

© Юрген Флэге, Шон Дж. Барбоур, Дэниел К. Каттран, Джонатан Дж. Хоган, Патрик Х. Начман, Сидней С.В. Танг, Джек Ф.М. Ветцелс, Майкл Чеунг, Дэвид К. Вилер, Вольфганг К. Винкелмайер и Брэд Х. Ровин, 2020
УДК 616.611-002-07-053.2(-41)

Статья переведена и опубликована с разрешения KDIGO. Оригинальная публикация (для цитирования): Floege J, Barbour SJ, Cattran DC et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 1): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2019 (95): 268–280; <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.10.018>

The article was translated and published by permission of KDIGO. Original publication (for citation): Floege J, Barbour SJ, Cattran DC et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 1): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2019 (95): 268–280; <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.10.018>

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-2-22-41

Юрген Флэге^{1}, Шон Дж. Барбоур^{2,3,4}, Дэниел К. Каттран⁵,
Джонатан Дж. Хоган⁶, Патрик Х. Начман⁷, Сидней С.В. Танг⁸,
Джек Ф.М. Ветцелс⁹, Майкл Чеунг¹⁰, Дэвид К. Вилер¹¹,
Вольфганг К. Винкелмайер¹² и Брэд Х. Ровин¹³ участникам конференции¹⁴*

ПРИНЦИПЫ ВЕДЕНИЯ ГЛОМЕРУЛЯРНЫХ БОЛЕЗНЕЙ: ИТОГИ СОГЛАСИТЕЛЬНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO). ЧАСТЬ 1

¹ Отделение нефрологии, Рейнско-Вестфальский технический университет г. Аахена, Аахен, Германия; ² Региональное Почечное Агентство Британской Колумбии, Ванкувер, Британская Колумбия, Канада; ³ Отделение Нефрологии, Университет Британской Колумбии, Ванкувер, Британская Колумбия, Канада; ⁴ Центр оценки здоровья и результатов исследований, Больница Св. Павла, Ванкувер, Британская Колумбия, Канада; ⁵ Главный научно-исследовательский институт Торонто, Университетская сеть здравоохранения, Торонто, Онтарио, Канада; ⁶ Отделение Нефрологии, Университет Пенсильвании, Филадельфия, Пенсильвания, США; ⁷ Отделение болезней почек и гипертонии, Университет Миннесоты, Миннеаполис, Миннесота, США; ⁸ Кафедра Медицины, Университет Гонконга, Больница имени Королевы Марии, Гонконг, Китай; ⁹ Кафедра Нефрологии, Университетский медицинский центр Radboud, Неймеген, Нидерланды; ¹⁰ KDIGO, Брюссель, Бельгия; ¹¹ Университетский колледж Лондона, Лондон, Великобритания; ¹² Сельцманский институт здоровья почек, Секция Нефрологии, Кафедра медицины, Медицинский колледж Бэйлор, Хьюстон, Техас, США; и ¹³ Отделение Нефрологии, Университет штата Огайо, медицинский центр Уэкснер, Колумбия, Огайо, США. ¹⁴ список других участников Конференции представлен в Приложении

РЕФЕРАТ

По инициативе Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) в ноябре 2017 года была организована конференция по противоречивым вопросам в ведении гломерулярных болезней. Работа конференции была сфокусирована на рекомендациях KDIGO 2012 года и преследовала цель – определить новые моменты в понимании номенклатуры, патогенеза, диагностики и, в частности, лечения гломерулярной патологии. Участники пришли к консенсусу в том, что большинство основных рекомендаций, в особенности касающихся лечения, должны быть пересмотрены соответствующей рабочей группой. Данная часть отчета охватывает общие принципы ведения гломерулярных болезней, IgA-нефропатии и мембранозной нефропатии.

Ключевые слова: гипертония, IgA-нефропатия, KDIGO, биопсия почки, мембранозная нефропатия, протеинурия

Jürgen Floege^{1}, Sean J. Barbour^{2,3,4}, Daniel C. Cattran⁵, Jonathan J. Hogan⁶,
Patrick H. Nachman⁷, Sydney C.W. Tang⁸, Jack F.M. Wetzels⁹,
Michael Cheung¹⁰, David C. Wheeler¹¹, Wolfgang C. Winkelmayr¹²
and Brad H. Rovin¹³; for Conference Participants¹⁴*

MANAGEMENT AND TREATMENT OF GLOMERULAR DISEASES (PART 1): CONCLUSIONS FROM A KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) CONTROVERSIES CONFERENCE

¹ Division of Nephrology, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule University of Aachen, Aachen, Germany; ² British Columbia Provincial Renal Agency, Vancouver, British Columbia, Canada; ³ Division of Nephrology, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada; ⁴ Centre for Health Evaluation and Outcomes Research, St. Paul's Hospital, Vancouver, British Columbia, Canada; ⁵ Toronto General Research

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

* 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, or 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

Institute, University Health Network, Toronto, Ontario, Canada; ⁶Division of Nephrology, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, USA; ⁷Division of Renal Diseases and Hypertension, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, USA; ⁸Department of Medicine, The University of Hong Kong, Queen Mary Hospital, Hong Kong, China; ⁹Department of Nephrology, Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands; ¹⁰KDIGO, Brussels, Belgium; ¹¹University College London, London, UK; ¹²Selzman Institute for Kidney Health, Section of Nephrology, Department of Medicine, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA; and ¹³Division of Nephrology, The Ohio State University, Wexner Medical Center, Columbus, Ohio, USA. ¹⁴See Appendix for list of other Conference Participants

ABSTRACT

The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) initiative organized a Controversies Conference on glomerular diseases in November 2017. The conference focused on the 2012 KDIGO guideline with the aim of identifying new insights into nomenclature, pathogenesis, diagnostic work-up, and, in particular, therapy of glomerular diseases since the guideline's publication. It was the consensus of the group that most guideline recommendations, in particular those dealing with therapy, will need to be revisited by the guideline-updating Work Group. This report covers general management of glomerular disease, IgA nephropathy, and membranous nephropathy.

Keywords: hypertension; IgA nephropathy; KDIGO; kidney biopsy; membranous nephropathy; proteinuria

Для цитирования: Юрген Флёге*, Шон Дж. Барбоур, Дэниел К. Каттран, Джонатан Дж. Хоган, Патрик Х. Начман, Сидней С.В. Танг, Джек Ф.М. Ветцелс, Майкл Чеунг, Дэвид К. Вилер, Вольфганг К. Винкелмайер и Брэд Х. Ровин участникам конференции Принципы ведения гломерулярных болезней: итоги согласительной конференции kidney disease: improving global outcomes (KDIGO). Часть 1. *Нефрология* 2020; 24(2):22-41. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-2-22-41

For citation: Jürgen Floege, Sean J. Barbour, Daniel C. Cattran, Jonathan J. Hogan, Patrick H. Nachman, Sydney C.W. Tang, Jack F.M. Wetzels, Michael Cheung, David C. Wheeler, Wolfgang C. Winkelmayr and Brad H. Rovin; for Conference Participants Management and treatment of glomerular diseases (Part 1): conclusions from a kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) controversies conference. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(1):22-41. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-2-22-41

The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) инициировала издание первой версии рекомендации по гломерулярным болезням в 2012 году [1]. Учитывая огромный прогресс в понимании патогенеза гломерулярных болезней, выявления новых диагностических биомаркёров и новых методов лечения, около 100 специалистов из различных областей (нефрологии, патологии, ревматологии, педиатрии) и организаций (образовательных учреждений, представителей фармацевтической индустрии) приняли участие в конференции 17–19 ноября 2017 года. Пленарные заседания и обсуждения в небольших группах в ходе конференции преследовали цель прийти к консенсусу и обозначить противоречия в отношении номенклатуры, принципов диагностики и ведения гломерулярных болезней, определить направления будущих исследований и, в частности, критически оценить существующие рекомендации.

Первая из двух публикаций посвящена основным принципам ведения гломерулярных болезней, а также двум распространённым формам гломерулонефрита (ГН) – IgA-нефропатии (IgAN) и мембранозной нефропатии (МН). Первичные подоцитопатии, комплемент-опосредованные болезни почек, волчаночный нефрит, поражение почек при АНЦА-ассоциированном васкулите и моноклональная гаммапатия ренального значения будут освещены во второй публикации. Данные сообщения по итогам конференции будут лежать в основе будущих рекомендаций, процесс работы над обновлением которых был начат в августе 2018 года.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ВЕДЕНИЯ ГЛОМЕРУЛЯРНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

В этом разделе будут рассмотрены новые концепции и спорные моменты в общих принципах ведения гломерулярных болезней. Специфичные для конкретной гломерулярной патологии вопросы и имеющиеся исключения из основных принципов ведения будут обсуждены в соответствующих разделах. Дополнительные всеобъемлющие принципы ведения гломерулярных болезней представлены во второй главе клинических рекомендаций KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis 2012 года [1].

Биопсия почки

Биопсия почки является основным методом диагностики гломерулярной патологии [2, 3]. При очень немногих и определённых обстоятельствах, таких как детский стероидчувствительный нефротический синдром, диагностика и лечение возможны без проведения нефробиопсии почки. Во взрослой практике такой подход применяется редко, но может рассматриваться в отдельных случаях, например, в случае наличия у пациента нормальной функции почек, острого начала нефротического синдрома и положительных антител (АТ) к рецептору фосфолипазы А2 (РФЛА2), что в совокупности указывает на диагноз МН. Лечение может быть начато без биопсии, если такие пациенты имеют высокий риск осложнений в результате процедуры, но следует принимать во внимание возможность иного диагноза [4, 5].

Морфологический анализ почечной ткани также важен для оценки степени гистологической

активности и выраженности хронических изменений, выявления неожиданных проявлений, таких как интерстициальный нефрит, острое повреждение почек, полулуния и других факторов, которые могут повлиять на тактику ведения.

Результаты биопсии почки должны быть интерпретированы в контексте этнической принадлежности, возраста, наличия/отсутствия гипертонии – факторов, которые могут объяснить фоновые гистологические изменения. Например, понимание «нормальной» выраженности фокально-сегментарного гломерулосклероза для конкретной возрастной группы в популяции может позволить лучше оценить степень гломерулярной патологии в отдельном случае [6]. Необходим также учет других модифицирующих факторов, таких как этническая принадлежность.

Значение морфологического исследования, вероятно, существенно возрастет в ближайшее время. Вполне вероятно, что применение более системного подхода к оценке нефробиопсии повысит ее ценность, поскольку больше важной информации для диагностики, прогноза и лечения станет доступной. Например, во всех клинических исследованиях неудачи лечения объясняются индивидуальными различиями молекулярных механизмов прогрессирования болезни при схожих гистопатологических изменениях. Для разработки таргетной терапии необходимо выявление этих путей, что требует скорее прицельного изучения механизмов, действующих на тканевом уровне, чем только оценки стандартных гистологических изменений. Это также относится к новому понятию иммунологической ремиссии против клинической ремиссии [5, 7, 8].

Необходимость электронной микроскопии каждого нефробиопата остается спорной. Это может быть решающим в некоторых случаях, например, при дифференциальной диагностике иммунологически опосредованного и адаптивного вариантов фокально-сегментарного гломерулосклероза [9]. Применение электронной микроскопии повсеместно затруднительно, но это может быть выполнено путем отправки небольшого количества ткани в специализированную лабораторию в случаях, когда ультраструктурный анализ может быть критичен для диагноза и тактики ведения.

Оценка функции почек

Протеинурия. Большинство гломерулярных патологий ассоциировано со значимой протеинурией. Хотя для оценки протеинурии обычно используют соотношение альбумин/креатинин или белок/креатинин (БКр) в образцах мочи, последние данные говорят о плохом соответствии между

этим соотношениями и суточной протеинурией [10]. Соотношения альбумин/креатинин и БКр полезны в общей клинической практике, но они недостаточно точны, когда необходимо принять решение о применении препаратов высокого риска при небольших изменениях протеинурии [11, 12]. В таких случаях необходимо оценивать суточную протеинурию или БКр. Важно отметить, что БКр, определенное в суточной моче, собранной как минимум на 50%, достаточно точно отражает суточную протеинурию [13].

У маленьких детей суточный сбор мочи часто невозможен, и соотношение БКр является предпочтительным методом оценки протеинурии. Контроль уровня альбумина плазмы крови у пациентов с нефротическим синдромом также представляет собой ценный инструмент для косвенной оценки степени протеинурии.

Оценка СКФ. Золотым стандартом оценки экскреторной функции почек остаётся инулин или изотопные методы оценки клиренса, но они дорогие и требуют компетентности оператора. В настоящее время разрабатываются новые точные методы измерения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [14], хотя вместо этого часто используют уравнение Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration's (CKD-EPI) [15]. Для детей также были разработаны формулы [16, 17]. Тем не менее уравнения расчетной СКФ (рСКФ) были валидизированы для отдельных гломерулярных патологий и популяций больных. Также для оценки СКФ у пациента с высоким уровнем протеинурии в большинстве исследований применяют оценку клиренса креатинина в суточной моче. Ошибки, связанные со сбором мочи и лабораторными измерениями, могут привести к неточной оценке СКФ в 50% случаев [18–20]. Точность этих методов может быть частично компенсирована частыми повторными измерениями и использованием метода коррекции данных [21]. Простой, надежный и недорогой биомаркер функции почек все еще отсутствует.

Гематурия. Макро- и микрогематурия ассоциированы почти со всеми гломерулярными патологиями, а выявление эритроцитарных цилиндров может явиться ключом к диагностике гломерулонефрита, например IgAN. Качественный рутинный тест в виде тест-полоски может указать на наличие или отсутствие микрогематурии, но количественная оценка гематурии имеет существенные ограничения, включая время между сбором и исследованием, концентрацию мочи, подготовку осадка мочи, pH мочи и оценку исследователем.

Тем не менее исчезновение гематурии связано с полной клинической ремиссией, что может иметь значение в оценке активности таких заболеваний, как IgAN и АНЦА-вакулит [22, 23].

Оценка исхода. Регулирующие органы пока что проводят одобрение препаратов для лечения ГН на основании классических результатов – достижения полной ремиссии по протеинурии как положительного результата и развития терминальной почечной недостаточности (ТПН) (или снижения рСКФ на 50%) и/или смертности как отрицательного результата. Недавнее сотрудничество между Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA), фармацевтической промышленностью и представителями нефрологических сообществ под эгидой Kidney Health Initiative (инициатива по здоровью почек) привело к разработке альтернативных суррогатных конечных точек для одобрения лекарственных средств. В ходе первой встречи по этому вопросу принято решение разрешить применение в качестве конечной точки снижение рСКФ на 40% с оговоркой, что более ранние конечные точки необходимы в случаях редких болезней [24]. По недавним данным в США при МН полная ремиссия может быть применима в качестве суррогатной конечной точки, а частичная ремиссия – как основание для одобрения препарата при ускоренной программе одобрения [25]. Оба исхода подтверждены статистическими методами, что позволяет применять и оценку частичной ремиссии протеинурии, основываясь на ее продолжительности у отдельных пациентов [26]. Инициативная группа по здоровью почек в настоящее время изучает суррогатные конечные точки при IgAN и волчаночном нефрите.

Перспективы в отношении функции почек. Концепция бесперспективности может иметь решающее значение для ведения пациентов. Это «точка невозврата» обычно определяется как низ-

кая рСКФ, часто < 30 мл/мин/1,73 м² и/или высокая степень необратимых хронических изменений при морфологическом исследовании почечной ткани [1]. Неинвазивная оценка хронических изменений почечной паренхимы/фиброза не готова к клиническому применению [27]. В настоящее время для оценки перспектив в отношении функции почек скорость ее изменения, вероятно, более важна, чем единичное измерение рСКФ. Кроме того, при оценке перспективы должны учитываться возраст и общее состояние здоровья.

Вопрос о бесперспективности также рассматривается в клинических исследованиях. Критерии бесперспективности часто используются для исключения пациентов из клинических испытаний на основании того, что у таких пациентов риск превысит пользу. Поэтому многие пациенты упускают возможность участвовать в исследованиях, усложняя достижение размера выборки и обобщаемость результатов. Полезным может оказаться привлечение пациентов при определении соответствий для клинического исследования. Если лечащий врач считает целесообразным рассмотреть участие пациента в клиническом испытании и пациент полностью информирован, можно было бы рассматривать такого пациента как кандидата, если критерии бесперспективности были бы менее жесткими. Этой концепции придерживаются в клинической практике. Привлечение пациентов может стать обоснованным, так как становится доступным лечение, ассоциированное с низким риском, что, однако, является спорным моментом.

Качество жизни и качество здоровья

Качество жизни и качество здоровья – важные компоненты для определения необходимости лечения, которые все больше используют регулирующие органы для оценки общей ценности нового вида терапии [1]. При гломерулярных болезнях разрабатываются исходы, связанные с пациентом,

Таблица 1 / Table 1

Известные и новые факторы риска прогрессирования болезни почек Established and emerging risk factors for progression of kidney disease

Факторы риска прогрессирующего снижения СКФ	Новые факторы риска прогрессирующего снижения СКФ
Персистирующая протеинурия	Недоношенность (низкая масса тела при рождении) и другие причины низкого числа нефронов [29]
Плохой контроль гипертензии	Малая продолжительность сна и другие связанные с этим состояния (например, синдром беспокойных ног, ночное апноэ) [30]
Плохой контроль сахарного диабета	Ожирение [31–33]
Курение	Пол? [34]
Значимая сердечно-сосудистая патология	
Применение нефротоксичных препаратов	

Примечание. СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

и способы их оценки, но стандартов в клинических рекомендациях пока нет.

Другие определяющие факторы прогрессирования болезни почек

В дополнение к хорошо установленным факторам прогрессирования, таким как персистирующая протеинурия, плохо контролируемая гипертония, диабет, курение или сердечно-сосудистые заболевания [28], новые данные подтверждают, что недоношенность оказывает влияние на количество нефронов и потенциально ограничивает почечный резерв, увеличивая риск прогрессирования гломерулярных болезней (таблица 1) [29]. Это может быть легко установлено на основании массы тела при рождении. Значение недоношенности при конкретном заболевании почек обсуждается, но это может быть важной информацией, способной повлиять на лечение и прогноз.

Другой недавно выявленный фактор риска для здоровья – это гигиена сна. По данным Национальной программы проверки здоровья и питания в популяции больных с хронической болезнью почек (ХБП), короткая продолжительность сна и другие связанные расстройства (например, синдром беспокойных ног, ночное апноэ) ассоциированы с сердечно-сосудистой и общей смертностью. Экстраполяция этих данных на популяцию больных с гломерулярной патологией представляется уместной, так как модификация этого фактора может быть применена у всех пациентов [30].

Снижение массы тела у пациентов с ожирением может дать позитивный эффект при гломерулярных болезнях [31–33]. Небольшие исследования, изучающие диету и бариатрические методы лечения, показали положительные отдаленные результаты. Снижение массы тела и оптимизация времени сна представляются возможными дополнениями к стандартным подходам лечения, а являясь экономичными, широко применимыми, способствуют вовлечению пациентов в лечение.

Пол – другой аспект, который часто считают важным при стратификации риска при гломерулярных болезнях. Последние данные, однако, показывают, что различные темпы прогрессирования заболевания в большей степени связаны с гистологической категорией, артериальным давлением (АД) и тяжестью протеинурии, чем полом [34].

Генетическое тестирование при болезнях почек

Развитие генетического тестирования произошло достаточно быстро, а значение метода существенно расширилось и включает не только подтверждение клинического диагноза, но также

установление форм наследования, дифференциальный диагноз гетерогенных состояний, определение подходящего лечения, направление решения о планировании семьи и определение причины необъясненных семейных заболеваний почек. Также ожидается, что генетические методы будут использоваться для выявления факторов риска предрасположенности и прогрессирования. В настоящее время стоимость и нечеткие клинические схемы применения ограничивают использование генетического тестирования [35, 36].

Ведение осложнений гломерулярных болезней

Гипертензия. Контроль артериальной гипертензии остается критичным при ведении пациентов с ГН. Несмотря на то, что некоторые противоречия в отношении целевого уровня АД остаются, данные подтверждают целевое значение АД 125/75 мм рт. ст. для пациентов с ГН и протеинурией > 1 г/сут. Критически важным для ведения резистентной артериальной гипертензии является тщательный анализ потребления натрия с пищей. Обучение пациентов правильной интерпретации состава пищевых продуктов по продовольственным этикеткам и обеспечение обратной связи путём оценки потребления натрия по суточной экскрецией натрия в моче, безусловно, являются эффективными методами [37, 38]. Ограничение потребления натрия не только снижает АД, но и может усиливать антипротеинурические эффекты блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС). В настоящее время Институт медицины рекомендует ограничивать потребление натрия до <1500 мг/сут (65 ммоль/д), что на 50–75% меньше среднего северо-американского потребления. Нет достоверных данных об оптимальном ограничении натрия у детей.

Снижение протеинурии. Снижение протеинурии остается целью терапии при практически всех гломерулярных патологиях. Главный подход – блокада РАС. Основным спорным обсуждаемым моментом является применение ингибитора ангиотензин-превращающего фермента/блокатора рецептора ангиотензина в качестве монотерапии, в виде двойной терапии и/или в комбинации с антагонистом альдостерона. Ранее риск гиперкалиемии и острого повреждения почек (ОПП) перевешивал преимущество двойной терапии, но последние исследования показывают, что при тщательном мониторинге комбинированная терапия может быть безопасной [39]. Тем не менее, преимущество двойной блокады РАС при ГН с высоким уровнем протеинурии остается неуточненным [39]. Практический подход для уменьшения рисков осложнений блокады РАС, в частности

ОПП, заключается в предоставление пациенту «инструкций» о необходимости отменить препарат или уменьшить дозу в случае дегидратации вследствие возникших рвоты или диареи.

Блокаторы альдостерона снижают сердечно-сосудистую смертность у пациентов с сердечной недостаточностью, а также снижают альбуминурию [40–42]. Тем не менее, абсолютное соотношение риска и пользы в отношении блокаторов альдостерона при ГН остается неясным.

Ингибиторы натриево-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2) могут открыть новую стратегию в снижении протеинурии. Однако в недавнем исследовании краткосрочное лечение ингибитором SGLT2 дапаглифлозином не привело к модификации гемодинамической функции почек или уменьшению протеинурии у больных с фокально-сегментарным гломерулосклерозом без диабета, возможно, в связи с подавлением почечной экспрессии SGLT2 [43]. Несколько крупных исследований в настоящее время исследуют ингибиторы SGLT2 при ХБП без диабета (например, Исследование защиты сердца и почек эмпаглифлозином [EMPA-KIDNEY], NCT03594110; Эффекты Дапаглифлозин у пациентов с протеинурией и без диабета [DIAMOND], NCT03190694; Исследование оценки эффекта Дапаглифлозина на почечные исходы и сердечно-сосудистую смертность у пациентов с ХБП [Dapa-CKD], NCT03036150).

Гиперлипидемия. Для пациентов с ХБП, включая пациентов с ГН, характерны высокие темпы прогрессирования сосудистых заболеваний, а последние данные говорят о том, что прогрессирование сосудистого поражения при одних формах ГН происходит быстрее, чем при других [44, 45]. Традиционно для лечения гиперлипидемии применяют статины, что является эффективным, однако, целевые значения трудно достижимы, особенно в новую эру очень низкого целевого уровня липопротеинов низкой плотности. Новые мощные агенты, такие как ингибиторы пропротеин-конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (например, эволокумаб, алирокумаб), требуют изучения в популяции больных с ГН [46]. Доказательность эффективности гиполлипидемической терапии у детей имеет низкую степень, но требует дальнейшего анализа, учитывая отсроченность эффекта [47]. В отличие от эффекта статинов при сердечно-сосудистых болезнях почечные эффекты установлены не окончательно [48].

Гиперкоагуляция. Что касается соотношения риска и пользы антикоагулянтной профилактики у пациентов с нефротическим синдромом, осо-

бенно перенесшими тромботические события, помощь в решении вопроса доступна онлайн, в частности для пациентов с МН (www.med.unc.edu/gntools) [49, 50]. Безопасность применения пероральных антикоагулянтов не варфаринового ряда была продемонстрирована только для пациентов с рСКФ >30 мл/мин/1,73 м². Эффекты более тяжелых стадий ХБП и протеинурии на метаболизм пероральных антикоагулянтов требуют дальнейшего изучения [51].

Риск инфекций. Существует риск инфекционных осложнений при применении большинства препаратов, используемых для лечения гломерулярных патологий, в том числе обычных инфекций, в частности пневмоний, но также и более специфических инфекционных осложнений, таких как реактивация вируса гепатита В во время иммуносупрессивной терапии [52] или инфекций, характерных для отдельных регионов, например, пневмоцистные инфекции у китайских пациентов [12]. Таким образом, антимикробная профилактика должна соответствовать региональной практике. Специфичные инфекции характерны для определенных препаратов, например, заражение капсулированными организмами при лечении ингибитором комплемента экулизумабом. Все пациенты, которым планируют назначить эту терапию, как минимум за 2 нед до начала лечения должны получить вакцинацию против менингококка с многокомпонентной вакциной серологической группы В [1, 53]. Это может стать более актуальным для пациентов с ГН в связи с изучением эффекта экулизумаба при С3-нефропатии и IgAN.

В общей перспективе следует также учитывать риск эндемичных для географического региона инфекций, таких как туберкулез, гепатит В и паразитарные заболевания.

Будущие исследования

Важные области будущих исследований, кроме упомянутых ранее, включают разработку более совершенных и быстрых методов оценки СКФ, протеинурии, а также рисков. Крайне существенным представляется всестороннее сотрудничество между патологами, фармацевтами, медсестрами и клиницистами [54]. Ускорение разработки новых лекарственных средств в совокупности с более совершенными клиническими испытаниями является критичным для достижения оптимального эффекта. Например, методы кластерного и адаптивного дизайна могут сократить время исследования, уменьшить размер выборки и ускорить разработку препарата [54, 55].

Гломерулярные болезни являются редкими,

приводят к увеличению процента ТПН в популяции, но могут быть подвергнуты эффективному лечению. Большинство гломерулярных патологий характеризуются медленным прогрессирующим течением, и для достижения итоговой цели необходимо больше специализированных по ГН центров, позволивших бы формировать необходимый для клинического исследования размер выборки. Наличие главного центра по ГН (хаба), связанного с несколькими региональными отделениями (сеть), – эффективный дизайн для обеспечения связи с группами по защите интересов пациентов и обмена важной информацией между реестрами/биобанками [56, 57]. Кроме того, эксперты по гломерулярным болезням, группы по защите интересов пациентов и фармацевтическая промышленность должны взаимодействовать на всех этапах развития с целью улучшения исследовательских стратегий, определения лучших дизайнов исследований и помощи в их реализации.

IGA-НЕФРОПАТИЯ

Патогенез

Стали известны новые данные относительно патогенеза IgAN (рис. 1) [58]:

- Недостаточно О-галактозилированный IgA1, продуцируемый на поверхности слизистых оболочек, и его повышенный уровень в сыворотке крови при IgAN, вероятно, отражают дефект иммунной системы [59]. Недостаточно О-галактозилированный IgA1 и циркулирующие аутоантитела к галактозо-дефицитным IgA1 являются предикторами прогрессирования [60], но их прогностическая ценность или роль в мониторинге болезни не были достаточно протестированы, особенно в сочетании с такими известными факторами, как АД, рСКФ, протеинурия или **MEST-C score** – мезангиальная (M), эндотелиальная гиперклеточность (E), сегментарный склероз (S), интерстициальный фиброз/тубулярная атрофия (T), полулуния (C) (см. Биомаркеры и предикторы прогноза). Аналогично при использовании нового анализа на основе антител уровни недостаточно О-галактозилированных IgA1 в сыворотке крови не были достаточно избирательны, чтобы оправдать их использование в качестве диагностического или прогностического инструмента [61]. Недавний полигеномный поиск ассоциаций при IgAN идентифицировал генные локусы предрасположенности, отвечающие за иммунную систему слизистой оболочки кишечника [62]. В подтверждение – исследование NEFIGAN («Эффект Нефекона у пациентов с первичной

IgA-нефропатией на риск развития терминальной стадии почечной недостаточности», Effect of Nefecon in Patients With Primary IgANephropathy at Risk of Developing End-stage Renal Disease), в котором будесонид направленного высвобождения в дистальном отделе подвздошной кишки снижал протеинурию у пациентов с IgAN спустя 9 мес лечения [63]. В настоящее время проводится подтверждающее исследование третьей фазы.

- Активация врожденного иммунного ответа в слизистых оболочках путем взаимодействия Toll-подобных рецепторов (TLR) с микробами и другими патогенными сигналами и их передача через В-клеточные факторы выживания, В-клеточный активирующий фактор (BAFF) и лиганд, индуцирующий пролиферацию (APRIL), являются критическими событиями, регулирующими иммунитет слизистой оболочки, и мишенями для терапевтического эффекта гидроксихлорокина или ингибиторов BAFF/APRIL [64–66].

- Гломерулярное повреждение при IgA-нефропатии связано с активацией системы комплемента [67, 68]. Это подтверждается генетическим картированием и клиническими сообщениями об эффективности экулизумаба при лечении IgAN с полулуниями [68–70]. Моноклональные антитела против маннан-связывающей лектин-ассоциированной сериновой протеазы 2, основного фермента, участвующего в запуске лектинового пути активации комплемента, показали антипротеинурический эффект у 4 пациентов с IgAN; в настоящее время проходит третья фаза клинического исследования [71]. Хотя понимание этих патогенетических механизмов привело к развитию новых методов лечения, необходимы более долгосрочные исследования, после чего эти виды терапии могут быть включены в клинические рекомендации.

Биомаркеры и предикторы прогноза

Система оценки MEST для IgAN предоставила первую возможность использовать данные морфологии для прогнозирования почечного исхода независимо от протеинурии, АД и рСКФ [72, 73]. Европейское исследование по Валидации Оксфордской классификации IgAN подтвердило связь M1, S1 и T1/2 с почечными исходами, как и связь M1 и E1 с последующим увеличением протеинурии [74]. У детей шкала MEST демонстрировала более высокую распространенность пролиферативных повреждений в сравнении со склеротическими [74]. Когда шкала MEST у взрослых была объединена с рСКФ, протеинурией и уровнем АД на момент биопсии, оказалось возможным предсказать почечный исход с той же точностью, как

и на основе клинических данных, полученных в течение 2 лет наблюдения и, таким образом, шкала MEST позволила стратифицировать риск в более ранний момент времени [75]. Крупный анализ пациентов с IgAN продемонстрировал, что клеточные и фиброзно-клеточные полулуния были независимо связаны с более высоким риском про-

грессии заболевания, особенно у больных, не получивших иммуносупрессивную терапию (ИСТ) [76]. Кроме того, наличие более 25% полулуний было ассоциировано с повышенным риском неблагоприятного почечного исхода даже у пациентов, получивших ИСТ, хотя эти данные были основаны на небольших подгруппах, и результа-

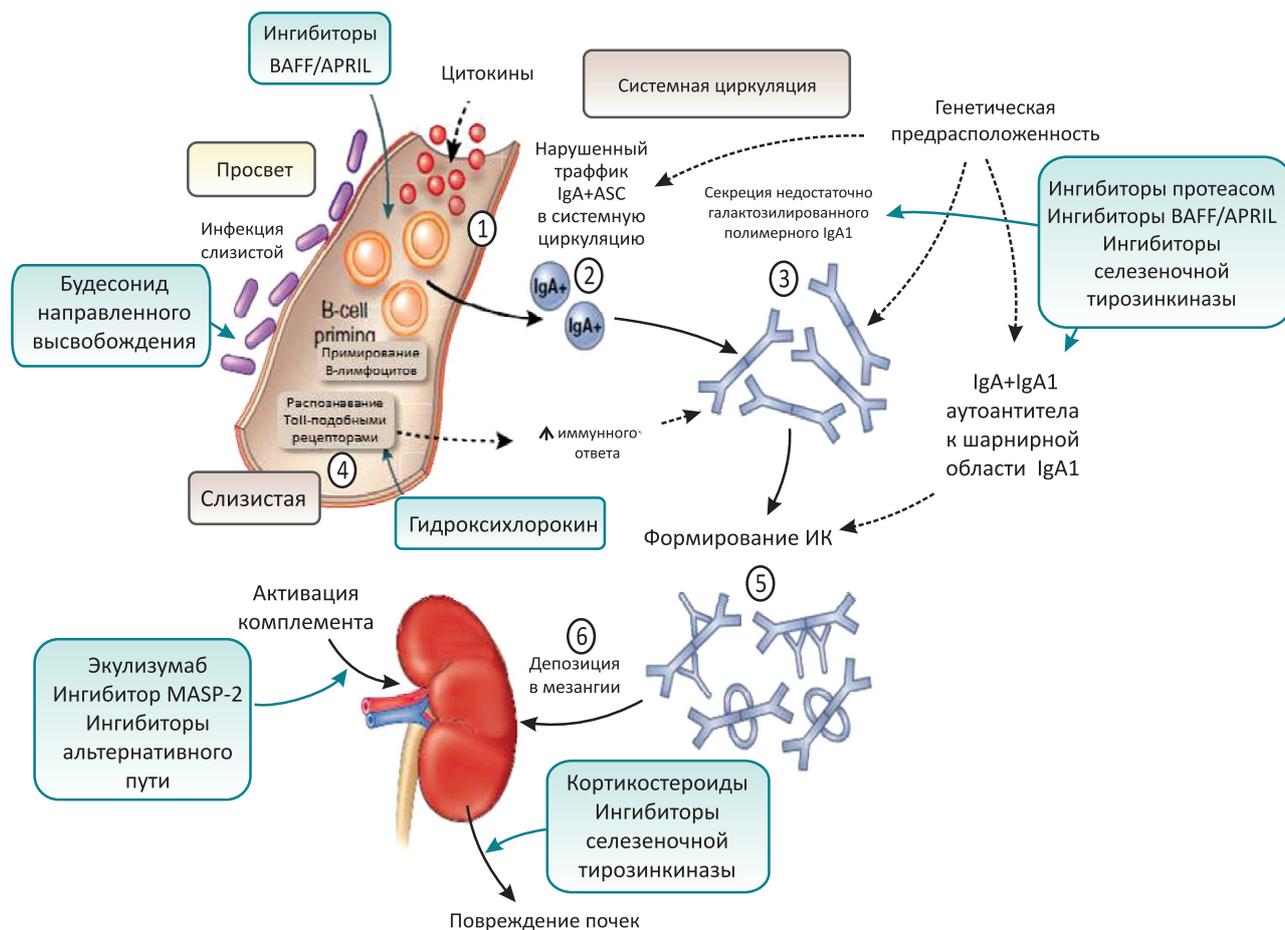


Рисунок 1. Патогенез IgA-нефропатии (IgAN) и потенциальные терапевтические точки воздействия.

Figure 1. Proposed pathogenesis of IgA nephropathy (IgAN) and potential therapeutic targets.

(1) Инфекционный процесс в слизистых приводит к примированию наивного В-лимфоцита (активации после первичного распознавания специфического антигена), который в последующем становится антитело-секретирующей клеткой (antibody-secreting cells, ASCs) и начинает синтезировать иммуноглобулин IgA. Это происходит как Т-клеточно-зависимым путем (опосредуется цитокинами), так и независимым от Т-клеток, через распознавание Toll-подобными рецепторами.

(2) Некоторые IgA-секретирующие клетки в ходе траффика лимфоцитов ошибочно направляются в системную циркуляцию.

(3) Такие ошибочно покинувшие слизистую оболочку IgA-секретирующие клетки занимают место в других органах лимфатической системы и начинают секретировать нормальный для слизистых оболочек (недостаточно галактозилированный и полимерный) IgA1 в системную циркуляцию.

(4) Секретция IgA1 перемещенными из слизистых ASC увеличивается при связывании Toll-подобного рецептора с патоген-ассоциированными молекулярными паттернами слизистых оболочек, которые попадают в системную циркуляцию.

(5) В системной циркуляции образуются иммунные комплексы с IgA1. Недостаточно галактозилированные полимерные молекулы IgA1 являются субстратом для формирования иммунных комплексов и связываются с IgA- и IgG-аутоантителами, взаимодействующими с неопептидами шарнирного региона в недостаточно галактозилированной молекуле IgA1.

(6) Иммунные комплексы с IgA1 депонируются в мезангии в результате как застревания в мезангии, так и повышенной аффинности недостаточно IgA1 к компонентам внеклеточного матрикса. Депозиция иммунных комплексов запускает несколько патологических механизмов, включая активацию комплемента через маннозосвязывающий лектин и другие, что приводит к гломерулярному повреждению и склерозированию тубулоинтерстиция.

ИК – иммунные комплексы; APRIL, a proliferation-inducing ligand – лиганд, индуцирующий пролиферацию; ASCs, antibody-secreting cells – антитело-секретирующая клетка; BAFF, B-cell activating factor – фактор, активирующий В-лимфоциты; MASP-2, mannan-binding lectin-associated serine protease-2 – Маннан-связывающая лектин-ассоциированная сериновая протеаза 2. Адаптировано с разрешения по Boyd JK, Cheung CK, Molyneux K et al. An update on the pathogenesis and treatment of IgA-nephropathy. *Kidney Int.* 2012;81:833–843 [58].

ты не были одинаковы в отношении всех оцениваемых исходов [76]. Базируясь на этом исследовании, MEST сейчас включает шкалу C от 1 до 2 (полулуния <25% или >25% соответственно). Важно, что шкала MEST-C была разработана для прогнозирования почечных исходов, а не для модификации лечения или прогнозирования ответа на терапию. В то же время, данные наблюдений предполагают, что E1 и полулуния могут иметь разное прогностическое значение у пациентов, получивших лечение, в сравнении с таковыми без терапии, а эффект стероидов может отличаться у пациентов с M1 или S1, но в настоящее время недостаточно данных о том, что решение об ИСТ должно быть основано на гистологических параметрах [72, 76–78]. Основным ограничением является отсутствие утвержденной модели прогнозирования риска, которая позволяла бы интегрировать гистологию с клиническими предикторами для установления точного индивидуального прогноза.

Новые биомаркеры необходимы в будущем в качестве более точных предикторов почечного прогноза при IgAN. Гломерулярное отложение C4d может стать маркером неблагоприятного прогноза [79], однако этот показатель требует валидации перед тем как рекомендовать его применение в рутинной практике. Небольшое исследование продемонстрировало связь между усредненной по времени микрогематурией > 5 эритроцитов в поле зрения и риском развития ТПН, особенно в сочетании с усредненной по времени протеинурией [23]. Однако усредненные по времени значения требуют оценки в течение всего времени наблюдения, что является иногда затруднительным в клинической практике, и неясно, является ли эта связь независимой от MEST-C и других установленных клинических предикторов. Было проведено более 1000 деривационных исследований биомаркеров при IgAN. На сегодняшний день ни одно из них не прошло внешней валидации: не были подтверждены воспроизводимость метода и связь с почечным исходом при применении коммерчески доступных платформ. Ни один биомаркер не был внедрен в клиническую практику в связи с отсутствием преимуществ по сравнению с другими уже известными факторами [80]. В настоящее время нет ни одного биомаркера, готового к использованию в клинике.

Лечение

Значительные противоречия существуют в отношении применения стероидов при IgAN. В исследовании «Поддерживающая терапия против иммуносупрессивной терапии для лечения прогрессирования IgAN (The Supportive Versus

Immunosuppressive Therapy for the Treatment of Progressive IgA Nephropathy, STOP-IgAN)» пациенты были рандомизированы по виду терапии: поддерживающая, только стероиды или стероиды в сочетании с последующим циклофосфамидом или азатиоприном на основании рСКФ. Иммуносупрессия временно снижала протеинурию в течение 3 лет, но не влияла на рСКФ и приводила только к значительным, в частности, инфекционным побочным эффектам [81]. Протеинурия была ниже в группе терапии стероидами, но не в группе комбинированной ИСТ [82]. Оптимизированное поддерживающее лечение было связано с очень медленным прогрессированием дисфункции почек в контрольной группе, что было недостаточным для определения исходов на основе рСКФ. В исследовании «Глобальное изучение терапевтической оценки стероидов при IgAN» (Therapeutic Evaluation of Steroids in IgA Nephropathy Global Study (TESTING LowDose Study) (TESTING) пациенты были рандомизированы следующим образом: прием стероидов или плацебо в течение 6 мес. Исследование было рано прекращено после промежуточного анализа, выявившего высокий риск развития серьезных инфекционных побочных эффектов, включая летальный исход в результате пневмоцистной пневмонии (*Pneumocystis jirovecii*) [12]. В группе стероидов было выявлено значительное сокращение риска снижения рСКФ на 40% и развития ТПН. Потеря функции почек в контрольной группе происходила в 4 раза быстрее в исследовании TESTING, чем в исследовании STOP-IgAN, в результате участия пациентов высокого риска и/или различий в поддерживающей терапии. В исследовании TESTING позитивный эффект стероидов был одинаков у пациентов с рСКФ > или <50 мл/мин /1,73 м². Этот результат согласуется с данными других клинических испытаний, также показавших преимущества ИСТ при более низкой СКФ, но в сочетании с повышенным риском развития побочных эффектов [77, 83]. Будущие рекомендации (дополнительная таблица 1) должны включить оценку относительных рисков и преимуществ стероидов у отдельных пациентов, имеющих значения рСКФ в более широком диапазоне, как и оценку риска инфекций и необходимость профилактики.

Хотя предыдущие исследования показывали неэффективность микофенолата мофетила (ММФ) при IgAN [84, 85], в двух недавних исследованиях была получена противоречивая информация. Исследование с преимущественным участием пациентов европеоидной расы было досрочно

остановлено в связи с неэффективностью ММФ в отношении регресса протеинурии как первичной конечной точки [86]. В то же время, в исследовании, проведенном в Китае, пациенты были рандомизированы на тех, кто получал полную дозу стероидов в течение 6 мес, и пациентов, получивших более низкую дозу стероидов в сочетании с ММФ [87]. Спустя год полная ремиссия по протеинурии была одинакова в обеих группах, но с меньшим количеством стероид-связанных побочных эффектов в группе ММФ. Это исследование подтверждает возможную эффективность ММФ при IgAN. Однако применение блокады РАС было крайне нерегулярным, группа была не многонациональной, а продолжительность наблюдения была слишком короткой, чтобы оценить влияние на функцию почек. Дальнейшие исследования необходимы прежде чем рекомендовать ММФ для лечения IgAN. Блокада РАС и ММФ могут неблагоприятно влиять на беременность, что должны понимать пациенты и правильно использовать контрацепцию во время лечения. Тонзиллэктомия остаётся спорным методом лечения IgAN. В исследовании, проведенном в Японии, сравнивали тонзиллэктомию в сочетании со стероидами против приёма только стероидов и выявили несколько большую степень снижения протеинурии в группе тонзиллэктомии, но без различий рСКФ спустя 12 мес [88]. Только половина больных получали блокаторы РАС, а

непродолжительный период наблюдения был недостаточным для оценки влияния в отношении рСКФ. В Европейской группе больных, перенесших тонзиллэктомию и исходно уравненных по риску с контрольной группой, не было выявлено преимуществ в отношении протеинурии и рСКФ [89]. Таким образом, тонзиллэктомия может рассматриваться только у пациентов с рецидивирующим тонзиллитом.

Хотя данные обсервационных исследований предполагают, что заболеваемость IgAN и исходы могут различаться между европейцами и азиатами [90–92], в настоящее время недостаточно доказательств в пользу различных подходов к лечению в зависимости от этнической принадлежности. Возможно, разный ответ на терапию могут объяснить систематические различия в изучаемых популяциях, помимо этнической принадлежности [86, 93]. Многонациональные клинические исследования, такие как продолжающееся испытание TESTING Low Dose (ClinicalTrials.gov NCT01560052), изучают в том числе и этот аспект.

Будущие исследования

Клинические испытания ритуксимаба и такролимуса показали отрицательные результаты [94, 95]. Текущие клинические исследования посвящены ингибитору селезеночной тирозинкиназы фостаматинибу, В-клеточному активирующему фактору и атацицепту – блокатору лиганда, ин-

Дополнительная таблица 1 / Additional table 1

Какие рекомендации руководства «2012 KDIGO GN»* необходимо пересмотреть в отношении IgA-нефропатии?

2012 KDIGO GN guideline recommendations related to IgA nephropathy: Need to be revisited?

Рекомендации	Нужен ли пересмотр?
10.1: Первоначальная оценка, включающая оценку риска прогрессирования 10.1.2: Оценка риска прогрессирования целесообразна во всех случаях на основании протеинурии, АД и рСКФ на момент диагностики и во время периода наблюдения (недифференцированный уровень силы доказательств) 10.1.3: Морфологические параметры могут быть использованы для оценки прогноза (недифференцированный уровень силы доказательств)	Да ¹⁻⁶
10.3: Кортикостероиды 10.3.1: Мы считаем, что пациенты с персистирующей протеинурией ≥ 1 г/сут, несмотря на оптимизированную поддерживающую терапию (включая и-АПФ или БРА и контроль артериального давления) в течение 3–6 мес) и СКФ > 50 мл/мин/1,73 м ² , должны получать курс терапии кортикостероидами в течение 6 мес (2С)	Да ⁷⁻¹⁰
10.4: Иммуносупрессивные агенты 10.4.1: Мы не рекомендуем применение комбинации кортикостероидов с циклофосфамидом или азатиоприном у пациентов с IgAN (за исключением IgAN с полулуниями и быстрым ухудшением функции почек, см. Рекомендации 10.6.3) (2D) 10.4.2: Мы не рекомендуем применение иммуносупрессивной терапии у пациентов с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м ² за исключением случаев IgAN с полулуниями и быстрым ухудшением функции почек (см. Раздел 10.6) (2С) 10.4.3: Мы не рекомендуем использовать ММФ при IgAN (2С)	Нет ^{11,12} Нет ⁷⁻¹⁰ Да ^{13,14}
10.5: Другие виды лечения 10.5.3: Мы не рекомендуем выполнение тонзиллэктомии пациентам при IgAN (2С)	Нет ^{15,16}

Примечание. АД – артериальное давление; БРА – блокаторы рецептора ангиотензина; и-АПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; ММФ – микофенолата мофетил; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; IgAN – IgA-нефропатия. *Некоторые пункты рекомендаций не были рассмотрены на конференции, поэтому не прокомментированы.

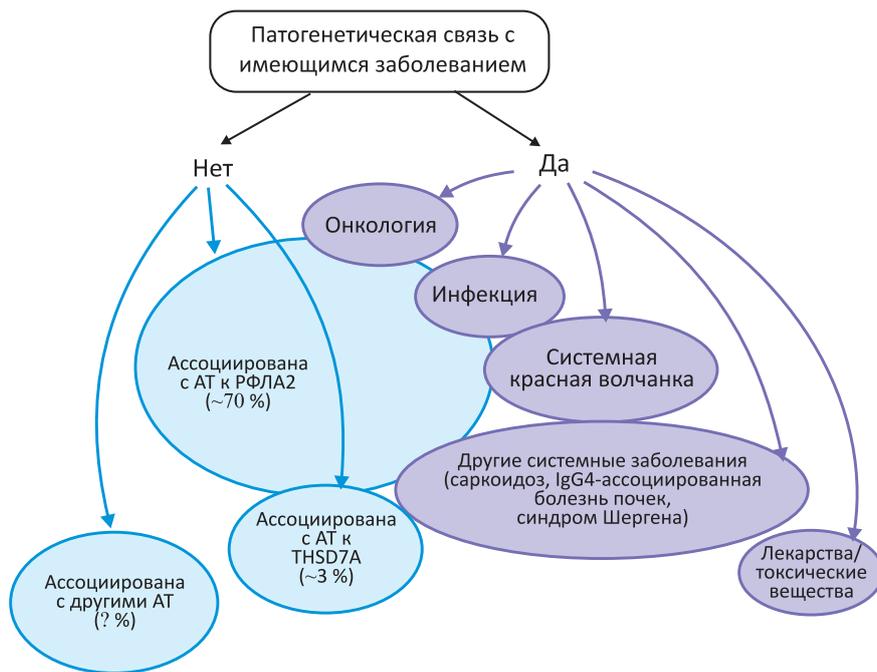


Рисунок 2. Категоризация мембранозной нефропатии.

Figure 2. Proposed categorization of membranous nephropathy.

С открытием антител против определенных антигенов у большинства пациентов с мембранозной нефропатией стала возможна категоризация заболевания, основанная на обнаружении этих антител. Этот рисунок иллюстрирует категоризацию, базирующуюся на текущих знаниях в отношении антител при мембранозной нефропатии. Относительный размер каждой категории и их перекрест – ориентировочные (без учета масштаба). Несмотря на специфичность антител к рецептору фосфолипазы А2 М-типа (АТ к РФЛА2) для первичной мембранозной нефропатии, их присутствие не исключает наличие инфекции, злокачественного новообразования или другого заболевания и не устраняет необходимость клинического обследования в перечисленных направлениях. Анализ частоты обнаружения АТ к РФЛА2 у пациентов с мембранозной нефропатией и другой патологией недостаточен и пока требует дополнительных исследований. В недавних исследованиях было сообщено об обнаружении АТ к РФЛА2 у небольшого процента больных с инфекционным гепатитом и саркоидозом. Этот факт необязательно подразумевает патогенетическую связь между этими заболеваниями и мембранозной нефропатией. Новые появившиеся данные предполагают возможную связь между антителами к тромбоспондин-подобному домену 7А и онкологическим процессом. АТ – антитела; РФЛА2 – рецептор фосфолипазы А2; THSD7A – тромбоспондин-подобный домен 7А.

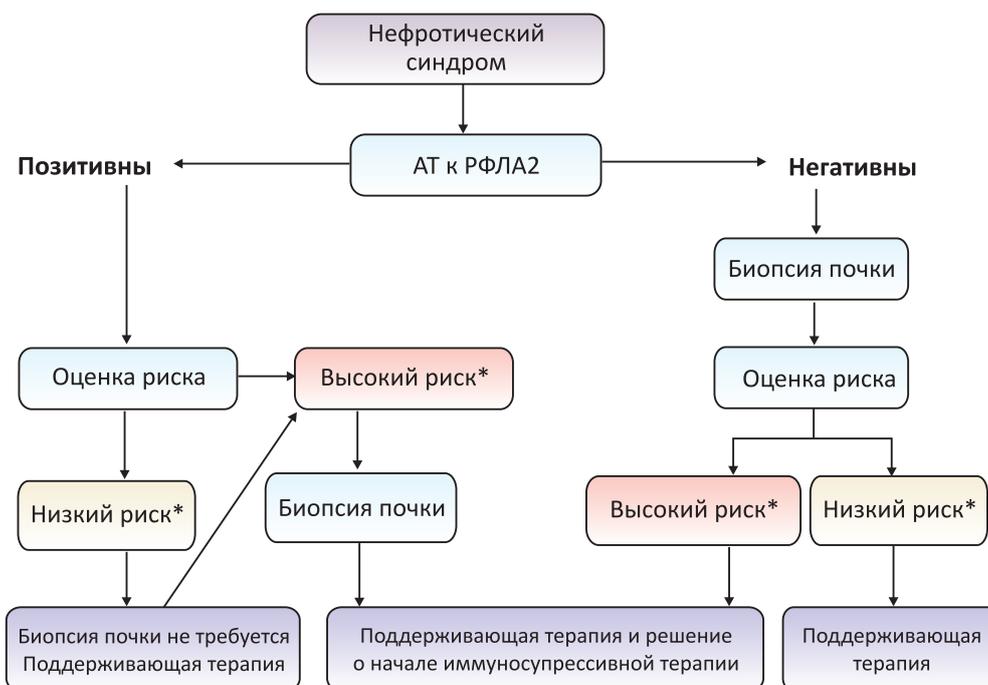


Рисунок 3. Алгоритм диагностики мембранозной нефропатии.

*Определение высокого и низкого риска – см. табл. 2. АТ к РФЛА2 – антитела к рецептору фосфолипазы А2.

Figure 3. Proposed algorithm for the diagnosis of membranous nephropathy.

дуцирующего пролиферацию (рис. 1). Пилотное исследование ингибитора протеасом бортезомиба недавно было завершено. Будущие многонациональные клинические исследования других фармакологических агентов должны включать мониторинг терапевтического уровня лекарственного средства с целью выявления этнических различий в исходах, связанных с фармакокинетикой или разным ответом на лечение.

МЕМБРАНОЗНАЯ НЕФРОПАТИЯ

МН характеризуется депозицией в клубочках субэпителиальных иммунных комплексов. Открытие антигена подоцитов, к которым направлены циркулирующие антитела, стало главным достижением в понимании патогенеза МН [96, 97]. Этот факт, а также данные клинических исследований привели к необходимости обязательного пересмотра почти всех рекомендаций KDIGO 2012 по этой патологии [1] (дополнительная таблица 2).

Терминология

Открытие антител (АТ) против антигенов, свойственных подоцитам (рецептор фосфолипазы А₂, РФЛА₂ и тромбоспондин-подобный домен 7А [THSD7A]), установило, что МН является аутоиммунным заболеванием. Появившиеся данные указывают на диагностическую, прогностическую, мониторинговую значимость измерения уровней АТ к РФЛА₂ [8]. Это привело к разделению МН по наличию и отсутствию АТ. МН, ассоциированная с другими заболеваниями (инфекция, системная красная волчанка, саркоидоз, злокачественные новообразования), составляет отдельную категорию (рис. 2).

Патогенез

АТ к PLA₂R и THSD7A регистрируются от 50 до 80% и от 2 до 4% у пациентов с МН, соответственно. Оба варианта АТ присутствуют крайне редко. АТ к РФЛА₂ редко встречаются у пациентов с МН, ассоциированной со злокачественными новообразованиями. И напротив, онкологический процесс может быть более распространенным среди пациентов с АТ к THSD7A, но данных в пользу целесообразности скрининга конкретной формы злокачественного новообразования пока недостаточно. МН, ассоциированная с АТ к РФЛА₂, обусловлена генетическим полиморфизмом в гене РФЛА₂, что является дополнительными данными о патогенетической роли этих АТ [98, 99].

Биомаркеры: диагностика и предикторы прогноза

Роль биопсии почки в диагностике. Так как АТ к РФЛА₂ при МН высокоспецифичны, биопсия

почки может не понадобиться при наличии АТ и с низким риском прогрессии заболевания, и/или высоким риском ассоциированных с биопсией осложнений [5, 100] (рис. 3, табл. 2).

В случае, если вопрос о начале ИСТ обсуждается, рекомендуется выполнение биопсии почки с целью исключения сопутствующего процесса или оценки распространенности фиброза. Особым случаем, когда биопсия почки показана даже при наличии позитивных АТ к РФЛА₂, является ситуация наличия нефротического синдрома и ОПП, поскольку позволит выявить МН в сочетании с фокально-некротизирующим ГН (ассоциированным с антителами к гломерулярной базальной мембране или антителами к цитоплазме нейтрофилов). В случае отрицательных АТ к РФЛА₂ выполнение биопсии почки необходимо с целью верификации МН. У таких больных существенным является выполнение окраски на эти антитела, так как их регистрация в клубочках позволит выявить случаи МН, ассоциированной с АТ к РФЛА₂. В отдельных случаях МН может иметь значение определение подклассов IgG в нефробиоптате, поскольку доминирование депозиции IgG1 может указывать на вторичную причину заболевания. Специфичность АТ к THSD7A при диагностике МН пока не определена в достаточной степени.

Наличие АТ к РФЛА₂ не исключает онкологического процесса.

Стратификация риска. Пациенты с МН и субнефротической протеинурией имеют отличную долгосрочную выживаемость и не нуждаются в ИСТ. Среди пациентов с протеинурией нефротического уровня тяжесть заболевания и прогноз варьируют от спонтанной ремиссии до тяжелого нефротического синдрома и прогрессирования, вплоть до ТПН. У таких пациентов риски, связанные с применением ИСТ, не должны превышать краткосрочные риски, связанные с осложнениями нефротического синдрома. Текущее определение рисков у пациентов, которые нуждаются в лечении (протеинурии > 4 г / сут более 6 мес), не обладает достаточной специфичностью, поскольку у значительной части таких пациентов может развиваться спонтанная ремиссия [101]. Модели, которые используют другие уровни и продолжительность протеинурии, включают в многократное измерение низкомолекулярных белков в моче, сывороточный альбумин и рСКФ позволяют лучше оценить риск осложнений и/или прогрессирования заболевания. Вновь появившиеся данные указывают на прогностическую ценность количественного измерения уровней АТ к РФЛА₂ и, воз-

Дополнительная таблица 2 / Additional table 2

Какие рекомендации руководства «2012 KDIGO GN»* необходимо пересмотреть в отношении мембранозной нефропатии?
2012 KDIGO GN guideline recommendations related to membranous nephropathy (MN):
Need to be revisited?

Рекомендации	Нужен ли пересмотр?
7.1: Поиск этиологии мембранозной нефропатии 7.1.1: Необходимо выполнение соответствующего обследования для исключения вторичной причины во всех случаях МН, подтвержденной морфологически (недифференцированный уровень силы доказательств)	Да ¹⁷⁻²⁰
7.2: Следует проводить отбор взрослых пациентов с идиопатической МН для лечения иммуносупрессивными средствами (см. 7.8. рекомендаций для детей с идиопатической МН) 7.2.1: Мы рекомендуем начинать терапию только у пациентов с нефротическим синдромом и когда выполняется хотя бы одно из следующих условий: - экскреция белка с мочой постоянно превышает 4 г/сут и остается на уровне более 50 % от базового значения, и не имеет снижения на фоне антигипертензивной и антипротеинурической терапии (см. Раздел 1) в течение периода наблюдения не менее 6 мес (1B); - наличие тяжелых, инвалидизирующих или жизнеугрожающих осложнений нефротического синдрома (1C); - повышение креатинина сыворотки крови на 30 % и более в течение 6–12 мес с момента постановки диагноза, но при рСКФ не менее 25–30 мл/мин/1,73 м ² и это изменение не объясняется иными обстоятельствами (2C). 7.2.2: Не применять иммуносупрессивную терапию у пациентов с постоянным уровнем креатинина сыворотки крови > 3,5 мг/дл (309 мкмоль/л) (или рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м ²) и уменьшением размеров почек по УЗИ (на-пример, длина < 8 см) или с тяжелыми сопутствующими или потенциально жизнеугрожающими инфекциями (недифференцированный уровень силы доказательств)	Да ^{18,21,22}
7.3: Начало терапии идиопатической МН 7.3.1: Мы рекомендуем в качестве начальной терапии ежемесячно чередовать прием стероидов (внутривенно и перорально) и алкилирующих агентов перорально («Схема Понтичелли», см. табл. 15) (1B) 7.3.2: В качестве начальной терапии применение циклофосфида является предпочтительным по сравнению с хлорамбуцилом (2B) 7.3.3: После завершения этого режима («схема Понтичелли») мы рекомендуем продолжить консервативное ведение пациентов не менее 6 мес прежде чем сделать заключение о неэффективности режима, но при отсутствии ухудшения функции почек или развития тяжелых, инвалидизирующих или потенциально жизнеугрожающих осложнений нефротического синдрома (см. также Рекомендации 7.2.1) (1C) 7.3.4: Выполнять повторную биопсию почки только если пациент имеет быстрое ухудшение функции почек (удвоение креатинина сыворотки крови за 1–2 мес наблюдения) при отсутствии массивной протеинурии (>15 г/сут) (недифференцированный уровень силы доказательств) 7.3.5: Необходимо корректировать дозу циклофосфида или хлорамбуцила согласно возрасту пациента и рСКФ (недифференцированный уровень силы доказательств) 7.3.6: Мы считаем, что непрерывное ежедневное (нециклическое) использование пероральных алкилирующих агентов может также быть эффективным, но связано с более высоким риском токсичности, в частности при применении более 6 мес (2C)	Да ^{21, 23–27}
7.4: Альтернативные схемы терапии идиопатической МН: терапия ИКН 7.4.1: Мы рекомендуем применение циклоспорина или такролимуса в течение, как минимум, 6 мес у пациентов, имеющих критерии для начала терапии (как описано в Рекомендациях 7.2.1), но предпочитающих не получать кортикостероиды/алкилирующие агенты в циклическом режиме или имеющих противопоказания к этому режиму (см. табл. 18 для конкретных рекомендаций по дозировке) (1C) 7.4.2: Мы считаем, что ИКН должны быть отменены при отсутствии полной или частичной ремиссии после 6 мес лечения (2C) 7.4.3: Мы считаем, что доза ИКН должна быть сокращена через 4–8 нед до 50 % от исходной дозы при условии сохранения ремиссии во избежание развития связанной с лечением ИКН нефротоксичности и продолжена не менее 12 мес (2C) 7.4.4: Мы рекомендуем регулярно мониторировать концентрацию ИКН в крови в течение начального периода лечения и всякий раз, когда есть необъяснимый рост креатинина сыворотки крови (>20%) во время терапии (недифференцированный уровень силы доказательств)	Да ^{23–25}
7.5: Режимы, не рекомендуемые или не предлагаемые для начальной терапии идиопатической МН 7.5.1: Мы не рекомендуем использовать монотерапию кортикостероидами для начальной терапии идиопатической МН (1B) 7.5.2: Мы предлагаем не использовать монотерапию ММФ для начальной терапии идиопатической МН (2C)	Нет: заключение консенсуса
7.6: Лечение идиопатической МН, резистентной к рекомендуемой начальной терапии 7.6.1: Мы считаем, что пациенты с идиопатической МН, резистентной к начальной терапии алкилирующими агентами/стероидами, должны получать лечение ИКН (2C) 7.6.2: Мы считаем, что пациенты с идиопатической МН, резистентной к начальной терапии ИКН, должны получать лечение алкилирующими агентами/стероидами (2C)	Да: заключение консенсуса
7.7.: Лечение рецидива нефротического синдрома при идиопатической МН у взрослых 7.7.1: Мы считаем, что при рецидиве нефротического синдрома при идиопатической МН должен быть применен тот вид лечения, который привел к ремиссии (2D) 7.7.2: Мы считаем, что если 6-месячный циклический режим кортикостероидов/алкилирующих агентов был использован в качестве начальной терапии (см. Рекомендацию 7.3.1), при рецидиве режим может быть повторен только один раз (2B)	Нет: заключение консенсуса

Продолжение дополнительной таблицы 2

7.8. Лечение идиопатической МН у детей 7.8.1: Мы считаем, что лечение идиопатической МН у детей должно соответствовать таковому у взрослых (2C) (См. Рекомендации 7.2.1 и 7.3.1) 7.8.2: Мы считаем, что циклический режим кортикостероиды/алкилирующие агенты может быть применен у ребенка не более одного раза (2D)	Нет: заключение консенсуса
7.9: Профилактические антикоагулянты при идиопатической МН: 7.9.1: Мы считаем, что пациенты с идиопатической МН и нефротическим синдромом с заметным снижением альбумина сыворотки крови (<25 г/л) и дополнительными факторами рисками тромбоза должны получать профилактическую антикоагулянтную терапию варфарином	Да ²⁸⁻³¹

Примечание. ИКН – ингибиторы кальциневрина; МН – мембранозная нефропатия; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

можно, качественное определение распространения их антигенов [102, 103].

У пациентов с АТ к РФЛА2 их низкие уровни, по-видимому, говорят о большей вероятности спонтанной ремиссии, чем высокие АТ. И наоборот, у пациентов с АТ к 2 или 3 доменам эпитопа антигена вероятность развития спонтанной ремиссии меньше. Недавнее исследование показало, что изменение уровня АТ к РФЛА2 в ходе наблюдения коррелирует с изменениями протеинурии [104]. Поскольку в это исследование были включены пациенты, получившие терапию, дан-

ные о значении мониторинга уровня АТ к РФЛА2 до начала ИСТ и возможности выбора тактики ведения отсутствуют.

Лечение

Помимо сохранения функции почек и ремиссии протеинурии, будущие цели лечения должны включать улучшение исходов, связанных с пациентом, и качества жизни (для чего должны быть разработаны соответствующие методы оценки), а также профилактику сердечно-сосудистых и тромбоэмболических осложнений [45], инфекций и снижение смертности. Существует консенсус в отношении того, что ИСТ следует начинать при снижении СКФ или, в частности, тяжелого угрожающего жизни нефротического синдрома. У пациентов с минимальными симптомами и сохранной функцией почек может быть приемлемой отсрочка ИСТ на срок до 3 лет при максимально адекватной коррекции протеинурии, гипертонии и гиперлипидемии [105]. Доступность менее токсичных методов лечения может привести к более раннему началу ИСТ, что позволит быстрее купировать симптомы нефротического синдрома. При маленьких размерах почек какого-либо критерия бесполезности лечения не существует. Терапия может стабилизировать заболевание даже у пациентов с рСКФ <30 мл/мин/1,73 м². Биопсия почки необходима для выявления острого повреждения почек или оценки тяжести фиброза.

Иммуносупрессивное лечение

Всем пациентам до начала ИСТ должен быть проведен скрининг на наличие инфекций и злокачественных новообразований при соответствующем возрасте. Алкилирующие агенты остаются единственными, эффективность которых в отношении предотвращения ТПН или смерти доказана [106]. Учитывая токсичность, цитостатики должны быть назначены только опытными врачами и ограничены у пациентов с высоким риском прогрессирования. Курильщики подвержены особенно высокому риску развития в последующем рака мочевого пузыря или легкого, связанного с

Таблица 2 / Table 2

Факторы, связанные с прогрессированием дисфункции почек у пациентов с мембранозной нефропатией

Factors associated with the risk of progressive loss of kidney function in patients with membranous nephropathy

Низкий риск	Высокий риск
Протеинурия <3,5 г/сут	- Креатинин сыворотки крови >1,5 мг/дл (133 мкмоль/л) - Снижение рСКФ \geq 20 % в любой момент в течение 12 мес, не объяснимое другими причинами ^a - Протеинурия >8 г/сут на протяжении > 6 мес - Наличие потери с мочой низкомолекулярных белков - IgG в моче > 250 мг/сут - Уровень АТ к РФЛА2 и его изменение в динамике ^b

Примечание. АТ к РФЛА2 – антитела к рецептору фосфолипазы А2 М-типа; рСКФ – расчётная скорость клубочковой фильтрации.

В таблице перечислены факторы, связанные с повышенным риском прогрессирования заболевания. Наличие любого из этих факторов риска достаточно для решения в пользу начала ИСТ; риск увеличивается при наличии несколько факторов. При определении сроков и характера терапии лечащие врачи должны принимать их во внимание, как и симптомы, сопутствующие заболеванию, и риски осложнений у пациента. ^aСнижение рСКФ не связано с такими причинами, как применение блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы или снижение внутрисосудистого объема.

^bВ настоящее время недостаточно данных для определения конкретного уровня АТ к РФЛА2, связанного с повышенным риском прогрессирования.

Таблица 3 / Table 3

АТ к РФЛА2: предиктор течения болезни и ответа на лечение
PLA2R antibodies: predictor of disease course and treatment response

Автор и описание исследования	Уровень АТ к РФЛА2	Пациенты с полной или частичной ремиссией (%)	Значение р или HRs	метод анализа АТ к РФЛА2
Hofstra 2012 ¹¹² Анализ спонтанных ремиссий	41–175 U/ml 176–610 U/ml >610 U/ml	38 % 31 % 4 %	p <0,01	ИФА: in house
Ruggenenti 2015 ¹¹¹ Все пациенты получили ритуксимаб	14–86 RU/ml 87–204 RU/ml >204 RU/ml	82 % 59 % 37 %	HR: 4,2 (95 % CI: 1,9–9,2; p<0,0001) ^a HR: 2,3 (95 % CI: 1,0–5,2; p=0,048) ^a 1	ИФА: Euroimmune
Dahar 2017 ¹⁰¹ Рандомизированное контролируемое исследование ритуксимаба	<275 RU/ml >275 RU/ml	43 % ^b 20 % ^b	OR: 3,5 (95 % CI: 1,1–10,7; p=0,03) ^c 1	ИФА: Euroimmune

Примечание. АТ к РФЛА2 – антитела к рецептору фосфолипазы А2 М-типа; CI – доверительный интервал; ИФА – иммуноферментный анализ; HR – отношение рисков; OR – отношение шансов; RU – относительная единица.

Полная ремиссия была определена как протеинурия < 0,2, <0,3 или <0,5 г/сут; частичная ремиссия <3,0 г/сут со снижением на 50 % от исходного уровня. Спонтанная ремиссия была определена как полная или частичная ремиссия без какой-либо иммуносупрессивной терапии.

^a В сравнении с верхним терцилем базового уровня АТ к РФЛА2 (> 204 RU/ml).

^b Данные, предоставленные в ходе личного общения.

^c По данным многовариантного анализа отношения шансов полной или частичной ремиссии при сроке наблюдения (медиана: 17,0 [IQR: 12,5–24,0] мес) по сравнению с группой с базовым уровнем анти-PLA2R>275 RU/ml, независимо от вида лечения (неиммуносупрессивная антипротеинурическая терапия с или без ритуксимаба), возраста, пола, исходного уровня протеинурии, альбумина сыворотки крови и креатинина.

воздействием цитотоксических агентов. Особое внимание следует уделять пациентам детородного возраста в связи с риском бесплодия, ассоциированного с цитостатиками. Исторически лечение алкилирующими агентами было цикличным и сопровождалось пульсовым внутривенным введением метилпреднизолона. В клинической практике могут применяться и другие схемы, включающие ежедневный прием циклофосфамида и пульсовое введение метилпреднизолона.

При оценке эффекта других иммунодепрессантов в качестве конечной точки использовали только снижение протеинурии. Терапия ингибиторами кальциневрина приводила к развитию ремиссии с частотой, аналогичной циклофосфамиду, но была связана с более высокой частотой рецидивов [107, 108]. Продолжительный ежедневный прием ингибиторов кальциневрина может поддерживать ремиссию; однако последствия такой длительной терапии неизвестны. В одном контролируемом исследовании хлорамбуцил, но не циклоспорин, уменьшал темпы снижения рСКФ при МН и ренальной дисфункции [109].

В исследовании «Оценка ритуксимаба для лечения идиопатической мембранной нефропатии» (GEMRITUX) ритуксимаб был более эффективен, чем плацебо в индукции ремиссии через 17 мес [101]. Частота отсутствия ответа на ритуксимаб составила приблизительно 35 %. Недавнее ретро-

спективное исследование с применением псевдорандомизации показало более низкую частоту частичной ремиссии при терапии ритуксимабом по сравнению с циклофосфамидом [110]. Измерение АТ к РФЛА2 может помочь в прогнозировании ответа на терапию (табл. 3) [111]. Вполне вероятно, что выбор терапии может быть определен с помощью более совершенных моделей стратификации риска.

Мониторинг заболевания. Уровни АТ к РФЛА2 могут быть полезны при оценке эффективности лечения и при последующем наблюдении. При полной ремиссии АТ к РФЛА2 почти всегда исчезают. Хотя снижение уровня АТ может предшествовать клинической ремиссии, в настоящее время неясно, насколько снижение прогнозирует последующую ремиссию. В связи с этим неоднократный анализ АТ к РФЛА2 во время лечения требует дальнейшего изучения. При ремиссии никаких доказательств в пользу упреждающей терапии, основанной только на повышении уровня антител, нет. Тем не менее, измерение АТ к РФЛА2 у пациентов с рецидивом или ухудшением протеинурии должно помочь отличить рецидив заболевания от других причин протеинурии. Персистирующие АТ к РФЛА2 перед трансплантацией почки связаны с повышенным риском рецидива МН в аллотрансплантате. Данных в отношении того, следует ли откладывать пересадку почки до

тех пор, пока АТ не станут отрицательными, недостаточно. Условия, при которых следует проводить повторную биопсию или скрининг на наличие инфекций, злокачественных новообразований или других причин нефротического синдрома, определены недостаточно четко.

Будущие исследования

Несмотря на то, что тесты для определения АТ к РФЛА2 применимы для диагностических целей, они различаются количественно. Любая модель оценки риска или мониторинга заболевания, основанная на уровнях АТ, потребует унификации и калибровки тестов. Степень применения уровня АТ для определения суррогатных конечных точек в клинических испытаниях требует формальной оценки. Дополнительные исследования необходимы для разработки более точных моделей стратификации риска, которые включили бы другие биомаркеры заболевания, помимо протеинурии, например, качественные и количественные измерения аутоантител. Мы ожидаем данные исследования по ритуксимабу (**Membranous Nephropathy Trial of Rituximab, MENTOR**) при МН, в котором сравнивали ритуксимаб и циклоспорин в краткосрочной перспективе. Отчет по исследованию **Sequential Therapy With Tacrolimus and Rituximab in Primary Membranous Nephropathy (STARMEN)** (в котором сравнивают такролимус и ритуксимаб с циклическим режимом «Понтичелли») ожидается в 2019 году. Исследования с использованием комбинаций существующих препаратов и направленные на разные иммунологические цели могут улучшить частоту и/или продолжительность полных ремиссий.

Что касается дизайна исследования, в качестве суррогатной конечной точки может быть использована полная ремиссия (протеинурия $<0,3$ г/сут в сочетании со стабильной СКФ), как и частичная ремиссия (снижение протеинурии на 50% до уровня $<3,5$ г/сут). Роль сывороточного альбумина в определении частичной ремиссии требует дальнейшей формальной оценки, так же как и унификация тестов на сывороточный альбумин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что такие старые вопросы, как лучший способ оценки функции почек, активности заболевания и протеинурии, все еще остаются в нефрологии, в нашем понимании патогенеза заболеваний при IgAN и МН достигнут значительный прогресс. Количество рандомизированных исследований по этим заболеваниям неуклонно растет, и в настоящее время проводятся несколь-

ко испытаний третьей фазы. Недавние попытки определения суррогатных исходов, как, например, полная ремиссия при МН, безусловно, будут способствовать еще большему успеху в этой области.

Приложение (другие участники конференции) APPENDIX (Other Conference Participants)

Sharon G. Adler, USA; Charles E. Alpers, USA; Isabelle Ayoub, USA; Arvind Bagga, India; Jonathan Barratt, UK; Dawn J. Caster, USA; 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; Keisha L. Gibson, USA; Richard J. Glassock, USA; David Harris, Australia; Elisabeth M. Hodson, Australia; 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 Mejia-Vilet, Mexico; Marcus J. Moeller, Germany; Chi Chiu Mok, Hong Kong; Carla M. Nester, USA; Eisei Noiri, Japan; Michelle M. O'Shaughnessy, USA; Seza Özen, Turkey; Samir M. Parikh, USA; Hyeong-Cheon Park, Korea; Chen Au Peh, Australia; William F. Pendergraft, USA; Matthew C. Pickering, UK; Evangéline Pillebout, France; Jai Radhakrishnan, USA; Manish Rathi, India; Dario Roccatello, Italy; Pierre Ronco, France; William E. Smoyer, USA; 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

Конфликт интересов DISCLOSURE

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. DCC declared having received consultancy fees from Alnylam, Calliditas, ChemoCentryx, Dimerix, Mallinckrodt, Novartis, and Rigil; and research support from Genentech and National Institute of Diabetes, Digestive, and Kidney Diseases. JJH declared having received consultancy fees from Aurinia, Dimerix, and Variant. PHN declared having received research support from Immune Tolerance Network. SCWT declared having received consultancy fees from AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, and Sanofi. JFMW declared having received research support from Dutch Kidney Foundation and European Union FP7 programme (EUrenOmics); and future research support from Achillion and ChemoCentryx. 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. BHR declared having received consultancy fees from Alexion, Au-

rinia, Biogen, Biomarin, 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. All other authors declared no competing interests.

Благодарности

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

- 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.2012.9
- Sethi S, D'Agati VD, Nast CC et al. A proposal for standardized grading of chronic changes in native kidney biopsy specimens. *Kidney Int* 2017;91:787–789. doi: 10.1016/j.kint.2017.01.002
- D'Agati VD, Mengel M. The rise of renal pathology in nephrology: structure illuminates function. *Am J Kidney Dis* 2013;61:1016–1025. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.12.019
- Larsen CP, Messias NC, Silva FG et al. Determination of primary versus secondary membranous glomerulopathy utilizing phospholipase A2 receptor staining in renal biopsies. *Mod Pathol* 2013;26:709–715. doi: 10.1038/modpathol.2012.207
- Dai H, Zhang H, He Y. Diagnostic accuracy of PLA2R autoantibodies and glomerular staining for the differentiation of idiopathic and secondary membranous nephropathy: an updated meta-analysis. *Sci Rep* 2015;5:8803. doi: 10.1038/srep08803
- Hodgin JB, Bitzer M, Wickman L et al. Glomerular aging and focal global glomerulosclerosis: a podometric perspective. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:3162–3178. doi: 10.1681/ASN.2014080752
- Beck LH Jr, Fervenza FC, Beck DM et al. Rituximab-induced depletion of anti-PLA2R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1543–1550. doi: 10.1681/ASN.2010111125
- De Vriese AS, Glasscock RJ, Nath KA et al. A proposal for a serology-based approach to membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:421–430. doi: 10.1681/ASN.2016070776
- Sethi S, Glasscock RJ, Fervenza FC. Focal segmental glomerulosclerosis: towards a better understanding for the practicing nephrologist. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:375–384. doi: 10.1093/ndt/gfu035
- Hogan MC, Reich HN, Nelson PJ et al. The relatively poor correlation between random and 24-hour urine protein excretion in patients with biopsy-proven glomerular diseases. *Kidney Int* 2016;90:1080–1089. doi: 10.1016/j.kint.2016.06.020
- Reich HN, Troyanov S, Scholey JW et al. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:3177–3183. doi: 10.1681/ASN.2007050526
- Lv J, Zhang H, Wong MG et al. Effect of oral methylprednisolone on clinical outcomes in patients with IgA nephropathy: the TESTING randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:432–442. doi: 10.1001/jama.2017.9362
- Hebert LA, Birmingham DJ, Shidham G et al. Random spot urine protein/creatinine ratio is unreliable for estimating 24-hour proteinuria in individual systemic lupus erythematosus nephritis patients. *Nephron Clin Pract* 2009;113:c177–c182. doi: 10.1159/000232599
- Rizk DV, Meier D, Sandoval RM et al. A novel method for rapid bedside measurement of GFR. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:1609–1613. doi: 10.1681/ASN.2018020160
- Ix JH, Wassel CL, Stevens LA et al. Equations to estimate creatinine excretion rate: the CKD epidemiology collaboration. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:184–191. doi: 10.2215/CJN.05030610
- Gao A, Cachat F, Faouzi M et al. Comparison of the glomerular filtration rate in children by the new revised Schwartz formula and a new generalized formula. *Kidney Int* 2013;83:524–530
- Schwartz GJ, Work DF. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1832–1843. doi: 10.2215/CJN.01640309
- Branten AJ, Vervoort G, Wetzels JF. Serum creatinine is a poor marker of GFR in nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:707–711. doi: 10.1093/ndt/gfh719
- Stevens LA, Levey AS. Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:2305–2313. doi: 10.1681/ASN.2009020171
- Inker LA, Tonelli M, Hemmelgarn BR, et al. Comparison of concurrent complications of CKD by 2 risk categorization systems. *Am J Kidney Dis* 2012;59:372–381. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.09.021
- Tang LL, Liu A, Chen Z et al. Nonparametric ROC summary statistics for correlated diagnostic marker data. *Stat Med* 2013;32:2209–2220. doi: 10.1002/sim.5654
- Geetha D, Seo P, Ellis C et al. Persistent or new onset microscopic hematuria in patients with small vessel vasculitis in remission: findings on renal biopsy. *J Rheumatol* 2012;39:1413–1417. doi: 10.3899/jrheum.111608
- Sevillano AM, Gutierrez E, Yuste C et al. Remission of hematuria improves renal survival in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:3089–3099. doi: 10.1681/ASN.2017010108
- Levey AS, Inker LA, Matsushita K et al. GFR decline as an end point for clinical trials in CKD: a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation and the US Food and Drug Administration. *Am J Kidney Dis* 2014;64:821–835. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.07.030
- Thompson A, Cattran DC, Blank M et al. Complete and partial remission as surrogate end points in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:2930–2937. doi: 10.1681/ASN.2015010091
- Cattran DC, Kim ED, Reich H et al. Membranous nephropathy: quantifying remission duration on outcome. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:995–1003. doi: 10.1681/ASN.2015111262
- Morrell GR, Zhang JL, Lee VS. Magnetic resonance imaging of the fibrotic kidney. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:2564–2570. doi: 10.1681/ASN.2016101089
- Hebert LA, Wilmer WA, Falkenhain ME et al. Renoprotection: one or many therapies? *Kidney Int* 2001;59:1211–1226. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.0590041211.x
- Bertram JF, Douglas-Denton RN, Diouf B et al. Human nephron number: implications for health and disease. *Pediatr Nephrol* 2011;26:1529–1533. doi: 10.1007/s00467-011-1843-8
- Ricardo AC, Goh V, Chen J et al. Association of sleep duration, symptoms, and disorders with mortality in adults with chronic kidney disease. *Kidney Int Rep* 2017;2:866–873. doi: 10.1016/j.ekir.2017.05.002
- Morales E, Valero MA, Leon M et al. Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *Am J Kidney Dis* 2003;41:319–327. doi: 10.1053/ajkd.2003.50039
- Afshinnia F, Wilt TJ, Duval S et al. Weight loss and proteinuria: systematic review of clinical trials and comparative cohorts.

Nephrol Dial Transplant 2010;25:1173–1183. doi: 10.1093/ndt/gfp640

33. Kittiskulnam P, Kanjanabuch T, Tangmanjitjaroen K et al. The beneficial effects of weight reduction in overweight patients with chronic proteinuric immunoglobulin nephropathy: a randomized controlled trial. *J Ren Nutr* 2014;24:200–207. doi: 10.1053/j.jrn.2014.01.016

34. Cattran DC, Reich HN, Beanlands HJ et al. The impact of sex in primary glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:2247–2253. doi: 10.1093/ndt/gfm919

35. Sampson MG, Hodgins JB, Kretzler M. Defining nephrotic syndrome from an integrative genomics perspective. *Pediatr Nephrol* 2015;30:51–63

36. Preston R, Stuart HM, Lennon R. Genetic testing in steroid-resistant nephrotic syndrome: why, who, when and how? *Pediatr Nephrol* 2019;34(2):195–210. doi: 10.1007/s00467-017-3838-6

37. Agarwal R. Resistant hypertension and the neglected antihypertensive: sodium restriction. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:4041–4045. doi: 10.1093/ndt/gfs384

38. Bibbins-Domingo K, Chertow GM, Coxson PG et al. Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2010;362:590–599. doi: 10.1056/NEJMoa0907355

39. Voskamp PWM, Dekker FW, van Diepen M et al. Effect of dual compared to no or single renin-angiotensin system blockade on risk of renal replacement therapy or death in predialysis patients: PREPARE-2 study. *J Am Soc Hypertens* 2017;11:635–643. doi: 10.1016/j.jash.2017.07.006

40. Joseph JJ, Echouffo-Tcheugui JB, Kalyani RR et al. Aldosterone, renin, cardiovascular events, and all-cause mortality among African Americans: the Jackson Heart Study. *JACC Heart Fail* 2017;5:642–651. doi: 10.1016/j.jchf.2017.05.012

41. Petrykiv SI, Laverman GD, Persson F et al. Pooled analysis of multiple crossover trials to optimize individual therapy response to renin-angiotensin-aldosterone system intervention. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:1804–1813. doi: 10.2215/CJN.00390117

42. Antlanger M, Bernhofer S, Kovarik JJ et al. Effects of direct renin inhibition versus angiotensin II receptor blockade on angiotensin profiles in nondiabetic chronic kidney disease. *Ann Med* 2017;49:525–533. doi: 10.1080/07853890.2017.1313447

43. Rajasekaran H, Reich HN, Hladunewich MA et al. Dapagliflozin in focal segmental glomerulosclerosis: a combined human-rodent pilot study. *Am J Physiol Renal Physiol* 2018;314:F412–F422. doi: 10.1152/ajprenal.00445.2017

44. Markossian T, Burge N, Ling B et al. Controversies regarding lipid management and statin use for cardiovascular risk reduction in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2016;67:965–977. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.12.030

45. Lee T, Derebail VK, Kshirsagar AV et al. Patients with primary membranous nephropathy are at high risk of cardiovascular events. *Kidney Int* 2016;89:1111–1118. doi: 10.1016/j.kint.2015.12.041

46. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713–1722. doi: 10.1056/NEJMoa1615664

47. Kotur-Stevuljevic J, Peco-Antic A, Spasic S et al. Hyperlipidemia, oxidative stress, and intima media thickness in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2013;28:295–303. doi: 10.1007/s00467-012-2323-5

48. Haynes R, Lewis D, Emberson J et al. Effects of lowering LDL cholesterol on progression of kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:1825–1833. doi: 10.1681/ASN.2013090965

49. Lee T, Biddle AK, Lionaki S et al. Personalized prophylactic anticoagulation decision analysis in patients with membranous nephropathy. *Kidney Int* 2014;85:1412–1420. doi: 10.1038/ki.2013.476

50. Barbour SJ, Greenwald A, Djurdjev O et al. Disease-specific risk of venous thromboembolic events is increased in idiopathic glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012;81:190–195. doi: 10.1038/ki.2011.312

51. Stamellou E, Floege J. Novel oral anticoagulants in patients with chronic kidney disease and atrial fibrillation. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33:1683–1689. doi: 10.1093/ndt/gfx322

52. Cholongitas E, Haidich AB, Apostolidou-Kiouti F et al. Hepatitis B virus reactivation in HBsAg-negative, anti-HBc-positive patients receiving immunosuppressive therapy: a systematic review. *Ann Gastroenterol* 2018;31:480–490. doi: 10.20524/aog.2018.0266

53. National Renal Complement Therapeutics Centre. Guidelines for the prevention of meningococcal disease in adult patients receiving eculizumab for the treatment of atypical haemolytic uraemic syndrome. Available at: <http://www.atypicalhus.co.uk/wp-content/uploads/2017/07/Meningococcal-guidelines-adult1.pdf>. Accessed April 17, 2018

54. Perkovic V, Agarwal R, Fioretto P et al. Management of patients with diabetes and CKD: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2016;90:1175–1183. doi: 10.1016/j.kint.2016.09.010

55. Ayme S, Bockenhauer D, Day S et al. Common elements in rare kidney diseases: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2017;92:796–808. doi: 10.1016/j.kint.2017.06.018

56. Gadegbeku CA, Gipson DS, Holzman LB et al. Design of the Nephrotic Syndrome Study Network (NEPTUNE) to evaluate primary glomerular nephropathy by a multidisciplinary approach. *Kidney Int* 2013;83:749–756. doi: 10.1038/ki.2012.428

57. Ju W, Nair V, Smith S et al. Tissue transcriptome-driven identification of epidermal growth factor as a chronic kidney disease biomarker. *Sci Transl Med* 2015;7:316ra193. doi: 10.1126/scitranslmed.aac7071

58. Boyd JK, Cheung CK, Molyneux K et al. An update on the pathogenesis and treatment of IgA nephropathy. *Kidney Int* 2012;81:833–843. doi: 10.1038/ki.2011.501

59. Yeo SC, Cheung CK, Barratt J. New insights into the pathogenesis of IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2018;33:763–777. doi: 10.1007/s00467-017-3699-z

60. Berthoux F, Suzuki H, Thibaudin L et al. Autoantibodies targeting galactose-deficient IgA1 associate with progression of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1579–1587. doi: 10.1681/ASN.2012010053

61. Yasutake J, Suzuki Y, Suzuki H et al. Novel lectin-independent approach to detect galactose-deficient IgA1 in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:1315–1321. doi: 10.1093/ndt/gfv221

62. Gharavi AG, Kiryluk K, Choi M et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for IgA nephropathy. *Nat Genet* 2011;43:321–327. doi: 10.1038/ng.787

63. Fellstrom BC, Barratt J, Cook H et al. Targeted-release budesonide versus placebo in patients with IgA nephropathy (NEFIGAN): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet* 2017;389:2117–2127. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30550-0

64. Suzuki H, Suzuki Y, Narita I et al. Toll-like receptor 9 affects severity of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:2384–2395. doi: 10.1681/ASN.2007121311

65. Niu D, Gao Y, Xie L et al. Genetic polymorphisms in TNFSF13 and FDX1 are associated with IgA nephropathy in the Han Chinese population. *Hum Immunol* 2015;76:831–835. doi: 10.1016/j.humimm.2015.09.044

66. McCarthy DD, Kujawa J, Wilson C et al. Mice overexpressing BAFF develop a commensal flora-dependent, IgA-associated nephropathy. *J Clin Invest* 2011;121:3991–4002. doi: 10.1172/JCI45563

67. Maillard N, Wyatt RJ, Julian BA et al. Current understanding of the role of complement in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:1503–1512. doi: 10.1681/ASN.2014101000

68. Xie J, Kiryluk K, Li Y et al. Fine mapping implicates a deletion of CFHR1 and CFHR3 in protection from IgA nephropathy in Han Chinese. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:3187–3194. doi: 10.1681/ASN.2015111210

69. Rosenblad T, Rebetz J, Johansson M et al. Eculizumab treatment for rescue of renal function in IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2014;29:2225–2228. doi: 10.1007/s00467-014-2863-y

70. Ring T, Pedersen BB, Salkus G et al. Use of eculizumab in crescentic IgA nephropathy: proof of principle and conundrum?

Clin Kidney J 2015;8:489–491. doi: 10.1093/ckj/sfv076

71. Block GA, Whitaker S. Maintenance of remission following completion of OMS721 treatment in patients with IgA nephropathy (IGAN). Abstract SA-PO278. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:749–750

72. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, Cattran DC et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int* 2009;76:534–545. doi: 10.1038/ki.2009.243

73. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, Roberts IS et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney Int* 2009;76:546–556. doi: 10.1038/ki.2009.168

74. Coppo R, Troyanov S, Bellur S et al. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different presentations and treatments. *Kidney Int* 2014;86:828–836. doi: 10.1038/ki.2014.63

75. Barbour SJ, Espino-Hernandez G, Reich HN et al. The MEST score provides earlier risk prediction in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2016;89:167–175. doi: 10.1038/ki.2015.322

76. Haas M, Verhave JC, Liu ZH et al. A multicenter study of the predictive value of crescents in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:691–701. doi: 10.1681/ASN.2016040433

77. Tesar V, Troyanov S, Bellur S et al. Corticosteroids in IgA nephropathy: a retrospective analysis from the VALIGA study. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:2248–2258. doi: 10.1681/ASN.2014070697

78. Herzenberg AM, Fogo AB, Reich HN et al. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy. *Kidney Int* 2011;80:310–317. doi: 10.1038/ki.2011.126

79. Espinosa M, Ortega R, Sanchez M et al. Association of C4d deposition with clinical outcomes in IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:897–904. doi: 10.2215/CJN.09710913

80. FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource. Silver Spring, MD; Bethesda, MD: US Food and Drug Administration; National Institutes of Health; 2016. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/>. Accessed May 1, 2018

81. Rauen T, Eitner F, Fitzner C et al. Intensive supportive care plus immunosuppression in IgA nephropathy. *N Engl J Med* 2015;373:2225–2236. doi: 10.1056/NEJMoa1415463

82. Rauen T, Fitzner C, Eitner F et al. Effects of two immunosuppressive treatment protocols for IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:317–325. doi: 10.1681/ASN.2017060713

83. Sarcina C, Tinelli C, Ferrario F et al. Changes in proteinuria and side effects of corticosteroids alone or in combination with azathioprine at different stages of IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:973–981. doi: 10.2215/CJN.02300215

84. Maes BD, Oyen R, Claes K et al. Mycophenolate mofetil in IgA nephropathy: results of a 3-year prospective placebo-controlled randomized study. *Kidney Int* 2004;65:1842–1849. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00588.x

85. Frisch G, Lin J, Rosenstock J et al. Mycophenolate mofetil (MMF) vs placebo in patients with moderately advanced IgA nephropathy: a double-blind randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:2139–2145. doi: 10.1093/ndt/gfh974

86. Hogg RJ, Bay RC, Jennette JC et al. Randomized controlled trial of mycophenolate mofetil in children, adolescents, and adults with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2015;66:783–791. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.06.013

87. Hou JH, Le WB, Chen N et al. Mycophenolate mofetil combined with prednisone versus full-dose prednisone in IgA nephropathy with active proliferative lesions: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2017;69:788–795. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.11.027

88. Kawamura T, Yoshimura M, Miyazaki Y et al. A multicenter randomized controlled trial of tonsillectomy combined with steroid pulse therapy in patients with immunoglobulin A nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:1546–1553. doi: 10.1093/ndt/gfu020

89. Feehally J, Coppo R, Troyanov S et al. Tonsillectomy in a European cohort of 1,147 patients with IgA nephropathy. *Nephron* 2016;132:15–24. doi: 10.1159/000441852

90. Barbour SJ, Cattran DC, Kim SJ et al. Individuals of Pacific Asian origin with IgA nephropathy have an increased risk of progression to endstage renal disease. *Kidney Int* 2013;84:1017–1024. doi: 10.1038/ki.2013.210

91. Szeto CC, Lai FM, To KF et al. The natural history of immunoglobulin a nephropathy among patients with hematuria and minimal proteinuria. *Am J Med* 2001;110:434–437. doi: 10.1016/s0002-9343(01)00659-3

92. Gutierrez E, Zamora I, Ballarin JA et al. Long-term outcomes of IgA nephropathy presenting with minimal or no proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1753–1760. doi: 10.1681/ASN.2012010063

93. Tang SC, Tang AW, Wong SS et al. Long-term study of mycophenolate mofetil treatment in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2010;77:543–549. doi: 10.1038/ki.2009.499

94. Lafayette RA, Canetta PA, Rovin BH et al. A randomized, controlled trial of rituximab in IgA nephropathy with proteinuria and renal dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:1306–1313. doi: 10.1681/ASN.2016060640

95. Yu MY, Kim YC, Chin HJ. Short-term anti-proteinuric effect of tacrolimus is not related to preservation of glomerular filtration rate during 5 year follow up period in IgA nephropathy. Abstract SA-PO272. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:748

96. Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009;361:11–21. doi: 10.1056/NEJMoa0810457

97. Tomas NM, Beck LH Jr, Meyer-Schwesinger C et al. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2014;371:2277–2287. doi: 10.1056/NEJMoa1409354

98. Stanescu HC, Arcos-Burgos M, Medlar A et al. Risk HLA-DQA1 and PLA(2)R1 alleles in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2011;364:616–626. doi: 10.1056/NEJMoa1009742

99. Cui Z, Xie LJ, Chen FJ et al. MHC class II risk alleles and amino acid residues in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:1651–1664. doi: 10.1681/ASN.2016020114

100. Du Y, Li J, He F et al. The diagnosis accuracy of PLA2R-AB in the diagnosis of idiopathic membranous nephropathy: a meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e104936. doi: 10.1371/journal.pone.0104936

101. Dahan K, Debiec H, Plaisier E et al. Rituximab for severe membranous nephropathy: a 6-month trial with extended follow-up. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:348–358. doi: 10.1681/ASN.2016040449

102. Hofstra JM, Wetzels JF. Phospholipase A2 receptor antibodies in membranous nephropathy: unresolved issues. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:1137–1139. doi: 10.1681/ASN.2014010091

103. Seitz-Polski B, Debiec H, Rousseau A et al. Phospholipase A2 receptor 1 epitope spreading at baseline predicts reduced likelihood of remission of membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:401–408. doi: 10.1681/ASN.2017070734

104. Radice A, Trezzi B, Maggiore U et al. Clinical usefulness of autoantibodies to M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R) for monitoring disease activity in idiopathic membranous nephropathy (IMN). *Autoimmun Rev* 2016;15:146–154. doi: 10.1016/j.autrev.2015.10.004

105. Hofstra JM, Fervenza FC, Wetzels JF. Treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2013;9:443–458. doi: 10.1038/nrneph.2013.125

106. van de Logt AE, Hofstra JM, Wetzels JF. Pharmacological treatment of primary membranous nephropathy in 2016. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016;9:1463–1478. doi: 10.1080/17512433.2016.1225497

107. Ramachandran R, Hn HK, Kumar V et al. Tacrolimus combined with corticosteroids versus modified Ponticelli regimen in treatment of idiopathic membranous nephropathy: randomized control trial. *Nephrology* 2016;21:139–146. doi: 10.1111/nep.12569

108. Qiu TT, Zhang C, Zhao HW et al. Calcineurin inhibitors versus cyclophosphamide for idiopathic membranous nephropathy: a systematic review and meta-analysis of 21 clinical trials. *Autoim-*

mun Rev 2017; **16**: 136–145. doi: 10.1016/j.autrev.2016.12.005

109. Howman A, Chapman TL, Langdon MM et al. Immunosuppression for progressive membranous nephropathy: a UK randomised controlled trial. *Lancet* 2013; **381**: 744–751. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61566-9

110. van den Brand J, Ruggenenti P, Chianca A et al. Safety of rituximab compared with steroids and cyclophosphamide for idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2017; **28**: 2729–2737. doi: 10.1681/ASN.2016091022

111. Ruggenenti P, Debiec H, Ruggiero B et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibody titer predicts post-rituximab outcome of membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2015; **26**: 2545–2558. doi: 10.1681/ASN.2014070640

112. Hofstra JM, Debiec H, Short CD et al. Antiphospholipase A2 receptor antibody titer and subclass in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012; **23**: 1735–1743. doi: 10.1681/ASN.2012030242

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК
ДЛЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ ТАБЛИЦ
REFERENCES (FOR SUPPLEMENTARY TABLES)

1. Barbour SJ, Espino-Hernandez G, Reich HN et al. The MEST score provides earlier risk prediction in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2016; **89**: 167–175. doi: 10.1038/ki.2015.322

2. Coppo R, Troyanov S, Bellur S et al. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different presentations and treatments. *Kidney Int* 2014; **86**: 828–836. doi: 10.1038/ki.2014.63

3. Haas M, Verhave JC, Liu ZH et al. A Multicenter Study of the Predictive Value of Crescents in IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2017; **28**: 691–701. doi: 10.1681/ASN.2016040433

4. Herzenberg AM, Fogo AB, Reich HN et al. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy. *Kidney Int* 2011; **80**: 310–317. doi: 10.1038/ki.2011.126

5. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, Cattran DC et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int* 2009; **76**: 534–545. doi: 10.1038/ki.2009.243

6. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, Roberts IS et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney Int* 2009; **76**: 546–556. doi: 10.1038/ki.2009.243

7. Lv J, Zhang H, Wong MG et al. Effect of Oral Methylprednisolone on Clinical Outcomes in Patients With IgA Nephropathy: The TESTING Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; **318**: 432–442. doi: 10.1001/jama.2017.9362

8. Rauen T, Eitner F, Fitzner C et al. Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. *N Engl J Med* 2015; **373**: 2225–2236. doi: 10.1056/NEJMoa1415463

9. Rauen T, Fitzner C, Eitner F et al. Effects of Two Immunosuppressive Treatment Protocols for IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2018; **29**: 317–325. doi: 10.1681/ASN.2017060713

10. Tesar V, Troyanov S, Bellur S et al. Corticosteroids in IgA Nephropathy: A Retrospective Analysis from the VALIGA Study. *J Am Soc Nephrol* 2015; **26**: 2248–2258. doi: 10.1681/ASN.2014070697

11. Pozzi C, Andrulli S, Pani A et al. IgA nephropathy with severe chronic renal failure: a randomized controlled trial of corticosteroids and azathioprine. *J Nephrol* 2013; **26**: 86–93. doi: 10.5301/jn.5000110

12. Sarcina C, Tinelli C, Ferrario F et al. Changes in Proteinuria and Side Effects of Corticosteroids Alone or in Combination with Azathioprine at Different Stages of IgA Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; **11**: 973–981. doi: 10.2215/CJN.02300215

13. Hogg RJ, Bay RC, Jennette JC et al. Randomized controlled trial of mycophenolate mofetil in children, adolescents, and adults with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2015; **66**: 783–791. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.06.013

14. Hou JH, Le WB, Chen N et al. Mycophenolate Mofetil Combined With Prednisone Versus Full-Dose Prednisone in IgA Nephropathy With Active Proliferative Lesions: A Randomized Con-

trolled Trial. *Am J Kidney Dis* 2017; **69**: 788–795. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.11.027

15. Feehally J, Coppo R, Troyanov S et al. Tonsillectomy in a European Cohort of 1,147 Patients with IgA Nephropathy. *Nephron* 2016; **132**: 15–24. doi: 10.1159/000441852

16. Kawamura T, Yoshimura M, Miyazaki Y et al. A multicenter randomized controlled trial of tonsillectomy combined with steroid pulse therapy in patients with immunoglobulin A nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2014; **29**: 1546–1553. doi: 10.1093/ndt/gfu020

17. Dai H, Zhang H, He Y. Diagnostic accuracy of PLA2R autoantibodies and glomerular staining for the differentiation of idiopathic and secondary membranous nephropathy: an updated meta-analysis. *Sci Rep* 2015; **5**: 8803. doi: 10.1038/srep08803

18. De Vriese AS, Glassock RJ, Nath KA et al. A Proposal for a Serology-Based Approach to Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2017; **28**: 421–430. doi: 10.1681/ASN.2016070776

19. Hofstra JM, Wetzels JF. Phospholipase A2 receptor antibodies in membranous nephropathy: unresolved issues. *J Am Soc Nephrol* 2014; **25**: 1137–1139. doi: 10.1681/ASN.2014010091

20. Hoxha E, Beck LH, Jr., Wiech T et al. An Indirect Immunofluorescence Method Facilitates Detection of Thrombospondin Type 1 Domain-Containing 7A-Specific Antibodies in Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2017; **28**: 520–531. doi: 10.1681/ASN.2016010050

21. Dahan K, Debiec H, Plaisier E et al. Rituximab for Severe Membranous Nephropathy: A 6-Month Trial with Extended Follow-Up. *J Am Soc Nephrol* 2017; **28**: 348–358. doi: 10.1681/ASN.2016040449

22. Hofstra JM, Fervenza FC, Wetzels JF. Treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2013; **9**: 443–458. doi: 10.1038/nrneph.2013.125

23. Howman A, Chapman TL, Langdon MM et al. Immunosuppression for progressive membranous nephropathy: a UK randomised controlled trial. *Lancet* 2013; **381**: 744–751. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61566-9

24. Qiu TT, Zhang C, Zhao HW et al. Calcineurin inhibitors versus cyclophosphamide for idiopathic membranous nephropathy: A systematic review and meta-analysis of 21 clinical trials. *Autoimmun Rev* 2017; **16**: 136–145. doi: 10.1016/j.autrev.2016.12.005

25. Ramachandran R, Hn HK, Kumar V et al. Tacrolimus combined with corticosteroids versus Modified Ponticelli regimen in treatment of idiopathic membranous nephropathy: Randomized control trial. *Nephrology* 2016; **21**: 139–146. doi: 10.1111/nep.12569

26. van de Logt AE, Hofstra JM, Wetzels JF. Pharmacological treatment of primary membranous nephropathy in 2016. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016; **9**: 1463–1478. doi: 10.1080/17512433.2016.1225497

27. van den Brand J, Ruggenenti P, Chianca A et al. Safety of Rituximab Compared with Steroids and Cyclophosphamide for Idiopathic Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2017; **28**: 2729–2737. doi: 10.1681/ASN.2016091022

28. Barbour SJ, Greenwald A, Djurdjev O et al. Disease-specific risk of venous thromboembolic events is increased in idiopathic glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012; **81**: 190–195. doi: 10.1038/ki.2011.312

29. Hofstra JM, Wetzels JFM. Should aspirin be used for primary prevention of thrombotic events in patients with membranous nephropathy? *Kidney Int* 2016; **89**: 981–983. doi: 10.1016/j.kint.2016.01.019

30. Lee T, Biddle AK, Lionaki S et al. Personalized prophylactic anticoagulation decision analysis in patients with membranous nephropathy. *Kidney Int* 2014; **85**: 1412–1420. doi: 10.1038/ki.2013.476

31. Lee T, Derebail VK, Kshirsagar AV et al. Patients with primary membranous nephropathy are at high risk of cardiovascular events. *Kidney Int* 2016; **89**: 1111–1118. doi: 10.1016/j.kint.2015.12.041

Поступила в редакцию: 01.11.2019

Принята в печать: 31.01.2020

Article received: 01.11.2019

Accepted for publication: 31.01.2020