

© Брэд Х. Ровин, Доун Дж. Кастер, Дэниел К. Каттран, Кейша Л. Гибсон, Джонатан Дж. Хоган, Маркус Дж. Мюллер, Дарио Рокателло, Майкл Чеунг, Дэвид К. Вилер, Вольфганг К. Винкелмайер и Юрген Флэге, 2021
УДК 616.611-002.061.3

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-1-96-119

Статья переведена и опубликована с разрешения KDIGO.
The article was translated and published by permission of KDIGO.

*Брэд Х. Ровин¹, Доун Дж. Кастер², Дэниел К. Каттран³, Кейша Л. Гибсон⁴,
Джонатан Дж. Хоган⁵, Маркус Дж. Мюллер⁶, Дарио Рокателло⁷, Майкл
Чеунг⁸, Дэвид К. Вилер⁹, Вольфганг К. Винкелмайер¹⁰ и Юрген Флэге¹¹
участникам конференции¹²*

ПРИНЦИПЫ ВЕДЕНИЯ ГЛОМЕРУЛЯРНЫХ БОЛЕЗНЕЙ (ЧАСТЬ 2): ИТОГИ СОГЛАСИТЕЛЬНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) ПО СПОРНЫМ ВОПРОСАМ

¹ Подразделение Нефрологии, Университет штата Огайо, медицинский центр Уэкснер, Колумбия, Огайо, США; ² Отделение медицины, Университет Школа медицины Луисвилла, Луисвилл, Кентуки, США; ³ Главный научно-исследовательский институт г. Торонто, Университетская сеть здравоохранения, г. Торонто, Онтарио, Канада; ⁴ Нефрологический центр Чепел-Хилла Университета Северной Каролины, Чепел-Хилл, Северная Каролина, США; ⁵ Подразделение Нефрологии, Университет Пенсильвании, Филадельфия, Пенсильвания, США; ⁶ Подразделение нефрологии и клинической иммунологии, Рейнско-Вестфальский технический университет, г. Аахен, Германия; ⁷ Центр исследования иммунопатологии и редких заболеваний, отделение нефрологии и диализа (член Европейской ассоциации редких болезней почек), Университет Турина, Италия; ⁸ KDIGO, Brussels, Belgium; ⁹ Университетский колледж, г. Лондон, Великобритания; ¹⁰ Сельцманский институт здоровья почек, Секция Нефрологии, Отделение медицины, Медицинский колледж Бэйлор, г. Хьюстон, Техас, США; ¹¹ Подразделение нефрологии, Рейнско-Вестфальский технический университет г. Аахена, Аахен, Германия; ¹² Список других участников Конференции представлен в Приложении

РЕФЕРАТ

По инициативе KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) в ноябре 2017 года была организована конференция по спорным вопросам в отношении гломерулярных болезней. В фокусе конференции были клинические рекомендации KDIGO 2012 года и новый взгляд на номенклатуру, патогенез, диагностику и лечение гломерулярных болезней, сформировавшийся с момента публикации рекомендаций. В ходе конференции Рабочая группа рассмотрела данные в отношении патогенеза, биомаркеров и лечения с целью выявления областей, где мнения экспертов совпадают и где разнятся. Данный отчет суммирует результаты дискуссии по первичным подоцитопатиям, волчаночному нефриту, АНЦА-ассоциированному нефриту, комплемент-опосредованным поражениям почек и моноклональной гаммапатии ренального значения.

Ключевые слова: АНЦА-ассоциированный васкулит; С3-гломерулопатия; фокально-сегментальный гломерулосклероз; KDIGO; волчаночный нефрит; мембранопролиферативный гломерулонефрит; болезнь минимальных изменений; моноклональная гаммапатия ренального значения

*Brad H. Rovin¹, Dawn J. Caster², Daniel C. Cattran³, Keisha L. Gibson⁴,
Jonathan J. Hogan⁵, Marcus J. Moeller⁶, Dario Roccatello⁷, Michael Cheung⁸,
David C. Wheeler⁹, Wolfgang C. Winkelmayr¹⁰ and Jürgen Floege¹¹; for
Conference Participants¹²*

MANAGEMENT AND TREATMENT OF GLOMERULAR DISEASES (PART 2): CONCLUSIONS FROM A KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) CONTROVERSIES CONFERENCE

¹Division of Nephrology, The Ohio State University, Wexner Medical Center, Columbus, Ohio, USA; ²Department of Medicine, University of Louisville School of Medicine, Louisville, Kentucky, USA; ³Toronto General Research Institute, University Health Network, Toronto, Ontario, Canada;

Контактная информация:

Бред Х. Ровин, Подразделение Нефрологии, Университет штата Огайо, медицинский центр Уэкснер, 12-я Вест-Авеню, 395, первый этаж, Колумбия, Огайо 43210, США. E-mail: rovin.1@osu.edu или Юрген Флэге, Подразделение Нефрологии и клинической Иммунологии, Рейнско-Вестфальского технического университета г. Аахена, Пауэлсштрассе 30, 52057 г. Аахен, Германия. E-mail: jfloege@ukaachen.de.

Corresponding author:

Brad H. Rovin, Division of Nephrology, The Ohio State University, Wexner Medical Center, 395 West 12th Avenue, Ground Floor, Columbus, Ohio 43210, USA. E-mail: rovin.1@osu.edu, or Jürgen Floege, Division of Nephrology and Clinical Immunology, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule, University of Aachen, Pauwelsstrasse 30, 52057 Aachen, Germany. E-mail: jfloege@ukaachen.de

⁴University of North Carolina Kidney Center at Chapel Hill, Chapel Hill, North Carolina, USA; ⁵Division of Nephrology, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, USA; ⁶Division of Nephrology and Clinical Immunology, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule, University of Aachen, Aachen, Germany; ⁷CMID (Center of Research of Immunopathology and Rare Diseases), and Division of Nephrology and Dialysis (ERK-Net member), University of Turin, Italy; ⁸KDIGO, Brussels, Belgium; ⁹University College London, London, UK; ¹⁰Selzman Institute for Kidney Health, Section of Nephrology, Department of Medicine, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA; and ¹¹Division of Nephrology, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule, University of Aachen, Aachen, Germany; ¹²See Appendix for list of other Conference Participants

ABSTRACT

In November 2017, the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) initiative brought a diverse panel of experts in glomerular diseases together to discuss the 2012 KDIGO glomerulonephritis guideline in the context of new developments and insights that had occurred over the years since its publication. During this KDIGO Controversies Conference on Glomerular Diseases, the group examined data on disease pathogenesis, biomarkers, and treatments to identify areas of consensus and areas of controversy. This report summarizes the discussions on primary podocytopathies, lupus nephritis, anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated nephritis, complement mediated kidney diseases, and monoclonal gammopathies of renal significance.

Keywords: anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis; C3-glomerulopathy; focal and segmental glomerulosclerosis; KDIGO; lupus nephritis; membranoproliferative glomerulonephritis; minimal change disease; monoclonal gammopathies of renal significance

Для цитирования (оригинальная публикация): Rovin BH, Caster DJ, Catran 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; <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.11.008>

For citation (original publication): Rovin BH, Caster DJ, Catran 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; <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.11.008>

The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) опубликовали свои самые первые рекомендации по гломерулярным болезням в 2012 г. [1]. С тех пор наше понимание патогенеза гломерулярных болезней значительно расширилось, новые диагностические биомаркеры вошли в клиническую практику, и множество новых методов лечения были изучены в клинических испытаниях. В этой связи в конференции 17–19 ноября 2017 года приняли участие приблизительно 100 экспертов, представителей различных дисциплин (нефрологи, патологи, ревматологи, педиатры) и организаций (академического уровня, фармацевтической промышленности). Целью являлась оценка того прогресса, который произошел в отношении диагностики и лечения гломерулярных болезней, а также определение имеющихся пробелов в знаниях и тех рекомендаций, которые должны быть пересмотрены. Обсуждение наиболее спорных аспектов ведения гломерулярных болезней заняло особое время в общей дискуссии.

Данный отчет по итогам конференции второй и охватывает первичные подоцитопатии, комплемент-опосредованные варианты поражения почек, волчаночный нефрит (ВН), АНЦА-ассоциированный нефрит и моноклональные гаммапатии ренального значения. Каждая рабочая группа по конкретному заболеванию рассмотрела терминологию, патогенез, биомаркеры, лечение и направления для будущих исследований. Оба отчета конференции являются основой для обновле-

ния рекомендаций, которое уже началось в августе 2018 года.

БОЛЕЗНЬ МИНИМАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ И ФОКАЛЬНО-СЕГМЕНТАРНЫЙ ГЛОМЕРУЛОСКЛЕРОЗ

Терминология

Термины «болезнь минимальных изменений» (БМИ) и «фокально-сегментарный гломеруло-склероз» (ФСГС) остаются актуальными. В некоторых случаях может наблюдаться патофизиологическая схожесть между БМИ и ФСГС, но выявление фокально-сегментарного склероза при световой микроскопии имеет диагностическое и прогностическое значение. Дифференциальная морфологическая диагностика БМИ и ФСГС требует наличия в биоптате почки по меньшей мере 20 клубочков. Нефробиопсия, выполненная вскоре после постановки диагноза, нередко выявляет только паттерн БМИ, но позже у пациентов может развиваться ФСГС [2]. Однако у детей биопсия почки обычно не проводится, особенно у пациентов, которые отвечают на лечение преднизолоном. Ответ на лечение преднизолоном и сроки возникновения рецидивов лежат в основе классификации нефротического синдрома у детей [3]. Ранее был достигнут консенсус в отношении того, что обозначения «стероид-чувствительный» и «стероид-резистентный» нефротический синдром могут быть применены в педиатрической практике, а большинство чувствительных к стероидам идио-

патических нефротических синдромов у детей – это случаи БМИ. Ответ на терапию часто имеет более существенное прогностическое значение, чем гистологические данные.

Термины «первичный/идиопатический ФСГС» должны быть применимы для случаев ФСГС, вызванных еще неизвестными факторами проницаемости. Случаи генетического варианта ФСГС, адаптивного (в условиях уменьшения массы нефронов) ФСГС, лекарственно-индуцированного и вирус-опосредованного ФСГС не должны быть названы первичными [4]. Первичный ФСГС клинически часто характеризуется острым началом в виде массивной протеинурии, а морфологически – диффузной утратой ножек подоцитов. Другие подтипы ФСГС, как правило, проявляются умеренной протеинурией и сегментарной потерей ножковых отростков подоцитов [5]. С целью лучшего определения этих подгрупп ФСГС в контексте их предполагаемого патогенеза необходимы дальнейшие исследования.

Патогенез БМИ и первичного/идиопатического ФСГС

Роль дисфункции Т-клеток в развитии БМИ была предположена более 40 лет назад [6]. В последнее время стала очевидной роль В-клеток, что подтверждает эффективность иммуноадсорбции и анти-В-клеточной терапии в индукции ремиссии [3].

До настоящего времени ни один из выявленных факторов проницаемости не был окончательно утвержден для диагностики первичного ФСГС [7]. Растворимый рецептор активатора плазминогена урокиназного типа может стать новым прогностическим биомаркером в отношении прогрессирования хронической болезни почек, но, по-видимому, не играет роли как диагностический биомаркер при ФСГС [8].

Кардиотрофин-подобный цитокин-1, член семейства интерлейкина-6, может быть кандидатом как фактор проницаемости при ФСГС. Кардиотрофин-подобный цитокин-1 был идентифицирован в плазме у пациентов с ФСГС, и было обнаружено, что он снижает экспрессию нефрина в культуре подоцитов. У пациентов с рецидивирующим ФСГС его концентрация может быть в 100 раз выше, чем в норме. Концентрация ангиопоэтин-подобного протеина-4, секретируемого гликопротеина, сильно изменена в сыворотке и подоцитах в экспериментальных моделях БМИ и у больных. Этот биомаркер имеет значительный потенциал для применения у пациентов со стероид-чувствительным нефротическим синдромом [9, 10].

Предполагается, что БМИ/ФСГС могут быть опосредованы экспрессией подоцитами CD80 (B7-1), индуцированной такими событиями, как инфекция [11]. Однако чрезмерная экспрессия CD80 на подоцитах так и не была подтверждена [12]. Также была предложена роль париетальных эпителиальных клеток в патогенезе практически всех гистологических типов ФСГС [13].

Биомаркеры и предикторы прогноза

Валидизированных биомаркеров, готовых для клинического использования при БМИ или ФСГС, на настоящий момент нет. Гистологический подтип ФСГС, согласно Колумбийской классификации [14], может способствовать принятию решения в отношении лечения, прогнозированию ответа на него и исхода в целом [15], но не является специфическим в отношении механизмов заболевания. Иммуноморфологическое исследование маркеров активации париетальных эпителиальных клеток может способствовать выявлению склеротических поражений при дифференциальной диагностики первичного ФСГС и БМИ [16]. Также дополнительная информация может быть получена при протеомном анализе нефробиоптата.

Генетические исследования

Генетическое тестирование при нефротическом синдроме у детей и ФСГС у взрослых является спорным моментом, но его следует выполнять у пациентов с врожденными формами нефротического синдрома и младенцев (дети младше 1 года), а также у детей младше 2 лет со стероид-резистентным нефротическим синдромом, при нефротическом синдроме и наличии других симптомов наследственной патологии или семейных формах стероид-резистентного нефротического синдрома/ФСГС [17–19]. В отношении пользы проведения генетических тестов говорит тот факт, что мутации в одном гене были обнаружены только у 30% пациентов в возрасте до 25 лет [18]. Тестирование должно быть направлено на выявление генов, основываясь на характеристике пациента и современных знаниях. Роль генотипов апополипротеина L1 высокого риска в развитии гломерулосклероза все еще исследуется, и участники конференции согласились с тем, что данных по-прежнему недостаточно для применения этой информации при принятии клинических решений. Генетическое тестирование может быть выполнено для включения и стратификации пациентов в клинических испытаниях. Биологические образцы могут быть сохранены с согласия пациента на выполнение генетического анализа в последующем. Этические вопросы должны быть

разрешены до рекомендации о выполнении генетического тестирования.

Лечение

Общие принципы

В то время как иммуномодулирующая терапия является терапией первой линии при первичном/идиопатическом ФСГС, вызванном фактором проницаемости, другие подтипы ФСГС лучше реагируют на коррекцию артериального давления и клубочковой гемодинамики, как, например, гломерулярной гипертензии при адаптивном ФСГС, или другие специфические вмешательства. Применение иммуномодулирующей терапии после выявления мутации при ФСГС является спорным. Редкие статьи о различной степени ремиссии у этих пациентов точно не отражают, есть или нет неиммунные модулирующие эффекты этих методов лечения [20]. После выявления мутации лечение может быть специфическим при некоторых генетических дефектах (например, коэнзим Q-10, витамин B₁₂) [18], а также включать нефропротективную терапию и быстрое прекращение иммуносупрессивной терапии у пациентов при отсутствии раннего ответа [21].

У детей

Поскольку у 80 % детей с нефротическим синдромом, по данным биопсии, имеет место БМИ, а из оставшихся пациентов у части будет получен ответ на терапию кортикостероидами, участники конференции согласились, что нет никаких данных, чтобы оспорить практику лечения всех педиатрических пациентов кортикостероидами вначале, кроме тех, кто младше 9–10 мес. В связи с увеличением частоты стероид-резистентного нефротического синдрома и ФСГС с возрастом следует выполнять биопсию почки у детей старше 12 лет до начала лечения. По последним данным рандомизированных контролируемых исследований, у детей со стероид-чувствительным нефротическим синдромом применение стероидов более 8–12 нед не рекомендуется [22–24].

Сохраняется нерешенным окончательно вопрос в отношении минимального срока продолжительности терапии стероидами, необходимого для определения резистентности. Руководство KDIGO 2012 года рекомендует считать таковым срок лечения, минимум, 8 нед. Консенсус так и не был достигнут в этом вопросе, но участники конференции сочли рациональным дать общепринятое определение «стероидной резистентности» для улучшения сравнения будущих клинических испытаний.

Эффективность ежедневного приема низких доз кортикостероидов по сравнению с приемом

через день для поддержания ремиссии при рецидивирующем нефротическом синдроме является признанной [25]. Терапия альтернативными иммунодепрессантами должна рассматриваться у детей с рецидивирующим нефротическим синдромом. Данные подтверждают возможность применения циклофосфида (ЦФ), левамизола, микофенолата мофетила (ММФ), ингибиторов кальциневрина (ИКН) и ритуксимаба, но порядок терапии точно не определен [26]. Появляются данные в пользу раннего применения ритуксимаба в лечении стероид-зависимого нефротического синдрома у детей. Прямое действие ритуксимаба на подоциты не было подтверждено, скорее эффект обусловлен деплецией В-лимфоцитов [27]. Ретроспективные анализы показывают, что достижение более высокой площади под кривой для концентрации ММФ в сыворотке/плазме может привести к тому же результату при лечении детей, как при применении ИКН, но это должно быть подтверждено в контролируемых рандомизированных исследованиях [28].

Пациенты с нефротическим синдромом имеют высокий риск развития инфекции независимо от иммуносупрессии. Руководство KDIGO 2012 года содержит некоторые рекомендации относительно прививок у детей, но не подчеркивает важность скрининга и вакцинации против гепатита В, особенно у тех, кто получает В-клеточную терапию [29]. Вакцинация против менингококка также должна быть выполнена (мнения экспертов).

У взрослых

У взрослых рекомендация о минимальной продолжительности приема кортикостероидов в высоких дозах в течение 16 нед в качестве терапии первой линии для ФСГС или БМИ вызвала разногласия, учитывая потенциальную токсичность. Однако данных в поддержку альтернативных препаратов первого ряда или комбинированной терапии с более низкими дозами кортикостероидов недостаточно. Участники конференции согласились с тем, что ИКН или ЦФ должны оставаться в качестве препаратов второго ряда у взрослых с часто рецидивирующей или стероид-зависимой формами БМИ. Ритуксимаб является все чаще применяемой терапией второго ряда при БМИ у взрослых, хотя данные об эффективности основаны только на наблюдениях. Рекомендация по применению ИКН и ММФ в качестве лечения второй и третьей линии соответственно для ФСГС остается в силе. В настоящее время проводятся рандомизированные контролируемые исследования по изучению эффективности ритуксимаба при

Дополнительная таблица 1 / Table S1

Необходимо ли пересматривать рекомендации KDIGO 2012 года по ведению болезни минимальных изменений, ФСГС, стероид-чувствительного и стероид-резистентного нефротического синдрома?

2012 guideline recommendations related to minimal change disease, FSGS, SSNS, and SSRS: Need to be revisited?

Рекомендация	Необходимость в пересмотре
Болезнь минимальных изменений и ФСГС у детей	
3.1.1: Мы рекомендуем терапию кортикостероидами (преднизон или преднизолон) в течение не менее 12 нед (1B)	Да: консенсус подгруппы
3.1.1.2: Мы рекомендуем ежедневный прием преднизона перорально в течение 4–6 нед (1C) с последующим назначением в альтернирующем режиме с учетом однократной дозы 40 мг/м ² или 1,5 мг/кг (максимум 40 мг через день) (1D) и продолжением в течение 2–5 мес с постепенным уменьшением дозы (1B)	Да: консенсус подгруппы
3.4. Показание к биопсии почки	Нет: консенсус подгруппы
3.4.1: Показания для почечной биопсии у детей со стероид-чувствительным нефротическим синдромом (недифференцированный уровень силы доказательств): - отсутствие ответа на терапию ГКС на поздних сроках лечения при наличии ответа в начале; - высокий уровень подозрения в отношении другой патологии; - снижение функции почек у детей, получающих ИКН	
Дети, имеющие стероид-резистентный нефротический синдром	
4.1.1: Мы предлагаем срок лечения кортикостероидами, минимум 8 нед для определения устойчивости к стероидам (2D)	Да: консенсус подгруппы
4.2.2: Мы рекомендуем лечение ингибиторами АПФ или блокаторами рецептора ангиотензина 2 для детей со стероид-резистентным нефротическим синдром (1B)	Нет: консенсус подгруппы
Часто рецидивирующий нефротический синдром у детей	
3.2.2.1: При лечении часто рецидивирующих и стероид-зависимых форм стероид-чувствительного нефротического синдрома мы предлагаем ежедневный прием преднизона до достижения ремиссии и, минимум, 3 дня после с последующим переходом на альтернирующий прием преднизона в течение, минимум, 3 мес (2C)	Да: консенсус подгруппы
3.2.2.2: Предпочтителен прием преднизона по альтернирующей схеме в минимальной дозе для поддержания ремиссии и избежания развития основных неблагоприятных эффектов у детей с часто рецидивирующей и стероид-зависимой формами стероид-чувствительного нефротического синдрома (2D)	Да: консенсус подгруппы
3.3.6: Мы рекомендуем рассматривать терапию ритуксимабом только у детей со стероид-зависимой формой стероид-чувствительного нефротического синдрома, у которых продолжаются частые рецидивы, несмотря на оптимальные комбинации преднизона и кортикостероидных средств и/или у которых имеются серьезные неблагоприятные эффекты терапии (2C)	Да[1]
Болезнь минимальных изменений у взрослых	
5.1.2: Мы рекомендуем прием преднизона или преднизолона в суточной разовой дозе 1 мг/кг (максимум 80 мг) или в альтернирующем режиме 2 мг/кг (максимум 120 мг) (2C)	Да: консенсус подгруппы и Li et al. [2]
5.1.3: Мы рекомендуем продолжать лечение ГКС в начальной дозе, если пациент переносит лечение хорошо, в течение не менее 4 нед в случае достижения полной ремиссии, и в течение, максимум, 16 нед, если не достигается полная ремиссия (2C)	Да: консенсус подгруппы и Li et al. [2]
5.1.4: У пациентов в ремиссии снижение дозы ГКС должно быть медленным в течение 6 мес после достижения ремиссии (2D)	Да: консенсус подгруппы и Li et al. [2]
5.2.3: Мы рекомендуем применение ММФ 500–1000 мг два раза в день в течение 1–2 лет у пациентов, которые не переносят ГКС, ЦФ, ИКН (2D)	Да: консенсус подгруппы
5.3: Стероид-резистентная форма болезни минимальных изменений	Нет: консенсус подгруппы
5.3.1: У пациентов, которые резистентны к ГКС, необходимо исключить другие причины нефротического синдрома (недифференцированный уровень силы доказательств)	
5.4: Поддерживающая терапия	Нет: консенсус подгруппы
5.4.1: Пациенты с БМИ и острым повреждением почек должны получать заместительную почечную терапию при наличии таковых показаний вместе с терапией ГКС (2D)	
5.4.2: При лечении первого эпизода нефротического синдрома при БМИ мы рекомендуем не использовать статины с целью коррекции гиперлипидемии и ингибиторы АПФ и блокаторы рецептора ангиотензина 2 для коррекции протеинурии у пациентов с нормальным артериальным давлением (2D)	
Фокально-сегментарный гломерулосклероз у взрослых	
6.1: Первоначальная диагностика ФСГС	
6.1.1: Необходимо провести тщательную диагностику с целью исключения вторичных форм ФСГС (недифференцированный уровень силы доказательств)	Нет: консенсус подгруппы
6.1.2: Не следует проводить генетическое тестирование в рутинном режиме (недифференцированный уровень силы доказательств)	Да: консенсус подгруппы
6.2: Начальное лечение ФСГС	
6.2.1: ГКС и иммуносупрессивная терапия может быть применена только при идиопатическом ФСГС, клинически проявляющимся нефротическим синдромом (1C)	Нет: консенсус подгруппы
6.2.2: Мы рекомендуем прием преднизона в суточной разовой дозе 1 мг/кг (максимум 80 мг) или в альтернирующем режиме 2 мг/кг (максимум 120 мг) (2C)	Да: консенсус подгруппы
6.4.3: Пациенты со стероид-резистентным ФСГС, которые не переносят циклоспорин, могут получать ММФ в сочетании с высокими дозами дексаметазона (2C)	Да: консенсус подгруппы

В рекомендациях имеются пробелы, поскольку не все положения были рассмотрены в ходе конференции.

Примечание. АПФ – ангиотензин-превращающий фермент; БМИ – болезнь минимальных изменений; ГКС – глюкокортикостероиды; ИКН – ингибиторы калийканалина; ЦФ – циклофосфатид; ММФ – микофенолата мофетил; ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз.

БМИ у взрослых (Эффективность ритуксимаба в сравнении с продолжением лечения кортикостероидами при идиопатическом нефротическом синдроме; NCT03298698) и с ингибитора CD80 абатацепта, независимо от экспрессии CD80 на подоцитах, при БМИ и ФСГС (Исследование по оценке безопасности и эффективности Абатацепта у взрослых и детей 6 лет и старше с повышенной потерей белка в моче вследствие ФСГС или БМИ; NCT02592798).

Будущие исследования

Важным моментом при проведении клинических исследований станет определение первичности или вторичности ФСГС и включение только таких пациентов, у которых исследуемая терапия может оказаться эффективной. Иммунологическая терапия должна быть изучена при первичном ФСГС, антифибротическая терапия может быть исследована при всех типах ФСГС. Рекомендации из руководства 2012 года, которые должны быть пересмотрены, изложены в дополнительной табл. 1.

МЕМБРАНОПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

Терминология и диагноз

Термин «мембранопротеративный» гломерулонефрит (ГН) может быть применен для гистологического описания типа повреждения клубочков, но наше понимание природы СЗ-гломерулопатии (СЗГП) и моноклональной гаммапатии ренального значения (МГРЗ) (парапротеин-ассоциированное заболевание почек) требует введения номенклатуры, основанной на патогенезе и

варианте повреждения. Кроме того, гистологические данные при этих конкретных типах повреждения почек не всегда соответствуют мембрано-пролиферативному ГН. В этой связи обновленные клинические рекомендации подчеркивают необходимость диагностического подхода, который учитывал бы как патогенез, так и морфологию (табл. 1) [30]. С течением времени по мере накопления больших знаний применение указанной схемы может свести на нет понятие «мембрано-пролиферативный ГН» как отдельной категории в клинических рекомендациях. Нижеприведенный текст обсуждения подчеркивает противоречия, которые существуют в отношении данного вопроса, включая проблему пересекающихся механизмов болезни, некоторые парадоксы гистологии и неизбежный факт, что некоторые случаи так и останутся «идиопатическими» [31].

Использование дополнительных морфологических методик, в том числе применение демаскировки скрытых эпитопов антигенов проназой [32–35], окрашивание на C4d с целью дифференциации СЗГП от иммунокомплексного и постинфекционного ГН [36], окрашивание на ко-шаперон DNAJB9 при фибриллярном ГН [37, 38] могут помочь в диагностике и, возможно, в понимании патогенеза мембранопротеративного варианта ГН. Большинство из этих методов требуют дальнейшей доработки и верификации.

СЗ-гломерулопатия

Патогенез

Патогенез СЗГП заключается в аномальной активации комплемента, его депозиции и/или дегра-

Таблица 1 / Table 1

Подход к диагностике гломерулонефрита, основанный на патогенезе

A pathogenesis-based approach to glomerulonephritis

Патогенетический тип	Примеры заболеваний
Имунокомплексный гломерулонефрит	IgA-нефропатия Люпус-нефрит Фибриллярный гломерулонефрит (поликлональный/ DNAJB9-положительный подтип) Инфекционно-опосредованный гломерулонефрит Смешанный (тип 1 и 2) криоглобулинемический гломерулонефрит
Олигоиммунный гломерулонефрит	АНЦА-ассоциированный васкулит АНЦА-негативный олигоиммунный гломерулонефрит
анти-ГБМ-нефрит	Анти-ГБМ-болезнь
Гломерулонефрит, ассоциированный с депозицией моноклонального иммуноглобулина	Болезнь отложения моноклональных иммуноглобулинов (болезнь отложения легких цепей, болезнь отложения тяжелых цепей, болезнь отложения легких и тяжелых цепей) Пролиферативный гломерулонефрит с депозитами моноклональными иммуноглобулина Моноклональный криоглобулинемический (тип 1) гломерулонефрит Иммунотактоидный гломерулонефрит Фибриллярный гломерулонефрит (моноклональный подтип)
Комплемент-опосредованный гломерулонефрит	СЗ-гломерулонефрит Болезнь плотных депозитов

Примечание. АНЦА-анти-нейтрофильные цитоплазматические антитела; ГБМ – гломерулярная базальная мембрана; DNAJB9 – DNAJ homolog subfamily B member 9.

Адаптировано по Sethi S, Haas M, Markowitz GS et al. Mayo Clinic/Renal Pathology Society Consensus report on pathologic classification, diagnosis, and reporting of GN. J Am Soc Nephrol. 2016;27:1278–1287 [30] с разрешения.

дации. Факторы СЗГП рассмотрены в недавнем консенсусе [39] и отчете конференции KDIGO по спорным вопросам [40].

На основании данных, полученных при исследовании на животных и у людей, в целом достигнуто согласие в том, что в этиологии заболевания играет роль комплемент, но с практической точки зрения в большинстве случаев по-прежнему трудно выявить изменение в единичных нуклеотидах или СЗ-нефритического фактора [41, 42]. Кроме того, интерпретация опубликованных данных затруднена в связи с неоднородностью применяемых морфологических критериев. Устранение этих моментов особенно важно, учитывая доступность антикомплемментных препаратов.

Биомаркеры и предикторы прогноза

Роль биомаркеров в диагностике и лечении СЗГП была недавно обобщена [40]. Применение биомаркеров, таких как растворимый С5b-9, для прогнозирования ответа на лечение остается неясной. Остаются вопросы в отношении клинического применения расширенной панели биомаркеров с целью диагностики, а повторное исследование комплемента требует дальнейшего изучения. Также необходимо уделять особое внимание определению парапротеина при СЗГП [43].

Лечение

Современный подход к лечению СЗГП, основанный в основном на сообщениях о случаях и ретроспективных исследованиях, был опубликован ранее [40]. Важным пробелом в понимании подходов к лечению СЗГП остаются недостаточные знания ее патогенеза. Современные методы лечения были эмпирически экстраполированы с других гломерулярных болезней. Оптимальная длительность терапии остается неясной. Современные рекомендации по лечению направлены на подавление определенных механизмов (воспаление или активность терминального комплемента) с помощью доступных терапевтических средств (антипролиферативных агентов или блокаторов терминальных стадий активации комплемента). Лечение активного заболевания с помощью ММФ и кортикостероидов при ретроспективной оценке показало многообещающие результаты в двух сериях случаев [44, 45], но не было эффективным в третьей серии случаев у пациентов с более тяжелым исходным заболеванием почек [46]. В недавно опубликованной ретроспективной серии случаев была показана более высокая частота гематологического и почечного ответов, как и почечная выживаемость у пациентов с СЗГП и МГРЗ, получавших клон-ориентированную химиотерапию по

сравнению с консервативным или иммуносупрессивным лечением [47].

Моноклональная гаммапатия ренального значения

Патогенез

Доклинические и клинические исследования пролили свет на патогенез некоторых заболеваний почек, ассоциированных с парапротеином. Например, болезнь отложения тяжелых цепей обусловлено образованием укороченной тяжелой цепи иммуноглобулина, у которой отсутствует первый константный домен (делеция CH1) [48, 49]. Специфические физико-химические свойства такой усеченной тяжелой цепи могут объяснить ее тропизм к почечной ткани [50]. Большинство пациентов с болезнью отложения тяжелых цепей имеют клон плазматических клеток, который не соответствует критериям множественной миеломы (МГРЗ), а усеченная тяжелая цепь может быть обнаружена в сыворотке и костном мозге [50].

При МГРЗ патогенные молекулы иммуноглобулинов продуцируются клоном плазматической клетки или В-клетки. Клон-ориентированное лечение может улучшить результаты [47, 50, 51], но клон часто не детектируется. Международная исследовательская группа по моноклональной гаммапатии ренального значения (International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group) рекомендует всем пациентам с парапротеин-ассоциированным заболеванием почек проводить гематологическое обследование, включая биопсию костного мозга, однако, значение последней у пациентов без детектируемого парапротеина остается неясным [47, 52–54].

Биомаркеры и предикторы прогноза

При множественной миеломе и AL-амилоидозе достижение гематологического ответа (улучшение уровня циркулирующего парапротеина) связано с улучшением общей и почечной выживаемости [55–58]. Кроме того, стабилизация или улучшение функции почек и снижение протеинурии могут быть связаны с долгосрочным прогнозом в отношении почек [59]. Появляются данные о важности достижения гематологического ответа при МГРЗ [50, 51, 60], но неясно, как оценивать ответ у пациентов без детектируемого циркулирующего парапротеина помимо оценки скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и протеинурии.

Лечение

Международной исследовательской группой по моноклональной гаммапатии ренального значения (International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group) опубликован подход к

ведению пациентов с МГРЗ, основанный на мнении экспертов [61]. Стратификация риска была основана на степени дисфункции почек и протеинурии, а в стратегиях лечения использовался клон-ориентированный подход, аналогичный подходу, применяемому для лечения множественной миеломы и лимфомы (химиотерапевтические схемы, трансплантация аутологичных стволовых клеток). Анализ представительной серии ретроспективных случаев показал, что использование схем терапии, включающих бортезомиб, было ассоциировано с более высокой частотой гематологического и почечного ответов и улучшением почечной выживаемости по сравнению с ранее опубликованными результатами [51]. Как отмечалось ранее, клон-ориентированная химиотерапия приводит к улучшению гематологического и почечного ответов у пациентов с СЗГП, ассоциированной с парапротеином, по сравнению с другими видами иммуносупрессии или консервативного лечения [47].

Существуют противоречия в отношении лечения пациентов без детектируемого клона, но последние данные неконтролируемого исследо-

вания говорят об эффективности эмпирической химиотерапии [53]. К ведению пациентов с МГРЗ рекомендуется применение междисциплинарного онконефрологического подхода [62].

Гломерулонефрит, ассоциированный с гепатитом С

Рекомендации KDIGO по профилактике, диагностике и лечению гепатита С при хронической болезни почек (KDIGO Clinical Practice Guideline on the Prevention, Diagnosis, Evaluation and Treatment of Hepatitis C in CKD) обобщают подход к лечению таких пациентов [63] (табл. 2). Данный подход потребует валидации. Были описаны случаи развития или персистенции криоглобулинемического васкулита (с или без поражения почек) после достижения устойчивого вирусологического ответа [64–67]. Связано ли это с продолжающейся продукцией В-клетками патогенных иммунных комплексов, требует дальнейшего изучения.

Фибриллярный гломерулонефрит

Иммуногистохимическое исследование нефробриотата на DNAJB9 является чувствительным и специфичным маркером для диагностики

Таблица 2 / Table 2

Клиническое руководство KDIGO по лечению гломерулонефрита, ассоциированного с гепатитом С [63]

KDIGO clinical practice guideline on the treatment of HCV-associated glomerulonephritis [63]

Вариант поражения почек	Лечение
Функция почек стабильна и/или протеинурия не нефротического уровня	Противовирусная терапия прямого действия
Активная криоглобулинемия, нефротический синдром или быстро прогрессирующая дисфункция почек	Противовирусная терапия прямого действия и иммуносупрессивное лечение с или без плазмаобмена
Морфологически активный HCV-ассоциированный гломерулонефрит, рефрактерный к противовирусной терапии прямого действия	Ритуксимаб как первая линия иммуносупрессивной терапии

Примечание. HCV (hepatitis C virus) – вирус гепатита С; KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes.

Таблица 3 / Table 3

Примеры будущих направлений в изучении СЗ-гломерулопатии, иммунного комплекса гломерулонефрита и моноклональной гамматии ренального значения

Examples of future directions in studying C3-glomerulopathy, immune complex glomerulonephritis, and monoclonal gammopathies of renal significance

СЗ-гломерулопатия

- Определение особенностей аномалий комплемента при повторном тестировании и на фоне лечения
- Оценка связи данных нефробиопсии с клиническими результатами и последующими морфологическими данными
- Исследование связи аномалий комплемента с ответом на антикомплемментную терапию

Иммунокомплексный гломерулонефрит

- Определение диагностической, прогностической и терапевтической ценности исследования комплемента
- Определить, обладают ли аномалии комплемента истинной патогенностью или отражают активность болезни
- Идентификация гломерулярных антигенов, участвующих в патогенезе

Моноклональная гамматия ренального значения

- Определение значения биопсии костного мозга у больных без детектируемого парапротеина
- Проведение рандомизированных контролируемых исследований по сравнению эффективности и безопасности клон-ориентированного лечения
- Определение роли аутологичной трансплантации стволовых клеток
- Определение оптимального лечения пациентов без детектируемого клона
- Определение роли поддерживающей терапии

Дополнительная таблица 2 / Table S2

Необходимо ли пересматривать рекомендации KDIGO 2012 года по ведению идиопатического мембранопролиферативного гломерулонефрита?

2012 KDIGO GN guideline recommendations related to idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis: Need to be revisited?

Идиопатический мембранопролиферативный гломерулонефрит	Необходимость пересмотра
8.1: Диагностика МПГН 8.1.1: Данные световой микроскопии, демонстрирующие паттерн МПГН, должны быть рассмотрены в отношении этиологии и патогенеза прежде назначения определенного вида лечения (табл. 20 в [1]) (недифференцированный уровень силы доказательств)	Да: консенсус подгруппы
8.2: Лечение идиопатического МПГН 8.2.1: Мы рекомендуем применение циклофосфида или ММФ в сочетании с низкой дозой кортикостероидов (альтернирующая схема приема или ежедневный прием) в течение не более 6 мес на начальном этапе у взрослых или детей с предполагаемым идиопатическим МПГН, нефротическим синдромом и прогрессирующим снижением функции почек	Нет: консенсус подгруппы

Примечание. KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes; ММФ – микофенолата мофетил; МПГН – мембранопролиферативный гломерулонефрит.

фибрилярного гломерулонефрита [37, 38]. Роль DNAJB9 в патогенезе заболевания остается неизвестной. Данные по лечению фибриллярного ГН включают результаты небольших исследований, где применялись различные методы лечения, ни один из которых не был однозначным [68–72].

Дальнейшие исследования

Исследования, которые являются существенными для разработки протоколов ведения пациентов с СЗГП, иммунокомплексным ГН и МГРЗ, представлены в табл. 3. Рекомендации 2012 года, которые должны быть пересмотрены, изложены в Дополнительной табл. 2.

ВОЛЧАНОЧНЫЙ НЕФРИТ

Терминология

Морфологическая классификация волчаночного нефрита (ВН) предложена International Society of Nephrology/Renal Pathology Society system [73], но эта классификация не учитывает тубулоинтерстициальные, сосудистые поражения и подоцитопатию [74–76]. Пациенты с тубулоинтерстициальным повреждением, тромботической микроангиопатией (ТМА) и почечным васкулитом имеют худший прогноз [74, 75, 77–80]. Кроме того, данная классификация не имеет достаточной количественной оценки активного и хронического процессов, а описательные категории – четкой прогностической ценности. Для более точного определения клинически значимых категорий в спектре классов III/IV, включая значимость сегментарно-некротизирующих поражений, необходим подход, основанный на доказательствах [81, 82], наряду с разработкой показателей активности и хронизации ВН, что могло бы выделить пациентов, у которых вероятно польза от иммуносупрессивной терапии. Международная рабочая

группа ведущих нефропатологов недавно предложила обновление системы классификации International Society of Nephrology/Renal Pathology Society system с целью устранения таких недочетов старой классификации [83].

В соответствии с диагностическими критериями системной красной волчанки (СКВ) Systemic Lupus International Collaborating Clinic (SLICC) наличие иммунокомплексного ГН в контексте ВН в сочетании с положительным антинуклеарным фактором или антителами к двуспиральной ДНК является достаточным для диагноза СКВ [84]. SLICC-критерии СКВ продемонстрировали более высокую чувствительность по сравнению с критериями American College of Rheumatology (ACR) с аналогичной специфичностью в исследуемых группах [84]. Однако применительно к группе пациентов с иммунокомплексным ГН SLICC-критерии продемонстрировали более низкую специфичность по сравнению с критериями ACR, при этом некоторые пациенты были неправильно трактованы в отношении диагноза СКВ [85]. Тем не менее, SLICC-критерии позволяют ставить пациентам с волчаночно-подобными состояниями диагноз, что может помочь в лечении заболевания, а также для страхования и получения медикаментов.

Патогенез

Патогенез ВН включает генетические, эпигенетические, иммунорегуляторные, гормональные факторы и внешние факторы среды [86]. Множественные генные полиморфизмы связаны с повышенным риском СКВ и/или ВН [87]; многие из них включают в себя регуляцию клеток иммунной системы и пути иммунорегуляции [86–88]. В настоящее время нет явных клинических преимуществ генетического тестирования. Однако иден-

тификация этих полиморфизмов дала понимание в отношении патогенеза ВН [87, 89, 90]. Пациенты с ВН африканской популяции и аллелем риска аполипопротеина 1 имеют повышенный риск неблагоприятного прогноза в отношении почек [91], тем не менее, определение этого аллеля не выполняют рутинно, а риски и преимущества тестирования на аполипопротеин 1 необходимо уточнить.

Биомаркеры и предикторы прогноза

Протеинурия, гематурия, осадок мочи, расчетная СКФ

Нет какого-то одного биомаркера, который мог бы предсказывать развитие ВН у пациентов с СКВ или рецидива ВН у пациентов во время ремиссии. Протеинурия, гематурия, анализ мочевого осадка и креатинин сыворотки (расчетная СКФ) [92] остаются важными для диагностики ВН и мониторинга ответа на терапию. Диагноз ВН должен быть подтвержден морфологически. Существуют ограничения применения этих клинических маркеров. Повторные исследования биопсии почки показали, что пациенты с разрешением протеинурии и нормализацией сывороточного креатинина могут все еще демонстрировать гистологическую активность и наоборот [93–97]. Необходимы исследования для оценки клинической значимости такого клинко-морфологического несоответствия. Протеинурия спустя 1 год оказалась лучшим предиктором отдаленного почечного исхода [98–100]. Определение соотношения белок/креатинин в моче недостаточно точно для определения тактики ведения, которое должно основываться на суточной протеинурии или соотношении белок/креатинин в суточной моче [101].

Исследование АТ к двуспиральной ДНК, С3-, С4-фракций комплемента, анти-С1q-антител

Комбинация повышенного уровня антител к двуспиральной ДНК (АТ дсДНК), низкого уровня сывороточного комплемента и анти-С1q-антител тесно связана с поражением почек при СКВ и должна контролироваться у пациентов с риском развития рецидива ВН [102, 103]. Уровни могут изменяться за несколько месяцев до рецидива ВН, и то, как эти изменения связаны с риском рецидива, должно быть определено в проспективных исследованиях.

Новые биомаркеры в крови и моче

Несколько потенциально новых сывороточных и мочевых биомаркеров были изучены при ВН [104–107]. Эти потенциальные маркеры требуют перспективного исследования в идеале в клинических испытаниях. Вполне вероятно, что панели биомаркеров будут необходимы для точного определения риска, прогноза рецидива, опреде-

ления лечения, мониторинга реакции на лечение и оценки прогноза. Также при этом может иметь значение молекулярное исследование нефробиоптата [108–110].

Лечение

Антималярийные средства

Лечение противомаларийными препаратами рекомендуется для всех пациентов с ВН. Наблюдательные и групповые исследования показали, что противомаларийные препараты уменьшают вероятность развития ВН у пациентов с СКВ и связаны с более высокой вероятностью полного почечного ответа на лечение, а также с низкой вероятностью развития терминальной почечной недостаточности [111–114].

Кортикостероиды

Несмотря на то, что кортикостероиды почти универсальны в схемах лечения ВН, они имеют значительные краткосрочные и долгосрочные побочные эффекты. Пациенты с ВН более склонны к развитию кортикостероид-ассоциированного повреждения органов, чем пациенты без ВН [115]. Умеренные дозы не являются более безопасными, чем высокие дозы стероидов, и связаны с таким же количеством побочных эффектов [116]. Поэтому, хотя это возможно не для всех пациентов, необходима попытка свести к минимуму дозу гормонов (например в эквиваленте на преднизолон 5 мг/сут) во время поддерживающей терапии ВН. В настоящее время исследуют схемы с уменьшенными дозами или отсутствием перорального приема кортикостероидов и быстрым снижением доз [93, 117, 118] – Aurinia Renal Response in Active Lupus With Voclosporin [AURORA], NCT03021499; Safety and Efficacy of Two Doses of Anifrolumab Compared to Placebo in Adult Subjects With Active Proliferative Lupus Nephritis [TULIP-LN1], NCT02547922.

Иммуносупрессивная терапия

В то время как схемы на основе ЦФ или ММФ для индукции ремиссии остаются золотым стандартом терапии для большинства пациентов, схемы на основе ингибиторов кальциневрина (ИКН) были изучены в Азии, и они часто включают ММФ и кортикостероиды с ИКН [119]. В крупном многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании в Китае сравнивали низкие дозы ММФ, такролимуса и кортикостероидов с ежемесячным в/в введением ЦФ в сочетании с кортикостероидами для индукционной терапии ВН. Режим на основе ИКН оказался лучше в отношении достижения полных и частичных ремиссий со стороны почек спустя 24 нед [119]. Тем не менее, кумулятивная частота ответа была одинакова в 2

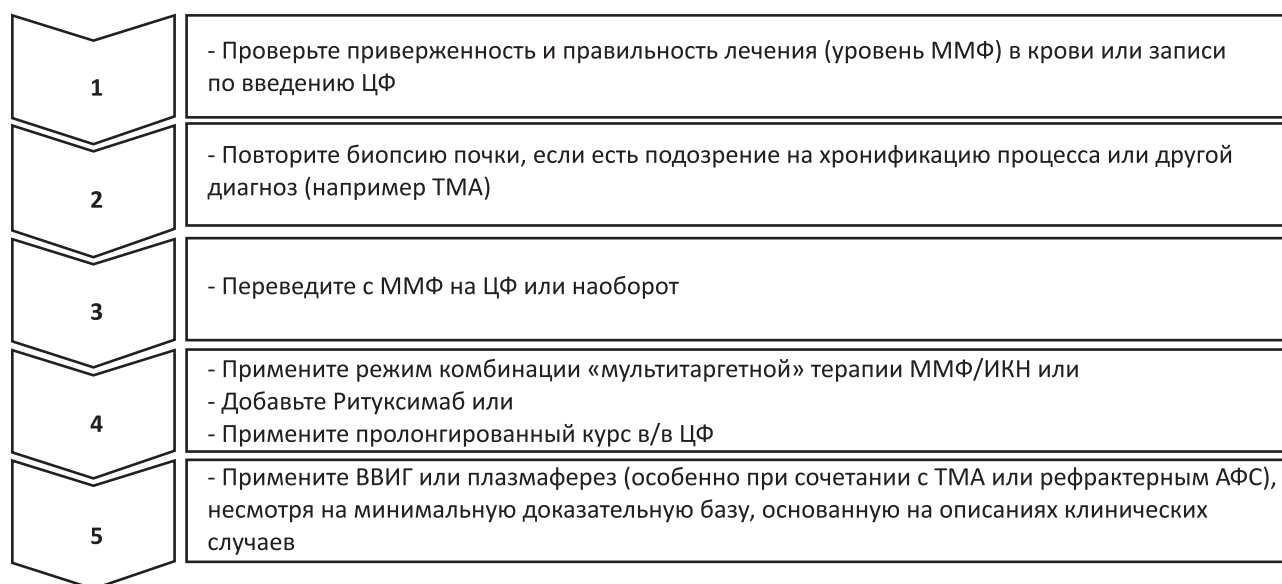


Рисунок 1. Алгоритм ведения рефрактерного волчаночного нефрита.

Примечание. АФС – антифосфолипидный синдром; ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин; ИКН – ингибиторы кальциневрина; ММФ – микофенолата мофетил; ТМА – тромботическая микроангиопатия; ЦФ – циклофосфамид.

Figure 1. Algorithm for refractory disease in lupus nephritis. APS, antiphospholipid syndrome; CNI, calcineurin inhibitor; CYC, cyclophosphamide; MMF, mycophenolate mofetil; TMA, thrombotic microangiopathy.

группах лечения при длительном периоде наблюдения [120]. В текущих исследованиях изучают роль и токсичность ИКН в этнически разных популяциях. Протокольные биопсии в клинических испытаниях эффективности ИКН могут помочь прояснить наличие иммунологического ответа, так как ИКН могут уменьшать протеинурию без участия иммунных механизмов.

Поддерживающая терапия

Поддерживающая терапия после индукции, как правило, включает ММФ или азатиоприн (АЗА) в сочетании с низкими дозами кортикостероидов или без них. Неясно, как долго продолжать поддерживающую терапию. В недавних клинических испытаниях продолжительность поддерживающей терапии составляла от 3 до 5 лет, и многие пациенты оставались на поддерживающей терапии в течение 10 лет [121, 122]. Рекомендуется поддерживающая терапия в течение, минимум, 3 лет.

В настоящее время проводятся исследования по отмене поддерживающей терапии (Randomized MMF Withdrawal in Systemic Lupus Erythematosus [ALE06]; NCT01946880). Длительная поддерживающая терапия может быть рассмотрена для групп «высокого риска» (табл. 4). Предварительные данные исследований предполагают, что деплеция В-клеток с помощью схемы на основе ритуксимаба в сочетании с ЦФ могут помочь избежать поддерживающей терапии [117]. Это должно быть подтверждено в крупных исследованиях.

Рефрактерное течение

ВН может считаться рефрактерным, если пациент не реагирует ни на одну из стандартных схем индукционной терапии (ЦФ или ММФ), применяемых последовательно. Предлагаемый алгоритм ведения рефрактерного ВН показан на рис. 1. Всегда следует оценивать приверженность к лечению. Имеет смысл повторить биопсию поч-

Таблица 4 / Table 4

Пациенты с волчаночным нефритом и высоким риском неблагоприятного почечного исхода (риск возрастает с увеличением числа факторов)

Lupus nephritis patients at high risk for poor renal outcome (risk increases with the number of risk factors present)

Характеристика пациента	Серологические показатели	Гистологические показатели
- Африканское или латиноамериканское происхождение - Мужской пол - Дебют в детском возрасте - Частые рецидивы - Частичная ремиссия - Нейропсихические проявления - Протеинурия > 4 г/сут при постановке диагноза	- Антифосфолипидные антитела или антифосфолипидный синдром - Стойкое снижение комплемента - Высокий титр антител к двуспиральной ДНК - Высокий титр антител к C1q	- Гломерулонефрит с полулуниями - Тромботическая микроангиопатия - Выраженное тубулоинтерстициальное повреждение

ки для диагностики активного ВН и склерозирующего и/или выявить новые типы поражения почек. Для постоянно активного ВН, если для индукции использовался ММФ, допустимо рассмотреть возможность перехода на ЦФ или наоборот. После этого можно применить схемы на основе ритуксимаба или ИКН [117, 119, 128–131].

Особые обстоятельства

V класс волчаночного нефрита

Существует общее мнение, что пациенты с ВН V класса и устойчивой протеинурией нефротического уровня должны получать иммуносупрессивную терапию, но существует и мнение о необходимости лечения пациентов с более низким уровнем протеинурии [132]. Поэтому необходимо установить уровень протеинурии, при котором иммуносупрессивная терапия может дать положительный эффект. Наиболее часто лечение ВН V класса начинают с ММФ, при его неэффективности может быть использован циклофосфамид. Некоторые исследователи также предлагают использовать ИКН при ВН V класса. Ритуксимаб может также рассматриваться в качестве варианта лечения ВН V класса [133].

Тромботическая микроангиопатия

ТМА при ВН может быть вызвана антифосфолипидным синдромом (АФС), в том числе антителами к кардиолипину, антителами к В2-гликопротеину I и волчаночным антикоагулянтом, тромботической тромбоцитопенической пурпурой или атипичным гемолитикоуремическим синдромом [134, 135]. Лечение должно быть основано на этиологии ТМА [134]. Плазмообмен показан при тромбоцитопенической пурпуре, но он также может быть полезен в случаях рефрактерного АФС [136, 137]. Антикомплементарная терапия может рассматриваться при катастрофическом АФС, тромбоцитопенической пурпуре, опосредованной комплементом ТМА, и рецидиве ТМА в аллотрансплантате [138–141]. Антикоагулянты остаются стандартом лечения при наличии АФС [142]. Однако влияние антикоагулянтов на повреждение почек не установлено, и у многих пациентов наблюдается снижение функции почек, несмотря на применение антикоагулянтов [143]. mTOR-ингибиторы ассоциированы с улучшением выживаемости почечного трансплантата у пациентов с АФС-нефропатией в анамнезе, но необходимы дальнейшие исследования в отношении такого эффекта mTOR-ингибиторов при лечении патологии нативных почек [143].

Беременность

Пациентки, которые находятся на поддерживающей терапии ММФ и хотят забеременеть,

должны быть переведены на АЗА, так как ММФ обладает тератогенным свойством. Аналогично блокаторы ренин-ангиотензиновой системы следует отменить до зачатия. ИКН могут рассматриваться для лечения ВН во время беременности, если есть непереносимость АЗА, или в сочетании с АЗА при тяжелом течении ВН, или в качестве первичной терапии при ВН V класса с нефротическим синдромом [145].

Трансплантация почки

Пациенты с ВН имеют эквивалентный или лучший прогноз после трансплантации почки по сравнению с пациентами, страдающими другими первичными гломерулонефритами [146]. Клинически значимый ВН рецидивирует в трансплантате менее чем у 20% пациентов [147–151]. Пациенты после трансплантации должны продолжать получать гидроксихлорохин и иммуносупрессивную терапию на основе ММФ/ИКН. Пациенты с рецидивами невысокой степени активности могут получать только пероральные кортикостероиды. Пациенты с рецидивами средней степени тяжести должны получать внутривенно кортикостероиды и увеличенную дозу ММФ. Пациентам с ВН с полулуниями/тяжелым рецидивом следует назначать кортикостероиды внутривенно и ЦФ. Лечение ММФ следует продолжать, пока пациент получает ЦФ.

СКВ, дебютировавшая в детстве

Случаи развития ВН до 16 лет требуют дальнейшего изучения, однако, дети обычно исключены из клинических исследований по ВН. У детей мало сопутствующих заболеваний, но у них более тяжелое течение заболевания с более высокой вероятностью генетических изменений. Существует консенсус в отношении ответа, рецидива и лечения детей с пролиферативным ВН [152]. Дети с ВН V класса нуждаются в дополнительной иммуносупрессии даже при протеинурии субнефротического уровня [153, 154]. Под эгидой Single Hub and Access Point for Paediatric Rheumatology in Europe initiative недавно были опубликованы рекомендации по лечению ВН у детей [155].

Дальнейшие исследования

ВН III/IV класса следует изучать отдельно от ВН V класса с учетом их различного течения. Необходимы данные для оценки преимуществ лечения пациентов с ВН V класса с протеинурией субнефротического уровня. Также необходимы валидизированные индексы гистологической активности. Клинические испытания должны использовать данные биопсии почки со сроком давности не более 3 мес, а продолжительность испытания должна составлять не менее 12 мес для индукци-

Дополнительная таблица 3 / Table S3

Необходимо ли пересматривать рекомендации KDIGO 2012 года по ведению волчаночного нефрита?

2012 KDIGO GN guideline recommendations related to lupus nephritis: Need to be revisited?

Волчаночный нефрит	Необходимость пересмотра
12.1: ВН I класса (минимальный мезангиальный ВН) 12.1.1: Лечение пациентов с ВН I класса должно быть проведено в соответствии с внепочечными клиническими проявлениями волчанки. (2D)	Нет: общее мнение группы
12.2: ВН II класса (мезангиально-пролиферативный ВН) 12.2.1: Лечение пациентов с ВН II класса и протеинурией <1 г/сут должно быть проведено в соответствии с внепочечными клиническими проявлениями волчанки. (2D) 12.2.2: Лечение ВН II класса с протеинурией >3 г/сут должно включать кортикостероиды или ингибиторы кальциневрина, как описано для болезни минимальных изменений (см. Главу 5[1]). (2D)	Нет: консенсус подгруппы Да: консенсус подгруппы
12.3: ВН III класса (очаговый ВН) и ВН IV класса (диффузный ВН) – индукционная терапия 12.3.1: Мы рекомендуем индукционную терапию кортикостероидами (1A) в сочетании с циклофосфамидом (1B) или ММФ. (1B) 12.3.2: При прогрессировании ВН (повышение креатинина крови, нарастание протеинурии) в течение первых 3 мес лечения необходимо изменить рекомендуемую начальную терапию или выполнить повторную биопсию почки для коррекции дальнейшего лечения. (2D)	Да: консенсус подгруппы Нет: консенсус подгруппы
12.4: ВН III класса (очаговый ВН) и ВН IV класса (диффузный ВН) – поддерживающая терапия 12.4.1: После завершения индукционной терапии пациенты с ВН III и IV класса в качестве поддерживающей терапии должны получать азатиоприн (1,5–2,5 мг/кг/сут) или ММФ (1–2 г/сут в разделенных дозах) в сочетании с низкими дозами пероральных кортикостероидов (≤ 10 мг/сут в эквиваленте на преднизолон). (1B) 12.4.2: Мы предлагаем использовать ингибиторы кальциневрина в сочетании с низкими дозами кортикостероидов в качестве поддерживающей терапии у пациентов с непереносимостью ММФ и азатиоприна. (2C) 12.4.3: Мы предлагаем продолжать поддерживающую терапию не менее 1 года после достижения полной ремиссии, прежде чем рассматривать снижение иммуносупрессии. (2D) 12.4.4: Если полная ремиссия не была достигнута после 12 мес поддерживающей терапии, необходимо рассмотреть возможность проведения повторной биопсии почки, прежде чем определить изменения в терапии (недифференцированный уровень силы доказательств) 12.4.5: В случае, если дисфункция почек и/или протеинурия нарастают при снижении поддерживающей терапии, мы предлагаем усилить иммуносупрессию до прежнего уровня (2D)	Да: консенсус подгруппы
12.5 ВН V класса (мембранозный ВН) 12.5.1: Мы рекомендуем пациентам с ВН V класса и нормальной функцией почек и протеинурией не нефротического уровня лечение нефропротективными и антигипертензивными препаратами, кортикостероидами и иммунодепрессантами при наличии внепочечных проявлений системной красной волчанки. (2D) 12.5.2: Мы предлагаем лечить пациентов с чистым ВН V класса и стойкой протеинурией нефротического уровня кортикостероидами в сочетании с циклофосфамидом (2C) или ингибиторами кальциневрина (2C), или ММФ (2D) или азатиоприном (2 D).	Да: консенсус подгруппы
12.6: Общее лечение ВН 12.6.1: Мы рекомендуем прием гидроксихлорохина (максимальная суточная доза 6–6,5 мг/кг) всем пациентам с ВН любого класса, если у них нет абсолютных противопоказаний к этому препарату. (2C)	Нет: консенсус подгруппы
12.7: ВН VI класса (склерозирующий ВН) 12.7.1: Мы рекомендуем лечить пациентов с ВН VI класса кортикостероидами и иммунодепрессантами только в соответствии с внепочечными проявлениями системной красной волчанки. (2D)	Нет: консенсус подгруппы
12.8: Рецидив ВН 12.8.1: Мы рекомендуем проводить лечение рецидива ВН по тем же схемам индукционной и поддерживающей терапии, которая была эффективной в индукции исходной ремиссии. (2B) 12.8.1.1: Если возобновление первоначальной терапии будет связано с повышением кумулятивной дозы циклофосфамида и соответствующим риском, то мы предлагаем использовать начальную схему, не основанную на циклофосфамиде (режим D, табл. 28). (2B) 12.8.2: Необходимо рассмотреть выполнение повторной биопсии почки при рецидиве, если есть подозрение на изменение гистологического класса ВН или необходимо уточнить, с чем связано прогрессирование почечной дисфункции и/или нарастание протеинурии – с активностью болезни или хроническими изменениями (недифференцированный уровень силы доказательств)	Да: консенсус подгруппы
12.9: Лечение рефрактерных случаев 12.9.1: У пациентов с нарастанием креатинина и/или протеинурии после завершения одной из начальных схем лечения необходимо рассмотреть возможность проведения повторной биопсии почки, чтобы отличить активный ВН от склерозирующего (недифференцированный уровень силы доказательств) 12.9.2 Лечение пациентов с нарастанием креатинина и/или протеинурии, у которых имеет место активная форма ВН по данным биопсии, должны получать одну из альтернативных начальных схем лечения (см раздел 12.3 [1]) (недифференцированный уровень силы доказательств) 12.9.3 У пациентов, которые резистентны к рекомендуемым начальным режимам терапии (см. раздел 12.3 [1]), может быть использован ритуксимаб, внутривенный иммуноглобулин или ингибиторы кальциневрина (2D)	Да: консенсус подгруппы

Продолжение дополнительной таблицы 3 / Table S3

12.10 Системная красная волчанка и тромботическая микроангиопатия 12.10.1 Мы рекомендуем применение антикоагулянтов (целевое международное нормализованное отношение 2-3) у пациентов с антифосфолипидным синдромом с поражением почек в сочетании с системной красной волчанкой с или без ВН (2D) 12.10.2 Мы рекомендуем пациентам с системной красной волчанкой и тромботической тромбоцитопенической пурпурой (ТТП) проводить плазмообмен, как и пациентам с тромботической тромбоцитопенической пурпурой без системной красной волчанки. (2D)	Да: консенсус подгруппы
12.11 Системная волчанка и беременность 12.11.1 Мы предлагаем рекомендовать женщинам отсрочить беременность до достижения полной ремиссии ВН. (2D) 12.11.2 Мы не рекомендуем применять циклофосфамид, ММФ, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и блокаторы рецептора ангиотензина во время беременности. (1A) 12.11.3 Мы предлагаем продолжать прием гидроксихлорохина во время беременности. (2B) 12.11.4 Мы рекомендуем пациенткам с ВН, которые забеременели во время лечения ММФ, перейти на азатиоприн. (1B) 12.11.5 В случае рецидива ВН во время беременности рекомендуется лечение кортикостероидами в сочетании с азатиоприном в зависимости от тяжести рецидива. (1B) 12.11.6 Если беременные получают кортикостероиды или азатиоприн, то мы предлагаем, чтобы их дозировка не снижалась во время беременности или в течение не менее 3 мес после родов. (2D) 12.11.7: Мы предлагаем применение низких доз аспирина во время беременности, чтобы снизить риск потери плода. (2C)	Да: консенсус подгруппы
12.12 ВН у детей 12.12.1: Мы предлагаем, чтобы дети с ВН получали то же лечение, что и взрослые с ВН, с пересчетом по СКФ и массе тела (2D)	Нет: консенсус подгруппы
ВН после трансплантации	В руководстве 2012 года данная тема не была отражена, но по решению рабочей группы данной конференции в следующей версии рекомендаций этот аспект должен быть рассмотрен

Примечание. ВН – волчаночный нефрит; ММФ – микофенолата мофетил; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

онной терапии и дольше для оценки частоты рецидивов. Результаты, сообщаемые пациентами, должны быть включены в последующие исследования, также необходимы биомаркеры прогноза и ответа. Рекомендации KDIGO 2012 года, которые должны быть пересмотрены, изложены в дополнительной табл. 3.

АНЦА-АССОЦИИРОВАННЫЕ ВАСКУЛИТЫ

Терминология

АНЦА-ассоциированный васкулит (ААВ) представляет собой группу васкулитов с поражением сосудов малого калибра, которая включает гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом [156]. Также описан васкулит с поражением только сосудов почек. Типичным морфологическим паттерном при ААВ является олигоиммунный фокально-некротизирующий ГН и ГН с полулуниями. Термин олигоиммунный означает малое число депозитов иммуноглобулинов и комплемента, но не их полное отсутствие.

Для ААВ характерно наличие антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА), специфичных к миелопероксидазе (МПО-АНЦА) или протеиназе-3 (ПР3-АНЦА). АНЦА у пациентов с олигоиммунным ГН отсутствуют редко, но

такие случаи все равно рассматривают в рамках данного патологического процесса. Есть некоторые свидетельства того, что процент АНЦА-негативных случаев может различаться при тестировании различными методами [157].

Наличие у пациента ГПА или микроскопического полиангиита может иметь некоторую прогностическую информацию, но присутствие АНЦА (МПО- или ПР3-АНЦА) более актуально, так как, по-видимому, оно лучше определяет прогноз и риск рецидива [158, 159]. В генезе ААВ имеет место генетический компонент, а генетические различия между пациентами с ГПА и микроскопическим полиангиитом ассоциированы со специфичностью АНЦА [160].

Патогенез

Патогенез ААВ включает генетические, эпигенетические, иммунорегуляторные, гормональные факторы и факторы внешней среды. Относительный вклад каждого из этих факторов может варьировать у каждого пациента. Полиморфизм, связанный с повышенным риском ААВ, включает систему антигенов лейкоцитов человека (иммунная регуляция) и таргетные антигены (при заболеваниях, ассоциированных с анти-ПР3-антителами) [160]. Роль активации системы комплемента в патогенезе АНЦА-ассоциированного нефрита (ААН) была

выяснена при исследованиях терапевтического эффекта ингибиторов комплемента [161, 162].

Биомаркеры и предикторы прогноза

Протеинурия, гематурия, осадок мочи, расчетная СКФ

Протеинурия, гематурия, анализ мочи, расчетная СКФ и морфология почки являются важными клиническими инструментами для диагностики и лечения ААН [163]. В настоящее время не существует биомаркера, который можно было бы использовать для прогнозирования развития ААН или рецидива заболевания.

АНЦА

Как увеличение титра АНЦА, так и постоянно положительный титр АНЦА в некоторой степени

связаны с рецидивом заболевания, несмотря на то, что повторные определения положительного титра АНЦА не считаются достаточными для изменения терапии [164]. Рецидив чаще встречается при ПР3-АНЦА, чем при МПО-АНЦА, и может быть предсказан по уровню ПР3-АНЦА [158, 159].

Новые биомаркеры в крови и моче

Бирмингемская шкала активности васкулита (Birmingham Vasculitis Activity Score) и индекс повреждения при васкулите (Vasculitis Damage Index) используют традиционные клинические и лабораторные биомаркеры для оценки активности васкулита и являются ценными инструментами при проведении исследований [165, 166]. Однако традиционные лабораторные показатели недоста-

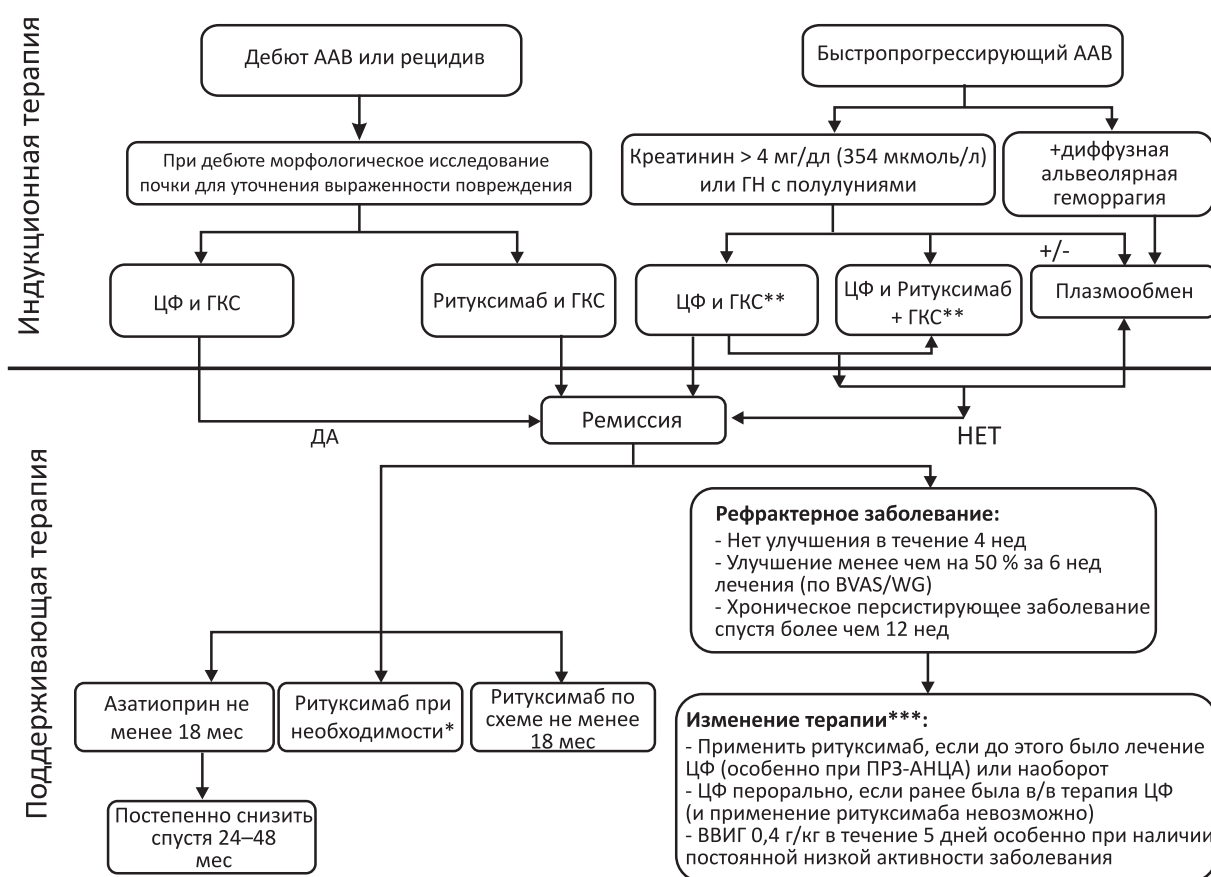


Рисунок 2. Алгоритм лечения АНЦА-ассоциированного васкулита.

Примечания. Ремиссия определяется как отсутствие клинических проявлений васкулита и активности гломерулонефрита (значение 0 по Бирмингемской шкале активности васкулита для гранулематоза Вегенера, Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegner granulomatosis [BVAS/WG]). Ремиссия гломерулонефрита определяется как отсутствие микрогематурии и улучшение протеинурии и функции почек. *На основании популяции В-лимфоцитов в периферии и титра АНЦА. **В случае быстрого ухудшения функции почек часто начинают терапию глюкокортикостероидами внутривенно в виде пульсового введения от 500 до 1000 мг/день (метилпреднизолон) в течение 1-3 дней с переходом на пероральный прием. ***Выполнить повторную биопсию с целью решения о назначении второй линии терапии. ААВ – АНЦА-ассоциированный васкулит; АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела; ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин; ГКС – глюкокортикостероиды; ГН – гломерулонефрит; ПР3 – протеиназа 3; ЦФ – циклофосфамид.

Figure 2. Treatment algorithm for anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis.

Remission is defined by the absence of manifestations of vasculitis and glomerulonephritis disease activity (Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegner granulomatosis [BVAS/WG] of 0). For glomerulonephritis (GN), remission is considered as absence of microscopic hematuria and improved proteinuria and glomerular filtration rate. * Based on peripheral B-cell repopulation plus ANCA reappearance. ** In patients with rapidly deteriorating kidney function, corticosteroids are often initiated i.v. as pulse doses of 500 to 1000 mg/d methylprednisone and given for 1 to 3 days before converting to an oral formulation. *** Consider re-biopsy in order to guide second-line therapy. AZA, azathioprine; CYC, cyclophosphamide; PLEX, plasma exchange; PR3, proteinase 3; RTX, rituximab.

точно хорошо отражают активное течение заболевания и хроническое повреждение. При ретроспективном исследовании ритуксимаба при ААВ (RAVE) хемокиновый лиганд 13 (CXCL13), матриксная металлопротеиназа-3, тканевый ингибитор металлопротеиназы-1 позволяли дифференцировать активный ААВ от неактивного лучше, чем скорость оседания эритроцитов и С-реактивный белок [167]. Тканевый ингибитор металлопротеиназы-1 был лучшим маркером активности ААВ по итогам исследования «Индукционная терапия у пациентов с ААВ и быстро прогрессирующим гломерулонефритом в Японии» (Remission Induction Therapy in Japanese Patients With AAV and Rapidly Progressive Glomerulonephritis, RemIT-JAV-RPGN) [168]. Уровень растворимого CD163 в моче также является многообещающим для определения активности почечного васкулита [169]. Эти биомаркеры требуют валидации в независимых и в идеале проспективных исследованиях.

Лечение

Алгоритм лечения ААВ приведен на рис. 2.

Кортикостероиды

Применение кортикостероидов в виде внутривенного пульсового введения от 500 до 1000 мг в день в течение от 1 до 3 дней – практически универсальный подход для индукционного лечения ААВ, особенно у пациентов с клинической картиной быстро прогрессирующего ГН. Однако монотерапия кортикостероидами неэффективна, и вероятно развитие краткосрочных и долгосрочных побочных эффектов. Ингибирование комплемента в скором времени может явиться дополнительной стероид-редуцирующей опцией в терапии ААВ/ААН [170].

Индукция

ЦФ был предпочтительным иммунодепрессантом в течение десятилетий. Несмотря на эффективность в отношении ААВ, его профиль безопасности требует поиска альтернативных не менее эффективных вариантов лечения. Недавно было доказано, что ритуксимаб также эффективен, как и схема с применением ЦФ для индукции и АЗА в качестве поддерживающего лечения у пациентов с ААН и креатинином сыворотки <4 мг/дл (354 мкмоль/л) [171–173]. Альтернативный подход включает использование ЦФ для индукции, а ритуксимаба – для поддерживающей терапии. Неизвестно, должно ли лечение быть различным для МПО- и PR3-АНЦА, однако ретроспективное исследование RAVE показало, что ритуксимаб превосходит ЦФ при PR3-АНЦА и также эффективен при МПО-АНЦА [174]. В объединенном анализе исследований «Сравнение метотрекса-

та или азатиоприна в качестве поддерживающей терапии АНЦА-ассоциированных васкулитов (WEGENT)» и RAVE клинические различия между МПО- и PR3-АНЦА-позитивными пациентами с ГПА не были очевидны. Риск рецидива был более тесно связан с вариантом заболевания, чем типом АНЦА [175].

У пациентов с медианой СКФ <20 мл/мин/1,73 м², режим на основе ритуксимаба (международное рандомизированное открытое исследование, сравнивающее режим на основе ритуксимаба со стандартным режимом на основе ЦФ/АЗА при лечении активного генерализованного ААВ [RITUXVAS]), состоящий из комбинации кортикостероидов, ритуксимаба 375 мг/м² в неделю в течение 4 нед и 2 внутривенных пульсовых введения ЦФ с последующим применением низких доз стероидов, был равнозначен стандартному режиму в виде стероидов в сочетании с внутривенным введением ЦФ в течение 3–6 мес с последующим переходом на АЗА [176]. Через 24 мес исход (компаративная конечная точка: смерть, терминальная почечная недостаточность и рецидив) не различался между группами. Рецидивы были выявлены у 21 % пациентов в группе ритуксимаба и у 18 % в контрольной группе [177].

Поддерживающая терапия

При ААВ поддерживающая терапия начинается после достижения ремиссии, обычно спустя 3–6 мес после начала индукции и, как правило, включает АЗА или ритуксимаб. Не существует единого мнения относительно продолжительности поддерживающей терапии при ААВ. Продолжительность может быть разной в зависимости от титра АНЦА и вида лечения, и это не было должным образом изучено.

При традиционной терапии с индукцией ЦФ и поддерживающим лечением АЗА частота рецидивов была ниже, если последняя продолжалась в течение 48, а не 24 мес [178]. С другой стороны – пациентам с МПО-АНЦА, которые достигли ремиссии и при отсутствии АНЦА в конце индукции, может потребоваться более короткий курс поддерживающей терапии. Это основано на наблюдении о том, что большинство пациентов с микроскопическим полиангиитом (МПО+), получивших один курс из 6 инфузий ритуксимаба без какой-либо поддерживающей терапии, не имели рецидивов в среднем в течение 66 мес [179]. Однако маловероятно, что этот подход может быть применим при ГПА с антителами к миелопероксидазе [175]. В ретроспективных и проспективных исследованиях использовали ритуксимаб для под-

Таблица 5 / Table 5

Примеры различных схем на основе ритуксимаба для индукции и ремиссии при ААВ (по данным литературы)
Examples of various rituximab-based regimens for induction and remission in AAV that have been used in the literature

Индукция

1 раз в неделю в течение 4 нед в/в в дозе 375 мг/м² [171, 172] или 2 раза каждые 2 нед 750 мг/м² (максимальная доза 1000 мг) [182]

1 раз в неделю в течение 4 нед в/в в дозе 375 мг/м² и далее спустя 1 мес 1 раз в месяц дважды [179, 186]

Поддерживающая терапия

750 мг/м² (максимальная доза 1000 мг) каждые 6 мес [180–183]

750 мг/м² (максимальная доза 1000 мг) каждые 4 мес [181]

750 мг/м² (максимальная доза 1000 мг) каждые 6 мес в течение 24 мес [184]

750 мг/м² (максимальная доза 1000 мг) каждые 12 мес [183]

375 мг/м² каждые 6 мес [183]

500 мг в 1-й и 15-е дни, затем через 5,5 мес и снова каждые 6 мес, в общей сложности 5 доз в течение 18 мес [185]

Примечание. ААВ – АНЦА-ассоциированный васкулит; AAV – ANCA-associated vasculitis.

держания ремиссии при ААВ, но единого мнения относительно дозировки при поддерживающей и даже индукционной терапии нет (табл. 5) [172, 177, 180–186]. Также неясно, следует ли применять ритуксимаб по определенной схеме или только при восстановлении популяции В-клеток. Этот момент в настоящее время изучается в сравнительном исследовании двух режимов ритуксимаба при ремиссии АНЦА-ассоциированного васкулита (Comparison Study of Two Rituximab Regimens in the Remission of ANCA-Associated Vasculitis; MAINRITSAN 2; NCT01731561).

Рефрактерное течение

У пациентов с нарастанием креатинина и/или протеинурии после первоначальной терапии следует оценить приверженность к лечению. Кроме того, следует рассмотреть повторную биопсию почки, чтобы оценить выраженность активного и хронического процессов, а также выявить новые варианты повреждения почек. При наличии активного повреждения лечение должно быть изменено на другой режим (например перевод с ЦФ на ритуксимаб или наоборот).

Особые обстоятельства**Роль плазмообмена**

Плазмообмен следует рассматривать при тяжелом ААН [сывороточный креатинин > 5,6 мг/дл (495 мкмоль/л)] и/или диффузными полулуниями. Плазмообмен также может играть роль при ААВ и диффузной альвеолярной геморрагии. Роль плазмообмена у пациентов с легочным кровотечением и/или менее тяжелым вариантом

поражения почек изучают в исследовании «Плазмообмен и глюкокортикоиды для лечения васкулита, ассоциированного с анти-нейтрофильными цитоплазматическими антителами («PEXIVAS»» (NCT00987389).

Заболевание, дебютировавшее в детстве

ААВ у детей следует изучать отдельно от ААВ у взрослых [187]. Были разработаны педиатрические шкалы для оценки активности и степени повреждения. Среди детей с ААВ имеет место высокая частота поражения почек (75%), в основном у девочек (65% по сравнению с 40–45% во взрослой популяции) [188]. Рандомизированных контролируемых исследований у детей не проводили, но групповые исследования подтверждают эффективность как ЦФ, так и ритуксимаба [189, 190].

Дальнейшие исследования

Дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение ЦФ-редуцирующего эффекта биологических агентов (например анти-В-клеточная терапия) и стероид-редуцирующего эффекта таких новых агентов, как ингибиторы комплемента. Клиническая роль и экономическая рентабельность ритуксимаба при тяжелом поражении почек, а также оптимальные схемы поддерживающей терапии остаются неопределенными. Последующие клинические испытания ААВ должны учитывать подгруппы пациентов, стратифицированные в соответствии с подтипом АНЦА, быть ориентированы на идентификацию пациентов с высоким риском (например с сопутствующими заболеваниями) и различия между активными и хроническими формами заболевания по неинвазивным биомаркерам. Выбор соответствующих конечных точек имеет решающее значение и должен быть уточнен в последующих исследованиях. Аналогично определение оптимального времени для оценки первичной конечной точки и минимальной продолжительности клинического исследования/последующего наблюдения требует дальнейшего изучения (консенсус экспертов предложил минимум от 12 до 24 мес). Кроме того, необходимо включить данные о лечении и побочных эффектах, предоставляемые пациентом. Рекомендации KDIGO 2012 года, которые должны быть пересмотрены, изложены в дополнительной табл. 4.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Со времени публикации рекомендаций KDIGO 2012 по ведению гломерулонефритов важный прогресс был сделан в направлении определения болезни (например СЗГП), улучшения диагно-

Дополнительная таблица 4 / Table S4

Необходимо ли пересматривать рекомендации KDIGO 2012 года по ведению васкулита, ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами?

2012 KDIGO GN guideline recommendations related to anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis (AAV): Need to be revisited?

АНЦА-васкулит	Необходимость пересмотра
13.1: Индукционное лечение олигоиммунного фокально-сегментарного некротизирующего гломерулонефрита 13.1.1: Мы рекомендуем использовать циклофосфамид и кортикостероиды в качестве индукционной терапии. (1A) 13.1.2: Мы рекомендуем использовать ритуксимаб и кортикостероиды в качестве альтернативной схемы индукционной терапии у пациентов без тяжелого течения заболевания или при наличии противопоказаний к применению циклофосфамида. (1B)	Да: консенсус подгруппы
13.2: Особые группы пациентов 13.2.1: Мы рекомендуем применение плазмафереза у пациентов, нуждающихся в диализе или с быстро нарастающим креатинином. (1C) 13.2.2: Мы предлагаем применение плазмафереза у пациентов с диффузным альвеолярным кровотечением. (2C) 13.2.3: Мы предлагаем применение плазмафереза у пациентов с перекрестным синдромом – сочетанием АНЦА-васкулита и анти-ГБМ-нефрита в соответствии с предлагаемыми критериями и схемой лечения анти-ГБМ-нефрита (см. главу 14 [1]). (2D) 13.2.4: Мы предлагаем прекратить применение циклофосфамида через 3 мес у пациентов, которые получают диализ и у которых нет экстраренальных проявлений заболевания. (2C)	Да: консенсус подгруппы
13.3: Поддерживающая терапия 13.3.1: Мы рекомендуем поддерживающую терапию у пациентов, достигших ремиссии. (1B) 13.3.2: Мы предлагаем продолжать поддерживающую терапию в течение не менее 18 мес у пациентов с полной ремиссией. (2D) 13.3.3: Мы не рекомендуем поддерживающую терапию пациентам, которые получают диализ и у которых нет экстраренальных проявлений заболевания. (1C)	Да: консенсус подгруппы
13.4: Выбор препарата для поддерживающей терапии 13.4.1: Мы рекомендуем азатиоприн в дозе 1–2 мг/кг/сут перорально в качестве поддерживающей терапии. (1B) 13.4.2: Мы предлагаем использовать ММФ в дозе 1 г два раза в день в качестве поддерживающей терапии у пациентов с аллергией или непереносимостью азатиоприна. (2C) 13.4.3: Мы предлагаем триметоприм-сульфаметоксазол в качестве дополнения к поддерживающей терапии у пациентов с заболеваниями верхних дыхательных путей. (2B) 13.4.4: Мы предлагаем метотрексат (начальная доза 0,3 мг/кг/нед, максимально 25 мг/нед) в качестве поддерживающей терапии у пациентов с непереносимостью азатиоприна и ММФ, но не в случае, если СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² . (1C) 13.4.5: Мы не рекомендуем использовать этанерцепт в качестве дополнительной терапии. (1A)	Да: консенсус подгруппы
13.5: Лечение рецидива 13.5.1: Мы рекомендуем лечить пациентов с тяжелым рецидивом АНЦА-васкулита (с угрозой для жизни или утраты органа) в соответствии с теми же рекомендациями, что и для индукционной терапии (см. раздел 13.1 [1]). (1C) 13.5.2: Мы предлагаем лечение других рецидивов АНЦА-васкулита путем возобновления иммуносупрессивной терапии или ее усиления с помощью препаратов, отличных от циклофосфамида, включая введение или увеличение дозы кортикостероидов, с или без азатиоприна или ММФ. (2C)	Да: консенсус подгруппы
13.6 Лечение резистентных заболеваний 13.6.1 При АНЦА-ассоциированном гломерулонефрите, резистентном к индукционной терапии циклофосфамидом и кортикостероидами, мы рекомендуем добавление ритуксимаба (1C) и внутривенный иммуноглобулин (2C) или плазмафереза (2D) в качестве альтернативы	Да: консенсус подгруппы
13.7: Мониторинг 13.7.1: Мы предлагаем не изменять иммуносупрессивную терапию, основываясь только на изменении титра АНЦА. (2D)	Нет: консенсус подгруппы
13.8: Трансплантация 13.8.1: Мы рекомендуем отложить трансплантацию до достижения полной, в течение 12 мес, ремиссии по экстраренальным проявлениям заболевания. (1C) 13.8.2: Мы рекомендуем не откладывать трансплантацию у пациентов, которые находятся в полной ремиссии, но все еще являются АНЦА-положительными. (1C)	Нет: консенсус подгруппы

стики (например антитела к рецептору фосфолипазы A2), выявления специфичных биомаркеров (например DNAJB9) и применения новых видов лечения (например ритуксимаб при ААН). Однако для каждой отдельной гломерулярной болезни

мы до сих пор не обладаем той или иной частью знания, которое необходимо для оптимального ведения пациентов. Осознание бесперспективности лечения и персонализированный подход к оценке исходов, необходимые при любой гломерулярной

патологии, в настоящее время только зарождаются. Данная конференция по спорным вопросам, вероятно, наиболее полно и честно отражает, на каком этапе мы находимся сейчас, и намечает дальнейшие пути развития.

Приложение

¹²Другие участники конференции

Appendix

¹² Other Conference Participants

Sharon G. Adler, USA; Charles E. Alpers, USA; Isabelle Ayoub, USA; Arvind Bagga, India; Sean J. Barbour, Canada; Jonathan Barratt, UK; Daniel T.M. Chan, Hong Kong; Anthony Chang, USA; Jason Chon Jun Choo, Singapore; H. Terence Cook, UK; Rosanna Coppo, Italy; Fernando C. Fervenza, USA; Agnes B. Fogo, USA; Jonathan G. Fox, UK; Richard J. Glasscock, USA; David Harris, Australia; Elisabeth M. Hodson, Australia; Jonathan J. Hogan, USA; Elion Hoxha, Germany; Kunitoshi Iseki, Japan; J. Charles Jennette, USA; Vivekanand Jha, India; David W. Johnson, Australia; Shinya Kaname, Japan; Ritsuko Katafuchi, Japan; A. Richard Kitching, Australia; Richard A. Lafayette, USA; Philip K.T. Li, Hong Kong; Adrian Liew, Singapore; Jicheng Lv, China; Ana Malvar, Argentina; Shoichi Maruyama, Japan; Juan Manuel Mejía-Vilet, Mexico; Chi Chiu Mok, Hong Kong; Patrick H. Nachman, USA; Carla M. Nester, USA; Eisei Noiri, Japan; Michelle M. O'Shaughnessy, USA; Seza Özen, Turkey; Samir M. Parikh, USA; Hyeon-Cheon Park, Korea; Chen Au Peh, Australia; William F. Pendergraft, USA; Matthew C. Pickering, UK; Evangéline Pillebout, France; Jai Radhakrishnan, USA; Manish Rathi, India; Pierre Ronco, France; William E. Smoyer, USA; Sydney C.W. Tang, Hong Kong; Vladimír Tesař, Czech Republic; Joshua M. Thurman, USA; Hernán Trimarchi, Argentina; Marina Vivarelli, Italy; Giles D. Walters, Australia; Angela Yee-Moon Wang, Hong Kong; Scott E. Wenderfer, USA; Jack F.M. Wetzels, The Netherlands.

Конфликт интересов

Disclosure

BHR declared having received consultancy fees from Alexion, Aurinia, Biogen, Biomechanics, Bristol-Myers Squibb, ChemoCentryx, EMD Serono, Frazier Life Sciences, Genentech, Gilead, Lupus Foundation of America, Mallinckrodt, MedImmune, Novartis, Pharmalink, Ra Pharmaceuticals, Retrophin, and Rigel; and travel support from American Society of Nephrology, Aurinia, Biogen, Budapest Nephrology School, Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance, Chemocentryx, Congress on SLE (Australia), Central Society for Clinical and Translational Research-Midwestern American Federation for Medical Research, CureGN, European League Against Rheumatism Congress and Portuguese Congress, KDIGO, MENTOR (Multicenter Randomized Controlled Trial of Rituximab), Office of Minority Health Impact for Lupus, Pharmalink, Ra Pharmaceuticals, Retrophin, and UpToDate. DJC declared having received research support from National Institutes of Health. DCC declared having re-

ceived consultancy fees from Alnylam, Calliditas, ChemoCentryx, Dimerix, Mallinckrodt, Novartis, and Rigel; and research support from Genentech and National Institute of Diabetes, Digestive, and Kidney Diseases. KLG declared having served on the chronic kidney disease advisory board of Reata. JJH declared having received consultancy fees from Aurinia, Dimerix, and Variant. MJM declared having received research support from German Ministry for Science and Education (BMBF) and German Research Foundation (DFG). DCW declared having received consultancy fees from Akebia, AstraZeneca, Amgen, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Janssen, and Vifor Fresenius; speaker honoraria from Amgen and Vifor Fresenius; and research support from AstraZeneca. WCW declared having received consultancy fees from Akebia, AMAG, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Daichii-Sankyo, Relypsa, and ZS Pharma; speaker honoraria from FibroGen; and research support from National Institutes of Health. JF declared having received consultancy fees from Amgen, Alnylam, Bayer, Boehringer Ingelheim, Calliditas, Inositec, Novo Nordisk, Omeros, and Vifor; speaker honoraria from Amgen and Vifor; and travel support from Boehringer Ingelheim. All other authors declared no competing interests.

Благодарности

Спонсором конференции является KDIGO, и частично финансирование осуществлено за счет образовательных грантов следующих компаний: Achillion, Aurinia

Pharmaceuticals, Calliditas Therapeutics, ChemoCentryx, Chugai, Expedition Therapeutics, Gilead, Goldfinch Bio, Kyowa Kirin, Mallinckrodt Pharmaceuticals, Novartis, Omeros, Sanofi Genzyme, and Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma.

Acknowledgments

The conference was sponsored by KDIGO and supported in part by unrestricted educational grants from Achillion, Aurinia

Pharmaceuticals, Calliditas Therapeutics, ChemoCentryx, Chugai, Expedition Therapeutics, Gilead, Goldfinch Bio, Kyowa Kirin, Mallinckrodt Pharmaceuticals, Novartis, Omeros, Sanofi Genzyme, and Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012;2:139-274. doi: 10.1038/kisup.2012.12
2. 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. doi: 10.1159/000167563
3. Vivarelli M, Massella L, Ruggiero B et al. Minimal change disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:332-345. doi: 10.2215/CJN.05000516
4. Rosenberg AZ, Kopp JB. Focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:502-517. doi: 10.2215/CJN.05960616
5. De Vriese AS, Sethi S, Nath KA et al. Differentiating pri-

- mary, genetic, and secondary FSGS in adults: a clinicopathologic approach. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:759-774. doi: 10.1681/ASN.2017090958
6. Shalhoub RJ. Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function. *Lancet* 1974;2:556-560. doi: 10.1016/s0140-6736(74)91880-7
7. Maas RJ, Deegens JK, Wetzels JF. Permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome: historical perspectives and lessons for the future. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:2207-2216. doi: 10.1093/ndt/gfu355
8. Hayek SS, Sever S, Ko YA et al. Soluble urokinase receptor and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2015;373:1916-1925. doi: 10.1056/NEJMoa1506362
9. Clement LC, Avila-Casado C, Mace C et al. Podocyte-secreted angiopoietin-like-4 mediates proteinuria in glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome. *Nat Med* 2011;17:117-122. doi: 10.1038/nm.2261
10. McCarthy ET, Sharma M, Savin VJ. Circulating permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:2115-2121. doi: 10.2215/CJN.03800609
11. Shin JI, Kronbichler A. Rituximab for patients with nephrotic syndrome. *Lancet* 2015;385:225-226. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60050-2
12. Novelli R, Gagliardini E, Ruggiero B et al. Any value of podocyte B7-1 as a biomarker in human MCD and FSGS? *Am J Physiol Renal Physiol* 2016;310:F335-F341. doi: 10.1152/ajprenal.00510.2015
13. Shankland SJ, Smeets B, Pippin JW et al. The emergence of the glomerular parietal epithelial cell. *Nat Rev Nephrol* 2014;10:158-173. doi: 10.1038/nrneph.2014.1
14. 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. doi: 10.1053/j.ajkd.2003.10.024
15. 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. doi: 10.2215/CJN.06100612
16. Smeets B, Stucker F, Wetzels J et al. Detection of activated parietal epithelial cells on the glomerular tuft distinguishes early focal segmental glomerulosclerosis from minimal change disease. *Am J Pathol* 2014;184:3239-3248. doi: 10.1016/j.ajpath.2014.08.007
17. Gbadegesin RA, Winn MP, Smoyer WE. Genetic testing in nephrotic syndrome – challenges and opportunities. *Nat Rev Nephrol* 2013;9:179-184. doi: 10.1038/nrneph.2012.286
18. Lovric S, Ashraf S, Tan W et al. Genetic testing in steroid-resistant nephrotic syndrome: when and how? *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:1802-1813. doi: 10.1093/ndt/gfv355
19. Sadowski CE, Lovric S, Ashraf S et al. A single-gene cause in 29.5% of cases of steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:1279-1289. doi: 10.1681/ASN.2014050489
20. 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. doi: 10.1681/ASN.2016101121
21. Trautmann A, Bodria M, Ozaltin F et al. Spectrum of steroid-resistant and congenital nephrotic syndrome in children: the PodoNet registry cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:592-600. doi: 10.2215/CJN.06260614
22. 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. doi: 10.1681/ASN.2012070646
23. 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. doi: 10.1038/ki.2014.240
24. 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. doi: 10.1038/ki.2014.260
25. Yadav M, Sinha A, Hari P, Bagga A. Efficacy of low-dose daily versus alternate day prednisone in children with frequently relapsing nephrotic syndrome (FRNS): open-label randomized controlled trial (RCT). Abstract FP-S25-09. *Pediatr Nephrol* 2016;31:1752
26. 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. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60541-9
27. Kim AH, Chung JJ, Akilesh S et al. B cell-derived IL-4 acts on podocytes to induce proteinuria and foot process effacement. *JCI Insight* 2017;2.pii:81836. doi: 10.1172/jci.insight.81836
28. 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. doi: 10.1681/ASN.2012121200
29. Masse V, Al Jijakli A, Genet P et al. Screening and management of hepatitis B virus before the first rituximab infusion: We must do better! *Blood* 2014;124:2754. Available at: <http://www.bloodjournal.org/content/124/21/2754>. Accessed March 15, 2018. doi: 10.1182/blood.V124.21.2754.2754
30. Sethi S, Haas M, Markowitz GS et al. Mayo Clinic/Renal Pathology Society Consensus report on pathologic classification, diagnosis, and reporting of GN. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:1278-1287. doi: 10.1681/ASN.2015060612
31. Fervenza FC, Sethi S, Glasscock RJ. Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis: does it exist? *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:4288-4294. doi: 10.1093/ndt/gfs288
32. Nasr SH, Galgano SJ, Markowitz GS et al. Immunofluorescence on pronase-digested paraffin sections: a valuable salvage technique for renal biopsies. *Kidney Int* 2006;70:2148-2151. doi: 10.1038/sj.ki.5001990
33. Larsen CP, Ambuzs JM, Bonsib SM et al. Membranous-like glomerulopathy with masked IgG kappa deposits. *Kidney Int* 2014;86:154-161. doi: 10.1038/ki.2013.548
34. Messias NC, Walker PD, Larsen CP. Paraffin immunofluorescence in the renal pathology laboratory: more than a salvage technique. *Mod Pathol* 2015;28:854-860. doi: 10.1038/modpathol.2015.1
35. Larsen CP, Messias NC, Walker PD et al. Membranoproliferative glomerulonephritis with masked monotypic immunoglobulin deposits. *Kidney Int* 2015;88:867-873. doi: 10.1038/ki.2015.195
36. Sethi S, Nasr SH, De Vriese AS et al. C4d as a diagnostic tool in proliferative GN. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:2852-2859. doi: 10.1681/ASN.2014040406
37. Andeen NK, Yang HY, Dai DF et al. DnaJ homolog subfamily B member 9 is a putative autoantigen in fibrillary GN. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:231-239. doi: 10.1681/ASN.2017050566
38. Dasari S, Alexander MP, Vrana JA et al. DnaJ heat shock protein family B member 9 is a novel biomarker for fibrillary GN. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:51-56. doi: 10.1681/ASN.2017030306
39. Pickering MC, D'Agati VD, Nester CM et al. C3 glomerulopathy: consensus report. *Kidney Int* 2013;84:1079-1089. doi: 10.1038/ki.2013.377
40. 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. doi: 10.1016/j.kint.2016.10.005
41. 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. doi: 10.1038/ki.2012.63
42. Iatropoulos P, Daina E, Curreri M et al. Cluster analysis identifies distinct pathogenetic patterns in C3 glomerulopathies/immune complex-mediated membranoproliferative GN. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:283-294. doi: 10.1681/ASN.2017030258
43. Zand L, Kattah A, Fervenza FC et al. C3 glomerulonephritis associated with monoclonal gammopathy: a case series. *Am J Kidney Dis* 2013;62:506-514. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.02.370

44. 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. doi: 10.2215/CJN.09080817
45. Rabasco C, Cavero T, Roman E et al. Effectiveness of mycophenolate mofetil in C3 glomerulonephritis. *Kidney Int* 2015;88:1153-1160. doi: 10.1038/ki.2015.227
46. Caliskan Y, Torun ES, Tiryaki TO et al. Immunosuppressive treatment in C3 glomerulopathy: is it really effective? *Am J Nephrol* 2017;46:96-107. doi: 10.1159/000479012
47. 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. doi: 10.1182/blood-2016-08-737163
48. Vignon M, Cohen C, Faguer S et al. The clinicopathologic characteristics of kidney diseases related to monotypic IgA deposits. *Kidney Int* 2017;91:720-728. doi: 10.1016/j.kint.2016.10.026
49. Bonaud A, Bender S, Touchard G et al. A mouse model recapitulating human monoclonal heavy chain deposition disease evidences the relevance of proteasome inhibitor therapy. *Blood* 2015;126:757-765. doi: 10.1182/blood-2015-03-630277
50. Bridoux F, Javaugue V, Bender S et al. Unravelling the immunopathological mechanisms of heavy chain deposition disease with implications for clinical management. *Kidney Int* 2017;91:423-434. doi: 10.1016/j.kint.2016.09.004
51. Cohen C, Royer B, Javaugue V et al. Bortezomib produces high hematological response rates with prolonged renal survival in monoclonal immunoglobulin deposition disease. *Kidney Int* 2015;88:1135-1143. doi: 10.1038/ki.2015.201
52. Bridoux F, Leung N, Hutchison CA et al. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney Int* 2015;87:698-711. doi: 10.1038/ki.2014.408
53. Gumber R, Cohen JB, Palmer MB et al. A clone-directed approach may improve diagnosis and treatment of proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits. *Kidney Int* 2018;94:199-205. doi: 10.1016/j.kint.2018.02.020
54. 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. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.01.024
55. Kumar S, Paiva B, Anderson KC et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016;17:e328-e346. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6
56. Comenzo RL, Reece D, Palladini G et al. Consensus guidelines for the conduct and reporting of clinical trials in systemic light-chain amyloidosis. *Leukemia* 2012;26:2317-2325. doi: 10.1038/leu.2012.100
57. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. *J Clin Oncol* 2012;30:4541-4549. doi: 10.1200/JCO.2011.37.7614
58. Dimopoulos MA, Roussou M, Gavriatopoulou M et al. Outcomes of newly diagnosed myeloma patients requiring dialysis: renal recovery, importance of rapid response and survival benefit. *Blood Cancer J* 2017;7:e571. doi: 10.1038/bcj.2017.49
59. Palladini G, Hegenbart U, Milani P et al. A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. *Blood* 2014;124:2325-2332. doi: 10.1182/blood-2014-04-570010
60. Vignon M, Javaugue V, Alexander MP et al. Current anti-myeloma therapies in renal manifestations of monoclonal light chain-associated Fanconi syndrome: a retrospective series of 49 patients. *Leukemia* 2017;31:123-129. doi: 10.1038/leu.2016.195
61. Feraud JP, Bridoux F, Kyle RA et al. How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Blood* 2013;122:3583-3590. doi: 10.1182/blood-2013-05-495929
62. Sawinski D, Lim MA, Cohen JB et al. Patient and kidney allograft survival in recipients with end-stage renal disease from amyloidosis. *Transplantation* 2018;102:300-309. doi: 10.1097/TP.0000000000001930
63. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Hepatitis C Work Group. KDIGO 2018 clinical practice guideline on the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis c in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2018;8:91-165. doi: 10.1016/j.kisu.2018.06.001
64. Levine JW, Gota C, Fessler BJ et al. Persistent cryoglobulinemic vasculitis following successful treatment of hepatitis C virus. *J Rheumatol* 2005;32:1164-1167
65. Landau DA, Saadoun D, Halfon P et al. Relapse of hepatitis C virus associated mixed cryoglobulinemia vasculitis in patients with sustained viral response. *Arthritis Rheum* 2008;58:604-611. doi: 10.1002/art.23305
66. Ghosn M, Palmer MB, Najem CE et al. New-onset hepatitis C virus associated glomerulonephritis following sustained virologic response with direct-acting antiviral therapy. *Clin Nephrol* 2017;87:261-266. doi: 10.5414/CN109019
67. Artemova M, Abdurakhmanov D, Ignatova T et al. Persistent hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis following virus eradication after direct-acting antiviral therapy. *Hepatology* 2017;65:1770-1771. doi: 10.1002/hep.28981
68. Hogan J, Restivo M, Canetta PA et al. Rituximab treatment for Fibrillary glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:1925-1931. doi: 10.1093/ndt/gfu189
69. Javaugue V, Karras A, Glowacki F et al. Long-term kidney disease outcomes in fibrillary glomerulonephritis: a case series of 27 patients. *Am J Kidney Dis* 2013;62:679-690. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.03.031
70. Kalbermatter SA, Marone C, Casartelli D et al. Outcome of Fibrillary glomerulonephritis. *Swiss Med Wkly* 2012;142:w13578. doi: 10.4414/swm.2012.13578
71. Nasr SH, Valeri AM, Cornell LD et al. Fibrillary glomerulonephritis: a report of 66 cases from a single institution. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:775-784. doi: 10.2215/CJN.08300910
72. Rosenstock JL, Markowitz GS, Valeri AM et al. Fibrillary and immunotactoid glomerulonephritis: distinct entities with different clinical and pathologic features. *Kidney Int* 2003;63:1450-1461. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00853.x
73. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 2004;65:521-530. doi: 10.1097/01.asn.0000108969.21691.5d
74. Yu F, Wu LH, Tan Y et al. Tubulointerstitial lesions of patients with lupus nephritis classified by the 2003 International Society of Nephrology and Renal Pathology Society system. *Kidney Int* 2010;77:820-829. doi: 10.1038/ki.2010.13
75. Wu LH, Yu F, Tan Y et al. Inclusion of renal vascular lesions in the 2003 ISN/RPS system for classifying lupus nephritis improves renal outcome predictions. *Kidney Int* 2013; 83: 715-723. doi: 10.1038/ki.2012.409
76. 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. doi: 10.2215/CJN.06720615
77. Yu F, Haas M, Glasscock R et al. Redefining lupus nephritis: clinical implications of pathophysiologic subtypes. *Nat Rev Nephrol* 2017;13:483-495. doi: 10.1038/nrneph.2017.85
78. Yu F, Tan Y, Liu G et al. Clinicopathological characteristics and outcomes of patients with crescentic lupus nephritis. *Kidney Int* 2009;76:307-317. doi: 10.1038/ki.2009.136
79. Hsieh C, Chang A, Brandt D et al. Predicting outcomes of lupus nephritis with tubulointerstitial inflammation and scarring. *Arthritis Care Res* 2011;63:865-874. doi: 10.1002/acr.20441
80. Mejia-Vilet JM, Cordova-Sanchez BM, Uribe-Uribe NO et al. Prognostic significance of renal vascular pathology in lupus nephritis. *Lupus* 2017;26:1042-1050. doi: 10.1177/0961203317692419
81. Haring CM, Rietveld A, van den Brand JA et al. Segmental and global subclasses of class IV lupus nephritis have similar renal outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:149-154. doi: 10.1681/ASN.2011060558
82. Schwartz MM, Korbet SM, Lewis EJ et al. The prognosis and pathogenesis of severe lupus glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1298-1306. doi: 10.1093/ndt/gfm775
83. 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. doi: 10.1016/j.kint.2017.11.023
84. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012;64:2677-2686. doi: 10.1002/art.34473
85. Rijnink EC, Teng YKO, Kraaij T et al. Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria in a cohort of patients with full house glomerular deposits. *Kidney Int* 2018;93:214-220. doi: 10.1016/j.kint.2017.07.017
86. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2011;365:2110-2121. doi: 10.1056/NEJMra1100359
87. Munroe ME, James JA. Genetics of lupus nephritis: clinical implications. *Semin Nephrol* 2015;35:396-409. doi: 10.1016/j.semnephrol.2015.08.002
88. Caster DJ, Korte EA, Nanda SK et al. ABIN1 dysfunction as a genetic basis for lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:1743-1754. doi: 10.1681/ASN.2013020148
89. Bombardieri AS, Gharavi AG. Lupus nephritis: ancestry, genetic risk and health disparities. *Nat Rev Nephrol* 2013;9:699-700. doi: 10.1038/nrneph.2013.210
90. Ceccarelli F, Perricone C, Borgiani P et al. Genetic factors in systemic lupus erythematosus: contribution to disease phenotype. *J Immunol Res* 2015;745647. doi: 10.1155/2015/745647
91. Freedman BI, Langefeld CD, Andringa KK et al. End-stage renal disease in African Americans with lupus nephritis is associated with APOL1. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:390-396. doi: 10.1002/art.38220
92. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1-150. doi: 10.1038/kisup.2012.76
93. 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. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202844
94. Malvar A, Pirruccio P, Alberton V et al. Histologic versus clinical remission in proliferative lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:1338-1344. doi: 10.1093/ndt/gfv296
95. Parikh SV, Alvarado A, Malvar A et al. The kidney biopsy in lupus nephritis: past, present, and future. *Semin Nephrol* 2015;35:465-477. doi: 10.1016/j.semnephrol.2015.08.008
96. 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. doi: 10.1177/0961203313518625
97. Zickert A, Sundelin B, Svenungsson E et al. Role of early repeated renal biopsies in lupus nephritis. *Lupus Sci Med* 2014;1:e000018. doi: 10.1136/lupus-2014-000018
98. 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. doi: 10.1002/art.39026
99. Tamiou 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. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206897
100. 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. doi: 10.1136/lupus-2017-000213
101. Birmingham DJ, Shidham G, Perna A et al. Spot PC ratio estimates of 24-hour proteinuria are more unreliable in lupus nephritis than in other forms of chronic glomerular disease. *Ann Rheum Dis* 2014;73:475-476. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203790
102. Yang XW, Tan Y, Yu F et al. Combination of anti-C1q and anti-dsDNA antibodies is associated with higher renal disease activity and predicts renal prognosis of patients with lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:3552-3559. doi: 10.1093/ndt/gfs179
103. Orbai AM, Truedsson L, Sturfelt G et al. Anti-C1q antibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2015;24:42-49. doi: 10.1177/0961203314547791
104. Soliman S, Mohan C. Lupus nephritis biomarkers. *Clin Immunol* 2017;185:10-20. doi: 10.1016/j.clim.2016.08.001
105. Phatak S, Chaurasia S, Mishra SK et al. Urinary B cell activating factor (BAFF) and a proliferation-inducing ligand (APRIL): potential biomarkers of active lupus nephritis. *Clin Exp Immunol* 2017;187:376-382. doi: 10.1111/cei.12894
106. Xuejing Z, Jiazhen T, Jun L et al. Urinary TWEAK level as a marker of lupus nephritis activity in 46 cases. *J Biomed Biotechnol* 2012;2012:359647. doi: 10.1155/2012/359647
107. Reyes-Thomas J, Blanco I, Putterman C. Urinary biomarkers in lupus nephritis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011;40:138-150. doi: 10.1007/s12016-010-8197-z
108. Parikh SV, Malvar A, Song H et al. Molecular imaging of the kidney in lupus nephritis to characterize response to treatment. *Transl Res* 2017;182:1-13. doi: 10.1016/j.trsl.2016.10.010
109. Parikh SV, Malvar A, Song H et al. Characterising the immune profile of the kidney biopsy at lupus nephritis flare differentiates early treatment responders from non-responders. *Lupus Sci Med* 2015;2:e000112. doi: 10.1136/lupus-2015-000112
110. Banchereau R, Hong S, Cantarel B et al. Personalized immunomonitoring uncovers molecular networks that stratify lupus patients. *Cell* 2016;165:551-565. doi: 10.1016/j.cell.2016.03.008
111. 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. doi: 10.1177/0961203313496339
112. Ugarte-Gil MF, Wojdyla D, Pastor-Asurza CA et al. Predictive factors of flares in systemic lupus erythematosus patients: data from a multiethnic Latin American cohort. *Lupus* 2018;27:536-544. doi: 10.1177/0961203317728810
113. Fessler BJ, Alarcon GS, McGwin G Jr et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: XVI. Association of hydroxychloroquine use with reduced risk of damage accrual. *Arthritis Rheum* 2005;52:1473-1480. doi: 10.1002/art.21039
114. 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* 2016;95:e2891. doi: 10.1097/MD.0000000000002891
115. Joo YB, Won S, Choi CB et al. Lupus nephritis is associated with more corticosteroid-associated organ damage but less corticosteroid nonassociated organ damage. *Lupus* 2017;26:598-605. doi: 10.1177/0961203316671813
116. Sciascia S, Mompean E, Radin M et al. Rate of adverse effects of medium- to high-dose glucocorticoid therapy in systemic lupus erythematosus: a systematic review of randomized control trials. *Clin Drug Investig* 2017;37:519-524. doi: 10.1007/s40261-017-0518-z
117. Roccatello D, Sciascia S, Baldovino S et al. A 4-year observation in lupus nephritis patients treated with an intensified B-lymphocyte depletion without immunosuppressive maintenance treatment: clinical response compared to literature and immunological re-assessment. *Autoimmun Rev* 2015;14:1123-1130. doi: 10.1016/j.autrev.2015.07.01
118. Ruiz-Irastorza G, Ugarte A, Saint-Pastou Terrier C et al. Repeated pulses of methyl-prednisolone with reduced doses of prednisone improve the outcome of class III, IV and V lupus nephritis: an observational comparative study of the Lupus-Crues and lupus-Bordeaux cohorts. *Autoimmun Rev* 2017;16:826-832. doi: 10.1016/j.autrev.2017.05.017
119. 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. doi: 10.7326/M14-1030
120. Zhang H, Liu Z, Zhou M et al. Multitarget therapy for maintenance treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:3671-3678. doi: 10.1681/ASN.2017030263
121. 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. doi: 10.1056/NEJMoa1014460
122. 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. doi: 10.1136/ard.2010.131995
123. Lenz O, Waheed AA, Baig A et al. Lupus nephritis: maintenance therapy for lupus nephritis: Do we now have a plan? *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:162-171. doi: 10.2215/CJN.03640412
124. Moroni G, Gallelli B, Quaglini S et al. Withdrawal of therapy in patients with proliferative lupus nephritis: long-term follow-up. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1541-1548. doi: 10.1093/ndt/gfk073
125. Grootsholten C, Berden JH. Discontinuation of immunosuppression in proliferative lupus nephritis: is it possible? *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1465-1469. doi: 10.1093/ndt/gfl208
126. Ioannidis JP, Boki KA, Katsorida ME et al. Remission, relapse, and remission of proliferative lupus nephritis treated with cyclophosphamide. *Kidney Int* 2000;57:258-264. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00832.x
127. Mok CC, Ying KY, Tang S et al. Predictors and outcome of renal flares after successful cyclophosphamide treatment for diffuse proliferative lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:2559-2568. doi: 10.1002/art.20364
128. 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 Rheum* 2012;64:1215-1226. doi: 10.1002/art.34359
129. Duxbury B, Combescure C, Chizzolini C. Rituximab in systemic lupus erythematosus: an updated systematic review and meta-analysis. *Lupus* 2013;22:1489-1503. doi: 10.1177/0961203313509295
130. Shamliyan TA, Dospinescu P. Additional improvements in clinical response from adjuvant biologic response modifiers in adults with moderate to severe systemic lupus erythematosus despite immunosuppressive agents: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ther* 2017;39:1479-1506. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.05.359
131. Moroni G, Raffiotta F, Trezzi B et al. Rituximab vs mycophenolate and vs cyclophosphamide pulses for induction therapy of active lupus nephritis: a clinical observational study. *Rheumatology* 2014;53:1570-1577. doi: 10.1093/rheumatology/ket46
132. Mok CC, Yap DY, Navarra SV et al. Overview of lupus nephritis management guidelines and perspective from Asia. *Int J Rheum Dis* 2013;16:625-636. doi: 10.1111/1756-185X.12212
133. Chavartot N, Verhelst D, Pardon A et al. Rituximab alone as induction therapy for membranous lupus nephritis: a multicenter retrospective study. *Medicine* 2017;96:e7429. doi: 10.1097/MD.00000000000007429
134. Song D, Wu LH, Wang FM et al. The spectrum of renal thrombotic microangiopathy in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther* 2013;15:R12. doi: 10.1186/ar414
135. Pattanashetti N, Anakutti H, Ramachandran R et al. Effect of thrombotic microangiopathy on clinical outcomes in Indian patients with lupus nephritis. *Kidney Int Rep* 2017;2:844-849. doi: 10.1016/j.ekir.2017.04.008
136. Chen MH, Chen MH, Chen WS et al. Thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus: a cohort study in North Taiwan. *Rheumatology* 2011;50:768-775. doi: 10.1093/rheumatology/keq31
137. Kronbichler A, Brezina B, Quintana LF et al. Efficacy of plasma exchange and immunoadsorption in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: a systematic review. *Autoimmun Rev* 2016;15:38-49. doi: 10.1016/j.autrev.2015.08.010
138. Sciascia S, Radin M, Yazdany J et al. Expanding the therapeutic options for renal involvement in lupus: eculizumab, available evidence. *Rheumatol Int* 2017;37:1249-1255. doi: 10.1007/s00296-017-3686-5
139. 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. doi: 10.1007/s10067-017-3823-2
140. 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. doi: 10.1056/NEJMoa1208981
141. 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. doi: 10.1038/ki.2014.423
142. Erkan D, Aguiar CL, Andrade D et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies: task force report on antiphospholipid syndrome treatment trends. *Autoimmun Rev* 2014;13:685-696. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.053
143. Bieniaime F, Legendre C, Terzi F et al. Antiphospholipid syndrome and kidney disease. *Kidney Int* 2017;91:34-44. doi: 10.1016/j.kint.2016.06.026
144. Canaud G, Bieniaime F, Tabarin F et al. Inhibition of the mTORC pathway in the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2014;371:303-312. doi: 10.1056/NEJMoa1312890
145. Webster P, Wardle A, Bramham K et al. Tacrolimus is an effective treatment for lupus nephritis in pregnancy. *Lupus* 2014;23:1192-1196. doi: 10.1177/0961203314540353
146. 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. doi: 10.1681/ASN.2016020126
147. Yu TM, Chen YH, Lan JL et al. Renal outcome and evolution of disease activity in Chinese lupus patients after renal transplantation. *Lupus* 2008;17:687-694. doi: 10.1177/0961203308089439
148. Yu TM, Wen MC, Li CY et al. Impact of recurrent lupus nephritis on lupus kidney transplantation: a 20-year single center experience. *Clin Rheumatol* 2012;31:705-710. doi: 10.1007/s10067-011-1931-y
149. Naranjo-Escobar J, Manzi E, Posada JG et al. Kidney transplantation for end-stage renal disease in lupus nephritis, a very safe procedure: a single Latin American transplant center experience. *Lupus* 2017;26:1157-1165. doi: 10.1177/0961203317696591
150. Contreras G, Mattiazzi A, Guerra G et al. Recurrence of lupus nephritis after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1200-1207. doi: 10.1681/ASN.2009101093
151. Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ et al. Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. *N Engl J Med* 2002;347:103-109. doi: 10.1056/NEJMoa013036
152. 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* 2012;64:375-383. doi: 10.1002/acr.21558
153. Hugel B, Silverman ED, Tyrrell PN et al. Presentation and outcome of paediatric membranous non-proliferative lupus nephritis. *Pediatr Nephrol* 2015;30:113-121. doi: 10.1007/s00467-014-2908-2
154. Pereira M, Muscal E, Eldin K et al. Clinical presentation and outcomes of childhood-onset membranous lupus nephritis. *Pediatr Nephrol* 2017;32:2283-2291. doi: 10.1007/s00467-017-3743-z
155. Groot N, de Graeff N, Marks SD et al. European evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of childhood-onset lupus nephritis: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1965-1973. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211898
156. Jennette JC, Nachman PH. ANCA glomerulonephritis and vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:1680-1691. doi: 10.2215/CJN.02500317
157. Roth AJ, Ooi JD, Hess JJ et al. Epitope specificity determines pathogenicity and detectability in ANCA-associated vasculitis. *J Clin Invest* 2013;123:1773-1783. doi: 10.1172/JCI65292
158. Lionaki S, Blyth ER, Hogan SL et al. Classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitides: the role of antineutrophil cytoplasmic autoantibody specificity for myeloperoxidase or proteinase3 in disease recognition and prognosis. *Arthritis Rheum* 2012;64:3452-3462. doi: 10.1002/art.34562
159. Walsh M, Flossmann O, Berden A et al. Risk factors for relapse of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012;64:542-548. doi: 10.1002/art.33361

160. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2012;367:214-223. doi: 10.1056/NEJMoa1108735
161. Schreiber A, Xiao H, Jennette JC et al. C5a receptor mediates neutrophil activation and ANCA-induced glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:289-298. doi: 10.1681/ASN.2008050497
162. Caster DJ, Powell DW, Miralda I et al. Re-examining neutrophil participation in GN. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:2275-2289. doi: 10.1681/ASN.2016121271
163. Diaz-Crespo F, Villacorta J, Acevedo M et al. The predictive value of kidney biopsy in renal vasculitis: a multicenter cohort study. *Hum Pathol* 2016;52:119-127. doi: 10.1016/j.hum-path.2016.01.015
164. 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* 2012;51:100-109. doi: 10.1093/rheumatology/ker280
165. 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. doi: 10.1136/ard.2008.101279
166. Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA et al. Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum* 1997;40:371-380. doi: 10.1002/art.1780400222
167. Monach PA, Warner RL, Tomasson G et al. Serum proteins reflecting inflammation, injury and repair as biomarkers of disease activity in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1342-1350. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201981
168. Ishizaki J, Takemori A, Suemori K et al. Targeted proteomics reveals promising biomarkers of disease activity and organ involvement in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Res Ther* 2017;19:218. doi: 10.1186/s13075-017-1429-3
169. O'Reilly VP, Wong L, Kennedy C et al. Urinary soluble CD163 in active renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:2906-2916. doi: 10.1681/ASN.2015050511
170. Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L et al. Randomized trial of C5a receptor inhibitor avacopan in ANCA-associated vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:2756-2767. doi: 10.1681/ASN.2016111179
171. Stone JH, Merkel PA, Spiera R et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:221-232. doi: 10.1056/NEJMoa0909905
172. 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. doi: 10.1056/NEJMoa1213277
173. Geetha D, Specks U, Stone JH et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis with renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:976-985. doi: 10.1681/ASN.2014010046
174. 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. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208073
175. Miloslavsky EM, Lu N, Unizony S et al. Myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-positive and ANCA-negative patients with granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): distinct patient subsets. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:2945-2952. doi: 10.1002/art.39812
176. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:211-220. doi: 10.1056/NEJMoa0909169
177. Jones RB, Furuta S, Tervaert JW et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis: 2-year results of a randomised trial. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1178-1182. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206404
178. 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. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211123
179. Roccatello D, Sciascia S, Rossi D et al. The "4 plus 2" rituximab protocol makes maintenance treatment unneeded in patients with refractory ANCA-associated vasculitis: a 10 years observation study. *Oncotarget* 2017;8:52072-52077. doi: 10.18632/oncotarget.18120
180. Jones RB, Ferraro AJ, Chaudhry AN et al. A multicenter survey of rituximab therapy for refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2009;60:2156-2168. doi: 10.1002/art.24637
181. Rhee EP, Laliberte KA, Niles JL. Rituximab as maintenance therapy for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1394-1400. doi: 10.2215/CJN.08821209
182. Cartin-Ceba R, Golbin JM, Keogh KA et al. Rituximab for remission induction and maintenance in refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): ten-year experience at a single center. *Arthritis Rheum* 2012;64:3770-3778. doi: 10.1002/art.34584
183. Roubaud-Baudron C, Pagnoux C, Meaux-Ruault N et al. Rituximab maintenance therapy for granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *J Rheumatol* 2012;39:125-130. doi: 10.3899/jrheum.110143
184. Smith RM, Jones RB, Guerry MJ et al. Rituximab for remission maintenance in relapsing antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012;64:3760-3769. doi: 10.1002/art.34583
185. Guillemin L, Pagnoux C, Karras A et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2014;371:1771-1780. doi: 10.1056/NEJMoa1404231
186. Roccatello D. How I treat" autoimmune diseases: state of the art on the management of rare rheumatic diseases and ANCA-associated systemic idiopathic vasculitis. *Autoimmun Rev* 2017;16:995-998. doi: 10.1016/j.autrev.2017.07.015
187. Wilkinson NM, Page J, Uribe AG et al. Establishment of a pilot pediatric registry for chronic vasculitis is both essential and feasible: a Childhood Arthritis and Rheumatology Alliance (CARRA) survey. *J Rheumatol* 2007;34:224-226
188. Cabral DA, Canter DL, Muscal E et al. Comparing presenting clinical features in 48 children with microscopic polyangiitis to 183 children who have granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): an ARChiVe Cohort Study. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:2514-2526. doi: 10.1002/art.39729
189. Eleftheriou D, Melo M, Marks SD et al. Biologic therapy in primary systemic vasculitis of the young. *Rheumatology* 2009;48:978-986. doi: 10.1093/rheumatology/kep148
190. James KE, Xiao R, Merkel PA et al. Clinical course and outcomes of childhood-onset granulomatosis with polyangiitis. *Clin Exp Rheumatol* 2017; 35 (suppl 103): 202-208

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК ДЛЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ ТАБЛИЦ

REFERENCES (FOR SUPPLEMENTARY TABLES)

1. 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. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60541-9
2. 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. doi: 10.1681/ASN.2016030342

Перевод с английского М.С. Храбровой

Поступила в редакцию: 07.05.2020

Принята в печать: 24.12.2020

Article received: 07.05.2020

Accepted for publication: 24.12.2020