для поддерживающей терапии в двух крупных клинических исследованиях (Дополнительная Таблица S61 [629, 718, 779-781] [633, 711]. В поддерживающей фазе исследования ALMS, включавшего когорту из 227 пациентов различной этнической принадлежности с ВН, было показано, что в течение 3 лет наблюдения композитная конечная точка неуспеха лечения (смерть, ТСБП, обострение ВН, устойчивое удвоение СКр, или необходимость «терапии отчаяния») наступила у 16% пациентов, получавших ММФ, и у 32% получавших азатиоприн ( $P=0,003$ ) [633]. Обострения ВН возникли у 12,9%

больных в группе ММФ и у 23,4% в группе азатиоприна. И напротив, в исследовании Mycophenolate Mofetil Versus Azathioprine for Maintenance Therapy of Lupus Nephritis/Микофенолата мофетил против азатиоприна для поддерживающей терапии волчаночного нефрита (MAINTAIN), в котором 105 преимущественно белых пациентов, получавших инициальную терапию низкодозным режимом циклофосфамида были рандомизированы к приему поддерживающей терапии ММФ или азатиоприном в комбинации с глюкокортикоидами, различий между группами не выявлено, а кумулятивная частота почечных обострений через 36 месяцев составила приблизительно 20% в обеих группах [711]. В поддерживающей фазе исследования ALMS в группе азатиоприна было больше нежелательных явлений, потребовавших прекращения лечения (39,6% против 25,2%), а в исследовании MAINTAIN в группе азатиоприна была выше частота цитопении. Поэтому в большей части популяции больных с ВН ММФ (АМФК) являются препаратами выбора для поддерживающей терапии.

В РКИ, сравнивавшем поддерживающую терапию тройной иммуносупрессией, включавшей низкие дозы АМФК, низкие дозы тарколимуса и низкие дозы глюкокортикоидов («мультитаргетный» режим) с азатиоприном у пациентов, ответивших на 6-месячный «мультитаргетный» режим индукции или инициальную терапию в/в циклофосфамидом в НИН-режиме соответственно, было показано, что в обеих группах обострения предотвращались одинаково эффективно, но частота нежелательных явлений была выше в группе азатиоприна за счет повышения уровня трансаминаз [733]. Однако период наблюдения 18 месяцев был относительно коротким, и распространение этих данных на всех пациентов требует дальнейших исследований. Хотя частота ответа на инициальное лечение к концу 6-го месяца в группе «мультитаргетной» терапии была значительно выше, кумулятивная частота ответа в течение второго года оказалась одинаковой в обеих группах лечения, повысившись примерно до 90% по истечении 24 месяцев. Другие исследователи сообщали об относительно благоприятных результатах различных «мультитаргетных» тройных режимов поддерживающей терапии, состоявшей из глюкокортикоидов, АМФК, и циклоспорина [782, 783] или тарколимуса [784].

На основании совокупности всех этих данных Рабочая группа пришла к заключению, что преимущества поддерживающей терапии намного перевешивают ее потенциальный вред, и что на основании имеющихся в настоящее время данных АМФК являются предпочтительными препаратами (Практический совет 10.2.3.2.1).

#### **Качество доказательств**

Только в одном РКМ сравнивали длительную (18 месяцев) терапию циклофосфамидом, включа-

ющую и инициальную и поддерживающую лечение, с краткосрочным его применением (6 месяцев) для инициальной терапии и последующим поддерживающим лечением различными режимами. Из-за ограничений исследования и серьезной неточности (только одно исследование, очень широкие ДИ, чтобы указывать на значимую пользу или вред), качество доказательств в этом исследовании очень низкое (Дополнительная Таблица S62 [716]).

Точно так же, только в одном РКИ (39 участников) сравнивали азатиоприн с ежеквартальными пульсами циклофосфида в качестве поддерживающей терапии, и качество доказательств оказалось очень низким из-за ограничений исследования и очень серьезной неточности (только одно исследование, широкие ДИ) (Дополнительная Таблица S63 [779]).

В исследовании ALMS сравнивали азатиоприн и ММФ для поддерживающей терапии у пациентов с пролиферативным ВН; было показано, что в группе азатиоприна была повышена частота композитной конечной точки «неуспеха лечения» и нежелательных явлений (например, лейкопении) [633]. Несмотря на большой размер выборки и тот факт, что это было РКИ, качество доказательств было снижено до среднего из-за неточности (мало событий) и ограничений исследования (неясное сокрытие распределения).

Данные об использовании мизорибина или иКН для поддерживающей терапии в целом низкого качества (Практический совет 10.2.3.2.4 [785-788]).

### **Ценности и предпочтения**

По мнению Рабочей группы, большинство хорошо информированных пациентов, получавших агрессивную иммуносупрессию для контроля ВН, выберут поддерживающую терапию для попытки достичь полной ремиссии, если она еще не достигнута, и во всех случаях – для того, чтобы избежать обострения заболевания, которые потребуют повторного применения высокодозной иммуносупрессии. По мнению Рабочей группы, более высокая, по сравнению с азатиоприном, эффективность АМФК с достаточно благоприятным профилем переносимости свидетельствует о том, что большинство хорошо информированных пациентов выберут АМФК в качестве терапии первой линии.

Однако пациенты, испытывавшие тяжелые побочные эффекты АМФК, или те, кто придает высокое значение возможности наступления беременности в будущем, могут выбрать азатиоприн (или иКН), а не АМФК, так же, как и многие пациенты, для которых АМФК недоступны или слишком дороги.

### **Использование ресурсов и затраты**

Резонно предположить, что стоимость отказа от поддерживающей терапии (с риском обострения заболевания после всех затрат на инициальную

терапию) будет для отдельных лиц и для общества в целом выше, чем стоимость препаратов, необходимых для поддерживающей терапии. По сравнению с инициальной терапией, затраты медицинских центров на проведение поддерживающей терапии ниже, поскольку препараты назначаются перорально и, помимо стоимости лекарств, ресурсы в основном используются на лабораторный мониторинг иммуносупрессии и активности волчанки, а также на лечение осложнений терапии. И, хотя стоимость АМФК значительно выше, чем стоимость азатиоприна, проведено очень мало исследований экономической эффективности поддерживающей терапии при ВН [789]. Кроме того, некоторые препараты могут быть лишь ограничено доступны в определенных регионах, что может повлиять на выбор метода лечения. Мониторинг уровня лекарств в крови необходим пациентам, получающим иКН, но не тем, кто получает азатиоприн или АМФК, и это тоже влияет на доступность и возможность приобретения лекарств.

### **Соображения, касающиеся внедрения**

Помимо доступности и стоимости АМФК, основные соображения, касающиеся применения поддерживающей терапии – это безопасность приема препаратов во время беременности. Планирование беременности не рекомендуется до тех пор, пока ВН и СКВ не будут хорошо контролироваться в течение некоторого времени. В случаях, когда контроль достигнут, имеется возможность перевести пациентку на режим лечения, благоприятный для беременности. Но в любом случае, решение о возможности наступления беременности является сложной задачей, и поддерживающая терапия, с учетом вышеуказанных обстоятельств, часто требует индивидуализированного подхода (Раздел 10.3.2.). АМФК противопоказаны во время беременности и должны быть отменены достаточно задолго до зачатия (если беременность планируем). В отличие от АФМК, низкие дозы иКН и азатиоприна можно использовать во время беременности.

### **Обоснование**

Использование комбинированной поддерживающей иммуносупрессивной терапии при III/IV Классе ВН консолидирует ответ на инициальную иммуносупрессивную терапию и предотвращает обострения заболевания, поддерживается доказательствами по меньшей мере среднего качества. Более надежны данные в пользу того, что при проведении поддерживающей терапии АМФК обладают преимуществами перед азатиоприном; эти данные получены из клинических исследований, включавших пациентов различной расовой принадлежности и происхождения.

**Практический совет 10.2.3.2.1: Для пациентов, которые не переносят или не имеют доступа**

**к АМФК или планируют беременность, после завершения инициальной терапии в качестве альтернативы АМФК может использоваться азатиоприн.**

Как это уже отмечено в обсуждении Рекомендации 10.2.3.2.1, прямые сравнения комбинации АМФК и азатиоприн с низкими дозами глюкокортикоидов для поддерживающей терапии ВН основаны главным образом на данных исследований ALMS и MAINTAIN [633, 780]. И, хотя результаты MAINTAIN не продемонстрировали статистически значимых различий в отношении времени до обострения заболевания или отдаленных клинических исходов у пациентов белой расы, а данные исследования ALMS, проводившегося у большой группы пациентов из различных стран и различного происхождения показали большую эффективность АМФК по сравнению с азатиоприном, в обоих исследованиях применение азатиоприн было ассоциировано с большим числом нежелательных явлений, таких как лейкопения и повышение уровня печеночных ферментов. Однако азатиоприн гораздо дешевле АМФК, и финансовые ограничения могут снижать доступность АМФК во многих странах. В таких ситуациях, а также у пациентов, которые не переносят АМФК из-за побочных эффектов, низкие дозы глюкокортикоидов в комбинации с азатиоприном являются достаточно эффективным режимом поддерживающей иммуносупрессивной терапии. В наблюдательном исследовании когорты китайских пациентов было показано, что у больных, получавших АМФК в период инициальной терапии частота обострений заболевания повышалась при общей длительности приема АМФК <2 лет [632, 715], а более длительная поддерживающая терапия АМФК была ассоциирована с редкими обострениями заболевания [790]. В целом, хотя данные об эффективности и безопасности свидетельствуют в пользу АМФК для поддерживающей терапии, азатиоприн является приемлемой альтернативой, особенно в поздней фазе длительного лечения.

**Практический совет 10.2.3.2.2: В ходе поддерживающей терапии доза глюкокортикоидов должна быть снижена до наименьшей, за исключением тех случаев, когда глюкокортикоиды требуются для лечения внепочечных проявлений СКВ; отмена глюкокортикоидов может рассматриваться в случаях, когда полный клинический почечный ответ сохраняется в течение  $\geq 12$  месяцев.**

Пролонгированная нагрузка глюкокортикоидами ассоциирована с продолжающимся и значительным накоплением органных повреждений и осложнений [737, 791]. К концу инициальной фазы лечения целью является снижение у большинства пациентов суточной дозы преднизона (или эквивалента) до  $\leq 7,5$  мг, а при возможности и меньше. Режим снижения дозы и длительность поддерживающей терапии глюкокор-

тикоидами в клинической практике значительно различаются и базируются преимущественно на мнении клиницистов, основанном на соображениях об индивидуальных рисках развития обострений у отдельных пациентов, и на соотношении риск-польза той или иной дозы иммуносупрессивных препаратов. В недавно проведенном в Париже открытом контролируемом исследовании (Evaluation of the Discontinuation of Maintenance Corticosteroid Treatment in Quiescent Systemic Lupus/Оценка прекращения поддерживающей терапии кортикостероидами при лечении бессимптомной волчанки [CORTICOLUP]) сравнивали продолжение терапии преднизолоном в суточной дозе 5 мг и прекращение лечения у 124 пациентов различного расового происхождения со стабильной и бессимптомной СКВ (ВН в анамнезе у 34% и 41%, соответственно) [792]. При наблюдении в течение 52 недель было продемонстрировано значительное повышение частоты обострений у пациентов, которым преднизон был отменен (ОР: 0,2 для тех, кто продолжал прием преднизона 5 мг/сутки,  $P=0,002$ ); 45 из 63 пациентов в группе отмены преднизона не возобновили его прием. Можно рассматривать отмену глюкокортикоидов у пациентов со стабильным бессимптомным заболеванием, но это следует делать с осторожностью и под тщательным мониторингом возникновения обострения. Были предприняты попытки поддерживающей терапии без глюкокортикоидов при использовании ритуксимаба, но доказательства в поддержку такого подхода пока ограничены данными лишь одного когортного исследования [767].

**Практический совет 10.2.3.2.3: На ранних этапах поддерживающей терапии доза ММФ составляет приблизительно 750-1000 мг два раза в день, для МФК доза составляет приблизительно 540-720 мг два раза в день.**

Предлагаемые дозы преимущественно основаны на данных из исследований ALMS и MAINTAIN [633, 780]. Как упоминалось ранее, Рабочая группа рекомендует продолжение лечения этими дозами до достижения полного ответа, после чего рекомендовано снижение дозы (Рисунок 93). Из-за фармакогенетических различий, у пациентов, получающих одинаковые дозы АМФК, уровень нагрузки МФК значительно варьирует. И, хотя недостаточно данных, чтобы рекомендовать терапевтический лекарственный мониторинг, измерение нагрузки МФК может быть полезным у пациентов с неудовлетворительным ответом на лечение или при проявлениях лекарственной токсичности. Имеются предварительные данные об ассоциации между низкой нагрузкой МФК и обострениями заболевания, но оптимальный уровень лекарств в различных фазах лечения еще предстоит определить [793].

**Практический совет 10.2.3.2.4: В случаях, когда АМФК и азатиоприн не могут быть использованы**

**для поддерживающей терапии, следует рассматривать применение иКН или мизорибина.**

Опыт лечения японских пациентов предполагает, что низкие дозы такролимуса (3 мг/сутки) в комбинации с низкими дозами глюкокортикоидов безопасны и эффективны для проведения длительной поддерживающей терапии [785, 794]. В исследовании, проведенном среди 70 китайских пациентов, достигших ремиссии после инициальной терапии глюкокортикоидами и либо в/в циклофосфамидом, либо такролимусом, поддерживающую терапию такролимусом (целевой остаточный уровень в крови 4-6 нг/мл [5-7,4 нмоль/л]) сравнивали с азатиоприном в дозе 2 мг/кг/сутки. В обеих группах пациенты получали также преднизон 10 мг/сутки. В течение 6 месяцев наблюдения почечные обострения зафиксированы у двух пациентов, получавших азатиоприн, но ни у одного из получавших такролимус (Рисунок 93) [795].

В сообщениях о сериях наблюдения добавление такролимуса или циклоспорина к поддерживающей терапии было эффективным для снижения протеинурии у пациентов с неудовлетворительным уменьшением протеинурии после инициальной терапии глюкокортикоидами и ММФ (в особенности у пациентов с МН по данным биопсии почек) [783, 786, 796-798]. Однако, при рассмотрении возможности добавления иКН для снижения протеинурии, требуется осторожность. Желательно иметь гистологические доказательства повреждения подоцитов, поскольку именно в таких случаях вероятен эффект иКН. Кроме того, разумно было бы избегать слишком сильной иммуносупрессии и хронической токсичности иКН, особенно у пациентов с ХБП.

Несмотря на то, что большинство исследований выполнено у пациентов азиатского происхождения, резонно рассматривать иКН для поддерживающей терапии у любых пациентов, которые не могут принимать АМФК или азатиоприн. Кроме того, иКН могут быть безопасно использованы во время беременности (Рисунок 93).

Опыт применения мизорибина для поддерживающей терапии ВН ограничен его использованием у японских пациентов [787, 799]. Результаты постмаркетингового надзорного исследования, включавшего 559 пациентов, получавших мизорибин, показали, что почти все получали сопутствующую терапию глюкокортикоидами, и 43,8% получали сопутствующую терапию такролимусом. В целом, 63,3% пациентов достигли полного или частичного ответа, и только у 3,6% наблюдались серьезные нежелательные лекарственные реакции в течение 2 лет терапии мизорибином; авторы пришли к выводу, что мизорибин безопасен и эффективен (Рисунок 93) [800].

**Практический совет 10.2.3.2.5: Общая длительность инициальной и поддерживающей иммуносупрессии при пролиферативном ВН не должна быть <36 месяцев.**

Оптимальная длительность поддерживающей терапии у пациентов с пролиферативным ВН неизвестна. При ранней отмене, даже после хорошего ответа на лечение, у пациентов могут возникать рецидивы. Пролонгированная поддерживающая терапия повышает нагрузку иммуносупрессантами и может не давать таких значительных дальнейших преимуществ, чтобы они перевесили риск токсичности. Рабочая группа рекомендует для пациентов с пролиферативным ВН, достигших полного почечного ответа и не имеющих текущих внепочечных проявлений, общую длительность  $\geq 36$  месяцев; эта рекомендация основана на совокупности следующих доказательств:

- У китайских пациентов, получавших ММФ в период инициальной терапии, отмена ММФ до достижения 2 лет лечения была ассоциирована с повышенным риском обострений заболевания [632, 715].
- В течение третьего и четвертого года поддерживающей терапии ММФ почечные обострения были ассоциированы с низким 12-часовым остаточным уровнем МФК в крови; пациенты с остаточным

Режимы поддерживающей иммуносупрессии	Низкие дозы глюкокортикоидов И				
	Аналоги микофеноловой кислоты	АЗА	иКН	Мизорибин	Аналоги микофеноловой кислоты и иКН
	Предпочтительное лечение, основанное на доказательствах высокого качества Меньше частота обострений, чем при альтернативных режимах, например АЗА	Безопасен при беременности Низкая стоимость препарата	Такролимус или циклоспорин Безопасны при беременности	Данные в основном получены у японских пациентов	Данные в основном получены у китайских и японских пациентов Необходимы данные о долгосрочной безопасности тройной иммуносупрессии

**Рисунок 93 | Режимы поддерживающей иммуносупрессии у пациентов с ВН.** АЗА, азатиоприн; иКН, ингибитор кальциневрина; ВН, волчаночный нефрит.

уровнем приблизительно 2 мг/л оставались в ремиссии [801].

- Данные поддерживающей фазы исследования ALMS показали относительно высокую частоту неуспеха лечения (16-32%) и почечных обострений (13-23%), несмотря на иммуносупрессивную терапию в течение 36 месяцев с поддерживающим лечением низкими дозами глюкокортикоидов и либо ММФ, либо азатиоприном [633].
- В итальянской когорте пациентов иммуносупрессия была прекращена у пациентов, оставшихся в полной ремиссии в течение >12 месяцев, и у 27% развились обострения. Одним из предикторов успешной отмены терапии была большая длительность предшествующей иммуносупрессии (медиана 4года) [802].
- Несмотря на  $\geq 36$  месяцев иммуносупрессии и  $\geq 12$  месяцев устойчивого полного почечного ответа, у 28%–50% пациентов при повторной биопсии почки выявляются гистологические признаки сохраняющейся воспалительной активности [803-805]. У пациентов с персистирующей гистологической активностью риск обострения ВН после отмены поддерживающей иммуносупрессии выше, чем у пациентов без резидуальной воспалительной активности [804, 805].
- Пациенты, достигшие частичной ремиссии, должны продолжать получать поддерживающую иммуносупрессию неопределенно долго. Исследования нефробиопсий у таких пациентов показали, что у многих из них гистологическая

активность отсутствует [803-805], но клинически имеется только частичная ремиссия, поскольку сохраняется резидуальная протеинурия. У этих пациентов протеинурия может отражать не активность заболевания, а ХБП, и при отсутствии гистологических признаков продолжающегося почечного воспаления, иммуносупрессия может быть прекращена.

Таки образом, несмотря не то, что мы не знаем, какова должна быть оптимальная продолжительность поддерживающей иммуносупрессии при пролиферативном ВН, большей части пациентов потребуется  $\geq 3$  лет лечения. Клинические показатели ответа не в полной мере коррелируют с продолжающимся почечным воспалением. Повторная биопсия почек может рассматриваться для получения информации, необходимой для принятия решения о продолжении или отмене поддерживающей терапии.

#### 10.2.4 Класс V волчаночного нефрита

**Практический совет 10.2.4.1: Предлагаемый подход к ведению пациентов с чистым Классом V ВН представлен на Рисунке 94.**

Класс V ВН составляет 5-10% от всех случаев ВН. Данные о клиническом ведении основаны на очень небольшом числе РКИ с малыми размерами выборки, анализе сводных данных и наблюдательных исследованиях. Поскольку у 10-30% пациентов с V Классом ВН и нефротической протеинурией при длительном наблюдении отмечается прогрессирующая



Рисунок 94 | Ведение пациентов с чистым ВН V Класса. ВН, волчаночный нефрит.

ние до почечной недостаточности, массивная протеинурия у них, как правило, (в отличие от первичной МН) не дает спонтанной ремиссии, повышает сердечно-сосудистую заболеваемость и предрасполагает к тромбозам, лечение пациентов с V классом и протеинурией нефротического уровня необходимо [806-809].

Небольшое РКИ показало, что достижение ремиссии значительно более вероятно при использовании преднизона в комбинации с циклофосфамидом (60%) или преднизона с циклоспорином (84%), чем при монотерапии преднизоном (27%), но циклофосфамид обеспечивает более длительное поддержание ремиссии (отсутствие рецидивов в течение года) чем иКН (40% рецидивов в течение года после отмены иКН) [738]. Объединенные данные двух исследований показали, что комбинация преднизона либо с циклофосфамидом, либо с ММФ оказалась одинаково эффективной для снижения протеинурии после 6 месяцев лечения [810]. Другие исследования с относительно малым размером выборки продемонстрировали эффективность глюкокортикоидов в комбинации с азатиоприном [644, 809], пероральным циклофосфамидом [811], в/в циклофосфамидом [738, 812], ММФ [643, 644, 812-815], иКН [738, 797, 814, 816-818] и ритуксимабом [767, 819], с частотой ответа 40%–60%. Сообщалось об эффективности такролимуса в комбинации с глюкокортикоидами для инициальной терапии у пациентов с V Классом ВН и нефротическим синдромом, и при его добавлении к лечению у пациентов со смешанным V и III/IV Классами ВН и субоптимальным ответом на инициальную терапию преднизоном и ММФ [786]. В исследовании воклоспорина 3 фазы (AURORA; см. Практический совет 10.2.3.1.5) 14% пациентов имели «чистый» V Класс ВН [754]. Но, хотя добавление воклоспорина к базисной терапии давало лучший эффект в отношении достижения почечного ответа, чем только базисная иммуносупрессивная терапия, детали, касающиеся пациентов с V Классом ВН, представлены не были. Убедительных данных о ведении V Класса ВН, особенно

у пациентов с НС, недостаточно. Имеющиеся к настоящему времени данные говорят в большей степени в пользу комбинации глюкокортикоидов и АМФК, иКН, или короткого курса циклофосфамида, чем других вариантов лечения.

Помимо общих мер по снижению протеинурии, таких как ингибиторы РАС и жесткий контроль АД, ММФ представляет собой разумный выбор в качестве препарата первой линии для лечения пациентов с V Классом и протеинурией нефротического уровня. Если они не эффективны, мы предлагаем в качестве следующей линии терапии циклофосфамид в течение  $\leq 6$  месяцев, чтобы попытаться индуцировать длительную ремиссию. Однако длительное применение иКН или ритуксимаба можно также испытать в случаях, когда предшествующая нагрузка циклофосфамидом уже велика, или пациенты не хотят получать этот препарат ввиду ассоциированных с ним токсических эффектов. Адекватные меры по предупреждению венозных тромбозов должны рассматриваться у пациентов с персистирующей, несмотря на лечение, протеинурией (Глава 1).

#### 10.2.4.1 Оценка ответа на лечение при ВН

**Практический совет 10.2.4.1.1: Определения ответа на терапию при ВН представлены на Рисунке 95.**

Все критерии ответа, используемые в настоящее время в клинических исследованиях ВН, подразумевают снижение протеинурии и стабилизацию или улучшение функции почек. В некоторых наблюдательных исследованиях показано, что длительное сохранение здоровья почек значительно более вероятно у пациентов, отвечающих на лечение [712, 820-822]. Однако не существует общепринятых критериев требуемой степени улучшения, что существенно затрудняет прямые сравнения результатов различных клинических исследований.

Обычно используются определения, представленные на Рисунке 95, при этом «исходной»

Критерий	Определение
Полный ответ*	<ul style="list-style-type: none"> <li>Снижение протеинурии до <math>&lt;0,5</math> г/г (<math>&lt;50</math> мг/ммоль) при измерении ОБК в суточной моче</li> <li>Стабилизация или улучшение функции почек (<math>\pm 10-15\%</math> от исходного уровня)</li> <li>В течение 6-12 месяцев от начала терапии, но может потребоваться более 12 месяцев</li> </ul>
Частичный ответ	<ul style="list-style-type: none"> <li>Снижение протеинурии как минимум на 50% и до <math>&lt;3,0</math> г/г (300 мг/ммоль) при измерении ОБК в суточной моче</li> <li>Стабилизация или улучшение функции почек (<math>\pm 10-15\%</math> от исходного уровня)</li> <li>В течение 6-12 месяцев от начала терапии</li> </ul>
Отсутствие ответа	<ul style="list-style-type: none"> <li>Отсутствие полного или частичного ответа в течение 6-12 месяцев от начала терапии</li> </ul>

**Рисунок 95 | Часто используемые определения ответа на терапию при ВН.** \* Для детей в возрасте  $<18$  лет, полный ответ определяется как протеинурия  $<0,5$  г/1,73 м<sup>2</sup>/сутки или  $<300$  мг/м<sup>2</sup>/сутки при исследовании суточной мочи. ВН, волчаночный нефрит; ОБК, отношение белок-креатинин.

функцией почек считается уровень до обострения, но этот уровень может быть не известен у пациентов, не имеющих медицинской документации. Данные длительного наблюдения в двух крупных Европейских исследованиях указывают, что предиктором благоприятных почечных исходов является достижение уровня протеинурии 0,7-0,8 г/сутки после 12 месяцев лечения; этот вывод поддерживают и другие сообщения [714, 823-825]. В связи с этим, почечный ответ к 104-й или 52-й неделе лечения был выбран в качестве конечной точки в недавних клинических исследованиях, таких как исследование 3 фазы BLISS-LN [701].

Еще одна оговорка касается отсутствия консенсуса по поводу момента времени, подходящего для оценки почечного ответа. По логистическим и экономическим причинам, в крупных клинических исследованиях ответ часто оценивают через 6-12 месяцев, но улучшение показателей протеинурии и рСКФ со временем продолжается, а частота достижения улучшений у пациентов значительно варьирует. Кроме того, имеются существенные различия в исходных почечных показателях в дебюте заболевания. Поэтому время до достижения заранее определенных пороговых уровней протеинурии и рСКФ, как в абсолютном выражении, так и по сравнению с исходными, значительно различается между пациентами [629, 631, 632, 739, 797, 826, 827].

Помимо формальной оценки при проведении клинических исследований, Рабочая группа предлагает считать, что при признаках улучшения можно допустить, что время до достижения полного ответа составит до 18-24 месяцев (при условии, что отмечается продолжающееся улучшение). Потенциальный инструмент для прогнозирования почечных исходов был почерпнут из *post hoc* анализа крупного исследования ALMS. Этот анализ предполагает, что предиктором благоприятных почечных исходов является

нормализация уровня комплемента и  $\geq 25\%$  снижение протеинурии после 8 недель лечения [828].

СКВ представляет собой системное заболевание, и почки нельзя оценивать в отрыве от других клинических проявлений. Ряд других клинических параметров, которые не были детально оценены в клинических исследованиях, являются значимыми на индивидуальном уровне. К ним относятся системная активность СКВ (например шкала SLEDAI – SLE Disease Activity Index/Индекс активности СКВ), контроль АД, ликвидация отеков, осадок мочи, улучшение показателей гемоглобина и альбумина крови, и серологические показатели, включая антитела к ds-ДНК и уровень комплемента в сыворотке. Если серомаркеры волчанки выходят за пределы нормальных значений, резонно ожидать их улучшения при лечении ВН, хотя многие пациенты остаются анти-ds-ДНК позитивными и/или имеют низкие уровни комплемента несмотря на разрешение протеинурии. Внепочечная активность волчанки, требующая продолжения или изменения терапии, может сохраняться даже при улучшении со стороны почек. Наконец, в настоящее время ответ оценивается исключительно клинически. Имеются важные данные о том, что несмотря на разрешение протеинурии и улучшение рСКФ, персистирующая почечная активность волчанки может сохраняться [803-805]. Следовательно, повторная биопсия почек может быть полезной для подтверждения почечного ответа, особенно перед принятием принципиальных решений, таких как прекращение лечения [627].

#### 10.2.4.2 Принципы ведения при неудовлетворительном ответе на терапию

**Практический совет 10.2.4.2.1: Алгоритм подхода к ведению пациентов с неудовлетворительным ответом на терапию представлен на Рисунке 96.**

1	Удостоверьтесь в приверженности к лечению
2	Удостоверьтесь в адекватности доз препаратов, измерив концентрацию в плазме, если это применимо и доступно (проверьте уровень микофеноловой кислоты, если пациент получает ее аналоги, проверьте записи инфузий, если пациент получает циклофосфамид)
3	Выполните повторную биопсию почки, если подозреваете нарастание хронических изменений или другой диагноз (например, тромботическую микроангиопатию)
4	Рассмотрите возможность перехода на альтернативный режим первой линии если персистирует активность заболевания (аналоги микофеноловой кислоты на циклофосфамид и наоборот)
5	Рассмотрите следующие возможности у пациентов, рефрактерных к терапии первой линии: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Сочетание аналогов микофеноловой кислоты и ингибиторов кальциневрина или</li> <li>• Добавление ритуксимаба или других биологических препаратов</li> <li>• Продленный курс в/в пульсов циклофосфамида</li> </ul>

**Рисунок 96 | Ведение пациентов с неудовлетворительным ответом на начальную терапию активного ВН. в/в, внутривенно; ВН, волчаночный нефрит.**

Суждение о том, что ответ на терапию является неудовлетворительным, довольно затруднительно, поскольку не имеется убедительных данных, с которыми можно было бы сравнивать индивидуальную траекторию ответа, и, кроме того, требуется соблюсти баланс между необходимостью дать пациенту «достаточно времени» на ответ и вероятностью продолжающейся потери нефронов. Тем не менее, можно ожидать, что со временем наступит улучшение. Таким образом, отсутствие улучшения или ухудшение несмотря на проводимое в течение 3-4 недель лечение, очевидно, являются неудовлетворительными и требуют ранней оценки возможных причин отсутствия ответа и ранних вмешательств, в то время как пациентов, демонстрирующих суб-оптимальный (или ниже ожидаемого) ответ на лечение можно тщательно наблюдать и оценивать степень улучшения после 3-4 месяцев лечения. Двухмесячные временные рамки оценки улучшения были предложены на основании *post hoc* анализа данных исследования ALMS [828], но ухудшение требует оценки на индивидуальной основе с определением его темпов и тяжести.

Нельзя недооценивать роль отсутствия приверженности к лечению при неудовлетворительном ответе. Распространенность отсутствия приверженности к лечению у пациентов с СКВ может достигать >60% [829-832]. При подозрении на отсутствие приверженности или при ее доказанном отсутствии следует рассмотреть перевод пациента с пероральной иммуносупрессии на в/в циклофосфамид.

Качество доказательств по ведению ВН, «рефрактерного» к стандартной инициальной терапии низкое за счет вариабельности определений ответа на терапию и рефрактерности, несоответствия между гистологическими и клиническими параметрами исходов, остаточного воздействия предшествующего лечения, и влияния на параметры исходов (протеинурию и функцию почек) других факторов помимо активности заболевания. Доступные данные по ведению рефрактерного заболевания получены преимущественно из неконтролируемых наблюдательных когортных исследований с различными критериями включения и малым размером выборки.

Роль перехода с одного режима лечения на другой формально изучена не была. В проведенном в США исследовании сравнивали микофенолат с в/в циклофосфамидом; пациентов, не достигших ответа, который определялся как улучшение на  $\geq 30\%$  после 12 недель лечения, переводили в другое плечо исследования [710]. Еще в одном исследовании сообщалось об эффективности ММФ у пациентов, рефрактерных к циклофосфамиду или с обострением после лечения циклофосфамидом [833]. Однако остаточный эффект предшествующей терапии исключить нельзя. Недвусмысленных доказательств эффективности смены режима терапии не имеется.

Доказательства в поддержку использования ритуксимаба при рефрактерном ВН получены из открытых наблюдательных исследований, в которых сообщалось о частоте ответа на ритуксимаб до 50-80% [762, 790, 834-845] и из мета-анализа 31 исследования с участием в общей сложности 1112 пациентов, показавшего что частота полных и частичных ремиссий при добавлении ритуксимаба достигала 46% и 32% соответственно [846]. Роль других биологических препаратов (таких как обинитузумаб и белимумаб), показавших свою эффективность в недавно проведенных клинических исследованиях, требует дальнейшего изучения.

Точно так же и данные об эффективности иКН в сочетании либо с глюкокортикоидами, либо с ММФ у пациентов с рефрактерным или рецидивирующим ВН были получены из наблюдательных когортных исследований [783, 784, 847-851].

#### 10.2.4.3 Лечение обострений ВН

Обострения ВН наблюдаются часто и являются важным предиктором ухудшения отдаленной почечной выживаемости [852-855]. Сообщалось, что частота обострений достигает 10-50%, и они могут развиваться в течение всей жизни пациентов [856]. Невозможность достижения полной ремиссии повышает риск последующего обострения [706, 712, 857]. У пациентов, достигших полной или частичной ремиссии, их частота оказалась 39% и 64% соответственно; время до обострения после полного ответа составляло 36 месяцев, после частичного ответа – 18 месяцев [706]. По данным китайского исследования, у пациентов, не достигших полной ремиссии после инициальной терапии, ОР обострений составило 6,2 [712].

**Практический совет 10.2.4.3.1: Для лечения обострения ВН, возникшего после достижения полной или частичной ремиссии, следует применять тот же режим инициальной терапии, который позволил достичь первоначального ответа, или же альтернативный режим терапии первой линии.**

Нет данных, касающихся только лечения обострений ВН. Тем не менее, общепринятым является мнение, что значительных различий между ведением обострения ВН и активного ВН *de novo* нет, и что инициальная терапия такая же, как это было описано выше. Появились данные недавнего транскриптомного исследования парных серийных биопсий почек, которые свидетельствуют о значительных различиях внутрипочечной экспрессии генов воспаления между дебютом заболевания и его обострением, однако эти данные пока не готовы для клинического применения [858]. Во все клинические исследования, изучавшие инициальную терапию при ВН, были включены оба типа пациентов. Данные соображения послужили основой для формирования Практического совета 10.2.4.3.1, однако имеются некоторые ограничения:



1. У пациентов, получавших циклофосфамид, важно подсчитать нагрузку этим препаратом в течение жизни. Оварияльная недостаточность была ассоциирована с возрастом (и резервом ооцитов) и кумулятивной дозой, необратимая аменорея развивалась у 50% пациенток >32 лет с кумулятивной дозой 8 г/м<sup>2</sup> [859, 860]. Вероятность развития в будущем злокачественных заболеваний повышается после достижения суммарной нагрузки в 36 г, при приближении к этому уровню, применения циклофосфамида лучше избегать.
2. Если обострение развивается во время беременности, выбор метода лечения будет ограничен. Это обсуждается в Разделе 10.3.2.
3. Предпочтения пациентов и/или непереносимость инициального режима следует принимать во внимание. Кроме того, при выборе метода терапии следует учитывать приверженность пациентов к лечению.
4. Необходимо верифицировать активность заболевания, поскольку протеинурия может быть вторичной по отношению к ХБП.

Последний пункт сложен, но имеет критически важное значение. Те же самые критерии, которые используются при диагностике ВН *de novo*, используются и при диагностике обострения, но без биопсии почки. Считается, что развитие обострения сопровождается возрастанием протеинурии до значений, превышающих определенный пороговый уровень, и ухудшением функции почек, с активным мочевым осадком или без него. Без гистологических данных может быть затруднительно понять, являются ли изменения уровня протеинурии следствием активного воспалительного повреждения почек или отражают прогрессирование хронических повреждений, произошедших во время предшествующих эпизодов активности ВН, поскольку часто наблюдается несоответствие между клиническими и гистологическими находками [627, 628]. Темп и величина изменений протеинурии могут помочь разобраться в ситуации: если повышение происходит быстро, значительные изменения часто отражают активность заболевания. Серомаркеры СКВ (например комплемент и антитела к дс-ДНК) могут указывать на развитие обострения, но они требуют оценки в контексте предыдущих изменений серологических показателей. Изменения от нормального уровня к выходящему за пределы нормы более полезны для диагностики, чем данные серологических исследований, если они все время нормальные или все время вне нормы. С учетом рисков иммуносупрессии, в случаях, когда диагноз обострения остается неясным, важное значение для оценки активности заболевания и хронического повреждения имеет повторная биопсия почек, предоставляющая информацию для принятия решений о лечении [861].

Вместо того, чтобы дожидаться, пока ВН обострится, некоторые исследователи изучали preven-

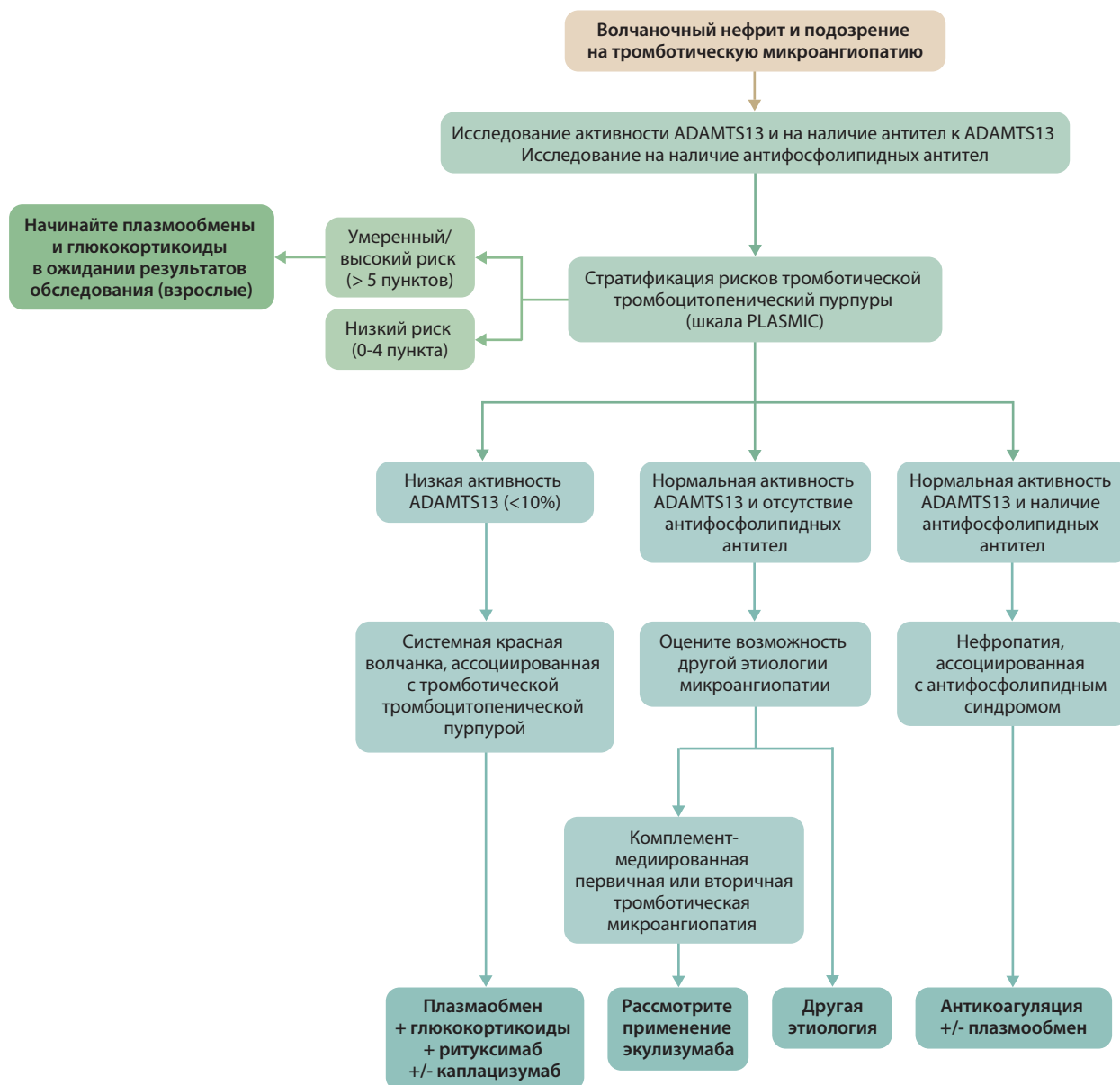
тивное лечение для предотвращения обострения. В исследовании, проведенном в Нидерландах у больных с повышением уровней анти-дс-ДНК антител на 25%, сравнивали «раннее лечение» (6 пациентов), с общепринятым лечением (23 пациента) [862]. Доза преднизона была повышена до 30 мг/сутки в группе раннего лечения, со снижением до исходной дозировки в течение 18 недель. При средней длительности наблюдения <2 лет, в группе раннего лечения произошло 2 тяжелых обострения (12,5%, оба с обострением ВН), тогда как в группе общепринятого лечения было 20 обострений (87%), 7 из которых были тяжелыми (1 почечное обострение). В проспективном исследовании, проведенном в США, пациенты (41 человек) с повышением анти-дс-ДНК и С3а были рандомизированы по приему преднизона (30 мг/сутки со снижением дозы в течение >4 недель) или плацебо. В течение короткого периода наблюдения (90 дней) ни один из пациентов, получавших преднизон, не имел тяжелого обострения, но у 6 пациентов в группе плацебо развились обострения, три из них были почечными [863]. В недавно опубликованном ретроспективном исследовании китайских пациентов с ВН показано, что умеренное повышение дозировок иммуносупрессантов было эффективным для предотвращения почечных и внепочечных обострений без усиления ассоциированных с лечением нежелательных явлений [793]. Совокупность этих данных позволяет предположить, что угрозу обострения ВН, по крайней мере у некоторых пациентов, можно предотвратить, но необходимы крупные РКИ достаточной длительности для одобрения данного подхода.

### 10.3 Особые ситуации

#### 10.3.1 Волчаночный нефрит и тромботическая микроангиопатия

**Практический совет 10.3.1.1: Пациентов с ВН и тромботической микроангиопатией (ТМА) следует вести в соответствии с этиологией ТМА, как это показано на Рисунке 97 [864].**

ТМА – это гистологическое определение повреждения сосудистого эндотелия различной этиологии [865]. Наиболее важные причины ТМА у пациентов с ВН – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), антифосфолипидный синдром (АФС) и комплемент-медирированная ТМА. Однако у пациентов с волчанкой ТМА может развиваться также вследствие Шига-токсин-ассоциированного гемолитико-уремического синдрома, инфекций, приема лекарственных препаратов и злокачественных новообразований [454, 866]. Ключевыми для благоприятного исхода ТМА при ВН являются своевременная диагностика и безотлагательное лечение. Если доступна консультация эксперта, предпочтительно, чтобы пациенты с ВН и ТМА велись



**Рисунок 97 | Ведение пациентов с ВН и ТМА.** Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *Lancet Haematol.* 2017;4:e157–e164 [864]. ADAMTS13, a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13; PLASMIC, Platelet count, combined hemolysis variable, absence of Active cancer, absence of Stem-cell or solid-organ transplant, MCV, INR, Creatinine.

совместно с опытным гематологом. Необходимые для установки специфического диагноза серологические и генетические исследования, такие как определение активности ADAMTS13 или наличия анти-ADAMTS13 антител в случаях ТГП, исследование антифосфолипидных антител и исследования комплемента, могут быть недоступны, а даже если доступны, то занимают много времени (Рисунок 97). При подозрении на ТГП можно рассматривать использование шкалы PLASMIC [864] и, если, согласно этой шкале, риск ТГП промежуточный или высокий, взрослые пациенты должны безотлагательно получать лечение плазмаобменами и глюкокортикоидами еще до получения результатов обследования.

У детей ТГП встречается редко, а плазмообмены сопряжены с тяжелыми осложнениями [867], поэтому допустимо отложить плазмообмены на 24-48 часов до получения результатов исследования активности ADAMTS13 и подтверждения того, что данная процедура действительно показана [868].

#### **ТМА вследствие волчаночной ТГП**

Диагноз ТГП в основном устанавливается у пациентов с низкой активностью ADAMTS13 ( $\leq 10\%$ ) [865, 869]. Лечение подтвержденной ТГП при ВН соответствует подходам к лечению приобретенной ТГП и включает плазмообмены [870, 871], высокие дозы глюкокортикоидов [872, 873], ритук-

симаб [874-877] и/или каплализумаб (ингибитор фактора фон Виллебранда; Рисунок 97) [878, 879].

### **ТМА вследствие АФС**

Антифосфолипидные антитела (аФЛ-ат) выявляются примерно у 30% пациентов с СКВ и могут быть ассоциированы с тромбозами макро- и микроциркуляторного венозного и артериального сосудистого русла, тромбоцитопенией, неблагоприятными исходами беременности и неврологическими нарушениями. Поражение почек является хорошо известным осложнением АФС и может проявляться стенозом или тромбозом почечных артерий, ТПВ или повреждением микроциркуляторного русла почек, также известного как АФС-нефропатия [880]. Имеется очень мало данных, касающихся ведения АФС-нефропатии. В ретроспективном исследовании с включением 97 пациентов с почечной ТМА, у 62,9% были положительные результаты тестов на аФЛ-ат, у 38,1% – на волчаночный антикоагулянт, у 13,4% имелся АФС [881]. Частота полного и частичного почечного ответа после 12 месяцев иммуносупрессивного лечения составила 38,1% и 22,6% соответственно. 37 из 61 аФЛ-АТ-позитивных пациентов получали также антикоагулянтную терапию, и именно они продемонстрировали наиболее высокую частоту полного ответа (59,5% против 30,8%). Частота частичного ответа составила 18,9% и 26,9% у пациентов, получавших и не получавших антикоагулянтную терапию, соответственно. Таким образом, резонно лечить АФС-нефропатию длительной антикоагуляцией варфарином. Прямые оральные антикоагулянты не рекомендуются, поскольку они уступают варфарину в предотвращении тромбозоэмболических событий [882, 883]. Катастрофический АФС характеризуется остро развивающимися тромбозами с полиорганным поражением и ассоциирован с высокой смертностью. Лечение включает тотальную антикоагуляцию и высокие дозы глюкокортикоидов [884].

При катастрофическом АФС часто используются плазмообмены [152], их применение, по данным ретроспективных исследований, ассоциировано с улучшением выживаемости пациентов [885]. Имеются недавние единичные сообщения о возможной эффективности ритуксимаба при катастрофическом АФС [886, 887]. Было показано, что активация комплемента играет роль в патогенезе тканевого повреждения, индуцированного аФЛ-ат и имеются все увеличивающиеся доказательства эффективности экулизумаба при лечении катастрофического АФС [888-890].

### **Комплемент-медиированная ТМА и атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС)**

Многие случаи почечной ТМА с активностью ADAMTS13 >10% и негативными аФЛ-ат соответствуют комплемент-медиированной ТМА, таким

пациентам следует проводить исследования комплемента, если это доступно [539, 543]. аГУС представляет собой редкую и тяжелую форму ТМА, вызванную дисрегуляцией альтернативного пути активации комплемента вследствие генетических или приобретенных дефектов регуляторных белков системы комплемента. В результате чего происходит избыточная продукция терминального комплекса комплемента C5b-C9, являющегося триггером повреждения клеток эндотелия и преимущественно повреждающего артериолы и интерлобулярные артерии почек.

Комплемент-медиированная ТМА при ВН хорошо поддается лечению ингибитором комплемента экулизумабом, менее эффективно применение плазмообменов и/или иммуносупрессия глюкокортикоидами и циклофосфамидом, хотя оптимальные дозы и длительность лечения экулизумабом окончательно не установлены [891-893]. Имеющиеся к настоящему времени ограниченные данные указывают на высокую частоту ответа с разрешением ТМА у 68% пациентов с вторичным аГУС [894]. В группе наблюдения 31 взрослого пациента (26 получали плазмотерапию, 5 пациентов, резистентных к плазмотерапии – экулизумаб) у 4 из 5 пациентов, получавших экулизумаб, продемонстрировано полное восстановление функции почек [895]. Эффективность экулизумаба установлена также у пациентов с волчанкой и гетерозиготной делецией гена CFHR1-CFHR3 фактора комплемента Н с проявлениями ТМА: обследование 20 пациентов продемонстрировало частоту восстановления функции почек у 85% больных с СКВ или АФС после лечения экулизумабом [896]. Недавнее сообщение о 9 пациентах с ТМА, ассоциированной с СКВ и/или АФС продемонстрировало улучшение функции почек до 25% у половины пациентов после 4 недель терапии экулизумабом, причем 2 из 3 пациентов сошли с диализа [897]. Другое недавнее сообщение об 11 пациентах с ТМА и ВН выявило мутации комплемент-регулирующего белка у 6 пациентов и продемонстрировало эффективность лечения экулизумабом у 10 пациентов [889].

До появления экулизумаба единственным методом лечения аГУС были плазмообмены и инфузии плазмы, эффективность которых составляла менее 50%, особенно у пациентов с мутациями мембранокофакторных белков [873, 898, 899]. Поскольку получение результатов исследований комплемента требует времени, инициация плазмообменов необходима во время периода ожидания результатов обследования или если доступ к экулизумабу ограничен. Обоснование и цели инфузий плазмы и плазмообменов включают в себя возмещение отсутствующих или мутированных циркулирующих регуляторов комплемента, таких как фактор Н, а также удаление антител к регуляторным белкам комплемента или мутированным факторам, играющим решающую роль в аномальной активации комплемента. В отсутствие экулизумаба эффективность плазмообменов и ин-

фузий плазмы вариабельна и длительность лечения зависит от ответа на терапию [900-903]. Данные, полученные у 31 взрослого пациента (26 получавших плазмотерапию и 5 плазмо-резистентных, получавших экулизумаб) продемонстрировали восстановление функции почек примерно в 40% случаев на фоне плазмотерапии [895].

### 10.3.2 Беременность у пациенток с волчаночным нефритом

**Практический совет 10.3.2.1:** Пациенткам с активным ВН следует рекомендовать избегать беременности, пока сохраняется активность заболевания и пока продолжается лечение потенциально тератогенными препаратами, а также в течение  $\geq 6$  месяцев после того, как активность ВН была подавлена.

**Практический совет 10.3.2.2:** Для снижения риска осложнений беременности следует продолжить терапию гидроксихлорохином на период беременности и начать терапию низкими дозами аспирина в сроки гестации менее 16 недель.

**Практический совет 10.3.2.3:** Безопасным иммуносупрессантами в период беременности считаются только глюкокортикоиды, гидроксихлорохин, азатиоприн и иКН.

Частота неблагоприятных исходов беременности, таких как преэклампсия, преждевременные роды, потеря плода, у пациенток с ВН повышены [904, 905]. Широко используемые для индукционной и поддерживающей терапии ВН препараты, в частности циклофосфамид и ММФ, токсичны для плода или тератогенны. Поэтому при инициации лечения ВН среди прочего следует обсудить и методы контрацепции. В связи с повышенным риском тромбообразования у пациенток с СКВ и антифосфолипидными антителами, использование эстроген-содержащих средств контроля рождаемости должно быть исключено или сведено к минимуму. Лист оценки факторов риска был предложен некоторыми организациями для стратификации рисков планирования беременности и консультирования беременных пациенток с СКВ [906].

Гидроксихлорохин считается безопасным при беременности и может снижать частоту преждевременных родов и внутриутробной задержки развития плода, тогда как отмена гидроксихлорохина была ассоциирована с обострениями ВН, поэтому его прием должен быть продолжен, если у пациентки с ВН наступает беременность [659, 664, 907]. Низкие дозы аспирина ( $\leq 100$  мг/сутки) могут также снижать риск преэклампсии и внутриутробной задержки развития плода. Лечение аспирином следует начинать сразу после зачатия или как только беременность диагностирована [908, 909]. Частота обострений

АН во время беременности колеблется в пределах 11%–28% и выше у пациенток с низким уровнем сывороточного комплемента и повышенными титрами анти-дс-ДНК-ат [904]. Активный нефрит во время беременности можно лечить глюкокортикоидами в сочетании с азатиоприном, и/или иКН. В первом триместре использование глюкокортикоидов ассоциировано с повышенным риском гестационного диабета у матери и волчьего неба у плода. Для пациенток на поддерживающей терапии, получающих азатиоприн, лечение может быть продолжено, однако, если они получают АМФК, препарат следует отменить или заменить на азатиоприн.

### 10.3.3 Лечение волчаночного нефрита у детей

**Практический совет 10.3.3.1:** Лечение детей с ВН следует проводить с использованием тех же режимов иммуносупрессии, которые используются у взрослых, но при составлении плана лечения необходимо принимать во внимание важные для педиатрической популяции аспекты, такие как коррекция дозировок препаратов, проблемы роста и фертильности, психологические факторы.

Примерно 20% случаев СКВ диагностируется в возрасте младше 18 лет, генетическая предрасположенность более распространена при дебюте СКВ в детстве [910-912]. Имеются доказательства, указывающие на то, что в педиатрической популяции заболевание протекает более тяжело. У подростков с СКВ и изолированной протеинурией следует исключить ортостатическую и постуральную протеинурию, поскольку они часто наблюдаются в подростковой популяции [913, 914].

Имеются немногочисленные крупные РКИ, позволяющие давать ориентиры при лечении детей с ВН, и во многих современных литературных источниках к педиатрической популяции применяются результаты использования режимов у взрослых. Недостаточно данных, чтобы подтвердить преимущества эффективности какого-либо конкретного режима лечения. При лечении волчанки у детей необходимо обратить внимание на несколько аспектов, в том числе на проблемы приверженности, которые могут склонять к в/в режиму введения препаратов, беспокойство по поводу роста ребенка, что может ограничивать применение глюкокортикоидов, проблемы сохранения фертильности (особенно у подростков), что может потребовать ограничения нагрузки циклофосфамидом, и психологические аспекты, касающиеся школьного обучения и социальных контактов. Специальные соображения, касающиеся дозирования глюкокортикоидов у детей, приведены в Практическом совете 10.2.3.1.1. Лечение и наблюдение детей с ВН должны осуществляться совместно детским нефрологом и ревматологом, имеющими опыт лечения волчанки. Эксперты в смежных областях, таких как психология и психиатрия, а также соци-

альные работники, также могут помочь в решении ряда проблем.

### 10.3.4 Ведение волчанки у пациентов с почечной недостаточностью

**Практический совет 10.3.4.1: Пациенты с ВН, у которых развивается почечная недостаточность, могут получать лечение гемодиализом, перитонеальным диализом или стать реципиентами почечного трансплантата; при этом трансплантация почки является предпочтительной по сравнению с длительным диализом.**

Не имеется данных, позволяющих предпочесть тот или другой метод диализа при почечной недостаточности вследствие ВН. Пациенты с волчанкой, получающие гемодиализ, демонстрируют такую же 3-летнюю выживаемость и смертность от СС или инфекционных осложнений, как и пациенты, получающие перитонеальный диализ [915-917]. Поэтому заместительная почечная терапия должна быть индивидуализирована с учетом характеристик пациента и его предпочтений.

Трансплантация почки предпочтительней диализа. Исходы трансплантации почки сходны у пациентов с СКВ и почечной недостаточностью вследствие других заболеваний почек [918, 919], смертность у пациентов с волчанкой после трансплантации почки ниже, чем у тех, кто остался на диализе [920]. Поскольку клинические исходы лучше у пациентов, недолго получавших диализ [921, 922], трансплантация может быть выполнена, как только заболевание станет бессимптомным. Хотя активность волчанки имеет тенденцию снижаться после развития почечной недостаточности, все-таки могут развиваться обострения [923], поэтому требуется периодический мониторинг. Возможен возврат ВН в трансплантате, но риск невелик, и рецидивы обычно не ведут к потере трансплантата [924-926]. Важное соображение касается пациентов с антифосфолипидными антителами, у которых может травмироваться сосудистый доступ или произойти тромбоз трансплантата, поэтому они могут потребовать антикоагуляции [927-929].

#### Рекомендации по проведению исследований

- Идентифицировать и валидировать биомаркеры гистопатологических изменений в почках, которые можно было бы использовать для отсле-

живания тканевого ответа на лечение в режиме реального времени и помочь в проведении иммуносупрессии.

- Идентифицировать и валидировать биомаркеры грядущего рецидива ВН, которые можно было бы использовать для принятия решения о превентивной терапии.
- Классифицировать ВН на основании молекулярного патогенеза и гистологических данных, а не на основании только гистологических данных. Эта классификация в идеале может быть использована совместно с новыми, таргетными методами лечения ВН для отбора наиболее подходящих методов лечения, включая биологические препараты, направленные против специфических патогенетических механизмов.
- Установить критерии почечного ответа, которые бы отражали разрешение активности заболевания на тканевом уровне и позволяли прогнозировать отдаленную почечную выживаемость и выживаемость пациентов без потребности в заместительной почечной терапии.
- Установить критерии длительности поддерживающей терапии и безопасной отмены терапии.
- Нужны РКИ для ответа на следующие вопросы:
  - Какова оптимальная терапия для пациентов с тяжелым ВН Класса III/IV (например, у пациентов с тяжелым ОПП, или значительно отклоняющимся от нормы уровнем СКр или рСКФ), которые до настоящего времени были исключены из клинических исследований?
  - Что является оптимальной терапией при чистом V Классе ВН?
  - Повышают ли антималярийные препараты ответ ВН на лечение и/или помогают поддерживать бессимптомное течение заболевания и предотвращать обострения заболевания?
  - Играет ли ингибирование комплемента роль в лечении ВН?
  - Какова оптимальная или приоритетная терапия при ВАН у детей?
  - Каковы эффективность и профиль безопасности иКН, включая оптимальную нагрузку препаратом для инициальной и поддерживающей терапии ВН? И каковы отдаленные последствия такого лечения?
  - Каковы оптимальные протоколы ограничения использования глюкокортикоидов при ведении ВН?

## Глава 11: Гломерулонефрит, обусловленный антителами к гломерулярной базальной мембране (анти-ГБМ)

Гломерулонефрит (ГН), обусловленный антителами к гломерулярной базальной мембране (ГБМ) – редкое гломерулярное заболевание, заболеваемость составляет 0,5-1 случаев на 1 млн населения. Причиной болезни являются антитела к неколлагеновому домену  $\alpha 3$ -цепи коллагена IV типа. Анти-ГБМ ГН может проявляться в виде изолированного поражения почек или быть компонентом легочно-почечного синдрома (синдром Гудпасчера). Заболевание обычно протекает в виде быстро прогрессирующего ГН с полулуниями; примерно у 80% пациентов обнаруживают полулуния не менее чем в половине клубочков [930]. Синдром Гудпасчера наблюдается в 40-60% случаев, и тогда поражение почек сопровождается легочным кровотечением, иногда массивным и фатальным [931]. Анти-ГБМ болезнь с поражением легких чаще встречается у мужчин (около 80%), и обычно возникает на втором десятилетии жизни [932]. Изолированный анти-ГБМ нефрит может возникать в более старшем возрасте, при этом нет четкого преобладания мужчин среди заболевших [933]. В отсутствие лечения анти-ГБМ болезнь характеризуется тяжелым течением (почти у всех пациентов развивается почечная недостаточность) с высоким уровнем смертности. У пациентов с синдромом Гудпасчера до начала применения иммуносупрессивной терапии летальность составляла 96%, и по-прежнему остается высокой (47%) несмотря на иммуносупрессию [934]. Большинство пациентов умирает от дыхательной недостаточности [932]. Основой лечения заболевания является быстрое удаление патогенных аутоантител и подавление их образования для предотвращения дальнейшего повреждения почек и легких. В этой главе приведены рекомендации по лечению взрослых (старше 18 лет) пациентов с анти-ГБМ ГН с вовлечением легких или без него.

### 11.1 Диагностика

**Практический совет 11.1.1: Диагностика болезни, ассоциированной с антителами к гломерулярной базальной мембране (ГБМ), должна осуществляться безотлагательно у всех пациентов с подозрением на БПГН (Рисунок 98).**

Пациентам с подозрением на БПГН следует экстренно провести серологическое обследование на наличие анти-ГБМ антител с использованием коммерчески доступных наборов для иммуноферментного анализа. Результаты тестирования могут быть отрицательными у 10% пациентов, и в таких случаях диагноз может быть подтвержден только

на основании исследования биоптата почки, демонстрирующего линейное отложение IgG вдоль ГБМ [935, 936].

Диагноз диффузного альвеолярного кровотечения устанавливается на основании клинических проявлений и подтверждаются с помощью КТ высокого разрешения. Бронхоскопия и функциональные дыхательные пробы могут быть информативны, но часто их проведение не оправдано и затруднено у пациентов в критическом и нестабильном состоянии. Диагноз должен быть установлен безотлагательно, а результаты биопсии почки патоморфолог должен сообщить лечащему врачу в день взятия биопсийного материала (Рисунок 98).

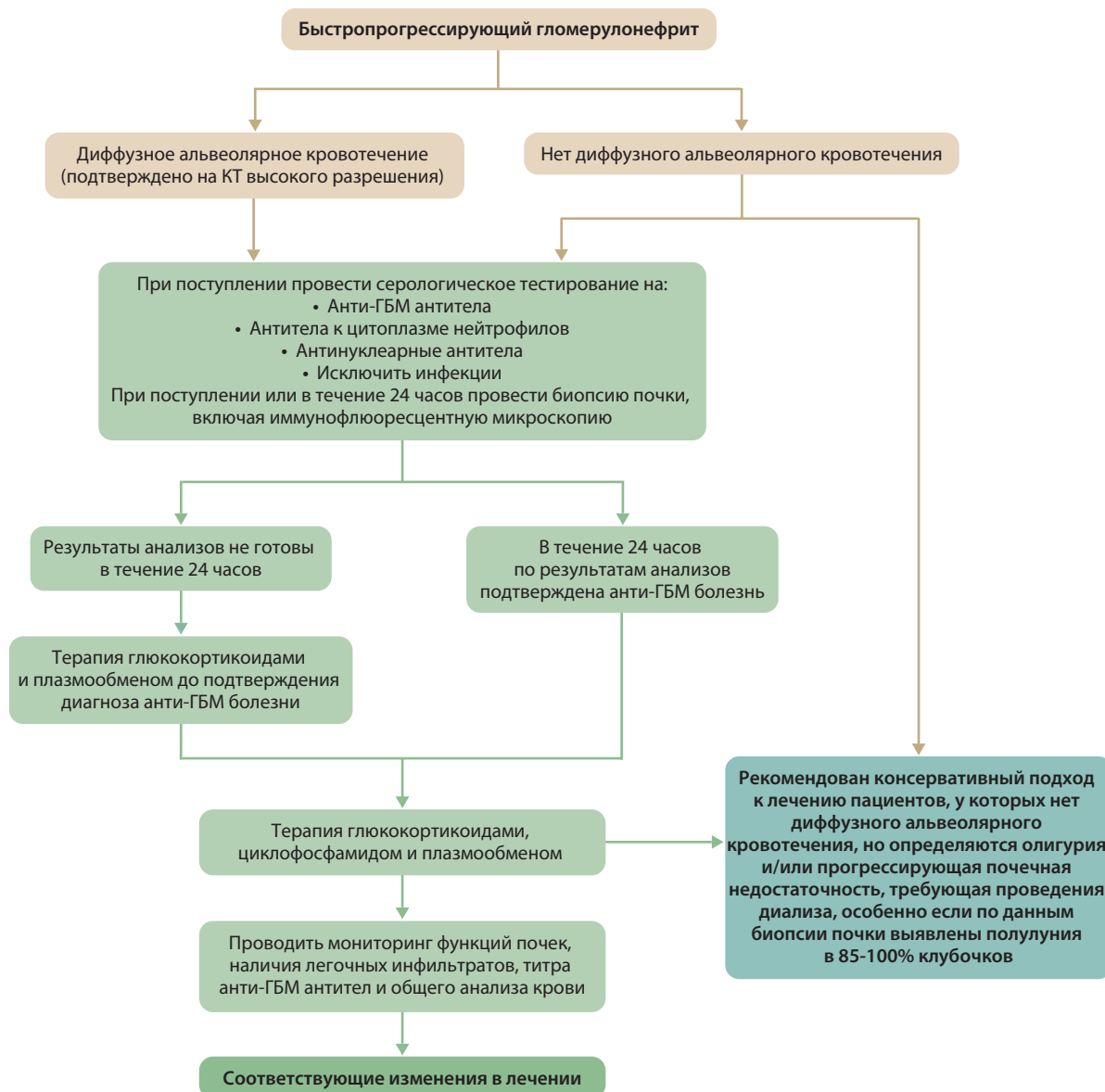
### 11.2 Лечение

**Рекомендация 11.2.1: Мы рекомендуем начинать иммуносупрессивную терапию циклофосфамидом и глюкокортикоидами в комбинации с плазмаферезом всем пациентам с анти-ГБМ ГН, кроме тех, кто являются диализ-зависимыми на момент установления диагноза, у кого по данным исследования адекватного биопсийного материала выявлены полулуния в 100% клубочков или глобальный гломерулосклероз в >50% клубочков и у кого нет легочного кровотечения (1С).**

*Эта рекомендация придает относительно большее значение предотвращению смертности и дальнейшей утраты функции почек, и относительно меньшее значение потенциальным нежелательным явлениям, которые могут сопровождать рекомендуемые высокоинтенсивные режимы иммуносупрессии. С учетом однозначно неблагоприятного прогноза в отсутствие лечения ожидается, что все или почти все врачи и пациенты выберут этот режим лечения.*

#### Ключевая информация Баланс пользы и вреда

В отсутствие лечения анти-ГБМ болезнь ассоциирована с тяжелыми осложнениями и значительной смертностью. В наблюдательных исследованиях показано, что при проведении плазмообмена и иммуносупрессивной терапии [933] ранняя смертность от анти-ГБМ-болезни снижалась с 47% [932] до 8,5%, а пятилетняя выживаемость пациентов на фоне лечения в настоящее время составляет более 90% [937]. В то же время, хотя почечная выживаемость в результате проводимого лечения улучшилась, ее показатели остаются относительно низкими, в част-



**Рисунок 98 | Диагностика и лечение анти-ГБМ болезни.** КТ, компьютерная томография; ГБМ, гломерулярная базальная мембрана.

ности, из-за поздней диагностики заболевания и отсроченного начала терапии. С 2007 года пятилетняя почечная выживаемость возросла с 25% до 50%, что, вероятно, связано с более ранней диагностикой заболевания и увеличением доли пациентов, получавших плазмообмен [937, 938].

Плазмообмен в сочетании с иммуносупрессивной терапией, несомненно, является жизненно важным методом лечения, и позволяет предупредить развитие почечной недостаточности у пациентов, не нуждающихся в заместительной почечной терапии на момент установления диагноза.

К потенциальным рискам лечения относят инфекционные осложнения вследствие иммуносупрессии, а также кровотечения после плазмообмена. Могут потребоваться трансфузии свежзамороженной плазмы, особенно у пациентов с диффузным

альвеолярным кровотечением и после биопсии почки.

#### **Качество доказательств**

Доказательная база главным образом основана на сравнении пролеченных пациентов и исторического контроля, было проведено только одно РКИ очень низкого качества. ГОД не проводила систематического обзора наблюдательных исследований, однако, в наблюдательных исследованиях, выделенных Рабочей Группой, было продемонстрировано улучшение общей и почечной выживаемости у пациентов, получавших иммуносупрессивное лечение и плазмообмен, по сравнению пациентами, получавшими лечение не в полном объеме или не получавшими лечения. Таким образом, общее качество доказательств было расценено как низкое.

В одном небольшом (n=17) РКИ сравнивали плазмообмен со стандартным лечением пациентов с анти-ГБМ ГН (Дополнительная Таблица S64). Качество доказательства для критических исходов (общая смертность, почечная недостаточность и инфекции) было очень низким из-за ограничений в проведении исследования (неясный характер рандомизации и сокрытия распределения пациентов) и из-за существенных неточностей (только одно исследование с маленькой выборкой и широкими ДИ, что указывает на недостаточную определенность наблюдаемого эффекта). Другие исходы, например уровень анти-ГБМ АТ, не рассматривались как критические и важные для этой рекомендации.

### **Ценности и предпочтения**

Так как при отсутствии лечения анти-ГБМ ГН и синдром Гудпасчера сопряжены с высоким риском осложнений (почечная недостаточность) и смерти, вероятно, все врачи и пациенты сделают выбор в пользу агрессивной иммуносупрессивной терапии.

### **Использование ресурсов и затраты**

Лечение анти-ГБМ болезни и синдрома Гудпасчера дорогостоящее и требует значительных ресурсов. Пациенты с подозрением на анти-ГБМ болезнь должны проходить лечение в специализированных центрах, где оборудованы отделения интенсивной терапии, доступен плазмообмен и морфологическое исследование биоптата почки, а также возможно проведение экстренного гемодиализа. Часть этих условий или все они могут быть недоступны в некоторых регионах. Затраты до некоторой степени снижаются, если в результате лечения удастся сохранить функцию почек и пациентам не требуется длительная заместительная почечная терапия.

### **Соображения касающиеся внедрения**

В большинстве случаев лечение анти-ГБМ болезни должно быть начато так быстро, как это только возможно. Однако, шансы на выздоровление и сохранение функции почек без потребности в диализе невысоки у пациентов с определенными клиническими и патоморфологическими особенностями. Так, у пациентов с олигурией и/или прогрессирующей почечной недостаточностью, требующей начала лечения диализом, а также с полулуниями в 85-100% клубочков по данным биопсии, вероятность восстановления функций почки составляет только 5% [940]. Принимая решение о начале лечения у таких пациентов, следует учитывать низкую вероятность восстановления функции почек и способность больных, с их конкретными клиническими характеристиками, перенести интенсивную иммуносупрессию. Однако если у таких пациентов имеется легочное кровотечение, лечение необходимо.

Анти-ГБМ болезнь более распространена среди лиц европеоидной расы. В Китае это заболевание

чаще встречается у пациентов пожилого возраста [941]. Поражение легких чаще развивается у курильщиков [942] и может быть ассоциировано с более благоприятным почечным исходом, вероятно, в связи с ранней диагностикой заболевания [943]. Легочно-почечный синдром чаще возникает у молодых мужчин, а изолированный анти-ГБМ ГН может чаще встречаться в более старшем возрасте и при этом нет четкого преобладания мужчин среди заболевших.

### **Обоснование**

Лечение направлено на подавление воспаления в почках, удаление циркулирующих патогенных аутоантител (с помощью плазмообмена) и подавление образования новых аутоантител (с помощью иммуносупрессии). Это лечение может предотвратить прогрессирование продолжающегося повреждения почек, но уже сформировавшееся хроническое почечное повреждение необратимо. Лечение обычно приводит к разрешению диффузного альвеолярного кровотечения.

Образование анти-ГБМ антител спонтанно прекращается через несколько месяцев, и в течение нескольких недель у пациентов, получивших терапию плазмообменом и иммуносупрессивными препаратами. Так как анти-ГБМ болезнь рецидивирует редко (в основном, у курильщиков), нет необходимости в длительной поддерживающей иммуносупрессивной терапии. Если исследования анти-ГБМ антител демонстрируют стойко отрицательный результат, то вероятность рецидива после трансплантации почки очень невелика.

**Практический совет 11.2.1: При подозрении на анти-ГБМ болезнь следует начать лечение безотлагательно, не дожидаясь подтверждения диагноза.**

Поскольку анти-ГБМ антитела являются патогенными, необходимо удалить их из кровотока как можно быстрее. У большинства пациентов антитела полностью элиминируются в течение 8 недель в результате лечения плазмообменом в сочетании с иммуносупрессивной терапией [933]. Более быстрое удаление анти-ГБМ антител может улучшить восстановление функции почек. При высоком индексе подозрения на анти-ГБМ болезнь, лечение следует начинать безотлагательно (в течение 24 часов), еще до подтверждения диагноза по данным биопсии почки.

**Практический совет 11.2.2: Плазмообмен должен проводиться до тех пор, пока не перестанут определяться титры анти-ГБМ антител.**

Процедуры плазмообмена обеспечивают постепенное и относительно медленное (в течение нескольких недель) удаление анти-ГБМ антител из кровотока, и обычно требуется проводить их в течение 2-3 недель прежде, чем анти-ГБМ антитела



полностью исчезнут [933, 935, 944]. Пациентам с альвеолярным кровотечением, или сразу после биопсии почки, процедуры плазмообмена следует проводить с замещением свежемороженой плазмой. Если же для замещения используется альбумин, то после завершения процедуры плазмообмена требуется трансфузия свежемороженой плазмы.

**Практический совет 11.2.3: Лечение циклофосфамидом следует продолжать в течение 2-3 месяцев, глюкокортикоидами – в течение примерно 6 месяцев (Рисунок 99 [931, 945, 946]).**

Образование анти-ГБМ антител прекращается спонтанно через 6-9 месяцев [947]. Однако, как показывает клинический опыт, ежедневный пероральный прием циклофосфамида на протяжении 3 месяцев, и глюкокортикоидов с постепенным уменьшением дозы до полной отмены в течение 6 месяцев, представляется целесообразным у большинства пациентов для предотвращения образования новых антител [933, 948]. Пациентам, у которых анти-ГБМ антитела персистируют после 3 месяцев лечения циклофосфамидом, предлагается продолжить лечение азатиоприном или микофенолатом (в сочетании с глюкокортикоидами) [945].

Поскольку у пациентов с почечной недостаточностью, получающих циклофосфамид, высок риск развития инфекций [949], в качестве профилактики пневмоцистной пневмонии этой категории пациентов следует рассмотреть назначение ко-тримоксазола [945]. При развитии тяжелых инфекций у пациентов в период лечения плазмообменом к антибиотикотерапии может быть добавлен в/в иммуноглобулин. Внутривенный иммуногло-

булин следует вводить сразу после плазмообмена, чтобы не допустить его быстрой элиминации, но реальная эффективность данного подхода остается неясной [950].

**Практический совет 11.2.4: При анти-ГБМ болезни не требуется поддерживающая терапия.**

Рецидивы анти-ГБМ болезни очень редки (0-6% случаев). Ни у кого из пациентов (группа состояла из 41 больного) с анти-ГБМ болезнью не было зафиксировано повторного образования антител или рецидивов в сроки более 6 месяцев [935]. Однако, были описаны единичные случаи обострения заболевания через много лет после первого эпизода [951-954], при этом повторные рецидивы могут возникнуть у тех, кто продолжает курить или подвержен действию вдыхаемых аэроплютантов [955, 956]. Проводить лечение пациентам, у которых более чем 6 месяцев не выявляются анти-ГБМ антитела, не рекомендуется. Следует настоятельно рекомендовать отказ от курения.

**Практический совет 11.2.5: При выявлении двойной серопозитивности (антитела к ГБМ и АНЦА) пациенты должны получать такую же поддерживающую терапию, что и пациенты с ААВ.**

Двойная серопозитивность по анти-ГБМ и АНЦА встречается часто. Примерно у 5% пациентов с ААВ будут также определяться анти-ГБМ антитела, и до трети пациентов с анти-ГБМ ГН могут быть АНЦА-позитивными [599].

У пациентов с двойной серопозитивностью заболевание может манифестировать тяжелым поражением почек, часто сочетающимся с легочными

Лечение	Дозирование	Длительность терапии
Плазмообмен	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ежедневные эксфузии 40-50 мл/кг при расчете на идеальный вес и возмещение 5% раствором альбумина</li> <li>После плазмообмена пациентам с диффузным альвеолярным кровотечением и/или после биопсии проводить трансфузии свежемороженой плазмы</li> </ul>	До полной элиминации анти-ГБМ антител из циркуляции; обычно 14 дней
Циклофосфамид	<ul style="list-style-type: none"> <li>2-3 мг/кг перорально (2 мг/кг пациентам старше 55 лет); опыт назначения в/в пульс-терапии ограничен и эффективность такого лечения не доказана</li> <li>При лейкопении необходимо понизить дозу циклофосфамида (или прервать лечение)</li> <li>Пациентам с непереносимостью циклофосфамида (или не отвечающим на лечение) может проводиться терапия ритуксимабом или микофенолата мофетилем, но опыт использования такой схемы ограничен, а ее эффективность не доказана</li> </ul>	3 месяца
Глюкокортикоиды	<ul style="list-style-type: none"> <li>Пульс-терапия преднизолоном может быть назначена в начальной дозе 1000 мг/сут в течение трех дней подряд</li> <li>Преднизолон 1 мг/кг перорально</li> <li>В течение шести недель снизить до 20 мг/сут</li> </ul>	6 месяцев

**Рисунок 99 | Лечение анти-ГБМ болезни.** Адаптировано из *Journal of the American Society of Nephrology*, volume 10, issue 11, Kluth DC, Rees AJ. Anti-glomerular basement membrane disease, pages 2446–2453, Copyright © 1999, с разрешения Американского общества нефрологов [946]. Адаптировано из *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, volume 12, issue 7, McAdoo SP, Pusey CD. Anti-glomerular basement membrane disease, pages 1162–1172, Copyright © 2017, с разрешения Американского общества нефрологов [931]. Адаптировано из Kaplan AA, Appel GB, Pusey CE, et al. Anti-GBM (Goodpasture) disease: treatment and prognosis. UpToDate: Evidence-based Clinical Decision Support. Доступно на: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). Доступ от 7 сентября, 2021 [945].

кровотечениями, но вероятность восстановления функции почек с отсутствием необходимости в продолжении диализа у них выше, чем у пациентов только с анти-ГБМ антителами. В то же время, в отличие от пациентов только с анти-ГБМ антителами, у пациентов с двойной серопозитивности обострения возникают так же часто, как и при ААВ. Таким образом, при двойной серопозитивности требуется раннее начало агрессивной терапии, как при анти-ГБМ болезни, и поддерживающая иммуносупрессивная терапия, как при ААВ. (Глава 9) [935].

**Практический совет 11.2.6: При рефрактерном течении анти-ГБМ болезни можно испытать ритуксимаб.**

Рефрактерность при анти-ГБМ болезни наблюдаются редко (<10%) [952]. Опыт применения ритуксимаба ограничен описаниями отдельных клинических случаев и двух небольших серий случаев: 8 пациентов, которые не полностью ответили на стандартную схему лечения и получали ритуксимаб в качестве «терапии отчаяния», которая оказалась успешной [957], и 4 пациента на гемодиализе, с самого начала получавшие ритуксимаб вместо циклофосфамида в качестве терапии первой линии, у них была достигнута ремиссия поражения легких, но не было эффекта в отношении почечного процесса [958].

В нескольких описаниях клинических случаев пациентов с анти-ГБМ болезнью продемонстрировано успешное применение микофенолата или МФК вместо циклофосфамида [959-962]. Назначение микофенолата можно рассматривать в случае отказа пациента от назначения циклофосфамида или при плохой его переносимости вследствие токсичности.

Иммунолизин – это эндопептидаза *Streptococcus pyogenes* (IdeS), которая разрушает человеческий IgG, разрезая его на два фрагмента F(ab)<sup>2</sup> и Fc, и ингибирует антитело- и комплемент-опосредованную цитотоксичность. Лечение IdeS привело к немедленной элиминации циркулирующих анти-ГБМ антител у трех пациентов с анти-ГБМ болезнью, получавших диализ, но ни у кого из них функция почек не восста-

новило [963]. В настоящее время проводится клиническое исследование эффективности и безопасности IdeS при анти-ГБМ-болезни (NCT03157037).

Иммуноадсорбция эффективно удаляет анти-ГБМ антитела из циркуляции. Применение иммуноадсорбции в группе из 10 пациентов с анти-ГБМ болезнью позволило прекратить лечение диализом у 3 из 6 диализ-зависимых участников [964].

**Практический совет 11.2.7: Трансплантация почки пациентам с почечной недостаточностью вследствие анти-ГБМ болезни должна быть отсрочена до тех пор, пока анти-ГБМ антитела в циркуляции не будут отсутствовать в течение ≥6 месяцев.**

Выживаемость пациентов с анти-ГБМ болезнью после трансплантации почки сопоставима с выживаемостью пациентов с почечной недостаточностью вследствие других причин [965]. Если на момент трансплантации у пациентов сохраняются анти-ГБМ антитела, то риск рецидива анти-ГБМ болезни может достигать 50% [966], тогда как при отсутствии антител обострения заболевания возникают редко (<3%) [948].

Анти-ГБМ антитела образуются после трансплантации почки у 5-10% пациентов с синдромом Альпорта, но развитие клинических проявлений анти-ГБМ болезни наблюдается гораздо реже. Если клиническая картина анти-ГБМ болезни все же развивается, это происходит в ранние сроки после трансплантации и приводит к потере трансплантата [967].

**Рекомендации по проведению исследований**

- Необходимо сравнить:
  - Ритуксимаб с циклофосфамидом в сочетании с глюкокортикоидами и плазмообменом для индукции ремиссии при анти-ГБМ болезни
  - ММФ с циклофосфамидом в сочетании с глюкокортикоидами и плазмообменом для индукции ремиссии при анти-ГБМ болезни
  - Иммуноадсорбцию с плазмообменом в сочетании с базисной иммуносупрессией для индукции ремиссии при анти-ГБМ болезни

\* **Примечание редактора.** Разделы Методы разработки Рекомендаций (включая основные Таблицы), Формат рекомендаций, Ограничения процесса разработки рекомендаций, Биографии членов рабочей группы и группы обзора доказательств и раскрытие конфликта интересов, Благодарности, а также Дополнительные материалы и Дополнительные Таблицы (за исключением названий) на русский язык не переведены. При желании с ними можно ознакомиться в соответствующих разделах оригинальной публикации на английском языке.

## Список литературы

- Floege J, Barbour SJ, Cattran DC, et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 1): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2019;95:268–280.
- Rovin BH, Caster DJ, Cattran DC, et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 2): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2019;95:281–295.
- Walker PD, Cavallo T, Bonsib SM, et al. Practice guidelines for the renal biopsy. *Mod Pathol.* 2004;17:1555–1563.
- Corwin HL, Schwartz MM, Lewis EJ. The importance of sample size in the interpretation of the renal biopsy. *Am J Nephrol.* 1988;8:85–89.
- Hogan JJ, Mocanu M, Berns JS. The native kidney biopsy: update and evidence for best practice. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11:354–362.
- Rovin BH, Parikh SV, Alvarado A. The kidney biopsy in lupus nephritis: Is it still relevant? *Rheum Dis Clin North Am.* 2014;40:537–552.
- Glasscock RJ. Evaluation of proteinuria redux. *Kidney Int.* 2016;90:938–940.
- Tangri N, Grams ME, Levey AS, et al. Multinational assessment of accuracy of equations for predicting risk of kidney failure: a meta-analysis. *JAMA* 2016;315:164–174.
- Weaver RG, James MT, Ravani P, et al. Estimating urine albumin-to-creatinine ratio from protein-to-creatinine ratio: development of equations using same-day measurements. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31:591–601.
- Clase CM, St Pierre MW, Churchill DN. Conversion between bromcresol green- and bromcresol purple-measured albumin in renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16:1925–1929.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16:31–41.
- Gaspari F, Perico N, Ruggenenti P, et al. Plasma clearance of nonradioactive iohexol as a measure of glomerular filtration rate. *J Am Soc Nephrol.* 1995;6:257–263.
- Perrone RD, Steinman TI, Beck GJ, et al. Utility of radioisotopic filtration markers in chronic renal insufficiency: simultaneous comparison of <sup>125</sup>I, <sup>169</sup>Yb-DTPA, <sup>99m</sup>Tc-DTPA, and inulin. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Am J Kidney Dis.* 1990;16:224–235.
- Pottel H, Delanaye P, Schaeffner E, et al. Estimating glomerular filtration rate for the full age spectrum from serum creatinine and cystatin C. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32:497–507.
- Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:629–637.
- Stevens LA, Coresh J, Greene T, et al. Assessing kidney function—measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med.* 2006;354:2473–2483.
- Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis.* 2008;51:395–406.
- Stevens PE, Levin A, Kidney Disease. Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2013;158:825–830.
- Branten AJ, Vervoort G, Wetzels JF. Serum creatinine is a poor marker of GFR in nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:707–711.
- Diao JA, Wu GJ, Taylor HA, et al. Clinical implications of removing race from estimates of kidney function. *JAMA* 2021;325:184–186.
- Zhai JL, Ge N, Zhen Y, et al. Corticosteroids significantly increase serum cystatin C concentration without affecting renal function in symptomatic heart failure. *Clin Lab.* 2016;62:203–207.
- Levey AS, Perrone RD, Madias NE. Serum creatinine and renal function. *Annu Rev Med.* 1988;39:465–490.
- Coppo R, Fervenza FC. Persistent microscopic hematuria as a risk factor for progression of IgA nephropathy: new floodlight on a nearly forgotten biomarker. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:2831–2834.
- Ray EC, Rondon-Berrios H, Boyd CR, et al. Sodium retention and volume expansion in nephrotic syndrome: implications for hypertension. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2015;22:179–184.
- Jentzer JC, DeWald TA, Hernandez AF. Combination of loop diuretics with thiazide-type diuretics in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:1527–1534.
- Staehr M, Buhl KB, Andersen RF, et al. Aberrant glomerular filtration of urokinase-type plasminogen activator in nephrotic syndrome leads to amiloride-sensitive plasminogen activation in urine. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2015;309:F235–F241.
- Duffy M, Jain S, Harrell N, et al. Albumin and furosemide combination for management of edema in nephrotic syndrome: a review of clinical studies. *Cells.* 2015;4:622–630.
- Tamargo J, Segura J, Ruilope LM. Diuretics in the treatment of hypertension. Part 2: loop diuretics and potassium-sparing agents. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15:605–621.
- Ho JJ, Adnan AS, Kueh YC, et al. Human albumin infusion for treating oedema in people with nephrotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;7:CD009692.
- ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008;358:1547–1559.
- Leehey DJ, Zhang JH, Emanuele NV, et al. BP and renal outcomes in diabetic kidney disease: the Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes Trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10:2159–2169.
- Dhaybi OA, Bakris G. Mineralocorticoid antagonists in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2017;26:50–55.
- Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2012;367:2204–2213.
- Coresh J, Heerspink HJL, Sang Y, et al. Change in albuminuria and subsequent risk of end-stage kidney disease: an individual participant-level consortium meta-analysis of observational studies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:115–127.
- Heerspink HJL, Greene T, Tighiouart H, et al. Change in albuminuria as a surrogate endpoint for progression of kidney disease: a meta-analysis of treatment effects in randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:128–139.
- Thompson A, Carroll K, Inker LA, et al. Proteinuria reduction as a surrogate end point in trials of IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14:469–481.
- Agrawal S, Zaritsky JJ, Fornoni A, et al. Dyslipidaemia in nephrotic syndrome: mechanisms and treatment. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14:57–70.
- Vaziri ND. Disorders of lipid metabolism in nephrotic syndrome: mechanisms and consequences. *Kidney Int.* 2016;90:41–52.
- Kong X, Yuan H, Fan J, et al. Lipid-lowering agents for nephrotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;12:CD005425.
- Morris AW. Nephrotic syndrome: PCSK9: a target for hypercholesterolaemia in nephrotic syndrome. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12:510.
- Pincus KJ, Hynicka LM. Prophylaxis of thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome. *Ann Pharmacother.* 2013;47:725–734.
- Sexton DJ, de Freitas DG, Little MA, et al. Direct-acting oral anticoagulants as prophylaxis against thromboembolism in the nephrotic syndrome. *Kidney Int Rep.* 2018;3:784–793.
- Makani A, Saba S, Jain S, et al. The safety of anticoagulation for atrial fibrillation with DOAC versus warfarin in patients with various stages of renal function. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:322.
- Hofstra JM, Wetzels JFM. Should aspirin be used for primary prevention of thrombotic events in patients with membranous nephropathy? *Kidney Int.* 2016;89:981–983.
- Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, et al. Four months of rifampin or nine months of isoniazid for latent tuberculosis in adults. *N Engl J Med.* 2018;379:440–453.
- Mejia R, Nutman TB. Screening, prevention, and treatment for hyperinfection syndrome and disseminated infections caused by *Strongyloides stercoralis*. *Curr Opin Infect Dis.* 2012;25:458–463.

47. Carter SA, Lightstone L, Cattran D, et al. Standardized outcomes in nephrology-glomerular disease (SONG-GD): establishing a core outcome set for trials in patients with glomerular disease. *Kidney Int.* 2019;95:1280–1283.
48. Levey AS, Gansevoort RT, Coresh J, et al. Change in albuminuria and GFR as end points for clinical trials in early stages of CKD: a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation in collaboration with the US Food and Drug Administration and European Medicines Agency. *Am J Kidney Dis.* 2020;75:84–104.
49. Grams ME, Sang Y, Ballew SH, et al. Evaluating glomerular filtration rate slope as a surrogate end point for ESKD in clinical trials: an individual participant meta-analysis of observational data. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30:1746–1755.
50. Greene T, Ying J, Vonesh EF, et al. Performance of GFR slope as a surrogate end point for kidney disease progression in clinical trials: a statistical simulation. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30:1756–1769.
51. Groopman E, Goldstein D, Gharavi A. Diagnostic utility of exome sequencing for kidney disease. Reply. *N Engl J Med.* 2019;380:2080–2081.
52. Hamidi H, Kretzler M. Systems biology approaches to identify disease mechanisms and facilitate targeted therapy in the management of glomerular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2018;27:433–439.
53. Hayek SS, Sever S, Ko YA, et al. Soluble urokinase receptor and chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2015;373:1916–1925.
54. Sivvy J, Mischak H, Zurbig P. Proteomics and personalized medicine: a focus on kidney disease. *Expert Rev Proteomics.* 2019;16:773–782.
55. Ponticelli C, Glassock RJ. Prevention of complications from use of conventional immunosuppressants: a critical review. *J Nephrol.* 2019;32:851–870.
56. Blumenfeld Z, Patel B, Leiba R, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist may minimize premature ovarian failure in young women undergoing autologous stem cell transplantation. *Fertil Steril.* 2012;98:1266–1270 e1261.
57. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, et al. Proton pump inhibitor use and the risk of chronic kidney disease. *JAMA Intern Med.* 2016;176:238–246.
58. Xie Y, Bowe B, Li T, et al. Proton pump inhibitors and risk of incident CKD and progression to ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:3153–3163.
59. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017. Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2017;7:1–59.
60. Meyrier A, Noel LH, Auriche P, et al. Long-term renal tolerance of cyclosporin A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. Collaborative Group of the Societe de Nephrologie. *Kidney Int.* 1994;45:1446–1456.
61. Iijima K, Hamahira K, Tanaka R, et al. Risk factors for cyclosporine-induced tubulointerstitial lesions in children with minimal change nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2002;61:1801–1805.
62. Salemi S, D'Amelio R. Could autoimmunity be induced by vaccination? *Int Rev Immunol.* 2010;29:247–269.
63. Blom K, Odutayo A, Bramham K, et al. Pregnancy and glomerular disease: a systematic review of the literature with management guidelines. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12:1862–1872.
64. Wiles K, Lightstone L. Glomerular disease in women. *Kidney Int Rep.* 2018;3:258–270.
65. Oliverio AL, Zee J, Mariani LH, et al. Renal complications in pregnancy preceding glomerulonephropathy diagnosis. *Kidney Int Rep.* 2019;4:159–162.
66. Trussell J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception.* 2011;83:397–404.
67. Davison JM, Katz AI, Lindheimer MD. Kidney disease and pregnancy: obstetric outcome and long-term renal prognosis. *Clin Perinatol.* 1985;12:497–519.
68. Jungers P, Forget D, Henry-Amar M, et al. Chronic kidney disease and pregnancy. *Adv Nephrol Necker Hosp.* 1986;15:103–141.
69. Lindheimer MD, Katz AI. Gestation in women with kidney disease: prognosis and management. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol.* 1994;8:387–404.
70. Park S, Lee SM, Park JS, et al. Midterm eGFR and adverse pregnancy outcomes: the clinical significance of gestational hyperfiltration. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12:1048–1056.
71. Kattah AG, Garovic VD. Pregnancy and lupus nephritis. *Semin Nephrol.* 2015;35:487–499.
72. Piccoli GB, Attini R, Cabiddu G, et al. Maternal-foetal outcomes in pregnant women with glomerulonephritides. Are all glomerulonephritides alike in pregnancy? *J Autoimmun.* 2017;79:91–98.
73. Smyth A, Oliveira GH, Lahr BD, et al. A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:2060–2068.
74. Buyon JP, Kim MY, Guerra MM, et al. Predictors of pregnancy outcomes in patients with lupus: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2015;163:153–163.
75. Moroni G, Doria A, Giglio E, et al. Fetal outcome and recommendations of pregnancies in lupus nephritis in the 21st century. A prospective multicenter study. *J Autoimmun.* 2016;74:6–12.
76. Ahmed SB, Hovind P, Parving HH, et al. Oral contraceptives, angiotensin-dependent renal vasoconstriction, and risk of diabetic nephropathy. *Diabetes Care.* 2005;28:1988–1994.
77. Ahmed SB, Kang AK, Burns KD, et al. Effects of oral contraceptive use on the renal and systemic vascular response to angiotensin II infusion. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:780–786.
78. Kang AK, Duncan JA, Cattran DC, et al. Effect of oral contraceptives on the renin angiotensin system and renal function. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2001;280:R807–R813.
79. Lidegaard O, Lokkegaard E, Jensen A, et al. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med.* 2012;366:2257–2266.
80. Bartosik LP, Lajoie G, Sugar L, et al. Predicting progression in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2001;38:728–735.
81. Berthoux F, Mohey H, Laurent B, et al. Predicting the risk for dialysis or death in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22:752–761.
82. Goto M, Wakai K, Kawamura T, et al. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: a nationwide 10-year prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:3068–3074.
83. Pesce F, Diciolla M, Binetti G, et al. Clinical decision support system for end-stage kidney disease risk estimation in IgA nephropathy patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31:80–86.
84. Wakai K, Kawamura T, Endoh M, et al. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: from a nationwide prospective study. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:2800–2808.
85. Xie J, Kiryluk K, Wang W, et al. Predicting progression of IgA nephropathy: new clinical progression risk score. *PLoS One.* 2012;7:e38904.
86. Tanaka S, Ninomiya T, Katafuchi R, et al. Development and validation of a prediction rule using the Oxford classification in IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:2082–2090.
87. Chen T, Li X, Li Y, et al. Prediction and risk stratification of kidney outcomes in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2019;74:300–309.
88. Barbour SJ, Coppo R, Zhang H, et al. Evaluating a new international risk-prediction tool in IgA nephropathy. *JAMA Intern Med.* 2019;179:942–952.
89. Lennartz DP, Seikrit C, Wied S, et al. Single versus dual blockade of the renin-angiotensin system in patients with IgA nephropathy. *J Nephrol.* 2020;33:1231–1239.
90. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2003;139:244–252.
91. Xie X, Atkins E, Lv J, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016;387:435–443.
92. Xie X, Liu Y, Perkovic V, et al. Renin-angiotensin system inhibitors and kidney and cardiovascular outcomes in patients with CKD: a Bayesian network meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Kidney Dis.* 2016;67:728–741.
93. Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki S, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor, angiotensin II receptor antagonist and calcium antagonist on urinary podocytes in patients with IgA nephropathy. *Am J Nephrol.* 2000;20:373–379.
94. Coppo R, Troyanov S, Bellur S, et al. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different presentations and treatments. *Kidney Int.* 2014;86:828–836.

95. Reid S, Cawthon PM, Craig JC, et al. Non-immunosuppressive treatment for IgA nephropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;CD003962.
96. Praga M, Gutierrez E, Gonzalez E, et al. Treatment of IgA nephropathy with ACE inhibitors: a randomized and controlled trial. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:1578–1583.
97. Shi X, Chen X, Liu S, et al. The effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor on IgA nephropathy and the influencing factors. *Zhonghua nei ke za zhi [Chinese J Intern Med]* 2002;41:399–403.
98. Horita Y, Tadokoro M, Taura K, et al. Low-dose combination therapy with temocapril and losartan reduces proteinuria in normotensive patients with immunoglobulin a nephropathy. *Hypertens Res*. 2004;27:963–970.
99. Woo KT, Lau YK, Wong KS, et al. ACEI/ATRA therapy decreases proteinuria by improving glomerular permselectivity in IgA nephritis. *Kidney Int*. 2000;58:2485–2491.
100. Rauen T, Eitner F, Fitzner C, et al. Intensive supportive care plus immunosuppression in IgA nephropathy. *N Engl J Med*. 2015;373:2225–2236.
101. Le W, Liang S, Hu Y, et al. Long-term renal survival and related risk factors in patients with IgA nephropathy: results from a cohort of 1155 cases in a Chinese adult population. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:1479–1485.
102. Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, et al. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:3177–3183.
103. Kanno Y, Okada H, Saruta T, et al. Blood pressure reduction associated with preservation of renal function in hypertensive patients with IgA nephropathy: a 3-year follow-up. *Clin Nephrol*. 2000;54:360–365.
104. Li PK, Leung CB, Chow KM, et al. Hong Kong study using valsartan in IgA nephropathy (HKVIN): a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Kidney Dis*. 2006;47:751–760.
105. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet*. 1999;354:359–364.
106. Inker LA, Mondal H, Greene T, et al. Early change in urine protein as a surrogate end point in studies of IgA nephropathy: an individual-patient meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2016;68:392–401.
107. World Health Organization. The selection and use of essential medicines: report of the WHO Expert Committee, 2017 (including the 20th WHO Model List of Essential Medicines and the 6th Model List of Essential Medicines for Children). Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/259481>. Accessed January 27, 2021.
108. Geng DF, Sun WF, Yang L, et al. Antiproteinuric effect of angiotensin receptor blockers in normotensive patients with proteinuria: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2014;15:44–51.
109. Lv J, Zhang H, Wong MG, et al. Effect of oral methylprednisolone on clinical outcomes in patients with IgA nephropathy: the TESTING randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:432–442.
110. Lv J, Zhang H, Chen Y, et al. Combination therapy of prednisone and ACE inhibitor versus ACE-inhibitor alone in patients with IgA nephropathy: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*. 2009;53:26–32.
111. Manno C, Torres DD, Rossini M, et al. Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:3694–3701.
112. Natale P, Palmer SC, Ruospo M, et al. Immunosuppressive agents for treating IgA nephropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;3:CD003965.
113. Pozzi C, Bolasco PG, Fogazzi GB, et al. Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomised controlled trial. *Lancet*. 1999;353:883–887.
114. Rauen T, Wied S, Fitzner C, et al. After ten years of follow-up, no difference between supportive care plus immunosuppression and supportive care alone in IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2020;98:1044–1052.
115. Hou JH, Le WB, Chen N, et al. Mycophenolate mofetil combined with prednisone versus full-dose prednisone in IgA nephropathy with active proliferative lesions: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*. 2017;69:788–795.
116. Hogg RJ, Bay RC, Jennette JC, et al. Randomized controlled trial of mycophenolate mofetil in children, adolescents, and adults with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 2015;66:783–791.
117. Frisch G, Lin J, Rosenstock J, et al. Mycophenolate mofetil (MMF) vs placebo in patients with moderately advanced IgA nephropathy: a double-blind randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20:2139–2145.
118. Maes BD, Oyen R, Claes K, et al. Mycophenolate mofetil in IgA nephropathy: results of a 3-year prospective placebo-controlled randomized study. *Kidney Int*. 2004;65:1842–1849.
119. Vecchio M, Bonerba B, Palmer SC, et al. Immunosuppressive agents for treating IgA nephropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015:CD003965.
120. Liu LJ, Yang YZ, Shi SF, et al. Effects of hydroxychloroquine on proteinuria in IgA nephropathy: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*. 2019;74:15–22.
121. Hotta O, Taguma Y, Kurosawa K, et al. Early intensive therapy for clinical remission of active IgA nephropathy: a three-year follow-up study. *Nihon Jinzo Gakkai Shi*. 1993;35:967–973.
122. Kawamura T, Yoshimura M, Miyazaki Y, et al. A multicenter randomized controlled trial of tonsillectomy combined with steroid pulse therapy in patients with immunoglobulin A nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29:1546–1553.
123. Kawasaki Y, Takano K, Suyama K, et al. Efficacy of tonsillectomy pulse therapy versus multiple-drug therapy for IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol*. 2006;21:1701–1706.
124. Yang D, He L, Peng X, et al. The efficacy of tonsillectomy on clinical remission and relapse in patients with IgA nephropathy: a randomized controlled trial. *Ren Fail*. 2016;38:242–248.
125. Hirano K, Matsuzaki K, Yasuda T, et al. Association between tonsillectomy and outcomes in patients with immunoglobulin A nephropathy. *JAMA Netw Open*. 2019;2:.
126. Yata N, Nakanishi K, Shima Y, et al. Improved renal survival in Japanese children with IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol*. 2008;23:905–912.
127. Selewski DT, Ambruzs JM, Appel GB, et al. Clinical characteristics and treatment patterns of children and adults with IgA nephropathy or IgA vasculitis: findings from the CureGN Study. *Kidney Int Rep*. 2018;3:1373–1384.
128. Cambier A, Rabant M, Peuchmaur M, et al. Immunosuppressive treatment in children with IgA nephropathy and the clinical value of podocytopathic features. *Kidney Int Rep*. 2018;3:916–925.
129. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society; Coppo R, Troyanov S, et al. The Oxford IgA nephropathy clinicopathological classification is valid for children as well as adults. *Kidney Int*. 2010;77:921–927.
130. Yoshikawa N, Honda M, Iijima K, et al. Steroid treatment for severe childhood IgA nephropathy: a randomized, controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1:511–517.
131. Yoshikawa N, Ito H, Sakai T, et al. A controlled trial of combined therapy for newly diagnosed severe childhood IgA nephropathy. The Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10:101–109.
132. Coppo R, Peruzzi L, Amore A, et al. IgACE: a placebo-controlled, randomized trial of angiotensin-converting enzyme inhibitors in children and young people with IgA nephropathy and moderate proteinuria. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:1880–1888.
133. Coppo R. Biomarkers and targeted new therapies for IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol*. 2017;32:725–731.
134. Yoshikawa N, Ito H. Combined therapy with prednisolone, azathioprine, heparin-warfarin, and dipyridamole for paediatric patients with severe IgA nephropathy—is it relevant for adult patients? *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14:1097–1099.
135. Lv J, Yang Y, Zhang H, et al. Prediction of outcomes in crescentic IgA nephropathy in a multicenter cohort study. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:2118–2125.
136. Shima Y, Nakanishi K, Hama T, et al. Spontaneous remission in children with IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol*. 2013;28:71–76.
137. Barratt J, Floege J. SGLT-2 inhibition in IgA nephropathy: the new standard of care? *Kidney Int*. 2021;100:24–26.

138. Wheeler DC, Toto RD, Stefánsson BV, et al. A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2021;100:215–224.
139. Fellstrom BC, Barratt J, Cook H, et al. Targeted-release budesonide versus placebo in patients with IgA nephropathy (NEFIGAN): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet.* 2017;389:2117–2127.
140. Ozen S, Marks SD, Brogan P, et al. European consensus-based recommendations for diagnosis and treatment of immunoglobulin A vasculitis—the SHARE initiative. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58:1607–1616.
141. Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, et al. EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:936–941.
142. Coppo R, Andrulli S, Amore A, et al. Predictors of outcome in Henoch-Schönlein nephritis in children and adults. *Am J Kidney Dis.* 2006;47:993–1003.
143. Pillebout E, Thervet E, Hill G, et al. Henoch-Schönlein purpura in adults: outcome and prognostic factors. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:1271–1278.
144. Shrestha S, Sumingan N, Tan J, et al. Henoch Schönlein purpura with nephritis in adults: adverse prognostic indicators in a UK population. *QJM* 2006;99:253–265.
145. Dudley J, Smith G, Llewelyn-Edwards A, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial to determine whether steroids reduce the incidence and severity of nephropathy in Henoch-Schönlein Purpura (HSP). *Arch Dis Child.* 2013;98:756–763.
146. Hahn D, Hodson EM, Willis NS, et al. Interventions for preventing and treating kidney disease in Henoch-Schönlein Purpura (HSP). *Cochrane Database Syst Rev.* 2015:CD005128.
147. Huber AM, King J, McLaine P, et al. A randomized, placebo-controlled trial of prednisone in early Henoch Schönlein Purpura [ISRCTN85109383]. *BMC Med.* 2004;2:7.
148. Islek I, Sezer T, Totan M (eds). The effect of prophylactic prednisolone therapy on renal involvement in Henoch Schönlein vasculitis [abstract 103]. In: Proceedings of the XXXVI Congress of the European Renal Association European Dialysis and Transplant Association; September 5–8, 1999; Madrid Spain.
149. Mollica F, Li Volti S, Garozzo R, et al. Effectiveness of early prednisone treatment in preventing the development of nephropathy in anaphylactoid purpura. *Eur J Pediatr.* 1992;151:140–144.
150. Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M, et al. Early prednisone therapy in Henoch-Schönlein purpura: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr.* 2006;149:241–247.
151. Augusto JF, Sayegh J, Delapierre L, et al. Addition of plasma exchange to glucocorticosteroids for the treatment of severe Henoch-Schönlein purpura in adults: a case series. *Am J Kidney Dis.* 2012;59:663–669.
152. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the seventh special issue. *J Clin Apher.* 2016;31:149–162.
153. Chartapisak W, Opastiraku S, Willis NS, et al. Prevention and treatment of renal disease in Henoch-Schönlein purpura: a systematic review. *Arch Dis Child.* 2009;94:132–137.
154. Chartapisak W, Opastirakul S, Hodson EM, et al. Interventions for preventing and treating kidney disease in Henoch-Schönlein Purpura (HSP). *Cochrane Database Syst Rev.* 2009:CD005128.
155. Hennies I, Gimpel C, Gellermann J, et al. Presentation of pediatric Henoch-Schönlein purpura nephritis changes with age and renal histology depends on biopsy timing. *Pediatr Nephrol.* 2018;33:277–286.
156. Crayne CB, Eloseily E, Mannion ML, et al. Rituximab treatment for chronic steroid-dependent Henoch-Schönlein purpura: 8 cases and a review of the literature. *Pediatr Rheumatol Online J* 2018;16:71.
157. Maritati F, Fenoglio R, Pillebout E, et al. Brief report: rituximab for the treatment of adult-onset IgA vasculitis (Henoch-Schönlein). *Arthritis Rheumatol.* 2018;70:109–114.
158. Du Y, Li J, He F, et al. The diagnosis accuracy of PLA2R-AB in the diagnosis of idiopathic membranous nephropathy: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9:e104936.
159. Behnert A, Schiffer M, Muller-Deile J, et al. Antiphospholipase A(2) receptor autoantibodies: a comparison of three different immunoassays for the diagnosis of idiopathic membranous nephropathy. *J Immunol Res.* 2014;2014:143274.
160. Bobart SA, De Vriese AS, Pawar AS, et al. Noninvasive diagnosis of primary membranous nephropathy using phospholipase A2 receptor antibodies. *Kidney Int.* 2019;95:429–438.
161. Wiech T, Stahl RAK, Hoxha E. Diagnostic role of renal biopsy in PLA2R1-antibody-positive patients with nephrotic syndrome. *Mod Pathol.* 2019;32:1320–1328.
162. Howman A, Chapman TL, Langdon MM, et al. Immunosuppression for progressive membranous nephropathy: a UK randomised controlled trial. *Lancet.* 2013;381:744–751.
163. Seitz-Polski B, Debiec H, Rousseau A, et al. Phospholipase A2 receptor 1 epitope spreading at baseline predicts reduced likelihood of remission of membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29:401–408.
164. Pei Y, Cattran D, Greenwood C. Predicting chronic renal insufficiency in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1992;42:960–966.
165. van den Brand JA, Hofstra JM, Wetzels JF. Prognostic value of risk score and urinary markers in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:1242–1248.
166. Hofstra JM, Debiec H, Short CD, et al. Antiphospholipase A2 receptor antibody titer and subclass in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23:1735–1743.
167. Dahan K, Debiec H, Plaisier E, et al. Rituximab for severe membranous nephropathy: a 6-month trial with extended follow-up. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:348–358.
168. Peng L, Wei SY, Li LT, et al. Comparison of different therapies in high-risk patients with idiopathic membranous nephropathy. *J Formos Med Assoc.* 2016;115:11–18.
169. Yuan H, Liu N, Sun GD, et al. Effect of prolonged tacrolimus treatment in idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome. *Pharmacology.* 2013;91:259–266.
170. 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.
171. 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.
172. Dussol B, Morange S, Burtey S, et al. Mycophenolate mofetil monotherapy in membranous nephropathy: a 1-year randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2008;52:699–705.
173. 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.
174. 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.
175. Choi JY, Kim DK, Kim YW, et al. The effect of mycophenolate mofetil versus cyclosporine as combination therapy with low dose corticosteroids in high-risk patients with idiopathic membranous nephropathy: a multicenter randomized trial. *J Korean Med Sci.* 2018;33:e74.
176. 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.
177. van de Logt AE, Hofstra JM, Wetzels JF. Pharmacological treatment of primary membranous nephropathy in 2016. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2016;9:1463–1478.
178. Gellermann J, Weber L, Pape L, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclosporin A in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24:1689–1697.
179. van den Brand JA, van Dijk PR, Hofstra JM, et al. Long-term outcomes in idiopathic membranous nephropathy using a restrictive treatment strategy. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25:150–158.

- 179a. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cesana B. 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.
180. 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.
181. 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.
182. du Buf-Vereijken PW, Branten AJ, Wetzels JF. Idiopathic membranous nephropathy: outline and rationale of a treatment strategy. *Am J Kidney Dis.* 2005;46:1012–1029.
183. 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.
184. Braun N, Erley CM, Benda N, et al. Therapy of membranous glomerulonephritis with nephrotic syndrome. 5 years follow-up of a prospective, randomized multi-centre study [abstract]. *Nephrol Dial Transplant.* 1995;10:967.
185. Donadio Jr. JV, Holley KE, Anderson CF, et al. Controlled trial of cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int.* 1974;6:431–439.
186. Imbasciati E, Cagnoli L, Case N, et al. [Controlled study of treatment of steroids and chlorambucil, in alternate months, for membranous nephropathy and focal glomerulosclerosis. Preliminary evaluation of the results]. *Minerva Nefrol.* 1980;27:571–575. [in Italian].
187. 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.
188. Kosmadakis G, Filiopoulos V, Smirloglou D, et al. Comparison of immunosuppressive therapeutic regimens in patients with nephrotic syndrome due to idiopathic membranous nephropathy. *Ren Fail.* 2010;32:566–571.
189. Pahari DK, Das S, Dutta BN, et al. Prognosis and management of membranous nephropathy. *J Assoc Phys India.* 1993;41:350–351.
190. 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.
191. 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.
192. Chen Y, Schieppati A, Chen X, et al. Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy in adults with nephrotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014:CD004293.
- 192a. Xu J, Zhang W, Xu Y, et al. Tacrolimus combined with corticosteroids in idiopathic membranous nephropathy: a randomized, prospective, controlled trial. *Contrib Nephrol.* 2013;181:152–162.
193. Fervenza FC, Appel GB, Barbour SJ, et al. Rituximab or cyclosporine in the treatment of membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;381:36–46.
194. 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.
195. 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.
196. 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.
197. He L, Peng Y, Liu H, et al. Treatment of idiopathic membranous nephropathy with combination of low-dose tacrolimus and corticosteroids. *J Nephrol.* 2013;26:564–571.
198. Laurens W, Ruggenti P, Perna A, et al. A randomised and controlled study to assess the effect of cyclosporin in nephrotic patients with membranous nephropathy and reduced renal function (cyclomen). *J Nephrol.* 1994;7:237–247.
199. Praga M, Barrio V, Juarez GF, et al. Tacrolimus monotherapy in membranous nephropathy: a randomized controlled trial. *Kidney Int.* 2007;71:924–930.
200. Ramachandran R, Hn HK, Kumar V, et al. Tacrolimus combined with corticosteroids versus modified Ponticelli regimen in treatment of idiopathic membranous nephropathy: randomized control trial. *Nephrology (Carlton)* 2016;21:139–146.
201. Ramachandran R, Yadav AK, Kumar V, et al. Two-year follow-up study of membranous nephropathy treated with tacrolimus and corticosteroids versus cyclical corticosteroids and cyclophosphamide. *Kidney Int Rep.* 2017;2:610–616.
202. Liang Q, Li H, Xie X, et al. The efficacy and safety of tacrolimus monotherapy in adult-onset nephrotic syndrome caused by idiopathic membranous nephropathy. *Ren Fail.* 2017;39:512–518.
203. van den Brand JA, van Dijk PR, Hofstra JM, et al. Cancer risk after cyclophosphamide treatment in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9:1066–1073.
204. van de Logt AE, Rijpmma SR, Vink CH, et al. The bias between different albumin assays may affect clinical decision-making. *Kidney Int.* 2019;95:1514–1517.
205. Medjeral-Thomas N, Ziaj S, Condon M, et al. Retrospective analysis of a novel regimen for the prevention of venous thromboembolism in nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9:478–483.
206. van der Watt G, Omar F, Brink A, et al. Laboratory investigation of the child with suspected renal disease. In: Avner E, Harmon W, Niaudet P, et al., eds. *Pediatric Nephrology*. 7th ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2016. p. 613–636.
207. Noone DG, Iijima K, Parekh R. Idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet.* 2018;392:61–74.
208. Tune BM, Mendoza SA. Treatment of the idiopathic nephrotic syndrome: regimens and outcomes in children and adults. *J Am Soc Nephrol.* 1997;8:824–832.
209. Basu B, Bhattacharyya S, Barua S, et al. Efficacy of body weight vs body surface area-based prednisolone regimen in nephrotic syndrome. *Clin Exp Nephrol.* 2020;24:622–629.
210. Emma F, Montini G, Gargiulo A. Equations to estimate prednisone dose using body weight. *Pediatr Nephrol.* 2019;34:685–688.
211. Feber J, Al-Matrafi J, Farhadi E, et al. Prednisone dosing per body weight or body surface area in children with nephrotic syndrome: Is it equivalent? *Pediatr Nephrol.* 2009;24:1027–1031.
212. Raman V, Krishnamurthy S, Harichandrakumar KT. Body weight-based prednisolone versus body surface area-based prednisolone regimen for induction of remission in children with nephrotic syndrome: a randomized, open-label, equivalence clinical trial. *Pediatr Nephrol.* 2016;31:595–604.
213. Ekka BK, Bagga A, Srivastava RN. Single- versus divided-dose prednisolone therapy for relapses of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 1997;11:597–599.
214. Vivarelli M, Massella L, Ruggiero B, et al. Minimal change disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12:332–345.
215. Sinha A, Saha A, Kumar M, et al. Extending initial prednisolone treatment in a randomized control trial from 3 to 6 months did not significantly influence the course of illness in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2015;87:217–224.
216. Teeninga N, Kist-van Holthe JE, van Rijswijk N, et al. Extending prednisolone treatment does not reduce relapses in childhood nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24:149–159.
217. Yoshikawa N, Nakanishi K, Sako M, et al. A multicenter randomized trial indicates initial prednisolone treatment for childhood nephrotic syndrome for two months is not inferior to six-month treatment. *Kidney Int.* 2015;87:225–232.
218. Hahn D, Samuel SM, Willis NS, et al. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;8:CD001533.
219. Webb NJA, Woolley RL, Lambe T, et al. Long term tapering versus standard prednisolone treatment for first episode of childhood nephrotic syndrome: phase III randomised controlled trial and economic evaluation. *BMJ* 2019;365:1800.

220. Bagga A, Hari P, Srivastava RN. Prolonged versus standard prednisolone therapy for initial episode of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 1999;13:824–827.
221. Ehrich JH, Brodehl J. Long versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Arbeitsgemeinschaft für Padiatrische Nephrologie. Eur J Pediatr.* 1993;152:357–361.
222. Jayantha UK, ed. Comparison of ISKDC regime with a six month steroid regime in the treatment of steroid sensitive nephrotic syndrome [abstract FP2B]. Abstract presented at: 7th Asian Congress of Pacific Nephrology. November 1–4, 2000; Singapore.
223. Ksiazek J, Wyszynska T. Short versus long initial prednisone treatment in steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Acta Paediatr.* 1995;84:889–893.
224. Moundekhel S, Khan GS, Afridi U. Management of nephrotic syndrome: ISKDC versus APN. *Pakistan J Medical Health Sci.* 2012;6:3.
225. Norero C, Delucchi A, Lagos E, et al. [Initial therapy of primary nephrotic syndrome in children: evaluation in a period of 18 months of two prednisone treatment schedules. Chilean Co-operative Group of Study of Nephrotic Syndrome in Children]. *Rev Med Chil.* 1996;124:567–572. [in Spanish].
226. Paul SK, Muinuddin G, Jahan S, et al. Long versus standard initial prednisolone therapy in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Mymensingh Med J* 2014;23:261–267.
227. Satomura K, Yamaoka K, Shima M, et al. Standard vs low initial dose of prednisolone therapy for first episodes of nephrotic syndrome in children [abstract P238]. *Pediatr Nephrol.* 2001;16:C117.
228. Ueda N, Chihara M, Kawaguchi S, et al. Intermittent versus long-term tapering prednisolone for initial therapy in children with idiopathic nephrotic syndrome. *J Pediatr.* 1988;112:122–126.
229. Nephrotic syndrome in children: a randomized trial comparing two prednisone regimens in steroid-responsive patients who relapse early. Report of the international study of kidney disease in children. *J Pediatr.* 1979;95:239–243.
230. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, et al. Prognostic significance of the early course of minimal change nephrotic syndrome: report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Am Soc Nephrol.* 1997;8:769–776.
231. MacDonald NE, Wolfish N, McLaine P, et al. Role of respiratory viruses in exacerbations of primary nephrotic syndrome. *J Pediatr.* 1986;108:378–382.
232. Aljebab F, Choonara I, Conroy S. Systematic review of the toxicity of long-course oral corticosteroids in children. *PLoS One.* 2017;12:e0170259.
233. Ishikura K, Yoshikawa N, Nakazato H, et al. Morbidity in children with frequently relapsing nephrosis: 10-year follow-up of a randomized controlled trial. *Pediatr Nephrol.* 2015;30:459–468.
234. Kyrieleis HA, Lowik MM, Pronk I, et al. Long-term outcome of biopsy-proven, frequently relapsing minimal-change nephrotic syndrome in children. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:1593–1600.
235. Lettgen B, Jeken C, Reiners C. Influence of steroid medication on bone mineral density in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 1994;8:667–670.
236. Abeyagunawardena AS, Thalagahagoda RS, Dissanayake PV, et al. Short courses of daily prednisolone during upper respiratory tract infections reduce relapse frequency in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2017;32:1377–1382.
237. Abeyagunawardena AS, Trompeter RS. Increasing the dose of prednisolone during viral infections reduces the risk of relapse in nephrotic syndrome: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child.* 2008;93:226–228.
238. Gulati A, Sinha A, Sreenivas V, et al. Daily corticosteroids reduce infection-associated relapses in frequently relapsing nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:63–69.
239. Mattoo TK, Mahmoud MA. Increased maintenance corticosteroids during upper respiratory infection decrease the risk of relapse in nephrotic syndrome. *Nephron.* 2000;85:343–345.
240. Gargiulo A, Massella L, Ruggiero B, et al. Results of the PROPINE randomized controlled study suggest tapering of prednisone treatment for relapses of steroid sensitive nephrotic syndrome is not necessary in children. *Kidney Int.* 2021;99:475–483.
241. Kainth D, Hari P, Sinha A, et al. Short-duration prednisolone in children with nephrotic syndrome relapse: a noninferiority randomized controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021;16:225–232.
242. Trompeter RS, Lloyd BW, Hicks J, et al. Long-term outcome for children with minimal-change nephrotic syndrome. *Lancet.* 1985;1:368–370.
243. Fakhouri F, Bocquet N, Taupin P, et al. Steroid-sensitive nephrotic syndrome: from childhood to adulthood. *Am J Kidney Dis.* 2003;41:550–557.
244. Skrzypczyk P, Panczyk-Tomaszewska M, Roszkowska-Blaim M, et al. Long-term outcomes in idiopathic nephrotic syndrome: from childhood to adulthood. *Clin Nephrol.* 2014;81:166–173.
245. Tan L, Li S, Yang H, et al. Efficacy and acceptability of immunosuppressive agents for pediatric frequently-relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e15927.
246. Prospective, controlled trial of cyclophosphamide therapy in children with nephrotic syndrome. Report of the International study of Kidney Disease in Children. *Lancet.* 1974;2:423–427.
247. Abramowicz M, Barnett HL, Edelman CM Jr, et al. Controlled trial of azathioprine in children with nephrotic syndrome. A report for the international study of kidney disease in children. *Lancet.* 1970;1:959–961.
248. Alatas H, Wirya IG, Tambunan T, et al. Controlled trial of chlorambucil in frequently relapsing nephrotic syndrome in children (a preliminary report). *J Med Assoc Thai.* 1978;61(suppl 1):S222–S228.
249. Barratt TM, Soothill JF. Controlled trial of cyclophosphamide in steroid-sensitive relapsing nephrotic syndrome of childhood. *Lancet.* 1970;2:479–482.
250. Chiu J, McLaine PN, Drummond KN. A controlled prospective study of cyclophosphamide in relapsing, corticosteroid-responsive, minimal-lesion nephrotic syndrome in childhood. *J Pediatr.* 1973;82:607–613.
251. Grupe WE, Makker SP, Ingelfinger JR. Chlorambucil treatment of frequently relapsing nephrotic syndrome. *N Engl J Med.* 1976;295:746–749.
252. Sural S, Pahari DK, Mitra K, et al. Efficacy of levamisole compared to cyclophosphamide and steroid in frequently relapsing (FR) minimal change nephrotic syndrome (MCNS) [abstract]. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:126A.
253. Larkins NG, Liu ID, Willis NS, et al. Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;4:CD002290.
254. Levamisole for corticosteroid-dependent nephrotic syndrome in childhood. British Association for Paediatric Nephrology. *Lancet.* 1991;337:1555–1557.
255. Abeyagunawardena AS, Trompeter RS. Efficacy of levamisole as a single agent in maintaining remission in steroid dependent nephrotic syndrome [abstract]. *Pediatr Nephrol.* 2006;21:1503.
256. Al-Saran K, Mirza K, Al-Ghanam G, et al. Experience with levamisole in frequently relapsing, steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2006;21:201–205.
257. Dayal U, Dayal AK, Shastry JC, et al. Use of levamisole in maintaining remission in steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Nephron.* 1994;66:408–412.
258. Gruppen MP, Bouts AH, Jansen-van der Weide MC, et al. A randomized clinical trial indicates that levamisole increases the time to relapse in children with steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2018;93:510–518.
259. Rashid HU, Ahmed S, Fatima N, et al. Levamisole in the treatment of steroid dependent or frequent relapsing nephrotic syndrome in children. *Bangladesh Renal J* 1996;15:1.
260. Weiss R, NY-NJ-Phila-Pediatric Nephrology Study Group. Randomized, double-blind, placebo (P) controlled trial of levamisole (L) for children (CH) with frequently relapsing/steroid dependant (FR/SD) nephrotic syndrome (NS) [abstract]. *J Am Soc Nephrol.* 1993;4:289.
261. Sinha A, Puraswani M, Kalaivani M, et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil versus levamisole in frequently relapsing nephrotic syndrome: an open-label randomized controlled trial. *Kidney Int.* 2019;95:210–218.
262. Hoyer PF. Results of the nephrotic syndrome study VIII of the APN: new standard treatment versus standard treatment plus 8 weeks cyclosporin A [abstract]. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:104A.



263. Hoyer PF, Brodeh J. Initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children: prednisone versus prednisone plus cyclosporine A: a prospective, randomized trial. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:1151–1157.
264. Anh YH, Kim SH, Han KH, et al. Efficacy and safety of rituximab in children with refractory nephrotic syndrome: a multicenter clinical trial [abstract O-39]. *Pediatr Nephrol.* 2013;28:1361.
265. Boumediene A, Vachin P, Sendeyo K, et al. NEPHRUTIX: A randomized, double-blind, placebo vs rituximab-controlled trial assessing T-cell subset changes in minimal change nephrotic syndrome. *J Autoimmun.* 2018;88:91–102.
266. Iijima K, Tsuchida N, Sako M. Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of IDEC-C2B8 for the treatment of childhood-onset complicated nephrotic syndrome. Clinical study protocol Number: RCRNS-01. Version: 4.0. Available at: [www.med.kobe-u.ac.jp/pediatr/pdf/rcrn01.pdf](http://www.med.kobe-u.ac.jp/pediatr/pdf/rcrn01.pdf).
267. Ravani P, Magnasco A, Edefonti A, et al. Short-term effects of rituximab in children with steroid- and calcineurin-dependent nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:1308–1315.
268. Ravani P, Ponticelli A, Siciliano C, et al. Rituximab is a safe and effective long-term treatment for children with steroid and calcineurin inhibitor-dependent idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2013;84:1025–1033.
269. Ravani P, Rossi R, Bonanni A, et al. Rituximab in children with steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicenter, open-label, noninferiority, randomized controlled trial. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:2259–2266.
270. Mishra OP, Basu B, Upadhyay SK, et al. Behavioural abnormalities in children with nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:2537–2541.
271. Mitra S, Banerjee S. The impact of pediatric nephrotic syndrome on families. *Pediatr Nephrol.* 2011;26:1235–1240.
272. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Effect of cytotoxic drugs in frequently relapsing nephrotic syndrome with and without steroid dependence. *N Engl J Med.* 1982;306:451–454.
273. Cammas B, Harambat J, Bertholet-Thomas A, et al. Long-term effects of cyclophosphamide therapy in steroid-dependent or frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:178–184.
274. Azib S, Macher MA, Kwon T, et al. Cyclophosphamide in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2011;26:927–932.
275. Zagury A, de Oliveira AL, de Moraes CA, et al. Long-term follow-up after cyclophosphamide therapy in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2011;26:915–920.
276. Donia AF, Ammar HM, El-Agroudy Ael B, et al. Long-term results of two unconventional agents in steroid-dependent nephrotic children. *Pediatr Nephrol.* 2005;20:1420–1425.
277. Ruggenti P, Ruggiero B, Cravedi P, et al. Rituximab in steroid-dependent or frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25:850–863.
278. Iijima K, Sako M, Nozu K, et al. Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2014;384:1273–1281.
279. van den Brand J, Ruggenti P, Chianca A, et al. Safety of rituximab compared with steroids and cyclophosphamide for idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:2729–2737.
280. Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2020;35:1529–1561.
- 280a. Trachtman H, Nelson P, Adler S, et al. DUET Study Group. DUET: A phase 2 study evaluating the efficacy and safety of sparsentan in patients with FSGS. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29:2745–2754.
281. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, et al. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. North America Nephrotic Syndrome Study Group. *Kidney Int.* 1999;56:2220–2226.
282. Garin EH, Orak JK, Hiott KL, et al. Cyclosporine therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome. A controlled study. *Am J Dis Child.* 1988;142:985–988.
283. Lieberman KV, Tejani A. A randomized double-blind placebo-controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7:56–63.
284. Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A, et al. A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 1993;43:1377–1384.
285. Trautmann A, Schnaidt S, Lipska-Zietkiewicz BS, et al. Long-term outcome of steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:3055–3065.
286. Gipson DS, Trachtman H, Kaskel FJ, et al. Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults. *Kidney Int.* 2011;80:868–878.
287. Li S, Yang H, Guo P, et al. Efficacy and safety of immunosuppressive medications for steroid-resistant nephrotic syndrome in children: a systematic review and network meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8:73050–73062.
288. Magnasco A, Ravani P, Edefonti A, et al. Rituximab in children with resistant idiopathic nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23:1117–1124.
289. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, et al. Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatr Nephrol.* 1996;10:590–593.
290. Gulati A, Sinha A, Gupta A, et al. Treatment with tacrolimus and prednisolone is preferable to intravenous cyclophosphamide as the initial therapy for children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2012;82:1130–1135.
291. Plank C, Kalb V, Hinkes B, et al. Cyclosporin A is superior to cyclophosphamide in children with steroid-resistant nephrotic syndrome—a randomized controlled multicentre trial by the Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. *Pediatr Nephrol.* 2008;23:1483–1493.
292. Sinha A, Gupta A, Kalaivani M, et al. Mycophenolate mofetil is inferior to tacrolimus in sustaining remission in children with idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2017;92:248–257.
293. Choudhry S, Bagga A, Hari P, et al. Efficacy and safety of tacrolimus versus cyclosporine in children with steroid-resistant nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2009;53:760–769.
294. Liu ID, Willis NS, Craig JC, et al. Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019:CD003594.
295. Valverde S, Hernandez AM, Velasquez L, et al. Efficacy of prednisone-tacrolimus vs. prednisone-cyclosporine in steroid-resistant nephrotic syndrome [abstract 47]. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:1804.
296. Gellermann J, Stefanidis CJ, Mitsioni A, et al. Successful treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome associated with WT1 mutations. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:1285–1289.
297. Hinkes B, Wiggins RC, Gbadegesin R, et al. Positional cloning uncovers mutations in PLCE1 responsible for a nephrotic syndrome variant that may be reversible. *Nat Genet.* 2006;38:1397–1405.
298. Diomedei-Camassei F, Di Giandomenico S, Santorelli FM, et al. COQ2 nephropathy: a newly described inherited mitochondriopathy with primary renal involvement. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:2773–2780.
299. Starr MC, Askenazi DJ, Goldstein SL, et al. Impact of processing methods on urinary biomarkers analysis in neonates. *Pediatr Nephrol.* 2018;33:181–186.
300. Widmeier E, Yu S, Nag A, et al. ADCK4 deficiency destabilizes the coenzyme Q complex, which is rescued by 2,4-dihydroxybenzoic acid treatment. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31:1191–1211.
301. Gulati S, Sharma RK, Gulati K, et al. Longitudinal follow-up of bone mineral density in children with nephrotic syndrome and the role of calcium and vitamin D supplements. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:1598–1603.
302. Gruppen MP, Davin JC, Oosterveld MJ, et al. Prevention of steroid-induced low bone mineral density in children with renal diseases: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:2099–2106.
303. Cameron JS. The nephrotic syndrome and its complications. *Am J Kidney Dis.* 1987;10:157–171.
304. Elie V, Fakhoury M, Deschenes G, et al. Physiopathology of idiopathic nephrotic syndrome: lessons from glucocorticoids and epigenetic perspectives. *Pediatr Nephrol.* 2012;27:1249–1256.

305. Appel GB, Radhakrishnan J, D'Agati V. Secondary glomerular disease. In: Brenner BM, editor. *Brenner & Rector's The Kidney*. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016. p. 1091–1160.
306. Waldman M, Crew RJ, Valeri A, et al. Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2:445–453.
307. Nolasco F, Cameron JS, Heywood EF, et al. Adult-onset minimal change nephrotic syndrome: a long-term follow-up. *Kidney Int*. 1986;29:1215–1223.
308. Black DA, Rose G, Brewer DB. Controlled trial of prednisone in adult patients with the nephrotic syndrome. *Br Med J* 1970;3:421–426.
309. Coggins CH. Adult minimal change nephropathy: experience of the collaborative study of glomerular disease. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 1986;97:18–26.
310. Huang JJ, Hsu SC, Chen FF, et al. Adult-onset minimal change disease among Taiwanese: clinical features, therapeutic response, and prognosis. *Am J Nephrol*. 2001;21:28–34.
311. Mahmoodi BK, ten Kate MK, Waanders F, et al. High absolute risks and predictors of venous and arterial thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome: results from a large retrospective cohort study. *Circulation*. 2008;117:224–230.
312. Radhakrishnan J, Appel AS, Valeri A, et al. The nephrotic syndrome, lipids, and risk factors for cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis*. 1993;22:135–142.
313. Maas RJ, Deegens JK, Beukhof JR, et al. The clinical course of minimal change nephrotic syndrome with onset in adulthood or late adolescence: a case series. *Am J Kidney Dis*. 2017;69:637–646.
314. Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Primary focal segmental glomerulosclerosis: clinical course and response to therapy. *Am J Kidney Dis*. 1994;23:773–783.
315. Mak SK, Short CD, Mallick NP. Long-term outcome of adult-onset minimal-change nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11:2192–2201.
316. Tse KC, Lam MF, Yip PS, et al. Idiopathic minimal change nephrotic syndrome in older adults: steroid responsiveness and pattern of relapses. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18:1316–1320.
317. Palmer SC, Nand K, Strippoli GF. Interventions for minimal change disease in adults with nephrotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;CD001537.
318. Imbasciati E, Gusmano R, Edefonti A, et al. Controlled trial of methylprednisolone pulses and low dose oral prednisone for the minimal change nephrotic syndrome. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;291:1305–1308.
319. Yeung CK, Wong KL, Ng WL. Intravenous methylprednisolone pulse therapy in minimal change nephrotic syndrome. *Aust N Z J Med*. 1983;13:349–351.
320. Hogan J, Radhakrishnan J. The treatment of minimal change disease in adults. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:702–711.
321. Nair RB, Date A, Kirubakaran MG, et al. Minimal-change nephrotic syndrome in adults treated with alternate-day steroids. *Nephron*. 1987;47:209–210.
322. Al-Khader AA, Lien JW, Aber GM. Cyclophosphamide alone in the treatment of adult patients with minimal change glomerulonephritis. *Clin Nephrol*. 1979;11:26–30.
323. Cameron JS, Turner DR, Ogg CS, et al. The nephrotic syndrome in adults with 'minimal change' glomerular lesions. *Q J Med*. 1974;43:461–488.
324. Uldall PR, Feest TG, Morley AR, et al. Cyclophosphamide therapy in adults with minimal-change nephrotic syndrome. *Lancet*. 1972;1:1250–1253.
325. Matsumoto H, Nakao T, Okada T, et al. Favorable outcome of low-dose cyclosporine after pulse methylprednisolone in Japanese adult minimal-change nephrotic syndrome. *Intern Med*. 2004;43:668–673.
326. Remy P, Audard V, Natella PA, et al. An open-label randomized controlled trial of low-dose corticosteroid plus enteric-coated mycophenolate sodium versus standard corticosteroid treatment for minimal change nephrotic syndrome in adults (MSN Study). *Kidney Int*. 2018;94:1217–1226.
327. Medjeral-Thomas NR, Lawrence C, Condon M, et al. Randomized, controlled trial of tacrolimus and prednisolone monotherapy for adults with de novo minimal change disease: a multicenter, randomized, controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15:209–218.
328. Fenoglio R, Sciascia S, Beltrame G, et al. Rituximab as a front-line therapy for adult-onset minimal change disease with nephrotic syndrome. *Oncotarget*. 2018;9:28799–28804.
329. Boumpas DT, Chrousos GP, Wilder RL, et al. Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates. *Ann Intern Med*. 1993;119:1198–1208.
330. Nakayama M, Katafuchi R, Yanase T, et al. Steroid responsiveness and frequency of relapse in adult-onset minimal change nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:503–512.
331. Eguchi A, Takei T, Yoshida T, et al. Combined cyclosporine and prednisolone therapy in adult patients with the first relapse of minimal-change nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:124–129.
332. Li X, Li H, Chen J, et al. Tacrolimus as a steroid-sparing agent for adults with steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:1919–1925.
333. Ponticelli C, Edefonti A, Ghio L, et al. Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid-dependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 1993;8:1326–1332.
334. Guitard J, Hebrat AL, Fakhouri F, et al. Rituximab for minimal-change nephrotic syndrome in adulthood: predictive factors for response, long-term outcomes and tolerance. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29:2084–2091.
335. Iwabuchi Y, Moriyama T, Itabashi M, et al. Rituximab as a therapeutic option for steroid-sensitive minimal change nephrotic syndrome in adults. *Contrib Nephrol*. 2018;195:12–19.
336. Munyentwali H, Bouachi K, Audard V, et al. Rituximab is an efficient and safe treatment in adults with steroid-dependent minimal change disease. *Kidney Int*. 2013;83:511–516.
337. Lee HY, Kim HS, Kang CM, et al. The efficacy of cyclosporine A in adult nephrotic syndrome with minimal change disease and focal-segmental glomerulosclerosis: a multicenter study in Korea. *Clin Nephrol*. 1995;43:375–381.
338. Meyrier A, Condamine MC, Broneer D. Treatment of adult idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporin A: minimal-change disease and focal-segmental glomerulosclerosis. Collaborative Group of the French Society of Nephrology. *Clin Nephrol*. 1991;35(suppl 1):S37–S42.
339. Day CJ, Cockwell P, Lipkin GW, et al. Mycophenolate mofetil in the treatment of resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17:2011–2013.
340. Sandoval D, Poveda R, Draibe J, et al. Efficacy of mycophenolate treatment in adults with steroid-dependent/frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Kidney J* 2017;10:632–638.
341. Li X, Liu Z, Wang L, et al. Tacrolimus monotherapy after intravenous methylprednisolone in adults with minimal change nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:1286–1295.
342. Shirai S, Imai N, Sueki S, et al. Combined cyclosporine and prednisolone therapy using cyclosporine blood concentration monitoring for adult patients with new-onset minimal change nephrotic syndrome: a single-center pilot randomized trial. *Clin Exp Nephrol*. 2018;22:283–290.
343. Miao L, Sun J, Yuan H, et al. Combined therapy of low-dose tacrolimus and prednisone in nephrotic syndrome with slight mesangial proliferation. *Nephrology (Carlton)* 2006;11:449–454.
344. D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, et al. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *Am J Kidney Dis*. 2004;43:368–382.
345. D'Agati VD, Alster JM, Jennette JC, et al. Association of histologic variants in FSGS clinical trial with presenting features and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8:399–406.
346. Deegens JK, Steenbergen EJ, Borm GF, et al. Pathological variants of focal segmental glomerulosclerosis in an adult Dutch population—epidemiology and outcome. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:186–192.
347. Thomas DB, Franceschini N, Hogan SL, et al. Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants. *Kidney Int*. 2006;69:920–926.
348. D'Agati V. The many masks of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int*. 1994;46:1223–1241.

349. Deegens JK, Dijkman HB, Borm GF, et al. Podocyte foot process effacement as a diagnostic tool in focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int.* 2008;74:1568–1576.
350. Ishizuka K, Miura K, Hashimoto T, et al. Degree of foot process effacement in patients with genetic focal segmental glomerulosclerosis: a single-center analysis and review of the literature. *Sci Rep.* 2021;11:12008.
351. Chun MJ, Korbet SM, Schwartz MM, et al. Focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic adults: presentation, prognosis, and response to therapy of the histologic variants. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:2169–2177.
352. Hommos MS, De Vriese AS, Alexander MP, et al. The incidence of primary vs secondary focal segmental glomerulosclerosis: a clinicopathologic study. *Mayo Clin Proc.* 2017;92:1772–1781.
353. Praga M, Morales E, Herrero JC, et al. Absence of hypoalbuminemia despite massive proteinuria in focal segmental glomerulosclerosis secondary to hyperfiltration. *Am J Kidney Dis.* 1999;33:52–58.
354. De Vriese AS, Sethi S, Nath KA, et al. Differentiating primary, genetic, and secondary FSGS in adults: a clinicopathologic approach. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29:759–774.
355. Santin S, Bullich G, Tazon-Vega B, et al. Clinical utility of genetic testing in children and adults with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:1139–1148.
356. Brown EJ, Pollak MR, Barua M. Genetic testing for nephrotic syndrome and FSGS in the era of next-generation sequencing. *Kidney Int.* 2014;85:1030–1038.
357. Uffing A, Perez-Saez MJ, Mazzali M, et al. Recurrence of FSGS after kidney transplantation in adults. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15:247–256.
358. Felldin M, Norden G, Svalander C, et al. Focal segmental glomerulosclerosis in a kidney transplant population: hereditary and sporadic forms. *Transpl Int.* 1998;11:16–21.
359. Jungraithmayr TC, Hofer K, Cochat P, et al. Screening for NPHS2 mutations may help predict FSGS recurrence after transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22:579–585.
360. Friedman DJ, Pollak MR. APOL1 nephropathy: from genetics to clinical applications. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021;16:294–303.
361. Deegens JK, Steenbergen EJ, Wetzels JF. Review on diagnosis and treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Neth J Med.* 2008;66:3–12.
362. Beauflis H, Alphonse JC, Guedon J, et al. Focal glomerulosclerosis: natural history and treatment. A report of 70 cases. *Nephron.* 1978;21:75–85.
363. Cameron JS, Turner DR, Ogg CS, et al. The long-term prognosis of patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol.* 1978;10:213–218.
364. Rydel JJ, Korbet SM, Borok RZ, et al. Focal segmental glomerular sclerosis in adults: presentation, course, and response to treatment. *Am J Kidney Dis.* 1995;25:534–542.
365. Velosa JA, Holley KE, Torres VE, et al. Significance of proteinuria on the outcome of renal function in patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Mayo Clin Proc.* 1983;58:568–577.
366. Troyanov S, Wall CA, Miller JA, et al. Focal and segmental glomerulosclerosis: definition and relevance of a partial remission. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:1061–1068.
367. Cattran DC, Rao P. Long-term outcome in children and adults with classic focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis.* 1998;32:72–79.
368. Korbet SM. Treatment of primary FSGS in adults. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23:1769–1776.
369. Banfi G, Moriggi M, Sabadini E, et al. The impact of prolonged immunosuppression on the outcome of idiopathic focal-segmental glomerulosclerosis with nephrotic syndrome in adults. A collaborative retrospective study. *Clin Nephrol.* 1991;36:53–59.
370. Goumenos DS, Tsagalas G, El Nahas AM, et al. Immunosuppressive treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis: a five-year follow-up study. *Nephron Clin Pract.* 2006;104:c75–c82.
371. Pei Y, Cattran D, Delmore T, et al. Evidence suggesting under-treatment in adults with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. Regional Glomerulonephritis Registry Study. *Am J Med.* 1987;82:938–944.
372. Schwartz MM, Evans J, Bain R, et al. Focal segmental glomerulosclerosis: prognostic implications of the cellular lesion. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:1900–1907.
373. Nagai R, Cattran DC, Pei Y. Steroid therapy and prognosis of focal segmental glomerulosclerosis in the elderly. *Clin Nephrol.* 1994;42:18–21.
374. Jenis EH, Teichman S, Briggs WA, et al. Focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Med.* 1974;57:695–705.
375. Lim VS, Sibley R, Spargo B. Adult lipid nephrosis: clinicopathological correlations. *Ann Intern Med.* 1974;81:314–320.
376. Newman WJ, Tisher CC, McCoy RC, et al. Focal glomerular sclerosis: contrasting clinical patterns in children and adults. *Medicine (Baltimore)* 1976;55:67–87.
377. Ponticelli C, Villa M, Banfi G, et al. Can prolonged treatment improve the prognosis in adults with focal segmental glomerulosclerosis? *Am J Kidney Dis.* 1999;34:618–625.
378. Fujimoto S, Yamamoto Y, Hisanaga S, et al. Minimal change nephrotic syndrome in adults: response to corticosteroid therapy and frequency of relapse. *Am J Kidney Dis.* 1991;17:687–692.
379. Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Minimal-change glomerulopathy of adulthood. *Am J Nephrol.* 1988;8:291–297.
380. Costello R, Patel R, Humphreys J, et al. Patient perceptions of glucocorticoid side effects: a cross-sectional survey of users in an online health community. *BMJ Open.* 2017;7:.
381. Duncan N, Dhaygude A, Owen J, et al. Treatment of focal and segmental glomerulosclerosis in adults with tacrolimus monotherapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:3062–3067.
382. Velosa JA, Donadio Jr. JV, Holley KE. Focal sclerosing glomerulonephropathy: a clinicopathologic study. *Mayo Clin Proc.* 1975;50:121–133.
383. Ramachandran R, Kumar V, Rathi M, et al. Tacrolimus therapy in adult-onset steroid-resistant nephrotic syndrome due to a focal segmental glomerulosclerosis single-center experience. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29:1918–1924.
384. Segarra A, Vila J, Pou L, et al. Combined therapy of tacrolimus and corticosteroids in cyclosporin-resistant or -dependent idiopathic focal glomerulosclerosis: a preliminary uncontrolled study with prospective follow-up. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17:655–662.
385. Braun N, Schmutzler F, Lange C, et al. Immunosuppressive treatment for focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008:CD003233.
386. Bhaumik SK, Majumdar A, Barman SC. Comparison of pulse methylprednisolone vs cyclosporin based therapy in steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis [abstract]. *Indian J Nephrol.* 2002;12.
387. Melocoton TL, Kamil ES, Cohen AH, et al. Long-term cyclosporine A treatment of steroid-resistant and steroid-dependent nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis.* 1991;18:583–588.
388. Ghiggeri GM, Catarsi P, Scolari F, et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant nephrotic syndrome: an open-label, nonrandomized, retrospective study. *Clin Ther.* 2004;26:1411–1418.
389. Heering P, Braun N, Mulleijans R, et al. Cyclosporine A and chlorambucil in the treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis.* 2004;43:10–18.
390. El-Husseini A, El-Basuony F, Mahmoud I, et al. Long-term effects of cyclosporine in children with idiopathic nephrotic syndrome: a single-centre experience. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:2433–2438.
391. Canetta PA, Radhakrishnan J. Impact of the National Institutes of Health Focal Segmental Glomerulosclerosis (NIH FSGS) clinical trial on the treatment of steroid-resistant FSGS. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:527–534.
392. Glasscock RJ, Alvarado A, Prosek J, et al. Staphylococcus-related glomerulonephritis and poststreptococcal glomerulonephritis: why defining "post" is important in understanding and treating infection-related glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis.* 2015;65:826–832.
393. Montseny JJ, Meyrier A, Kleinknecht D, et al. The current spectrum of infectious glomerulonephritis. Experience with 76 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1995;74:63–73.
394. Iwata Y, Ohta S, Kawai K, et al. Shunt nephritis with positive titers for ANCA specific for proteinase 3. *Am J Kidney Dis.* 2004;43:e11–e16.
395. Boils CL, Nasr SH, Walker PD, et al. Update on endocarditis-associated glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2015;87:1241–1249.

396. Griffin KA, Schwartz MM, Korbet SM. Pulmonary-renal syndrome of bacterial endocarditis mimicking Goodpasture's syndrome. *Am J Kidney Dis.* 1989;14:329–332.
397. Nasr SH, D'Agati VD. IgA-dominant postinfectious glomerulonephritis: a new twist on an old disease. *Nephron Clin Pract.* 2011;119:c18–c25. discussion c26.
398. Nasr SH, Fidler ME, Valeri AM, et al. Postinfectious glomerulonephritis in the elderly. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22:187–195.
399. Satoskar AA, Nadasdy G, Plaza JA, et al. Staphylococcus infection-associated glomerulonephritis mimicking IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1:1179–1186.
400. Haas M, Racusen LC, Bagnasco SM. IgA-dominant postinfectious glomerulonephritis: a report of 13 cases with common ultrastructural features. *Hum Pathol.* 2008;39:1309–1316.
401. Kapadia AS, Panda M, Fogo AB. Postinfectious glomerulonephritis: Is there a role for steroids? *Indian J Nephrol.* 2011;21:116–119.
402. Okuyama S, Wakui H, Maki N, et al. Successful treatment of post-MRSA infection glomerulonephritis with steroid therapy. *Clin Nephrol.* 2008;70:344–347.
403. Khalighi MA, Wang S, Henriksen KJ, et al. Revisiting post-infectious glomerulonephritis in the emerging era of C3 glomerulopathy. *Clin Kidney J* 2016;9:397–402.
404. Chauvet S, Berthaud R, Devriese M, et al. Anti-factor B antibodies and acute postinfectious GN in children. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31:829–840.
405. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Hepatitis C Work Group. KDIGO 2018 clinical practice guideline for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2018;8:91–165.
406. Kupin WL. Viral-associated GN: hepatitis B and other viral infections. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12:1529–1533.
407. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2009;50:227–242.
408. Sorrell MF, Belongia EA, Costa J, et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference statement: management of hepatitis B. *Ann Intern Med.* 2009;150:104–110.
409. Hou JH, Zhu HX, Zhou ML, et al. Changes in the spectrum of kidney diseases: an analysis of 40,759 biopsy-proven cases from 2003 to 2014 in China. *Kidney Dis (Basel)* 2018;4:10–19.
410. Raveendran N, Beniwal P, D'Souza AV, et al. Profile of glomerular diseases associated with hepatitis B and C: a single-center experience from India. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2017;28:355–361.
411. Lai KN, Li PK, Lui SF, et al. Membranous nephropathy related to hepatitis B virus in adults. *N Engl J Med.* 1991;324:1457–1463.
412. Shah AS, Amarapurkar DN. Spectrum of hepatitis B and renal involvement. *Liver Int.* 2018;38:23–32.
413. Zhou TB, Jiang ZP. Is there an association of hepatitis B virus infection with minimal change disease of nephrotic syndrome? A clinical observational report. *Ren Fail.* 2015;37:459–461.
414. Dong HR, Wang YY, Cheng XH, et al. Retrospective study of phospholipase A2 receptor and IgG subclasses in glomerular deposits in Chinese patients with membranous nephropathy. *PLoS One.* 2016;11:.
415. Xie Q, Li Y, Xue J, et al. Renal phospholipase A2 receptor in hepatitis B virus-associated membranous nephropathy. *Am J Nephrol.* 2015;41:345–353.
416. De Virgilio A, Greco A, Magliulo G, et al. Polyarteritis nodosa: a contemporary overview. *Autoimmun Rev.* 2016;15:564–570.
417. Mazzaro C, Dal Maso L, Urraro T, et al. Hepatitis B virus related cryoglobulinemic vasculitis: a multicentre open label study from the Gruppo Italiano di Studio delle Crioglobulinemie-GISC. *Dig Liver Dis.* 2016;48:780–784.
418. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;67:370–398.
419. Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology.* 2015;148:221–244 e223.
420. Makvandi M. Update on occult hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol.* 2016;22:8720–8734.
421. Kong D, Wu D, Wang T, et al. Detection of viral antigens in renal tissue of glomerulonephritis patients without serological evidence of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *Int J Infect Dis.* 2013;17:e535–e538.
422. Jiang W, Liu T, Dong H, et al. Relationship between serum DNA replication, clinicopathological characteristics and prognosis of hepatitis B virus-associated glomerulonephritis with severe proteinuria by lamivudine plus adefovir dipivoxil combination therapy. *Biomed Environ Sci.* 2015;28:206–213.
423. Tan Z, Fang J, Lu JH, et al. HBV serum and renal biopsy markers are associated with the clinicopathological characteristics of HBV-associated nephropathy. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7:8150–8154.
424. Lai KN, ed. *Recent Advances in IgA Nephropathy.* Singapore: World Scientific; 2009.
425. Iida H, Izumino K, Asaka M, et al. IgA nephropathy and hepatitis B virus. IgA nephropathy unrelated to hepatitis B surface antigenemia. *Nephron.* 1990;54:18–20.
426. Lai KN, Lai FM, Tam JS. IgA nephropathy associated with chronic hepatitis B virus infection in adults: the pathogenetic role of HBsAg. *J Pathol.* 1989;157:321–327.
427. Roccatello D, Saadoun D, Ramos-Casals M, et al. Cryoglobulinaemia. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:11.
428. Elewa U, Sandri AM, Kim WR, et al. Treatment of hepatitis B virus-associated nephropathy. *Nephron Clin Pract.* 2011;119:c41–c49.
429. Lin CY. Treatment of hepatitis B virus-associated membranous nephropathy with recombinant alpha-interferon. *Kidney Int.* 1995;47:225–230.
430. Lisker-Melman M, Webb D, Di Bisceglie AM, et al. Glomerulonephritis caused by chronic hepatitis B virus infection: treatment with recombinant human alpha-interferon. *Ann Intern Med.* 1989;111:479–483.
431. Fabrizi F, Dixit V, Martin P. Meta-analysis: anti-viral therapy of hepatitis B virus-associated glomerulonephritis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:781–788.
432. Yang Y, Ma YP, Chen DP, et al. A meta-analysis of antiviral therapy for hepatitis B virus-associated membranous nephropathy. *PLoS One.* 2016;11:e0160437.
433. Yi Z, Jie YW, Nan Z. The efficacy of anti-viral therapy on hepatitis B virus-associated glomerulonephritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatol.* 2011;10:165–173.
434. Zhang Y, Zhou JH, Yin XL, et al. Treatment of hepatitis B virus-associated glomerulonephritis: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2010;16:770–777.
435. Zheng XY, Wei RB, Tang L, et al. Meta-analysis of combined therapy for adult hepatitis B virus-associated glomerulonephritis. *World J Gastroenterol.* 2012;18:821–832.
436. Fang J, Li W, Tan Z, et al. Comparison of prednisolone and lamivudine combined therapy with prednisolone monotherapy on carriers of hepatitis B virus with IgA nephropathy: a prospective cohort study. *Int Urol Nephrol.* 2014;46:49–56.
437. Javadi MM, Khatri P, Subramanian S. Should antiviral monotherapy with nucleotide analogs be the primary treatment option for focal segmental glomerulosclerosis-related nephrotic syndrome in chronic hepatitis B infection? *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2018;29:714–718.
438. Wang L, Ye Z, Liang H, et al. The combination of tacrolimus and entecavir improves the remission of HBV-associated glomerulonephritis without enhancing viral replication. *Am J Transl Res.* 2016;8:1593–1600.
439. Piaserico S, Messina F, Russo FP. Managing psoriasis in patients with HBV or HCV infection: practical considerations. *Am J Clin Dermatol.* 2019;20:829–845.
440. Shimura S, Watashi K, Fukano K, et al. Cyclosporin derivatives inhibit hepatitis B virus entry without interfering with NTCP transporter activity. *J Hepatol.* 2017;66:685–692.
441. Yang Y, Ma L, Wang C, et al. Effectiveness of sulodexide might be associated with inhibition of complement system in hepatitis B virus-associated membranous nephropathy: an inspiration from a pilot trial. *Eur J Intern Med.* 2016;32:96–104.
442. Tsai MS, Chen JH, Fang YW, et al. Membranous nephropathy induced by pegylated interferon alpha-2a therapy for chronic viral hepatitis B. *Clin Nephrol.* 2012;77:496–500.

443. Berchtold L, Zanetta G, Dahan K, et al. Efficacy and safety of rituximab in hepatitis B virus-associated PLA2R-positive membranous nephropathy. *Kidney Int Rep.* 2018;3:486–491.
444. Liu T, Yang S, Yue Z, et al. Clinical and pathological characteristics of 5 children with HBV surface antigen (HBsAg)-negative hepatitis B virus-associated glomerulonephritis. *J Clin Virol.* 2015;66:1–5.
445. Swanepoel CR, Atta MG, D'Agati VD, et al. Kidney disease in the setting of HIV infection: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2018;93:545–559.
446. UNAIDS. Available at: [www.UNAIDS.org](http://www.UNAIDS.org) Published 2020. Accessed January 27, 2021.
447. Ekrikpo UE, Kengne AP, Bello AK, et al. Chronic kidney disease in the global adult HIV-infected population: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018;13:e0195443.
448. Lucas GM, Jing Y, Sulkowski M, et al. Hepatitis C viremia and the risk of chronic kidney disease in HIV-infected individuals. *J Infect Dis.* 2013;208:1240–1249.
449. Shen TC, Huang KY, Chao CH, et al. The risk of chronic kidney disease in tuberculosis: a population-based cohort study. *QJM* 2015;108:397–403.
450. Wen YK, Chen ML. Crescentic glomerulonephritis associated with miliary tuberculosis. *Clin Nephrol.* 2009;71:310–313.
451. Kudose S, Santoriello D, Bomback AS, et al. The spectrum of kidney biopsy findings in HIV-infected patients in the modern era. *Kidney Int.* 2020;97:1006–1016.
452. Atta MG, Estrella MM, Kuperman M, et al. HIV-associated nephropathy patients with and without apolipoprotein L1 gene variants have similar clinical and pathological characteristics. *Kidney Int.* 2012;82:338–343.
453. Dummer PD, Limou S, Rosenberg AZ, et al. APOL1 kidney disease risk variants: an evolving landscape. *Semin Nephrol.* 2015;35:222–236.
454. Ahmed S, Siddiqui RK, Siddiqui AK, et al. HIV associated thrombotic microangiopathy. *Postgrad Med J* 2002;78:520–525.
455. Sarmiento M, Balcells ME, Ramirez P. Thrombotic microangiopathy as first manifestation of acute human immunodeficiency virus infection: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2016;10:152.
456. Mocroft A, Neuhaus J, Peters L, et al. Hepatitis B and C co-infection are independent predictors of progressive kidney disease in HIV-positive, antiretroviral-treated adults. *PLoS One.* 2012;7:..
457. Yoo J, Baumstein D, Kuppachi S, et al. Diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome presenting as reversible acute kidney injury associated with Gram-negative bacterial infection in patients with newly diagnosed HIV infection. *Am J Kidney Dis.* 2011;57:752–755.
458. Atta MG, Estrella MM, Skorecki KL, et al. Association of APOL1 genotype with renal histology among black HIV-positive patients undergoing kidney biopsy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11:262–270.
459. Beckerman P, Bi-Karchin J, Park AS, et al. Transgenic expression of human APOL1 risk variants in podocytes induces kidney disease in mice. *Nat Med.* 2017;23:429–438.
460. Fu Y, Zhu JY, Richman A, et al. APOL1-G1 in nephrocytes induces hypertrophy and accelerates cell death. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:1106–1116.
461. Kruzel-Davila E, Shemer R, Ofir A, et al. APOL1-mediated cell injury involves disruption of conserved trafficking processes. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:1117–1130.
462. Ma L, Chou JW, Snipes JA, et al. APOL1 renal-risk variants induce mitochondrial dysfunction. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:1093–1105.
463. Palau L, Menez S, Rodriguez-Sanchez J, et al. HIV-associated nephropathy: links, risks and management. *HIV AIDS (Auckl)* 2018;10:73–81.
464. Kasembeli AN, Duarte R, Ramsay M, et al. APOL1 risk variants are strongly associated with HIV-associated nephropathy in Black South Africans. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:2882–2890.
465. Insight Start Study Group; , Lundgren JD, Babiker AG, et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med.* 2015;373:795–807.
466. Temprano ANRS 12136. Study Group; , Danel C, Moh R, et al. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med.* 2015;373:808–822.
467. Szczech LA, Gupta SK, Habash R, et al. The clinical epidemiology and course of the spectrum of renal diseases associated with HIV infection. *Kidney Int.* 2004;66:1145–1152.
468. Cohen SD, Kimmel PL. Immune complex renal disease and human immunodeficiency virus infection. *Semin Nephrol.* 2008;28:535–544.
469. Booth JW, Hamzah L, Jose S, et al. Clinical characteristics and outcomes of HIV-associated immune complex kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31:2099–2107.
470. Fine DM, Perazella MA, Lucas GM, et al. Kidney biopsy in HIV: beyond HIV-associated nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2008;51:504–514.
471. Gerntholtz TE, Goetsch SJ, Katz I. HIV-related nephropathy: a South African perspective. *Kidney Int.* 2006;69:1885–1891.
472. Han TM, Naicker S, Ramdial PK, et al. A cross-sectional study of HIV-seropositive patients with varying degrees of proteinuria in South Africa. *Kidney Int.* 2006;69:2243–2250.
473. Choi AI, Li Y, Parikh C, et al. Long-term clinical consequences of acute kidney injury in the HIV-infected. *Kidney Int.* 2010;78:478–485.
474. World Health Organization. HIV/AIDS: consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. Geneva: World Health Organization; 2014. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241507431>. Accessed August 23, 2021.
475. Yahaya I, Uthman OA, Uthman MM. Interventions for HIV-associated nephropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;CD007183.
476. Szczech LA, Hoover DR, Feldman JG, et al. Association between renal disease and outcomes among HIV-infected women receiving or not receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2004;39:1199–1206.
477. Strategies for the Management of Antiretroviral Therapy Study Group, El-Sadr WM, Lundgren J, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med.* 2006;355:2283–2296.
478. Kalayjian RC, Franceschini N, Gupta SK, et al. Suppression of HIV-1 replication by antiretroviral therapy improves renal function in persons with low CD4 cell counts and chronic kidney disease. *AIDS* 2008;22:481–487.
479. Krawczyk CS, Holmberg SD, Moorman AC, et al. Factors associated with chronic renal failure in HIV-infected ambulatory patients. *AIDS* 2004;18:2171–2178.
480. Gupta SK, Parker RA, Robbins GK, et al. The effects of highly active antiretroviral therapy on albuminuria in HIV-infected persons: results from a randomized trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:2237–2242.
481. Gupta SK, Smurzynski M, Franceschini N, et al. The effects of HIV type-1 viral suppression and non-viral factors on quantitative proteinuria in the highly active antiretroviral therapy era. *Antivir Ther.* 2009;14:543–549.
482. Longenecker CT, Scherzer R, Bacchetti P, et al. HIV viremia and changes in kidney function. *AIDS* 2009;23:1089–1096.
483. Ingulli E, Tejani A, Fikrig S, et al. Nephrotic syndrome associated with acquired immunodeficiency syndrome in children. *J Pediatr.* 1991;119:710–716.
484. Babut-Gay ML, Echard M, Kleinknecht D, et al. Zidovudine and nephropathy with human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Ann Intern Med.* 1989;111:856–857.
485. Ifudu O, Rao TK, Tan CC, et al. Zidovudine is beneficial in human immunodeficiency virus-associated nephropathy. *Am J Nephrol.* 1995;15:217–221.
486. Kirchner JT. Resolution of renal failure after initiation of HAART: 3 cases and a discussion of the literature. *AIDS Read.* 2002;12:103–105, 110–112.
487. Szczech LA, Edwards LJ, Sanders LL, et al. Protease inhibitors are associated with a slowed progression of HIV-related renal diseases. *Clin Nephrol.* 2002;57:336–341.
488. Smith MC, Austen JL, Carey JT, et al. Prednisone improves renal function and proteinuria in human immunodeficiency virus-associated nephropathy. *Am J Med.* 1996;101:41–48.
489. Sury K, Perazella MA. The changing face of human immunodeficiency virus-mediated kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2019;26:185–197.
490. Barsoum RS. Schistosomiasis and the kidney. *Semin Nephrol.* 2003;23:34–41.
491. Bezerrada G, Junior S, Duarte DB, et al. Schistosomiasis-associated kidney disease: a review. *Asian Pac J Trop Dis.* 2013;3:79–84.
492. Barsoum RS, Sersawy G, Haddad S, et al. Hepatic macrophage function in schistosomal glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant.* 1988;3:612–616.

493. Martinelli R, Pereira LJ, Brito E, et al. Renal involvement in prolonged Salmonella bacteremia: the role of schistosomal glomerulopathy. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1992;34:193–198.
494. Abd-Allah MM, Youssef SM, Ebraheem ME, et al. Schistosomal glomerulopathy: a putative role for commonly associated Salmonella infection. *J Egypt Soc Parasitol*. 1995;25:165–173.
495. Hsiao A, Toy T, Seo HJ, et al. Interaction between Salmonella and schistosomiasis: a review. *PLoS Pathog*. 2016;12:e1005928.
496. Martinelli R, Pereira LJ, Rocha H. The influence of anti-parasitic therapy on the course of the glomerulopathy associated with Schistosomiasis mansoni. *Clin Nephrol*. 1987;27:229–232.
497. Ross AG, Bartley PB, Sleigh AC, et al. Schistosomiasis. *N Engl J Med*. 2002;346:1212–1220.
498. Barsoum RS. Urinary schistosomiasis: review. *J Adv Res*. 2013;4:453–459.
499. Pakasa NM, Nseka NM, Nyimi LM. Secondary collapsing glomerulopathy associated with Loa loa filariasis. *Am J Kidney Dis*. 1997;30:836–839.
500. Ormerod AD, Petersen J, Hussey JK, et al. Immune complex glomerulonephritis and chronic anaerobic urinary infection—complications of filariasis. *Postgrad Med J* 1983;59:730–733.
501. Pillay VK, Kirch E, Kurtzman NA. Glomerulopathy associated with filarial loiasis. *JAMA* 1973;225:179.
502. Hall CL, Stephens L, Peat D, et al. Nephrotic syndrome due to loiasis following a tropical adventure holiday: a case report and review of the literature. *Clin Nephrol*. 2001;56:247–250.
503. Dreyer G, Ottesen EA, Galdino E, et al. Renal abnormalities in microfilaremic patients with Bancroftian filariasis. *Am J Trop Med Hyg*. 1992;46:745–751.
504. Langhammer J, Birk HW, Zahner H. Renal disease in lymphatic filariasis: evidence for tubular and glomerular disorders at various stages of the infection. *Trop Med Int Health*. 1997;2:875–884.
505. Cruel T, Arborio M, Schill H, et al. [Nephropathy and filariasis from Loa loa. Apropos of 1 case of adverse reaction to a dose of ivermectin]. *Bull Soc Pathol Exot*. 1997;90:179–181. [in French].
506. Ngu JL, Mate A, Leke R, et al. Proteinuria associated with diethylcarbamazine treatment of onchocerciasis [abstract]. *Lancet*. 1980:315.
507. Abel L, Ioly V, Jeni P, et al. Apheresis in the management of loiasis with high microfilaraemia and renal disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;292:24.
508. World Health Organization. Lymphatic filariasis: treatment and prevention. Available at: [https://www.who.int/health-topics/lymphatic-filariasis#tab=tab\\_3](https://www.who.int/health-topics/lymphatic-filariasis#tab=tab_3). Accessed August 23, 2021.
509. Arogundade FA, Hassan MO, Omotoso BA, et al. Spectrum of kidney diseases in Africa: malaria, schistosomiasis, sickle cell disease, and toxins. *Clin Nephrol*. 2016;86:53–60.
510. Silva GBDJ, Pinto JR, Barros EJJ, et al. Kidney involvement in malaria: an update. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2017;59:e53.
511. Olowu WA, Ademola A, Ajite AB, et al. Childhood nephrotic syndrome in tropical Africa: then and now. *Paediatr Int Child Health*. 2017;37:259–268.
512. Barsoum RS. Malarial nephropathies. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13:1588–1597.
513. Eiam-Ong S. Malarial nephropathy. *Semin Nephrol*. 2003;23:21–33.
514. Doe JY, Funk M, Mengel M, et al. Nephrotic syndrome in African children: lack of evidence for 'tropical nephrotic syndrome'? *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:672–676.
515. Olowu WA, Adelusola KA, Adefehinti O, et al. Quartan malaria-associated childhood nephrotic syndrome: now a rare clinical entity in malaria endemic Nigeria. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:794–801.
516. Gomes AP, Vitoria RR, Costa AP, et al. Malaria grave por Plasmodium falciparum. [Severe Plasmodium falciparum malaria.]. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2011;23:358–369. [in Portuguese].
517. Naqvi R. Plasmodium Vivax causing acute kidney injury: a foe less addressed. *Pak J Med Sci*. 2015;31:1472–1475.
518. Naqvi R, Akhtar F, Ahmed E, et al. Malarial acute kidney injury: 25 years experience from a center in an endemic region. *Brit J Med Med Res*. 2016;12:6.
519. Shukla VS, Singh RG, Rathore SS, et al. Outcome of malaria-associated acute kidney injury: a prospective study from a single center. *Ren Fail*. 2013;35:801–805.
520. World Health Organization. Malaria: overview of malaria treatment. Available at: <https://www.who.int/activities/treating-malaria>. Accessed January 27, 2021.
521. Nosten F, McGready R, d'Alessandro U, et al. Antimalarial drugs in pregnancy: a review. *Curr Drug Saf*. 2006;1:1–15.
522. Fervenza FC, Sethi S, Glasscock RJ. Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis: Does it exist? *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:4288–4294.
523. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis: pathogenetic heterogeneity and proposal for a new classification. *Semin Nephrol*. 2011;31:341–348.
524. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis—a new look at an old entity. *N Engl J Med*. 2012;366:1119–1131.
525. Lorenz EC, Sethi S, Leung N, et al. Recurrent membranoproliferative glomerulonephritis after kidney transplantation. *Kidney Int*. 2010;77:721–728.
526. Leung N, Bridoux F, Batuman V, et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15:45–59.
527. Bhutani G, Nasr SH, Said SM, et al. Hematologic characteristics of proliferative glomerulonephritides with nonorganized monoclonal immunoglobulin deposits. *Mayo Clin Proc*. 2015;90:587–596.
528. Bridoux F, Leung N, Hutchison CA, et al. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney Int*. 2015;87:698–711.
529. Pickering MC, D'Agati VD, Nester CM, et al. C3 glomerulopathy: consensus report. *Kidney Int*. 2013;84:1079–1089.
530. Servais A, Fremeaux-Bacchi V, Lequintrec M, et al. Primary glomerulonephritis with isolated C3 deposits: a new entity which shares common genetic risk factors with haemolytic uraemic syndrome. *J Med Genet*. 2007;44:193–199.
531. Messias NC, Walker PD, Larsen CP. Paraffin immunofluorescence in the renal pathology laboratory: more than a salvage technique. *Mod Pathol*. 2015;28:854–860.
532. Bomback AS, Santoriello D, Avasare RS, et al. C3 glomerulonephritis and dense deposit disease share a similar disease course in a large United States cohort of patients with C3 glomerulopathy. *Kidney Int*. 2018;93:977–985.
533. Ravindran A, Fervenza FC, Smith RJH, et al. C3 glomerulopathy: ten years' experience at Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc*. 2018;93:991–1008.
534. Smith RJH, Appel GB, Blom AM, et al. C3 glomerulopathy—understanding a rare complement-driven renal disease. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15:129–143.
535. Sethi S, Quint PS, O'Seaghdha CM, et al. C4 glomerulopathy: a disease entity associated with C4d deposition. *Am J Kidney Dis*. 2016;67:949–953.
536. Ruggerenti P, Daina E, Gennarini A, et al. C5 convertase blockade in membranoproliferative glomerulonephritis: a single-arm clinical trial. *Am J Kidney Dis*. 2019;74:224–238.
537. Servais A, Noel LH, Roumenina LT, et al. Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomerulopathies. *Kidney Int*. 2012;82:454–464.
538. Nasr SH, Valeri AM, Appel GB, et al. Dense deposit disease: clinicopathologic study of 32 pediatric and adult patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:22–32.
539. Angioi A, Fervenza FC, Sethi S, et al. Diagnosis of complement alternative pathway disorders. *Kidney Int*. 2016;89:278–288.
540. Lu DF, McCarthy AM, Lanning LD, et al. A descriptive study of individuals with membranoproliferative glomerulonephritis. *Nephrol Nurs J* 2007;34:295–302.
541. Chauvet S, Roumenina LT, Aucouturier P, et al. Both monoclonal and polyclonal immunoglobulin contingents mediate complement activation in monoclonal gammopathy associated-C3 glomerulopathy. *Front Immunol*. 2018;9:2260.
542. Chauvet S, Fremeaux-Bacchi V, Petitprez F, et al. Treatment of B-cell disorder improves renal outcome of patients with monoclonal gammopathy-associated C3 glomerulopathy. *Blood*. 2017;129:1437–1447.
543. Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2017;91:539–551.

544. Medjeral-Thomas NR, O'Shaughnessy MM, O'Regan JA, et al. C3 glomerulopathy: clinicopathologic features and predictors of outcome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9:46–53.
545. Rabasco C, Cavero T, Roman E, et al. Effectiveness of mycophenolate mofetil in C3 glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2015;88:1153–1160.
546. Avasare RS, Canetta PA, Bombardieri AS, et al. Mycophenolate mofetil in combination with steroids for treatment of C3 glomerulopathy: a case series. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13:406–413.
547. Le Quintrec M, Lapeyraque AL, Lionet A, et al. Patterns of clinical response to eculizumab in patients with C3 glomerulopathy. *Am J Kidney Dis*. 2018;72:84–92.
548. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheumatol*. 2013;65:1–11.
549. Mohammad AJ, Mortensen KH, Babar J, et al. Pulmonary involvement in antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated vasculitis: the influence of ANCA subtype. *J Rheumatol*. 2017;44:1458–1467.
550. Damoiseaux J, Csernok E, Rasmussen N, et al. Detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCAs): a multicentre European Vasculitis Study Group (EUVAS) evaluation of the value of indirect immunofluorescence (IIF) versus antigen-specific immunoassays. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:647–653.
551. Bossuyt X, Cohen Tervaert JW, Arimura Y, et al. Position paper: revised 2017 international consensus on testing of ANCAs in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13:683–692.
552. Aasarod K, Bostad L, Hammerstrom J, et al. Renal histopathology and clinical course in 94 patients with Wegener's granulomatosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16:953–960.
553. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:1628–1636.
554. Jennette JC, Falk RJ. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med*. 1997;337:1512–1523.
555. Flossmann O, Berden A, de Groot K, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:488–494.
556. Heijl C, Mohammad AJ, Westman K, et al. Long-term patient survival in a Swedish population-based cohort of patients with ANCA-associated vasculitis. *RMD Open*. 2017;3:
557. Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B, et al. Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism Systemic Vasculitis Task Force. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1004–1010.
558. Weiner M, Goh SM, Mohammad AJ, et al. Outcome and treatment of elderly patients with ANCA-associated vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10:1128–1135.
559. Brix SR, Noriega M, Tennstedt P, et al. Development and validation of a renal risk score in ANCA-associated glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2018;94:1177–1188.
560. Berden AE, Wester Trejo MAC, Bajema IM. Investigations in systemic vasculitis - the role of renal pathology. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32:83–93.
561. Vandenbussche C, Bitton L, Bataille P, et al. Prognostic value of microscopic hematuria after induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated vasculitis. *Am J Nephrol*. 2019;49:479–486.
562. Walsh M, Flossmann O, Berden A, et al. Risk factors for relapse of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. 2012;64:542–548.
563. McClure ME, Wason J, Gopaluni S, et al. Evaluation of PR3-ANCA status after rituximab for ANCA-associated vasculitis. *J Clin Rheumatol*. 2019;25:217–223.
564. Sanders JS, Huitma MG, Kallenberg CG, et al. Prediction of relapses in PR3-ANCA-associated vasculitis by assessing responses of ANCA titres to treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:724–729.
565. Tomasson G, Grayson PC, Mahr AD, et al. Value of ANCA measurements during remission to predict a relapse of ANCA-associated vasculitis—a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:100–109.
566. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med*. 2010;363:211–220.
567. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2010;363:221–232.
568. Walters G, Willis NS, Craig JC. Interventions for renal vasculitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;CD003232.
569. Walters GD, Willis NS, Cooper TE, et al. Interventions for renal vasculitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;1:CD003232.
570. Unizony S, Villarreal M, Miloslavsky EM, et al. Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1166–1169.
571. de Groot K, Harper L, Jayne DR, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;150:670–680.
572. Han F, Liu G, Zhang X, et al. Effects of mycophenolate mofetil combined with corticosteroids for induction therapy of microscopic polyangiitis. *Am J Nephrol*. 2011;33:185–192.
573. Hu W, Liu C, Xie H, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for inducing remission of ANCA vasculitis with moderate renal involvement. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:1307–1312.
574. Jones RB, Hiemstra TF, Ballarin J, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis: a randomised, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:399–405.
575. Tuin J, Stassen PM, Bogdan DI, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for the induction of remission in nonlife-threatening relapses of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: randomized, controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14:1021–1028.
576. De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. 2005;52:2461–2469.
577. Karras A, Pagnoux C, Haubitz M, et al. Randomised controlled trial of prolonged treatment in the remission phase of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1662–1668.
578. Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1583–1594.
579. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, et al. Plasma exchange and glucocorticoids in severe ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2020;382:622–631.
580. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, et al. Avacopan for the treatment of ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2021;384:599–609.
581. Adu D, Pall A, Luqmani RA, et al. Controlled trial of pulse versus continuous prednisolone and cyclophosphamide in the treatment of systemic vasculitis. *QJM* 1997;90:401–409.
582. Guillemin L, Cordier JF, Lhote F, et al. A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheumatol*. 1997;40:2187–2198.
583. Haubitz M, Schellong S, Gobel U, et al. Intravenous pulse administration of cyclophosphamide versus daily oral treatment in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and renal involvement: a prospective, randomized study. *Arthritis Rheumatol*. 1998;41:1835–1844.
584. Pepper RJ, McAdoo SP, Moran SM, et al. A novel glucocorticoid-free maintenance regimen for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58:260–268.
585. McClure M, Gopaluni S, Jayne D, et al. B cell therapy in ANCA-associated vasculitis: current and emerging treatment options. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14:580–591.
586. van Daalen EE, Rizzo R, Kronbichler A, et al. Effect of rituximab on malignancy risk in patients with ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1064–1069.
587. Specks U, Merkel PA, Seo P, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2013;369:417–427.
588. Casal Moura M, Irazabal MV, Eirin A, et al. Efficacy of rituximab and plasma exchange in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with severe kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31:2688–2704.

589. Maritati F, Alberici F, Oliva E, et al. Methotrexate versus cyclophosphamide for remission maintenance in ANCA-associated vasculitis: a randomised trial. *PLoS One*. 2017;12:.
590. US National Library of Medicine. Plasma exchange and glucocorticoids for treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody (ANCA) - associated vasculitis (PEXIVAS). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00987389>. Accessed August 23, 2021.
591. Roberts DM, Jones RB, Smith RM, et al. Rituximab-associated hypogammaglobulinemia: incidence, predictors and outcomes in patients with multi-system autoimmune disease. *J Autoimmun*. 2015;57:60–65.
592. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:2180–2188.
593. Cole E, Cattran D, Magil A, et al. A prospective randomized trial of plasma exchange as additive therapy in idiopathic crescentic glomerulonephritis. The Canadian Apheresis Study Group. *Am J Kidney Dis*. 1992;20:261–269.
594. Glockner WM, Sieberth HG, Wichmann HE, et al. Plasma exchange and immunosuppression in rapidly progressive glomerulonephritis: a controlled, multi-center study. *Clin Nephrol*. 1988;29:1–8.
595. Mauri JM, Gonzalez MT, Poveda R. Therapeutic plasma exchange in the treatment of rapidly progressive glomerulonephritis. *Plasma Ther Transfus Tech*. 1985;6:587–591.
596. Rife G, Chalopin JM, Zech P, et al. Treatment of idiopathic acute crescentic glomerulonephritis by immunodepression and plasma-exchanges. A prospective randomised study. *Proc Eur Dial Transplant Assoc*. 1981;18:493–502.
597. Szpirt WM, Heaf JG, Petersen J. Plasma exchange for induction and cyclosporine A for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis—a clinical randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:206–213.
598. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, et al. Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis (PEXIVAS): protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2013;14:73.
599. Levy JB, Hammad T, Coulthart A, et al. Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies. *Kidney Int*. 2004;66:1535–1540.
600. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med*. 2003;349:36–44.
601. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:2381–2388.
602. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2008;359:2790–2803.
603. Sanders JS, de Joode AA, DeSevaux RG, et al. Extended versus standard azathioprine maintenance therapy in newly diagnosed proteinase-3 anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis patients who remain cytoplasmic anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive after induction of remission: a randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31:1453–1459.
604. Charles P, Terrier B, Perrodeau E, et al. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). *Ann Rheum Dis*. 2018;77:1143–1149.
605. Smith RM, Jones RB, Specks U, et al. Rituximab as therapy to induce remission after relapse in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:1243–1249.
606. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2014;371:1771–1780.
607. Stegeman CA, Tervaert JW, de Jong PE, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group. *N Engl J Med*. 1996;335:16–20.
608. Zycinska K, Wardyn KA, Zielonka TM, et al. Co-trimoxazole and prevention of relapses of PR3-ANCA positive vasculitis with pulmonary involvement. *Eur J Med Res*. 2009;14(suppl 4):S265–S267.
609. Walsh M, Merkel PA, Mahr A, et al. Effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:1166–1173.
610. Pagnoux C, Hogan SL, Chin H, et al. Predictors of treatment resistance and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis: comparison of two independent cohorts. *Arthritis Rheumatol*. 2008;58:2908–2918.
611. Romeu M, Couchoud C, Delarozziere JC, et al. Survival of patients with ANCA-associated vasculitis on chronic dialysis: data from the French REIN registry from 2002 to 2011. *QJM* 2014;107:545–555.
612. Pugnet G, Pagnoux C, Terrier B, et al. Rituximab versus azathioprine for ANCA-associated vasculitis maintenance therapy: impact on global disability and health-related quality of life. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34:S54–S59.
613. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1827–1832.
614. Slot MC, Tervaert JW, Boomsma MM, et al. Positive classic antineutrophil cytoplasmic antibody (C-ANCA) titer at switch to azathioprine therapy associated with relapse in proteinase 3-related vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. 2004;51:269–273.
615. Smith R, Jayne D, Merkel P. A randomized, controlled trial of rituximab versus azathioprine after induction of remission with rituximab for patients with ANCA-associated vasculitis and relapsing disease [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71.
616. Faurstou 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.
617. Geetha D, Eirin A, True K, et al. Renal transplantation in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a multicenter experience. *Transplantation*. 2011;91:1370–1375.
618. Goceroglu A, Rahmattulla C, Berden AE, et al. The Dutch Transplantation in Vasculitis (DUTRAVAS) Study: outcome of renal transplantation in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis. *Transplantation*. 2016;100:916–924.
619. Alarcon GS, McGwin Jr. G, Petri M, et al. Baseline characteristics of a multiethnic lupus cohort: PROFILE. *Lupus*. 2002;11:95–101.
620. Bastian HM, Roseman JM, McGwin Jr. G, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XII. Risk factors for lupus nephritis after diagnosis. *Lupus*. 2002;11:152–160.
621. Feldman CH, Hiraki LT, Liu J, et al. Epidemiology and sociodemographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis among US adults with Medicaid coverage, 2000–2004. *Arthritis Rheumatol*. 2013;65:753–763.
622. Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, et al. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity among "Hispanics." *Medicine (Baltimore)* 2004;83:1–17.
623. Mok CC, Kwok RC, Yip PS. Effect of renal disease on the standardized mortality ratio and life expectancy of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2013;65:2154–2160.
624. Sule S, Fivush B, Neu A, et al. Increased risk of death in pediatric and adult patients with ESRD secondary to lupus. *Pediatr Nephrol*. 2011;26:93–98.
625. Yap DY, Tang CS, Ma MK, et al. Survival analysis and causes of mortality in patients with lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:3248–3254.
626. Hiraki LT, Feldman CH, Liu J, et al. Prevalence, incidence, and demographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis from 2000 to 2004 among children in the US Medicaid beneficiary population. *Arthritis Rheumatol*. 2012;64:2669–2676.
627. Malvar A, Pirruccio P, Alberton V, et al. Histologic versus clinical remission in proliferative lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32:1338–1344.
628. Zickert A, Sundelin B, Svenungsson E, et al. Role of early repeated renal biopsies in lupus nephritis. *Lupus Sci Med*. 2014;1:.



629. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:1103–1112.
630. Austin 3rd HA, Klippel JH, Balow JE, et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med.* 1986;314:614–619.
631. Chan TM, Li FK, Tang CS, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. *N Engl J Med.* 2000;343:1156–1162.
632. Chan TM, Tse KC, Tang CS, et al. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:1076–1084.
633. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2011;365:1886–1895.
634. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheumatol.* 2002;46:2121–2131.
635. Lewis EJ, Hunsicker LG, Lan SP, et al. A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. The Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *N Engl J Med.* 1992;326:1373–1379.
636. Liu Z, Zhang H, Liu Z, et al. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2015;162:18–26.
637. Pollak VE, Pirani CL, Schwartz FD. The natural history of the renal manifestations of systemic lupus erythematosus. *J Lab Clin Med.* 1964;63:537–550.
638. Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int.* 2018;93:789–796.
639. Markowitz GS, D'Agati VD. The ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis: an assessment at 3 years. *Kidney Int.* 2007;71:491–495.
640. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:241–250.
641. Galindo-Izquierdo M, Rodriguez-Almaraz E, Pego-Reigosa JM, et al. Characterization of patients with lupus nephritis included in a large cohort from the Spanish Society of Rheumatology Registry of Patients with Systemic Lupus Erythematosus (RELESSER). *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e2891.
642. Pons-Estel GJ, Alarcon GS, Burgos PI, et al. Mestizos with systemic lupus erythematosus develop renal disease early while antimalarials retard its appearance: data from a Latin American cohort. *Lupus.* 2013;22:899–907.
643. Kasitanon N, Fine DM, Haas M, et al. Hydroxychloroquine use predicts complete renal remission within 12 months among patients treated with mycophenolate mofetil therapy for membranous lupus nephritis. *Lupus.* 2006;15:366–370.
644. Mejia-Vilet JM, Cordova-Sanchez BM, Uribe-Urbe NO, et al. Immunosuppressive treatment for pure membranous lupus nephropathy in a Hispanic population. *Clin Rheumatol.* 2016;35:2219–2227.
645. Kaiser R, Cleveland CM, Criswell LA. Risk and protective factors for thrombosis in systemic lupus erythematosus: results from a large, multi-ethnic cohort. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:238–241.
646. Petri M. Use of hydroxychloroquine to prevent thrombosis in systemic lupus erythematosus and in antiphospholipid antibody-positive patients. *Curr Rheumatol Rep.* 2011;13:77–80.
647. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Pijoan JI, et al. Effect of antimalarials on thrombosis and survival in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2006;15:577–583.
648. Tektonidou MG, Laskari K, Panagiotakos DB, et al. Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheumatol.* 2009;61:29–36.
649. Fessler BJ, Alarcon GS, McGwin Jr. G, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: XVI. Association of hydroxychloroquine use with reduced risk of damage accrual. *Arthritis Rheumatol.* 2005;52:1473–1480.
650. Pakchotanon R, Gladman DD, Su J, et al. More consistent antimalarial intake in first 5 years of disease is associated with better prognosis in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2018;45:90–94.
651. Pokroy-Shapira E, Gelernter I, Molad Y. Evolution of chronic kidney disease in patients with systemic lupus erythematosus over a long-period follow-up: a single-center inception cohort study. *Clin Rheumatol.* 2014;33:649–657.
652. Pons-Estel GJ, Alarcon GS, McGwin Jr. G, et al. Protective effect of hydroxychloroquine on renal damage in patients with lupus nephritis: LXV, data from a multiethnic US cohort. *Arthritis Rheumatol.* 2009;61:830–839.
653. Shaharir SS, Ghafor AH, Said MS, et al. A descriptive study of the factors associated with damage in Malaysian patients with lupus nephritis. *Lupus.* 2014;23:436–442.
654. Siso A, Ramos-Casals M, Bove A, et al. Previous antimalarial therapy in patients diagnosed with lupus nephritis: influence on outcomes and survival. *Lupus.* 2008;17:281–288.
655. Hodis HN, Quismorio FP Jr, Wickham E, et al. The lipid, lipoprotein, and apolipoprotein effects of hydroxychloroquine in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1993;20:661–665.
656. Tam LS, Gladman DD, Hallett DC, et al. Effect of antimalarial agents on the fasting lipid profile in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2000;27:2142–2145.
657. Lakshminarayanan S, Walsh S, Mohanraj M, et al. Factors associated with low bone mineral density in female patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2001;28:102–108.
658. Eudy AM, Siega-Riz AM, Engel SM, et al. Effect of pregnancy on disease flares in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:855–860.
659. Leroux M, Desveaux C, Parcevaux M, et al. Impact of hydroxychloroquine on preterm delivery and intrauterine growth restriction in pregnant women with systemic lupus erythematosus: a descriptive cohort study. *Lupus.* 2015;24:1384–1391.
660. Liu E, Liu Z, Zhou Y. Feasibility of hydroxychloroquine adjuvant therapy in pregnant women with systemic lupus erythematosus. *Biomed Res (India)* 2018;29:980–983.
661. Serre J, Buob D, Boffa JJ. Hydroxychloroquine-induced podocytopathy mimicking Fabry disease. *BMJ Case Rep.* 2019;12.
662. Sperati CJ, Rosenberg AZ. Hydroxychloroquine-induced mimic of renal Fabry disease. *Kidney Int.* 2018;94:634.
663. Canadian Hydroxychloroquine Study Group. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 1991;324:150–154.
664. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, et al. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:20–28.
665. Feldman CH, Hiraki LT, Winkelmayr WC, et al. Serious infections among adult Medicaid beneficiaries with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67:1577–1585.
666. Zheng ZH, Zhang LJ, Liu WX, et al. Predictors of survival in Chinese patients with lupus nephritis. *Lupus.* 2012;21:1049–1056.
667. Mohammad S, Clowse MEB, Eudy AM, et al. Examination of hydroxychloroquine use and hemolytic anemia in G6PDH-deficient patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2018;70:481–485.
668. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:299–308.
669. Fors Nieves CE, Izmirlly PM. Mortality in systemic lupus erythematosus: an updated review. *Curr Rheumatol Rep.* 2016;18:21.
670. Tselios K, Gladman DD, Sheane BJ, et al. All-cause, cause-specific and age-specific standardised mortality ratios of patients with systemic lupus erythematosus in Ontario, Canada over 43 years (1971–2013). *Ann Rheum Dis.* 2019;78:802–806.
671. Yurkovich M, Vostretsova K, Chen W, et al. Overall and cause-specific mortality in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66:608–616.

672. Steiman AJ, Gladman DD, Ibanez D, et al. Outcomes in patients with systemic lupus erythematosus with and without a prolonged serologically active clinically quiescent period. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:511–518.
673. Thong KM, Chan TM. Infectious complications in lupus nephritis treatment: a systematic review and meta-analysis. *Lupus*. 2019;28:334–346.
674. Petri M, Allbritton J. Antibiotic allergy in systemic lupus erythematosus: a case-control study. *J Rheumatol*. 1992;19:265–269.
675. Vananuvat P, Suwannalai P, Sungkanuparph S, et al. Primary prophylaxis for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with connective tissue diseases. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41:497–502.
676. Suyama Y, Okada M, Rokutanda R, et al. Safety and efficacy of upfront graded administration of trimethoprim-sulfamethoxazole in systemic lupus erythematosus: a retrospective cohort study. *Mod Rheumatol*. 2016;26:557–561.
677. Murdaca G, Orsi A, Spano F, et al. Vaccine-preventable infections in systemic lupus erythematosus. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12:632–643.
678. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2005;353:2550–2558.
679. Blumenfeld Z, von Wolff M. GnRH-analogues and oral contraceptives for fertility preservation in women during chemotherapy. *Hum Reprod Update*. 2008;14:543–552.
680. Angeli A, Guglielmi G, Dovic A, et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study. *Bone*. 2006;39:253–259.
681. Curtis JR, Westfall AO, Allison J, et al. Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use. *Arthritis Rheumatol*. 2006;55:420–426.
682. Hansen KE, Kleker B, Safdar N, et al. A systematic review and meta-analysis of glucocorticoid-induced osteoporosis in children. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44:47–54.
683. Center for Metabolic Bone Diseases. Fracture Risk Assessment Tool. Available at: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/>. Accessed January 27, 2021.
684. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, et al. 2017. American College of Rheumatology guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69:1521–1537.
685. Zhang Y, Milojevic D. Protecting bone health in pediatric rheumatic diseases: pharmacological considerations. *Paediatr Drugs*. 2017;19:193–211.
686. Choi MY, Flood K, Bernatsky S, et al. A review on SLE and malignancy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31:373–396.
687. Goobie GC, Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, et al. Malignancies in systemic lupus erythematosus: a 2015 update. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27:454–460.
688. Tessier-Cloutier B, Clarke AE, Pineau CA, et al. What investigations are needed to optimally monitor for malignancies in SLE? *Lupus*. 2015;24:781–787.
689. Gatto M, Agmon-Levin N, Soriano A, et al. Human papillomavirus vaccine and systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2013;32:1301–1307.
690. Pellegrino P, Carnovale C, Perrone V, et al. Human papillomavirus vaccine in patients with systemic lupus erythematosus. *Epidemiology*. 2014;25:155–156.
691. Baldwin DS, Gluck MC, Lowenstein J, et al. Lupus nephritis. Clinical course as related to morphologic forms and their transitions. *Am J Med*. 1977;62:12–30.
692. Hu W, Chen Y, Wang S, et al. Clinical-morphological features and outcomes of lupus podocytopathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11:585–592.
693. Lewis EJ. Lupus podocytopathy. In: Lewis EJ, Schwartz MM, Korbet SM, Chan TM, eds. *Lupus Nephritis*. 2nd ed. Oxford, UK: Oxford University Press; 2010: p. 199–210.
694. Oliva-Damaso N, Payan J, Oliva-Damaso E, et al. Lupus podocytopathy: an overview. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2019;26:369–375.
695. Gutierrez S, Petiti JP, De Paul AL, et al. Lupus-related podocytopathy. Could it be a new entity within the spectrum of lupus nephritis? *Nefrologia*. 2012;32:245–246.
696. Han TS, Schwartz MM, Lewis EJ. Association of glomerular podocytopathy and nephrotic proteinuria in mesangial lupus nephritis. *Lupus*. 2006;15:71–75.
697. Kraft SW, Schwartz MM, Korbet SM, et al. Glomerular podocytopathy in patients with systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:175–179.
698. Shea-Simonds P, Cairns TD, Roufosse C, et al. Lupus podocytopathy. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:1616–1618.
699. Wang SF, Chen YH, Chen DQ, et al. Mesangial proliferative lupus nephritis with podocytopathy: a special entity of lupus nephritis. *Lupus*. 2018;27:303–311.
700. Hu WX, Chen YH, Bao H, et al. Glucocorticoid with or without additional immunosuppressant therapy for patients with lupus podocytopathy: a retrospective single-center study. *Lupus*. 2015;24:1067–1075.
701. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, et al. Two-year, randomized, controlled trial of belimumab in lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2020;383:1117–1128.
702. Rovin BH, Teng YKO, Ginzler EM, et al. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397:2070–2080.
703. Gladman DD, Urowitz MB, Rahman P, et al. Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2003;30:1955–1959.
704. Donadio Jr. JV, Holley KE, Ferguson RH, et al. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis with prednisone and combined prednisone and cyclophosphamide. *N Engl J Med*. 1978;299:1151–1155.
705. Gourley MF, Austin 3rd HA, Scott D, et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1996;125:549–557.
706. Illei GG, Austin HA, Crane M, et al. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med*. 2001;135:248–257.
707. Steinberg AD, Kaltreider HB, Staples PJ, et al. Cyclophosphamide in lupus nephritis: a controlled trial. *Ann Intern Med*. 1971;75:165–171.
708. Li X, Ren H, Zhang Q, et al. Mycophenolate mofetil or tacrolimus compared with intravenous cyclophosphamide in the induction treatment for active lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:1467–1472.
709. Rathi M, Goyal A, Jaryal A, et al. Comparison of low-dose intravenous cyclophosphamide with oral mycophenolate mofetil in the treatment of lupus nephritis. *Kidney Int*. 2016;89:235–242.
710. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2005;353:2219–2228.
711. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:61–64.
712. Chan TM, Tse KC, Tang CS, et al. Long-term outcome of patients with diffuse proliferative lupus nephritis treated with prednisolone and oral cyclophosphamide followed by azathioprine. *Lupus*. 2005;14:265–272.
713. Chen YE, Korbet SM, Katz RS, et al. Value of a complete or partial remission in severe lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:46–53.
714. Dall'Era M, Cisternas MG, Smilek DE, et al. Predictors of long-term renal outcome in lupus nephritis trials: lessons learned from the Euro-Lupus Nephritis cohort. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:1305–1313.
715. Yap DY, Ma MK, Mok MM, et al. Long-term data on corticosteroids and mycophenolate mofetil treatment in lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:480–486.
716. Boumpas DT, Austin HA 3rd, Vaughn EM, et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet*. 1992;340:741–745.
717. Sesso R, Monteiro M, Sato E, et al. A controlled trial of pulse cyclophosphamide versus pulse methylprednisolone in severe lupus nephritis. *Lupus*. 1994;3:107–112.
718. Tunnicliffe DJ, Palmer SC, Henderson L, et al. Immunosuppressive treatment for proliferative lupus nephritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;6:CD002922.

719. Mehra S, Usdadiya JB, Jain VK, et al. Comparing the efficacy of low-dose vs high-dose cyclophosphamide regimen as induction therapy in the treatment of proliferative lupus nephritis: a single center study. *Rheumatol Int.* 2018;38:557–568.
720. Mitwalli AH, Al Wakeel JS, Hurraib S, et al. Comparison of high and low dose of cyclophosphamide in lupus nephritis patients: a long-term randomized controlled trial. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2011;22:935–940.
721. Sabry A, Abo-Zenah H, Medhat T, et al. A comparative study of two intensified pulse cyclophosphamide remission-inducing regimens for diffuse proliferative lupus nephritis: an Egyptian experience. *Int Urol Nephrol.* 2009;41:153–161.
722. El-Shafey EM, Abdou SH, Shareef MM. Is mycophenolate mofetil superior to pulse intravenous cyclophosphamide for induction therapy of proliferative lupus nephritis in Egyptian patients? *Clin Exp Nephrol.* 2010;14:214–221.
723. Mendonca S, Gupta D, Ali S, et al. Mycophenolate mofetil or cyclophosphamide in indian patients with lupus nephritis: Which is better? A single-center experience. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2017;28:1069–1077.
724. Ong LM, Hooi LS, Lim TO, et al. Randomized controlled trial of pulse intravenous cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in the induction therapy of proliferative lupus nephritis. *Nephrology (Carlton)* 2005;10:504–510.
725. Sedhain A, Hada R, Agrawal RK, et al. Low dose mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide in the induction therapy of lupus nephritis in Nepalese population: a randomized control trial. *BMC Nephrol.* 2018;19:175.
726. Mohara A, Perez Velasco R, Praditsitthikorn N, et al. A cost-utility analysis of alternative drug regimens for newly diagnosed severe lupus nephritis patients in Thailand. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:138–144.
727. Tse KC, Tang CS, Lam MF, et al. Cost comparison between mycophenolate mofetil and cyclophosphamide-azathioprine in the treatment of lupus nephritis. *J Rheumatol.* 2009;36:76–81.
728. Wilson EC, Jayne DR, Dellow E, et al. The cost-effectiveness of mycophenolate mofetil as firstline therapy in active lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1096–1101.
729. Meacock R, Dale N, Harrison MJ. The humanistic and economic burden of systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Pharmacoeconomics.* 2013;31:49–61.
730. Sahay M, Saivani Y, Ismal K, et al. Mycophenolate versus cyclophosphamide for lupus nephritis. *Indian J Nephrol.* 2018;28:35–40.
731. Isenberg D, Appel GB, Contreras G, et al. Influence of race/ethnicity on response to lupus nephritis treatment: the ALMS study. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:128–140.
732. Mejia-Vilet JM, Arreola-Guerra JM, Cordova-Sanchez BM, et al. Comparison of lupus nephritis induction treatments in a Hispanic population: a single-center cohort analysis. *J Rheumatol.* 2015;42:2082–2091.
733. Zhang H, Liu Z, Zhou M, et al. Multitarget therapy for maintenance treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:3671–3678.
734. Rovin BH, Solomons N, Pendergraft WF 3rd, et al. A randomized, controlled double-blind study comparing the efficacy and safety of dose-ranging voclosporin with placebo in achieving remission in patients with active lupus nephritis. *Kidney Int.* 2019;95:219–231.
735. Dall'Era M, Solomons N, Federico R, et al. Comparison of standard of care treatment with a low steroid and mycophenolate mofetil regimen for lupus nephritis in the ALMS and AURA studies. *Lupus.* 2019;28:591–596.
736. Mina R, von Scheven E, Ardoin SP, et al. Consensus treatment plans for induction therapy of newly diagnosed proliferative lupus nephritis in juvenile systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:375–383.
737. Zeher M, Doria A, Lan J, et al. Efficacy and safety of enteric-coated mycophenolate sodium in combination with two glucocorticoid regimens for the treatment of active lupus nephritis. *Lupus.* 2011;20:1484–1493.
738. Austin HA 3rd, Illei GG, Braun MJ, et al. Randomized, controlled trial of prednisone, cyclophosphamide, and cyclosporine in lupus membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:901–911.
739. McKinley A, Park E, Spetie D, et al. Oral cyclophosphamide for lupus glomerulonephritis: an underused therapeutic option. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:1754–1760.
740. Mok CC, Ho CT, Chan KW, et al. Outcome and prognostic indicators of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis treated with sequential oral cyclophosphamide and azathioprine. *Arthritis Rheumatol.* 2002;46:1003–1013.
741. Yee CS, Crabtree N, Skan J, et al. Prevalence and predictors of fragility fractures in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:111–113.
742. ACCESS Trial Group. Treatment of lupus nephritis with abatacept: the Abatacept and Cyclophosphamide Combination Efficacy and Safety Study. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:3096–3104.
743. Ciancio G, Miller J, Gonwa TA. Review of major clinical trials with mycophenolate mofetil in renal transplantation. *Transplantation.* 2005;80:S191–S200.
744. Alexander S, Fleming DH, Mathew BS, et al. Pharmacokinetics of concentration-controlled mycophenolate mofetil in proliferative lupus nephritis: an observational cohort study. *Ther Drug Monit.* 2014;36:423–432.
745. Kittanamongkolchai W, Rukrung C, Supasiri T, et al. Therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil for the treatment of severely active lupus nephritis. *Lupus.* 2013;22:727–732.
746. Lertdumrongluk P, Somparn P, Kittanamongkolchai W, et al. Pharmacokinetics of mycophenolic acid in severe lupus nephritis. *Kidney Int.* 2010;78:389–395.
747. Neumann I, Fuhrmann H, Fang IF, et al. Association between mycophenolic acid 12-h trough levels and clinical endpoints in patients with autoimmune disease on mycophenolate mofetil. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:3514–3520.
748. van Gelder T, Berden JH, Berger SP. To TDM or not to TDM in lupus nephritis patients treated with MMF? *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30:560–564.
749. Rovin BH, Parikh SV, Hebert LA, et al. Lupus nephritis: induction therapy in severe lupus nephritis—should MMF be considered the drug of choice? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:147–153.
750. Sakai R, Kurasawa T, Nishi E, et al. Efficacy and safety of multitarget therapy with cyclophosphamide and tacrolimus for lupus nephritis: a prospective, single-arm, single-centre, open label pilot study in Japan. *Lupus.* 2018;27:273–282.
751. Yang TH, Wu TH, Chang YL, et al. Cyclosporine for the treatment of lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Nephrol.* 2018;89:277–285.
752. Bao H, Liu ZH, Xie HL, et al. Successful treatment of class V-IV lupus nephritis with multitarget therapy. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:2001–2010.
753. Busque S, Cantarovich M, Mulgaonkar S, et al. The PROMISE study: a phase 2b multicenter study of voclosporin (ISA247) versus tacrolimus in de novo kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2011;11:2675–2684.
754. Caster D, Solomon DH, Randhawa S, et al. AURORA phase 3 trial demonstrates voclosporin statistical superiority over standard of care in lupus nephritis. *Dial Transplant.* 2020;35.
755. Rovin BH, Parikh SV, Huizinga B, et al. Management of lupus nephritis with voclosporin: an update from a pooled analysis of 534 patients [Abstract PO1917]. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31:592.
756. van Gelder T, Huizinga RB, Noukens J, et al. Use of therapeutic drug monitoring does not add clinical value for voclosporin in patients with lupus nephritis [Abstract PO1918]. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31:592.
757. Furie R, Nicholls K, Cheng TT, et al. Efficacy and safety of abatacept in lupus nephritis: a twelve-month, randomized, double-blind study. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:379–389.
758. Mysler EF, Spindler AJ, Guzman R, et al. Efficacy and safety of ocrelizumab in active proliferative lupus nephritis: results from a randomized, double-blind, phase III study. *Arthritis Rheumatol.* 2013;65:2368–2379.
759. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheumatol.* 2012;64:1215–1226.

760. Rovin BH, Martinez A, Analia A, et al. A Phase 2 randomized controlled study of obinutuzumab with mycophenolate and corticosteroids in proliferative lupus nephritis [Abstract FR-OR136]. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30:B2.
761. Wofsy D, Hillson JL, Diamond B. Abatacept for lupus nephritis: alternative definitions of complete response support conflicting conclusions. *Arthritis Rheumatol*. 2012;64:3660–3665.
762. Gunnarsson I, Sundelin B, Jonsdottir T, et al. Histopathologic and clinical outcome of rituximab treatment in patients with cyclophosphamide-resistant proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheumatol*. 2007;56:1263–1272.
763. Karim MY, Pisoni CN, Khamashta MA. Update on immunotherapy for systemic lupus erythematosus—what's hot and what's not!. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:332–341.
764. Li EK, Tam LS, Zhu TY, et al. Is combination rituximab with cyclophosphamide better than rituximab alone in the treatment of lupus nephritis? *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:892–898.
765. Lu TY, Ng KP, Cambridge G, et al. A retrospective seven-year analysis of the use of B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus at University College London Hospital: the first fifty patients. *Arthritis Rheumatol*. 2009;61:482–487.
766. Ramos-Casals M, Soto MJ, Cuadrado MJ, et al. Rituximab in systemic lupus erythematosus: a systematic review of off-label use in 188 cases. *Lupus*. 2009;18:767–776.
767. Condon MB, Ashby D, Pepper RJ, et al. Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1280–1286.
768. Dyadyk AI, Bagriy AE, Yarovaya NF, et al. Results of long-term randomised study of immunosuppressive treatment of patients with idiopathic membranous glomerulonephritis [abstract]. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16:A64.
769. Grootscholten C, Ligtenberg G, Hagen EC, et al. Azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. A randomized controlled trial. *Kidney Int*. 2006;70:732–742.
770. Wang HY, Cui TG, Hou FF, et al. Induction treatment of proliferative lupus nephritis with leflunomide combined with prednisone: a prospective multi-centre observational study. *Lupus*. 2008;17:638–644.
771. Zhang M, Qi C, Zha Y, et al. Leflunomide versus cyclophosphamide in the induction treatment of proliferative lupus nephritis in Chinese patients: a randomized trial. *Clin Rheumatol*. 2019;38:859–867.
772. Clark WF, Lindsay RM, Cattran DC, et al. Monthly plasmapheresis for systemic lupus erythematosus with diffuse proliferative glomerulonephritis: a pilot study. *Can Med Assoc J* 1981;125:171–174.
773. Doria A, Piccoli A, Vesco P, et al. Therapy of lupus nephritis. A two-year prospective study. *Ann Med Interne (Paris)* 1994;145:307–311.
774. Wallace DJ, Goldfinger D, Pepkowitz SH, et al. Randomized controlled trial of pulse/synchronization cyclophosphamide/apheresis for proliferative lupus nephritis. *J Clin Apher*. 1998;13:163–166.
775. Rovin BH, van Vollenhoven RF, Aranow C, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of treatment with sirukumab (CNTO 136) in patients with active lupus nephritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68:2174–2183.
776. Jayne D, Appel G, Chan TM, et al. LB0003: A randomized controlled study of laquinimod in active lupus nephritis patients in combination with standard of care. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:A164.
777. Mok CC, Lau CS, Wong RW. Risk factors for ovarian failure in patients with systemic lupus erythematosus receiving cyclophosphamide therapy. *Arthritis Rheumatol*. 1998;41:831–837.
778. Radis CD, Kahl LE, Baker GL, et al. Effects of cyclophosphamide on the development of malignancy and on long-term survival of patients with rheumatoid arthritis. A 20-year followup study. *Arthritis Rheumatol*. 1995;38:1120–1127.
779. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2004;350:971–980.
780. Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:2083–2089.
781. Kabbalo BG, Ahmed AE, Nur MM, et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine for maintenance treatment of lupus nephritis. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2016;27:717–725.
782. Aragon E, Resontoc LP, Chan YH, et al. Long-term outcomes with multi-targeted immunosuppressive protocol in children with severe proliferative lupus nephritis. *Lupus*. 2016;25:399–406.
783. Kasitanon N, Boripatkosol P, Louthrenoo W. Response to combination of mycophenolate mofetil, cyclosporin A and corticosteroid treatment in lupus nephritis patients with persistent proteinuria. *Int J Rheum Dis*. 2018;21:200–207.
784. Choi CB, Won S, Bae SC. Outcomes of multitarget therapy using mycophenolate mofetil and tacrolimus for refractory or relapsing lupus nephritis. *Lupus*. 2018;27:1007–1011.
785. Karasawa K, Uchida K, Kodama M, et al. Long-term effects of tacrolimus for maintenance therapy of lupus nephritis: a 5-year retrospective study at a single center. *Rheumatol Int*. 2018;38:2271–2277.
786. Yap DY, Ma MK, Mok MM, et al. Long-term data on tacrolimus treatment in lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:2232–2237.
787. Yumura W, Suganuma S, Uchida K, et al. Effects of long-term treatment with mizoribine in patients with proliferative lupus nephritis. *Clin Nephrol*. 2005;64:28–34.
788. Zavada J, Sinikka Pesickova S, Rysava R, et al. Extended follow-up of the CYCLOFA-LUNE trial comparing two sequential induction and maintenance treatment regimens for proliferative lupus nephritis based either on cyclophosphamide or on cyclosporine A. *Lupus*. 2014;23:69–74.
789. Nee R, Rivera I, Little DJ, et al. Cost-utility analysis of mycophenolate mofetil versus azathioprine based regimens for maintenance therapy of proliferative lupus nephritis. *Int J Nephrol*. 2015;2015:917567.
790. Yap DYH, Tang C, Ma MKM, et al. Longterm data on disease flares in patients with proliferative lupus nephritis in recent years. *J Rheumatol*. 2017;44:1375–1383.
791. Ruiz-Arzuza I, Lozano J, Cabezas-Rodriguez I, et al. Restrictive use of oral glucocorticoids in systemic lupus erythematosus and prevention of damage without worsening long-term disease control: an observational study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2018;70:582–591.
792. Mathian A, Pha M, Haroche J, et al. Withdrawal of low-dose prednisone in SLE patients with a clinically quiescent disease for more than 1 year: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:339–346.
793. Yap DYH, Kwan LPY, Ma MKM, et al. Preemptive immunosuppressive treatment for asymptomatic serological reactivation may reduce renal flares in patients with lupus nephritis: a cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34:467–473.
794. Tanaka H, Watanabe S, Aizawa-Yashiro T, et al. Long-term tacrolimus-based immunosuppressive treatment for young patients with lupus nephritis: a prospective study in daily clinical practice. *Nephron Clin Pract*. 2012;121:c165–c173.
795. Chen W, Liu Q, Chen W, et al. Outcomes of maintenance therapy with tacrolimus versus azathioprine for active lupus nephritis: a multi-center randomized clinical trial. *Lupus*. 2012;21:944–952.
796. Cortes-Hernandez J, Torres-Salido MT, Medrano AS, et al. Long-term outcomes—mycophenolate mofetil treatment for lupus nephritis with addition of tacrolimus for resistant cases. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:3939–3948.
797. Tse KC, Lam MF, Tang SC, et al. A pilot study on tacrolimus treatment in membranous or quiescent lupus nephritis with proteinuria resistant to angiotensin inhibition or blockade. *Lupus*. 2007;16:46–51.
798. Uchino A, Tsukamoto H, Nakashima H, et al. Tacrolimus is effective for lupus nephritis patients with persistent proteinuria. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28:6–12.
799. Sugiyama S. Long-term therapy of mizoribine on lupus nephritis in joint multi-center study. *J Clin Ther Med*. 1996;12:215–219.
800. Takeuchi T, Okada K, Yoshida H, et al. Post-marketing surveillance study of the long-term use of mizoribine for the treatment of lupus nephritis: 2-year results. *Mod Rheumatol*. 2018;28:85–94.
801. Yap DYH, Tam CH, Yung S, et al. Pharmacokinetics and pharmacogenomics of mycophenolic acid and its clinical correlations in maintenance immunosuppression for lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;35:810–818.
802. Moroni G, Longhi S, Giglio E, et al. What happens after complete withdrawal of therapy in patients with lupus nephritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31:575–581.
803. Alvarado AS, Malvar A, Lococo B, et al. The value of repeat kidney biopsy in quiescent Argentinian lupus nephritis patients. *Lupus*. 2014;23:840–847.

804. De Rosa M, Azzato F, Toblli JE, et al. A prospective observational cohort study highlights kidney biopsy findings of lupus nephritis patients in remission who flare following withdrawal of maintenance therapy. *Kidney Int.* 2018;94:788–794.
805. Malvar A, Alberton V, Lococo B, et al. Kidney biopsy-based management of maintenance immunosuppression is safe and may ameliorate flare rate in lupus nephritis. *Kidney Int.* 2020;97:156–162.
806. Appel GB, Cohen DJ, Pirani CL, et al. Long-term follow-up of patients with lupus nephritis. A study based on the classification of the World Health Organization. *Am J Med.* 1987;83:877–885.
807. Mercadal L, Montcel ST, Nochy D, et al. Factors affecting outcome and prognosis in membranous lupus nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17:1771–1778.
808. Mok CC. Membranous nephropathy in systemic lupus erythematosus: a therapeutic enigma. *Nat Rev Nephrol.* 2009;5:212–220.
809. Mok CC, Ying KY, Yim CW, et al. Very long-term outcome of pure lupus membranous nephropathy treated with glucocorticoid and azathioprine. *Lupus.* 2009;18:1091–1095.
810. Radhakrishnan J, Moutzouris DA, Ginzler EM, et al. Mycophenolate mofetil and intravenous cyclophosphamide are similar as induction therapy for class V lupus nephritis. *Kidney Int.* 2010;77:152–160.
811. Chan TM, Li FK, Hao WK, et al. Treatment of membranous lupus nephritis with nephrotic syndrome by sequential immunosuppression. *Lupus.* 1999;8:545–551.
812. Cramer 2nd CH, Mills M, Valentini RP, et al. Clinical presentation and outcome in a cohort of paediatric patients with membranous lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:3495–3500.
813. Borba EF, Guedes LK, Christmann RB, et al. Mycophenolate mofetil is effective in reducing lupus glomerulonephritis proteinuria. *Rheumatol Int.* 2006;26:1078–1083.
814. Mok CC, Ying KY, Yim CW, et al. Tacrolimus versus mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a randomised controlled trial and long-term follow-up. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:30–36.
815. Spetie DN, Tang Y, Rovin BH, et al. Mycophenolate therapy of SLE membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2004;66:2411–2415.
816. Chen W, Tang X, Liu Q, et al. Short-term outcomes of induction therapy with tacrolimus versus cyclophosphamide for active lupus nephritis: a multicenter randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis.* 2011;57:235–244.
817. Szeto CC, Kwan BC, Lai FM, et al. Tacrolimus for the treatment of systemic lupus erythematosus with pure class V nephritis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1678–1681.
818. Yap DY, Yu X, Chen XM, et al. Pilot 24 month study to compare mycophenolate mofetil and tacrolimus in the treatment of membranous lupus nephritis with nephrotic syndrome. *Nephrology (Carlton)* 2012;17:352–357.
819. Chavarot N, Verhelst D, Pardon A, et al. Rituximab alone as induction therapy for membranous lupus nephritis: a multicenter retrospective study. *Medicine (Baltimore)* 2017;96.
820. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis: lessons from long-term followup of patients in the Euro-Lupus Nephritis Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2004;50:3934–3940.
821. Korbet SM, Lewis EJ, Collaborative Study Group. Severe lupus nephritis: the predictive value of a  $\geq 50\%$  reduction in proteinuria at 6 months. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:2313–2318.
822. Korbet SM, Lewis EJ, Schwartz MM, et al. Factors predictive of outcome in severe lupus nephritis. *Lupus Nephritis Collaborative Study Group.* *Am J Kidney Dis.* 2000;35:904–914.
823. Tamirou F, D'Cruz D, Sangle S, et al. Long-term follow-up of the MAINTAIN Nephritis Trial, comparing azathioprine and mycophenolate mofetil as maintenance therapy of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:526–531.
824. Tamirou F, Lauwerys BR, Dall'Era M, et al. A proteinuria cut-off level of 0.7 g/day after 12 months of treatment best predicts long-term renal outcome in lupus nephritis: data from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Lupus Sci Med.* 2015;2:e000123.
825. Ugolini-Lopes MR, Seguro LPC, Castro MXF, et al. Early proteinuria response: a valid real-life situation predictor of long-term lupus renal outcome in an ethnically diverse group with severe biopsy-proven nephritis? *Lupus Sci Med.* 2017;4:e000213.
826. Ioannidis JP, Boki KA, Katsorida ME, et al. Remission, relapse, and re-remission of proliferative lupus nephritis treated with cyclophosphamide. *Kidney Int.* 2000;57:258–264.
827. Touma Z, Urowitz MB, Ibanez D, et al. Time to recovery from proteinuria in patients with lupus nephritis receiving standard treatment. *J Rheumatol.* 2014;41:688–697.
828. Dall'Era M, Stone D, Levesque V, et al. Identification of biomarkers that predict response to treatment of lupus nephritis with mycophenolate mofetil or pulse cyclophosphamide. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63:351–357.
829. Bruce IN, Gladman DD, Urowitz MB. Factors associated with refractory renal disease in patients with systemic lupus erythematosus: the role of patient nonadherence. *Arthritis Care Res.* 2000;13:406–408.
830. Costedoat-Chalumeau N, Pouchot J, Guettrot-Imbert G, et al. Adherence to treatment in systemic lupus erythematosus patients. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2013;27:329–340.
831. Marengo MF, Waimann CA, de Achaval S, et al. Measuring therapeutic adherence in systemic lupus erythematosus with electronic monitoring. *Lupus.* 2012;21:1158–1165.
832. Petri M, Perez-Gutthann S, Longenecker JC, et al. Morbidity of systemic lupus erythematosus: role of race and socioeconomic status. *Am J Med.* 1991;91:345–353.
833. Rivera F, Merida E, Illescas ML, et al. Mycophenolate in refractory and relapsing lupus nephritis. *Am J Nephrol.* 2014;40:105–112.
834. Bang SY, Lee CK, Kang YM, et al. Multicenter retrospective analysis of the effectiveness and safety of rituximab in Korean patients with refractory systemic lupus erythematosus. *Autoimmune Dis.* 2012;56:5039.
835. Contis A, Vanquaethem H, Truchetet ME, et al. Analysis of the effectiveness and safety of rituximab in patients with refractory lupus nephritis: a chart review. *Clin Rheumatol.* 2016;35:517–522.
836. Diaz-Lagares C, Croca S, Sangle S, et al. Efficacy of rituximab in 164 patients with biopsy-proven lupus nephritis: pooled data from European cohorts. *Autoimmun Rev.* 2012;11:357–364.
837. Garcia-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Sandoval-Cruz M, et al. Anti-CD20 therapy in patients with refractory systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 52. Hispanic patients. *Lupus.* 2010;19:213–219.
838. Iaccarino L, Bartoloni E, Carli L, et al. Efficacy and safety of off-label use of rituximab in refractory lupus: data from the Italian Multicentre Registry. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33:449–456.
839. Iwata S, Saito K, Hirata S, et al. Efficacy and safety of anti-CD20 antibody rituximab for patients with refractory systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2018;27:802–811.
840. Koike R, Harigai M, Atsumi T, et al. Japan College of Rheumatology 2009 guidelines for the use of tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2009;19:351–357.
841. Kotagiri P, Martin A, Hughes P, et al. Single-dose rituximab in refractory lupus nephritis. *Intern Med J* 2016;46:899–901.
842. Melander C, Sallee M, Trolliet P, et al. Rituximab in severe lupus nephritis: early B-cell depletion affects long-term renal outcome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:579–587.
843. Tanaka Y, Takeuchi T, Miyasaka N, et al. Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis who are refractory to conventional therapy. *Mod Rheumatol.* 2016;26:80–86.
844. Vigna-Perez M, Hernandez-Castro B, Paredes-Saharopulos O, et al. Clinical and immunological effects of Rituximab in patients with lupus nephritis refractory to conventional therapy: a pilot study. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:R83.
845. Weidenbusch M, Rommele C, Schrottler A, et al. Beyond the LUNAR trial. Efficacy of rituximab in refractory lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:106–111.
846. Alshaiqi F, Obaid E, Almuallim A, et al. Outcomes of rituximab therapy in refractory lupus: a meta-analysis. *Eur J Rheumatol.* 2018;5:118–126.
847. Fei Y, Wu Q, Zhang W, et al. Low-dose tacrolimus in treating lupus nephritis refractory to cyclophosphamide: a prospective cohort study. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31:62–68.
848. Jesus D, Rodrigues M, da Silva JAP, et al. Multitarget therapy of mycophenolate mofetil and cyclosporine A for induction treatment of refractory lupus nephritis. *Lupus.* 2018;27:1358–1362.

849. Mok CC, To CH, Yu KL, et al. Combined low-dose mycophenolate mofetil and tacrolimus for lupus nephritis with suboptimal response to standard therapy: a 12-month prospective study. *Lupus*. 2013;22:1135–1141.
850. Ogawa H, Kameda H, Amano K, et al. Efficacy and safety of cyclosporine A in patients with refractory systemic lupus erythematosus in a daily clinical practice. *Lupus*. 2010;19:162–169.
851. Sheikholeslami M, Hajjalilo M, Rasi Hashemi SS, et al. Low dose cyclosporine A in the treatment of resistant proliferative lupus nephritis. *Mod Rheumatol*. 2018;28:523–529.
852. Arriens C, Chen S, Karp DR, et al. Prognostic significance of repeat biopsy in lupus nephritis: Histopathologic worsening and a short time between biopsies is associated with significantly increased risk for end stage renal disease and death. *Clin Immunol*. 2017;185:3–9.
853. Moroni G, Quaglini S, Gallelli B, et al. The long-term outcome of 93 patients with proliferative lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:2531–2539.
854. Mosca M, Bencivelli W, Neri R, et al. Renal flares in 91. SLE patients with diffuse proliferative glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2002;61:1502–1509.
855. Parikh SV, Nagaraja HN, Hebert L, et al. Renal flare as a predictor of incident and progressive CKD in patients with lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9:279–284.
856. Morris HK, Canetta PA, Appel GB. Impact of the ALMS and MAINTAIN trials on the management of lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:1371–1376.
857. Hanaoka H, Iida H, Kiyokawa T, et al. Early achievement of deep remission predicts low incidence of renal flare in lupus nephritis class III or IV. *Arthritis Res Ther*. 2018;20:86.
858. Mejia-Vilet JM, Parikh SV, Song H, et al. Immune gene expression in kidney biopsies of lupus nephritis patients at diagnosis and at renal flare. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34:1197–1206.
859. Ioannidis JP, Katsifis GE, Tzioufas AG, et al. Predictors of sustained amenorrhea from pulsed intravenous cyclophosphamide in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2002;29:2129–2135.
860. Katsifis GE, Tzioufas AG. Ovarian failure in systemic lupus erythematosus patients treated with pulsed intravenous cyclophosphamide. *Lupus*. 2004;13:673–678.
861. Parikh SV, Alvarado A, Malvar A, et al. The kidney biopsy in lupus nephritis: past, present, and future. *Semin Nephrol*. 2015;35:465–477.
862. Bootsma H, Spronk P, Derksen R, et al. Prevention of relapses in systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 1995;345:1595–1599.
863. Tseng CE, Buyon JP, Kim M, et al. The effect of moderate-dose corticosteroids in preventing severe flares in patients with serologically active, but clinically stable, systemic lupus erythematosus: findings of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol*. 2006;54:3623–3632.
864. Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *Lancet Haematol*. 2017;4:e157–e164.
865. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med*. 2014;371:654–666.
866. Brocklebank V, Wood KM, Kavanagh D. Thrombotic microangiopathy and the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13:300–317.
867. Johnson S, Stojanovic J, Ariceta G, et al. An audit analysis of a guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea negative (atypical) hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2014;29:1967–1978.
868. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol*. 2016;31:15–39.
869. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol*. 2012;158:323–335.
870. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med*. 1991;325:393–397.
871. von Baeyer H. Plasmapheresis in thrombotic microangiopathy-associated syndromes: review of outcome data derived from clinical trials and open studies. *Ther Apher*. 2002;6:320–328.
872. Allford SL, Hunt BJ, Rose P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias. *Br J Haematol*. 2003;120:556–573.
873. Bell WR, Braine HG, Ness PM, et al. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med*. 1991;325:398–403.
874. Westwood JP, Thomas M, Alwan F, et al. Rituximab prophylaxis to prevent thrombotic thrombocytopenic purpura relapse: outcome and evaluation of dosing regimens. *Blood Adv*. 2017;1:1159–1166.
875. Froissart A, Buffet M, Veyradier A, et al. Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *Crit Care Med*. 2012;40:104–111.
876. Scully M, Cohen H, Cavenagh J, et al. Remission in acute refractory and relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura following rituximab is associated with a reduction in IgG antibodies to ADAMTS-13. *Br J Haematol*. 2007;136:451–461.
877. Scully M, McDonald V, Cavenagh J, et al. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2011;118:1746–1753.
878. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, et al. Caplacizumab for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2016;374:511–522.
879. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, et al. Caplacizumab treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2019;380:335–346.
880. Tektonidou MG. Antiphospholipid syndrome nephropathy: from pathogenesis to treatment. *Front Immunol*. 2018;9:1181.
881. Sciascia S, Yazdany J, Dall'Era M, et al. Anticoagulation in patients with concomitant lupus nephritis and thrombotic microangiopathy: a multicentre cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:1004–1006.
882. Dufrost V, Risse J, Reshetnyak T, et al. Increased risk of thrombosis in antiphospholipid syndrome patients treated with direct oral anticoagulants. Results from an international patient-level data meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2018;17:1011–1021.
883. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2018;132:1365–1371.
884. Kazzaz NM, McCune WJ, Knight JS. Treatment of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28:218–227.
885. Bucciarelli S, Espinosa G, Cervera R, et al. Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: causes of death and prognostic factors in a series of 250 patients. *Arthritis Rheumatol*. 2006;54:2568–2576.
886. Dioszegi A, Tarr T, Nagy-Vincze M, et al. Microthrombotic renal involvement in an SLE patient with concomitant catastrophic antiphospholipid syndrome: the beneficial effect of rituximab treatment. *Lupus*. 2018;27:1552–1558.
887. Rymarz A, Niemczyk S. The complex treatment including rituximab in the Management of Catastrophic Antiphospholipid Syndrome with renal involvement. *BMC Nephrol*. 2018;19:132.
888. Guillot M, Rafat C, Buob D, et al. Eculizumab for catastrophic antiphospholipid syndrome—a case report and literature review. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57:2055–2057.
889. Ruffatti A, Tarzia V, Fedrigo M, et al. Evidence of complement activation in the thrombotic small vessels of a patient with catastrophic antiphospholipid syndrome treated with eculizumab. *Autoimmun Rev*. 2019;18:561–563.
890. Tinti MG, Carnevale V, Inglese M, et al. Eculizumab in refractory catastrophic antiphospholipid syndrome: a case report and systematic review of the literature. *Clin Exp Med*. 2019;19:281–288.
891. Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368:2169–2181.
892. Licht C, Greenbaum LA, Muus P, et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int*. 2015;87:1061–1073.

893. Wijnsma KL, Duineveld C, Wetzels JFM, et al. Eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome: strategies toward restrictive use. *Pediatr Nephrol.* 2019;34:2261–2277.
894. Caverio T, Rabasco C, Lopez A, et al. Eculizumab in secondary atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32:466–474.
895. Cao M, Leite BN, Ferreiro T, et al. Eculizumab modifies outcomes in adults with atypical hemolytic uremic syndrome with acute kidney injury. *Am J Nephrol.* 2018;48:225–233.
896. de Holanda MI, Porto LC, Wagner T, et al. Use of eculizumab in a systemic lupus erythematosus patient presenting thrombotic microangiopathy and heterozygous deletion in CFHR1-CFHR3. A case report and systematic review. *Clin Rheumatol.* 2017;36:2859–2867.
897. Kello N, Khoury LE, Marder G, et al. Secondary thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome, the role of complement and use of eculizumab: case series and review of literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49:74–83.
898. Caprioli J, Noris M, Brioschi S, et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood.* 2006;108:1267–1279.
899. Loirat C, Sinsino E, Hinglais N, et al. Treatment of the childhood haemolytic uraemic syndrome with plasma. A multicentre randomized controlled trial. *The French Society of Paediatric Nephrology. Pediatr Nephrol.* 1988;2:279–285.
900. Ariceta G, Besbas N, Johnson S, et al. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2009;24:687–696.
901. Kaplan BS, Ruebner RL, Spinale JM, et al. Current treatment of atypical hemolytic uremic syndrome. *Intractable Rare Dis Res.* 2014;3:34–45.
902. Reid VL, Mullan A, Erwig LP. Rapid recovery of membrane cofactor protein (MCP; CD46) associated atypical haemolytic uraemic syndrome with plasma exchange. *BMJ Case Rep.* 2013;bcr2013200980.
903. Sengul Samanci N, Ayer M, Ergen A, et al. An effective treatment of atypical hemolytic uremic syndrome with plasma exchange and eculizumab: a case report. *Transfus Apher Sci.* 2015;52:314–316.
904. Buyon JP, Kim MY, Guerra MM, et al. Kidney outcomes and risk factors for nephritis (flare/de novo) in a multiethnic cohort of pregnant patients with lupus. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12:940–946.
905. Clowse ME, Jamison M, Myers E, et al. A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199:127.e1–6.
906. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:476–485.
907. Kroese SJ, de Hair MJH, Limper M, et al. Hydroxychloroquine use in lupus patients during pregnancy is associated with longer pregnancy duration in preterm births. *J Immunol Res.* 2017;2810202.
908. Meher S, Duley L, Hunter K, et al. Antiplatelet therapy before or after 16 weeks' gestation for preventing preeclampsia: an individual participant data meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216:121–128.e2.
909. Xu TT, Zhou F, Deng CY, et al. Low-dose aspirin for preventing preeclampsia and its complications: a meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2015;17:567–573.
910. Remmers EF, Plenge RM, Lee AT, et al. STAT4 and the risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2007;357:977–986.
911. Silva CA, Avcin T, Brunner HI. Taxonomy for systemic lupus erythematosus with onset before adulthood. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:1787–1793.
912. Wenderfer SE, Ruth NM, Brunner HI. Advances in the care of children with lupus nephritis. *Pediatr Res.* 2017;81:406–414.
913. Chandar J, Gomez-Marin O, del Pozo R, et al. Role of routine urinalysis in asymptomatic pediatric patients. *Clin Pediatr (Phila)* 2005;44:43–48.
914. Sebestyen JF, Alon US. The teenager with asymptomatic proteinuria: think orthostatic first. *Clin Pediatr (Phila)* 2011;50:179–182.
915. Contreras G, Pagan J, Chokshi R, et al. Comparison of mortality of ESRD patients with lupus by initial dialysis modality. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9:1949–1956.
916. Levy B, Couchoud C, Rougier JP, et al. Outcome of patients with systemic lupus erythematosus on chronic dialysis: an observational study of incident patients of the French National Registry 2002–2012. *Lupus.* 2015;24:1111–1121.
917. Mejia-Vilet JM, Tejada-Maldonado J, Correa-Rotter R. Comment on “Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus by the Mexican College of Rheumatology”. *Reumatol Clin (Engl Ed)* 2020;16:433–434.
918. O'Shaughnessy MM, Liu S, Montez-Rath ME, et al. Kidney transplantation outcomes across GN subtypes in the United States. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:632–644.
919. Park ES, Ahn SS, Jung SM, et al. Renal outcome after kidney transplantation in Korean patients with lupus nephritis. *Lupus.* 2018;27:461–467.
920. Jorge A, Wallace ZS, Lu N, et al. Renal transplantation and survival among patients with lupus nephritis: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2019;170:240–247.
921. Goldfarb-Rumyantzev A, Hurdle JF, Scandling J, et al. Duration of end-stage renal disease and kidney transplant outcome. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:167–175.
922. Plantinga LC, Patzer RE, Drenkard C, et al. Association of time to kidney transplantation with graft failure among U.S. patients with end-stage renal disease due to lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015;67:571–581.
923. Cheigh JS, Kim H, Stenzel KH, et al. Systemic lupus erythematosus in patients with end-stage renal disease: long-term follow-up on the prognosis of patients and the evolution of lupus activity. *Am J Kidney Dis.* 1990;16:189–195.
924. Contreras G, Mattiazzi A, Guerra G, et al. Recurrence of lupus nephritis after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:1200–1207.
925. Pham PT, Pham PC. Graft loss due to recurrent lupus nephritis in living-related kidney donation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:2296–2299.
926. Ponticelli C, Moroni G, Glassock RJ. Recurrence of secondary glomerular disease after renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:1214–1221.
927. Bataille S, Burtsey S, Decourt A, et al. [Antiphospholipids antibodies and hemodialysis: a frequent association linked to arteriovenous fistula thrombosis]. *Nephrol Ther.* 2015;11:27–33. [in French].
928. Morales JM, Serrano M, Martinez-Flores JA, et al. Antiphospholipid syndrome and renal allograft thrombosis. *Transplantation.* 2019;103:481–486.
929. Wagenknecht DR, Fastenau DR, Torrey RJ, et al. Risk of early renal allograft failure is increased for patients with antiphospholipid antibodies. *Transpl Int.* 2000;13(suppl 1):S78–S81.
930. Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2003;63:1164–1177.
931. McAdoo SP, Pusey CD. Anti-glomerular basement membrane disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12:1162–1172.
932. Wilson CB, Dixon FJ. Anti-glomerular basement membrane antibody-induced glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1973;3:74–89.
933. Savage CO, Pusey CD, Bowman C, et al. Antiglomerular basement membrane antibody mediated disease in the British Isles 1980–4. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;292:301–304.
934. Benoit FL, Rulon DB, Theil GB, et al. Goodpasture's syndrome: a clinicopathologic entity. *Am J Med.* 1964;37:424–444.
935. McAdoo SP, Tanna A, Hruskova Z, et al. Patients double-seropositive for ANCA and anti-GBM antibodies have varied renal survival, frequency of relapse, and outcomes compared to single-seropositive patients. *Kidney Int.* 2017;92:693–702.
936. Salama AD, Dougan T, Levy JB, et al. Goodpasture's disease in the absence of circulating anti-glomerular basement membrane antibodies as detected by standard techniques. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:1162–1167.
937. Marques C, Carvelli J, Biard L, et al. Prognostic factors in anti-glomerular basement membrane disease: a multicenter study of 119 patients. *Front Immunol.* 2019;10:1665.
938. van Daalen EE, Jennette JC, McAdoo SP, et al. Predicting outcome in patients with anti-GBM glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13:63–72.

939. Johnson JP, Moore Jr. J, Austin 3rd HA, et al. Therapy of anti-glomerular basement membrane antibody disease: analysis of prognostic significance of clinical, pathologic and treatment factors. *Medicine (Baltimore)* 1985;64:219–227.
940. Alchi B, Griffiths M, Sivalingam M, et al. Predictors of renal and patient outcomes in anti-GBM disease: clinicopathologic analysis of a two-centre cohort. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30:814–821.
941. Li FK, Tse KC, Lam MF, et al. Incidence and outcome of anti-glomerular basement membrane disease in Chinese. *Nephrology (Carlton)* 2004;9:100–104.
942. Donaghy M, Rees AJ. Cigarette smoking and lung haemorrhage in glomerulonephritis caused by autoantibodies to glomerular basement membrane. *Lancet.* 1983;2:1390–1393.
943. Lazor R, Bigay-Game L, Cottin V, et al. Alveolar hemorrhage in anti-basement membrane antibody disease: a series of 28 cases. *Medicine (Baltimore)* 2007;86:181–193.
944. Lockwood CM, Boulton-Jones JM, Lowenthal RM, et al. Recovery from Goodpasture's syndrome after immunosuppressive treatment and plasmapheresis. *Br Med J* 1975;2:252–254.
945. Kaplan AA, Appel GB, Pusey CE, et al. Anti-GBM (Goodpasture) disease: treatment and prognosis. UpToDate: evidence-based clinical decision support. Available at: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). Accessed September 7, 2021.
946. Kluth DC, Rees AJ. Anti-glomerular basement membrane disease. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:2446–2453.
947. Flores JC, Taube D, Savage CO, et al. Clinical and immunological evolution of oligoanuric anti-GBM nephritis treated by haemodialysis. *Lancet.* 1986;1:5–8.
948. Levy JB, Turner AN, Rees AJ, et al. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med.* 2001;134:1033–1042.
949. Jefferson JA. Complications of immunosuppression in glomerular disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13:1264–1275.
950. Schmalldienst S, Mullner M, Goldammer A, et al. Intravenous immunoglobulin application following immunoabsorption: benefit or risk in patients with autoimmune diseases? *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:513–521.
951. Borza DB, Chedid MF, Colon S, et al. Recurrent Goodpasture's disease secondary to a monoclonal IgA1-kappa antibody autoreactive with the alpha1/alpha2 chains of type IV collagen. *Am J Kidney Dis.* 2005;45:397–406.
952. Huat A, Josse AG, Chauveau D, et al. Outcomes of patients with Goodpasture syndrome: a nationwide cohort-based study from the French Society of Hemapheresis. *J Autoimmun.* 2016;73:24–29.
953. Levy JB, Lachmann RH, Pusey CD. Recurrent Goodpasture's disease. *Am J Kidney Dis.* 1996;27:573–578.
954. Mehler PS, Brunvand MW, Hutt MP, et al. Chronic recurrent Goodpasture's syndrome. *Am J Med.* 1987;82:833–835.
955. Gu B, Magil AB, Barbour SJ. Frequently relapsing anti-glomerular basement membrane antibody disease with changing clinical phenotype and antibody characteristics over time. *Clin Kidney J* 2016;9:661–664.
956. Liu P, Waheed S, Boujelbane L, et al. Multiple recurrences of anti-glomerular basement membrane disease with variable antibody detection: Can the laboratory be trusted? *Clin Kidney J* 2016;9:657–660.
957. Touzot M, Poisson J, Faguer S, et al. Rituximab in anti-GBM disease: a retrospective study of 8 patients. *J Autoimmun.* 2015;60:74–79.
958. Heitz M, Carron PL, Clavarino G, et al. Use of rituximab as an induction therapy in anti-glomerular basement-membrane disease. *BMC Nephrol.* 2018;19:241.
959. Garcia-Canton C, Toledo A, Palomar R, et al. Goodpasture's syndrome treated with mycophenolate mofetil. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15:920–922.
960. Kiykim AA, Horoz M, Gok E. Successful treatment of resistant anti-glomerular basement membrane antibody positivity with mycophenolic acid. *Intern Med.* 2010;49:577–580.
961. Mori M, Nwaogwugwu U, Akers GR, et al. Anti-glomerular basement membrane disease treated with mycophenolate mofetil, corticosteroids, and plasmapheresis. *Clin Nephrol.* 2013;80:67–71.
962. Olivier M, Watson H, Lee D, et al. Monotypic IgG1-kappa atypical anti-glomerular basement membrane nephritis: a case report. *Case Rep Nephrol Dial.* 2019;9:8–14.
963. Soveri I, Molne J, Uhlin F, et al. The IgG-degrading enzyme of *Streptococcus pyogenes* causes rapid clearance of anti-glomerular basement membrane antibodies in patients with refractory anti-glomerular basement membrane disease. *Kidney Int.* 2019;96:1234–1238.
964. Biesenbach P, Kain R, Derfler K, et al. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with immunoabsorption. *PLoS One.* 2014;9:e103568.
965. Tang W, McDonald SP, Hawley CM, et al. Anti-glomerular basement membrane antibody disease is an uncommon cause of end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2013;83:503–510.
966. Choy BY, Chan TM, Lai KN. Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2006;6:2535–2542.
967. Kashtan CE. Renal transplantation in patients with Alport syndrome. *Pediatr Transplant.* 2006;10:651–657.
968. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl.* 2012;2:139–274.
969. Institute of Medicine (IOM). Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines. In: Graham R, Mancher M, Miller Wolman D, et al., ed. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*. Washington, DC: National Academies Press; 2011.
970. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *J Clin Epidemiol.* 2010;63:1308–1311.
971. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, ed. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Chichester, UK: Wiley; 2019.
972. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence—imprecision. *J Clin Epidemiol.* 2011;64:1283–1293.
973. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343:d5928.
974. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557–560.
975. Guyatt GH, Oxman AD, Schunemann HJ, et al. GRADE guidelines: a new series of articles in the *Journal of Clinical Epidemiology*. *J Clin Epidemiol.* 2011;64:380–382.
976. Brunetti M, Shemilt I, Pregno S, et al. GRADE guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence. *J Clin Epidemiol.* 2013;66:140–150.



## **ПЕРЕВОД НАЗВАНИЙ ТАБЛИЦ ИЗ РАЗДЕЛОВ "МЕТОДЫ РАЗРАБОТКИ РЕКОМЕНДАЦИЙ" И ТАБЛИЦ, РАЗМЕЩЕННЫХ В ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ МАТЕРИАЛАХ**

### **ТАБЛИЦЫ ИЗ РАЗДЕЛА "МЕТОДЫ РАЗРАБОТКИ РЕКОМЕНДАЦИЙ"**

- Таблица 1. Иерархия исходов
- Таблица 2. Клинические вопросы и темы систематического обзора в формате PICOM
- Таблица 3. Классификация доказательств по качеству и достоверности
- Таблица 4. Система GRADE для оценки качества доказательств
- Таблица 5. Номенклатура и описание KDIGO для классификации рекомендаций
- Таблица 6. Факторы, определяющие силу рекомендаций

### **ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ, ПЕРЕВОД НАЗВАНИЙ РАЗДЕЛОВ И ТАБЛИЦ**

#### **Приложение А. Стратегии поиска**

- Таблица S1. Стратегии поиска для тем систематического обзора

#### **Приложение В. Соответствие стандартам Института медицины (ИМ) (Institute of Medicine – IOM) по разработке Рекомендаций**

- Таблица S2. Контрольный список для разработки рекомендаций – стандарты ИМ для разработки заслуживающих доверия рекомендаций по клинической практике
- Таблица S3. Адаптированный контрольный список стандартов репортирования в систематических обзорах – стандарты ИМ для систематических обзоров

#### **Приложение С. Приложение по данным – Сводные материалы результатов поиска (SoF/ППП), приведенные в тексте Рекомендаций**

##### **Глава 2: IgA нефропатия (IgA-N) / IgA васкулит (IgA-V)**

- Таблица S4. Пациенты с IgA-нефропатией – ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы (иРАС) в сравнении с плацебо или без лечения
- Таблица S5. Пациенты с IgA-нефропатией – иРАС в сравнении с симптоматическим лечением
- Таблица S6. Пациенты с IgA-нефропатией – глюкокортикоиды (перорально) плюс поддерживающая терапия в сравнении с поддерживающей терапией
- Таблица S7. Пациенты с IgA-нефропатией – тонзиллэктомия плюс стандартное лечение в сравнении со стандартным лечением
- Таблица S8. Пациенты с IgA-васкулитом и тяжелым заболеванием почек – преднизолон в сравнении с плацебо или поддерживающей терапией

##### **Глава 3: Мембранозная нефропатия**

- Таблица S9. Взрослые с мембранозной нефропатией с нефротическим синдромом – пероральные алкилирующие агенты в сравнении с плацебо или отсутствием лечения, или глюкокортикоидами
- Таблица S10. Взрослые с мембранозной нефропатией с нефротическим синдромом – ритуксимаб плюс поддерживающая терапия в сравнении с поддерживающей терапией
- Таблица S11. Взрослые с мембранозной нефропатией с нефротическим синдромом – ритуксимаб в сравнении с циклоспорином
- Таблица S12. Взрослые с мембранозной нефропатией с нефротическим синдромом – ингибиторы кальциневрина в сравнении с плацебо/отсутствием лечения или глюкокортикоидами
- Таблица S13. Взрослые с мембранозной нефропатией с нефротическим синдромом – ингибиторы кальциневрина в сравнении с алкилирующими агентами

##### **Глава 4: Нефротический синдром у детей**

- Таблица S14. Первый эпизод нефротического синдрома у детей – глюкокортикоидная терапия продолжительностью 12 недель или более по сравнению с глюкокортикоидной терапией продолжительностью 8 недель
- Таблица S15. Дети с нефротическим синдромом и вирусными инфекциями – ежедневный прием преднизолона по сравнению с альтернативным приемом преднизолона
- Таблица S16. Дети с часто рецидивирующим чувствительным к стероидам нефротическим синдромом – алкилирующие агенты в сравнении с глюкокортикоидами или плацебо или и тем, и другим.
- Таблица S17. Дети с часто рецидивирующим или стероидозависимым нефротическим синдромом – левамизол в сравнении с глюкокортикоидами или плацебо, или и то, и другое, или с отсутствием лечения

- Таблица S18. Дети с часто рецидивирующим или стероидозависимым нефротическим синдромом – микофенолат мофетил в сравнении с левамизолом
- Таблица S19. Дети с чувствительным к стероидам нефротическим синдромом – циклоспорин и преднизон по сравнению с одним преднизолоном
- Таблица S20. Дети с часто рецидивирующим или стероидозависимым нефротическим синдромом – ритуксимаб в сравнении с плацебо или контролем
- Таблица S21. Дети со стероидорезистентным нефротическим синдромом – циклоспорин в сравнении с плацебо или отсутствие лечения
- Таблица S22. Дети со стероидрезистентным нефротическим синдромом – ингибиторы кальциневрина в сравнении с внутривенным введением циклофосфамида
- Таблица S23. Дети со стероидорезистентным нефротическим синдромом – циклоспорин в сравнении с микофенолата мофетилем и дексаметазоном
- Таблица S24. Дети со стероидорезистентным нефротическим синдромом – такролимус для поддержания ремиссии против микофенолата мофетила для поддержания ремиссии

#### Глава 5: Болезнь минимальных изменений (БМИ) у взрослых

- Таблица S25. Первый эпизод заболевания с минимальными изменениями у взрослых с нефротическим синдромом – глюкокортикоиды в сравнении с плацебо или отсутствием лечения
- Таблица S26. Первый эпизод заболевания с минимальными изменениями у взрослых с нефротическим синдромом – внутривенное введение глюкокортикоидов с пероральными глюкокортикоидами или без них по сравнению с только пероральными глюкокортикоидами
- Таблица S27. Болезнь с минимальными изменениями у взрослых с нефротическим синдромом – ингибиторы кальциневрина с пероральными глюкокортикоидами или без них по сравнению с только глюкокортикоидами

#### Глава 6: Фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) у взрослых

- Таблица S28. Пациенты со стероидорезистентным фокально-сегментарным гломерулосклерозом с нефротическим синдромом – только циклоспорин в сравнении с поддерживающей терапией
- Таблица S29. Пациенты со стероидорезистентным фокально-сегментарным гломерулосклерозом с нефротическим синдромом – циклоспорин плюс низкие дозы преднизолона в сравнении с преднизолоном
- Таблица S30. Пациенты со стероидорезистентным фокально-сегментарным гломерулосклерозом с нефротическим синдромом – циклоспорин плюс преднизолон в сравнении с метилпреднизолоном

#### Глава 9: Васкулит, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА)

- Таблица S31. Пациенты с АНЦА-ассоциированным васкулитом и ХБП легкой и средней степени тяжести – ритуксимаб в сравнении с циклофосфамидом
- Таблица S32. Пациенты с рецидивирующим АНЦА-ассоциированным васкулитом и ХБП легкой и средней степени тяжести – ритуксимаб, затем азатиоприн в сравнении с циклофосфамидом, затем азатиоприном
- Таблица S33. Пациенты с АНЦА-ассоциированным васкулитом – пульс-терапия циклофосфамидом плюс азатиоприн в сравнении с непрерывной терапией циклофосфамидом плюс азатиоприном
- Таблица S34. Пациенты с АНЦА-ассоциированным васкулитом – микофенолат мофетил в сравнении с циклофосфамидом
- Таблица S35. Пациенты с АНЦА-ассоциированным васкулитом – метотрексат в сравнении с циклофосфамидом
- Таблица S36. Пациенты с системным АНЦА-ассоциированным васкулитом – пульс-терапия циклофосфамидом в сравнении с непрерывной терапией циклофосфамидом
- Таблица S37. Пациенты с АНЦА-ассоциированным васкулитом и тяжелым заболеванием почек – плазмообмен в качестве дополнительной терапии по сравнению с контролем (обычная терапия)
- Таблица S38. Пациенты с АНЦА-ассоциированным васкулитом – поддерживающая терапия азатиоприном в сравнении с поддерживающей терапией циклофосфамидом
- Таблица S39. Пациенты с АНЦА-ассоциированным васкулитом – поддерживающая терапия микофенолата мофетилем в сравнении с поддерживающей терапией азатиоприном
- Таблица S40. Пациенты с АНЦА-ассоциированным васкулитом – поддерживающая терапия азатиоприном в сравнении с поддерживающей терапией метотрексатом
- Таблица S41. Пациенты с АНЦА-ассоциированным васкулитом – поддерживающая терапия: расширенный азатиоприн по сравнению с поддерживающей терапией: стандартный азатиоприн
- Таблица S42. Пациенты с АНЦА-ассоциированным васкулитом – поддерживающая терапия: индивидуальная терапия ритуксимабом в сравнении с поддерживающей терапией: терапия ритуксимабом по фиксированному графику
- Таблица S43. Пациенты с АНЦА-ассоциированным васкулитом и рецидивирующим заболеванием – поддерживающая терапия ритуксимабом в сравнении с поддерживающей терапией азатиоприном
- Таблица S44. Пациенты с АНЦА-ассоциированным васкулитом – поддерживающая терапия: антибиотики (триметоприм/сульфаметоксазол) в сравнении с поддерживающей терапией: плацебо

## Глава 10: Волчаночный нефрит

- Таблица S45. Пациенты с волчаночным нефритом – противомаларийные препараты в сравнении со стандартным лечением
- Таблица S46. Пациенты с пролиферативным волчаночным нефритом – индукция: внутривенное введение циклофосфида по сравнению с индукцией: только глюкокортикоиды
- Таблица S47. Пациенты с пролиферативным волчаночным нефритом – индукция: циклофосфамид в высоких дозах по сравнению с индукцией: циклофосфамид в низких дозах
- Таблица S48. Пациенты с пролиферативным волчаночным нефритом – индукция: микофенолат мофетил по сравнению с индукцией: внутривенное введение циклофосфида
- Таблица S49. Пациенты с пролиферативным волчаночным нефритом – индукция: пероральный глюкокортикоид в стандартной дозе по сравнению с индукцией: пероральный глюкокортикоид в сниженной дозе
- Таблица S50. Пациенты с пролиферативным волчаночным нефритом – индукция: внутривенное введение циклофосфида по сравнению с индукцией: пероральный циклофосфамид
- Таблица S51. Пациенты с пролиферативным волчаночным нефритом – индукция: микофенолат мофетил плюс такролимус по сравнению с индукцией: внутривенное введение циклофосфида
- Таблица S52. Пациенты с пролиферативным волчаночным нефритом – индукция: циклофосфамид по сравнению с индукцией: азатиоприн
- Таблица S53. Пациенты с пролиферативным волчаночным нефритом – индукция: обмен плазмы плюс иммуносупрессия по сравнению с индукцией: только иммуносупрессия
- Таблица S54. Пациенты с пролиферативным волчаночным нефритом – индукция: сирукумаб плюс другое иммунодепрессивное средство по сравнению с индукцией: плацебо плюс другое иммунодепрессивное средство
- Таблица S55. Пациенты с пролиферативным волчаночным нефритом – индукция: лаквинимод плюс другое иммунодепрессивное средство по сравнению с индукцией: плацебо плюс другое иммунодепрессивное средство
- Таблица S56. Пациенты с пролиферативным волчаночным нефритом – индукция: ритуксимаб плюс микофенолат мофетил по сравнению с индукцией: плацебо плюс микофенолата мофетил
- Таблица S57. Пациенты с пролиферативным волчаночным нефритом – индукция: ритуксимаб плюс циклофосфамид в сравнении с индукцией: ритуксимаб
- Таблица S58. Пациенты с пролиферативным волчаночным нефритом – индукция: абатацепт плюс другое иммунодепрессивное средство по сравнению с индукцией: плацебо плюс другое иммунодепрессивное средство
- Таблица S59. Пациенты с пролиферативным волчаночным нефритом – индукция: окрелизумаб плюс другое иммунодепрессивное средство по сравнению с индукцией: плацебо плюс другое иммунодепрессивное средство
- Таблица S60. Пациенты с пролиферативным волчаночным нефритом (III/IV) или чистым волчаночным нефритом V – белимуаб в сравнении с плацебо
- Таблица S61. Пациенты с пролиферативным волчаночным нефритом – поддерживающая терапия: азатиоприн по сравнению с поддерживающей терапией: микофенолата мофетил
- Таблица S62. Пациенты с пролиферативным волчаночным нефритом – индукция: длительный (18 месяцев) курс циклофосфида по сравнению с индукцией: короткий (6 месяцев) курс циклофосфида
- Таблица S63. Пациенты с пролиферативным волчаночным нефритом – поддерживающая терапия: азатиоприн по сравнению с поддерживающей терапией: циклофосфамид

## Глава 11: Гломерулонефрит с антителами к гломерулярной базальной мембране (Анти-GBM)

- Таблица S64. Пациенты с гломерулонефритом с антителами к гломерулярной базальной мембране – плазмаобмен в сравнении со стандартным лечением

**Приложение D. Дополнение к данным – Дополнительные таблицы (SoF/ППП), разработанные в рамках обзора доказательств**

## Глава 1: Общие принципы лечения гломерулярных болезней

- Таблица S65. Женщины с волчаночным нефритом – микофенолата мофетил в сравнении с циклофосфамидом
- Таблица S66. Женщины с волчаночным нефритом – циклофосфамид в сравнении с азатиоприном
- Таблица S67. Пациенты с волчаночным нефритом – барьеры и факторы, способствующие принятию решений о приеме препаратов

## Глава 2: IgA нефропатия (IgA-N) / IgA васкулит (IgA-V)

- Таблица S68. Пациенты с IgA-нефропатией – пероральные глюкокортикоиды в сравнении с плацебо или обычным лечением (без блокады PAC)
- Таблица S69. Пациенты с IgA-нефропатией – глюкокортикоиды (внутривенно или перорально) в сравнении с плацебо или обычным лечением

- Таблица S70. Пациенты с IgA-нефропатией – глюкокортикоид плюс иРАС по сравнению только с глюкокортикоидами
- Таблица S71. Пациенты с IgA-нефропатией – глюкокортикоиды плюс тонзиллэктомия плюс БРА в сравнении с глюкокортикоидами плюс тонзиллэктомия
- Таблица S72. Пациенты с IgA-нефропатией – циклофосфамид, затем азатиоприн плюс глюкокортикоиды в сравнении с антигипертензивной терапией (без блокады РАС)
- Таблица S73. Пациенты с IgA-нефропатией – циклофосфамид плюс глюкокортикоиды по сравнению с только глюкокортикоидами
- Таблица S74. Пациенты с IgA-нефропатией – циклофосфамид плюс антитромбоцитарные/антикоагулянтные препараты в сравнении с обычным лечением
- Таблица S75. Пациенты с IgA-нефропатией – азатиоприн плюс глюкокортикоиды в сравнении с плацебо или обычным лечением
- Таблица S76. Пациенты с IgA-нефропатией – азатиоприн, глюкокортикоиды и антитромбоцитарные/антикоагулянтные препараты в сравнении с антитромбоцитарными/антикоагулянтными препаратами
- Таблица S77. Пациенты с IgA-нефропатией – азатиоприн в сравнении только с глюкокортикоидами
- Таблица S78. Пациенты с IgA-нефропатией – азатиоприн, глюкокортикоиды и антикоагулянты в сравнении только с глюкокортикоидами
- Таблица S79. Пациенты с IgA-нефропатией – ингибитор кальциневрина плюс глюкокортикоиды по сравнению с глюкокортикоидами в одиночку
- Таблица S80. Пациенты с IgA-нефропатией – микофенолата мофетил в сравнении с плацебо или обычным лечением
- Таблица S81. Пациентам с IgA-нефропатией со СКФ  $\leq 60$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> – циклофосфамид, затем азатиоприн плюс глюкокортикоиды в сравнении с поддерживающей терапией
- Таблица S82. Пациенты с IgA-нефропатией – микофенолата мофетил плюс глюкокортикоиды по сравнению с только глюкокортикоидами
- Таблица S83. Пациенты с IgA-нефропатией – микофенолата мофетил плюс иРАС по сравнению только с иРАС
- Таблица S84. Пациенты с IgA-нефропатией – мизорибин против отсутствия мизорибина
- Таблица S85. Пациенты с IgA-нефропатией – лефлуномид против отсутствия лефлуномида
- Таблица S86. Пациенты с IgA-нефропатией м лефлуномид плюс низкие дозы глюкокортикоидов в сравнении с высокими дозами глюкокортикоидов
- Таблица S87. Пациенты с IgA-нефропатией – рыбий жир в сравнении с плацебо или без лечения
- Таблица S88. Пациенты с IgA-нефропатией – рыбий жир в сравнении с симптоматическим лечением
- Таблица S89. Пациенты с IgA-нефропатией – рыбий жир плюс иАПФ или БРА в сравнении с иАПФ или БРА
- Таблица S90. Пациенты с IgA-нефропатией – антикоагулянт в сравнении с плацебо или без лечения
- Таблица S91. Пациенты с IgA-нефропатией – антикоагулянт в сравнении с другим иммуносупрессивным лечением
- Таблица S92. Пациенты с IgA-нефропатией – антикоагулянт плюс другое лечение в сравнении с другим лечением
- Таблица S93. Пациенты с IgA-нефропатией – антиоксидантное лечение в сравнении с другими методами лечения
- Таблица S94. Пациенты с IgA-нефропатией – статины в сравнении с плацебо или отсутствием лечения
- Таблица S95. Пациенты с IgA-нефропатией – статины плюс другое лечение в сравнении с другим лечением
- Таблица S96. Пациенты с IgA-нефропатией – фенитоин в сравнении с плацебо или без лечения
- Таблица S97. Пациенты с IgA-нефропатией – фитотерапия в сравнении с плацебо или отсутствием лечения
- Таблица S98. Пациенты с IgA-нефропатией – традиционная китайская медицина в сравнении с западной медициной
- Таблица S99. Пациенты с IgA-нефропатией – витамин Е в сравнении с плацебо или отсутствием лечения
- Таблица S100. Пациенты с IgA-нефропатией – витамин D в сравнении с плацебо или отсутствием лечения
- Таблица S101. Пациенты с IgA-нефропатией – кромогликат натрия в сравнении с плацебо или без лечения
- Таблица S102. Пациенты с IgA-нефропатией – аллопуринол в сравнении с плацебо или без лечения
- Таблица S103. Пациенты с IgA-нефропатией – БРА, преднизолон и антитромбоцитарные препараты в сравнении с преднизолоном плюс антитромбоцитарные препараты
- Таблица S104. Пациенты с IgA-нефропатией – гидроксихлорохин в сравнении с плацебо
- Таблица S105. Пациенты с IgA-васкулитом и тяжелым заболеванием почек – циклоспорин в сравнении с метилпреднизолоном
- Таблица S106. Пациенты с IgA-васкулитом и тяжелым заболеванием почек – микофенолата мофетил в сравнении с азатиоприном

- Таблица S107. Пациенты с IgA- васкулитом и тяжелым заболеванием почек – микофенолата мофетил в сравнении с лефлуномидом
- Таблица S108. Пациенты с IgA- васкулитом и тяжелым заболеванием почек – циклофосфамид в сравнении с поддерживающей терапией
- Таблица S109. Пациенты с васкулитом IgA и тяжелым заболеванием почек – циклофосфамид плюс глюкокортикоиды в сравнении с глюкокортикоидами

### Глава 3: Мембранозная нефропатия

- Таблица S110. Взрослые с мембранозной нефропатией и нефротическим синдромом – мизорибин в сравнении с плацебо, отсутствием лечения или только глюкокортикоидами
- Таблица S111. Взрослые с мембранозной нефропатией и нефротическим синдромом – глюкокортикоиды в сравнении с плацебо или без лечения
- Таблица S112. Взрослые с мембранозной нефропатией и нефротическим синдромом – циклофосфамид плюс лефлуномид в сравнении с одним циклофосфамидом
- Таблица S113. Взрослые с мембранозной нефропатией и нефротическим синдромом – адренкортикотропный гормон в сравнении с алкилирующими агентами плюс глюкокортикоиды
- Таблица S114. Взрослые с мембранозной нефропатией и нефротическим синдромом – раннее (немедленное) лечение циклофосфамидом плюс глюкокортикоиды по сравнению с поздним (при повышении креатинина в сыворотке крови >25%) лечением циклофосфамидом плюс глюкокортикоиды
- Таблица S115. Взрослые с мембранозной нефропатией и нефротическим синдромом – циклоспорин (1,5 мг/кг, два раза в день) в сравнении с циклоспорином (3,0 мг/кг, один раз в день)
- Таблица S116. Взрослые с мембранозной нефропатией и нефротическим синдромом – такролимус плюс глюкокортикоиды (6 месяцев) в сравнении с такролимусом плюс глюкокортикоиды (24 месяца)
- Таблица S117. Взрослые с мембранозной нефропатией и нефротическим синдромом – мизорибин (150 мг) один раз в день в сравнении с мизорибин (50 мг) 3 раза в день.
- Таблица S118. Взрослые с мембранозной нефропатией и нефротическим синдромом – внутривенное введение алкилирующих агентов по сравнению с плацебо, отсутствие лечения или глюкокортикоиды
- Таблица S119. Взрослые с мембранозной нефропатией, нефротическим синдромом и ухудшением функции почек – хлорамбуцил, преднизолон плюс поддерживающая терапия в сравнении с поддерживающей терапией
- Таблица S120. Взрослые с мембранозной нефропатией и нефротическим синдромом – пероральный циклофосфамид, варфарин плюс дипиридамола в сравнении с симптоматическим лечением
- Таблица S121. Взрослые с мембранозной нефропатией, нефротическим синдромом и ухудшением функции почек – циклоспорин с поддерживающей терапией или без нее по сравнению с плацебо или поддерживающей терапией
- Таблица S122. Взрослые с мембранозной нефропатией и нефротическим синдромом – азатиоприн в сравнении с плацебо или без лечения
- Таблица S123. Взрослые с мембранозной нефропатией и нефротическим синдромом – микофенолата мофетил в сравнении с алкилирующими агентами
- Таблица S124. Взрослые с мембранозной нефропатией и нефротическим синдромом – микофенолата мофетил в сравнении с ингибиторами кальциневрина
- Таблица S125. Взрослые с мембранозной нефропатией и нефротическим синдромом – микофенолата мофетил плюс циклоспорин в сравнении с только циклоспорином
- Таблица S126. Взрослые с мембранозной нефропатией и нефротическим синдромом – микофенолата мофетил в сравнении с поддерживающей терапией
- Таблица S127. Взрослые с мембранозной нефропатией и нефротическим синдромом – циклофосфамид плюс глюкокортикоиды в сравнении с хлорамбуцилом плюс метилпреднизолоном с пероральными глюкокортикоидами или без них.
- Таблица S128. Взрослые с мембранозной нефропатией и нефротическим синдромом – циклофосфамид в сравнении с лефлуномидом
- Таблица S129. Взрослые с мембранозной нефропатией и нефротическим синдромом – циклофосфамид плюс лефлуномид по сравнению с одним только лефлуномидом
- Таблица S130. Взрослые с мембранозной нефропатией и нефротическим синдромом – лефлуномид в сравнении с циклофосфамидом
- Таблица S131. Взрослые с мембранозной нефропатией и нефротическим синдромом – последовательный прием такролимуса и ритуксимаба в сравнении с циклическим приемом циклофосфамида и глюкокортикоидов

### Глава 4: Нефротический синдром у детей

- Таблица S132. Первый эпизод нефротического синдрома у детей – глюкокортикоидная терапия продолжительностью 1 месяц против глюкокортикоидной терапии продолжительностью 2 месяца

- Таблица S133. Первый эпизод нефротического синдрома у детей – глюкокортикоидная терапия продолжительностью 12 месяцев по сравнению с глюкокортикоидной терапией продолжительностью 5 месяцев
- Таблица S134. Первый эпизод нефротического синдрома у детей – глюкокортикоидная терапия продолжительностью 5 или 6 месяцев по сравнению с глюкокортикоидной терапией продолжительностью 3 месяца
- Таблица S135. Первый эпизод нефротического синдрома у детей – дозировка преднизолона в зависимости от веса (1,5 мг/кг [максимум 40 мг]) в сравнении с дозировкой преднизолона в зависимости от площади поверхности тела (40 мг/м<sup>2</sup>)
- Таблица S136. Первый эпизод нефротического синдрома у детей – более высокая общая доза (60 мг/м<sup>2</sup>/сут [максимум 80 мг] в течение 6 недель, 40 мг/м<sup>2</sup> поочередно в течение 6 недель) преднизолона по сравнению с более низкой общей дозой (40 мг/м<sup>2</sup>/сут [максимум 60 мг] в течение 6 недель, 40 мг/м<sup>2</sup> поочередно в течение 6 недель) преднизолон
- Таблица S137. Первый эпизод нефротического синдрома у детей – дефлазакорт по сравнению с преднизолоном
- Таблица S138. Первый эпизод нефротического синдрома у детей – высокие дозы метлипреднизона в сравнении с преднизолоном (2 месяца терапии)
- Таблица S139. Первый эпизод нефротического синдрома у детей – длительная продолжительность приема преднизолона и Sairei-to по сравнению со стандартной продолжительностью приема преднизолона и Sairei-to
- Таблица S140. Дети с рецидивирующим нефротическим синдромом – прерывистая доза по сравнению с альтернативной дневной дозой преднизолона
- Таблица S141. Дети с рецидивирующим нефротическим синдромом – ежедневная терапия глюкокортикоидами по сравнению с прерывистой терапией глюкокортикоидами
- Таблица S142. Дети с рецидивирующим нефротическим синдромом – ежедневный прием преднизолона по сравнению с альтернативным приемом преднизолона
- Таблица S143. Дети с рецидивирующим нефротическим синдромом – внутривенная терапия глюкокортикоидами по сравнению с пероральной терапией глюкокортикоидами
- Таблица S144. Дети с рецидивирующим нефротическим синдромом – однократная доза глюкокортикоидов по сравнению с разделенной дозой глюкокортикоидной терапии
- Таблица S145. Дети с рецидивирующим нефротическим синдромом – 1 мг/кг глюкокортикоидов против 2 мг/кг глюкокортикоидов
- Таблица S146. Дети с рецидивирующим нефротическим синдромом – преднизолон: 60 мг/м<sup>2</sup>/сут в течение 4 недель и уменьшенная суточная доза в течение 4 недель по сравнению с преднизолоном: 60 мг/м<sup>2</sup>/сут до ремиссии и 40 мг/м<sup>2</sup> 3/7 дней подряд.
- Таблица S147. Дети с рецидивирующим нефротическим синдромом – длительная терапия глюкокортикоидами (7 месяцев): 60 мг/м<sup>2</sup>/сут в течение 4 недель, затем 60 мг/м<sup>2</sup> поочередно, снижая дозу поочередно на 10 мг/ м<sup>2</sup> каждые 4 недели по сравнению со стандартной продолжительностью (2 месяца): преднизолон 60 мг/ м<sup>2</sup>/день до тех пор, пока в моче не останется белка в течение 3 дней, затем 40 мг/м<sup>2</sup> поочередно в течение 4 недель
- Таблица S148. Дети с чувствительным к стероидам нефротическим синдромом – циклофосфамид против хлорамбуцила
- Таблица S149. Дети с чувствительным к стероидам нефротическим синдромом – увеличение дозы хлорамбуцила по сравнению со стабильной дозой хлорамбуцила
- Таблица S150. Дети с чувствительным к стероидам нефротическим синдромом – циклофосфамид более длительного действия по сравнению с циклофосфамидом более короткого действия
- Таблица S151. Дети с чувствительным к стероидам нефротическим синдромом – циклофосфамид в низких дозах (2,5 мг/кг/сут) по сравнению с циклофосфамидом в высоких дозах (5 мг/кг/сут)
- Таблица S152. Дети с чувствительным к стероидам нефротическим синдромом – внутривенный циклофосфамид по сравнению с пероральным циклофосфамидом
- Таблица S153. Последующий анализ: дети с часто рецидивирующим и стероид-зависимым нефротическим синдромом – алкилирующие агенты у часто рецидивирующих пациентов по сравнению с алкилирующими агентами у стероид-зависимых пациентов
- Таблица S154. Дети с чувствительным к стероидам нефротическим синдромом – алкилирующие агенты по сравнению с циклоспорином
- Таблица S155. Дети с чувствительным к стероидам нефротическим синдромом – циклофосфамид в сравнении с винкристином
- Таблица S156. Дети с часто рецидивирующим или стероидозависимым нефротическим синдромом – левамизол в сравнении с циклофосфамидом
- Таблица S157. Дети с чувствительным к стероидам нефротическим синдромом – микофенолат мофетил в сравнении с циклоспорином

- Таблица S158. Дети с часто рецидивирующим стероид-чувствительным нефротическим синдромом – изменение дозы циклоспорина по сравнению с фиксированной дозой циклоспорина
- Таблица S159. Дети с часто рецидивирующим или стероид-зависимым нефротическим синдромом – высокая доза циклоспорина по сравнению с низкой дозой циклоспорина
- Таблица S160. Дети с чувствительным к стероидам нефротическим синдромом – азатиоприн в сравнении с глюкокортикоидами
- Таблица S161. Дети с чувствительным к стероидам нефротическим синдромом – мизорибин в сравнении с плацебо
- Таблица S162. Дети с чувствительным к стероидам нефротическим синдромом – азитромицин в сравнении с глюкокортикоидами
- Таблица S163. Дети с часто рецидивирующим или стероид-зависимым нефротическим синдромом – АКТГ в сравнении с плацебо
- Таблица S164. Дети со стероид-резистентным нефротическим синдромом – пероральный циклофосфамид в сравнении с преднизолоном или плацебо
- Таблица S165. Дети со стероид-резистентным нефротическим синдромом – азатиоприн в сравнении с плацебо
- Таблица S166. Дети со стероид-резистентным нефротическим синдромом – такролимус по сравнению с циклоспорином
- Таблица S167. Дети со стероид-резистентным нефротическим синдромом – ритуксимаб плюс циклоспорин плюс преднизолон против циклоспорина плюс преднизолон
- Таблица S168. Дети со стероид-резистентным нефротическим синдромом – микофенолат мофетил в сравнении с циклофосфамидом
- Таблица S169. Дети со стероид-резистентным нефротическим синдромом – лефлуномид по сравнению с микофенолата мофетилом
- Таблица S170. Дети со стероид-резистентным нефротическим синдромом – лефлуномид в сравнении с циклофосфамидом
- Таблица S171. Дети со стероид-резистентным нефротическим синдромом – внутривенный циклофосфамид по сравнению с пероральным циклофосфамидом
- Таблица S172. Дети со стероид-резистентным нефротическим синдромом – внутривенный циклофосфамид в сравнении с пероральным циклофосфамидом плюс внутривенный дексаметазон
- Таблица S173. Дети со стероид-резистентным нефротическим синдромом – хлорамбуцил по сравнению с индометацином
- Глава 5: Болезнь минимальных изменений (БМИ) у взрослых
- Таблица S174. Болезнь с минимальными изменениями у взрослых с нефротическим синдромом – микофенолат натрия, покрытый кишечной оболочкой, в сравнении с глюкокортикоидами
- Глава 6: Фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) у взрослых
- Таблица S175. Пациенты со стероидрезистентным фокально-сегментарным гломерулосклерозом с нефротическим синдромом – циклоспорин в сравнении с микофенолата мофетилом плюс дексаметазон
- Таблица S176. Пациенты со стероид-резистентным фокально-сегментарным гломерулосклерозом с нефротическим синдромом – циклоспорин плюс преднизон в сравнении с хлорамбуцилом плюс преднизон
- Таблица S177. Пациенты с фокально-сегментарным гломерулосклерозом с нефротическим синдромом – преднизолон плюс хлорамбуцил в сравнении с отсутствием лечения
- Таблица S178. Пациенты с очаговым сегментарным гломерулосклерозом с нефротическим синдромом – микофенолата мофетил в сравнении с преднизолоном
- Таблица S179. Пациенты с фокально-сегментарным гломерулосклерозом с нефротическим синдромом – дексаметазон два раза в неделю против дексаметазона четыре раза в неделю
- Таблица S180. Пациенты с фокально-сегментарным гломерулосклерозом – фрезолимуаб в сравнении с плацебо
- Таблица S181. Пациенты с фокально-сегментарным гломерулосклерозом с нефротическим синдромом – адалимумаб в сравнении с галактозой или консервативной терапией
- Глава 7: Гломерулонефрит, связанный с инфекцией
- Таблица S182. Пациенты с гломерулонефритом, ассоциированным с гепатитом C, – терапия интерфероном в сравнении с преднизолоном
- Таблица S183. Пациенты с тяжелым криоглобулинемическим васкулитом, связанным с ВГС или не связанным с ВГС – ритуксимаб в сравнении со стандартом лечения
- Таблица S184. Пациенты с криоглобулинемическим васкулитом, связанным с ВГС, которые не прошли лечение интерфероном-альфа и рибавирин-ритуксимабом в сравнении со стандартным лечением
- Таблица S185. Пациенты с ВИЧ-ассоциированной нефропатией – глюкокортикоиды и антиретровирусная терапия в сравнении только с антиретровирусной терапией

Глава 8: Опосредованные иммуноглобулином и комплементом гломерулярные болезни с моделью повреждения по типу мембранопролиферативного гломерулонефрита (МППН)

- Таблица S186. Дети с идиопатическим мембранопролиферативным гломерулонефритом – преднизолон 40 мг/м<sup>2</sup> (через день) по сравнению с плацебо
- Таблица S187. Обсервационные исследования – лечение идиопатического мембранопролиферативного гломерулонефрита
- Таблица S188. Характеристики включенных исследований при пролиферативном гломерулонефрите с отложениями моноклонального иммуноглобулина
- Таблица S189. Результаты включенных обсервационных исследований пролиферативного гломерулонефрита с отложениями моноклонального иммуноглобулина

Глава 9: Васкулит, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA)

- Таблица S190. Пациенты с ANCA-ассоциированным васкулитом – внутривенное введение иммуноглобулина в сравнении с плацебо
- Таблица S191. Пациенты с ANCA-ассоциированным васкулитом – плазмообмен в сравнении с иммуноадсорбцией
- Таблица S192. Пациенты с ANCA-ассоциированным васкулитом – этанерцепт в сравнении с плацебо
- Таблица S193. Пациенты с ANCA-ассоциированным васкулитом – лимфоцитозерез в сравнении со стандартным лечением – внутривенное введение метилпреднизолона, глюкокортикоидов и циклофосфамида
- Таблица S194. Пациенты с ANCA-ассоциированным васкулитом – глюкокортикоиды в сниженных дозах по сравнению со стандартными дозами глюкокортикоидов
- Таблица S195. Пациенты с ANCA-ассоциированным васкулитом – поддерживающая терапия: лефлуномид в сравнении с поддерживающей терапией: метотрексат
- Таблица S196. Пациенты с ANCA-ассоциированным васкулитом, которые прошли дополнительную терапию плазмообменом или обычную поддерживающую терапию: циклоспорин в сравнении с поддерживающей терапией: циклофосфамид
- Таблица S197. Пациенты с ANCA-ассоциированным васкулитом – поддерживающая терапия: превентивная терапия при рецидиве в сравнении со стандартным лечением
- Таблица S198. Пациенты с ANCA-ассоциированным васкулитом – поддерживающая терапия: метотрексат в сравнении с поддерживающей терапией: циклофосфамид
- Таблица S199. Пациенты с ANCA-ассоциированным васкулитом – поддерживающая терапия: белимуаб плюс азатиоприн в сравнении с поддерживающей терапией: плацебо плюс азатиоприн
- Таблица S200. Пациенты с ANCA-ассоциированным васкулитом – поддерживающая терапия: ритуксимаб в сравнении с поддерживающей терапией: плацебо

Глава 10: Волчаночный нефрит

- Таблица S201. Пациенты с пролиферативным волчаночным нефритом – индукция: ингибиторы кальциневрина в сравнении с индукцией: циклофосфамид
- Таблица S202. Пациенты с пролиферативным волчаночным нефритом – индукция: микофенолат мофетил в сравнении с индукцией: такролимус
- Таблица S203. Пациенты с непролиферативным волчаночным нефритом (класс V) – индукция: внутривенное введение циклофосфамида в сравнении с индукцией: циклоспорин
- Таблица S204. Дети с пролиферативным волчаночным нефритом – индукция: внутривенное введение глюкокортикоидов в сравнении с индукцией: пероральные глюкокортикоиды
- Таблица S205. Пациенты с непролиферативным волчаночным нефритом (класс V) – индукция: циклоспорин в сравнении с индукцией: преднизон
- Таблица S206. Пациенты с непролиферативным волчаночным нефритом (класс V) – индукция: внутривенное введение циклофосфамида в сравнении с индукцией: преднизолон
- Таблица S207. Пациенты с пролиферативным волчаночным нефритом – индукция: азатиоприн плюс глюкокортикоиды в сравнении с индукцией: только глюкокортикоиды
- Таблица S208. Пациенты с пролиферативным волчаночным нефритом – индукция: микофенолат мофетил в сравнении с индукцией: пероральный циклофосфамид
- Таблица S209. Пациенты с пролиферативным волчаночным нефритом – индукция: микофенолат мофетил плюс внутривенное введение циклофосфамида в сравнении с индукцией: внутривенное введение циклофосфамида
- Таблица S210. Пациенты с пролиферативным волчаночным нефритом – индукция: циклофосфамид плюс глюкокортикоиды в сравнении с индукцией: только глюкокортикоиды
- Таблица S211. Пациенты с пролиферативным волчаночным нефритом – индукция: циклофосфамид плюс азатиоприн плюс глюкокортикоиды в сравнении с индукцией: только глюкокортикоиды
- Таблица S212. Пациенты с пролиферативным волчаночным нефритом – индукция: циклоспорин плюс глюкокортикоиды в сравнении с индукцией: только глюкокортикоиды



- Таблица S213. Пациенты с пролиферативным волчаночным нефритом – индукция: мизопростол плюс глюкокортикоиды в сравнении с индукцией: только глюкокортикоиды
- Таблица S214. Пациенты с пролиферативным волчаночным нефритом – индукция: обмен плазмы в сравнении с индукцией: иммуносупрессия
- Таблица S215. Пациенты с пролиферативным волчаночным нефритом – поддерживающая терапия: азатиоприн в сравнении с поддерживающей терапией: циклоспорин
- Таблица S216. Пациенты с пролиферативным волчаночным нефритом – поддерживающая терапия: азатиоприн в сравнении с поддерживающей терапией: такролимус
- Таблица S217. Пациенты с пролиферативным волчаночным нефритом – поддерживающая терапия: отмена преднизолона в сравнении с поддерживающей терапией: продолжение приема преднизолона
- Таблица S218. Пациенты с пролиферативным волчаночным нефритом – поддерживающая терапия: внутривенное введение иммуноглобулина в сравнении с поддерживающей терапией: внутривенное введение циклофосамида

Дата получения статьи: 24.11.22

Дата принятия к печати: 28.11.22

Submitted: 24.11.22

Accepted: 28.11.22

