



Практические клинические рекомендации

KDIGO

по лечению гломерулонефритов

**KDIGO Clinical Practice Guideline for
Glomerulonephritis**

Kidney International supplements Volume 2/ issue 2/ June 2012

<http://www.kidney-international.org>

Перевод Л.С. Бирюковой, Е.В. Захаровой, и Е.В. Кальяновой

под общей редакцией Е.В. Захаровой

Перевод выполнен по инициативе РДО и одобрен KDIGO

Все права принадлежат KDIGO,
воспроизведение возможно только с разрешения KDIGO и РДО

Резюме

Клинические практические рекомендации по лечению гломерулонефритов (ГН) 2011г., разработанные инициативной группой по Улучшению Глобальных Исходов Заболеваний Почек [Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)] имеют целью содействовать практическим врачам в оказании помощи взрослым пациентам и детям с ГН. Разработке рекомендаций предшествовал длительный процесс детального изучения доказательств и предварительного анализа. Рекомендации содержат разделы, посвященные различным гломерулярным заболеваниям: стероид-чувствительному нефротическому синдрому и стероид-резистентному нефротическому синдрому у детей; болезни минимальных изменений; идиопатическому фокальному сегментарному гломерулосклерозу; идиопатической мембранозной нефропатии; мембранопротролиферативному гломерулонефриту; гломерулонефриту, ассоциированному с инфекционными заболеваниями; ИГА нефропатии; нефриту при пурпуре Генох-Шенляйна; волчаночному нефриту; пауци-иммунному фокальному и сегментарному некротизирующему гломерулонефриту; и анти-ГБМ антительному гломерулонефриту. Подходы к лечению освещены в каждом разделе, рекомендации основаны на результатах систематического обзора проведенных исследований. Оценка качества доказательности и силы рекомендаций основана на выделении соответствующих СТЕПЕНЕЙ. Кроме того, обсуждаются ограничения доказательной силы и высказываются предложения по проведению дальнейших исследований.

Ключевые слова: Клинические практические рекомендации KDIGO; гломерулонефриты; нефротический синдром; рекомендации, основанные на доказательствах; систематический обзор

ЦИТИРОВАНИЕ

При цитировании этого документа должен использоваться следующий формат: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney inter., Suppl.* 2012; 2:139-274.

Перевод будет опубликован в приложении к журналу «Нефрология и Диализ» Т 16; №2 2014

Предисловие

Мы надеемся, что находящийся перед Вами документ послужит достижению ряда практических целей. Нашей основной задачей является улучшение качества медицинской помощи, и мы надеемся достичь этого, обеспечив клиницистам лучшее понимание доказательной базы, определяющей текущую клиническую практику. Создание детальных, основанных на доказательствах, рекомендаций дает возможность также определить те области, в которых имеющихся доказательств недостаточно и требуются дальнейшие исследования. Определение области дальнейших исследований является очень важной, хотя часто недооцениваемой целью разработки практических клинических рекомендаций.

Мы использовали систему присвоения степеней – GRADE (Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation), то есть градации анализа, разработки и оценки рекомендаций, для оценки доказательной силы и силы рекомендаций. Всего 4 (2%) из предлагаемых рекомендаций были оценены по качеству доказательности как имеющие степень А, тогда как 34 (20%) получили степень В, 66 (40%) были оценены как С, и 63 (38%) – как D. Помимо качества доказательности имелись и другие основания, чтобы присвоить рекомендациям степень 1 или 2. Это, главным образом, наличие корреляции между качеством доказательности и силой рекомендаций, так что 46 (28%) получили степень ‘1’, и 121 (72%) – степень ‘2’. Таким образом, 4 (2%) рекомендаций в итоге имеют степень ‘1А’, 24 (14%) – степень ‘1В’, 15 (9%) – степень ‘1С’, и 3 (2%) – степень ‘1D’. Нет 0 (0%) рекомендаций имеющих степень ‘2А’, 10 (6%) имеют степень ‘2В’, 51 (31%) – степень ‘2С’, и 60 (36%) – степень ‘2D’. И, наконец, 28 (14%) положений не оценены по степени доказательности и силе рекомендаций.

Некоторые полагают, что не должно быть рекомендаций без достаточной доказательной силы. Однако, поскольку клиницистам необходимо принимать решения в их текущей повседневной практике, они часто задают вопрос: «Что бы сделал эксперт в той или иной ситуации?». Мы предпочли сформулировать рекомендации, а не отвечать молчанием на подобные вопросы. Эти рекомендации часто оценены как имеющие низкую степень доказательности или малую рекомендательную силу, или вовсе не имеют степени. Очень важно, чтобы те, кто будет пользоваться рекомендациями, были об этом осведомлены (см. раздел Примечания). В любом случае эти рекомендации предназначены для того, чтобы быть для клиницистов отправной, а не конечной точкой в изучении вопросов, относящихся к специфическому лечению пациентов в повседневной практике.

Мы хотим выразить благодарность со-председателям рабочей группы, доктору Дэну Каттрану и доктору Джону Фили, а также всем членам рабочей группы, которые посвятили многие и многие часы созданию этих рекомендаций. Мы приносим благодарность группе, занимавшейся сбором и изучением доказательной базы, и сотрудникам Национального Почечного Фонда, без которых этот проект не был бы осуществлен. И, наконец, мы должны выразить благодарность членам команды KDIGO и всем тем, кто потратил свое время и силы на рецензирование этих рекомендаций, внося множество полезных предложений.

Со-председатели KDIGO:

Кай-Уве Экхарт, Бертрам Казиске

Состав Рабочей Группы
Сопредседатели Рабочей Группы:

Даниел Каттран, Канада
Джон Фили, Великобритания

Рабочая Группа:

Теренс Кук, Великобритания
Фернандо Фервенца, США
Йорген Флеге, Германия
Дебби Джипсон, США
Ричард Глассок, США
Элтзабет Ходсон, Австралия
Вивекананд Йаха, Индия
Филип Кам-Тао Ли, Гон-Конг
Зи-Хонг Ли, Китай
Серджио Муццано, Чили
Патрик Нахман, США
Мануэль Прага, Испания
Джай Радакришнан, США
Брэд Ровин, США
Стефан Троянов, Канада
Джек Ветцельс, Нидерланды

Примечания

Раздел I: Использование практических клинических рекомендаций

Эти Практические Клинические Рекомендации являются документом, основанным на данных систематического обзора литературы, законченного в январе 2011 г, с дополнениями доказательств, полученных к ноябрю 2011г. Рекомендации предназначены для того, чтобы обеспечить клиницистов информацией и помочь в принятии решений, и не предполагаются для использования в качестве стандартов медицинской помощи. Их не следует рассматривать как стандарты или интерпретировать как предписания к проведению исключительно тех или иных курсов лечения. Отклонения от рекомендаций в реальной практике неизбежны, так как клиницисты должны принимать во внимание особенности отдельных пациентов, доступность различных препаратов и ограничения, связанные со спецификой конкретных лечебных учреждений. Каждый практикующий профессионал, использующий эти рекомендации, ответственен за оценку уместности их применения в конкретной клинической ситуации. Рекомендации по проведению исследований носят общий характер и не касаются конкретных протоколов.

Раздел II: Конфликт интересов

KDIGO прилагает все усилия для того, чтобы избежать каких-либо действительных или кажущихся конфликтов интересов, которые могли бы возникнуть в результате внешних отношений, персональных, профессиональных или деловых интересов членов Рабочей Группы. Все члены Рабочей Группы были обязаны заполнить и подписать специальные формы и раскрыть все отношения, которые могли бы быть источником действительных или кажущихся конфликтов интересов. Эти документы обновлялись ежегодно, и вся информация уточнялась. Все сообщенные данные хранятся в Национальном Почечном Фонде и приведены при окончательной публикации рекомендаций.

Номенклатура и описание оценки степени рекомендаций

Для каждой рекомендации сила рекомендации указана как **уровень 1**, **уровень 2**, или «**нет степени**», качество доказательной базы обозначено как **A**, **B**, **C** или **D**

Степень*	Следствия		
	Для пациентов	Для клиницистов	Организация здравоохранения
Уровень 1 «мы рекомендуем»	Большинство людей в Вашей ситуации согласятся с рекомендуемыми действиями, и только меньшинство – не согласятся	Большинство пациентов должны получать рекомендуемое лечение	Рекомендация может быть оценена как потенциальная база для разработки инструкций и оценки критериев качества
Уровень 2 «мы предлагаем»	Большинство людей в Вашей ситуации согласятся с рекомендуемыми действиями, но многие не согласятся	Различные варианты могут подойти разным пациентам. Каждому пациенту следует помочь принять решение о лечении в соответствии с его предпочтениями	Рекомендация может потребовать длительного обсуждения с привлечением заинтересованных сторон, прежде чем будут разработаны инструкции

*Дополнительная категория «нет степени» обычно используется для рекомендаций, основанных на здравом смысле, или указывается для случаев, когда содержание рекомендации не позволяет адекватно использовать доказательность. Типичным примером являются рекомендации по мониторингованию, консультациям и направлениям к другим специалистам. Рекомендации без степени обычно даются в виде декларативных утверждений, однако при этом не следует думать, что они сильнее, чем рекомендации уровня 1 и 2

Степень	Качество доказательности	Значение
A	Высокое	Мы уверены, что истинный эффект близок к рассчитываемому эффекту
B	Среднее	Истинный эффект близок к рассчитываемому эффекту, но может и существенно отличаться
C	Низкое	Истинный эффект может существенно отличаться от рассчитываемого эффекта
D	Очень низкое	Рассчитываемый эффект очень неопределенный и может быть весьма далек от истинного

Список сокращений

АД	Артериальное давление
АКТГ	Адренокортикотропный гормон
АНЦА	Антитела к цитоплазме нейтрофилов
АФС	Антифосфолипидный синдром
иАФП	Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
БРА	Блокаторы рецепторов ангиотензина
БМИ	Болезнь минимальных изменений
оБ/К	Отношение белка к креатинину мочи
ВААРТ	Высоко активная антиретровирусная терапия
ВН	Волчаночный нефрит
ВИЧ	Вирус иммунодефицита человека
ВИЧАН	ВИЧ-ассоциированная нефропатия

в/в	Внутривенно
ГБМ	Гломерулярная базальная мембрана
ГСД	Группа сбора доказательств
ГШП	Пурпура Генох-Шенляйна
ДИ	Доверительный интервал
ИГ	Иммуноглобулины
ИГАН	Иммуноглобулин-А нефропатия
ИМН	Идиопатическая мембранозная нефропатия
ИМТ	Индекс массы тела
КНИ	Ингибиторы кальцинейрина
КлКр	Клиренс креатинина
ММФ	Микофенолата мофетил
МНО	Международное нормализованное отношение
МПГН	Мембранопротеративный гломерулонефрит
МезПГН	Мезангио-пролиферативный гломерулонефрит
ОКН	Острый канальцевый некроз
ОПП	Острое почечное повреждение
ОР	Относительный риск
ОШ	Отношение шансов
СКр	Сывороточный креатинин
СКФ	Скорость клубочковой фильтрации
СО	Стандартное отклонение
РАС	Ренин-ангиотензиновая система
РКИ	Рандомизированные контролируемые исследования
рСКФ	Расчетная скорость клубочковой фильтрации
СРНС	Стероид-резистентный нефротический синдром
СЧНС	Стероид-чувствительный нефротический синдром
СЗ СЧНС	Стероид-зависимый стероид-чувствительный нефротический синдром
ТПП	Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
ТЭЛА	Тромбоземболия легочной артерии
тХПН	Терминальная стадия хронической почечной недостаточности
ФСГС	Фокальный сегментарный гломерулосклероз
ХБП	Хроническая болезнь почек
ЧР СЧНС	Часто-рецидивирующий стероид-чувствительный нефротический синдром
ALMS	Исследование Ведения Волчаночного Нефрита Aspreva
APOL1	Аполипопротеин L1
CYCAZAREM	Исследование Циклофосаида и Азатиоприна для Поддержания Ремиссии
HCV	Вирус гепатита С
HBV	Вирус гепатита В
ISKDS	Международное Исследование Болезней Почек у Детей
MAINTAIN	Исследование Поддерживающей Терапии Нефрита
MEPEX	Исследование Метилпреднизолона и Плазмаобмена при АНЦА-васкулитах
MDRD	Модификация Диеты при Заболеваниях Почек
NIH	Национальный Институт Здоровья США
NPHS1	Нефрин
NPHS2	Подоцин
NYHA	Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация
PROMS	Пациент-ассоциированные исходы
RAVE	Ритуксимаб в Лечении Гранулематоза Вегенера и Микроскопического Полиангиита
RITUXVAS	Исследование Ритуксимаба при Васкулитах
USRDS	Служба почечных данных США
7vPCV	Гептавалентная конъюгированная вакцина
23vPPV	23-валентная полисахаридная вакцина

Основные положения рекомендаций

Глава 3: стероид-чувствительный нефротический синдром у детей

3.1: Лечение первого эпизода СЧНС

3.1.1: Мы рекомендуем назначать кортикостероидную терапию (преднизон или преднизолон)* на период не менее 12 недель. (1B)

3.1.1.1: Мы рекомендуем применять преднизон внутрь ежедневно в один прием (1B) в начальной дозе $60\text{мг}/\text{м}^2/\text{сутки}$ или $2\text{мг}/\text{кг}/\text{сутки}$, максимально до $60\text{мг}/\text{сутки}$. (1D)

3.1.1.2: Мы рекомендуем назначать преднизон внутрь ежедневно в течение 4-6 недель (1C), с последующим переходом на прием препарата через день, начиная с дозы $40\text{мг}/\text{м}^2$ или $1.5\text{мг}/\text{кг}$ (максимум 40мг через день) в один прием (1D) в течение 2–5 месяцев, с постепенным снижением дозы. (1B)

*Преднизон и преднизолон являются эквивалентными препаратами, применяются в одинаковых дозах, и оба использовались в РКИ в зависимости от страны, где проводилось исследование. Все ссылки на преднизон здесь и далее относятся к преднизону или преднизолону. Все ссылки на кортикостероиды внутрь относятся к преднизону или преднизолону *(это касается всех разделов, где упоминается применение преднизона, преднизолона и кортикостероидов внутрь – прим. переводчика)*

3.2: Лечение рецидивирующего СЧНС кортикостероидами

3.2.1: Кортикостероидная терапия у детей с редкими рецидивами СЧНС:

3.2.1.1: У детей с редкими рецидивами СЧНС мы предлагаем проводить лечение преднизоном в дозе $60\text{мг}/\text{м}^2$ или $2\text{мг}/\text{кг}$ (максимально $60\text{мг}/\text{сутки}$) в один прием до тех пор, пока не будет констатирована полная ремиссия в течение 3 дней. (2D)

3.2.1.2: После достижения ремиссии мы предлагаем назначать преднизон в дозе $40\text{мг}/\text{м}^2$ или $1.5\text{мг}/\text{кг}$ (максимально 40мг) в один прием через день в течение как минимум 4 недель. (2C)

3.2.2: Кортикостероидная терапия при часто-рецидивирующем (ЧР) и стероид-зависимом (СЗ) СЧНС:

3.2.2.1: При рецидивах ЧР и СЗ СЧНС мы предлагаем назначать преднизон ежедневно до тех пор, пока полная ремиссия не будет констатирована в течение не менее 3 дней, и затем преднизолон в режиме через день в течение не менее чем 3 месяцев. (2C)

3.2.2.2: У детей с ЧР и СЗ СЧНС мы предлагаем назначать преднизон в режиме через день в наивозможно низких дозах, необходимых для поддержания ремиссии, во избежание серьезных побочных эффектов. (2D)

3.2.2.3: У детей с СЗ СЧНС для поддержания ремиссии мы предлагаем назначать преднизон ежедневно в наивозможно меньших дозах, необходимых для поддержания ремиссии без серьезных побочных эффектов в тех случаях, когда режим приема через день не эффективен. (2D)

3.2.2.4: У детей с ЧР и СЗ СЧНС, получающих преднизон в режиме через день, мы предлагаем на период эпизодов респираторных и других инфекций назначать преднизон ежедневно, с целью уменьшения риска обострений. (2C)

3.3: Лечение ЧР и СЗ СЧНС кортикостероид-сберегающими препаратами

3.3.1: Мы рекомендуем назначать стероид-сберегающие препараты у детей с ЧР и СЗ СЧНС в тех случаях, когда развиваются побочные эффекты кортикостероидов. (1B)

3.3.2: При ЧР СЧНС мы рекомендуем использовать в качестве стероид-сберегающих препаратов алкилирующие препараты – циклофосфамид или хлорамбуцил. (1B) Мы предлагаем использовать алкилирующие препараты – циклофосфамид или хлорамбуцил, в качестве кортикостероид-сберегающих препаратов при СЗ СЧНС. (2C)

3.3.2.1: Мы предлагаем назначать циклофосфамид в дозе 2мг/кг/сутки в течение 8-12 недель (максимальная кумулятивная доза 168мг/кг). (2C)

3.3.2.2: Мы предлагаем не начинать терапию циклофосфамидом до тех пор, пока не будет достигнута ремиссия с помощью кортикостероидов. (2D)

3.3.2.3: Мы предлагаем назначать хлорамбуцил в дозе 0.1-0.2мг/кг/сутки в течение 8 недель (максимальная кумулятивная доза 11.2мг/кг) в качестве альтернативы циклофосфамиду. (2C)

3.3.2.4: Мы предлагаем не проводить второй курс алкилирующих препаратов. (2D)

3.3.3: Мы рекомендуем использовать левамизол в качестве кортикостероид-сберегающего препарата. (1B)

3.3.3.1: Мы предлагаем назначать левамизол в дозе 2.5мг/кг через день (2B) в течение как минимум 12 месяцев (2C), так как у большинства детей при отмене левамизола возникают рецидивы.

3.3.4: Мы рекомендуем использовать ингибиторы кальцинейрина, циклоспорин или такролимус, в качестве кортикостероид-сберегающих препаратов. (1C)

3.3.4.1: Мы предлагаем применять циклоспорин в начальной дозе 4-5мг/кг/сутки в два приема. (2C)

3.3.4.2: Мы предлагаем применять такролимус в начальной дозе 0,1мг/кг/сутки в два приема вместо циклоспорина в случае выраженных косметических побочных эффектов циклоспорина. (2D)

3.3.4.3: Мониторировать концентрацию ингибиторов кальцинейрина (КНИ) для уменьшения токсичности. (нет степени)

3.3.4.4: Мы предлагаем назначать КНИ в течение как минимум 12 месяцев, так как у большинства детей при отмене КНИ развиваются обострения. (2C)

3.3.5: Мы предлагаем применять ММФ в качестве кортикостероид-сберегающего препарата. (2C)

3.3.5.1: Мы предлагаем назначать ММФ в начальной дозе 1200мг/м²/сутки в два приема в течение как минимум 12 месяцев, так как у большинства детей при отмене ММФ развиваются рецидивы. (2C)

3.3.6: Мы предлагаем применять ритуксимаб только у тех детей с СЗ СЧНС, у кого частые рецидивы возникают несмотря на применение оптимальных комбинаций преднизона и кортикостероид-сберегающих препаратов, или у тех, у кого развиваются серьезные побочные эффекты этой терапии. (2C)

3.3.7: Мы предлагаем не использовать мизорибин в качестве кортикостероид-сберегающего препарата при ЧР и СЗ СЧНС. (2C)

3.3.8: Мы рекомендуем не использовать азатиоприн в качестве кортикостероид-сберегающего препарата при ЧР и СЗ СЧНС. (1B)

3.4: Показания к биопсии почки

3.4.1: Показаниями у биопсии почки у детей с СЧНС являются (нет степени):

- отсутствие эффекта при рецидивах после первоначального ответа на кортикостероиды;
- высокий индекс подозрения в отношении иной основной патологии;
- ухудшение функции почек у детей, получающих КНИ.

3.5: Иммунизация у детей с СЧНС

3.5.1: Для уменьшения риска серьезных инфекций у детей с СЧНС (нет степени):

- проводить детям противопневмококковую вакцинацию.

- проводить вакцинацию против гриппа ежегодно детям, и всем, кто проживает с ними совместно.
- отложить вакцинацию живыми вакцинами до тех пор, пока доза преднизона не будет снижена до 1мг/кг ежедневно (<20 мг/сутки) или до 2мг/кг через день (<40 мг через день).
- живые вакцины противопоказаны детям, получающим кортикостероид-сберегающие иммуносупрессивные препараты.
- для уменьшения риска инфицирования детей с подавленными иммунитетом – иммунизировать здоровых лиц, проживающих совместно с детьми, живыми вакцинами, но обеспечить отсутствие контакта детей с выделениями мочевой, пищеварительной и дыхательной систем вакцинированных лиц в течение 3-6 недель после вакцинации.
- при контакте с ветряной оспой – не привитым детям, получающим иммуносупрессанты, при возможности назначать противо-zoster'ный иммуноглобулин

Глава 4: Стероид-резистентный нефротический синдром у детей

4.1: Оценка детей с СРНС

4.1.1: Мы предлагаем проводить лечение кортикостероидами как минимум 8 недель, прежде чем констатировать стероид-резистентность (2D)

4.1.2: для оценки детей с СРНС требуется (нет степени):

- диагностическая биопсия почки;
- оценка функции почек по СКФ и рСКФ;
- количественная оценка экскреции белка.

4.2: Рекомендации по лечению СРНС

4.2.1: Мы рекомендуем использовать ингибиторы кальцинейрина (КНИ) в качестве инициальной терапии у детей с СРНС. (1B)

4.2.1.1: Мы предлагаем проводить терапию КНИ в течение как минимум 6 месяцев, и прекращать ее, если к этому времени не достигнута частичная или полная ремиссия протеинурии. (2C)

4.2.1.2: Мы предлагаем продолжить терапию КНИ в течение как минимум 12 месяцев, если через 6 месяцев достигнута хотя бы частичная ремиссия. (2C)

4.2.1.3: Мы предлагаем комбинировать терапию малыми дозами кортикостероидов с терапией КНИ. (2D)

4.2.2: Мы рекомендуем проводить лечение иАПФ или БРА детям с СРНС. (1B)

4.2.3: У детей, не достигших ремиссии на терапии КНИ:

4.2.3.1: Мы предлагаем микофенолата мофетил (2D), высокие дозы кортикостероидов (2D) или комбинацию этих препаратов (2D) у детей, не достигших полной или частичной ремиссии на КНИ и кортикостероидах.

4.2.3.2: Мы предлагаем не назначать циклофосфамид детям с СРНС. (2B)

4.2.4: У пациентов с рецидивом нефротического синдрома после достижения полной ремиссии мы предлагаем возобновить терапию с использованием одной из следующих схем: (2C)

- кортикостероиды внутрь (2D);
- вернуться к тому иммуносупрессивному препарату, который ранее был эффективен (2D);
- использовать альтернативный иммуносупрессивный препарат для уменьшения кумулятивной токсичности (2D).

Глава 5: Болезнь минимальных изменений у взрослых

5.1: Лечение первого эпизода у взрослых с БМИ

5.1.1: Мы рекомендуем назначать кортикостероиды для инициальной терапии нефротического синдрома. (1C)

5.1.2: Мы предлагаем назначать преднизон или преднизолон в дозе 1мг/кг (максимально 80мг) в сутки в один прием, или в дозе 2мг/кг через день в один прием (максимально 120мг). (2C)

5.1.3: Мы предлагаем продолжить инициальную терапию высокими дозами кортикостероидов, при их хорошей переносимости, на период как минимум 4 недель, если достигнута полная ремиссия, и максимально до 16 недель, если полная ремиссия не достигнута. (2C)

5.1.4: У пациентов, достигших ремиссии, мы предлагаем постепенное снижение дозы кортикостероидов в течение 6 месяцев после достижения ремиссии. (2D)

5.1.5: Для пациентов с относительными противопоказаниями или непереносимостью высоких доз кортикостероидов (например – неконтролируемый диабет, психические заболевания, тяжелый остеопороз), мы предлагаем

циклофосфамид или КНИ согласно рекомендациям для пациентов с часто-рецидивирующей БМИ. (2D)

5.1.6: При редких рецидивах мы предлагаем использовать для инициальной терапии те же дозы и длительность применения кортикостероидов, как это указано в рекомендациях 5.1.2, 5.1.3, и 5.1.4. (2D)

5.2: ЧР/СЗ БМИ

5.2.1: Мы предлагаем использовать циклофосфамид внутрь в дозе 2-2.5мг/кг/сутки в течение 8 недель. (2C)

5.2.2: Мы предлагаем использовать КНИ (циклоспорин 3-5мг/кг/сутки или такролимус 0.05-0.1мг/кг/сутки в два приема) в течение 1-2 лет у пациентов с ЧР/СЗ БМИ, если обострения возникают, несмотря на применение циклофосфамида, или у тех, кто хочет избежать нарушения репродуктивной функции. (2C)

5.2.3: Мы предлагаем применять ММФ в дозе 500-1000мг х 2 раза в день ежедневно в течение 1-2 лет у пациентов, которые не переносят кортикостероиды, циклофосфамид и КНИ. (2D)

5.3: Кортикостероид-резистентная БМИ

5.3.1: Повторная оценка пациентов с кортикостероид-резистентностью для исключения других причин нефротического синдрома (нет степени)

5.4: Поддерживающая терапия

5.4.1: у пациентов с ОПП при БМИ мы предлагаем проводить заместительную почечную терапию при наличии показаний, но с одновременным применением кортикостероидов, как это указано в разделе – лечение первого эпизода БМИ. (2D)

5.4.2: Мы предлагаем не применять статины для коррекции гиперлипидемии и не применять иАПФ или БРА у нормотензивных пациентов для снижения протеинурии при лечении первого эпизода нефротического синдрома при БМИ. (2D)

Глава 6: Идиопатический фокальный сегментарный гломерулосклероз у взрослых

6.1: Первоначальная оценка ФСГС

6.1.1: Предпринять тщательное обследование для исключения вторичных форм ФСГС. (нет степени)

6.1.2: Не использовать генетическое обследование в рутинной практике. (нет степени)

6.2: Инициальная терапия ФСГС

6.2.1: Мы рекомендуем применять кортикостероиды и иммуносупрессанты только при идиопатическом ФСГС с клиническими признаками нефротического синдрома. (1C)

6.2.2: Мы предлагаем назначать преднизон ежедневно в один прием в дозе 1мг/кг (максимально 80мг), или в режиме в один прием через день в дозе 2мг/кг (максимально 120мг). (2C)

6.2.3: Мы предлагаем в качестве инициальной терапии назначать высокие дозы кортикостероидов в течение как минимум 4 недель; продолжать кортикостероиды в высоких дозах при удовлетворительной переносимости максимально до 16 недель, или до достижения полной ремиссии, если она разовьется ранее 16 недель. (2D)

6.2.4: Мы предлагаем постепенно снижать дозу кортикостероидов в течение 6 месяцев после достижения полной ремиссии. (2D)

6.2.5: Мы предлагаем использовать КНИ в качестве терапии первой линии у пациентов с относительными противопоказаниями или непереносимостью высоких доз кортикостероидов (например – неконтролируемый диабет, психические заболевания, тяжелый остеопороз). (2D)

6.3: Лечение рецидивов

6.3.1: Мы предлагаем проводить лечение рецидива нефротического синдрома согласно рекомендациям для рецидивирующей БМИ у взрослых (см. Главы 5.1 и 5.2). (2D)

6.4: Лечение стероид-резистентного ФСГС

6.4.1: Для стероид-резистентного ФСГС мы предлагаем использовать циклоспорин в дозе 3-5мг/кг/сутки в два приема в течение как минимум 4-6 месяцев. (2B)

6.4.2: При достижении частичной или полной ремиссии мы предлагаем продолжить лечение циклоспорином в течение как минимум 12 месяцев, с последующим постепенным снижением дозы. (2D)

6.4.3: У пациентов с стероид-резистентным ФСГС и непереносимостью циклоспорина мы предлагаем применение комбинации микофенолата мофетила и высоких доз дексаметазона. (2C)

Глава 7: Идиопатическая мембранозная нефропатия

7.1: Оценка МН

7.1.1: Провести соответствующее обследование для исключения вторичных причин во всех случаях морфологически доказанной МН. (нет степени)

7.2: Отбор взрослых пациентов с ИМН для лечения иммуносупрессивными препаратами (см. Рекомендации для детей с ИМН 7.8).

7.2.1: Мы рекомендуем начинать инициальную терапию только пациентам с нефротическим синдромом и при наличии одного из следующих условий:

- экскреция белка превышает 4г/сутки, и сохраняется на уровне более 50% от исходного, и
- не имеет тенденции к снижению на фоне антигипертензивной и антипротеинурической терапии в течение периода наблюдения как минимум 6 месяцев; (1B)
- имеются тяжелые, инвалидизирующие и жизне-угрожающие симптомы, связанные с нефротическим синдромом; (1C)
- СКр повышается на 30% или более в течение 6-12 месяцев от момента установки диагноза (но рСКФ не менее 25-30 мл/мин/1.73м²), и эти изменения не могут быть объяснены другими осложнениями. (2C)

7.2.2: Не применять иммуносупрессивную терапию у пациентов со стабильным СКр >3.5мг/дл (>309мкмоль/л) (или рСКФ <30мл/мин на 1.73м²) и уменьшением размеров почек по данным ультразвукового исследования (длина почки <8 см), или у пациентов с тяжелыми или потенциально жизне-угрожающими инфекциями. (нет степени)

7.3: Инициальная терапия ИМН

7.3.1: Мы рекомендуем проводить инициальную терапию 6-месячным курсом с чередованием циклов кортикостероидов внутрь и внутривенно, и алкилирующих препаратов (см. Таблицу 15). (1B)

7.3.2: Мы предлагаем использовать для инициальной терапии скорее циклофосфамид, чем хлорамбуцил. (2B)

7.3.3: При отсутствии достижения ремиссии мы рекомендуем вести пациентов консервативно в течение как минимум 6 месяцев после завершения этой терапии, прежде чем констатировать безуспешность лечения, если только не отмечается

резкого снижения функции почек или развития жизне-угрожающих симптомов, связанных с нефротическим синдромом (см. также рекомендацию 7.2.1). (1C)

7.3.4: Выполнять повторную биопсию почки только если у пациента отмечается быстрое снижение функции почек (удвоение СКр в течение 1-2 месяцев наблюдения) при отсутствии массивной протеинурии ($>15\text{г/сутки}$). (нет степени)

7.3.5: Модифицировать дозу циклофосфида или хлорамбуцила в соответствии с возрастом больного и рСКФ. (нет степени)

7.3.6: Мы предлагаем постоянное ежедневное (не циклическое) использование алкилирующих препаратов, которое также может быть эффективно, но ассоциировано с большим риском токсичности, особенно при длительности применения в течение >6 месяцев (2C)

7.4: Альтернативные режимы для инициальной терапии ИМН: терапия КНИ

7.4.1: Мы рекомендуем использовать циклоспорин или такролимус в течение как минимум 6 месяцев у пациентов, отвечающих критериям проведения инициальной терапии (как это описано в Рекомендации 7.2.1), которые отказываются от циклического применения кортикостероидов/алкилирующих препаратов, или имеют противопоказания к этим препаратам. (см. Таблицу 18 для специальных рекомендаций по дозировке.) (1C)

7.4.2: Мы предлагаем отменять КНИ у пациентов, которые не достигли полной или частичной ремиссии в течение 6 месяцев лечения. (2C)

7.4.3: Мы предлагаем снижать дозу КНИ с интервалами в 4-8 недель до 50% от начальной дозы, если ремиссия сохраняется, и нет признаков КНИ-токсичности, ограничивающей лечение, и продолжать терапию в течение как минимум 12 месяцев. (2C)

7.4.4: Мы предлагаем регулярно мониторировать уровень КНИ в крови в период инициальной терапии, а также при выявлении необъяснимого повышения СКр ($>20\%$) в любом периоде лечения. (нет степени) (см. Таблицу 18 для специальных рекомендаций по дозированию КНИ.)

7.5: Режимы, не рекомендуемые и не предлагаемые для инициальной терапии ИМН

7.5.1: Мы рекомендуем не применять монотерапию кортикостероидами в качестве инициального лечения ИМН. (1B)

7.5.2: Мы предлагаем не применять монотерапию ММФ для инициального лечения ИМН. (2C)

7.6: Лечение ИМН, резистентной к рекомендуемой инициальной терапии

7.6.1: Мы предлагаем проводить лечение пациентов, резистентных к инициальной терапии алкилирующими препаратами/кортикостероидами с использованием КНИ. (2C)

7.6.2: Мы предлагаем проводить лечение пациентов, резистентных к инициальной терапии КНИ с использованием алкилирующих препаратов/кортикостероидов. (2C)

7.7: Лечение рецидивов нефротического синдрома у взрослых с ИМН

7.7.1: Мы предлагаем проводить лечение рецидивов нефротического синдрома повторными курсами тех же препаратов, которые ранее вызвали ремиссию. (2D)

7.7.2: В тех случаях, когда в качестве инициальной терапии использовались циклические 6-месячные курсы кортикостероидов/алкилирующих препаратов (см. Рекомендацию 7.2.1), мы предлагаем повторять эту схему для лечения рецидивов не более одного раза. (2B)

7.8: Лечение ИМН у детей

7.8.1: Мы предлагаем проводить лечение ИМН у детей согласно рекомендациям по лечению ИМН у взрослых. (2C) (см. Рекомендации 7.2.1 и 7.3.1.)

7.8.2: Мы предлагаем не назначать детям более одного курса циклической терапии кортикостероидами/алкилирующими препаратами. (2D)

7.9: Профилактическое назначение антикоагулянтов при ИМН

7.9.1: Мы предлагаем проводить профилактическую антикоагулянтную терапию с использованием варфарина внутрь пациентам с ИМН и нефротическим синдромом при значительном снижении сывороточного альбумина ($<2.5\text{ г/дл}$ [$<25\text{ г/л}$]) и наличии дополнительных факторов риска тромбозов. (2C)

Глава 8: Идиопатический мембранопролиферативный гломерулонефрит

8.1: Оценка МПГН

8.1.1: Обследовать пациентов с гистологической (светооптической) картиной МПГН для выявления основного заболевания прежде чем решать вопрос о применении специфической терапии (см. Таблицу 20). (нет степени)

8.2: Лечение идиопатического МПГН

8.2.1: В тех случаях, когда у взрослых пациентов и детей МПГН протекает с нефротическим синдромом и прогрессирующим снижением почечной функции, и рассматривается как идиопатический, мы предлагаем в качестве инициальной терапии назначать циклофосфамид внутрь или ММФ в сочетании с низкими

дозами кортикостероидов через день или ежедневно, на срок не более 6 месяцев.

(2D)

Глава 9: Гломерулонефриты, связанные с инфекциями

9.1: Мы предлагаем проведение адекватного лечения инфекционного заболевания и стандартные подходы к лечению почечных проявлений для следующих гломерулонефритов, связанных с инфекциями: (2D)

- постстрептококковый ГН;
- ГН при инфекционном эндокардите;
- шунт-нефрит.

9.2: ГН, связанный с HCV-инфекцией (см. также опубликованные Рекомендации KDIGO по Предотвращению, Диагностике, Оценке и Лечению Гепатита С при Хронической Болезни Почек.)

9.2.1: Для HCV-инфицированных пациентов с ХБП 1 и 2 стадии и ГН, мы предлагаем комбинированную антиретровирусную терапию с использованием пегилированного интерферона и рибавирина, также как и для общей популяции. (2C) [основано на Рекомендации KDIGO HCV 2.2.1]

9.2.1.1: Доза рибавирина должна быть модифицирована в зависимости от переносимости пациентом и состояния почечной функции (нет степени)

9.2.2: Для HCV-инфицированных пациентов с ХБП 3, 4, и 5 стадии не на диализе, мы предлагаем проводить монотерапию пегилированным интерфероном в дозировках, модифицированных в соответствии с состоянием функции почек. (2D) [основано на Рекомендации KDIGO HCV 2.2.2]

9.2.3: Для пациентов с HCV и смешанной криоглобулинемией (ИГ-G/ИГ-M), нефротической протеинурией и признаками прогрессирующего заболевания почек, или с явным обострением криоглобулинемии мы предлагаем лечение плазмаферезом, ритукисмабом, или циклофосфамидом, в сочетании с метилпреднизолоном в/в и проведение сопутствующей противовирусной терапии. (2D)

9.3: ГН, связанный с HBV-инфекцией

9.3.1: Для пациентов с HBV-инфекцией и ГН мы предлагаем проводить терапию интерфероном-α или аналогами нуклеозидов, как это рекомендуется для общей популяции стандартными клиническими рекомендациями по лечению HBV-инфекции (см Таблицу 23). (1C)

9.3.2: Мы рекомендуем модифицировать дозы противовирусных препаратов в соответствии с состоянием почечной функции. (1C)

9.4: Гломерулярные заболевания, связанные с ВИЧ-инфекцией

9.4.1: Мы рекомендуем проводить антиретровирусную терапию всем пациентам с гистологическим доказанной ВИЧ-ассоциированной нефропатией, независимо от количества CD4. (1B)

9.5: Нефропатии, ассоциированные с шистосомозом, филяриозом и малярией

9.5.1: Для пациентов с ГН и сопутствующими малярией, шистосомозом или филяриозом мы предлагаем проводить адекватную терапию противопаразитарными препаратами в дозах, необходимых для эрадикации возбудителей. (нет степени)

9.5.2: Мы предлагаем не использовать кортикостероиды и иммуносупрессанты для лечения ГН, ассоциированного с шистосомозом, так как считается, что ГН является непосредственным следствием инфекции и иммунного ответа на нее. (2D)

9.5.3: Мы предлагаем выполнять посев крови на сальмонеллез всем пациентам с гепато-лиенальным шистосомозом, у которых имеются изменения в анализах мочи и/или снижение СКФ. (2C)

9.5.3.1: Мы предлагаем проводить антисальмонеллезную терапию всем пациентам с положительными результатами посева крови на сальмонеллу. (2C)

Глава 10: Иммуноглобулин-А нефропатия

10.1: Первоначальная оценка риска прогрессирования заболевания почек

10.1.1: Обследовать всех пациентов с гистологически доказанной ИГАН для исключения причин вторичной ИГАН. (нет степени)

10.1.2: Оценивать риск прогрессирования по уровню протеинурии, артериального давления и рСКФ на момент установки диагноза и в течение периода наблюдения. (нет степени)

10.1.3: Для оценки прогноза могут использоваться гистологические изменения. (нет степени)

10.2: Антипротеинурическая и антигипертензивная терапия

10.2.1: Мы рекомендуем длительное лечение иАПФ или БРА при протеинурии >1г/сутки, с повышением дозы препаратов в зависимости от артериального давления. (1B)

10.2.2: Мы предлагаем лечение иАПФ или БРА при протеинурии от 0.5 до 1г/сутки (у детей от 0,5 до 1г/сутки на 1.73м^2). (2D)

10.2.3: Мы предлагаем повышение дозы иАПФ или БРА до максимально переносимой с тем, чтобы достичь протеинурии $<1\text{г/сутки}$. (2C)

10.2.4: При ИГАН целевым следует считать артериальное давление $<130/80$ мм рт.ст. для пациентов с протеинурией $<1\text{г/сутки}$, и $<125/75$ мм рт.ст. при исходной протеинурии $>1\text{г/сутки}$ (см. Главу 2). (нет степени)

10.3: Кортикостероиды

10.3.1: Для пациентов с персистирующей протеинурией $>1\text{г/сутки}$ несмотря на 3-6 месячное оптимальное поддерживающее лечение (включая иАПФ или БРА и контроль артериального давления), и СКФ $>50\text{мл/мин}$ на 1.73м^2 , мы предлагаем проведение 6-месячного курса кортикостероидной терапии. (2C)

10.4: Иммуносупрессивные препараты (циклофосфамид, азатиоприн, ММФ, циклоспорин)

10.4.1: Мы предлагаем не применять сочетание кортикостероидов с циклофосфамидом или азатиоприном у пациентов с ИГАН (за исключением случаев ИГАН с полулуниями и быстропрогрессирующим снижением функции почек (см. Рекомендацию 10.6.3). (2D)

10.4.2: Мы предлагаем не использовать иммуносупрессивные препараты у пациентов с СКФ $<30\text{мл/мин}$ на 1.73м^2 , за исключением случаев ИГАН с полулуниями и быстропрогрессирующим снижением функции почек (см. Раздел 10.6). (2C)

10.4.3: Мы предлагаем не использовать ММФ для лечения ИГАН. (2C)

10.5: Другие виды лечения

10.5.1: Применение рыбьего жира

10.5.1.1: Мы предлагаем использовать рыбий жир для лечения ИГАН при персистировании протеинурии $>1\text{г/сутки}$ несмотря на 3–6 месячное оптимальное поддерживающее лечение (включая иАПФ или БРА и контроль артериального давления). (2D)

10.5.2: Дезагреганты

10.5.2.1: Мы предлагаем не использовать дезагреганты для лечения ИГАН. (2C)

10.5.3: Тонзиллэктомия

10.5.3.1: Мы предлагаем не проводить тонзиллэктомию при ИГАН. (2C)

10.6: Атипичные формы ИГАН

10.6.1: БМИ с мезангиальными депозитами ИГ-А

10.6.1.1: У пациентов с нефротическим синдромом и гистологическими признаками БМИ с мезангиальными депозитами ИГ-А при биопсии почки, мы рекомендуем проводить лечение как при БМИ (см. Главу 5). (2В)

10.6.2: ОПП, ассоциированное с макрогематурией

10.6.2.1: Выполнять повторную биопсию почки у пациентов с ИГАН и ОПП, ассоциированным с макрогематурией, если через 5 дней после начала снижения почечной функции не наступает улучшение. (нет степени)

10.6.2.2: Мы предлагаем проводить поддерживающую терапию ОПП при ИГАН, если при биопсии, выполненной во время эпизода макрогематурии, имеются только гистологические признаки ОКН с эритроцитарными цилиндрами в просвете канальцев. (2С)

10.6.3: ИГАН с полулуниями

10.6.3.1: Полулунной ИГАН считается ИГАН с полулуниями более чем в 50% клубочков по данным биопсии и быстро прогрессирующим ухудшением функции почек. (нет степени)

10.6.3.2: Мы предлагаем применять стероиды и циклофосфамид у пациентов с быстро прогрессирующей полулунной ИГАН, по схеме, аналогичной схеме лечения АНЦА-васкулитов (см. Главу 13). (2D)

Глава 11: Нефрит при пурпуре Генох-Шенляйна

11.1: Лечение ГШП-нефрита у детей

11.1.1: У детей с ГШП-нефритом и персистирующей протеинурией $>0.5\text{ г/сутки}$ на 1.73 м^2 мы предлагаем проводить лечение иАПФ или БРА. (2D)

11.1.2: У детей с протеинурией $>1\text{ г/сутки}$ на 1.73 м^2 , персистирующей, несмотря на применение иАПФ или БРА, и СКФ $>50\text{ мл/мин}$ на 1.73 м^2 , мы предлагаем проводить лечение так же, как и при ИГАН – 6 месячным курсом кортикостероидной терапии (см. Главу 10). (2D)

11.2: Лечение полулунного ГШП-нефрита у детей

11.2.1: У детей с полулунным ГШП-нефритом и нефротическим синдромом и/или ухудшением функции почек мы предлагаем проводить лечение так же, как при полулунной ИГАН (см. Рекомендацию 10.6.3). (2D)

11.3: Предотвращение ГШП-нефрита у детей

11.3.1: Мы рекомендуем не использовать кортикостероиды для предотвращения ГШП-нефрита. (1B)

11.4: ГШП-нефрит у взрослых

11.4.1: Мы предлагаем проводить лечение ГШП-нефрита у взрослых так же, как у детей. (2D)

Глава 12: Волчаночный нефрит

12.1: Класс I ВН (минимальный мезангиальный ВН)

12.1.1: Мы предлагаем проводить лечение пациентов с классом I ВН в зависимости от выраженности внепочечных проявлений волчанки. (2D)

12.2: Класс II ВН (мезангио-пролиферативный ВН)

12.2.1: Проводить лечение пациентов с классом II ВН и протеинурией <1г/сутки в зависимости от внепочечных проявлений волчанки (2D)

12.2.2: Мы предлагаем проводить лечение класса II ВН с протеинурией >3г/сутки кортикостероидами или КНИ, как это описано для БМИ (см. Главу 5). (2D)

12.3: Класс III ВН (очаговый ВН) и класс IV ВН (диффузный ВН) – инициальная терапия

12.3.1: Мы рекомендуем инициальную терапию кортикостероидами (1A), в сочетании с циклофосфамидом (1B) или ММФ (1B).

12.3.2: При ухудшении течения ВН (повышение СКр, нарастание протеинурии) в течение первых 3 месяцев лечения, мы предлагаем произвести смену режима инициальной терапии на альтернативный рекомендованный, или провести повторную биопсию почки для определения дальнейшей тактики лечения. (2D)

12.4: Класс III ВН (очаговый ВН) и класс IV ВН (диффузный ВН) – поддерживающая терапия

12.4.1: Мы рекомендуем, после завершения инициальной терапии, проводить пациентам с классом III и IV ВН поддерживающую терапию азатиоприном (1,5-2,5мг/кг/сутки) или ММФ (1-2г/сутки в два приема), и низкими дозами кортикостероидов внутрь (эквивалентными ≤ 10 мг/сутки преднизона). (1B)

12.4.2: Мы предлагаем использовать КНИ и низкие дозы кортикостероидов для поддерживающей терапии у пациентов, которые не переносят ММФ и азатиоприн. (2C)

12.4.3: Мы предлагаем после достижения полной ремиссии продолжать поддерживающую терапию в течение как минимум 1 года, прежде чем

рассматривать вопрос о дальнейшем постепенном снижении объема иммуносупрессии. (2D)

12.4.4: Если полная ремиссия не достигнута в течение 12 месяцев поддерживающей терапии, следует решить вопрос о повторной биопсии почки прежде чем определять показания к изменению терапии. (нет степени)

12.4.5: Если в период уменьшения объема поддерживающей терапии ухудшается функция почек и/или нарастает протеинурия, мы предлагаем усилить терапию до уровня, который позволял контролировать проявления ВН. (2D)

12.5: Класс V ВН (мембранозный ВН)

12.5.1: Мы предлагаем проводить лечение пациентов с классом V ВН, нормальной функцией почек и суб-нефротической протеинурией антипротеинурическими и антигипертензивными препаратами, и назначать кортикостероиды и иммуносупрессанты, только если имеются показания со стороны внепочечных проявлений системной красной волчанки. (2D)

12.5.2: Мы предлагаем проводить лечение пациентов с «чистым» классом V ВН и персистирующей нефротической протеинурией кортикостероидами в сочетании с иммуносупрессивными препаратами: циклофосфамидом (2C), или КНИ (2C), или ММФ (2D), или азатиоприном (2D).

12.6: Общие принципы лечения ВН

12.6.1: Мы предлагаем всем пациентам с ВН любого класса проводить лечение гидроксихлорохином (в максимальной суточной дозе 6-6.5мг/кг идеального веса тела), если нет специфических противопоказаний к этому препарату. (2C)

12.7: Класс VI ВН (склерозирующий ВН)

12.7.1: Мы рекомендуем пациентам с классом VI ВН проводить лечение кортикостероидами и иммуносупрессантами, только если имеются показания со стороны внепочечных проявлений системной красной волчанки. (2D)

12.8: Рецидивы ВН

12.8.1: Мы предлагаем проводить лечение рецидивов ВН, возникших после достижения полной или частичной ремиссии, по тем же схемам инициальной и поддерживающей терапии, которые были эффективны для достижения первоначальной ремиссии. (2B)

12.8.1.1: Если повторное проведение инициальной терапии ведет к риску накопления высокой кумулятивной дозы циклофосфамида, мы предлагаем использовать режим без циклофосфамида (Режим D). (2B)

12.8.2: Если имеется подозрение, что гистологический класс ВН изменился, или не ясно, зависит ли повышение СКр и/или нарастание протеинурии от выраженности активных или хронических изменений, следует выполнить повторную биопсию почки. (нет степени)

12.9: Лечение рефрактерных форм заболевания

12.9.1: У пациентов с нарастанием СКр и/или протеинурии после завершения инициальной терапии, проведенной согласно одному из рекомендованных режимов, целесообразно выполнение повторной биопсии почки для дифференциальной диагностики между активным ВН и сморщиванием почек. (нет степени)

12.9.2: Лечение пациентов с нарастанием СКр и/или протеинурии, у которых сохраняется активность ВН следует проводить в альтернативном режиме инициальной терапии (см. раздел 12.3). (нет степени)

12.9.3: Для пациентов, не ответивших более чем на один режим инициальной терапии (см. раздел 12.3), мы предлагаем проводить лечение ритуксимабом, в/в иммуноглобулином или КНИ. (2D)

12.10: Системная красная волчанка и тромботическая микроангиопатия

12.10.1: Мы предлагаем проводить лечение антифосфолипидного синдрома (АФС) с поражением почек у пациентов с системной красной волчанкой, с ВН или без него, с помощью антикоагулянтов (целевое международное нормализованное отношение [МНО] 2-3). (2D)

12.10.2: Пациентам с системной красной волчанкой и тромботической тромбоцитопенической пурпурой (ТТП) мы предлагаем проводить процедуры плазмообмена, так же, как пациентам с ТТП без волчанки. (2D)

12.11: Системная красная волчанка и беременность

12.11.1: Мы предлагаем рекомендовать женщинам отложить наступление беременности до достижения полной ремиссии ВН. (2D)

12.11.2: Мы рекомендуем не использовать циклофосфамид, ММФ, иАПФ и БРА во время беременности. (1A)

12.11.3: Мы предлагаем продолжить терапию гидроксихлорохином во время беременности. (2B)

12.11.4: При наступлении беременности мы рекомендуем переводить пациенток, получавших лечение ММФ, на азатиоприн. (1B)

12.11.5: При развитии обострения ВН во время беременности мы рекомендуем проводить лечение кортикостероидами и, в зависимости от тяжести обострения, азатиоприном. (1B)

12.11.6: При наступлении беременности у пациенток, получающих кортикостероиды или азатиоприн, мы предлагаем не снижать дозы этих препаратов в период беременности и как минимум в течение 3 месяцев после родоразрешения. (2D)

12.11.7: Мы предлагаем применять малые дозы аспирина во время беременности для уменьшения риска потери плода. (2C)

12.12: ВН у детей

12.12.1: Мы предлагаем проводить лечение ВН у детей по тем же схемам, что и ВН у взрослых, и дозировать препараты в зависимости от площади поверхности тела и СКФ. (2D)

Глава 13: Пауци-иммунный фокальный и сегментарный некротизирующий гломерулонефрит

13.1: Инициальная терапия пауци-иммунного фокального и сегментарного некротизирующего ГН

13.1.1: Мы рекомендуем циклофосфамид и кортикостероиды в качестве инициальной терапии. (1A)

13.1.2: Мы рекомендуем ритуксимаб и кортикостероиды в качестве альтернативного режима инициальной терапии у пациентов с менее тяжелыми формами заболевания и тем, у кого имеются противопоказания к циклофосфамиду. (1B)

13.2: Особые популяции больных

13.2.1: Мы рекомендуем дополнительно проведение плазмафереза пациентам, требующим диализа, и пациентам с быстро нарастающим СКр. (1C)

13.2.2: Мы предлагаем дополнительно проведение плазмафереза пациентам с диффузными легочными кровотечениями. (2C)

13.2.3: Мы предлагаем дополнительно проведение плазмафереза пациентам с перекрестным синдромом – сочетанием АНЦА-васкулита и анти-ГБМ ГН, в соответствии с предложенными критериями и режимами для анти-ГБМ ГН (см. Главу 14). (2D)

13.2.4: Мы предлагаем отменять терапию циклофосфамидом через 3 месяца у пациентов, остающихся диализ-зависимыми и не имеющих внепочечных проявлений заболевания. (2C)

13.3: Поддерживающая терапия

13.3.1: Пациентам, достигшим ремиссии, мы рекомендуем проводить поддерживающую терапию. (1B)

13.3.2: Мы предлагаем проводить поддерживающую терапию как минимум в течение 18 месяцев у пациентов, остающихся в полной ремиссии. (2D)

13.3.3: Мы рекомендуем не проводить поддерживающую терапию пациентам, остающимся диализ-зависимыми и не имеющим внепочечных проявлений заболевания. (1C)

13.4: Выбор препаратов для поддерживающей терапии

13.4.1: Мы рекомендуем азатиоприн в дозе 1-2мг/кг/сутки внутрь в качестве поддерживающей терапии. (1B)

13.4.2: У пациентов с непереносимостью азатиоприна мы предлагаем применять в качестве поддерживающей терапии ММФ в дозе до 1г два раза в день. (2C)

13.4.3: Мы предлагаем применять триметоприм-сульфаметоксазол в качестве дополнительного препарата для поддерживающей терапии у пациентов с поражением верхних дыхательных путей. (2B)

13.4.4: Мы предлагаем использовать метотрексат (в начальной дозе 0.3мг/кг в неделю, максимально 25мг в неделю) для поддерживающей терапии у пациентов с непереносимостью азатиоприна и ММФ, но только если СКФ >60мл/мин. (1C)

13.4.5: Мы рекомендуем не использовать этанерсепт в качестве дополнительной терапии. (1A)

13.5: Лечение обострений

13.5.1: Мы рекомендуем проводить лечение тяжелых обострений АНЦА-вакулитов (с развитием орган-угрожающих и жизне-угрожающих симптомов) согласно рекомендациям по проведению инициальной терапии (см. раздел 13.1). (1C)

13.5.2: Менее тяжелые обострения АНЦА-вакулитов мы предлагаем лечить возобновлением иммуносупрессивной терапии или увеличением ее интенсивности, но без применения циклофосфамида (назначение кортикостероидов или увеличение их дозы с азатиоприном или ММФ, либо без них). (2C)

13.6: Лечение рефрактерных форм заболевания

13.6.1: При АНЦА ГН, резистентном к индукционной терапии циклофосфамидом и кортикостероидами, мы рекомендуем добавить к лечению ритукисмаб (1С), и предлагаем в качестве альтернативы использовать в/в иммуноглобулин (2С), или плазмаферез (2D).

13.7: Мониторирование

13.7.1: Мы предлагаем не менять режим иммуносупрессии на основании только изменений титров АНЦА. (2D)

13.8: Трансплантация

13.8.1: Мы рекомендуем отложить трансплантацию почки до тех пор, пока длительность полной ремиссии внепочечных проявлений не составит 12 месяцев. (1С)

13.8.2: Мы рекомендуем не откладывать трансплантацию пациентам, находящимся в стадии полной ремиссии, но остающимся АНЦА-позитивными. (1С)

Глава 14: Лечение гломерулонефрита, обусловленного антителами к гломерулярной базальной мембране

14.1: Лечение анти-ГБМ ГН

14.1.1: Мы рекомендуем начинать иммуносупрессию циклофосфамидом, кортикостероидами и плазмаферезом (см. таблицу 31) всем пациентам с анти-ГБМ ГН, за исключением тех, кто является диализ-зависимым на момент установки диагноза, по данным адекватной нефробиопсии имеет 100% полулуний, и не имеет легочных кровотечений. (1В)

14.1.2: Лечение анти-ГБМ ГН следует начинать безотлагательно, как только диагноз подтвержден. Если имеется высокий индекс подозрения, целесообразно начать лечение высокими дозами кортикостероидов и плазмаферезом (см. Таблицу 31), и проводить его пока диагноз не будет подтвержден. (нет степени)

14.1.3: Мы рекомендуем не проводить поддерживающую иммуносупрессивную терапию при анти-ГБМ ГН. (1D)

14.1.4: Трансплантацию почки после анти-ГБМ ГН следует отложить до тех пор, пока антитела к ГБМ не будут отсутствовать в крови в течение как минимум 6 месяцев. (нет степени)

Глава 1: Введение

Круг вопросов

Эти клинические практические рекомендации были разработаны для лечения пациентов с уже диагностированным гломерулонефритом (ГН). Акцент был сделан на наиболее распространенных формах иммуноопосредованных гломерулярных заболеваний у детей и взрослых, включая гистологические варианты собственно почечных заболеваний и системных иммуноопосредованных заболеваний. Данные рекомендации не относятся к диагностике и предупреждению ГН.

Рекомендации касаются следующих форм ГН:

- Стероид-чувствительный нефротический синдром (СЧНС) и стероид-резистентный нефротический синдром (СРНС) у детей;
- Болезнь минимальных изменений (БМИ) и идиопатический фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) у детей и взрослых;
- Идиопатическая мембранозная нефропатия (ИМН)
- Идиопатический мембранопротеративный ГН;
- ГН, ассоциированные с инфекциями
- Иммуноглобулин-А (ИГА) нефропатия и нефрит при пурпуре Генох-Шенляйна (ГШП-нефрит)
- Волчаночный нефрит (ВН)
- Почечные васкулиты
- Гломерулонефрит, обусловленный антителами к гломерулярной базальной мембране (анти-ГБМ)

Методология

Члены Рабочей Группы определили темы и задачи данных рекомендаций. Затем, в сотрудничестве с группой сбора доказательств (ГСД), Рабочая Группа разработала темы для систематического обзора, установила критерии отбора и формы обработки данных.

ГСД осуществляла поиск данных литературы, отбор статей и рефератов, и координировала методологический и аналитический процесс, стандартизировала методологию касающуюся отбора источников и получения данных, и суммировала доказательную базу. Используя систему присвоения степеней - Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation (GRADE). ГСД создала предварительные профили доказательности, которые затем были отрецензированы и дополнены членами Рабочей Группы. Поиск литературных источников был завершен в

январе 2011, и затем дополнен данными исследований, ставших известными членам Рабочей Группы до ноября 2011. После неоднократных обсуждений всеми членами Рабочей Группы, председателями Рабочей Группы и членами ГСД, отдельные главы были уточнены, пересмотрены и окончательно сформированы. Шаг за шагом были оценены доказательная сила и степень рекомендации по каждому разделу. Рабочая Группа установила два уровня рекомендаций (1 и 2) на основании степени доказательности в пользу той или иной рекомендации, общей медицинской результативности, ценности и предпочтительности, а также стоимости. Рекомендации были также присвоены степени (от А до D) в зависимости от качеств доказательной базы. Рекомендациям общего характера, касающихся рутинных аспектов, степень не присваивалась.

Данные рекомендации основаны на доступных доказательствах, поддерживающих перечисленные варианты лечения. Если доказательная база слабая или отсутствует вовсе, рекомендации не предлагаются, и это специально оговаривается в разделе «обоснование» в каждой главе. Поэтому в данных Рекомендациях некоторым широко используемым в клинической практике методам лечения присвоен лишь уровень 2 (т.е. – мы предлагаем), или эти методы вообще не включены в Рекомендации в силу недостаточности доказательств.

Отправной точкой данных Рекомендаций является морфологическая характеристика гломерулярного повреждения на по данным биопсии почки, или, в некоторых случаях нефротического синдрома у детей – на основании клинических проявлений. Важно отметить, что данные Рекомендации не касаются клинической оценки пациентов с подозрением на наличие гломерулярного заболевания и не определяют, кому и когда следует выполнять диагностическую биопсию почки. Мы отдаем себе отчет в том, что эти вопросы очень важны для ведения больных, однако мы приняли решение взять за отправную точку данных Рекомендации диагноз, установленный на основании адекватной биопсии почки квалифицированным почечным морфологом. Именно этот момент был определяющим для обзора доказательной баз и разработки Рекомендаций.

Предполагаемые пользователи

Эти Рекомендации изначально разработаны для нефрологов, однако могут также использоваться другими врачами, медицинскими сестрами, фармакологами и всеми медицинскими работниками, занимающимися лечением пациентов с ГН. Сами по себе они не предназначены для административных работников и сотрудников регуляторных органов, а также для пациентов и лиц, осуществляющих уход за больными, хотя будучи

соответствующим образом адаптированными Рекомендации могут представлять полезный источник информации и для этих групп пользователей.

Заявление об ответственности

Поскольку издатели, редакция и Международное Общество Нефрологов прилагают все возможные усилия к тому, чтобы никакие неточные данные, спорные мнения или утверждения не появились на этих страницах, мы хотели бы пояснить, что данные и мнения, содержащиеся в статьях и рекламных материалах находятся в сфере ответственности авторов, владельцев авторского права и рекламодателей. Соответственно, публикаторы и Международное общество Нефрологов, редакционный совет и сотрудники редакции не несут ответственности за последствия некорректного использования данных и положений Рекомендаций. Поскольку все усилия были приложены к тому, чтобы дозировки лекарственных средств и иные количественные показатели были представлены максимально точно, мы советуем читателям при использовании новых методов применения лекарственных препаратов и медицинского оборудования следовать инструкциями, предоставляемым производителями.

Глава 2: Основные принципы лечения гломерулярных заболеваний

Имеется ряд общих принципов ведения больных с гломерулярной патологией, относящихся к большинству, если не ко всем гистологическим вариантам ГН, рассмотренным в этих Рекомендациях. В данной главе мы, во избежание повторений, обсуждаем эти общие принципы. В тех случаях, когда имеются специальные сферы применения или исключения из этих общих положений, в соответствующей главе даются обоснования этих вариантов и дополнительные рекомендации

Биопсия Почки

Биопсия почки абсолютно необходима для установки диагноза. Она позволяет определить морфологический тип (вариант) повреждения, именно эти варианты и будут рассмотрены в Рекомендациях. Единственным исключением является СЧНС у детей – это клиническое определение является достаточным для проведения инициальной терапии, и биопсия почки в таких случаях остается резервным методом исследования при атипичном клиническом ответе на терапию.

Адекватность биопсии почки. Адекватность забора ткани оценивается по двум основным параметрам. Первый – это размер биоптата, необходимый для того чтобы установить или исключить специфический гистологический вариант повреждения с достаточной достоверностью, и второй – количество почечной ткани, необходимое для адекватной оценки наличия острого или хронического повреждения.

В некоторых случаях диагноз может быть установлен при исследовании всего одного клубочка (например, при мембранозной нефропатии), но обычно требуется значительно больший по размеру образец для уверенности в том, что материал, изученный почечным морфологом, содержит адекватное количество клубочков, канальцев, интерстициальной ткани и сосудов. Кроме того, необходимо достаточное количество почечной ткани для проведения не только светооптического исследования, но и иммуногистохимического (для выявления иммунореактантов – иммуноглобулинов и компонентов комплемента) и электронномикроскопического (для уточнения локализации, выраженности, и возможно специфических характеристик иммунных депозитов) исследований. Мы отдаем себе отчет в том, что электронная микроскопия не является общедоступной во многих странах мира, но дополнительная информация, полученная с помощью этого метода, может существенно повлиять или даже изменить морфологический диагноз и воздействовать на тактику лечения,

поэтому проведение электронной микроскопии рекомендуется во всех случаях, когда это технически возможно.

При некоторых заболеваниях, например при ФГС и некротизирующих гломерулонефритах, ассоциированных с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА), изменения могут наблюдаться лишь в отдельных сегментах некоторых клубочков. В таких случаях очень важно, чтобы при световой микроскопии были исследованы несколько срезов, дабы эти изменения не были пропущены. Если патологические изменения присутствуют лишь в 5% клубочков, для выявления или исключения этих изменений с 95%-й достоверностью, биопсия должна содержать более 20 клубочков [1]. Поскольку во многих случаях биоптаты содержат меньшее количество клубочков, важно понимать, что размер биоптата накладывает определенные ограничения на точность диагностики, особенно если диагностически значимые изменения носят очаговый и/или сегментарный характер.

Важным компонентом исследования биоптата является оценка «активности», то есть выявления острых, потенциально обратимых при проведении лечения изменений, и «хронических изменений», то есть необратимых и не подлежащих лечению. По мере сморщивания клубочков развивается атрофия оставшейся части нефрона и фиброз интерстиция, поэтому при ГН самым простым способом определения выраженности хронических необратимых изменений является оценка выраженности атрофии канальцев. Точность такой оценки тем выше, чем больше размер биоптата. Оценка хронического повреждения на основании биопсии всегда должна интерпретироваться вкупе с клиническими данными, во избежание ошибок в случаях забора ткани из рубцового очага в корковом слое почки. Объем информации, который может быть получен при морфологическом исследовании почечной ткани, существенно различается в зависимости от типа ГН. В тех случаях, когда это особенно значимо, эти вопросы специально оговариваются в соответствующих главах.

Повторная биопсия почки. Повторная биопсия почки в период лечения или при возникновении обострения может быть весьма информативна. Не существует систематических доказательств в поддержку рекомендаций, касающихся того, когда именно и как часто необходимо выполнять повторные биопсии, но с учетом инвазивности этой процедуры и неизбежного, хотя и низкого риска ее осложнений, подход должен быть взвешенным. В общем виде решение о необходимости повторной биопсии должно приниматься в зависимости от того, насколько полученная информация может повлиять на характер лечения. В частности же повторную биопсию почки следует рассматривать в следующих случаях:

- при неожиданном ухудшении функции почек (не согласующемся с естественным течением заболевания), если предполагается возможное

изменение или дополнение первичного диагноза (например, полулунный ГН у пациента с ранее установленным диагнозом мембранозной нефропатии, или интерстициальный нефрит, обусловленный применяемыми лекарственными препаратами).

- при изменении клинических или лабораторных параметров, позволяющих предположить изменение варианта повреждения в пределах одного и того же диагноза (например, переход мембранозного ВН в диффузный пролиферативный ВН).
- в случаях, когда относительный вклад активных и хронических изменений в клиническую картину не ясен, и имеются сомнения, касающиеся терапевтической тактики – интенсифицировать терапию, продолжать в прежнем объеме или сокращать.
- Для определения «точки невозврата» и констатации бесполезности терапии (например, при распространенном необратимом сморщивании, когда невозможно ожидать эффекта от применения имеющихся в настоящее время методов лечения).

Параметры Функции Почек

Основные методы определения исходов при ведении ГН включают исследование таких параметров, как протеинурия и скорость клубочковой фильтрации (СКФ).

Протеинурия. По-прежнему дискутируется вопрос, является ли экскреция белка, или экскреция альбумина с мочой наилучшим методом определения клубочкового повреждения. Однако суточная экскреция белка остается референсным методом («золотым стандартом») для количественной оценки протеинурии у пациентов с ГН. Этот метод позволяет избежать погрешностей, связанных с циркадным ритмом, физической активностью и позиционными вариациями протеинурии. Практически во всех опубликованных клинических исследованиях, использованных при создании данных рекомендаций, для оценки ответа на терапию измеряли суточную протеинурию. Но, поскольку этот метод может быть неточным из-за ошибок сбора мочи, одновременное определение креатинина мочи позволяет стандартизировать измерения и улучшить достоверность результатов.

Отношение белка к креатинину в моче (оБ/К) или альбумина к креатинину в моче при исследовании в «случайных» образцах или в утренней порции, является практической альтернативой определения белка в суточной моче [2]. Этот метод все чаще используется в клинической практике в связи с легкостью получения пробы мочи для исследования, и

отсутствием влияния потребления жидкости и темпов диуреза на результат, хотя могут иметь место не учтенные в настоящее время половые и этнические различия, поскольку пол и этническое происхождение влияют на продукцию креатинина. Имеется корреляция между соотношением белка и креатинина мочи в случайных порциях мочи и суточной экскрецией белка. И хотя надежность оБ/К для мониторингирования протеинурии в период лечения все еще не доказана, этот метод полезен в клинической практике, особенно у детей. В некоторых недавних исследованиях мочу для исследования собирали в течение определенного периода времени (например, в течение 4 часов) чтобы с одной стороны избежать погрешностей при оценке «случайных» порций мочи в связи с физической активностью и циркадным ритмом, и, с другой стороны - проблем, связанных со сбором суточной мочи [3]. Корреляция оБ/К и суточной протеинурии существенно повышается при таком удлинении периода сбора мочи. Однако в настоящее время нет достаточных доказательств, чтобы рекомендовать у больных с ГН в качестве оптимального один из этих методов – сбор суточной мочи, сбор мочи за несколько часов или «случайные» порции мочи.

Общепринятое определение нефротического синдрома в опубликованных источниках – это протеинурия $>3.5\text{г/сутки}$ (у детей $>40\text{мг/м}^2/\text{час}$ или оБ/К $>2000\text{мг/г}$ [$>200\text{мг/ммоль}$] или $>300\text{мг/дл}$ или 3+ при определении тест-полосками) плюс гипоальбуминемия и отеки. Нефротическая протеинурия практически всегда определяется как $>3.5\text{г/сутки}$ (оБ/К $>2000\text{мг/г}$ [$>200\text{мг/ммоль}$] у детей) в отсутствие клинических признаков нефротического синдрома. Бессимптомная протеинурия, по определению не сопровождается клиническими симптомами, и может колебаться от 0.3 до 1.5г/сутки (или любые эквиваленты). В клинических исследованиях, даже у больных с одинаковым вариантом повреждения, использовались различные критерии включения на основе протеинурии. И это лишь один из моментов, затрудняющих прямое сравнение исходов в этих исследованиях. Тем не менее, количественная оценка протеинурии (и возможно даже качественное определение природы белка) является важным методом обследования пациентов с ГН. Это относится практически ко всем первичным и вторичным гломерулярным заболеваниям, описанным в данных рекомендациях. Кроме того очень важно и необходимо определить, и это сделано для каждого специфического типа ГН в соответствующей Главе, какие уровни протеинурии и какие ее изменения используются для определения риска прогрессирования и ответа на лечение. Эти параметры не идентичны и широко варьируют в пределах спектра гломерулонефритов. Не имеется достаточных доказательств, чтобы рекомендовать, для принятия решения о лечении,

использовать детальный качественный анализ протеинурии, например определение фракционной экскреции иммуноглобулина G, β -2 микроглобулина, ретинол-связывающего белка или α -1 макроглобулина с мочой.

Расчет СКФ. Наиболее доступные доказательства эффективности лечения ГН основаны на оценке экскреторной функции почек с использованием сывороточного креатинина (СКр), или клиренса креатинина (КлКр), что требует сбора суточной мочи. Лишь в очень немногих исследованиях использовали «золотой стандарт» измерения СКФ с использованием инулина или радиоизотопных методов. Другие методы, использовавшиеся в прошлом, включают коррекцию СКр по возрасту, весу и полу с использованием формулы Кокрофта-Голта, и обратное или логарифмическое преобразование показателей СКр. Сывороточный цистатин С, в качестве альтернативы СКр, не был валидирован у больных с ГН. Все эти методы имеют ограничения, но информативны если у одного и того же пациента повторные измерения производятся с использованием одного и того же метода.

В последнее время все большее признание находят расчеты СКФ с использованием 4 различных формул MDRD (Модификация Диеты при Заболеваниях Почек), хотя эти формулы также не были специально валидированы для ГН. Недавно была предложена еще одна формула – ХБП Ері, которая может быть более точной, чем MDRD, особенно при уровнях >60 мл/мин. Этническое происхождение также может влиять на расчетную скорость клубочковой фильтрации (рСКФ). Не имеется надежных доказательств, чтобы рекомендовать преимущественное использование какого либо одного из имеющихся методов расчета СКФ у больных с ГН. Одно из практических ограничений состоит в том, что расчеты СКФ с использованием формул на основе креатинина, при нефротическом синдроме следует интерпретировать с осторожностью, поскольку канальцевый транспорт креатинина в условиях нефротического синдрома нарушен. В результате КлКр и рСКФ при нефротическом синдроме могут быть завышены по отношению к истинной СКФ на 50% и более [4]. Расчеты СКФ также некорректны во время эпизодов острого почечного повреждения (ОПП).

У детей имеются валидированные альтернативные формулы для расчета СКФ, в частности формула Шварца.

Оценки Исходов

Полная ремиссия, тХПН, смертность. Для четкой оценки эффективности лечения ГН должно быть продемонстрировано, что лечение предотвращает развитие конечной стадии заболевания почек (тХПН) и снижает смертность. Очень немногие

исследования при ГН включали достаточно большое количество больных и были достаточно продолжительными, чтобы с корректно оценить эти исходы. Это не удивительно, учитывая медленное прогрессирование при естественном течении многих гистологических вариантов ГН, рассмотренных в данных Рекомендациях. Другим принятым методом оценки исхода этих заболеваний является констатация полной ремиссии, определяемой на основании полного исчезновения патологической протеинурии ($<300\text{мг/сутки}$). Однако в большинстве исследований в качестве предикторов клинических исходов использовались другие суррогатные исходы, включая динамику протеинурии (например, частичную ремиссию), динамику функции почек, достижение «точки невозврата», качество жизни и состояние здоровья.

Динамика протеинурии. Динамика количественных показателей протеинурии отмечается в большинстве исследований. Часто выделяют такие категории как полная ремиссия, определяемая как протеинурия $<0.3\text{г/сутки}$ ($\text{оБ/К} <300\text{мг/г}$ [$<30\text{мг/ммоль}$]), или частичная ремиссия, определяемая как протеинурия >0.3 но $<3.5\text{г/сутки}$ или снижение протеинурии по меньшей мере на 50% от исходного уровня и $<3.5\text{г/сутки}$. Однако эти определения могут варьировать и не использовались последовательно даже при одном и том же варианте ГН. Различия в определениях будут специально обсуждаться в каждой главе Рекомендаций.

Динамика функции почек. Динамика функции почек обычно определяется по изменениями СКр или КлКр. Необходим надежный метод для оценки истинного прогрессирования заболевания, например удвоение СКр, или снижение в два раза КлКр или рСКФ. Это связано с тем, что у большинства пациентов с ГН изменение функции почек происходит постепенно, и имеется множество факторов, помимо собственно прогрессирования основного заболевания, влияющих на уровень СКр. Эти факторы включают объем жидкости в сосудистом русле, интеркуррентные и сопутствующие заболевания, и различные лекарственные препараты. Кроме того, имеются и дополнительные факторы, влияющие на СКр вне зависимости от основного заболевания, такие как метод измерения, изменения мышечной массы, нарушения оттока мочи и уровень функции почек – два последних нарушают канальцевую секрецию креатинина. В наиболее современных исследованиях документированы изменения рСКФ с течением времени. Если не развивается тХПН, что определяется как неблагоприятный исход, кривая снижения КлКр или рСКФ может считаться адекватным и надежным маркером динамики функции почек, если доступно достаточное количество последовательных измерений, и кривая носит относительно линейный характер [5].

Изменения СКФ часто описывают в качественных терминах, как «ухудшение», или «быстрое снижение» функции почек. И хотя эти термины не имеют точного определения, они часто используются, особенно при определенных категориях заболеваний, например при васкулитах и волчаночном нефрите. Это описательные термины и их влияние на терапевтическую тактику может быть оценено только при сравнении с другими группами больных со сходными клиническими и морфологическими параметрами в рамках рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). Если такие данные доступны, они будут представлены в соответствующих главах Рекомендаций.

«Точка невозврата». Это понятие не имеет точного определения, и описывает ситуацию при естественном течении хронического гломерулярного заболевания, когда утрата функции почек сопровождается такой степенью необратимого почечного повреждения, при которой ни от одного из известных методов лечения не приходится ожидать влияния на дальнейшее естественное течение и прогрессирующее ухудшение функции почек (бесполезность лечения). Презумпция исключения таких пациентов из клинических исследований основана на том, что они заведомо не ответят на лечение, уменьшат его общую эффективность и повлияют на статистическую силу исследования. Кроме того такие пациенты, со сниженной функцией почек, могут иметь повышенный риск побочных эффектов исследуемых препаратов. Поскольку точного определения «точки невозврата» не существует, нельзя с уверенностью судить, не маскировало ли включение или исключение таких пациентов преимущества тех или иных видов лечения во многих опубликованных исследованиях.

Качество жизни и состояние здоровья. Восприятие самими пациентами качества жизни и состояния здоровья, а также предпочтения пациентов являются исключительно важными элементами оценки лечения, и при этом часто остаются недооцененными и не учтенными параметрами во многих клинических исследованиях, обзор которых приводится в данных Рекомендациях. Особенно они важны при анализе соотношения риск/польза терапевтических вмешательств, при котором часто учитываются краткосрочные и отдаленные риски иммуносупрессивной терапии, но не принимаются во внимание перспективы с точки зрения пациента и реальное или кажущееся влияние лечения на качество жизни. Эти не учтенные параметры могут значительно осложнять оценку исходов (например, беспокойство по поводу изменений внешнего вида у молодых женщин, получающих кортикостероиды, может влиять на приверженность к терапии). Внедрение в последнее время понятия пациент-ассоциированных исходов (PROMS)

позволяет быстро оценивать эти факторы и дает более универсальное определение качества жизни, стандартное для всех хронических заболеваний.

Недостаток данных в этом отношении создает пробел в доказательной базе при оценке исследований, касающихся лечения ГН.

Вклад Возрастных, Половых, Расовых и Генетических Факторов

Количество опубликованных РКИ по лечению ГН остается недостаточным, причем многие из них небольшие по объему и с непродолжительным периодом наблюдения. В результате нет однозначного мнения по поводу генерализуемости результатов, например, сохранятся ли показанные в исследовании преимущества (или неэффективность) того или иного вида лечения при использовании его у пациентов другого происхождения, другой возрастной группы или другого пола, чем это было в опубликованном исследовании. Специфические с этой точки зрения ограничения исследований будут рассмотрены в последующих главах, здесь мы лишь приводим примеры: разумно ли экстраполировать рекомендации по лечению детей с БМИ на взрослую популяцию и наоборот; распространяется ли эффективность режимов лечения ВН у белого населения на лиц другой расы; являются ли курсы иммуносупрессии столь же безопасными у пожилых пациентов, как это было показано у молодых взрослых.

Кроме того, лишь некоторые из доступных РКИ обладали достаточной статистической силой для оценки редко встречающихся побочных эффектов терапии. Остается неясным, приведет ли лучшее понимание фармакогенетических особенностей, влияющих на фармакодинамику и фармакокинетику иммуносупрессивных и других препаратов, к возникновению новых подходов ко всем этим вопросам. Несмотря на то, что раннее проведенные исследования позволяют предположить, что генетические особенности могут влиять на клинические исходы [6], следует принимать во внимание стоимость генетического тестирования, и пока что имеется мало надежных доказательств в пользу влияния этих факторов на тактику лечения при ГН.

Ведение Осложнений при Гломерулярных Заболеваниях

Целый ряд осложнений гломерулярных заболеваний являются следствием их клинических проявлений, а не морфологического варианта повреждения. Коррекция этих осложнений (хотя рассмотрение именно этого вопроса и не являлось предметом обзора доказательств при подготовке данных Рекомендаций) всегда должна быть в центре внимания, поскольку может оказывать значительное влияние на естественное течение заболевания. Сюда входят меры по нормализации артериального давления и снижению протеинурии, контроль над отеками и другими метаболическими и тромботическими следствиями

нефротического синдрома, приводящими к значительной заболеваемости и даже смертности. В случае успеха эти относительно малотоксичные виды лечения могут помочь избежать иммуносупрессии, или хотя бы уменьшить потребность в иммуносупрессивных препаратах с их потенциальными побочными эффектами. Однако такая поддерживающая терапия обычно не требуется при стероид-чувствительной БМИ с быстрым развитием ремиссии, и у пациентов с изолированной микрогематурией и сохранной почечной функцией без протеинурии и гипертензии. Такое течение, как известно, характерно например для ИГ-А нефропатии.

Гипертензия. Как при любой хронической болезни почек (ХБП), целью контроля артериального давления является как предотвращение сердечно-сосудистых осложнений, так и торможение прогрессирующего снижения СКФ.

Идеальные целевые значения артериального давления точно не установлены, но принятые в настоящее время рекомендации предлагают считать целевым уровень 130/80 мм рт.ст. Имеются лишь ограниченные данные в поддержку более низких целевых значений – 125/75 мм рт.ст. при наличии протеинурии $>1\text{г/сутки}$ [7]. Этот вопрос будет подробно рассмотрен в готовящихся к выходу Рекомендациях KDIGO по Коррекции Артериального Давления при Хронической Болезни Почки. Нет специфических доказательств, касающихся ГН, которые бы указывали на особую важность систолического или диастолического артериального давления, или позволяли бы специально определить временной график изменения АД. Имеются серьезные теоретические и экспериментальные основания считать ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) терапией первой линии, в настоящее время это подтверждено клиническими исследованиями [8]. У детей с ГН артериальное давление следует контролировать на уровне ниже 50-го перцентиля систолического и диастолического давления для соответствующего возраста и пола, с использованием опубликованных [9, 10] или доступных национальных стандартов терапии.

Доказательная база, касающаяся целевых значений АД и выбора гипотензивных препаратов при ГН и других ХБП, специально не рассматривалась при подготовке данных Рекомендаций, это является предметом Рекомендаций KDIGO, находящихся в стадии подготовки (*рекомендации KDIGO по Коррекции Артериального Давления при Хронической Болезни Почки опубликованы в декабре 2012г – прим. переводчика*)

Протеинурия. Снижение протеинурии очень важно, т.к. отражает степень контроля над основным заболеванием, уменьшение внутриклубочковой гипертензии и

подоцитарного повреждения (которое, вероятно, играет ведущую роль в процессе сморщивания клубочков). Большинство исследований указывает, что снижение протеинурии до уровня ниже 0.5г/сутки позволяет предотвратить потерю почечной функции при прогрессирующих морфологических вариантах ГН, рассматриваемых в данных Рекомендациях. Исключение составляют БМИ и СЧНС, для которых патогномонично развитие полной ремиссии. Сама по себе протеинурия или факторы, присутствующие в моче пациентов с протеинурией, могут быть токсичны для канальцев и интерстиция. При нефротическом синдроме снижение протеинурии до субнефротического уровня часто приводит к нормализации белков сыворотки, особенно альбумина, что, в свою очередь, смягчает клинические проявления и метаболические нарушения, свойственные нефротическому синдрому, и улучшает качество жизни больных.

Препаратами выбора для антипротеинурической терапии являются иАПФ или БРА, способные снижать протеинурию до 40-50%, их эффект является дозо-зависимым и особенно выражен у пациентов, ограничивающих потребление соли с пищей. Доказательств, позволяющих подтвердить различия в эффективности иАПФ и БРА очень немного. Тем не менее, комбинация препаратов этих двух классов может дать дополнительный антипротеинурический эффект, хотя имеется также и доказательства неблагоприятного соотношения риск/польза для такой комбинации, особенно при значительном снижении СКФ. Поскольку иАПФ и БРА снижают СКФ, при их применении часто наблюдается повышение СКр до 10-20%. Но если СКр не имеет тенденции к дальнейшему нарастанию, такое умеренное повышение лишь отражает влияние препаратов на почечную гемодинамику, не означает ухудшения течения заболевания, и не должно служить основанием для прекращения лечения.

Рекомендации по дозированию этих препаратов и целевым значениям протеинурии не входят в задачу данного Раздела, и рассматриваются, при наличии доступных доказательств, для каждой формы ГН в соответствующих главах.

Пациентам с протеинурией следует обеспечивать адекватное потребление белка с пищей (0.8-1.0г/кг/сутки), в сочетании с достаточным потреблением углеводов для максимальной утилизации пищевого белка.

Доказательства касательно преимуществ снижения протеинурии при ХБП в целом, и выбора специфических препаратов, не были систематически исследованы при подготовке данных Рекомендаций, за исключением роли частичной ремиссии, которая обсуждается в соответствующих главах. Доказательства в отношении нефропротективной

терапии будут рассмотрены в готовящихся к публикации Клинических Практических Рекомендациях KDIGO по Оценке и Ведению Хронической болезни Почек.

Гиперлипидемия. Лечение гиперлипидемии у пациентов с гломерулярными заболеваниями должно проводиться в соответствии с рекомендациями для пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. Это особенно важно для пациентов, у которых проявления заболевания не могут быть полностью купированы, а также при наличии других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, чаще всего гипертензии и протеинурии. Ограничение потребления жиров и холестерина с пищей само по себе оказывает лишь незначительное воздействие на гиперлипидемию при гломерулярных заболеваниях, особенно при нефротическом синдроме. Статины (ингибиторы коэнзим-А редуктазы) эффективны для коррекции липидного профиля и обычно хорошо переносятся, хотя не доказано, что они предотвращают сердечно-сосудистые осложнения у больных с нефротическим синдромом. Возможно, что статины также препятствуют снижению СКФ, хотя это точно не установлено. Необходимо соблюдать осторожность, если статины используются в комбинации с другими препаратами, в частности при их сочетании и с ингибиторами кальцинейрина повышается риск миалгии/миозитов.

Нефротические отеки. Основой лечения являются диуретики в сочетании с умеренным ограничением потребления натрия с пищей (1.5-2г [60-80ммоль] натрия в сутки). Пациенты с нефротическим синдромом часто резистентны к диуретикам, даже при нормальной СКФ: обычно назначают петлевые диуретики внутрь 1-2 раза в день (с учетом простоты применения и пролонгированного эффекта, сравнимого с внутривенным применением). Однако при тяжелом нефротическом синдроме всасывание в желудочно-кишечном тракте может быть нарушено из-за отека кишечной стенки, и для достижения диуретического эффекта может потребоваться внутривенное болюсное или инфузионное введение. В качестве альтернативы возможно сочетание петлевых диуретиков с тиазидовыми или с метолазоном, эта комбинация может быть эффективна при приеме внутрь и может способствовать преодолению «резистентности к диуретикам». Внутривенные инфузии альбумина также могут комбинироваться с диуретиками для лечения резистентности к диуретикам, но преимущества этого метода не доказаны. В отдельных случаях при резистентных отеках может потребоваться проведение процедур ультрафильтрации.

Тяжелая гиповолемия развивается не часто если удаление избытков жидкости тщательно контролируется и осуществляется постепенно, но у детей и пожилых

пациентов риск развития этого осложнения выше. У пожилых больных наличие сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет и гипертензия, повышает вероятность гиповолемического шока и острого ишемического почечного повреждения.

Гиперкоагуляция. Риск тромбозов прогрессивно повышается, если уровень сывороточного альбумина падает ниже 2.5г/дл (25г/л). Малоподвижность пациентов, обусловленная отеками, ожирение, злокачественные новообразования, интеркуррентные заболевания и хирургические вмешательства могут дополнительно усиливать этот риск. Обычно профилактика тромбозов в период повышенного риска проводится малыми дозами антикоагулянтов (например, гепарином 5000ед 2 раза в день подкожно). Полноценная антикоагулянтная терапия низкомолекулярными гепаринами или варфарином абсолютно необходима, если доказано наличие любых артериальных или венозных тромбозов или тромбоэмболии легочной артерии. Кроме того, полноценную антикоагуляцию следует также обсуждать, если сывороточный альбумин падает ниже 2.0-2.5г/дл (20-25г/л) и имеется один из следующих признаков: протеинурия >10г/сутки; индекс массы тела (ИМТ) >35мг/м²; семейный анамнез ТЭЛА с документированной генетической предрасположенностью, застойная сердечная недостаточность класс III или IV по классификации NYHA; хирургические или ортопедические операции в недавнем прошлом; или длительная иммобилизация. Противопоказаниями к профилактической антикоагулянтной терапии являются: неспособность пациента сотрудничать с врачом; гемофилия; предшествующее желудочно-кишечное кровотечение; поражения центральной нервной системы с риском кровоизлияния (опухоли головного мозга, аневризмы); или генетические аномалии, влияющие на метаболизм или эффективность варфарина.

В период лечения гепарином может потребоваться дозы, значительно превышающие средние, поскольку действие гепарина отчасти зависит от антитромбина III, потери которого с мочой имеют место у больных с нефротическим синдромом. Для длительного лечения препаратом выбора является варфарин, но требуется особенно тщательное мониторирование, так как при нефротическом синдроме возможно нарушение связывания препарата с белками, обусловленное колебаниями уровня сывороточного альбумина. Обычно рекомендуется поддерживать целевое международное нормализованное отношение (МНО) в пределах 2-3, хотя нет специфических доказательств в поддержку этих рекомендаций.

Риск инфекций. Высокая клиническая настороженность в отношении бактериальных инфекций имеет жизненно-важное значение для пациентов с

нефротическим синдромом. Это особенно важно у детей нефротическим синдромом – при наличии асцита нужно проводить исследование сред (бактериоскопия и посевы) на предмет развития спонтанных бактериальных перитонитов. Бактериемия возможна, даже если симптоматика ограничивается абдоминальными проявлениями. Определение скорости оседания эритроцитов неинформативно, тогда как повышение уровня С-реактивного белка может быть полезно для диагностики. Парентеральное введение антибиотиков следует начинать сразу после забора сред на посев, схемы терапии должны включать бензилпенициллин (для лечения пневмококковой инфекции). При повторных эпизодах инфекции следует определить уровень иммуноглобулинов сыворотки. Если сывороточный ИГ-G ниже 600 мг/дл (6г/л), риск инфекций может быть уменьшен при ежемесячном введении в/в иммуноглобулина в дозе 10-15г с поддержанием уровня сывороточного ИГ-G выше 600 мг/дл (6г/л), но доказательность этого метода ограничена [11].

У больных с ГН и нефротическим синдромом повышен риск инвазивной пневмококковой инфекции, таким пациентам следует проводить пневмококковую вакцинацию гептавалентной конъюгированной вакциной (7vPCV) или 23-валентной полисахаридной вакциной (23vPPV), а также ежегодную вакцинацию против гриппа. Проведение кортикостероидной терапии не оказывает влияния на иммунизацию. Вакцинация живыми вакцинами (корь, свинка, краснуха, ветряная оспа, ротавирус, желтая лихорадка) противопоказана пациентам, получающим иммуносупрессивные и цитостатические препараты, ее следует отложить до тех пор, пока доза преднизона будет снижена до <20мг/сутки и/или иммуносупрессивные препараты будут отменены в течение как минимум 1-3 месяцев. Инфицирование ветряной оспой может представлять угрозу для жизни, особенно у детей. При инфицировании должно проводиться лечение zoster-ным иммуноглобулином, противовирусную терапию ацикловиром или валацикловиром следует начинать при первых признаках ветрянки [12]. (подробно о тактике у детей см. Главу 3, СЧНС).

Применение Кортикостероидов и Иммуносупрессивной Терапии

В последующих главах будет рассмотрена основанная на доказательствах эффективность терапии при наиболее распространенных морфологических вариантах ГН.

Врачебное решение диктуется постоянной необходимостью соблюдать баланс между риском и преимуществами лечения. И в этом отношении никакие положения данных Рекомендаций не могут заменить клиническую оценку врача. В идеале врач пытается изыскать такой режим лечения, при котором воздействие иммуносупрессии

будет сведено к минимуму, но будет достигнут непосредственный (например, ремиссия нефротического синдрома) и отдаленный (предотвращение прогрессирования заболевания) эффект. Однако врач должен понимать, что может потребоваться более длительное лечение, так как безуспешные попытки предотвратить тХПН грозят сокращением ожидаемой продолжительности жизни, и лишь отодвигают массивную иммуносупрессию, которая потребуется после трансплантации почки.

Центр внимания при ведении больных с хроническими вариантами ГН сместился с «излечения» к «контролю» заболевания, так, например, признаны как краткосрочные, так и отдаленные преимущества снижения протеинурии (помимо уже накопленных данных о преимуществах достижения полной ремиссии). Парадигма постепенно переориентировалась в сторону использования более продолжительных (или повторных) курсов лечения, и, следовательно, к большему воздействию токсических лекарственных препаратов.

Специфические побочные эффекты рекомендуемых иммуносупрессивных препаратов и необходимые рутинные меры профилактики не входят в круг вопросов, которым посвящены данные Рекомендации, однако они хорошо известны в клинической практике и им посвящен подробный обзор [13]. Отдельные режимы терапии с пролонгированным применением иммуносупрессивных препаратов будут рассмотрены в последующих главах.

Побочные эффекты. Возможные побочные эффекты иммуносупрессивной терапии следует обсуждать с пациентами и их близкими до начала терапии. Этот аспект лечения нельзя переоценить. Риск применения многих препаратов весьма значителен и может характеризоваться большим латентным периодом (например, при использовании циклофосфида). Необходимо достичь баланса между потенциальным риском иммуносупрессивного лечения при ГН, и тяжестью состояния больного. Иногда бывает нелегко сопоставить непосредственный риск иммуносупрессии у относительно благополучного в клиническом отношении пациента, с риском прогрессирования до тХПН. Однако, принимая во внимание, что далеко зашедшая ХБП, и, в особенности тХПН, ассоциированы с значительным сокращением ожидаемой продолжительности жизни даже при лечении диализом и трансплантации почки, следует учитывать общее соотношение риск/польза на протяжении длительного времени. Врач должен осознавать этот парадокс, и в тех случаях, когда доказательства преимуществ лечения слабые, а риск причинения вреда значительный, совершенно необходимо полное раскрытие информации. Индивидуальное восприятие пациентом приемлемости побочных тех или иных побочных

эффектов может существенно повлиять на его решение (например, вероятность возникновения гирсутизма при лечении циклоспорином может оказаться неприемлемой для молодой женщины или пожилого мужчины). То, что может казаться вполне разумной ценой успеха врачу, совсем не обязательно так с точки зрения пациента, и эти различия могут привести к проблемам с комплаентностью больных к лечению.

При использовании интенсивных режимов иммуносупрессии может возникнуть необходимость в профилактике побочных эффектов. Специфические аспекты также не входят в задачу данных Рекомендаций, кроме того не существует доказательной базы, специфичной в отношении лечения ГН, но имеются доказательства касающиеся иммуносупрессии при трансплантации почки. Примером наиболее распространенных профилактических мер является применение антимикробных препаратов для минимизации оппортунистических инфекций, и антагонистов H-2 рецепторов или ингибиторов протонной помпы для предотвращения пептических язв. Еще два важных и специфических примера – использование бифосфонатов (за исключением больных с тяжелой почечной недостаточностью) для минимизации потери минеральной плотности кости на фоне лечения кортикостероидами, и необходимость предлагать больным сохранение спермы или яйцеклеток (если это возможно) до начала лечения гонадотоксичными препаратами – циклофосфамидом и хлорамбуцилом.

Мониторирование концентрации препаратов. Ингибиторы кальцинейрина (циклоспорин и такролимус) являются иммуносупрессивными препаратами с узким терапевтическим окном. Нет РКИ, сравнивающих ответ на лечение при ГН в условиях различной концентрации этих препаратов в крови. Дозировки и целевые уровни в крови базируются на практике, принятой в трансплантологии. Основной целью мониторингования концентрации является профилактика токсичности при высокой концентрации препаратов с одновременным поддержанием их эффективности. Эффективность может быть оценена по снижению протеинурии, причем иногда снижение протеинурии достигается на фоне тощаковых уровней кальцинейрина, считающихся суб-терапевтическими при трансплантации солидных органов. Роль мониторингования концентрации микофеноловой кислоты в крови в коррекции дозировок микофенолатов при лечении ГН не изучена.

Беременность у Женщин с ГН

У женщин детородного возраста следует учитывать риск наступления беременности. Основным предиктором исхода беременности является СКФ на момент наступления беременности. Важным вопросом является токсичность, особенно в первом триместре,

иммуносупрессивных препаратов, иАПФ и БРА, а также угроза неблагоприятных исходов для матери и для плода при неконтролируемой протеинурии. Имеется риск обострения ВН как во время беременности, так и после ее завершения.

Стоимость Лечения и Связанные с Ней Вопросы

Настоящее Руководство разработано с целью обеспечения врачей основанными на доказательствах рекомендациями по лечению ГН, и предназначено для использования во всем мире. Большинство рекомендуемых лекарственных средств доступны, и не являются дорогостоящими во многих странах. В список этих препаратов входят преднизон, азатиоприн, и циклофосфамид в таблетках. Мониторирование (например, регулярное исследование общего анализа крови) также является дешевым и широкодоступным.

Стоимость других препаратов (например, ингибиторов кальцинейрина и микофенолатов) остается высокой, но разработка и распространение генерических препаратов и биоаналогов в настоящее время ведет к быстрому снижению цен. Однако необходимо уделять особое внимание вопросам биодоступности, чтобы более дешевые генерические препараты не ограничивали эффективность и безопасность лечения.

Плазмаферез остается недоступным в некоторых частях света, это связано не только с высокой стоимостью и ограниченной доступностью замещающих сред (включая человеческий альбумин и свежезамороженную плазму), но и со затратами на оборудование и обучение персонала.

Стоимость некоторых препаратов (например ритуксимаба), предлагаемых в настоящих Рекомендациях в качестве «терапии отчаяния», остается настолько высокой, что исключает возможность их применения во многих странах. Это является еще одной причиной, по которой необходимо срочное проведение исследований для обеспечения весомых доказательств эффективности таких препаратов. Неопределенность в отношении роли столь дорогостоящих лекарственных средств уменьшится также, если обширные национальные и международные регистры предоставят полные данные наблюдационных исследований по их использованию, но, к сожалению, в настоящее время таких исследований не существует.

Посттрансплантационные ГН

Теоретически все морфологические варианты, рассматриваемые в настоящих Рекомендациях (за исключением БМИ) могут рецидивировать после трансплантации. Возврат основного заболевания считается третьей по частоте причиной потери функции почечного трансплантата. В настоящее время не разработана стратегия предупреждения рецидивов ГН у реципиентов почечного трансплантата. Несмотря на высокую частоту

рецидивов, отдаленная выживаемость трансплантатов хорошая, и трансплантация остается наилучшим методом заместительной почечной терапии для пациентов с тХПН в исходе ГН. Специальные рекомендации (там, где они имеются), касающиеся ведения до трансплантации при конкретных вариантах ГН, будут обсуждены в соответствующих главах.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ИССЛЕДОВАНИЙ

Обзор доказательств, лежащих в основе настоящих клинических практических Рекомендаций подтвердил недостаток надежных, полученных из РКИ данных в поддержку сделанных рекомендаций и предложений. Возникает вопрос – почему же при ГН было проведено так мало, особенно по сравнению с другими отраслями нефрологии и внутренней медицины, РКИ с хорошим дизайном и достаточной статистической силой. Медленно прогрессирующее естественное течение многих вариантов ГН является причиной того, что исследования, направленные на получение данных касающихся исходов (т.е. использующие в качестве конечных точек тХПН или смертность), должны быть очень продолжительными. Это значительно повышает их стоимость, и требует больших усилий как от врачей, так и от пациентов. Для увеличения числа «событий» в исследованиях часто используются «композитные конечные точки». Кроме того, имеется два конкурирующих обстоятельства в дизайне исследований при ГН. С одной стороны, считается что большинство вариантов ГН встречаются редко, с другой стороны нужно включить адекватное количество пациентов в приемлемое время (что является необходимым элементом успешности исследования). Все это требует организации многоцентровых и международных исследований, а это, в свою очередь, представляет значительные трудности с точки зрения стоимости и технических аспектов. Эти факторы делают исследования ГН гораздо менее привлекательными для фармацевтических компаний и других спонсоров, по сравнению с более обширными клиническими группами, такими как сердечно-сосудистые заболевания или рак.

Тем не менее, имеется насущная необходимость в проведении таких исследований. Стоимость лечения в случаях, когда не удастся предотвратить прогрессирование заболевания – для общества, для пациентов с ГН и для их семей – часто остается недооцененной. Мы приводим рекомендации по проведению исследований в каждой Главе, и отражаем наиболее значительные пробелы в доказательной базе, требующие проведения РКИ, и области исследований, которые могут значительно повлиять на клиническую практику.

Глава 3: Стероид-чувствительный нефротический синдром у детей

ВВЕДЕНИЕ

В этой главе представлены рекомендации для детей в возрасте от 1 до 18 лет с нефротическим синдромом, которые отвечают на кортикостероидную терапию достижением полной ремиссии (СЧНС). Финансовые последствия широкого применения данных рекомендаций рассмотрены в главе 2. Данная глава не касается детей в возрасте до 1 года, так как нефротический синдром у них чаще всего ассоциирован с генными мутациями и гистологическими изменениями, не укладывающимися в рамки БМИ.

3.1: Лечение первого эпизода СЧНС

3.1.1: Мы рекомендуем назначать кортикостероидную терапию (преднизон или преднизолон) на период не менее 12 недель. (1B)

3.1.1.1: Мы рекомендуем применять преднизон внутрь ежедневно в один прием (1B) в начальной дозе 60мг/м²/сутки или 2мг/кг/сутки, максимально до 60мг/сутки. (1D)

3.1.1.2: Мы рекомендуем назначать преднизон внутрь ежедневно в течение 4-6 недель (1C), с последующим переходом на прием препарата через день, начиная с дозы 40мг/м² или 1.5мг/кг (максимум 40мг через день) в один прием (1D) в течение 2–5 месяцев, с постепенным снижением дозы. (1B)

ПРЕДПОСЫЛКИ

Нефротический синдром развивается у 1-3 на 100,000 детей в возрасте до 16 лет [14]. 80 % детей отвечают на кортикостероидную терапию [14]. Выполнение нефробиопсии не является обязательным в дебюте заболевания, так как Международное Исследование Болезней Почек у Детей (ISKDS) показало, что не только 93 % детей с БМИ, но и 25-50% детей с мезангио-пролиферативным ГН (МезПГН) и ФСГС отвечают на кортикостероиды. Большинство детей с рецидивирующим течением продолжают и впоследствии отвечать полной ремиссией на кортикостероиды, и отдаленный прогноз, в том числе в отношении сохранной почечной функции, благоприятен [16-18]. И напротив, в отсутствие лечения, нефротический синдрому детей ассоциирован с высоким риском смерти, особенно от бактериальных инфекций. До использования кортикостероидов и антибиотиков 40% детей умирали, причем в половине случаев от инфекции [19]. Недавнее исследование показало, что в период между 1970 и 2003 гг. среди 138 детей с СЧРС лишь в одном случае (0,7%) смерть была ассоциирована с нефротическим синдромом [20].

Определения, используемые для нефротического синдрома: полная ремиссия, первоначальный ответ, первоначальное и позднее отсутствие ответа (стероид-резистентность) редкие обострения, частые обострения и стероид-зависимость –

представлены в Таблице 1. Вероятность первоначальной нечувствительности к кортикостероидам повышается с увеличением возраста ребенка на момент дебюта заболевания [14], у детей африканского и афро-американского происхождения [21], а также при наличии морфологических изменений, отличных от БМИ [15]. Вероятность поздней резистентности к кортикостероидам ассоциирована с коротким промежутком времени до первого рецидива или возникновением рецидива во время инициального курса лечения кортикостероидами [22].

Таблица 1 | Определения, используемые при НС у детей

Классификация	Определение
Нефротический синдром	Отеки, оБ/К \geq 2000мг/г (\geq 200 мг/ммоль, или \geq 300мг/дл, или белок 3+ при определении тест-полосками), гипоальбуминемия \leq 2,5г/дл (\leq 25г/л)
Полная ремиссия	оБ/К<2000мг/г (<20мг/ммоль или белок <1+ при определении тест-полосками) в течение последовательных 3 дней
Частичная ремиссия	Снижение протеинурии на 50% и более от исходного уровня, и абсолютный уровень оБ/К 200-2000мг/г (20-200мг/ммоль)
Отсутствие ремиссии	Невозможность снизить экскрецию белка с мочой более чем на 50% от исходного уровня, или постоянное оБ/К >2000мг/г (20-200 мг/ммоль)
Первичный ответ	Достижение полной ремиссии в течение 4 недель кортикостероидной терапии
Первичное отсутствие ответа	Неспособность достичь полной ремиссии после 8 недель кортикостероидной терапии
Рецидив	оБ/К \geq 2000мг/г (\geq 200 мг/ммоль) или белок \geq 3+ при определении тест-полосками в течение последовательных 3 дней
Редкие рецидивы	Один рецидив в течение 6 месяцев после первичного ответа, или от 1 до 3 рецидивов в течение 12 месяцев
Частые рецидивы	2 или более рецидивов в течение 6 месяцев после первичного ответа, или 4 и более рецидивов в течение 12 месяцев
Стероидзависимость	2 последовательных рецидива во время кортикостероидной терапии, или в течение 14 дней после отмены терапии
Позднее отсутствие ответа	Персистирование протеинурии в течение 4 и более недель терапии кортикостероидами после предшествующего достижения одной или более ремиссий

оБ/К – отношение белок/креатинин мочи

ОБОСНОВАНИЕ

- Имеется средняя степень доказательности, что применение преднизолона в течение 3 месяцев уменьшает риск рецидивов у детей с первым эпизодом СЧНС, и лечение в течение 6 месяцев обладает дополнительными преимуществами
- Имеется средняя степень доказательности, что терапия КС должна назначаться в виде однократного приема ежедневно в течение как минимум 4 недель, с последующим переходом на альтернирующий режим сроком до 2-5 месяцев
- Исходный режим дозирования кортикостероидов основан на рекомендациях ISKDS, и не был установлен в ходе РКИ

Использование кортикостероидов при первом эпизоде СЧНС у детей

При использовании кортикостероидной терапии 80-90% больных с детским нефротическим синдромом достигают полной ремиссии [14,17]. Однако, у 80-90% этих

детей после 2 месячного применения стероидов, предлагаемого ISKDS [23], и адаптированного Рабочей Группой Педиатрической Нефрологии [24] развивается один или более рецидив [17,18]. Поэтому были проведены РКИ для оценки преимуществ увеличения длительности лечения первого эпизода СЧНС. Мета-анализ [25] 6 РКИ (422 ребенка) показал, что риск рецидива в течение 12-24 месяцев снижался на 30% (коэффициент риска рецидива 0.70; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,58-0,84) при длительности лечения кортикостероидами 3 месяца и более по сравнению с двумя месяцами. Обнаружена обратная линейная зависимость между длительностью лечения и риском развития рецидива в тех случаях, когда преднизон назначался на период до 6 месяцев (коэффициент риска=1.26 -0.112 длительности; $r^2=0.56$, $P=0.03$). Кроме того мета-анализ [25] 4 РКИ (382 ребенка) показал, что лечение в течение 6 месяцев значительно снижает риск развития рецидива в сроки 12-24 месяца при сравнении с 3 месяцами лечения (ОР 0.57; 95% ДИ 0.45-0.71). Значимых различий в частоте побочных эффектов между группами лечения выявлено не было. Однако отдельные исследования не были направлены на изучение неблагоприятных эффектов, и не обладали достаточной статистической силой для оценки побочных эффектов КС [25].

Не имеется РКИ, изучавших влияние различных начальных доз кортикостероидов, применявшихся при лечении первого эпизода детского нефротического синдрома. Доза преднизона 60мг/м²/сутки была эмпирически рекомендована ISKDS в 1979г., и приблизительно эквивалентна 2мг/кг. И хотя теоретические расчеты показывают, что дозирование на массу тела приводит к назначению меньшей суммарной дозы по сравнению с дозированием на площадь поверхности тела, данных, касающихся клиническую значимость этих различий не имеется, поэтому могут использоваться оба метода расчета дозы. 2 РКИ показали, что среднее время до достижения ремиссии значительно не различается при назначении суточной дозы кортикостероидов в один прием или в несколько приемов (средняя взвешенная разница 0.04 дня; 95 % ДИ -0.98-1.06) [25].

Большинство детей (94%) отвечают на терапию кортикостероидами в течение 4 недель применения преднизона ежедневно [27]. Для уменьшения риска развития рецидива при первом эпизоде нефротического синдрома преднизон следует назначать ежедневно в течение как минимум 4 недель. По данным РКИ риск развития рецидива в течение 6 и 12 месяцев был существенно выше если преднизон назначался на 1 месяц, при сравнении с 2 месяцами (ОР 1.46; 95% ДИ 1.01-2.12 в течение 12 месяцев) [28]. После 4 недель ежедневного применения преднизон следует назначать в альтернирующем режиме, а не в режиме 3 дня подряд с 4-дневным перерывом. Эта рекомендация основана на данных

РКИ, которое показало, что альтернирующий режим ассоциирован с меньшим риском рецидивов [29]. Альтернирующий (а не ежедневный) режим назначения преднизолона предложен для поддержания ремиссии в связи с тем, что оказывает меньшее негативное влияние на рост ребенка [30]. Доказательств в пользу применения высоких доз метилпреднизолона в/в у детей с нефротическим синдромом, не достигших ремиссии после 4 недель ежедневного приема кортикостероидов, прежде чем констатировать у них стероид-резистентность нет, несмотря на широкое использование этого метода, в частности во Франции [31].

3.2: Лечение рецидивирующего СЧНС кортикостероидами

3.2.1: Кортикостероидная терапия у детей с редкими рецидивами СЧНС:

3.2.1.1: У детей с редкими рецидивами СЧНС мы предлагаем проводить лечение преднизолоном в дозе $60\text{мг}/\text{м}^2$ или $2\text{мг}/\text{кг}$ (максимально $60\text{мг}/\text{сутки}$) в один прием до тех пор, пока не будет констатирована полная ремиссия в течение 3 дней. (2D)

3.2.1.2: После достижения ремиссии мы предлагаем назначать преднизон в дозе $40\text{мг}/\text{м}^2$ или $1.5\text{мг}/\text{кг}$ (максимально 40мг) в один прием через день в течение как минимум 4 недель. (2C)

3.2.2: Кортикостероидная терапия при часто-рецидивирующем (ЧР) и стероид-зависимом (СЗ) СЧНС:

3.2.2.1: При рецидивах ЧР и СЗ СЧНС мы предлагаем назначать преднизон ежедневно до тех пор, пока полная ремиссия не будет констатирована в течение не менее 3 дней, и затем преднизолон в режиме через день в течение не менее чем 3 месяцев. (2C)

3.2.2.2: У детей с ЧР и СЗ СЧНС мы предлагаем назначать преднизон в режиме через день в наивозможно низких дозах, необходимых для поддержания ремиссии, во избежание серьезных побочных эффектов. (2D)

3.2.2.3: У детей с СЗ СЧНС для поддержания ремиссии мы предлагаем назначать преднизон ежедневно в наивозможно меньших дозах, необходимых для поддержания ремиссии без серьезных побочных эффектов в тех случаях, когда режим приема через день не эффективен. (2D)

3.2.2.4: У детей с ЧР и СЗ СЧНС, получающих преднизон в режиме через день, мы предлагаем на период эпизодов респираторных и других инфекций назначать преднизон ежедневно, с целью уменьшения риска обострений. (2C)

ПРЕДПОСЫЛКИ

У детей с нефротическим синдромом, ответивших на кортикостероиды, вероятность развития одного или более рецидивов составляет 80-90% [17,18]. У половины из них рецидивы возникают редко и поддаются коротким курсам преднизона. Остальные дети имеют часто-рецидивирующий (ЧР) или стероид-зависимый (СЗ) СЧНС [17,18]. Риск развития у ребенка частых рецидивов или стероид-зависимости повышен в следующих

ситуациях: короткий интервал времени до развития первого рецидива [32]; большое количество рецидивов в первые 6 месяцев после проведения инициальной терапии [15,18]; дебют заболевания в младшем возрасте [33,34]; мужской пол ребенка ([34]; длительное время до достижения ремиссии при лечении первого эпизода [31,35]; инфекции при первом рецидиве [32]; гематурия в дебюте нефротического синдрома [21]. Стойким индикатором часто-рецидивирующего течения является ранний срок развития рецидива после инициального лечения. Другие независимые факторы риска прогнозирования частых рецидивов или СЗНС в исследованиях не оценены. Дети с ЧР или СЗ СЧНС, и дети с первым эпизодом СЧНС, развившимся в раннем возрасте, характеризуются большей длительностью течения рецидивирующего или СЗ СЧНС по сравнению с детьми с редкими рецидивами или более поздним дебютом заболевания [16,33]. Для достижения ремиссии требуются кортикостероиды, и низкие дозы, назначаемые в альтернирующем режиме, могут поддерживать ремиссию у пациентов с ЧР СЧНС без назначения кортикостероид-сберегающих препаратов. Назначение низких доз кортикостероидов ежедневно или в альтернирующем режиме могут потребоваться для поддержания ремиссии при СЗ СЧНС даже несмотря на применение кортикостероид-сберегающих препаратов.

ОБОСНОВАНИЕ

- У детей с редкими рецидивами СЧНС, режим назначения кортикостероидов базируется на эмпирических рекомендациях ISKDS и на данных РКИ у детей с ЧР СЧНС.
- У детей с ЧР и СЗ СЧНС имеется низкая степень доказательности того, что увеличение длительности кортикостероидной терапии повышает длительность ремиссии.
- У детей СЗ СЧНС имеется низкая степень доказательности того, что смена режима терапии с альтернирующего на ежедневный прием при возникновении инфекций респираторного тракта уменьшает риск рецидива.
- У детей с ЧР и СЗ СЧНС имеется очень низкая степень доказательности того, что низкие малые дозы кортикостероидов в альтернирующем или ежедневном режиме приема уменьшают риск рецидивов.

Терапия Кортикостероидами при Рецидивах у Детей с Редкими Рецидивами СЧНС

В настоящее время нет РКИ, посвященных режимам применения кортикостероидов при редких рецидивах СЧНС. У детей с часто-рецидивирующим СЧНС исследование ISKDS

показало, что количество рецидивов в течение 7 месяцев после лечения значимо не различается у детей, леченных преднизолом ежедневно в течение 8 недель, по сравнению с детьми, леченными преднизолом ежедневно до достижения ремиссии с последующим назначением преднизона в режиме 3 дня подряд с 4-дневным перерывом еще в течение 4 недель (последующие рецидивы в течение 9 месяцев ОР 1.07; 95% ДИ 0.77-1.50) [25]. Основываясь на этих данных мы предполагаем назначать детям с редкими рецидивами СЧНС кортикостероиды ежедневно только до достижения ремиссии, с последующим приемом преднизона в течение 4 недель в альтернирующем режиме.

Кортикостероидная Терапия при Часто-Рецидивирующем (ЧР) и Стероид-Зависимом (СЗ) СЧНС у детей

Приблизительно 40 % детей с СЧНС имеют ЧР или СЗ СЧНС. Единственное РКИ, проведенное у детей с рецидивирующим нефротическим синдромом показало, что риск развития рецидивов в течение 12 и 24 месяцев значительно снижался при лечении преднизолом в течение 7 месяцев по сравнению с 2 месяцами терапии [25]. Эти данные, а также данные касающиеся длительности применения преднизона в дебюте СЧНС, позволяют считать оправданным лечение детей с ЧР и СЗ СЧНС более длительными курсами, чем детей с редкими рецидивами. В трех РКИ было показано, что ежедневное назначение преднизона во время респираторных или других инфекций уменьшает риск развития рецидива у детей с СЗ СЧНС [25,36,37].

Для поддержания ремиссии у детей с СЗ СЧНС преднизон может назначаться в альтернирующем режиме и в наименьших дозах, способных поддерживать ремиссию. В наблюдательном исследовании было продемонстрировано, что низкие дозы преднизона в альтернирующем режиме (0.48мг/кг через день) уменьшают риск рецидива при ЧР СЗНС при сравнении с историческим контролем [38]. Руководство Британской Ассоциации Педиатрической Нефрологии рекомендует, чтобы дети с СЗ СЧНС получали преднизон в дозе 0.1-0.5мг/кг в альтернирующем режиме как минимум 3-6 месяцев до начала снижения дозы [39]. Рекомендации Индийской Педиатрической Нефрологической Группы указывают, что доза преднизона может быть снижена до 0.5-0.7 мг/кг и менее в альтернирующем режиме при продолжительности лечения до 9-18 месяцев с тщательным контролем кортикостероидной токсичности [40]. Не рандомизированное сравнительное исследование показало, что низкие дозы преднизона ежедневно (0.25мг/кг) оказались более эффективными в поддержании ремиссии, чем отсутствие лечения низкими дозами кортикостероидов в группе исторического контроля, со снижением частоты рецидивов с 2.25 на пациента в год до 0.5 на пациента в год [41].

3.3: Лечение ЧР и СЗ СЧНС кортикостероид-сберегающими препаратами

3.3.1: Мы рекомендуем назначать стероид-сберегающие препараты у детей с ЧР и СЗ СЧНС в тех случаях, когда развиваются побочные эффекты кортикостероидов. (1B)

3.3.2: При ЧР СЧНС мы рекомендуем использовать в качестве стероид-сберегающих препаратов алкилирующие препараты – циклофосфамид или хлорамбуцил. (1B) Мы предлагаем использовать алкилирующие препараты – циклофосфамид или хлорамбуцил, в качестве кортикостероид-сберегающих препаратов при СЗ СЧНС. (2C)

3.3.2.1: Мы предлагаем назначать циклофосфамид в дозе 2мг/кг/сутки в течение 8-12 недель (максимальная кумулятивная доза 168мг/кг). (2C)

3.3.2.2: Мы предлагаем не начинать терапию циклофосфамидом до тех пор, пока не будет достигнута ремиссия с помощью кортикостероидов. (2D)

3.3.2.3: Мы предлагаем назначать хлорамбуцил в дозе 0.1-0.2мг/кг/сутки в течение 8 недель (максимальная кумулятивная доза 11.2мг/кг) в качестве альтернативы циклофосфамиду. (2C)

3.3.2.4: Мы предлагаем не проводить второй курс алкилирующих препаратов. (2D)

3.3.3: Мы рекомендуем использовать левамизол в качестве кортикостероид-сберегающего препарата. (1B)

3.3.3.1: Мы предлагаем назначать левамизол в дозе 2.5мг/кг через день (2B) в течение как минимум 12 месяцев (2C), так как у большинства детей при отмене левамизола возникают рецидивы.

3.3.4: Мы рекомендуем использовать ингибиторы кальцинейрина, циклоспорин или такролимус, в качестве кортикостероид-сберегающих препаратов. (1C)

3.3.4.1: Мы предлагаем применять циклоспорин в начальной дозе 4-5мг/кг/сутки в два приема. (2C)

3.3.4.2: Мы предлагаем применять такролимус в начальной дозе 0.1мг/кг/сутки в два приема вместо циклоспорина в случае выраженных косметических побочных эффектов циклоспорина. (2D)

3.3.4.3: Мониторировать концентрацию ингибиторов кальцинейрина (КНИ) для уменьшения токсичности. (нет степени)

3.3.4.4: Мы предлагаем назначать КНИ в течение как минимум 12 месяцев, так как у большинства детей при отмене КНИ развиваются обострения. (2C)

3.3.5: Мы предлагаем применять ММФ в качестве кортикостероид-сберегающего препарата. (2C)

3.3.5.1: Мы предлагаем назначать ММФ в начальной дозе 1200 мг/м²/сутки в два приема в течение как минимум 12 месяцев, так как у большинства детей при отмене ММФ развиваются рецидивы. (2C)

3.3.6: Мы предлагаем применять ритуксимаб только у тех детей с СЗ СЧНС, у кого частые рецидивы возникают, несмотря на применение оптимальных комбинаций преднизона и кортикостероид-сберегающих препаратов, или у тех, у кого развиваются серьезные побочные эффекты этой терапии. (2C)

3.3.7: Мы предлагаем не использовать мизорибин в качестве кортикостероид-сберегающего препарата при ЧР и СЗ СЧНС. (2C)

3.3.8: Мы рекомендуем не использовать азатиоприн в качестве кортикостероид-сберегающего препарата при ЧР и СЗ СЧНС. (1B)

ПРЕДПОСЫЛКИ

Около половины детей с СЧНС, имеющих рецидивы, страдают ЧР и СЗ СЧНС [17,18]. Отдаленный прогноз у большинства детей с СЧНС благоприятен – это полное разрешение заболевания с течением времени и сохранная функция почек. Поэтому ограничение отдаленных побочных эффектов лечения является важной задачей. Дети с ЧР и СЗ СЧНС нуждаются в длительной кортикостероидной терапии, которая сопряжена с развитием серьезных побочных эффектов, включающих задержку роста, расстройства поведения, ожирение, синдром Кушинга, гипертензию, нарушения зрения, нарушение толерантности к глюкозе и снижение минеральной плотности кости. Побочные эффекты могут персистировать и у взрослых, если рецидивы продолжают развиваться в пост-пубертатном периоде [42]. Для уменьшения риска побочных эффектов, обусловленных кортикостероидами, детям с ЧР и СЗ СЧНС могут потребоваться другие лекарственные средства, в том числе алкилирующие препараты (циклофосфамид, хлорамбуцил) и ингибиторы КНИ (циклоспорин, такролимус). Побочные эффекты этих препаратов включают повышение риска развития инфекционных осложнений и снижение фертильности (алкилирующие препараты) [42,43], а также развитие почечной дисфункции и гипертензии (КНИ). КНИ и ММФ значительно дороже, чем другие препараты, и этот факт может лимитировать их доступность во многих странах.

ОБОСНОВАНИЕ

У детей с ЧР и СЗ СЧНС:

- Имеется средняя степень доказательности в пользу применения алкилирующих препаратов (циклофосфамида, хлорамбуцила), левамизола и КНИ (циклоспорина, такролимуса)
- Имеется низкая степень доказательности в пользу применения микофенолата мофетила (ММФ)
- Имеется низкая степень доказательности в поддержку эффективности назначения ритуксимаба
- Имеется средней степени доказательности, демонстрирующая что мизорибин и азатиоприн не эффективны

У детей с ЧР или СЗ СЧНС рецидивы часто продолжаются и в подростковом или взрослом возрасте, и для достижения и поддержания ремиссии требуется лечение преднизолом в различных дозах в течение длительного периода времени. У пациентов, успешно леченных кортикостероид-сберегающими препаратами улучшается рост,

снижается индекс массы тела, уменьшаются проявления экзогенного синдрома Кушинга и других кортикостероид-опосредованных побочных эффектов [45-48]. Во всех случаях, когда предполагается кортикостероид-сберегающая терапия, побочные эффекты последней должны быть соотнесены с ее пользой: как с уменьшением частоты рецидивов, так и ограничением побочных эффектов кортикостероидов.

В 14 РКИ проведенных у детей, сравнивали циклофосфамид (3 исследования), хлорамбуцил (2 исследования), левамизол (6 исследований), мизорибин (1 исследование) и азатиоприн (1 исследование) с плацебо, отсутствием специфического лечения, или применением преднизона у детей с ЧР и/или СЗ СЧНС. В этих исследованиях либо не было разделения между ЧР и СЗ СЧНС, либо были включены лишь пациенты с СЗ СЧНС. Циклофосфамид, хлорамбуцил и левамизол снижали риск развития рецидивов более чем на 50% (Таблица 2) при коротком периоде наблюдения (6-12 месяцев). 2 РКИ продемонстрировали отсутствие значимых различий в отношении риска развития рецидивов между циклоспорином и циклофосфамидом, или между циклоспорином и хлорамбуцилом. РКИ также показали отсутствие значимых различий в риске развития рецидивов между левамизолом и циклофосфамидом в/в, и между циклофосфамидом внутрь и хлорамбуцилом [49].

Таблица 2 | Мета-анализ РКИ применения кортикостероид-сберегающих препаратов у детей с ЧР или СЗ СЧНС

Препарат	Количество РКИ	Количество пациентов	Относительный риск рецидива (95% ДИ)	Период оценки исходов (месяцы)	Снижение относительного риска
Циклофосфамид ^a	3	102	0.44 (0.26,0.73)	6-12	56%
Хлорамбуцил ^b	2	32	0.13 (0.03,0.57)	12	87%
Левамизол ^{c,d}	5	269	0.43 (0.27,0.68)	4-12	57%
Мизорибин ^e	1	197	Коэффициент частоты рецидивов ^f 0.81(0.61,1.05)	18	не значимо
Азатиоприн ^g	2	60	0.90 (0.59,1.38)	6	не значимо

ДИ – доверительный интервал, ЧР – частые рецидивы, РКИ – рандомизированные контролируемые исследования, СЗ – стероид-зависимый, СЧНС – стероид-чувствительный нефротический синдром

^aЦиклофосфамид и преднизон vs преднизон

^bХлорамбуцил и преднизон vs преднизон, или vs плацебо и преднизон

^cЛевамизол и преднизон vs плацебо и преднизон, левамизол и преднизон vs преднизон, левамизол vs преднизон, левамизол vs неспецифической терапии

^dОдно РКИ с использованием значительно более низких доз левамизола было исключено (см текст)

^eМизорибин и преднизон vs плацебо и преднизон

^fКоэффициент частоты рецидивов = (общее количество рецидивов÷период наблюдения в группе лечения)÷(общее количество рецидивов÷период наблюдение в контрольной группе)

^gАзатиоприн и преднизон vs плацебо и преднизон, азатиоприн и преднизон vs преднизон

Данные Hodson et al [49]

Алкилирующие Препараты

Алкилирующие препараты (циклофосфамид, хлорамбуцил) могут пролонгировать ремиссию, достигнутую при любом виде терапии, хотя они вызывают значительные побочные эффекты. В РКИ с периодом наблюдения 6-12 месяцев, алкилирующие препараты снижали риск рецидивов по сравнению с преднизоном, плацебо, или неспецифическим лечением на 65% (ОР 0.34; 95% ДИ 0.18-0.63) [49] (Таблица 2). В систематизированных обзорах наблюдательных исследований и РКИ, применение алкилирующих препаратов при ЧР СЧНС обеспечивало 72% ремиссий в течение 2 лет, однако лишь 36% ремиссий сохранялись в течение 5 лет. Алкилирующие препараты были менее эффективными при СЗ СЧНС, при этом частота ремиссий составляла 40% и 24% через 2 года и 5 лет соответственно [43]. При развитии СЧНС у пациентов младше 3 лет и начавших получать циклофосфамид в возрасте до 3,8 лет, вероятность достижения стойкой ремиссии меньше по сравнению с детьми старше 7.5 лет [51]. Применение циклофосфамида в течение 8 недель было значительно эффективнее в отношении снижения риска рецидивов по сравнению с 2 неделями в одном из РКИ (Таблица 3). У пациентов с СЗ СЧНС не было отмечено значимых различий риска возникновения рецидивов при длительности терапии циклофосфамидом 8 и 12 недель (Таблица 3). Тем не менее Рабочая Группа по Педиатрической Нефрологии пришла к выводу, что терапия циклофосфамидом в течение 12 недель является более эффективной по сравнению с историческим контролем, леченным в течение 8 недель [52]. Терапия циклофосфамидом сопряжена с риском развития геморрагического цистита, но данное осложнение редко встречается при применении рекомендуемых доз. Тем не менее, циклофосфамид по возможности следует назначать в период ремиссии, когда у ребенка достаточно мочи и он может получать большое количество жидкости. В\в путь введения может быть рекомендован при низкой комплаентности к лечению. В 2 РКИ с периодом наблюдения 12-24 месяцев было показано отсутствие значимых различий риска развития рецидивов между пероральным и в\в путями введения циклофосфамида. Однако через 6 месяцев значительно большее количество детей, леченных ежемесячным пульсовым введением циклофосфамида в течение 6 месяцев, находились в ремиссии, по сравнению с детьми, леченными циклофосфамидом внутрь в течение 8-12 недель (таблица 3). Исследования продемонстрировали эффективность хлорамбуцила в дозах 0.1-0.2мг/кг/сутки, назначаемого в течение 8 недель (кумулятивная доза 11.2мг/кг) (таблица 2). Более высокие дозы не повышают эффективность лечения и приводят к значительному риску осложнений, в особенности гематологических и инфекционных [53].

Предполагается, что второй курс алкилирующих препаратов не назначается. Гонадотоксичность алкилирующих препаратов хорошо доказана, при этом мужчины подвержены этому осложнению в большей степени чем женщины. Имеются дозозависимые взаимоотношения между суммарной дозой циклофосфида и вероятностью снижения количества сперматозоидов менее 10^6 /мл. «Безопасная» доза циклофосфида остается неизвестной, но максимальная кумулятивная доза 168мг/кг (2мг/кг/сутки в течение 12 недель) для мальчиков ниже суммарной дозы ($> 200-300$ мг/кг) при которой обычно развивается азооспермия [43,54]. Данных касающихся хлорамбуцила очень мало, но обследование пациентов леченых этим препаратом по поводу лимфомы показало, что развитие азооспермии была ассоциировано с суммарной дозой 10-17мг/кг, из чего следует, что терапевтическое окно между эффективностью и токсичностью хлорамбуцила очень узкое [55]. Исследования показывают также больший риск развития злокачественных заболеваний у пациентов, получавших хлорамбуцил, по сравнению с циклофосфамидом [43].

Левамизол

В 5 из 6 РКИ было продемонстрировано значительное снижение риска развития рецидивов при лечении левамизолом по сравнению с преднизолом, плацебо или неспецифическим лечением [49] (Таблица 2). В 4 из этих 5 исследований включавших детей с ЧР ил СЗ СЧНС, левамизол назначали в дозе 2.5мг/кг через день. В шестом исследовании, где левамизол назначался в меньшей дозе (2.5мг/кг левамизола в течение 2 последовательных дней в неделю), не выявлено снижения риска развития рецидивов по сравнению с плацебо [56]. У большинства детей нефротический синдром рецидивировал после отмены левамизола. Наблюдательные исследования продемонстрировали более длительный эффект в отношении снижения частоты рецидивов при использовании левамизола в течение 12-24 месяцев [57-59]. Побочные явления применения левамизола нечасты и минимальны, описаны легкая лейкопения и желудочно-кишечные расстройства. В редких случаях описывают также развитие кожного васкулита на фоне терапии левамизолом. Во многих странах левамизол не доступен.

КНИ

В двух РКИ показано отсутствие значимых различий в риске развития рецидивов в период проведения лечения циклоспорином по сравнению с циклофосфамидом или хлорамбуцилом [61,62]. Однако частота рецидивов при применении циклоспоринола была выше по сравнению с алкилирующими препаратами, если результаты оценивали в сроки 12-24 месяцев после прекращения лечения. По данным РКИ, выполненного в Японии,

оказалось, что у 50% из 49 детей, леченных циклоспорином, и у 70 % из 59 детей, получавших плацебо, в течение 24 недель лечения возникали рецидивы [63]. В наблюдательных исследованиях циклоспорин поддерживал ремиссию у 60-90% детей СЗ СЧНС, продолжавших давать рецидивы после терапии алкилирующими препаратами [64-66]. Однако среди детей с СЗ СЧНС, обусловленным подтвержденной при нефробиопсии БМИ, только 40% оставалось в ремиссии после 2 лет терапии, и у всех больных после отмены циклоспорина развивались рецидивы (медиана 26 дней) [65]. В большинстве исследований циклоспорин назначали по 3-6мг/кг/сутки в равноразделенной дозе дважды день, с целевой концентрацией циклоспорина натощак 80-150нг/мл [25нмоль/л] и с поддержанием более низкой концентрации после достижения стойкой ремиссии в течение 3-6 месяцев - с целью минимизировать нефротоксический эффект циклоспорина. По данным РКИ частота устойчивых ремиссий была значительно выше в тех случаях, когда концентрация циклоспорина через 12 часов после приема поддерживалась на уровне 60-80нг/мл (доза 4.7мг/кг/сутки), по сравнению с детьми, получавшими 2.5мг/кг/сутки (Таблица 3) [67]. Имеются ограниченные данные по поводу использования для мониторингования пиковой концентрации циклоспорина (C₂), а не концентрации натощак (C₀) [68].

Эффективность такролимуса у детей с СЧНС не изучена. Такролимус широко используется в Северной Америке у детей с ЧР и СЗ СЧНС из-за косметических побочных эффектов циклоспорина. Имеется незначительное количество данных поддерживающих применение такролимуса, тем не менее его эффективность должна быть идентичной циклоспорину, что показано в наблюдательном исследовании при СЗ СЧНС [69]. Доза такролимуса должна быть подобрана для поддержания концентрации на уровне 5-10нг/мл [6-12нмоль/л] через 12 ч после приема препарата, что основано на данных исследований после почечного трансплантата.

Основными побочными эффектами применения циклоспорина являются почечная дисфункция, артериальная гипертензия, гипертрофия десен и гипертрихоз. Артериальная гипертензия и почечная дисфункция встречаются у 5-10% детей [49, 64, 66]. Гипертрихоз и гиперплазия десен у детей леченных циклоспорином в течение более 1 года развиваются в 70 % и 30% случаев соответственно [64]. Такролимус также может вызывать почечную дисфункцию и артериальную гипертензию, но значительно реже вызывает гипертрихоз, было также описано развитие такролимус-ассоциированного сахарного диабета у детей с нефротическим синдромом [70].

У детей, получающих циклоспорин в течение 12 месяцев и более, в 30-40% случаев биопсия почки выявляет тубулоинтерстициальные повреждения. Частота этих изменений возрастает до 80% после 4 и более лет лечения [71]. Циклоспорин-ассоциированная артериопатия встречается редко. Длительность безопасной терапии циклоспорином – вопрос спорный, часть авторов полагает, что длительность терапии КНИ не должна превышать 2 года [71], тогда как другие полагают, что более длительные курсы циклоспорина хорошо переносятся [72].

В не рандомизированном сравнительном исследовании было показано, что сопутствующее назначение кетоконазола при терапии циклоспорином у детей с СЗ СЧНС позволяет снизить среднюю дозу циклоспорина на 48%, что эквивалентно экономии на 38% и без уменьшения эффективности. Такой подход был предложен с целью снижения стоимости препаратов данного класса.

ММФ

До настоящего времени во всех исследованиях с применением метаболитов микофеноловой кислоты при нефротическом синдроме использовался ММФ. В небольшом РКИ у 5 из 12 детей, леченных в течение 1 года ММФ развились рецидивы, по сравнению с 1 из 12, леченных циклоспорином. Различия не были статистически значимыми, и количество пациентов было слишком малым, чтобы определить сравнительную эффективность ММФ и циклоспорина (Таблица 3) [74]. СКФ оставалась стабильной в период лечения ММФ, но снижалась при лечении циклоспорином. В проспективном исследовании 33 ребенка (26 с ЧР СЧНС) были лечены ММФ в течение 6 месяцев. 24 (75%) оставались в ремиссии во время лечения, у 12 не было рецидивов в течение 6 месяцев после отмены препарата, и 8 из этих 12 оставались в ремиссии в течение 18-30 месяцев наблюдения [75]. В ретроспективном исследовании СЗ СЧНС у 42 детей, леченных в течение как минимум 6 месяцев, среднее снижение частоты рецидивов составило 3.8 в год [76]. ММФ в целом характеризовался хорошей переносимостью, лишь у небольшого количества детей развивалась лейкопения и боли в животе. В наблюдательных исследованиях ММФ применялся длительно - до 45 месяцев, также с хорошей переносимостью [76]. В большинстве исследований ММФ назначали по 1200мг/м²/сутки или около 30мг/кг/сутки в двух равноразделенных дозах. ММФ использовался в комбинации с циклоспорином у детей с плохо контролируемым течением СЗ СЧНС, что позволяло снизить дозу циклоспорина [77]. Микофенолат натрия может служить альтернативой ММФ, если последний не переносим вследствие побочных эффектов, но данных касающихся применения микофенолата натрия при нефротическом

синдроме нет. У детей с почечным трансплантатом, получающих циклоспорин, фармакокинетическое исследование одноразового приема показало, что 450мг/м² микофенолата натрия и 600мг/м² ММФ обеспечивают идентичное поступление микофеноловой кислоты [78]. Начат набор пациентов в РКИ с целью сравнения ММФ и циклофосфамида.

Таблица 3 | РКИ сравнивающие кортикостероид-сберегающие препараты при ЧР и СЗ СЧНС

Препарат	Количество РКИ	Количество пациентов	Относительный риск рецидива (95% ДИ)	Период оценки исходов (месяцы)	Заключение
Циклофосфамид 8 недель vs 2 недели	1	29	0.25 (0.07,0.92)	12	8 недель значительно эффективнее
Циклофосфамид 8 недель vs 12 недель	1	73	0.98 (0.74,1.28)	24	Нет значимых различий
Циклофосфамид 8 недель vs хлорамбуцил 8 недель	1	50	1.15 (0.69,1.94)	12	Нет значимых различий
Циклофосфамид vs внутрь	2	83	0.99 (0.76,1.29)	12-24	Нет значимых различий
Циклофосфамид vs циклоспорин	1	55	1.07 (0.48,2.35)	9	Нет значимых различий во время лечения
Хлорамбуцил vs циклоспорин	1	40	0.82 (0.44,1.53)	6	Нет значимых различий во время лечения
Циклофосфамид в/в vs левамизол	1	40	1.00 (0.7,1.43)	12	Нет значимых различий
Микофенолат vs циклоспорин	1	24	5.0 (0.68,36.66)	12	Нет значимых различий (мало больных)
Циклоспорин 5мг/кг vs 2,5мг/кг	1	44	Коэффициент риска 0.37 (0.18,0.79)	24	Высокая доза значительно более эффективна

ДИ – доверительный интервал, ЧР – частые рецидивы, РКИ – рандомизированные контролируемые исследования, СЗ – стероид-зависимый, СЧНС – стероид-чувствительный нефротический синдром
Данные из Hodson et al [49]

Выбор Терапии Первой Линии для ЧР и СЗ СЧНС

Данных РКИ, которые позволили бы точно определить, какой именно кортикостероид-сберегающий агент является препаратом выбора у детей с ЧР СЧНС или СЗ СЧНС, в настоящее время нет. В таблице 4 представлены преимущества и недостатки алкилирующих препаратов, левамизола, КНИ и ММФ. Эта таблица сможет помочь в принятии решения клиницистам и родственникам больных, в тех случаях когда необходимо выбрать, какой кортикостероид-сберегающий препарат в первую очередь следует назначить ребенку с ЧР или СЗ СЧНС.

Таблица 4 | Преимущества и недостатки назначения кортикостероид-сберегающих препаратов в качестве терапии первой линии при ЧР или СЗ СЧНС

Препарат	Преимущества	Недостатки
Циклофосфамид	Длительная ремиссия при недорогом лечении	Менее эффективен при СЗ СЧНС Мониторинг общего анализа крови во время лечения Потенциальные серьезные непосредственные и отдаленные побочные эффекты Может быть назначен только один курс
Хлорамбуцил	Длительная ремиссия при недорогом лечении	Менее эффективен в при СЗ СЧНС Мониторинг общего анализа крови во время лечения Потенциальные серьезные побочные эффекты Может быть назначен только один курс Не одобрен для применения при СЧНС в ряде стран
Левамизол	Мало побочных эффектов В целом – недорогое лечение	Для поддержания ремиссии необходимо длительное лечение Ограниченная доступность Не одобрен для применения при СЧНС в ряде стран
Циклоспорин	Длительная ремиссия у части детей с СЗ СЧНС	Для поддержания ремиссии необходимо длительное лечение Дорогостоящее лечение Нефротоксичность Косметические побочные эффекты
Такролимус	Длительная ремиссия у части детей с СЗ СЧНС	Для поддержания ремиссии необходимо длительное лечение Дорогостоящее лечение Нефротоксичность Риск развития сахарного диабета Не одобрен для применения при СЧНС в ряде стран
Микофенолата мофетил	Длительная ремиссия у части детей с ЧР и СЗ СЧНС Мало побочных эффектов	Для поддержания ремиссии необходимо длительное лечение Вероятно менее эффективен чем КНИ Дорогостоящее лечение Не одобрен для применения при СЧНС в ряде стран

ЧР – часто рецидивирующий, СЗ – стероид-зависимый, СЧНС – стероид-чувствительный нефротический синдром

Ритуксимаб при СЗ СЧНС

Место ритуксимаба в терапии СЗ СЧНС остается неясным. В единичном открытом РКИ, включавшем 54 ребенка с СЗ СЧНС и зависимостью не только от преднизона, но и от КНИ, было обнаружено что ритуксимаб значительно снижает частоту рецидивов в течение 3 месяцев (18,5% и 48,1% соответственно в группе лечения и в группе контроля), и повышает вероятность безопасной отмены преднизона и КНИ [79]. Эти данные подтверждают результаты серий наблюдений, в которых было отмечено что ритуксимаб, моноклональные анти-CD20 антитела, назначаемые в дозе 375мг/м² четырехкратно в режиме 1 раз в неделю, увеличивает длительность ремиссии у 80% детей [80,81]. У трети больных в одной из серий наблюдений ритуксимаб вызывал острые побочные реакции, такие как лихорадка, рвота, диарея, кожные высыпания и бронхоспазм [81]. Сообщалось также о таких серьезных побочных эффектах как пневмоцистная пневмония, вызванная *Pneumocystis jiroveci*, и пневмофиброз [80,82]. Начат набор пациентов в РКИ, сравнивающее ритуксимаб к плацебо при циклоспорин-зависимом СЗ СЧНС.

Другие Препараты

Мизорибин широко используется в Японии в качестве кортикостероид-сберегающего препарата. Единичное РКИ (197 пациентов) показало, что частота рецидивов (измеренная как соотношение общего количества рецидивов к длительности наблюдения в группе получавшей мизорибин, и в группе, получавшей плацебо) значимо не различается в группах лечения и плацебо (коэффициент частоты рецидивов 0.81; 95% ДИ 0.61-1.05) [63] (Таблица 2).

Рекомендуется не использовать азатиоприн в качестве кортикостероид-сберегающего препарата при ЧР и СЗ СЧНС, так как в двух РКИ продемонстрировано отсутствие значимых различий риска развития рецидивов между группами получавшими азатиоприн и плацебо (ОР 0.90; 95% ДИ 0.59-1.38) [49] (Таблица 2).

3.4: Показания к биопсии почки

3.4.1: Показаниями у биопсии почки у детей с СЧНС являются (нет степени):

- отсутствие эффекта при рецидивах после первоначального ответа на кортикостероиды;
- высокий индекс подозрения в отношении иной основной патологии;
- ухудшение функции почек у детей, получающих КНИ.

ОБОСНОВАНИЕ

Биопсия почки показана детям с нефротическим синдромом, не отвечающим на терапию кортикостероидами после достижения одной и более ремиссии (позднее отсутствие ответа), для определения морфологического варианта поражения почек. Верхняя граница возраста для лечения нефротического синдрома без предварительно выполненной биопсии не установлена, поскольку во многих странах, например в Северной Европе и Индии, у 40-50% подростков выявляется БМИ [14, 83, 84]. Однако в популяциях с большей распространенностью ФСГС и других морфологических вариантов, в особенности в африканской и афро-американской популяциях, оправданным считается выполнение биопсии в дебюте, перед началом лечения [85]. Некоторые авторы рекомендуют ежегодные повторные нефробиопсии у детей с СЧНС, если лечение КНИ продолжается более 2 лет, но нет данных, позволяющих определить соотношение риск/польза при выполнении протокольных биопсий. Биопсию следует проводить у детей с ухудшением функции почек, если почечная дисфункция сохраняется после уменьшения дозы КНИ. Рутинное выполнение биопсии у детей с ЧР или СЗ СЧНС до начала использования кортикостероид-сберегающей терапии не показано. Результаты исследований свидетельствуют, что наиболее важным предиктором почечной

выживаемости при детском нефротическом синдроме является не морфологический вариант, а достижение и поддержание ремиссии с помощью любого вида терапии [86].

3.5: Иммунизация у детей с СЧНС

3.5.1: Для уменьшения риска серьезных инфекций у детей с СЧНС (нет степени):

- проводить детям противопневмококковую вакцинацию.
- проводить вакцинацию против гриппа ежегодно детям, и всем, кто проживает с ними совместно.
- отложить вакцинацию живыми вакцинами до тех пор, пока доза преднизона не будет снижена до 1 мг/кг ежедневно ($<20\text{мг/сутки}$) или до 2мг/кг через день ($<40\text{мг}$ через день).
- живые вакцины противопоказаны детям, получающим кортикостероид-сберегающие иммуносупрессивные препараты.
- для уменьшения риска инфицирования детей с подавленными иммунитетом – иммунизировать здоровых лиц, проживающих совместно с детьми живыми вакцинами, но обеспечить отсутствие контакта детей с выделениями мочевой, пищеварительной и дыхательной систем вакцинированных лиц в течение 3-6 недель после вакцинации.
- при контакте с ветряной оспой – не привитым детям, получающим иммуносупрессанты, при возможности назначать противозостерный иммуноглобулин

ОБОСНОВАНИЕ

Дети с нефротическим синдромом имеют повышенный риск развития инвазивного пневмококкоза [87] и должны быть привиты гептавалентной конъюгированной вакциной (7vPCV) и 23-валентной полисахаридной вакциной (23vPPV) в соответствии с локальными рекомендациями для первичной и повторной иммунизации. Адекватность ответа на введение 7vPCV вакцины у детей с нефротическим синдромом не изучена. Серологический ответ на введение 23vPPV не различался у детей с активным нефротическим синдромом, получающих высокие дозы преднизона ($60\text{мг/м}^2/\text{сутки}$) по сравнению с детьми, получающими низкие дозы преднизона в альтернирующем режиме [88]. У большинства пациентов антитела персистировали как минимум 36 месяцев [89]. Дети с СЧНС и члены их семей должны также ежегодно получать вакцинацию против гриппа.

Живые Вакцины

Живые вакцины (против кори, эпидемического паротита, краснухи, ветряной оспы, ротавируса) противопоказаны детям, находящимся на иммуносупрессивной и/или

цитостатической терапии [90, 91], вакцинация должна быть отложена до того времени, когда:

- доза преднизона будет менее 1мг/кг/сутки (ниже 20мг/сутки) или менее 2мг/кг в альтернирующем режиме приема (ниже 40мг/сутки через день)
- лечение цитостатиками (циклофосфамид, хлорамбуцил) прекращено более чем за 3 месяца до иммунизации
- другие иммуносупрессивные препараты (КНИ, левамизол, ММФ) отменены в сроки более 1 месяца

Здоровые члены семьи детей с нарушенным иммунитетом должны быть вакцинированы против кори, эпидемического паротита, краснухи, ветряной оспы, ротавируса, для предотвращения инфицирования детей со сниженным иммунитетом [90]. При этом у иммуно-скомпроментированных детей должен быть исключен прямой контакт с вакцинированными членами семей сроком на 3-6 недель во избежание бытового, воздушно-капельного и энтерального пути заражения.

Иммунизация Против Ветряной Оспы

Ветряная оспа может иметь жизне-угрожающее течение у детей, получающих иммуносупрессивные препараты. Иммунизация против вируса ветряной оспы безопасна и эффективна у детей с нефротическим синдромом, включая тех, кто получает малые дозы преднизона в альтернирующем режиме [12].

- Детям с СЧНС, не получающим иммуносупрессивных или цитостатических препаратов или получающим только преднизон в небольших дозах в альтернирующем режиме, должна быть предложена вакцинация против ветряной оспы, если они ранее не переболели ветряной оспой или не были иммунизированы [90,91].
- Членам семей иммуно-скомпроментированных детей с СЧНС, получающих терапию иммуносупрессивными препаратами, следует предложить обратиться к врачу как можно скорее, если такой ребенок имел контакт с другим ребенком с ветрянкой или с взрослым с Herpes Zoster, чтобы ребенок смог получить специфический иммуноглобулин (если этот препарат доступен) в течение 72 часов с момента контакта [90].
- Заболевшим иммуно-скомпроментированным детям следует назначать ацикловир или валацикловир с момента появления симптомов ветрянки

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ИССЛЕДОВАНИЙ

Необходимо проведение РКИ для получения дополнительной информации:

- Установление сравнительной эффективности алкилирующих препаратов, левамизола, ММФ и КНИ при ЧР и СЗ СЧНС
- Установление соотношения риск/польза для циклоспорина и такролимуса при ЧР и СЗ СЧНС
- Установление дополнительных преимуществ и рисков при добавлении препаратов микофеноловой кислоты к КНИ при СЗ СЧНС
- Установление дополнительных преимуществ и рисков при назначении ритуксимаба в сравнении с, или при добавлении его к другим кортикостероид-сберегающим препаратам при СЗ СЧНС

Глава 4: Стероид-резистентный нефротический синдром у детей

ВВЕДЕНИЕ

В этой главе даются рекомендации для детей с нефротическим синдромом в возрасте от 1 до 18 лет, не достигших полной ремиссии нефротического синдрома на фоне терапии кортикостероидами, т.е. имеющих СРНС. Содержание этой главы не относится к детям с СРНС в возрасте менее 1 года, и к детям с СРНС и гистологическими изменениями, не укладывающимися в рамки БМИ, МезПГН или ФСГС. Финансовые последствия широкого применения данных рекомендаций рассмотрены в главе 2.

4.1: Оценка детей с СРНС

4.1.1: Мы предлагаем проводить лечение кортикостероидами как минимум 8 недель, прежде чем констатировать стероид-резистентность (2D)

4.1.2: для оценки детей с СРНС требуется (нет степени):

- **диагностическая биопсия почки;**
- **оценка функции почек по СКФ и рСКФ;**
- **количественная оценка экскреции белка.**

ПРЕДПОСЫЛКИ

СРНС в целом, и ФСГС особенности, ассоциированы с 50% риском развития тХПН в течение 5 лет от момента установки диагноза, если у пациентов не удастся достичь частичной или полной ремиссии [86]. Персистирующий нефротический синдром ассоциирован с ухудшением качества жизни, тромбоэмболическими осложнениями, гипертензией, перитонитами и другими инфекциями, персистирующей дислипидемией и смертью [92-95]. Дети, у которых развилась тХПН, характеризуются снижением ожидаемой продолжительности жизни - в среднем 19 лет после начала диализа, и около 40 лет после трансплантации почки [96].

Совокупность продолжающихся осложнений заболевания должна быть соотнесена с потенциальной токсичностью, ассоциированной с приемом кортикостероидов и других иммуносупрессивных препаратов. Эти вопросы освещены в Главе 3 – СЧНС, и в главе 1 - Введение.

Потенциальные преимущества терапии включают излечение заболевания, контролирование нефротического синдрома и/или замедление прогрессирования в направлении тХПН.

ОБОСНОВАНИЕ

- Ведение детей с СРНС требует подтверждения резистентности к кортикостероидам, и обычно определяется как отсутствие ответа на применение преднизолона или преднизона в течение как минимум 8 недель

- Биопсия почки необходима для исключения вторичных причин нефротического синдрома и оценки степени выраженности интерстициального и гломерулярного фиброза
- Состояние функции почек, оцениваемое по рСКФ в момент возникновения нефротического синдрома, и ее нарушение с течением временем ассоциированы с отдаленным риском развития почечной недостаточности
- Количественная оценка протеинурии имеет решающее значение, поскольку обеспечивает возможность сравнения при оценке ответа на дальнейшее лечение

Резистентность к Стероидам

Минимальные требования к нагрузке кортикостероидами для установления резистентности остаются неясным. Вариабельность определений СРНС создает трудности при сравнении результатов клинических исследований. На основании ISKDS у 95% детей с СЧНС протеинурия ликвидируется после 4 недель лечения кортикостероидами ежедневно, и у 100% - после дополнительной 3 недельной терапии в альтернирующем режиме [27]. По данным последующих исследований количество ремиссий увеличивается при длительном применении малых доз преднизона (в контрольных ветвях РКИ), и при использовании высоких доз кортикостероидов в/в или внутрь (в наблюдательных исследованиях) [97,98]. До конца не ясно, является ли такой поздний ответ следствием продленного воздействия кортикостероидов, или отдаленным эффектом предшествующей терапии, или укладывается в рамки естественного течения заболевания. В связи с этим мы решили использовать одно из наиболее распространенных определений резистентности, а именно применение преднизона как минимум в течение 8 недель, из них в течение 4 недель в дозе 2мг/кг/сутки или 60мг/м²/сутки, и затем в течение 4 недель в дозе 1.5мг/кг или 40мг/м² в альтернирующем режиме [99]. Констатированная на этом этапе стероид-резистентность диктует необходимость выполнения биопсии почки для определения морфологического варианта повреждения. Лечение стероидами может быть продолжено дополнительно в течение 4 недель (суммарно до 12 недель), пока ожидаются результаты морфологического исследования.

Биопсия Почки

Для оценки СРНС рекомендуется выполнение биопсии почки. Исследование биоптата, включающее световую микроскопию, иммунофлюоресценцию и электронную микроскопию, может выявить изменения, обуславливающие клинические проявления нефротического синдрома, например ИГ-А нефропатию (ИГАН) или ВН. Дальнейшая

тактика лечения определяется основным диагнозом (см. главы 10 и 12 для ИГАН и ВН соответственно). Кроме того, могут быть выявлены морфологические изменения, соответствующие ФСГС, или, несмотря на стероид-резистентность, БМИ. В Главе 2 было отмечено, что необходимо наличие 20 клубочков в биоптате, чтобы с уверенностью исключить повреждения, которые имеются лишь в 5 % клубочков; следовательно, существует вероятность «пропустить» ФСГС во многих рутинных биоптатах, содержащих менее 20 клубочков. Биопсия почки дает также информацию, касающуюся степени выраженности интерстициального и гломерулярного фиброза, которая должна быть использована при оценке прогноза у детей с СРНС. Результаты биопсии также часто используются для объяснения пациенту и его родственникам, почему не достигнут ответ на терапию, и почему оценка прогноза после биопсии отличается от первоначальной.

Лабораторная Оценка

Функция почек должна быть оценена в момент установки диагноза СРНС для определения прогноза и оценки ответа на последующую терапию. Несмотря на неточности определения рСКФ при наличии нефротического синдрома, функция почек на момент установки диагноза является предиктором отдаленного риска развития почечной недостаточности. Протеинурия должна быть измерена с использованием соотношения белок/креатинин мочи (оБ/К), что позволяет оценивать эффект последующей терапии как частичную или полную ремиссию, или как отсутствие ремиссии (Таблица 1, Глава 3) [86, 100-103]. Показатель оБ/К следует определять в первой утренней порции мочи для исключения погрешностей, связанных с ортостатическим эффектом [104]. Измерение белка в 24 часовой порции мочи также может быть использовано, но данный метод не подходит для маленьких детей, еще не приученных к горшку. Наблюдательные исследования у пациентов с ФСГС демонстрируют 90%-ю 5-летнюю почечную выживаемость у пациентов, достигших полной ремиссии после монотерапии или комбинированной терапии [86, 103]. Частичная ремиссия ассоциирована с 80%-й 5-летней почечной выживаемостью у взрослых, однако аналогичных данных, касающихся детей, нет [103]. Отсутствие ремиссии является предиктором приблизительно 50%-й 5-летней почечной выживаемости [86, 100, 103].

У пациентов с СРНС и ФСГС идентифицировано множество генетических мутаций. У детей с СРНС старше 1 года, мутации подоцина выявлялись в 0-30% случаев. Значительная вариабельность в распространенности СРНС–ассоциированных мутаций иллюстрируется отсутствием мутаций подоцина в когорте из 18 детей с ФСГС афро-американского происхождения, и выявлением мутаций подоцина в 28% случаев в

Европейской когорте из 25 детей. Эти данные опубликованы одной и той же группой исследователей [106]. Рутинное исследование генетических мутаций не рассматривается как необходимое в настоящих Рекомендациях из-за ограниченной доступности генетических исследований, из-за их высокой стоимости, низкой распространенности мутаций в некоторых популяциях, а также из-за недостатка систематических исследований, касающихся ответа на лечение и прогноза при конкретных генетических полиморфизмах.

4.2: Рекомендации по лечению СРНС

4.2.1: Мы рекомендуем использовать ингибиторы кальцинейрина (КНИ) в качестве инициальной терапии у детей с СРНС. (1В)

4.2.1.1: Мы предлагаем проводить терапию КНИ в течение как минимум 6 месяцев, и прекращать ее, если к этому времени не достигнута частичная или полная ремиссия протеинурии. (2С)

4.2.1.2: Мы предлагаем продолжить терапию КНИ в течение как минимум 12 месяцев, если через 6 месяцев достигнута хотя бы частичная ремиссия. (2С)

4.2.1.3: Мы предлагаем комбинировать терапию малыми дозами кортикостероидов с терапией КНИ. (2D)

4.2.2: Мы рекомендуем проводить лечение иАПФ или БРА детям с СРНС. (1В)

4.2.3: У детей, не достигших ремиссии на терапии КНИ:

4.2.3.1: Мы предлагаем микофенолата мофетил (2D), высокие дозы кортикостероидов (2D) или комбинацию этих препаратов (2D) у детей, не достигших полной или частичной ремиссии на КНИ и кортикостероидах.

4.2.3.2: Мы предлагаем не назначать циклофосфамид детям с СРНС. (2В)

4.2.4: У пациентов с рецидивом нефротического синдрома после достижения полной ремиссии мы предлагаем возобновить терапию с использованием одной из следующих схем: (2С)

- **кортикостероиды внутрь (2D);**
- **вернуться к тому иммуносупрессивному препарату, который ранее был эффективен (2D);**
- **использовать альтернативный иммуносупрессивный препарат для уменьшения кумулятивной токсичности (2D).**

ПРЕДПОСЫЛКИ

Риск развития почечной недостаточности у пациентов с персистирующим нефротическим синдромом дает основания для использования альтернативных методов лечения, если установлена стероид-резистентность.

И циклоспорин и кортикостероиды в дополнение к их иммуномодулирующим свойствам оказывают прямое воздействие на цитоскелет подоцита [107], таким образом

эти препараты могут оказывать благоприятное влияние на течение нефротического синдрома, обусловленное несколькими механизмами действия.

ОБОСНОВАНИЕ

- Имеется средняя степень доказательности, что циклоспорин вызывает полную или частичную ремиссию у большинства детей с СРНС
- Имеется низкая степень доказательности, что такролимус оказывает сходное воздействие на протеинурию, и может улучшить приверженность к лечению, вследствие снижения риска гипертрихоза и гиперплазии десен по сравнению с циклоспорином
- Имеется средняя степень доказательности, что лечение блокаторами ренин-ангиотензиновой системы (РАС) ассоциировано со снижением протеинурии
- Риск развития почечной недостаточности значительно выше у пациентов, не достигших частичной или полной ремиссии на фоне любой моно- или комбинированной терапии.

Терапия КНИ

Использование циклоспорина в лечении СРНС наиболее широко изучено. В 3 РКИ, в которых приняли участие 49 пациентов, 26 получали циклоспорин и 23 - плацебо или контрольную терапию [108-110] (Таблица 5), и применение циклоспорина привело к развитию полной ремиссии в 31% случаев, и частичной ремиссии в 38% случаев в течение 6 месяцев лечения. Кумулятивное количество ремиссий - 69% оказалось значительно лучше, чем 0-16% ремиссий в контрольных группах этих рандомизированных исследований. В единичном РКИ с участием 138 детей и взрослых сравнивали циклоспорин (N=72) с ММФ в комбинации с высокой дозой дексаметазона внутрь (N=66). Циклоспорин обеспечил 19.4% полных ремиссий и 26.4% частичных ремиссий в течение 12 месяцев лечения [111]. По результатам серий наблюдений, полные и частичные ремиссии менее часты при нефротическом синдроме, ассоциированном с мутациями подоцина. Тем не менее было показано, что ремиссии могут развиваться, поэтому предполагается что пробная терапия КНИ может индуцировать по меньшей мере частичную ремиссию даже у этих пациентов [112].

Такролимус сравнивали с циклоспорином в одном исследовании, с участием 41 больного. Исследование не выявило значимых различий в воздействии на протеинурию. В данном исследовании частота нефротоксичности, артериальной гипертензии и сахарного диабета не различалась между циклоспорином и такролимусом. Различия между этими

препаратами было выявлено лишь в отношении таких побочных эффектов как частота гипертрихоза (95 % по сравнению 0%, $P < 0.001$) и гиперплазии десен (60% по сравнению 5%, $P < 0.001$) для циклоспорина и такролимуса соответственно, эти различия могут существенно повлиять на соблюдение больными рекомендаций по лечению.

Таблица 5 | Исследования КНИ при СРНС

Автор	N	Препарат	Контроль	Длительность лечения (месяцы)	Ремиссия: полная или частичная	Относительный риск ремиссии	Заключение
Lieberman 1996 [109]	24	Циклоспорин	Плацебо	6	12 (100%) vs 2 (17%)	5.48 (1.95-15.44)	Ремиссия Цс>плацебо
Ponticelli 1993 [110]	17 ^a	Циклоспорин	Симптоматическая терапия	12 ^b	6 (60%) vs 0 (0%)	9.45 (0.62-1.51)	Ремиссия Цс>контроля
Garin 1988 [108]	8	Циклоспорин	нет	2	0 (0%) vs 0 (0%)	0 (0.0-0.0)	Нет значимых различий
Choudhry 2009 [113]	41	Такролимус+ Преднизон	Циклоспорин + ПЗ	12	18 (86%) vs 15 (75%)	1.14 (0.84-1.55)	Нет значимых различий
Gipson 2011 [111]	138	Циклоспорин	ММФ + Дексаметазон	12	33 (45,8%) vs 22 (33%)	1.35 (0.90-2.10)	Нет значимых различий

КНИ – ингибиторы кальцинейрина, СРНС – стероид-резистентный нефротический синдром,

^aДети

^bШесть месяцев полной дозы с последующим снижением на 25% каждые 2 месяца

Оптимальная длительность терапии КНИ не известна. В опубликованных РКИ у детей использовались 6- и 12-месячные курсы лечения. Снижение протеинурии было документировано в сроки 4.4 ± 1.8 недель [109], с медианой до достижения полной или частичной ремиссии 8 и 12 недель соответственно [113]. После прекращения 6- и 12-месячного лечения рецидивы были документированы у 70 % пациентов, ответивших на терапию КНИ. Увеличение сроков лечения сверх 12 месяцев для предотвращения рецидивов является обычной практикой, однако влияние такого подхода на риск рецидивов, отдаленное состояние функции почек, и риск нефротоксичности не установлено. Мониторинг концентрации препаратов используется достаточно широко, но оптимальные уровни для СРНС не известны.

Нет данных, сравнивающих циклоспорин в виде монотерапии с комбинацией циклоспорина и низких доз преднизона. Следовательно, необходимость применения КС в дополнение к КНИ при СРНС не установлена. Малые дозы КС рекомендованы здесь в соответствии с режимами, применявшимися в большинстве клинических исследований. Рекомендуется постепенное снижение дозы до наименьшего уровня, способного поддерживать ремиссию.

Влияние подоцит-повреждающих генетических полиморфизмов на результаты иммуномодулирующей терапии оценено в малых когортных исследованиях у больных генетически обусловленным СРНС, с частотой ответа на терапию от 7% до 80% в различных когортах (количество больных в когорте колебалось от 4 и 34 пациентов) [112]. РКИ посвященные оценке влияния лежащих в основе СРНС генетических мутации не проводились.

Блокаторы РАС

Для снижения протеинурии при СРНС в дополнение к терапии КНИ рекомендуются блокаторы РАС. В 2 РКИ было показано уменьшение протеинурии при использовании иАПФ – эналаприла [115] и фозиноприла [116]. Наблюдалось дозо-зависимое снижение протеинурии: 33%-е уменьшение протеинурии при дозе эналаприла 0.2мг/кг, и 52%-е уменьшение протеинурии при дозе эналаприла 0.6мг/кг [115].

Эпидемиологические данные ретроспективных когортных исследований у взрослых и детей с ФСГС [99, 103] показали, что риск развития почечной недостаточности значительно выше у пациентов, не достигших частичной или полной ремиссии протеинурии. Имеются только 2 опубликованных РКИ, которые доказывают эффективность комбинации циклоспорина и блокаторов РАС при СРНС.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ КНИ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Высокие дозы кортикостероидов. Имеется низкая степень доказательности, что более длительные курсы кортикостероидов внутрь или в/в, назначаемые после традиционных инициальных режимом использования стероидов, могут увеличить вероятность ремиссии. В одном исследовании дети с СРНС, определяемым на основании резистентности к 4 неделям ежедневной терапии и 4 неделям альтернирующего приема преднизона, получали 6 доз кортикостероидов в/в (метилпреднизолон или дексаметазон) в комбинации с преднизоном внутрь. Непосредственный эффект оценивали к концу 2 недель лечения в данном режиме. Качество исследования оказалось низким, так как только меньшинство рандомизированных к метилпреднизолону больных действительно получали данный препарат. Остальные пациенты получали лечение дексаметазоном. Из 81 пациента, получавшего лечение, результаты были оценены у 78. Пульс-терапия кортикостероидами индуцировала 34% полных ремиссий и 13 % частичных ремиссий, значимых различий между группами метилпреднизолона и дексаметазона не найдено [117]. Частота ремиссий на фоне малых доз кортикостероидов в небольших рандомизированных исследованиях у больных с СРНС показана в таблице 6, и дает основания заключить, что более 53% больных с СРНС достигают ремиссии на фоне

продленной стероидной терапии; и только 0-17% (в среднем 8%) достигают ремиссии без дополнительной терапии.

Таблица 6 | Ремиссии в контрольных группах, леченных кортикостероидами в рандомизированных исследованиях СРНС

Исследование	Лечение	Ремиссии	Количество ремиссий	Всего больных N	Ответ (%)
ISKDC 1974 [97]	Преднизон	Полная	6	13	46,2
Tarhish 1996 [98]	Преднизон	Полная или частичная	12	21	57,1
Ответ на преднизон		Полная или частичная	18	34	52,9
Lieberman 1996 [109]	Плацебо	Частичная	2	12	16,7
Ponticelli 1993 [110]	Без стероидов	Полная или частичная	0	7	0
Garin 1988 [108]	Плацебо	Полная	0	4	0
Нет ответа на преднизон		Полная или частичная	2	23	8,7

ISKDC – Международное Исследование Болезней Почек у Детей (International Study of Kidney Disease in Children)

ММФ. Имеются лишь одно РКИ, оценивающие эффективность ММФ в комбинации с дексаметазоном внутрь по сравнению с циклоспорином. Пациенты, получавшие ММФ, достигли суммарно полной или частичной ремиссии в 33% случаев при длительности лечения 12 месяцев. Исследование не выявило значимых различий между группами лечения (Таблица 5) [111]. Сходным образом наблюдательные исследования, включавшие детей с СРНС леченных ММФ в течение как минимум 6 месяцев, продемонстрировали частоту полных ремиссий от 23% до 62%, частичных ремиссий от 25% до 37%, и отсутствие ремиссии - от 8% до 40% [116, 118].

Цитостатические препараты. Имеется средняя степень доказательности, позволяющая полагать, что цитостатические препараты не следует использовать у детей с СРНС. Основанием служат два рандомизированных контролируемых исследования, которые показали отсутствие преимуществ при применении этих препаратов в комбинации с преднизоном по сравнению монотерапией преднизоном. Доказательства имеют среднее качество из-за небольшого размера выборки (Таблица 7) [97, 98]. В исследовании ISKDS показано, что не было значимых различий в достижении полной ремиссии при терапии циклофосфамидом с кортикостероидами, по сравнению с монотерапией кортикостероидами. Полной ремиссии достигли 10/18 в группе комбинированной и 6/13 в группе монотерапии, с увеличением частоты побочных эффектов при комбинированном лечении [119]. Несмотря на неточности, которые могли повлиять на оценку риска, коэффициент риска и ДИ оказались близки к 1. В исследовании Tarshish, сравнивавшем циклофосфамид плюс кортикостероиды с монотерапией кортикостероидами, также не получено данных в пользу добавления циклофосфамида, ремиссии достигли 16/32 при комбинированной терапии и 12/21 при монотерапии (P= NS).

Одно дополнительное рандомизированное исследование сравнивало циклофосфамид (N=17) и циклоспорин (N=15). Исследование было остановлено на 12 неделе согласно заранее установленным критериям прекращения, из-за значимых различий между совокупностью полных и частичных ремиссий - 60 % в группе циклоспорина и 17% в группе циклофосфмида ($P<0.05$) [120]. В настоящее время принято считать, что потенциальный вред от воздействия цитостатических препаратов, включая серьезные инфекции, повышенный риск новообразований в отдаленные сроки, снижение фертильности, геморрагические циститы и аллопеция - намного превышает их любые доказанные преимущества [43].

Таблица 7 | Терапия цитостатиками при СРНС

Автор	N	Вмешательство	Контроль	Ремиссия полная или частичная	Относительный риск ремиссии	Выводы
ISKDC 1974 [97]	31	Циклофосфамид внутрь + Преднизон 3 месяца	Преднизон 3 месяца	10 (56%) vs 6 (46%)	1.20 (0.59-2.47)	H/O
Tarhish 1996 [98]	53	Циклофосфамид внутрь 3 месяца+Преднизон 12 месяцев ч\д	Преднизон 12 месяцев ч\д	16(50%) vs 12 (57%)	0.88 (0.53-1.45)	H/O

ISKDC – Международное Исследование Болезней Почек у Детей (International Study of Kidney Disease in Children), H/O – не сделаны, ч\д – через день, СРНС – стероид-резистентный нефротический синдром

Ритуксимаб. Ритуксимаб не рекомендуется как вариант терапии при СРНС в связи с отсутствием РКИ, и риском развития серьезных побочных эффектов, которые могут длительно персистировать после прекращения лечения [82]. Тем не менее, он может являться многообещающим препаратом, однако требуются проспективные рандомизированные исследования.

Рецидивирующее Течение

У пациентов с СРНС и рецидивами нефротического синдрома после достижения полной ремиссии, мы предполагаем проведение повторно ранее эффективной иммуносупрессивной терапии. Эти рекомендации базируются на убеждении, что неконтролируемый СРНС скорее всего приведет как к осложнениям самого персистирующего нефротического статуса, так и высокому риску развития почечной недостаточности. В литературе нет доказательств в пользу выбора того или иного метода лечения. Варианты предоставляются без приоритизации, и включают кротикостероиды внутрь, повторное применение ранее эффективного иммуосупрессивного препарата, или выбор альтернативного иммуносупрессанта во избежание потенциальной токсичности. Повторная оценка соотношения риск/польза является все более и более важной при каждом следующем рецидиве.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Необходимы РКИ при резистентном нефротическом синдроме, сравнивающие КНИ и альтернативные иммуносупрессивные и не-иммуносупрессивные препараты.
- Требуется исследование вариантов терапии для пациентов с нефротическим синдромом, ассоциированным с генетическими мутациями
- Необходимы РКИ исследующие эффективность ритуксимаба при СРНС

Глава 5: Болезнь минимальных изменений у взрослых

ВВЕДЕНИЕ

В данной главе рассматриваются рекомендации для взрослых с БМИ. Финансовые последствия широкого применения данных Рекомендаций рассмотрены в Главе 2.

5.1: Лечение первого эпизода у взрослых с БМИ

5.1.1: Мы рекомендуем назначать кортикостероиды для инициальной терапии нефротического синдрома. (1C)

5.1.2: Мы предлагаем назначать преднизон или преднизолон в дозе 1мг/кг (максимально 80мг) в сутки в один прием, или в дозе 2мг/кг через день в один прием (максимально 120мг). (2C)

5.1.3: Мы предлагаем продолжить инициальную терапию высокими дозами кортикостероидов, при их хорошей переносимости, на период как минимум 4 недель, если достигнута полная ремиссия, и максимально до 16 недель, если полная ремиссия не достигнута. (2C)

5.1.4: У пациентов, достигших ремиссии, мы предлагаем постепенное снижение дозы кортикостероидов в течение 6 месяцев после достижения ремиссии. (2D)

5.1.5: Для пациентов с относительными противопоказаниями или непереносимостью высоких доз кортикостероидов (например – неконтролируемый диабет, психические заболевания, тяжелый остеопороз), мы предлагаем циклофосфамид или КНИ согласно рекомендациям для пациентов с часто-рецидивирующей БМИ. (2D)

5.1.6: При редких рецидивах мы предлагаем использовать для инициальной терапии те же дозы и длительность применения кортикостероидов, как это указано в рекомендациях 5.1.2, 5.1.3, и 5.1.4. (2D)

ПРЕДПОСЫЛКИ

БМИ подразумевает развитие нефротического синдрома при отсутствии гломерулярного повреждения (или лишь при незначительном расширении мезангия) по данным световой микроскопии, при отсутствии окрашивания при иммунофлюоресцентной микроскопии (или при слабом окрашивании на С3 и ИГ-М), и признаках распластывания ножек подоцитов в отсутствие электронно-плотных депозитов по данным электронной микроскопии [121].

Несмотря на то, что при БМИ возможно развитие спонтанных ремиссий [122-125], в отсутствие лечения нефротический синдром ассоциирован с серьезными осложнениями, связанными с ускоренным прогрессированием атеросклероза, отчасти вследствие дислипидемии [126], инфекциями [125, 127] и тромбоэмболическими осложнениями [128]. Поэтому должно назначаться специфическое лечение, целью которого является достижение ремиссии. Краеугольным камнем лечения считаются кортикостероиды. БМИ у детей высокочувствительна к кортикостероидам, тогда как взрослые отвечают на терапию не так быстро, ответ может развиваться и спустя 3-4 месяца после начала терапии.

Ответ на кортикостероиды у взрослых менее предсказуем, лишь около 75% взрослых с БМИ являются стероид-чувствительными (таблица 8). И, в отличие от детей, проведено не достаточное количество хорошо разработанных РКИ, касающихся лечения БМИ у взрослых пациентов.

Таблица 8 | Режимы дозирования при БМИ

Препараты и схемы дозирования
Инициальная терапия <i>Преднизон</i> Ежедневно однократно 1мг/кг (максимум 80мг) или в альтернирующем режиме однократно 2мг/кг (максимум 120мг) - до полной ремиссии (минимум 4 недели, максимум до 16 недель) - после достижения полной ремиссии медленное снижение дозы в течение 6 месяцев При ЧР или СЗ БМИ <ol style="list-style-type: none"> 1. Циклофосфамид (внутрь) однократный курс 2-3мг/кг/сутки, при хорошей переносимости до 8 недель 2. При рецидиве несмотря на циклофосфамид, или у пациентов детородного возраста <ol style="list-style-type: none"> а) Циклосоприн в стартовой дозе 3-5мг/кг/сутки (в двух равноразделенных дозах) б) Такролимус 0,05-0,1мг/кг/сутки (в двух равноразделенных дозах) После 3 месяцев стойкой ремиссии – снижение дозы до минимальной, способной поддерживать ремиссию, в течение 1-2 лет 3. Непереносимость кортикостероидов, циклофосфамида и/или КНИ <ol style="list-style-type: none"> а) Микофенолата мофетил 500-1000мг дважды в день в течение 1-2 лет

ЧР – часто-рецидивирующий, БМИ – болезнь минимальных изменений, СЗ – стероид-зависимый

Несмотря на то, что ОПП у взрослых пациентов с БМИ встречается нередко (до 20-25% случаев) [129, 130], прогрессирующая ХБП не свойственна естественному течению заболевания у взрослых с БМИ, и ее развитие указывает на наличие ФСГС как причины нефротического синдрома.

Более чем у половины взрослых пациентов с БМИ развиваются рецидивы, и более чем у трети пациентов могут наблюдаться частые рецидивы или стероид-зависимость [130-133]. Более того, 40% рецидивов было отмечено у тех взрослых, у кого дебют БМИ произошел в детстве [16], и у этих больных продолжают возникать рецидивы. Вторичные формы БМИ встречаются редко, но такую вероятность следует учитывать. Возможно развитие вторичной БМИ у пациентов с болезнью Ходжкина, и у больных получающих терапию литием или нестероидными противовоспалительными препаратами [134].

Переносимость кортикостероидов обычно хорошая, но связанные с приемом кортикостероидов побочные эффекты часто развиваются при длительных/повторных курсах лечения при СЗ и ЧР СЧНС.

Определения Заболевания

Определения исходов протеинурии представлены в Таблице 10, Глава 6. Частичная ремиссия протеинурии при БМИ не встречается.

ОБОСНОВАНИЕ

- Имеется лишь низкая степень доказательности, чтобы рекомендовать кортикостероидную терапию при БМИ у взрослых. В большинстве случаев рекомендации базируются на данных, экстраполированных из РКИ, проведенных у детей, а также на данных небольших РКИ и наблюдательных исследований у взрослых.
- Имеется лишь низкая степень доказательности для определения оптимальной дозы или длительности терапии кортикостероидами у взрослых, но обычно кортикостероиды назначаются в высокой дозе до достижения ремиссии, с дальнейшим постепенным медленным снижением дозы для минимизации вероятности рецидива.
- Имеется лишь очень низкая степень доказательности, позволяющая предположить что альтернирующий режим приема кортикостероидов эквивалентен ежедневному приему при БМИ у взрослых
- У взрослых с БМИ для достижения ремиссии может потребоваться более длительное лечение по сравнению с детьми.

Действие КС было изучено в нескольких крупных проспективных РКИ у детей [99, 135], и в наблюдательных исследованиях у детей и взрослых [129-133]. В наиболее раннем многоцентровом контролируемом исследовании кортикостероиды сравнивали с отсутствием специфического лечения у 125 взрослых с нефротическим синдромом (из них 31 пациент с диагнозом БМИ, установленным по данным только световой микроскопии). Больные, которые получали преднизон в дозе не менее 20мг/сутки в течение как минимум 6 месяцев, продемонстрировали раннее и быстрое снижение протеинурии по сравнению с контрольной группой. Однако через 2.5 года наблюдения не выявлено различий в уровнях протеинурии и сывороточного альбумина между двумя группами [123]. Аналогичным образом, в небольшом РКИ, включавшем 28 пациентов с БМИ, сравнивали терапию преднизоном в дозе 125мг в альтернирующем режиме в течение 2 месяцев с плацебо, и не было выявлено различий в общей частоте ремиссий через 77 месяцев наблюдения, хотя значительная часть больных из группы плацебо в конце концов также лечились преднизоном в указанный период времени. Однако у пациентов, леченых преднизоном ремиссии развивались быстрее, у 12 из 14 леченых пациентов достигли полной ремиссии в

сроки менее 2 месяцев, тогда как в контрольной группе таких больных было лишь 6 из 14 [124,136].

Несмотря на то, что не имеется контролируемых исследований, сравнивающих ежедневный прием кортикостероидов с альтернирующим приемом у взрослых, наблюдательные исследования не выявили различий в частоте ремиссий [130]. Терапия кортикостероидами приводит к полной ремиссии более чем у 80% взрослых с БМИ. Время до достижения полной ремиссии более длительное по сравнению с детьми, 50% больных отвечают к концу 4 недель лечения, а остальным 10-25 % требуется 12-16 недель [129-130]. Известно, что у детей кортикостероидная терапия в течение 6 месяцев ассоциирована с меньшей частотой рецидивов по сравнению с 3 месяцами [135]. Оптимальный режим снижения дозы кортикостероидов у взрослых не известен, но обычно после достижения ремиссии дозу снижают по 5-10мг в неделю или даже медленнее, с общей длительностью применения кортикостероидов как минимум 24 недели [125, 129, 130].

Лишь несколько пациентов были лечены во время дебюта заболевания без применения стероидов (например циклофосфамидом [132, 137, 138] или циклоспорином [139]). На основании этого очень скромного опыта характерной оказалась частота ответа порядка 75%, что сопоставимо с кортикостероидами.

При редких рецидивах могут быть использованы повторные курсы кортикостероидов, такие же, как использовались в дебюте заболевания. Нет РКИ, которые позволили бы регламентировать лечение рецидивов у взрослых с БМИ. Возобновление приема преднизона обычно приводит к ремиссии.

5.2: ЧР/СЗ БМИ

5.2.1: Мы предлагаем использовать циклофосфамид внутрь в дозе 2-2.5мг/кг/сутки в течение 8 недель. (2C)

5.2.2: Мы предлагаем использовать КНИ (циклоспорин 3-5мг/кг/сутки или такролимус 0.05-0.1мг/кг/сутки в два приема) в течение 1-2 лет у пациентов с ЧР/СЗ БМИ, если обострения возникают, несмотря на применение циклофосфамида, или у тех, кто хочет избежать нарушения репродуктивной функции. (2C)

5.2.3: Мы предлагаем применять ММФ в дозе 500-1000мг х 2 раза в день ежедневно в течение 1-2 лет у пациентов, которые не переносят кортикостероиды, циклофосфамид и КНИ. (2D)

ОБОСНОВАНИЕ

- Имеется низкий уровень доказательности, чтобы оценивать роль алкилирующих препаратов у взрослых с ЧР/СЗ БМИ. Информация в пользу такого подхода основана на данных РКИ у детей, и наблюдательных исследований у взрослых.

- Имеется низкий уровень доказательности, чтобы предполагать что КНИ могут индуцировать полную или частичную ремиссию у взрослых с БМИ, но частота рецидивов после отмены КНИ может быть выше, чем при терапии алкилирующими препаратами.
- Имеется очень низкий уровень доказательности, чтобы предлагать использование ММФ в качестве стероид-сберегающего или КНИ-сберегающего препарата.

В наблюдательных исследованиях лечение циклофосфамидом приводило к ремиссии у значительного числа взрослых пациентов [129, 130, 132]. Безрецидивный период представляется более длительным, чем при терапии циклоспорином (см. ниже). В наблюдательном исследовании частота первичного ответа при применении циклофосфамида у взрослых с СЗ БМИ была оптимальной (у всех 9 пациентов удалось отменить стероиды) [129], однако затем у пяти из этих пациентов развились рецидивы. В этом исследовании лечение пациентов с ЧР БМИ оказалось более успешным, 80% пациентов демонстрировали стойкую ремиссию в течение периода наблюдения в среднем 9.1 года. Аналогичным образом дети с СЗ БМИ были менее чувствительны к циклофосфамиду, чем дети с ЧР БМИ [43]. В другом исследовании 21 из 36 взрослых с ЧР/СЗ БМИ достигли ремиссии в течение 8 недель, и еще 4 пациента - в течение 16 недель (всего 25/31, то есть 69%). Добавление преднизона к циклофосфамиду не давало дополнительных преимуществ. Складывается впечатление, что ремиссия носит более длительный характер при лечении циклофосфамидом по сравнению с кортикостероидами [132]. В другом исследовании 55% из 20 пациентов леченных циклофосфамидом (в связи с ЧР или СЗ БМИ) достигли частичной или полной ремиссии [130]. Имеется только одно сообщение об эффективности в/в режима введения циклофосфамида у взрослых [140].

Во многих наблюдательных исследованиях показана эффективность циклоспорино с частотой ремиссий до 70-90% [130,141]. В РКИ, включающем 73 взрослых и детей с ЧР/СЗ НС (31 с БМИ, 42 с ФСГС), назначался или циклофосфамид (2.5мг/кг/сутки) в течение 8 недель, или циклоспорин (5мг/кг/сутки) в течение 9 месяцев, с последующим снижением дозы в течение 3 месяцев до полной отмены. Через 9 месяцев частота ремиссий в двух группах значимо не различалась: 64% (18/28) пациентов в группе циклофосфамида и 74 % (26/35) в группе циклоспорино оставались в ремиссии. Однако через 2 года ремиссия сохранялась у 25% пациентов, получавших циклоспорин, и у 63% получавших циклофосфамид [62]. В другом РКИ, включавшем 52 пациента, отмечено, что ремиссия развивалась быстрее у пациентов, леченных циклоспорином в сочетании с

преднизолом 0.8мг/кг/сутки, по сравнению с пациентами, получавшими только преднизон 1мг/кг/сутки, и эти данные свидетельствуют о дополнительных преимуществах меньшего воздействия кортикостероидов [142].

Оптимальная доза и длительность терапии циклоспорином не известны. В РКИ у взрослых и детей с ЧР/СЗ НС, циклоспорин назначали в дозе 5мг/кг/сутки в течение 9 месяцев, с последующей снижением дозы до отмены в течение более чем 3 месяцев [62]. Возможность развития циклоспориновой зависимости возрастает при резкой отмене препарата после достижения полной ремиссии. Вместе с тем, продолжительное лечение циклоспорином у 36 взрослых пациентов (в среднем в течение 26 месяцев с последующим с медленным снижением дозы) привело к устойчивой ремиссии без применения стероидов у 11 из 14 пациентов, и при использовании малых доз стероидов - у 3 пациентов. У 20% пациентов, оставшихся циклоспорин-зависимыми, доза менее 3мг/кг/сутки была достаточной для поддержания ремиссии. Кумулятивная частота ремиссий по-видимому достигает плато к 6 месяцам [143,144].

В небольшом РКИ у СЗ-пациентов сравнивали 24-недельное лечение такролимусом и в/в введение циклофосфамида, частота ремиссий не отличалась от таковой на циклоспирине. У всех пациентов в этом исследовании удалось отменить кортикостероиды [140].

Данных, позволяющих установить терапевтические концентрации КНИ у взрослых пациентов с БМИ не достаточно. После начала приема КНИ в предложенном режиме (Таблица 8) и достижения ремиссии, дозу КНИ следует постепенно редуцировать до минимального уровня, поддерживающего ремиссию. У большинства пациентов удастся полностью отменить кортикостероиды [140], и следует прилагать все усилия для полной их отмены после назначения КНИ.

У детей с БМИ ММФ использовали как стероид-сберегающий препарат (см Рекомендации 3.3.5). Опыт применения ММФ у взрослых ограничивается отдельными случаями [145-147].

5.3: Кортикостероид-резистентная БМИ

5.3.1: Повторная оценка пациентов с кортикостероид-резистентностью для исключения других причин нефротического синдрома (нет степени) ОБОСНОВАНИЕ

- кортикостероид-резистентная БМИ вероятнее всего является не БМИ, а ФСГС. Приблизительно 10% взрослых с БМИ стероид-резистентны (у них не удастся достичь эффекта при 16-недельной терапии кортикостероидами в ежедневном или альтернирующем режиме, как указано ранее). Стероид-резистентность может являться

следствием не распознанного ФСГС (который может быть не обнаружен при биопсии почки из-за очагового характера изменений). Следует рассмотреть возможность повторной биопсии, которая позволит выявить ФСГС, ассоциированный с худшим прогнозом, нежели чем БМИ. Нет РКИ, и имеется лишь несколько наблюдательных исследований по лечению стероид-резистентной БМИ у взрослых. Предлагаемая стратегия лечения изложена в главе 6.

5.4: Поддерживающая терапия

5.4.1: у пациентов с ОПП при БМИ мы предлагаем проводить заместительную почечную терапию при наличии показаний, но с одновременным применением кортикостероидов, как это указано в разделе – лечение первого эпизода БМИ. (2D)

5.4.2: Мы предлагаем не применять статины для коррекции гиперлипидемии и не применять иАПФ или БРА у нормотензивных пациентов для снижения протеинурии при лечении первого эпизода нефротического синдрома при БМИ. (2D)

ОБОСНОВАНИЕ

- ОПП может сопровождать течение БМИ у взрослых. Обычно ОПП обратимо на фоне кортикостероидной терапии. Поддерживающая терапия, включая и заместительную почечную терапию, может потребоваться в течение некоторого времени. Протеинурия у взрослых пациентов с БМИ обычно ликвидируется на фоне терапии кортикостероидами. Вследствие этого сопутствующая нефротическому синдрому гиперлипидемия также ликвидируется, и назначение статинов не требуется.
- Протеинурия у взрослых с БМИ обычно поддается кортикостероидам, и, при достижении ранней ремиссии назначение статинов и блокаторов РАС для снижения протеинурии не требуется.

У пациентов с БМИ может наблюдаться ОПП, иногда тяжелое, требующее проведения диализа. Факторы риска включают старший возраст, артериальную гипертензию, тяжелый нефротический синдром и сопутствующий атеросклероз почечных сосудов [130, 148]. Обычно функция почек восстанавливается даже у пациентов с тяжелым повреждением, однако у пациентов, перенесших острую почечную недостаточность, может иметь место остаточное нарушение функции почек [130]. При ОПП следует уделять особое внимание на состояние волемическому статусу, продолжению лечения кортикостероидами и другим видам поддерживающей терапии.

Имеется только одно небольшое исследование 40 взрослых пациентов, страдавших с рецидивирующим нефротическим синдромом в детстве. Данное исследование не выявило повышения частоты сердечно-сосудистых заболеваний, что свидетельствует об

отсутствии влияния интермиттирующей гиперлипидемии во время рецидивов нефротического синдрома в детстве на отдаленный прогноз в отношении сердечно-сосудистой патологии [149]. Использование антилипидемических препаратов и иАПФ или БРА может рассматриваться в каждом конкретном случае на индивидуальной основе при ЧР/СЗ БМИ у взрослых в тех случаях, когда быстрая ремиссия не была достигнута. Важно отметить, что добавление иАПФ или БРА у пациентов с тяжелым нефротическим синдромом, получающих массивную диуретическую терапию, может спровоцировать развитие ОПП.

Экономическое Соображения

Преднизолон и циклофосфамид менее дорогостоящие препараты, чем КНИ и ММФ. Факторы стоимости необходимо учитывать у пациентов, не имеющих возможности приобрести или получить более дорогие препараты [151]. Добавление кетоконазола является безопасным и может привести к значительному снижению стоимости лечения при применении КНИ, но следует контролировать концентрации КНИ во избежание нефротоксичности [73].

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Необходимы РКИ для оценки применения КНИ или ММФ в качестве альтернативы кортикостероидам для лечения первого эпизода БМИ у взрослых.
- Необходимы РКИ для сравнения КНИ с циклофосфамидом при ЧР/СЗ БМИ, чтобы установить, какому из КНИ - циклоспорину или такролимусу - стоит отдавать предпочтение.
- Необходимы РКИ для изучения роли ритуксимаба при ЧР/СЗ БМИ
- Необходимы РКИ для изучения роли левамизола при ЧР/СЗ БМИ
- Должны быть собраны доказательства для оценки отдаленного риска развития сердечно-сосудистых, метаболических, инфекционных и костных осложнений при ЧР/СЗ БМИ и на фоне ее лечения.

Глава 6: Идиопатический фокальный сегментарный гломерулосклероз у взрослых

ВВЕДЕНИЕ

В этой главе представлены рекомендации по лечению для взрослых пациентов с морфологически доказанным идиопатическим ФСГС. Финансовые последствия широкого применения данных Рекомендаций рассмотрены в Главе 2.

6.1: Первоначальная оценка ФСГС

6.1.1: Предпринять тщательное обследование для исключения вторичных форм ФСГС. (нет степени)

6.1.2: Не использовать генетическое обследование в рутинной практике. (нет степени)

ПРЕДПОСЫЛКИ

Классическое описание ФСГС включает сегментарное расширение мезангиального матрикса с облитерацией капиллярных петель, склерозом, гиалинозом, наличием пенистых клеток и сегментарных рубцов, и сращениями между капиллярными петлями и капсулой Боумена. Недавно предложенная патоморфологическая классификация указывает на существование несклеротических форм ФСГС [152]. В последние 10-20 лет отмечено увеличение числа состояний, лежащих в основе вторичных изменений в виде ФСГС. Возможно вследствие этого за указанный период времени встречаемость, возраст дебюта и клинические проявления значительно изменились. ФСГС в настоящее время является наиболее распространенным вариантом гломерулярного повреждения, выявляемым при биопсии почек [153, 154], и наиболее частой причиной протеинурии у афро-американского и латино-американского населения США.

ОБОСНОВАНИЕ

- ФСГС должен классифицироваться как идиопатический (первичный) ФСГС или вторичный ФСГС. Эта проблема не только семантическая, но и имеет важное терапевтическое значение. Идиопатический ФСГС определяется путем исключения всех других идентифицируемых причин вторичного ФСГС [155]. Причины вторичного ФСГС перечислены в Таблице 9, и должны быть оценены при детальном обследовании пациентов, включающем историю развития заболевания, физикальное исследование, семейный анамнез, визуализирующие методы обследования почек и данные морфологического исследования, в том числе электронной микроскопии [156].

Таблица 9 | Причины ФСГС

Идиопатический (первичный) ФСГС

Вторичный ФСГС

1). Семейный

- a. Мутации *α-actinin 4*
- b. Мутации *NPHS1* (нефритн)
- c. Мутации *NPHS2* (подоцин)
- d. Мутации *WT*-
- e. Мутации *TRPC6*
- f. Мутации *SCARB2* (LIMP2)
- g. Мутации *INF2* (формин)
- h. Мутации CD2-ассоциированного белка
- i. Митохондриальные цитопатии

2). Вирус-ассоциированный

- a. ВИЧ-ассоциированная нефропатия
- b. Парвовирус B19

3). Лекарственный

- a. Героиновая нефропатия
- b. Интерферон-α
- c. Литий
- d. Памидронат/алендронат
- e. Анаболические стероиды

4). Адаптивный структурно-функциональный ответ, вероятно медируемый гипертрофией клубочков или гиперфилтрацией

4.1 Сниженная масса почечной ткани

- a. Олигомеганефрония
- b. Единственная почка (агенезия)
- c. Дисплазия почечной ткани
- d. Кортикальный некроз
- e. Рефлюкс-нефропатия
- f. Нефрэктомия
- g. Хроническая трансплантационная нефропатия
- h. Поздняя стадия любого заболевания почек со снижением массы действующих нефронов

4.2 Изначально нормальная масса почечной ткани

- a. Сахарный диабет
- b. Гипертензия
- c. Ожирение
- d. Врожденные «синие» пороки сердца
- e. Серповидно-клеточная анемия

5). Злокачественные новообразования (лимфома)

6). Неспецифические ФСГС-подобные изменения, вызванные сморщиванием почек при гломерулярных заболеваниях

- a. Очаговый пролиферативный гломерулонефрит (ИГАН, ВН, малоиммунный очаговый некротизирующий и полулунный ГН)
- b. Наследственный нефрит (синдром Альпорта)
Мембранозная гломерулопатия
- c. Тромботическая микроангиопатия

ФСГС – фокальный сегментарный гломерулосклероз, ГН – гломерулонефрит, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, ИГАН – иммуноглобулин-А-нефропатия, ВН – волчаночный нефрит

Адаптировано из Deegens JK et al. [155]

- Не имеется убедительных данных в поддержку генетического тестирования у взрослых пациентов с ФСГС, даже в случаях стероид-резистентности. При отсутствии семейного анамнеза ФСГС, мутации генов *NPHS1* (нефрина), *NPHS2* (подоцина), альфа-актинина-4, *CD2AP*, *TRPC-6* выявляются только у 0-3%

взрослых пациентов с ФСГС [105, 157-163]. Кроме того, некоторые пациенты с генетическими нарушениями отвечают не терапии, поэтому результаты генетического анализа не должны влиять на принятие решения о лечении.

- У афро-американцев с ФСГС велика вероятность наличия мутации гена аполипопротеина L1 (APOL1) [164]. У большинства пациентов протениурия не достигает нефротического уровня. Терапевтическая роль этой мутации в настоящее время не известна, поэтому настоящие рекомендации не предлагают проводить рутинное исследование мутации гена APOL1.

6.2: Инициальная терапия ФСГС

6.2.1: Мы рекомендуем применять кортикостероиды и иммуносупрессанты только при идиопатическом ФСГС с клиническими признаками нефротического синдрома. (1C)

6.2.2: Мы предлагаем назначать преднизон ежедневно в один прием в дозе 1мг/кг (максимально 80мг), или в режиме в один прием через день в дозе 2мг/кг (максимально 120мг). (2C)

6.2.3: Мы предлагаем в качестве инициальной терапии назначать высокие дозы кортикостероидов в течение как минимум 4 недель; продолжать кортикостероиды в высоких дозах при удовлетворительной переносимости максимально до 16 недель, или до достижения полной ремиссии, если она разовьется ранее 16 недель. (2D)

6.2.4: Мы предлагаем постепенно снижать дозу кортикостероидов в течение 6 месяцев после достижения полной ремиссии. (2D)

6.2.5: Мы предлагаем использовать КНИ в качестве терапии первой линии у пациентов с относительными противопоказаниями или непереносимостью высоких доз кортикостероидов (например – неконтролируемый диабет, психические заболевания, тяжелый остеопороз). (2D)

ПРЕДПОСЫЛКИ

У пациентов с ФСГС и персистирующей протеинурией имеется повышенный риск прогрессирования ХБП и сопутствующей сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Риск зависит от уровня протеинурии и от состояния функции почек.

Потенциальные преимущества лечения включают излечение от заболевания и/или замедление прогрессирования в направлении тХПН. При ФСГС параметры исходов могут быть разделены почечные и протеинурические события. Лечение и контроль над заболеванием определяются в первую очередь изменениями уровня протеинурии (см. Таблицу 10).

Таблица 10 | Определения нефротического синдрома у взрослых пациентов с ФСГС

Классификация	Определение
Полная ремиссия	Снижение протеинурии до <0,3г/сутки или <300мг/г (<30мг/ммоль) к креатинину мочи, нормальные показатели сывороточного креатинина, сывороточный альбумин >3,5 г/дл (35 г/л)
Частичная ремиссия*	Снижение протеинурии до 0,3-3,5г/сутки (300-3500мг/г [30-350мг/ммоль]) к креатинину мочи, стабилизация показателей сывороточного креатинина (изменения креатинина <25%) или Снижение протеинурии до 0,3-3,5г/сутки (300-3500мг/г [30-350мг/ммоль]) к креатинину мочи, снижение уровня сывороточного креатинина крови >50% от исходного и стабильный уровень сывороточного креатинина (изменения креатинина <25%)
Рецидив	Протеинурия >3,5 г/сутки или >3500мг/г (>350мг/ммоль) к креатинину мочи после достижения полной ремиссии
Частые рецидивы	Нет определения у взрослых
Стероид-зависимость	Два рецидива во время терапии стероидами или в течение 2 х недель после окончания терапии стероидами
Стероид-резистентность	Персистирование протеинурии не смотря терапию преднизолоном в дозе 1мг/кг/сутки или 2мг/кг через день в течение > 4 месяцев

ФСГС – фокальный сегментарный гломерулосклероз

*В литературе используются оба определения ЧР

В большинстве случаев идиопатического ФСГС естественное течение заболевания длительное, даже при развитии полной ремиссии обострения возникают у 40% ответивших на терапию больных. У пациентов, достигших частичной ремиссии сохраняется риск постепенной утраты почечной функции. Лишь меньшинство пациентов не отвечают на терапию, так что потенциальная польза от лечения должна постоянно оцениваться в соотношении с риском избранного метода иммуносупрессивной терапии [13].

Прогноз у пациентов с идиопатическим ФСГС определяется тяжестью и персистированием протеинурии. Пациенты с не-нефротическим уровнем протеинурии имеют лучший прогноз, с почечной выживаемостью более 95% при средней длительности наблюдения от 6.5 до 9.3 лет [165-167] даже в ранних исследованиях, где лишь у небольшой части пациентов применялась блокада РАС. Эти выводы все еще остаются в силе, причем самые последние исследования показали, что даже частичная ремиссия (снижение протеинурии до суб-нефротического уровня) ассоциирована со значительным улучшением почечной выживаемости по сравнению с персистированием нефротического синдрома (80% и 40% соответственно) [103].

Множество наблюдательных исследований продемонстрировали, что ремиссия протеинурии, как спонтанная, так и индуцированная терапией, ассоциирована с благоприятным исходом [103, 172-174]. Многие исследования с проведением

однофакторного и многофакторного анализа также показали, что развитие ремиссии ассоциировано с терапией преднизолоном [103, 172-174].

Естественное течение первичного ФСГС с нефротическим синдромом весьма вариабельно. Важными предикторами исходов являются величина протеинурии, состояние функции почек и выраженность тубулоинтерстициального повреждения [101, 165, 175]. Резистентность к кортикостероидной и иной иммуносупрессивной терапии в настоящее время рассматривается как мощнейший предиктор развития тХПН [166, 176]. У пациентов, не достигших ремиссии, прогноз неблагоприятный, с 5-летней почечной выживаемостью в среднем 65% (60-99%), и 10 летней почечной выживаемостью 30% (25-56%) [165-167, 177].

ОБОСНОВАНИЕ

- Большинство пациентов с прогрессированием заболевания имеют персистирующую нефротическую протеинурию; пациенты с не-нефротическим уровнем протеинурии характеризуются низким риском прогрессирования почечной недостаточности и развития тХПН.
- У пациентов с устойчивой суб-нефротической протеинурией повышен риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Этот риск следует модифицировать, в том числе коррекцией протеинурии с помощью блокаторов РАС и контролем АД.
- Имеется низкая степень доказательности, чтобы рекомендовать применение кортикостероидов или иммуносупрессантов при первичном ФСГС с нефротическим синдромом
- Не имеется доказательств, чтобы предлагать применение кортикостероидов или иммуносупрессантов при вторичном ФСГС

Блокаторы РАС и Контроль Артериального Давления

Оптимальное консервативное ведение пациентов с ФСГС должно соответствовать рекомендациям для пациентов с персистирующей протеинурией (см. Главу 2). Назначение блокаторов РАС должно являться рутинным; однако оно может быть отложено при нефротическом синдроме в период проведения инициальной терапии, в расчете на ее успех. Это особенно важно при тяжелом нефротическом синдроме, поскольку риск развития ОПП вследствие гипоперфузии и острого канальцевого некроза (ОКН) в данной ситуации повышен [148,178].

Кортикостероиды

Терапия кортикостероидами может рассматриваться только у пациентов с идиопатическим ФСГС с нефротическим синдромом. Не имеется данных в пользу применения кортикостероидов у пациентов без нефротической протеинурии, и напротив, несмотря на отсутствие РКИ, имеется множество наблюдательных исследований, свидетельствующих в пользу применения кортикостероидов при ФСГС с нефротическим уровнем протеинурии.

До 1985г. идиопатический ФСГС считался стероид-резистентным заболеванием с неблагоприятным прогнозом [165]. Однако наблюдательные исследования, проведенные после 1985г. продемонстрировали более благоприятные исходы, согласно этим исследованиям лучшие результаты были ассоциированы с более высокими инициальными дозами и более длительным применением кортикостероидов.

Длительность терапии варьировала от 4 до 24 месяцев, доза преднизона составляла от 0.3 до 1.5мг/кг/сутки, частота полных ремиссий колебалась от 28% до 74%, частичных ремиссий - от 0 до 50%. Среднее время до развития полной ремиссии составляло 3-4 месяца, с максимумом до 8 месяцев [166, 168, 169, 171].

Время начала лечения преднизонем широко обсуждалось. При ФСГС возможно развитие спонтанных ремиссий, их частота колеблется от 5 до 23%. Спонтанные ремиссии наиболее вероятны у пациентов с вариантом tip-lesion, сохранной функцией почек и с меньшей тяжестью протеинурии [179]. У таких пациентов лечение преднизонем может быть отложено, и требуется наблюдение, чтобы оценить возможное наступление спонтанной ремиссии при применении блокаторов РАС или иного консервативного лечения. Однако исследований, посвященных данному подходу, или систематически анализировавших соотношение риск/выгода при таком подходе нет.

При отсутствии доказательств, специфичных для ФСГС, мы предлагаем использовать рекомендации для взрослых с БМИ в лечении стероид-чувствительного первичного ФСГС (см. Главу 5).

Нет доказательств в пользу применения кортикостероидов при вторичном ФСГС, и в текущей клинической практике такие пациенты не получают иммуносупрессивной терапии [180].

Другие Иммуносупрессивные Препараты

Взрослые пациенты могут плохо переносить длительное применение кортикостероидов, рекомендуемое при первичном ФСГС, но в настоящее время не имеется РКИ

поддерживающих использование альтернативных иммуносупрессивных препаратов в качестве терапии первой линии.

Ретроспективные наблюдательные исследования сравнивали высокие дозы преднизона внутрь (1мг/кг/сутки) в течение как минимум 4 месяцев с дальнейшим снижением дозы, с низкими дозами преднизона (0.5мг/кг/сутки) в сочетании с циклоспорином (в начальной дозе 3мг/кг/сутки и снижением 50мг/сутки) или азатиоприном (начальная доза 2мг/кг/сутки со снижением до 0.5мг/кг/сутки). Средняя длительность лечения составляла 20 месяцев. Низкие дозы преднизона назначались 16 пациентам с ожирением, остеопорозом или сахарным диабетом. Частота ремиссий была сопоставима; 63% на фоне преднизона (N=9), 80% на фоне преднизона и азатиоприна (N=6), 86% (N=10) на фоне преднизона и циклоспорина [172]. В другом исследовании в качестве инициальной терапии у 6 больных использовался такролимус, во всех случаях развилась ремиссия [181].

В рандомизированном исследовании у взрослых пациентов с ФСГС и персистирующим после 6 месяцев терапии блокаторами РАС нефротическим синдромом, сравнивали ММФ (2г/сутки в течение 6 месяцев) в сочетании с малыми дозами преднизона (0.5мг/кг/сутки в течение 8-12 недель), с высокими дозами преднизона (1мг/кг/сутки в течение 12-24 недель с последующим снижением в течение 8 недель). Частота ремиссий была сходной при обоих режимах, 71% (12/17 пациентов) и 69% (11/16 пациентов) соответственно [111]. Эти ограниченные данные дают основания полагать, что пациенты с непереносимостью длительного приема высоких доз преднизона могут выиграть от применения альтернативных иммуносупрессивных препаратов, как в виде монотерапии, так и в комбинации с малыми дозами преднизона. КНИ являются более предпочтительными в свете данных, полученных в исследованиях у пациентов с стероид-резистентным ФСГС (см. ниже).

6.3: Лечение рецидивов

6.3.1: Мы предлагаем проводить лечение рецидива нефротического синдрома согласно рекомендациям для рецидивирующей БМИ у взрослых (см. Главы 5.1 и 5.2). (2D)

ОБОСНОВАНИЕ

- Имеется очень низкая степень доказательности в отношении лечения рецидивов при стероид-чувствительном ФСГС. Мы предполагаем использовать рекомендации для рецидивирующего течения БМИ (см Главу 5.2) .

6.4: Лечение стероид-резистентного ФСГС

6.4.1: Для стероид-резистентного ФСГС мы предлагаем использовать циклоспорин в дозе 3-5мг/кг/сутки в два приема в течение как минимум 4-6 месяцев. (2B)

6.4.2: При достижении частичной или полной ремиссии мы предлагаем продолжить лечение циклоспорином в течение как минимум 12 месяцев, с последующим постепенным снижением дозы. (2D)

6.4.3: У пациентов с стероид-резистентным ФСГС и непереносимостью циклоспорина мы предлагаем применение комбинации микофенолата мофетила и высоких доз дексаметазона. (2C)

ПРЕДПОСЫЛКИ

В литературе нет единого мнения в отношении длительности применения преднизона для установления стероид-резистентности. Некоторые авторы советуют использовать альтернативные иммуносупрессанты уже после 4-8 недель терапии преднизоном, в то время как другие определяют резистентность при персистировании нефротического синдрома после 4 месяцев терапии преднизоном в дозе 1мг/кг/сутки [144, 170, 182, 183]. Мы предполагаем применять преднизон в течение 4 месяцев, прежде чем констатировать резистентность к терапии КС.

ОБОСНОВАНИЕ

Циклоспорин эффективен для индукции ремиссии протеинурии у пациентов с стероид-резистентным ФСГС. Ремиссия может развиваться медленно, и возможно, что потребуется лечение в течение 3-6 месяцев, чтобы она была достигнута.

- Частичная ремиссия обеспечивает существенное улучшение исходов
- После отмены циклоспорина очень часто возникают рецидивы. Более длительное лечение может обеспечивать более устойчивую ремиссию. Рецидивы часто развиваются при использовании циклоспорина в течение 6 месяцев. Длительная терапия и медленное снижение дозы препарата у циклоспорин-чувствительных пациентов может быть использовано при ФСГС (Таблица 11) так же, как это рекомендуется у взрослых пациентов с БМИ.
- Имеется ограниченная доказательная база в пользу эффективности других схем лечения у пациентов со стероид-резистентной протеинурией.

КНИ

В двух РКИ было показано, что циклоспорин более эффективен, чем отсутствие лечения, для индукции ремиссии протеинурии у пациентов с ФСГС и СРНС [110, 184, 185]. В одном из этих исследований циклоспорин применялся в комбинации с малыми дозами

преднизона. Ремиссии в этих двух исследованиях развивались у 60 % и 69% больных, но после отмены циклоспорина частота рецидивов составил 69% и 61% соответственно. В пользу терапии циклоспорином свидетельствует меньшее нарушение функции почек на фоне терапии в одном из исследований, с удвоением СКр у 25% леченных пациентов и у 52% пациентов из контрольной группы. Кроме того, хотя и с низким уровнем доказательности, в одном контролируемом исследовании, также как и в различных не контролируемых исследованиях было подтверждено, что лечение циклоспорином снижает протеинурию у пациентов с ФСГС [141, 186-189]. Эти наблюдательные исследования демонстрировали частоту ремиссий 10-75%. Различия в частоте ремиссий могут быть обусловлены неоднородностью дефиниции стероид-резистентности, предшествующим использованием алкилирующих препаратов, и сопутствующей терапией малыми дозами преднизона. Ремиссии обычно развиваются в течение 2-3 месяцев, но может потребоваться и более длительное время (4-6 месяцев). Во всех исследованиях отмечена высокая частота рецидивов (60-80%). У пациентов, ответивших на лечение циклоспорином в течение 6 месяцев, поддерживающая терапия может быть продолжена до нескольких лет без неблагоприятного воздействия на функцию почек; однако нарушение функции почек может возникнуть даже в тех случаях, когда имеется ремиссия протеинурии [188]. Ухудшение функции почек более вероятно у пациентов, получающих высокие дозы циклоспорина (>5.5мг/кг/сутки), а также у пациентов с предшествующем нижним уровнем СКФ (<60мл/мин на 1.73м²), и предшествующим тубулоинтерстициальным фиброзом [144].

Таблица 11 | Режимы терапии

Препараты и режимы дозирования
<p>Преднизон 1мг/кг /сутки (максимально 80мг/сутки) или в альтернирующем режиме 2мг/кг (максимально 120мг) как минимум 4 недели в течение как минимум 4 месяцев; в случае полной ремиссии постепенная отмена преднизона: т.е. снижение на 10мг каждые 2 недели до дозы 0,15мг/кг/сутки, далее снижение на 2,5мг каждые 2-4 недели. При СР ФСГС – отмена преднизона в течение 6 недель.</p> <p>Терапия СР ФСГС</p> <p>Циклоспорин 3-5мг/кг/сутки: в двух равноразделенных дозах (инициальный целевой уровень 125-175нг/мл [104-146 нмоль/л]); в случае достижения ремиссии продолжить лечение в течение 1 года, далее с попыткой медленной отмены: снижение дозы циклоспорина на 25% каждые 2 месяца. При отсутствии ремиссии в течение 6 месяцев лечение циклоспорином следует прекратить.</p> <p>или</p> <p>Такролимус 0,1-0,2мг/кг/сутки в двух равно разделенных дозах (инициальный целевой уровень 5-10нг/мл [6-12нмоль/л]); в случае достижения ремиссии см. рекомендации касающиеся циклоспорина</p> <p>и</p> <p>Преднизон 0,15мг/кг/сутки 4-6 месяцев, со снижением дозы в течение 4-8 недель до полной отмены.</p>

ФСГС – фокальный сегментарный гломерулосклероз, СР – стероид-резистентность

РКИ с использованием такролимуса не проводились. Не контролируемые исследования показали, что такролимус может служить альтернативой циклоспориноу [181, 190]. В исследовании Segarra et al. [190] наблюдалось 25 пациентов с циклоспорин-резистентным или циклоспорин-зависимым ФСГС. Такролимус использовали в дозе 0.15мг/кг/сутки с целевой концентрацией натошак на уровне 5-10мкг/л; частота ремиссий составила 100% у циклоспорин-зависимых пациентов, 100% у пациентов с поздней циклоспорин-резистентностью, и 62% у пациентов резистентных инициальной терапии циклопорином. Эти ограниченные наблюдательные исследования позволяют предположить, что такролимус может являться альтернативой для пациентов с непереносимостью циклоспориноа.

Другие Иммуносупрессивные Препараты

Недавно проведено РКИ, сравнивающее циклоспорин с комбинацией ММФ и высоких доз дексаметазона у детей и молодых пациентов со стероид-резистентным ФСГС [111]. Статистически значимых различий в частоте ремиссий не получено. Исследование не обладало достаточной статистической силой, поэтому не исключено преимущество ММФ. Имеются единичные сообщения и небольшие наблюдательные исследования, сообщающие об эффективности алкилирующих препаратов, сиролимуса и ритуксимаба, но в настоящее время не имеется достаточных доказательств в пользу применения этих препаратов у пациентов со стероид-резистентным ФСГС.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Необходимо проведение РКИ для сравнения назначения кортикостероидов в дебюте заболевания с отсроченным назначением кортикостероидов.
- Необходимо проведение РКИ для оценки сравнительной эффективности циклоспориноа, алкилирующих препаратов и ММФ при стероид-резистентном ФСГС.
- Необходимы исследования для валидации последней классификации ФСГС [152], для оценки воспроизводимости результатов, ее влияния на исходы, и способности служить предиктором ответа на кортикостероиды и другие иммуносупрессивные препараты.

Глава 7: Идиопатическая мембранозная нефропатия

ВВЕДЕНИЕ

Эта глава предлагает рекомендации для пациентов с морфологически доказанной мембранозной нефропатией (МН) без установленной причины (ИМН). В данной главе не рассматривается лечение вторичных форм МН, за исключением МН, ассоциированной с гепатитом В и С. Финансовые последствия широкого применения данных Рекомендаций рассмотрены в Главе 2.

7.1: Оценка МН

7.1.1: Провести соответствующее обследование для исключения вторичных причин во всех случаях морфологически доказанной МН. (нет степени)

ПРЕДПОСЫЛКИ

Диагноз МН выставляется на основании биопсии почки. Диагностически значимые морфологические проявления включают утолщение стенок капилляров без гиперклеточности, наличие депозитов ИГ-G и C3 вдоль капиллярных стенок при иммунофлюоресценции, и субэпителиальные депозиты при электронной микроскопии. МН часто наблюдается при наличии ряда заболеваний, лежащих в основе ее развития (вторичная МН) [191-193]. Вторичная МН более распространена у детей (75%), чем у взрослых (25%) (Таблица 12). Диагноз ИМН устанавливается при исключении вторичных причин, на основании анамнеза, физикального обследования и соответствующих лабораторных методов (в т.ч. серологических и визуализирующих), и тщательного исследования почечных биоптатов при помощи световой, иммунофлюоресцентной и электронной микроскопии. При ИМН превалируют депозиты ИГ-G4 субкласса ИГ-G, тогда как при вторичных формах МН преобладают другие субклассы ИГ-G [194, 195]. Дифференциальный диагноз между вторичными формами МН и ИМН очень важен, так как терапия при вторичной МН определяется основным заболеванием, а некоторые виды лечения ИМН могут быть потенциально токсичны для пациента или нефротоксичны.

ОБОСНОВАНИЕ

МН при клинически распознаваемых основных заболеваниях встречается с различной частотой в зависимости от возраста больных и географических параметров [191-193, 196, 197, 199-202]. Диагностика основного заболевания, являющегося причиной развития МН, имеет важное значение для прогноза и определения характера лечения.

МН характерна для взрослого населения (менее чем 3% случаев выявляются у детей). Частота и этиология вторичных вариантов различается в зависимости от региона проживания [191-193, 196, 197, 199-203]. ИМН часто является «диагнозом исключения». Недавнее исследование [200] показало, что примерно у 70-80% больных с ИМН обнаруживают циркулирующие антитела субкласса ИГ-G4 против конформационно-зависимых эпитопов рецепторов М-типа фосфолипазы А2. Эти аутоантитела отсутствуют или встречаются крайне редко у пациентов с вторичной МН. Если отсутствие аутоантител к рецепторам фосфолипазы А2 при вторичных формах МН будет валидировано, и этот чувствительный и специфичный метод исследования аутоантител станет доступным, он может служить значимым маркером для позитивной идентификации ИМН по принципу «не исключено». При ИМН среди иммунных депозитов доминируют субклассы ИГ-G4, тогда как при вторичных формах МН преобладают ИГ-G1, ИГ-G2, и/или ИГ-G3 [194, 195].

Таблица 12 | Известные причины МН (% у взрослых)

Причина	Китай Zeng et al [196] (n 390)	Япония Abe et al [191] (n 137)	Франция Cahen et al [139] (n 82)	Финляндия Honkanen [197] (n 82)	США Ehrenreich et al [198] (n 167)
ИМН	31.8	65.0	79.3	69.8	62.3
Вторичные МН	68.2	35.0	20.7	30.2	37.7
Аутоиммунные заболевания	50.0	25.5	6.1	17.7	7.2
Инфекции	12.0	5.1	2.5		2.4
Опухоли	3.1	1.5	4.9	2.1	1.8
Лекарства и токсины	3.1	2.2	6.1	10.4	4.2

ИМН – идиопатическая мембранозная нефропатия

Наиболее важные причины вторичной МН включают системную красную волчанку (у молодых женщин), хронический гепатит В (особенно в Восточной Азии [196]), лекарства (такие как НВПС, соединения золота и ртути) и злокачественные новообразования (особенно у пациентов старше 65 лет). До начала специфической иммуносупрессивной терапии должно быть проведено целенаправленное обследование для исключения причин вторичной МН. Детальное морфологическое исследование выявляет наличие мезангиальных депозитов при электронной микроскопии, и распространенные депозиты ИГ-G1, ИГ-G2, и/или ИГ-G3 при иммунофлюоресценции при вторичных формах МН. Эти находки позволяют заподозрить вторичные формы МН (см. также Таблицу 13, где подробно перечислены причины МН).

Таблица 13 | Известные причины МН

Аутоиммунные Аутоиммунные заболевания Системная красная волчанка Ревматоидный артрит Смешанное заболевание соединительной ткани Дерматомиозит Анкилозирующий спондилит Системная склеродермия Миастения gravis Буллезный пемфигоид Аутоиммунный тиреоидит Синдром Шегрена Височный артериит Болезнь Крона Реакция трансплантат-против хозяина	Инфекции Гепатит В Гепатит С Вирус иммунодефицита человека Малярия Шистосомиаз Филяриаз Сифилис Эндокардит (вызванный энтерококком) Энтерококкоз Лепра
Злокачественные новообразования	
<i>Карциномы</i> Легких Пищевода Толстой кишки Молочной железы Желудка Почки Яичников Простаты Полости рта и гортани	<i>Не-карциномы</i> Ходжкинская лимфома Не-ходжкинская лимфома Хронический лимфолейкоз Мезотелиома Меланома Опухоль Вильмса Аденома печени Ангиофолликулярная лимфома Шваннома Нейробластома Ганглионейрома надпочечников
Лекарства/токсины Золото Пеницилламин Буцилламин Ртутные препараты Каптоприл Пробеницид Триметадон Нестероидные противовоспалительные препараты Ингибиторы циклооксигеназы-2 Клопидогрель Литий Формальдегид Углеводородные соединения	Редкие Сахарный диабет (ассоциация ли причина?) Саркоидоз Серповидно-клеточная анемия Поликистоз Дефицит α 1-антитрипсина Болезнь Вебера-Кристиана Первичный билиарный цирроз Системный мастоцитоз Синдром Гиен-Барре Уртикарный васкулит Гемолитико-уремический синдром Герпетиформный дерматит Миелодисплазия

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Необходимо проведение исследований для валидации практической ценности определения антител к рецепторам М-типа фосфолипазы А2, в аспекте точности этого метода для разграничения первичных и вторичных форм МН.
- Необходимо проведение исследований для определения наиболее эффективной, с точки зрения стоимости, панели обследований для скрининга лежащих в основе МН (скрытых) злокачественных заболеваний у пожилых пациентов.

7.2: Отбор взрослых пациентов с ИМН для лечения иммуносупрессивными препаратами (см. Рекомендации для детей с ИМН 7.8).

7.2.1: Мы рекомендуем начинать инициальную терапию только пациентам с нефротическим синдромом и при наличии одного из следующих условий:

- экскреция белка превышает 4г/сутки, и сохраняется на уровне более 50% от исходного, и
- не имеет тенденции к снижению на фоне антигипертензивной и антипротеинурической терапии в течение периода наблюдения как минимум 6 месяцев; (1B)
- имеются тяжелые, инвалидизирующие и жизне-угрожающие симптомы, связанные с нефротическим синдромом; (1C)
- СКр повышается на 30% или более в течение 6-12 месяцев от момента установки диагноза (но рСКФ не менее 25-30 мл/мин на 1.73м²), и эти изменения не могут быть объяснены другими осложнениями. (2C)

7.2.2: Не применять иммуносупрессивную терапию у пациентов со стабильным СКр >3,5 мг/дл (>309 мкмоль/л) (или рСКФ <30 мл/мин на 1.73м²) и уменьшением размеров почек по данным ультразвукового исследования (длина почки <8см), или у пациентов с тяжелыми или потенциально жизне-угрожающими инфекциями. (нет степени)

ПРЕДПОСЫЛКИ

Наиболее частым проявлением ИМН является нефротический синдром с сохранной функцией почек. Около 50% пациентов с персистирующей высокой протеинурией в конечном счете прогрессируют до тХПН, нередко после многих лет наблюдения. Полная ремиссия нефротического синдрома является предиктором хорошей отдаленной почечной выживаемости и выживаемости пациентов. Частичная ремиссия также значительно уменьшает риск развития прогрессирования заболевания до тХПН (см. Таблицу 14 для определений полной и частичной ремиссии, используемых в данной главе). Поэтому основной целью лечения является индукция длительной ремиссии протеинурии. Все используемые на сегодняшний день варианты терапии характеризуются значительной токсичностью, поэтому чтобы связанные с лечением побочные эффекты были минимальными, очень важен отбор пациентов с высоким риском прогрессирования. Степень протеинурии и длительность ее персистирования в течение периода наблюдения помогает отбору пациентов для терапии. В отношении течения ИМН не имеется согласованного определения «точки невозврата», после достижения которой риск лечения иммуносупрессантами становился бы неприемлемым и бесполезным. Однако наличие тяжелого тубулоинтерстициального фиброза, атрофии канальцев, и гломерулярного склероза по данным биопсии, в сочетании с персистирующим повышением СКр >3,5мг/дл (>309 мкмоль/л) (или рСКФ <30 мл/мин на 1.73м²) и уменьшением размеров почек при УЗИ могут служить критериями оценки.

Таблица 14 | Определения полной и частичной ремиссии при ИМН

Полная ремиссия: экскреция белка с мочой <0.3г/сутки (оБ/К <300мг/г или <30мг/ммоль), дважды с интервалом не менее недели, при нормальном уровне сывороточного альбумина и креатинина
Частичная ремиссия: экскреция белка с мочой <3.5г/сутки (оБ/К <3500мг/г или <350мг/ммоль) и снижение протеинурии до 50% или более от максимального уровня, дважды с интервалом не менее недели, при повышении или нормализации уровня сывороточного альбумина и стабильном сывороточном креатинине

МН – мембранозная нефропатия, оБ/К – отношение белок/креатинин мочи (см. также Главу 1)

ОБОСНОВАНИЕ

- Имеется низкая и средняя степень доказательности в поддержку того, что пациенты со средним уровнем протеинурии <4.0г/сутки, или те, кто достиг полной или частичной ремиссии, имеют хороший отдаленный прогноз.
- Наблюдательные исследования естественного течения ИМН показали, что мужской пол, персистирующая тяжелая протеинурия и повышенный уровень СКр на момент установки диагноза являются предикторами риска дальнейшего прогрессирующего снижения функции почек, хотя не все эти факторы являются независимыми факторами риска.
- Примерно у 30-35% пациентов с ИМН может развиваться спонтанная ремиссия нефротического синдрома, поэтому рационально отложить специфическую терапию как минимум на 6 месяцев, используя при этом поддерживающую терапию, включающую блокаторы РАС (детали - см. главу 1), если только у пациента не выявляется необъяснимое быстроразвивающееся нарушение функции почек и нет осложнений, связанных с тяжелым неконтролируемым нефротическим синдромом. Однако частота спонтанных ремиссий менее вероятна, если на момент установки диагноза имеется высокий уровень протеинурии.
- Точно определить время возникновения частичной ремиссии может быть затруднительно, поскольку у некоторых пациентов отмечается медленное, в течение нескольких лет снижение протеинурии до субнефротического уровня даже в отсутствие специфического лечения.
- Есть данные в пользу применения прогностических моделей для определения риска прогрессии ИМН (например, персистирование протеинурии >4г/сутки и/или снижение функции почек в течение 6 месяцев наблюдения).
- Имеется низкая степень доказательности в пользу рекомендации продлить период наблюдения у пациентов с прогрессирующим снижением протеинурии, стабильной функцией почек и отсутствием осложнений нефротического синдрома.

Около 80% взрослых с ИМН имеют дебюте заболевания нефротический синдром [206], у остальных выявляется субнефротическая протеинурия (см. определения в Главе 1). Течение болезни может сопровождаться спонтанными ремиссиями и рецидивами [197, 207-214]. Примерно у 20% развиваются спонтанные полные ремиссии нефротического синдрома, и еще у 15-20% - спонтанные частичные ремиссии. Развитие ремиссии может быть отсроченным на длительный период времени - до 18-24 месяцев. В одном из последних исследований среднее время до достижения ремиссии составило 14.7 ± 11.4 месяцев после дебюта заболевания [215]. Около 15-30% больных переживают один или более рецидивов, и более чем у 50% пациентов нефротический синдром персистирует. По данным исследований естественного течения болезни, и при оценке групп плацебо в интервенционных исследованиях, у 30-40% пациентов с персистирующим нефротическим синдромом в течение 10 лет развивается тХПН [208, 216]. Пациенты с персистирующим нефротическим синдромом подвержены осложнениям, таким как инфекции, тромбоэмболические осложнения и ускоренное развитие атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний.

Вероятность возникновения спонтанных ремиссий и прогрессирования заболевания зависит от возраста, пола, степени протеинурии и функции почек в момент установки диагноза [216, 217]. Риск прогрессирования заболевания наиболее высок при протеинурии >8 г/л, персистирующей более 6 месяцев. Валидированный алгоритм позволяет создать модель, основанную на средней протеинурии в течение 6 месяцев, клиренсе креатинина (КлКр) на момент установки диагноза, и наклоне кривой КлКр в течение 6 месяцев. Эта модель может помочь идентифицировать пациентов с риском прогрессии с точностью 85-90% [218]. Согласно этой модели, у пациентов с низким риском прогрессирования заболевание проявляется протеинурией <4 г/сутки, нормальным уровнем КлКр и стабильной функцией почек в течение 6 месяцев периода наблюдения. Пациенты с средним риском прогрессии (50-55%-я вероятность развития прогрессирующей ХБП в течение 10 лет) имеют нормальную функцию почек, которая остается неизменной в течение 6 месяцев периода наблюдения, но с постоянным высоким уровнем протеинурии 4-8 г/сутки. Высокий риск прогрессирования (65-80%-я вероятность прогрессирования до далеко-зашедшей стадии ХБП в течение 10 лет с момента установки диагноза) характерен для пациентов, имеющих персистирующую протеинурию >8 г/сутки, независимо от степени почечной дисфункции [219, 220]. Индуцированная лечением ремиссия ассоциирована с улучшением прогноза [221, 222]. Десятилетняя выживаемость без развития почечной недостаточности составляет около 100% при развитии полной

ремиссии, 90% при развитии частичной ремиссии, и 50% при отсутствии ремиссии. Пациенты с полной или частичной ремиссией имеют сходную скорость снижения КлКр: -1,5мл/мин/год при полной ремиссии, и -2мл/мин/год при частичной. Несмотря на то, что спонтанные ремиссии менее распространены у пациентов с исходно высоким уровнем протеинурии, они все же могут развиваться; недавно сообщалось [215] о частоте спонтанных ремиссий до 26% среди пациентов с исходным уровнем протеинурии 8-12 г/сутки, и до 22% среди пациентов с протеинурией >12г/сутки. Блокада РАС и 50%-е снижение протеинурии от исходного уровня в течение первого года наблюдения, были значимыми независимыми предикторами развития ремиссии. Большинство опубликованных исследований естественного течения заболевания были выполнены в эпоху, когда блокада РАС еще не была доступна. Влияние длительного применения блокаторов РАС при ИМН было оценено в основном в наблюдательных исследованиях, и отмечалось только у пациентов с протеинурией <10г/л в начале наблюдения. В недавно проведенном небольшом РКИ (n=27) сравнили иАПФ (лизиноприл в дозе до 10 мг/сутки) и БРА (лозартан в дозе до 100 мг/сутки) у пациентов с ИМН и вариабельной протеинурией (2.5–7 г/сутки). Оба препарата были сопоставимы по эффективности, и снижали протеинурию в среднем до 2.5г/сутки за 12 месяцев. Отсутствие плацебо-контроля и невозможность включить пациентов с более высоким уровнем протеинурии (>8-10г/сутки) ослабили значимость этого исследования [223]. Имеется низкая степень доказательности значимости других предикторов, таких как гипертензия, гистологические признаки интерстициального фиброза и атрофии канальцев, постоянный повышенный уровень C5b-9 в моче и повышенная экскреция низко- или высоко-молекулярных белков (β 2-микроглобулина и ИГ-G) с мочой [224,225]. Выделение стадий МН на основании гистологических критериев имеет ограниченное значение для прогнозирования исходов или ответа на терапию при ИМН.

7.3: Инициальная терапия ИМН

7.3.1: Мы рекомендуем проводить инициальную терапию 6-месячным курсом с чередованием циклов кортикостероидов внутрь и внутривенно, и алкилирующих препаратов (см. Таблицу 15). (1B)

7.3.2: Мы предлагаем использовать для инициальной терапии скорее циклофосфамид, чем хлорамбуцил. (2B)

7.3.3: При отсутствии достижения ремиссии мы рекомендуем вести пациентов консервативно в течение как минимум 6 месяцев после завершения этой терапии, прежде чем констатировать безуспешность лечения, если только не отмечается резкого снижения функции почек или развития жизнеугрожающих симптомов, связанных с нефротическим синдромом (см. также рекомендацию 7.2.1). (1C)

7.3.4: Выполнять повторную биопсию почки только если у пациента отмечается быстрое снижение функции почек (удвоение СКр в течение 1-2 месяцев наблюдения) при отсутствии массивной протеинурии (>15г/сутки). (нет степени)

7.3.5: Модифицировать дозу циклофосфамида или хлорамбуцила в соответствии с возрастом больного и рСКФ. (нет степени)

7.3.6: Мы предлагаем постоянное ежедневное (не циклическое) использование алкилирующих препаратов, которое также может быть эффективно, но ассоциировано с большим риском токсичности, особенно при длительности применения в течение >6 месяцев (2С)

ПРЕДПОСЫЛКИ

В трех РКИ было показано, что монотерапия кортикостероидами внутрь не более эффективна чем симптоматическая терапия при ИМН. Алкилирующие препараты (циклофосфамид или хлорамбуцил) назначаемые внутрь, обычно в сочетании со стероидами, эффективны в отношении индукции ремиссии и предотвращения тХПН. Профиль токсичности позволяет предположить, что циклофосфамид может быть предпочтительнее чем хлорамбуцил.

ОБОСНОВАНИЕ

- Имеется средняя степень доказательности, чтобы рекомендовать циклический режим применения алкилирующих препаратов (циклофосфамида или хлорамбуцила) и кортикостероидов в/в пульсами и внутрь в течение 6 месяцев (см. Таблицу 15 для описания режимов) для инициальной терапии у больных с ИМН, соответствующих критериям изложенным выше, в Рекомендации 7.2.1. Доказательная база свидетельствует, что этот режим лечения превосходит поддерживающую терапию в отношении индукции ремиссий и предотвращения отдаленного ухудшения функции почек, включая потребность в диализе, у пациентов с ИМН и персистирующим нефротическим синдромом. Риск развития нежелательных явлений, ассоциированных с использованием циклофосфамида при ИМН представлен в Таблице 16.
- Использовались и другие комбинированные режимы применения циклофосфамида и кортикостероидов. Некоторые исследователи не применяли пульсы метипреднизолона, другие более длительно использовали алкилирующие препараты и кортикостероиды, причем одновременно, а не в циклическом режиме [226-228]. Однако отдаленная эффективность и безопасность таких режимов установлена менее отчетливо, чем при применении циклических режимов [229]. Безопасность и эффективность применения режимов с использованием циклофосфамида в/в при

лечении ИМН изучены недостаточно, чтобы можно было давать рекомендации по их применению. Единственное небольшое (с недостаточной статистической силой) контролируемое исследование прогрессирующей ИМН оказалось негативным [230]. Таким образом, доказательная база недостаточна, чтобы формировать какие-либо рекомендации, касающиеся использования циклофосфамида в/в по сравнению с пероральным приемом.

Таблица 15 | Циклическая кортикостероидно-цитостатическая терапия при ИМН («схема Понтичелли»)

Месяц 1: в/в метилпреднизолон (1г) ежедневно трижды затем внутрь метилпреднизолон (0,5мг/кг/сутки) в течение 27 дней
Месяц 2: Хлорамбуцил внутрь (0,15-0,2мг/кг/сутки), или циклофосфамид внутрь (2,0 мг/кг/сут) в течение 30 дней*
Месяц 3: Повторить месяц 1
Месяц 4: Повторить месяц 2
Месяц 5: Повторить месяц 1
Месяц 6: Повторить месяц 2

- *Контролировать креатинин сыворотки, альбумин, лейкоциты периферической крови и экскрецию белка с мочой каждые 2 недели в течение первых 2 месяцев, затем ежемесячно до 6 месяцев. Если количество лейкоцитов в периферической крови снижается до $<3500/\text{мм}^3$, отменить хлорамбуцил или циклофосфамид до восстановления лейкоцитов до $>4000/\text{мм}^3$.
- Полная или частичная ремиссия нефротического синдрома ассоциирована с благоприятным отдаленным прогнозом, поэтому устойчивая ремиссия нефротического синдрома является приемлемой суррогатной конечной точкой для оценки общей эффективности лечения.
- У пациентов, получавших лечение, полная или частичная ремиссия может развиваться спустя 12-18 месяцев после завершения курса терапии, поэтому есть основания выждать в течение этого времени, прежде чем прийти к выводу, что инициальная терапия не была успешной (см. Рекомендации 7.6.1 и 7.6.2), при условии, что показатели сывороточного альбумина или функции почек не ухудшаются, и не развиваются осложнения заболевания. В течение периода наблюдения пациенты должны получать иАПФ или БРА и другую гипотензивную и/или поддерживающую терапию в соответствии с клиническими показаниями. В сравнительных исследованиях циклофосфамид отличался лучшим профилем безопасности по сравнению с хлорамбуцилом. Имеется низкая степень доказательности, что циклофосфамид обеспечивает более частые и длительные ремиссии, чем хлорамбуцил. Кумулятивная токсичность алкилирующих препаратов может быть значительной и требует тщательного мониторингирования со стороны лечащего врача. Недавнее исследование режимов на основе циклофосфамида и хлорамбуцила при ИМН вызвало беспокойство по поводу их безопасности, поскольку выявило частоту побочных явлений свыше 80% [231]. Это

противоречит данным предшествующего длительного РКИ с циклическим применением алкилирующих препаратов и стероидов, продемонстрировавшего хорошую переносимость и приемлемо низкое количество серьезных побочных эффектов [229, 232, 233]. В настоящее время известно, что риск применения таких режимов возрастает, если алкилирующие препараты используются у пациентов со сниженной функцией почек, пациентов старшей возрастной группы и/или с сопутствующими заболеваниями, что явствует из последних сообщений.

Таблица 16 | Риски и преимущества режима циклической кортикостероидно/цитостатической терапии при ИМН

Риски	Преимущества
Повышенный риск оппортунистических инфекций Реактивация вирусных гепатитов Алопеция Гонадотоксичность (азооспермия, нарушения овуляции) Геморрагический цистит (только на циклофосфамиде) Новообразования (миелодиспластический синдром, острый миелолейкоз, рак мочевого пузыря, рак матки) Токсический гепатит	Предотвращение ХБП и тХПН Профилактика осложнений нефротического синдрома (тромбозы, прогрессирование атеросклероза) Увеличение продолжительности жизни, улучшение качества жизни

ХБП – хроническая болезнь почек, тХПН – терминальная стадия заболевания почек, МН – мембранозная нефропатия

- Поскольку снижение СКФ при ИМН часто происходит постепенно, особенно при отсутствии массивной протеинурии, любое ускорение темпов снижения СКФ указывает на вероятность наложения другого патологического процесса (такого как полулунный гломерулонефрит или острый интерстициальный нефрит, часто лекарственно-ассоциированный), что может диктовать изменения в подходах к лечению. Для идентификации подобных состояний показано выполнение повторной биопсии почки.
- У пациентов, леченных по «схеме Понтичелли», примерно в 25% случаев возникают рецидивы нефротического синдрома. Аналогичная частота рецидивов характерна и для пациентов со спонтанными ремиссиями (См. лечение рецидивов при ИМН в разделе 7.7)

Открытое РКИ, использующее 6 месячный курс хлорамбуцила и стероидов альтернирующими месячными курсами было начато в 1980-х годах (см. Таблицу 15 с описанием режима) [229, 232, 233]. После 10- летнего периода наблюдения 92% леченных пациентов (n=42) и 60% пациентов из контрольной группы (n=39) были живы и имели сохранную функцию почек (P=0.0038). В ремиссии находились 61% (40% полных ремиссий) и 33% (5% полных ремиссий) пациентов соответственно. В другом РКИ тот же

режим терапии сравнивали с монотерапией стероидами, которые применялись в течение всех 6 месяцев (вместо хлорамбуцила назначали преднизон 0.5мг/кг/сутки). Значительно большее число пациентов из группы хлорамбуцила находилась в ремиссии в течение первых 3 лет. Однако эти различия нивелировались на 4 году исследования, возможно из-за того, что в целом в исследование вошло лишь небольшое число пациентов, относящихся к «группе риска». Длительность ремиссии также была более продолжительной среди больных, получавших хлорамбуцил. Другое РКИ [235] сравнивало комбинацию хлорамбуцила и стероидов, с комбинацией циклофосфида внутрь (2.5мг/кг/сутки) и стероидов. Ремиссии нефротического синдрома были отмечены с одинаковой частотой в обеих группах (82% против 93%, $P=0,116$). Однако тяжелые побочные эффекты, приводящие к прекращению терапии, чаще наблюдались в группе хлорамбуцила по сравнению с группой циклофосфида (12% и 4 % соответственно). В других небольших исследованиях и нескольких мета-анализах и систематических обзорах было показано, что алкилирующие препараты ассоциированы с более высокой частотой развития ремиссий, хотя отдаленных преимуществ в отношении влияния на функцию почек показано не было [204, 236-240].

Более позднее открытое исследование [204] дало результаты, схожие с первыми исследованиями схемы Понтичелли. Качество жизни, оцененное по визуальной аналоговой шкале, было значимо лучше в группе лечения в течение периода наблюдения. Частота осложнений в группе лечения и в контрольной группе не различалась.

В одном открытом РКИ ($N=29$) исследовалась эффективность применения циклофосфида в сочетании с средними дозами стероидов в течение 12 месяцев у пациентов с ИМН и высоким риском прогрессирования (риск определялся по уровню ИГ-G и β_2 -микроглобулина в моче). Ранее было показано, что у таких пациентов возможно повышение уровня СКр $>25\%$ от исходного уровня (с достижением уровня $>1.5\text{мг/дл}$ [$>133\text{мкмоль/л}$]), или повышение $>50\%$ от исходного уровня. В этом исследовании сравнивали группу раннего начала лечения (больные с мочевыми синдромом) и группу, где лечение начинали лишь после того, как уровень СКр повышался $>25-50\%$ от исходного. Было отмечено более быстрое развитие ремиссии протеинурии в группе раннего начала лечения, но не было различий в общей частоте ремиссий, уровне СКр, среднем уровне протеинурии и в частоте рецидивов и побочных эффектов между группами через 6 лет [241]. Эти данные согласуются с результатами более ранних наблюдательных исследований, выполненных теми же авторами, и свидетельствуют в пользу первоначального консервативного подхода к лечению пациентов с ИМН. Вместе с

тем было показано, что при таком подходе токсичность лечения существенно возрастала как в связи с удлинением периода лечения, так и в связи с отбором для лечения пациентов с нарушенной почечной функцией (СКр >1.5мг/дл [$>133\text{мкмоль/л}$]). Общая степень доказательности в пользу данного подхода средняя [241-243]. Побочные эффекты алкилирующих цитостатических препаратов значимы и включают гонадотоксичность, карциному мочевого пузыря, гипоплазию костного мозга, развитие лейкозов и серьезных оппортунистических инфекций (Таблица 16). Соотношение риск/польза может меняться в зависимости от таких факторов, как возраст пациента и сопутствующие заболевания. В таблице 17 перечислены противопоказания к циклическому применению алкилирующих препаратов/стероидов. Циклофосфамид имеет более благоприятный профиль побочных эффектов по сравнению с хлорамбуцилом. Доступная доказательная база не свидетельствует о благоприятном воздействии применения циклофосфамида в/в при лечении ИМН, и оно не рекомендуется. На основании ограниченных фармакокинетических данных, доза алкилирующих препаратов должна быть редуцирована при снижении СКФ во избежание токсического воздействия на костный мозг. Азатиоприн не оказывает благоприятного эффекта на течение ИМН ни при монотерапии ни в сочетании со стероидами [244-246].

Таблица 17 | Противопоказания к использованию режима циклической кортикостероидно/цитостатической терапии при ИМН

Неизлеченные инфекции (ВИЧ, гепатиты В и С, туберкулез, грибковые инфекции и т.д.)
Злокачественные новообразования (легких, кожи [за исключением сквамозных], толстой кишки и т.д.)
Нарушения уродинамики
Некомплаентность пациента
Предсуществующая лейкопения ($<4000\text{Л/мм}^3$)
Сывороточный креатинин $>3.5\text{мг/дл}$ ($>309\text{мкмоль/л}$)
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, МН – мембранозная нефропатия

Доказательства, полученные при проведении иммуносупрессивной терапии при других заболеваниях показывают, что пациентам, получающим кортикостероидную терапию, следует проводить профилактику против *Pneumocystis jiroveci* триметопримом-сульфаметоксазолом. Пациенты с риском развития остеопороза (т.е. пожилые пациенты и женщины в постменопаузальном периоде) должны при отсутствии противопоказаний, таких как рСКФ $<30\text{ мл/мин на }1.73\text{м}^2$ получать бифосфонаты (см. Главу 1).

Ухудшение функции почек при ИМН обычно медленное, и выраженная почечная недостаточность чаще всего развивается лишь после несколько лет персистирования протеинурии высокого уровня. Быстрое развитие почечной недостаточности в отсутствие массивной протеинурии (т.е. $>15\text{г/л}$) обычно указывает на наложение других

патологических процессов, таких как острый двухсторонний тромбоз почечных вен, присоединившийся полулунный ГН или острый интерстициальный нефрит. Повторная биопсия почки - наиболее адекватный метод идентификации патологии, требующей коррекции терапии. Однако у пациентов с тяжелой протеинурией ($>10\text{--}15\text{ г/дл}$) острое ухудшение функции почек (снижение СКФ $<50\%$) может наблюдаться вследствие гемодинамических изменений. Обычно такие изменения подвергаются обратному развитию при ремиссии нефротического синдрома, и, следовательно, не требуют коррекции терапевтического подхода.

Проспективные контролируемые исследования использования иммуносупрессивных препаратов для лечения пациентов с ИМН и нарушением функции почек (т.е. рСКФ $30\text{--}60\text{ мл/мин на }1.73\text{ м}^2$) крайне немногочисленны. В настоящее время доказательная база недостаточна для того, чтобы предложить какие либо специфические рекомендаций для данной группы пациентов. Токсическое воздействие алкилирующих препаратов на костный мозг у пациентов с нарушенной функцией почек может быть повышено, и нефротоксичность КНИ у больных с уже сниженной функцией почек также является важной проблемой. Эти препараты у пациентов с ИМН с хронической почечной недостаточностью должны использоваться с осторожностью.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ИССЛЕДОВАНИЙ

- С помощью клинических, морфологических и биологических маркеров следует идентифицировать пациентов, которые больше других «выиграют» от проведения терапии, с тем чтобы избежать ненужного риска лекарственного воздействия у остальных. Доказательная база недостаточна для того чтобы рекомендовать идеальные дозы препаратов для минимизации токсичности, особенно в отношении воздействия циклофосфида на гонады и мочевого пузыря.
- Необходимо проведение РКИ для сравнения алкилирующих препаратов или КНИ с ММФ, ритуксимабом или адренотропным гормоном (АКТГ) в качестве инициальной терапии ИМН с нефротическим синдромом (с нарушением функции почек на момент установки диагноза или без него).
- Необходимы исследования для определения роли морфологических данных и мочевых биомаркеров в качестве предикторов прогноза и/или ответа на терапию.
- Повторное исследование уровня антител к рецепторам фосфолипазы А2 и мочевых биомаркеров (таких как ИГ-G и $\beta 2$ -микроглобулин в моче) необходимо при проведении исследований естественного течения заболевания, и во всех будущих

исследованиях по терапии ИМН, с тем чтобы оценить их вклад в определение вероятности спонтанных ремиссий, ответа на лечение и прогноза.

7.4: Альтернативные режимы для инициальной терапии ИМН: терапия КНИ

7.4.1: Мы рекомендуем использовать циклоспорин или такролимус в течение как минимум 6 месяцев у пациентов, отвечающих критериям проведения инициальной терапии (как это описано в Рекомендации 7.2.1), которые либо отказываются от циклического применения кортикостероидов/алкилирующих препаратов, либо имеют противопоказания к этим препаратам. (см. Таблицу 18 для специальных рекомендаций по дозировке.) (1С)

7.4.2: Мы предлагаем отменять КНИ у пациентов, которые не достигли полной или частичной ремиссии в течение 6 месяцев лечения. (2С)

7.4.3: Мы предлагаем снижать дозу КНИ с интервалами в 4-8 недель до 50% от начальной дозы, если ремиссия сохраняется, и нет признаков КНИ-токсичности, ограничивающей лечение, и продолжать терапию в течение как минимум 12 месяцев. (2С)

7.4.4: Мы предлагаем регулярно мониторировать уровень КНИ в крови в период инициальной терапии, а также при выявлении необъяснимого повышения СКр (>20%) в любом периоде лечения. (нет степени) (см. Таблицу 18 для специальных рекомендаций по дозированию КНИ.)

ОБОСНОВАНИЕ

Имеется низкий или средний уровень доказательности для того, чтобы рекомендовать терапию КНИ (циклоспорином или такролимусом) в качестве альтернативы циклическому применению кортикостероидов/алкилирующих препаратов при ИМН. Имеется низкий уровень доказательности чтобы предлагать использование ИКН в течение как минимум 6 месяцев, и продолжение лечения еще как минимум 6-12 месяцев при благоприятном воздействии на протеинурию, с учетом высокой частоты рецидивов при ранней отмене терапии. Предлагаемые дозы КНИ при ИМН представлены в Таблице 18.

Таблица 18 | Режимы применения КНИ при ИМН

<i>Циклоспорин:</i> 3,5-5,0мг/кг/сутки внутрь в два приема в равных дозах с интервалом в 12 часов, в комбинации с преднизолоном 0,15мг/кг/сутки, в течение 6 месяцев. Мы предлагаем начинать терапию с наименьшей рекомендованной дозы и постепенно повышать ее при необходимости, во избежание острой нефротоксичности (Сандимун®, Неорал®, и генерики циклоспорина считаются эквивалентными)
--

<i>Такролимус:</i> 0,05-0,075мг/кг/сутки внутрь в два приема с интервалом в 12 часов, без преднизолона, в течение 6-12 месяцев. Мы предлагаем начинать терапию с наименьшей рекомендованной дозы и постепенно повышать ее при необходимости, во избежание острой нефротоксичности

Примечание: необходимо мониторировать концентрацию препаратов в крови

Циклоспорин

В ранних не контролируемых исследованиях показан первоначальный благоприятный эффект, но и высокая частота рецидивов при применении циклоспорина у больных с ИМН [247, 248]. В слепом рандомизированном контролируемом исследовании 51 больной со стероид-резистентной МН получал лечение низкими дозами преднизона и

циклоспорином, либо преднизоном и плацебо [249]. У 69% пациентов развилась полная и частичная ремиссия, но частота рецидивов после отмены циклоспорина была значительной, порядка 45% к концу 1 года наблюдения. Данные наблюдательных исследований Немецкой Группы по Исследованию Циклоспорина при нефротическом синдроме показали, что удлинение срока лечения циклоспорином до 1 года и более приводит к увеличению количества полных ремиссий (34%), и большей устойчивости ремиссий [144]. В настоящее время рекомендации для пациентов, отвечающих на терапию циклоспорином, предлагают продолжать лечение циклоспорином в течение как минимум 1 года [182]. Длительное применение низких доз циклоспорина (приблизительно 1.5мг/кг/сутки) может рассматриваться как вариант поддерживающей терапии у пациентов, достигших полной или частичной ремиссии, особенно при высоком риске развития рецидивов [250]. Рекомендуется регулярный контроль концентрации препарата в крови, а также функции почек, в соответствии с данными опыта наблюдения пациентов после трансплантации почки. Не существует доказательной базы для больных с ИМН, которая позволила бы определить оптимальный уровень циклоспорина в крови. Уровень циклоспорина, обычно считающийся не токсичным, составляет 125-175нг/мл [104-146нмоль/л] (C0, концентрация натощак) или 400-600нг/мл [333-500нмоль/л] (C2, концентрация через 2 часа после приема препарата) [182].

Имеется только одно небольшое РКИ, касающееся использования циклоспорина при высоком уровне протеинурии и прогрессирующей почечной недостаточности [251]. В начале лечения КлКр в среднем составлял 55мл/мин, а средний уровень протеинурии - 11г/сутки. После 12 месяцев терапии циклоспорином отмечалось значительное снижение протеинурии, и скорость утраты почечной функции уменьшилась с -2.4 до -0.7мл/мин в месяц, при этом у получавших плацебо изменений не было: -2,2 и -2,1мл/мин в месяц (P<0.02). Такая положительная динамика была устойчивой приблизительно у 50% больных в течение 2 лет после прекращения лечения циклоспорином [208, 247, 251-253].

Такролимус

В РКИ с использованием при ИМН такролимуса в виде монотерапии, пациенты с нормальной функцией почек (N=25) и средней протеинурией около 8г/сутки, получавшие такролимус (0.05мг/кг/сутки) в течение 12 месяцев с постепенной отменой в течение 6 месяцев, были сравнены с контрольной группой, получавшей консервативную терапию (N=23) [254]. После 18 месяцев частота ремиссий составляла 94% в группе такролимуса, и только 35% в контрольной группе. 6 пациентов в контрольной группе и только один в группе такролимуса достигли вторичной конечной точки - 50%-о повышения СКр [254].

Почти у половины пациентов после отмены такролимуса возникали рецидивы, так же как это отмечалось у больных, леченых циклоспорином. Имеется низкая степень доказательности в пользу пролонгированного использования малых доз такролимуса для поддержания ремиссии, безопасность данного подхода не установлена [226, 227, 229, 230, 233-235, 238, 240, 242, 243, 255-258].

Сравнение Применения КНИ и Алкилирующих Препаратов

В РКИ ИМН у пациентов азиатского происхождения сравнивали такролимус (N=39) в течение 6-9 месяцев и циклофосфамид внутрь (N=34) в течение 4 месяцев (обе группы получали преднизон с постепенной отменой в течение 8 месяцев) [259]. В результате не было выявлено различий между группами лечения в частоте частичных или полных ремиссий протеинурии (79% против 69%), или в отношении побочных эффектов в течение 12 месяцев периода наблюдения. Рецидивы возникали приблизительно в 15% случаев в обеих группах. Эти данные говорят в пользу применения такролимуса короткими курсами (в сочетании со стероидами или изолированно), в качестве альтернативы применению алкилирующих препаратов внутрь [254]. Однако отдаленная эффективность режимов на основе такролимуса при ИМН остается неясной [259].

Использование КНИ у Пациентов со Сниженной Функцией Почек

Нефротоксичность КНИ может усиливаться при уже существующем нарушении функции почек. Режимы на основе циклофосфамида в данной ситуации могут быть предпочтительнее, однако рекомендуется редуцировать дозы алкилирующих препаратов. Имеется слабая доказательная база касательно выбора между режимами на основе КНИ или алкилирующих препаратов у этой группы больных. В настоящее время проводится РКИ, посвященное этой проблеме (ISRCTN99959692). Использование других препаратов, в том числе ритуксимаба, ММФ и/или АКТГ у этой группы пациентов заслуживает дальнейшего изучения, однако в настоящее время доказательств недостаточно, чтобы давать какие-либо специфические рекомендации. Доказательств роли количественной оценки степени интерстициального фиброза и/или атрофии канальцев по данным биопсии почек в качестве основы для выбора режима лечения у пациентов с ИМН в настоящее время также недостаточно, чтобы давать какие-либо рекомендации.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Необходимо проведение РКИ для оценки эффективности, безопасности и рисков длительного применения КНИ.
- Необходимо проведение исследований для определения роли мониторингирования уровня КНИ в крови в период лечения у больных с ИМН

7.5: Режимы, не рекомендуемые и не предлагаемые для инициальной терапии ИМН

7.5.1: Мы рекомендуем не применять монотерапию кортикостероидами в качестве инициального лечения ИМН. (1В)

7.5.2: Мы предлагаем не применять монотерапию ММФ для инициального лечения ИМН. (2С)

ПРЕДПОСЫЛКИ

Целый ряд других схем, помимо комбинированной терапии кортикостероидами/алкилирующими препаратами, применялись в качестве инициальной терапии при ИМН (у больных, отвечающих критериям, изложенным в Рекомендации 7.2.1). Однако ни одна из этих схем, согласно РКИ, проведенным с адекватным количеством пациентов, не была достаточно эффективной и безопасной, и поэтому не рекомендуется в качестве терапии «первой линии» при ИМН.

ОБОСНОВАНИЕ

Монотерапия КС

Имеется средний уровень доказательности, чтобы рекомендовать не использовать монотерапию кортикостероидами для индукции ремиссии или замедления прогрессирования ХБП при ИМН. В раннем исследовании было показано, что 2-3 месячный курс высоких доз преднизона в альтернирующим режиме приводил к значительному, по сравнению с плацебо, замедлению прогрессирования почечной недостаточности, хотя и не было устойчивого воздействия на протеинурию [260]. Последующие РКИ у пациентов с ИМН, с использованием идентичных режимов кортикостероидов или плацебо не выявили улучшения со стороны протеинурии или функции почек (СКр) ни в период приема препарата, ни в течение 3-х летнего периода наблюдения. Еще одно РКИ, сравнивающее 6 месячный курс преднизона в альтернирующем режиме (N=18) и неспецифическое лечение (N=77), показало отсутствие значимых преимуществ монотерапии кортикостероидами как для индукции ремиссии, так и в отношении сохранения функции почек, даже после того, как данные были скорректированы, и в анализ вошли только пациенты с протеинурией >3.5г/сутки на момент включения в исследование [261]. Тем не менее, результаты ретроспективных исследований, проведенных среди азиатского населения (в Японии) позволяют предположить возможное преимущество монотерапии стероидами [262]. Данные анализа могут быть не точными из-за неучтенной вариабельности течения заболевания, и невозможности проследить пациентов в наблюдательном периоде до начала терапии.

Упомянутые негативные РКИ включали лишь малое количества пациентов азиатского происхождения для проведения суб-анализа подгрупп.

ММФ

ММФ в качестве инициальной терапии при ИМН не был, согласно РКИ, эффективен в отношении индукции ремиссии или торможения развития прогрессирующей ХБП. Группа из 32 пациентов с ИМН и нарушенной функцией почек (СКр >1,5мг/дл [$>133\text{мкмоль/л}$]), которые получали ММФ внутрь в дозе 1г дважды в день в комбинации с кортикостероидами в течение 12 месяцев, были сравнены с 32 пациентами группы исторического контроля, лечеными в течение такого же времени циклофосфамидом внутрь (1.5мг/кг/сутки) и кортикостероидами [263]. Кумулятивная частота ремиссий к 12 месяцам составила 66% в группе ММФ и 72% в группе циклофосфамида ($P=0.3$). Частота побочных эффектов была одинаковой, обострения чаще наблюдались в группе ММФ, в том числе даже и во время лечения [263].

В 2 малых РКИ сравнивали терапию ММФ в комбинации с стероидами и схему Понтичелли с чередованием алкилирующих препаратов (циклофосфамида и хлорамбуцила) и стероидов.

В одном исследовании с участием 20 взрослых пациентов с ИМН, нефротическим синдромом и низким риском прогрессирования, ранее не получавших иммуносупрессантов, эффективность режима ММФ+кортикостероиды сравнивалась с модифицированным режимом Понтичелли (с применением хлорамбуцила) [264]. Не отмечено значимых различий в количестве пациентов, достигших ремиссии: 64% на ММФ и 67% на модифицированной схеме Понтичелли. Частота рецидивов и инфекционных осложнений была сходной в обеих группах. Лейкопения возникала чаще при использовании модифицированного режима Понтичелли, чем при применении ММФ. В другом небольшом РКИ [264А] у 21 «наивного» пациента с ИМН, ММФ+стероиды сравнивали с режимом Понтичелли. Частота полных или частичных ремиссий составила 64% (7/11) в группе ММФ, и 80% (8/10) в группе алкилирующих препаратов/стероидов. В течение короткого периода наблюдения ни у одного из пациентов на ММФ не было рецидивов, и только у одного больного, получавшего лечение по схеме Понтичелли, развился рецидив (NS).

И, напротив, в пилотном РКИ, включавшем взрослых «наивных» пациентов с ИМН, нефротическим синдромом и низким риском прогрессирования, сравнивали эффективность монотерапии ММФ с консервативным лечением без применения иммуносупрессантов. В этом исследовании 36 пациентов с ИМН и нефротическим

синдромом были рандомизированы к консервативной терапии (блокаторы РАС, статины, низкосолевая и малобелковая диета, диуретики) в сочетании с ММФ (2г/сутки, без сопутствующего назначения стероидов) (N=19), или только к консервативной терапии (N=17) в течение 12 месяцев [265]. Частота полных или частичных ремиссий не различалась в двух группах после 12 месяцев наблюдения.

Таким образом, хотя режимы использования ММФ совместно со стероидами могут быть сопоставимы по эффективности со стандартным циклическим режимом применения алкилирующих препаратов и стероидов, существующая в настоящее время доказательная база противоречива, обладает низкой степенью достоверности и касается краткосрочных наблюдений. Значительная частота рецидивов при использовании ММФ существенно ограничивает перспективность этого подхода к лечению ИМН [263]. Монотерапия ММФ представляется не эффективной [265].

Ритуксимаб

На сегодняшний день не имеется РКИ с использованием ритуксимаба для инициальной терапии ИМН, хотя крупные наблюдательные исследования дали обнадеживающие результаты. В пилотном исследовании с применением ритуксимаба (375мг/м²) еженедельно в течение 4 недель, восемь пациентов с ИМН и нефротическим синдромом наблюдались затем в течение 1 года [266, 267]. Протеинурия значительно снизилась к 12 месяцам, и функция почек оставалась стабильной у всех пациентов. При этом сообщается лишь о незначительных побочных эффектах. Данные наблюдательного исследования, проведенного теми же авторами, позволяют предположить, что ритуксимаб может быть наиболее эффективен у пациентов с минимальной выраженностью тубулоинтерстициального повреждения [268].

В проспективное наблюдательное исследование были включены 15 пациентов с ИМН и протеинурией >4г/сутки несмотря на использование иАПФ/БРА >3 месяцев, и систолическим АД <130 мм рт.ст. [269]. Через 6 месяцев пациенты, у которых сохранялась протеинурия >3г/сутки, и у которых общее число CD19+ В-лимфоцитов составляло >15клеток/мкл, получили второй курс ритуксимаба, идентичный первому. Исходная протеинурия составляла 13.0±5.7г/сутки (диапазон 8.4–23.5), со снижением до 9.1±7.4 г/сутки, 9.3±7.9г/сутки, 7.2±6.2г/сутки и 6.0±7.0 г/сутки (диапазон 0.2-20) к 3, 6, 9 и 12 месяцам соответственно (среднее значение±СО). Среднее снижение протеинурии с исходного уровня к 12 месяцам составило 6.2±5.1г/сутки и было статистически значимым (P=0.002). Переносимость лечения ритуксимабом была хорошей, и терапия была эффективна в отношении снижения протеинурии у части пациентов с ИМН. Частота

полных и частичных ремиссий составила около 60%, что оказалось выше ожидаемой исходя из известной частоты развития спонтанных ремиссий.

В другом наблюдательном исследовании для расчета дозы ритуксимаба использовали уровень циркулирующих В-клеток, в результате общая доза препарата была значительно снижена [270]. Через 1 год количество пациентов, достигших ремиссии было таким же, как среди 24 пациентов из группы исторического контроля, получавших ритуксимаб по стандартному протоколу – 4 еженедельных введения в дозе 375мг/м².

Несколько позже, в другом проспективном наблюдательном исследовании, 20 пациентов с ИМН и исходной персистирующей протеинурией >5.0г/сутки, получали ритуксимаб (365мг/м² еженедельно, 4 введения), и затем повторно в том же режиме через 6 месяцев независимо от динамики протеинурии [271]. Исходный уровень протеинурии составлял 11.9г/сутки и снизился до 4.2г/сутки и 2.0г/сутки соответственно через 12 и 24 месяца, тогда как КлКр повысился с 72.4 до 88.4мл/мин на 1.73м² к 24 месяцам. Среди 18 пациентов, наблюдавшихся в течение 24 месяцев, у 4 достигнута полная ремиссия, у 12 - частичная ремиссия (частота полных и частичных ремиссий составила 80%). Только у одного больного в период наблюдения развился рецидив. Более чем 50% пациентов в данном пилотном исследовании не ответили на предшествующую терапию. Не было отмечено краткосрочной токсичности ритуксимаба. Данное исследование подкрепляет наблюдения, ранее сделанные при применении алкилирующих препаратов/кортикостероидов - протеинурия снижается постепенно, и могут пройти месяцы после лечения, прежде чем протеинурия достигнет своего надира (т.е. максимального снижения).

Необходимы РКИ для подтверждения этих обнадеживающих результатов, но даже имеющиеся к настоящему времени данные свидетельствуют о высокой вероятности благоприятного воздействия ритуксимаба на течение заболевания у больных с ИМН. Частота отдаленных рецидивов не известна, но при краткосрочном наблюдении она представляется небольшой [271]. В связи с отсутствием РКИ, не могут быть даны специфические рекомендации в отношении использования ритуксимаба в качестве инициальной терапии ИМН.

АКТГ

Лишь одно наблюдательное исследование и одно небольшое РКИ предоставляют предварительные, низкой степени доказательности данные об использовании АКТГ пролонгированного действия для инициальной терапии ИМН.

Синтетический АКТГ-Депо (Synacthen), применявшийся в течение 1 года в наблюдательном исследовании, вызывал снижение протеинурии у пациентов с ИМН [272, 273]. В недавнем небольшом открытом пилотном РКИ сравнивали метилпреднизолон в/в и кортикостероиды внутрь с комбинации с цитостатическими препаратами (N=16), и синтетический АКТГ (N=16) в качестве инициальной терапии при ИМН. Эффективность этих режимов оказалась сходной, по крайней мере в течение короткого периода наблюдения [274]. Побочные эффекты, ассоциированные с использованием синтетического АКТГ, включали головокружения, нарушение толерантности к глюкозе, диарею и бронзовую окраску кожных покровов, все они разрешились после окончания лечения. Необходимы более крупные, и с большей статистической силой РКИ, прежде чем синтетический АКТГ может быть рекомендован для инициальной терапии ИМН. Предварительные результаты не контролируемых исследований показали аналогичный эффект недавно появившегося нативного интактного (свиного) АКТГ в форме геля, но в настоящее время еще не проведено ни одного РКИ с этим препаратом АКТГ. Пока более широкие и статистически мощные РКИ не будут проведены, никакие рекомендации по использованию АКТГ (синтетического или интактного) для инициальной терапии ИМН не могут быть даны.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Необходимо проведение крупных РКИ с длительным периодом наблюдения для оценки эффективности ММФ в сочетании с кортикостероидами как инициальной терапии ИМН в сравнении с общепринятыми схемами.
- Необходимо проведение РКИ для сравнения ритуксимаба с циклической терапией алкилирующими препаратами/кортикостероидами или КНИ в качестве инициальной терапии ИМН с нефротическим синдромом.
- Необходимо проведение РКИ для сравнения синтетического или нативного (интактного свиного) АКТГ в форме геля с циклической терапией алкилирующими препаратами/кортикостероидами или КНИ в качестве инициальной терапии ИМН с нефротическим синдромом.

7.6: Лечение ИМН, резистентной к рекомендуемой инициальной терапии

7.6.1: Мы предлагаем проводить лечение пациентов, резистентных к инициальной терапии алкилирующими препаратами/кортикостероидами с использованием КНИ. (2С)

7.6.2: Мы предлагаем проводить лечение пациентов, резистентных к инициальной терапии КНИ с использованием алкилирующих препаратов/кортикостероидов. (2С)

ПРЕДПОСЫЛКИ

Результаты исследований с использованием в качестве инициальной терапии циклических схем на основе стероидов и алкилирующих препаратов в чередующемся режиме, или же схем на основе КНИ, показали превосходную, в том числе и отдаленную почечную выживаемость, и высокую частоту ремиссий [204, 233-235, 249, 254, 275]. Тем не менее, 9-28% пациентов резистентны (не достигают ремиссии) к лечению стероидами и алкилирующими препаратами, и около 25% пациентов резистентны к терапии КНИ. У пациентов, не достигших полной или частичной ремиссии нефротического синдрома следует рассмотреть возможность проведения дополнительной терапии, если не имеется противопоказаний к этим видам лечения. Четких предикторов ответа на альтернативные схемы лечения при резистентном течении заболевания в настоящее время нет. Отсутствие ответа на один вид лечения не является достоверным предиктором безуспешности других режимов терапии.

ОБОСНОВАНИЕ

Отсутствие ответа на инициальную терапию наблюдается у 10-30% пациентов после завершения полного курса лечения. Имеется низкая степень доказательности того, что резистентность к одному режиму терапии не является надежным предиктором безуспешности применения другого режима.

Если после проведения циклической терапии алкилирующими препаратами/кортикостероидами ремиссия не наступает, альтернативой являются КНИ. Циклоспорин изучен лучше, хотя было показано, что и такролимус также обеспечивает высокую частоту ремиссий, сравнимую с общей частотой ответов при комбинированной терапии стероидами и алкилирующими препаратами, особенно при его длительном применении в комбинации со средними дозами стероидов [249].

У многих резистентных к терапии пациентов отмечается также нарушение функции почек. Проведено всего одно небольшое РКИ с использованием циклоспорина у пациентов с высокой протеинурией ($>10\text{г/л}$) и прогрессирующей почечной недостаточностью (исходный КлКр около 55мл/мин). В нем показано значительное уменьшение степени потери почечной функции при лечении циклоспорином [251]. Для пациентов, получавших циклоспорин в качестве инициальной терапии, и не ответивших на него после как минимум 6-месячного лечения, мы предлагаем терапию на основе алкилирующих препаратов, с использованием тех же режимов, как и при инициальной терапии этими препаратами. Однако следует иметь в виду, что побочные эффекты могут

наблюдаться с большей частотой у пациентов со стабильным или прогрессирующим нарушением функции почек. В настоящее время в Великобритании проводится рандомизированное исследование, посвященное сравнительной безопасности и эффективности консервативной терапии, алкилирующих препаратов и КНИ в группе пациентов с ИМН (ISRCTN 99959692), результаты этого исследования могут повлиять на рекомендации в этой области.

У пациентов с почечной недостаточностью [243, 251] костный мозг более восприимчив к токсическому воздействию алкилирующих препаратов, у них также может наблюдаться большая предрасположенность к инфекциям. Поэтому рекомендуется не назначать суточную дозу хлорамбуцила свыше 0.1мг/кг, и дозу циклофосфида свыше 1.5мг/кг у пациентов с СКр >2.0мг/дл [$>177\text{мкмоль/л}$] [276], и ограничивать общую длительность терапии 6 месяцами или менее. Следует ожидать большей частоты побочных эффектов на фоне этой терапии. Использование КНИ у данной группы пациентов также может быть ассоциировано с ухудшением функции почек из-за присоединения нефротоксичности.

Роль ММФ, ритуксимаба, или АКТГ у пациентов, резистентных к терапии как на основе алкилирующих препаратов, так и на основе КНИ, остается неопределенной, РКИ в этой области не проводились [111, 205, 263, 265, 272, 274, 277].

При быстром ухудшении функции почек у больных с ИМН следует предполагать наличие дополнительных причинных факторов. Быстропрогрессирующая почечная недостаточность может явиться результатом острого аллергического интерстициального нефрита у пациентов с ИМН, получающих диуретики, антибактериальные препараты или нестероидные противовоспалительные препараты. Наслоение полулунного ГН, ассоциированного с антителами к ГБМ или АНЦА также, хотя и в редких случаях, может развиваться у пациентов с высокой протеинурией [278, 279]. Для подтверждения диагноза часто требуется выполнение биопсии почки, что оправдано, поскольку возможно полное восстановление функции почек после курса кортикостероидов внутрь в высоких дозах у пациентов с острым аллергическим интерстициальным нефритом, или интенсивной иммуносупрессивной терапии у пациентов с полулунным нефритом (см. Главы 13 и 14).

Наконец, пульсы метилпреднизолона в/в в качестве монотерапии не следует использовать для лечения резистентных вариантов заболевания, если только стабильное течение ИМН не сменяется быстропрогрессирующим течением, и наслоение экстракапиллярного (полулунного) ГН на ИМН не доказано с помощью биопсии почки.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Необходимо проведение РКИ для оценки риска и преимуществ применения ритуксимаба, ММФ и АКТГ в лечении пациентов с ИМН, резистентных к терапии первой линии.
- Необходимо проведение РКИ для оценки риска и преимуществ применения циклических режимов на основе алкилирующих препаратов/кортикостероидов или режимов на основе КНИ у пациентов с нарушенной функцией почек.

7.7: Лечение рецидивов нефротического синдрома у взрослых с ИМН

7.7.1: Мы предлагаем проводить лечение рецидивов нефротического синдрома повторными курсами тех же препаратов, которые ранее вызвали ремиссию. (2D)

7.7.2: В тех случаях, когда в качестве инициальной терапии использовались циклические 6-месячные курсы кортикостероидов/алкилирующих препаратов (см. Рекомендацию 7.2.1), мы предлагаем повторять эту схему для лечения рецидивов не более одного раза. (2B)

ПРЕДПОСЫЛКИ

Клинические исследования с использованием при ИМН циклического лечения с чередованием стероидов/алкилирующих препаратов или КНИ, продемонстрировали превосходную, в том числе и отдаленную, почечную выживаемость у пациентов с полной или частичной ремиссией. Однако рецидивы нефротического синдрома возникают у 25-30% пациентов в течение 5 лет после прекращения терапии алкилирующими препаратами, и у 40-50% пациентов в течение 1 года после прекращения терапии КНИ. Пациентам, достигшим полной или частичной ремиссии, при рецидиве нефротического синдрома может быть назначен второй курс терапии [280].

ОБОСНОВАНИЕ

Имеется очень низкая степень доказательности, чтобы предполагать, что ответ на повторное лечение при рецидиве будет идентичен наблюдавшемуся при лечении первого эпизода.

Имеется средняя степени доказательности, чтобы предполагать наличие значительного риска развития новообразований, оппортунистических инфекций, и нарушения репродуктивной функции при длительном использовании алкилирующих препаратов.

При рецидиве нефротического синдрома у больных с ИМН, ранее достигших ремиссии, повторный курс терапии кортикостероидами/алкилирующими препаратами или

КНИ может достаточно часто, хотя и не во всех случаях, индуцировать повторную ремиссию.

Большая часть данных, касающихся повторных курсов иммуносупрессивной терапии, касается пациентов, у которых рецидивы наблюдались после частичной ремиссии, и функция почек была нормальной [281, 282]. Не было проведено РКИ у пациентов с ИМН, рецидивом после первого курса терапии и нарушением функции почек [283].

Возможность развития онко-заболеваний – главная проблема при длительном применении алкилирующих препаратов. Кумулятивная доза циклофосфида более 36г (эквивалентно 100мг/сутки ежедневно в течение 1 года) ассоциирована с повышением риска развития рака мочевого пузыря в 9.5 раз у пациентов с гранулематозом Вегенера. Продолжительное лечение ассоциировано с повышенным риском лимфопролиферативных, миелодиспластических и лейкемических заболеваний [284]. Исходя из этого, повторные (более двух) курсы алкилирующих препаратов не рекомендуются.

Нетяжелые рецидивы (возникновение субнефротической протеинурии после полной ремиссии) не требуют специфической терапии, таких больных следует вести консервативно. Артериальное давление необходимо поддерживать на уровне <125/75 мм рт.ст., с использованием иАПФ или БРА в качестве терапии первой линии (см. Главу 1).

При рецидивах у больных с ИМН могут рассматриваться другие препараты, такие как ММФ, ритуксимаб, или АКТГ. Имеется ряд доказательств, полученных в наблюдательных исследованиях, о благоприятном воздействии ритуксимаба у пациентов с рецидивами, возникающими на фоне снижения дозы КНИ (КНИ–зависимость) [285], но доказательств в настоящее время недостаточно, чтобы они могли служить основанием для специфических рекомендаций.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Необходимо проведение РКИ для исследования эффективности и безопасности назначения ММФ, ритуксимаба или АКТГ при рецидивах у пациентов с ИМН.

7.8: Лечение ИМН у детей

7.8.1: Мы предлагаем проводить лечение ИМН у детей согласно рекомендациям по лечению ИМН у взрослых. (2C) (см. Рекомендации 7.2.1 и 7.3.1.)

7.8.2: Мы предлагаем не назначать детям более одного курса циклической терапии кортикостероидами/алкилирующими препаратами. (2D)

ПРЕДПОСЫЛКИ

ИМН у детей встречается редко, и обычно проявляется нефротическим синдромом или бессимптомной протеинурией. Лишь менее 5% всех случаев нефротического синдрома у детей приходится на долю ИМН [286, 287]. Большинство случаев (>75%) ИМН у детей вторичные, и связаны с хроническими вирусными инфекциями (в том числе вирусным гепатитом В), аутоиммунным заболеваниями (СКВ, тиреоидит), или лекарственными препаратами.

ОБОСНОВАНИЕ

Имеется лишь низкая степень доказательности в пользу того, чтобы предлагать проводить лечение у детей с ИМН с использованием тех же режимов, что и у взрослых, с соответствующей коррекцией доз препаратов.

Большая часть сведений о естественном течении ИМН у детей, о вариантах лечения и отдаленных исходах, получено из небольших, не контролируемых наблюдательных исследований [288], свидетельствующих об относительно высокой частоте спонтанных ремиссий и о низкой вероятности развития тХПН. Детям с ИМН обычно не требуется никакой иной терапии, кроме консервативной, за исключением случаев тяжелого течения, и частота спонтанных ремиссий у детей представляется более высокой по сравнению со взрослыми. У детей с тяжелой симптоматикой предлагается использовать те же комбинации лекарственных препаратов, что и у взрослых, с соответствующей коррекцией дозировок [289]. В большинстве протоколов используют хлорамбуцил 0.15-0.2мг/кг/сутки или циклофосфамид 2мг/кг/сутки в течение 8-12 недель, в сочетании с преднизолоном, назначаемым в альтернирующем режиме. Риск развития гонадотоксичности при назначении хлорамбуцила или циклофосфамида у мальчиков выше, чем у девочек, и зависит как от длительности терапии, так и от общей дозы препаратов [290]. Кумулятивная доза циклофосфамида не должна превышать 200мг/кг во избежание гонадотоксичности.

Не имеется данных, касающихся использования КНИ у детей с ИМН, применение КНИ у детей основывается только на доказательствах, полученных в РКИ у взрослых пациентов. Применение ММФ, ритуксимаба или АКТГ у детей не изучено (см. также Таблицу 19).

Таблица 19 | Исследования при МН в педиатрии

Автор	N	НС	Стероиды	Другая иммуносупрессия	Ремиссии	Персистирование заболевания	ХПН	тХПН
Habib et al [291]	50	72%	54%	44% (мехлоретамин и хлорамбуцил)	52%	38%	?	10%
Olbing et al [292]	9	78%	89%	22% циклофосфамид, 11% азатиоприн	33%	33%	33%	0%
Chan and Tsao [293]	10	80%	100%	Нет	50%	40%	0%	10%
Tranin et al [294]	14	79%	79%	57% «цитостатики»	43%	29%	7%	21%
Latham et al [295]	14	100%	≤93%	≤93% циклофосфамид	29%	50%	7%	14%
Ramirez et al [296]	22	82%	50%	5% азатиоприн + циклофосфамид 5% хлорамбуцил	27%	45%	23%	5%
Tsukahara et al [(297]	12	25%	42%	17% циклофосфамид	67%	33%	0%	0%
Lee et al [298]	19	58%	84%	16% циклоспорин	68%	16%	5%	11%
Chen et al [299]	13	38%	77%	38% КНИ 23% азатиоприн или ММФ	?	61%	23%	0%
Valentini et al [300]	12	75%	83%	58 % циклофосфамид	75%	17%	8%	0%

ХПН – хроническая почечная недостаточность, тХПН - терминальная хроническая почечная недостаточность, ММФ - микофенолата мофетил

С любезного разрешения от Springer Science+Business Media: *Pediatr Nephrol. Membranous nephropathy in children: clinical presentation and therapeutic approach.* 2010; 25:1419-1428. Menon S, Valentini RP [288]

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Отсутствие РКИ по лечению ИМН у детей делает рекомендации и предложения дискуссионными. Необходимо проведение РКИ с целью сравнения алкилирующих препаратов и КНИ в качестве инициальной терапии у детей с ИМН и нефротическим синдромом.

7.9: Профилактическое назначение антикоагулянтов при ИМН

7.9.1: Мы предлагаем проводить профилактическую антикоагулянтную терапию с использованием варфарина внутрь пациентам с ИМН и нефротическим синдромом при значительном снижении сывороточного альбумина (<2.5г/дл [<25 г/л]) и наличии дополнительных факторов риска тромбозов. (2С)

ПРЕДПОСЫЛКИ

ИМН представляет особый риск развития венозной тромбоэмболии и спонтанных сосудистых тромбозов (таких как тромбоз глубоких вен или тромбоз/эмболия легочных артерий), более высокий по сравнению с другими заболеваниями, протекающими с нефротическим синдромом (см. Главу 1) [301-303]. Возможно, это относится и к другим первичным ГН, ассоциированным с тяжелым нефротическим синдромом, но доказательная база не достаточна. РКИ по изучению профилактической антикоагулянтной терапии при ИМН с нефротическим синдромом не проводились [301-303].

ОБОСНОВАНИЕ

Имеется очень низкая степень доказательности чтобы предлагать профилактическую антикоагулянтную терапию варфарином у пациентов с ИМН и тяжелым нефротическим синдромом. Однако на основании модели Маркова (моделирование ожидаемого соотношения риск/выгода), основанной на наблюдательных исследованиях, профилактическая антикоагулянтная терапия должна рассматриваться в случаях когда концентрация сывороточного альбумина составляет $<2.0-2.5\text{г/дл}$ ($<20-25\text{г/л}$) и имеется один или более признаков: протеинурия $>10\text{г/сутки}$; ИМТ $>35\text{кг/м}^2$; тромбозы в анамнезе у пациента, семейный анамнез тромбозов с документированной генетической предрасположенностью; застойная сердечная недостаточность класс III или IV NYHA; недавнее хирургическое вмешательство на брюшной полости или ортопедическое вмешательство; продолжительная иммобилизация [301-303].

Лечению варфарином всегда должно предшествовать кратковременное применение гепарина (фракционированного или не-фракционированного) в дозировке, достаточной для удлинения времени свертывания. Может потребоваться коррекция дозы фракционированного гепарина, если имеется нарушение функции почек. В связи с недостаточным опытом применения новых оральных или парентеральных антикоагулянтов при нефротическом синдроме, невозможно дать рекомендаций относительно их использования для профилактики тромбозов. Длительность профилактической антикоагулянтной терапии, необходимая для достижения оптимального соотношения риск/польза, не известна, представляется рациональным продолжать лечение до тех пор, пока у пациента сохраняется нефротический синдром с уровнем сывороточного альбумина $<3\text{г/дл}$ ($<30\text{г/л}$).

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Необходимо проведение РКИ для изучения профилактического применения варфарина у пациентов с ИМН и нефротическим синдромом с дополнительными факторами риска развития тромботических осложнений и без них.

Глава 8: Идиопатический мембранопролиферативный гломерулонефрит

ВВЕДЕНИЕ

В этой главе представлены рекомендации для МПГН предположительно неизвестной причины (идиопатического МПГН) у детей и взрослых. Финансовые последствия широкого применения данных Рекомендаций рассмотрены в Главе 2.

8.1: Оценка МПГН

8.1.1: Обследовать пациентов с гистологической (светооптической) картиной МПГН для выявления основного заболевания прежде чем решать вопрос о применении специфической терапии (см. Таблицу 20). (нет степени)

ПРЕДПОСЫЛКИ

МПГН — это морфологический «профиль» или «вариант повреждения», выявляемый методом световой микроскопии при многих заболеваниях (см. Таблицу 20) [304, 305]. У пациентов, как правило, наблюдается нефротический синдром, артериальная гипертензия, клубочковая гематурия и прогрессирующая почечная дисфункция [304, 305]. Обычно, хотя и не всегда, наблюдается снижение концентрации компонентов комплемента в сыворотке крови (С3 и/или С4) [305, 306].

Таблица 20 | Заболевания, ассоциированные с гистологической картиной мембранопролиферативного ГН

Хронические инфекции (особенно гепатит С)
Аутоиммунные заболевания (особенно ВН)
Моноклональные гаммапатии (особенно, болезнь отложения легких цепей и болезнь отложения моноклонального ИГ-G)
Нарушения регуляции комплемента (особенно дефицит фактора Н)
Хронические тромботические микроангиопатии и их последствия

ГН – гломерулонефрит, ВН – волчаночный нефрит

МПГН подразделяется на несколько типов в зависимости от локализации и выраженности депозитов, состоящих из иммуноглобулинов и/или комплемента. Традиционная классификация, основанная на характере ультраструктурных изменений, выделяет три типа МПГН: I, II или III. Однако в последнее время на смену этому подходу пришла новая классификация, базирующаяся на данных иммунофробиологического исследования [307, 308]. Тип I МПГН ассоциирован с наличием субэндотелиальных и мезангиальных электронно-плотных депозитов, содержащих иммуноглобулины и/или С3 [305, 309, 310], и чаще выявляется при хронических гепатитах В или С (см. Главу 9). Тип II МПГН, с электронно-плотными интрамембранозными депозитами, содержащими только компоненты комплемента, и не содержащими иммуноглобулинов [305, 309],

известен как «болезнь плотных депозитов». Его этиология в настоящее время четко установлена и связана с наследственными или приобретенными нарушениями регуляторных белков комплемента [305, 311]. Остальные, еще более редкие варианты (III тип МПГН), также диагностируются на основании изменений базальной мембраны клубочков и локализации электронно-плотных депозитов. Иммунофенотипические варианты выделяются и разграничиваются на основании депозиции иммуноглобулинов и/или C3 компонентов комплемента в клубочках. Те из них, при которых откладывается исключительно C3, получили название C3 гломерулонефрита [305, 307, 308, 311].

Лечение МПГН в большой степени зависит от четкой идентификации причин, с которыми ассоциирован этот вариант повреждения (см. Таблицу 20). У некоторых пациентов в патогенез МПГН (I, II и III типов, а также C3 ГН) может вовлекаться C3-нефритический фактор, представляющий собой аутоантитела к C3bBb компоненту комплемента [312, 313].

Идиопатический МПГН диагностируют при исключении всех возможных причин, вызывающих повреждение этого типа, причем обычно тогда, когда гистологически выявляется МПГН I типа. Идиопатический МПГН I типа редко наблюдается в развитых странах, но остается относительно распространенной, хотя в последнее время в меньшей степени, причиной нефротического синдрома в развивающихся странах, особенно в странах с эндемическими инфекционными заболеваниями [314].

ОБОСНОВАНИЕ

- Учитывая гетерогенность причин и вариантов гистологического повреждения при МПГН, все пациенты с МПГН должны быть тщательно обследованы для исключения известных заболеваний, вызывающих этот тип повреждения, прежде чем может быть диагностирован идиопатический МПГН, и прежде чем может быть принято решение о специфической терапии.

8.2: Лечение идиопатического МПГН

8.2.1: В тех случаях, когда у взрослых пациентов и детей МПГН протекает с нефротическим синдромом и прогрессирующим снижением функции почек, и рассматривается как идиопатический, мы предлагаем в качестве инициальной терапии назначать циклофосфамид внутрь или ММФ в сочетании с низкими дозами кортикостероидов через день или ежедневно, на срок не более 6 месяцев. (2D)

ОБОСНОВАНИЕ

- Имеется очень низкая степень доказательности, позволяющая предлагать использование иммуносупрессивных препаратов в сочетании с кортикостероидами для лечения идиопатического (тип I) МПГН, протекающего с нефротическим синдромом и/или нарушением функции почек.

МПГН диагностируют при исключении всех известных причин, при которых может выявляться данная гистологическая картина. В случаях вторичного МКГН, т. е. при установлении причины, вызвавшей такой вариант повреждения (см. Таблицу 20), лечение должно быть направлено на устранение этой причины. Обзор доказательств, касающихся лечения состояний, перечисленных в таблице 20, не входит в задачу настоящих Рекомендаций. В этом разделе рассматриваются только пациенты, у которых *не выявлено* известных причин или патогенетических механизмов, которые могли бы вызвать гистологические повреждения, характерные для МПГН. У большинства из этих пациентов при электронной микроскопии выявляется I тип МПГН.

В большинстве ранних сообщений о лечении «идиопатического» МПГН, в анализ, по всей вероятности, включались и нераспознанные случаи вторичного МПГН. Поэтому в настоящее время, с учетом современных представлений об иммунопатогенезе, результаты этих исследований должны быть интерпретированы с осторожностью [304, 305, 307, 308]. Истинный «идиопатический» МПГН в настоящее время встречается очень редко, исключение составляют лишь некоторые развивающиеся страны, где распространены эндемические инфекционные заболевания. Результаты немногочисленных РКИ, посвященных лечению МПГН у детей и взрослых, неоднозначны и противоречивы [304, 305]. Большинство этих исследований отличались некорректным дизайном и имели недостаточную статистическую силу, поэтому доказательная база рекомендаций по лечению идиопатического МПГН очень слабая. Сообщения, представленные ранее, об успехе комбинированной терапии аспирином и дипиридамолом в лечении идиопатического МПГН, позднее были опровергнуты [315, 316], и преимущества «антитромбоцитарной» терапии при МПГН остаются сомнительными [317, 318].

В наблюдательных исследованиях и в единственном РКИ как будто бы наблюдался эффект при длительном назначении кортикостероидов в альтернирующем режиме у детей с «идиопатическим» МПГН, но результаты были неоднозначны, а в последующем не было проведено РКИ, подтверждающих этот эффект [319-322].

Преимущества иммуносупрессивной терапии (циклофосфамидом или ММФ), часто в комбинации с высокими дозами стероидов (в/в или внутрь) никогда не были показаны в

РКИ. Однако небольшие наблюдательные исследования с коротким периодом наблюдения свидетельствовали об эффективности такого лечения, главным образом у пациентов с быстро прогрессирующим течением при наличии полулуний, либо у больных с прогрессированием заболевания на фоне персистирующего тяжелого нефротического синдрома [145, 317, 323-329]. Систематические ошибки, связанные с предпочтительной публикацией положительных результатов, могли сказаться и на этих сообщениях. Прогрессирующая почечная недостаточность остается единственным показанием к иммуносупрессивному лечению, но имеющаяся доказательная база эффективности и безопасности этого лечения слабая. Лечение случаев МПГН с наложением распространенных полулуний и прогрессирующей почечной недостаточностью обсуждается в Главах 13 и 14.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Необходимо проведение РКИ с целью выяснения влияния кортикостероидов в комбинации с иммуносупрессивными препаратами, такими как циклофосфамид, ММФ или ритуксимаб, при «идиопатическом» МПГН у взрослых и детей.

Глава 9: Гломерулонефриты, связанные с инфекциями

9.1: Мы предлагаем проведение адекватного лечения инфекционного заболевания и стандартные подходы к лечению почечных проявлений для следующих гломерулонефритов, связанных с инфекциями: (2D)

- постстрептококковый ГН;
- ГН при инфекционном эндокардите;
- шунт-нефрит.

ВВЕДЕНИЕ

В этой главе представлены рекомендации по лечению ГН, связанных с инфекциями - бактериальными, вирусными, грибковыми, протозойными и гельминтными (Таблица 21). Финансовые последствия широкого применения данных Рекомендаций рассмотрены в Главе 2.

Таблица 21 | Инфекции, ассоциированные с гломерулонефритом

Бактериальные <i>Mycobacterium leprae</i> , <i>M. tuberculosis</i> <i>Treponema pallidum</i> <i>Salmonella typhi</i> , <i>S. paratyphi</i> , <i>S. typhimurium</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>S. viridans</i> , <i>S. pyogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>S. albus</i> Разновидности <i>Leptospira</i> ^a <i>Yersinia enterocolitica</i> ^a <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> ^a <i>Corynebacterium diphtheriae</i> ^a <i>Coxiella burnettii</i> <i>Brucella abortus</i> ^a <i>Listeria monocytogenes</i> ^a	Вирусные Гепатит В and С Вирус иммунодефицита человека Вирус Эпштейн-Барр Вирус Коксаки В Вирус ЕСНО Циомегаловирус Ветрянка Свинка Краснуха Грипп
Грибковые <i>Histoplasma capsulatum</i> ^a <i>Candida</i> ^a <i>Coccidioides immitis</i> ^a	
Протозойные <i>Plasmodium malariae</i> , <i>P. falciparum</i> <i>Leishmania donovani</i> <i>Toxoplasma gondii</i> <i>Trypanosoma cruzi</i> , <i>T. brucei</i> <i>Toxocara canis</i> <i>Strongyloides stercoralis</i> ^a	Гельминтные <i>Schistosoma mansoni</i> , <i>S. japonicum</i> , <i>S. haematobium</i> <i>Wuchereria bancrofti</i> <i>Brugia malayi</i> <i>Loa loa</i> <i>Onchocerca volvulus</i> <i>Trichinella spiralis</i> ^a

^aСообщения об отдельных случаях

ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЫ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ ПРЕДПОСЫЛКИ И ОБОСНОВАНИЕ

Прототипом ГН, обусловленного бактериальной инфекцией (называемого также постинфекционным ГН), является постстрептококковый ГН, он чаще всего встречается у детей после фарингита или кожной инфекции (импетиго), вызванных специфическим нефритогенным штаммом стрептококка, и обычно имеет благоприятный прогноз.

Однако в последние десятилетия спектр постинфекционных ГН значительно изменился. Частота постстрептококкового ГН, особенно в эпидемической форме, в индустриальных странах существенно снизилась. В последних сообщениях о сериях наблюдений отмечается, что стрептококковая инфекция выявляется только в 28-47% случаях острого ГН, тогда как *Staphylococcus aureus* или *Staphylococcus epidermidis* были выделены в 12-24% случаев, а Грам-отрицательные бактерии - до 22% случаев [330-332]. Инфекционный эндокардит и шунт-инфекции также часто ассоциированы с постинфекционным ГН. Более того, атипичный постинфекционный ГН возникает большей частью у иммуно-скомпрометированных взрослых, например при алкоголизме, сахарном диабете, пагубном пристрастии к некоторым медикаментам. И если дети с типичным постстрептококковым ГН как правило спонтанно выздоравливают через несколько недель, прогноз у иммуно-скомпрометированных взрослых с постинфекционным ГН значительно хуже, полные ремиссии развиваются менее чем в 50% случаев при длительном периоде наблюдения [333].

ПОСТСТРЕПТОКОККОВЫЙ ГН

ПРЕДПОСЫЛКИ И ОБОСНОВАНИЕ

Диагноз постстрептококкового ГН может быть установлен, если у пациента с клиникой острого ГН имеются указания на предшествующую стрептококковую инфекцию. Нефрит может возникнуть через 5-7 дней после стрептококкового тонзиллита, или через 4-6 недель после импетиго [334].

Природа нефритогенного стрептококкового антигена все еще остается не установленной [334-336]. Биопсия почки показана лишь в случаях сомнительного диагноза, либо для уточнения прогноза и/или обоснования необходимости терапии. При гистологическом исследовании выявляется картина острого эндокапиллярного ГН с мезангиальными и интракапиллярными гранулярными иммунными депозитами.

Клинические проявления острого нефритического синдрома обычно сохраняются не более 2 недель. Менее чем у 4% детей с постстрептококковым ГН имеет место массивная протеинурия, в редких случаях может развиваться полулунный ГН с быстропрогрессирующим нарушением функции почек. Уровень С3 фракции комплемента обычно нормализуется спустя 8-10 недель после выявления инфекции. Персистирующая более 3 месяцев гипокомplementемия может явиться показанием к нефробиопсии, если она не была выполнена до этого. При гипокомplementемическом ГН обычно выявляются гистологические изменения, характерные для МПГН.

Краткосрочный прогноз острой фазы постстрептококкового ГН у детей обычно благоприятен, в то время как у пожилых пациентов летальность, по данным некоторых сообщений, достигает 20%. Отдаленный прогноз постстрептококкового ГН все еще остается предметом обсуждения, хотя случаи развития тХПН в исследованиях с 15-летним периодом наблюдения составляют менее 1% (за исключением пожилых пациентов с персистирующей протеинурией, у которых отдаленный прогноз хуже) [333, 334].

При документированном подтверждении стрептококковой инфекции следует проводить лечение пенициллином (или эритромицином, если у пациента аллергия к пенициллину), с целью купирования стрептококковой инфекции и предупреждения инфицирования нефритогенным стрептококком родственников и иных лиц, находящихся в контакте с пациентом. При этом антибиотики не способствуют обратному развитию ГН, так как вызванные иммунными комплексами повреждения клубочков уже успевают возникнуть к началу лечения.

Лечение острого нефритического синдрома, особенно у взрослых, требует госпитализации в случаях, когда имеется тяжелая артериальная гипертензия или сердечная недостаточность. Гипертензия и отеки обычно разрешаются после восстановления диуреза. Взрослым пациентам при персистировании мочевого синдрома более 6 месяцев, особенно если протеинурия превышает 1г/сутки, следует назначать иАПФ или БРА, как и при других протеинурических гломерулярных заболеваниях (см. Главу 2). Отдаленный прогноз хуже у тех пациентов, особенно взрослых, у кого протеинурия сохраняется более 6 месяцев [337].

Пульс-терапия метилпреднизолоном в/в может обсуждаться у пациентов с распространенными полулуниями и быстро прогрессирующим ГН, исходя из данных, касающихся других типов быстро прогрессирующего и полулунного ГН, хотя доказательств, основанных на РКИ, нет.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Необходимо проведение РКИ для оценки эффективности лечения полулунного постстрептококкового ГН кортикостероидами.
- Необходимо изучение природы стрептококкового антигена, как основы для развития иммунопрофилактической терапии.

ГН, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ

ПРЕДПОСЫЛКИ И ОБОСНОВАНИЕ

Естественное течение ГН, ассоциированного с инфекционным эндокардитом, значительно изменилось в связи с изменением эпидемиологии этого заболевания и с использованием антибиотиков [337-340].

В США диагностируется приблизительно 40 случаев инфекционного эндокардита на миллион населения ежегодно, при этом возрастает заболеваемость среди людей старшего возраста и у лиц без предшествующего заболевания сердца, факторами риска являются в/в использование наркотиков, протезирование клапанов и врожденные пороки сердца. Ведущей причиной возникновения инфекционного в настоящее время стал *Золотистый стафилококк*, пришедший на смену *Зеленящему стрептококку*. Частота ГН, ассоциированного со стафилококковым (вызванным *Staphylococcus aureus*) инфекционным эндокардитом, возросла с 22% до 78%, самый высокий риск заболевания отмечается при употреблении наркотиков внутривенно. Наиболее типичные гистологические находки - очаговый и сегментарный пролиферативный ГН, часто в сочетании с очаговыми полулуниями. У некоторых пациентов могут быть обнаружены диффузные эндокапиллярные повреждения с полулуниями или без них [337-340].

Ближайший прогноз ГН хороший, и во многом определяется эрадикацией инфекции на фоне применения в течение 4-6 недель правильно подобранной антибактериальной терапии.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Необходимы многоцентровые исследования с целью выяснения частоты возникновения, распространенности и отдаленного прогноза ГН, ассоциированных с инфекционным эндокардитом.

ШУНТ-НЕФРИТ

ПРЕДПОСЫЛКИ И ОБОСНОВАНИЕ

Шунт-нефрит представляет собой иммунокомплексный ГН, возникающий как осложнение хронического инфицирования вентрикуло-атриальных или вентрикуло-югулярных шунтов, установленного в связи с гидроцефалией [341].

Диагноз основывается на клинических признаках заболевания почек (наиболее часто микрогематурия, протеинурия, нередко нефротического уровня, иногда повышение уровня СКр и артериальная гипертензия) при длительной лихорадке или признаках хронической инфекции у пациентов с вентрикуло-сосудистыми шунтами,

имплантированным для лечения гидроцефалии. При гистологическом исследовании типичной находкой является МПГН I типа, с гранулярными депозитами ИГ-G, ИГ-M и C3, и электронно-плотными мезангиальными и субэндотелиальными депозитами.

Почечный прогноз шунт-нефрита благоприятен в случае ранней установки диагноза и своевременном лечении инфекции. Вентрикуло-сосудистые шунты могут инфицироваться примерно в 30% случаев. ГН может развиваться в 0.7-2% случаев инфицирования шунтов, и в интервале от 2 месяцев до нескольких лет после установления шунта. Возбудителем обычно является *Staphylococcus epidermidis* или *Staphylococcus aureus*. В противоположность вентрикуло-сосудистым шунтам вентрикуло-перитонеальные шунты редко осложняются развитием ГН.

Поздняя диагностика, и как следствие – позднее начало антибактериальной терапии и позднее удаление шунта, приводят к ухудшению почечного прогноза.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Необходимы многоцентровые наблюдательные исследования для выяснения частоты возникновения, распространенности и отдаленного прогноза шунт-нефритов.

9.2: ГН, связанный с HCV-инфекцией (см. также опубликованные Рекомендации KDIGO по Предотвращению, Диагностике, Оценке и Лечению Гепатита С при Хронической Болезни Почек.)

9.2.1: Для HCV-инфицированных пациентов с ХБП 1 и 2 стадии и ГН, мы предлагаем комбинированную антиретровирусную терапию с использованием пегилированного интерферона и рибавирина, также как и для общей популяции. (2C) [основано на Рекомендации KDIGO HCV 2.2.1]

9.2.1.1: Доза рибавирина должна быть модифицирована в зависимости от переносимости пациентом и состояния функции почек. (нет степени)

9.2.2: Для HCV-инфицированных пациентов с ХБП 3, 4, и 5 стадии не на диализе, мы предлагаем проводить монотерапию пегилированным интерфероном в дозировках, модифицированных в соответствии с состоянием функции почек. (2D) [основано на Рекомендации KDIGO HCV 2.2.2]

9.2.3: Для пациентов с HCV и смешанной криоглобулинемией (ИГ-G/ИГ-M), нефротической протеинурией и признаками прогрессирующего заболевания почек, или с явным обострением криоглобулинемии мы предлагаем лечение плазмаферезом, ритукисмабом, или циклофосфамидом, в сочетании с метилпреднизолоном в/в и проведение сопутствующей противовирусной терапии. (2D)

ПРЕДПОСЫЛКИ

HCV-инфекция является важной проблемой здравоохранения, в мире насчитывается до 130-170 миллионов людей, инфицированных вирусом гепатита С [343-345]. HCV часто

вызывает внепеченочные проявления, включая смешанную криоглобулинемию, лимфопролиферативные заболевания, синдром Шегрена и заболевания почек. Главной проблемой является нехватка безопасных и эффективных препаратов для лечения HCV-инфицированных пациентов с ХБП [346]. К сожалению, не проводились крупные клинические исследования у пациентов с HCV-ассоциированным поражением почек, поэтому доказательно обоснованные рекомендации по лечению для этой группы пациентов не могут быть представлены. Тем не менее, мы экстраполировали принципы лечения HCV из массива данных, касающихся популяции пациентов без поражения почек, с соответствующей и необходимой модификацией дозы препаратов.

Вовлечение почек при HCV-инфекции чаще всего ассоциировано с криоглобулинемией II типа, и клинически проявляется протеинурией, микрогематурией, артериальной гипертензией и легким или умеренным нарушением функции почек [347, 348].

При гистологическом исследовании как правило обнаруживаются изменения, соответствующие МПГН I типа [349]. Кроме того может присутствовать васкулит мелких или средних почечных артерий. При иммунофлюоресценции обычно выявляется отложение депозитов ИГ-М, ИГ-Г и СЗ в мезангии и вдоль стенок капилляров. При электронной микроскопии обычно видны субэндотелиальные иммунные комплексы, которые могут иметь организованную субструктуру, что позволяет предположить депозицию криоглобулинов [348, 350]. Помимо МПГН, у пациентов с HCV-инфекцией описаны и другие формы гломерулярного повреждения, включая ИГ-А нефропатию, МН, постинфекционный ГН, тромботические микроангиопатии, ФСГС, и фибриллярный и иммунотактоидный ГН [348-354].

Пациентов с криоглобулинемией II типа (смешанный поликлональный ИГ-Г и моноклональный ИГ-М [с активностью ревматоидного фактора]) необходимо обследовать на HCV. У пациентов с протеинурией и криоглобулинемией следует определить РНК HCV даже в отсутствие клинических и/или биохимических признаков заболевания печени. Точно так же, пациентов с гепатитом С необходимо обследовать, по меньшей мере ежегодно, с определением протеинурии, гематурии и СКФ, чтобы выявить возможное HCV-ассоциированное заболевание почек. Практические рекомендации по лечению HCV-инфекции в общей популяции недавно опубликованы [355]. Более подробная информация, касающаяся лечения HCV-ассоциированных заболеваний почек, также содержится в недавно опубликованных клинических практических рекомендациях

KDIGO по Предотвращению, Диагностике, Оценке и Лечению Гепатита С при Хронических Заболеваниях Почек [342].

ОБОСНОВАНИЕ

- Имеется низкая степень доказательности, чтобы рекомендовать лечение HCV-ассоциированного ГН. Лечение должно быть направлено на ограничение или элиминацию репликации HCV, и уменьшение образования и отложения в клубочках HCV-содержащих иммунных комплексов (включающих криоглобулины).
- Имеется низкая степень доказательности, чтобы рекомендовать коррекцию доз интерферона и рибавирина в зависимости от уровня функций почек.
- Имеется очень низкая степень доказательности, чтобы предлагать пациентам с HCV-ассоциированным ГН и тяжелым поражением почек проведение дополнительного лечения иммуносупрессантами и/или кортикостероидами и/или плазмаобменом.

Лучшим прогностическим признаком отдаленного исхода HCV-ассоциированного ГН является сохраняющийся вирусологический ответ (определяемый как исчезновение HCV РНК из сыворотки) в течение как минимум 6 месяцев после прекращения терапии. У пациентов с нормальной функцией почек этот результат может быть достигнут применением пегилированного интерферона- α -2а/2в в комбинации с рибавирином, вызывающим длительный вирусологический ответ в 45-50% случаев при генотипе 1 и 4, и в 70-80% случаев при генотипе 2 и 3, у пациентов, инфицированных только HCV. Таковы в настоящее время стандарты терапии при HCV-инфекции [342,355].

Терапевтические режимы и дозы препаратов при HCV-ассоциированном ГН различаются в зависимости от тяжести почечного повреждения. При рСКФ >60 мл/мин изменения дозы препаратов не требуется [356 -358].

Информации о лечении HCV-инфицированных пациентов с рСКФ <60мл/мин, но еще не получающих лечение диализом (3-5 стадия ХБП) недостаточно. Предлагаемые дозы (основанные на мнении экспертов, но не доказательствах) пегилированного интерферона- α -2в составляют 1мг/кг подкожно 1 раз в неделю, а пегилированного интерферона- α -2а - 135мг п/к раз в неделю, в комбинации с рибавирином 200-800мг/сутки, в двух равноразделенных дозах, начиная с небольших доз, и постепенно увеличивая дозу настолько, насколько позволяют побочные эффекты (см. Таблицу 22). Гемолиз,

возникающий на фоне лечения рибавирином, часто ограничивает его применение у пациентов с ХБП.

Таблица 22 | Лечение HCV-инфекции в соответствии со стадиями ХБП

Стадии ХБП	ИФН ^а	Рибавирин ^б
1 и 2	Пегилированный ИФН α -2a: 180мкг п/к еженедельно Пегилированный ИФН α -2b: 1.5мкг/кг п/к еженедельно	800-1200мг/сутки в двух равноразделенных дозах
3 и 4	Пегилированный ИФН α -2a: 135мкг п/к еженедельно Пегилированный ИФН α -2b: 1мкг/кг п/к еженедельно	*
5	Пегилированный ИФН α -2a: 135мкг п/к еженедельно Пегилированный ИФН α -2b: 1мкг/кг п/к еженедельно	*

ИФН – интерферон, п/к - подкожно

^аПациентам с 1 генотипом ИФН-терапию следует проводить в течение 48 недель если ранний вирусологический ответ достигается в течение 12 недель. Пациентам с 2 и 3 генотипом лечение следует проводить в течение 24 недель

^бПациенты с генотипом 2 и 3 должны получать 800 мг/сутки при стадиях ХБП 1 и 2. Пациенты с генотипом 1 и 4 должны получать 1000-1200 мг/сутки при стадиях ХБП 1 и 2

*Со времени публикации рекомендаций KDIGO по гепатиту С при ХБП изменились показания для препарата, в настоящее время разрешено использование рибавирина у пациентов с ХБП 3-5 стадий, поскольку побочные эффекты минимальны и легко поддаются лечению. Следует соблюдать осторожность у пациентов с клиренсом креатинина <50мл/мин, которым может потребоваться значительное уменьшение дозы. Для получения подробной информации в отношении дозировок необходимо справляться с инструкцией к препарату

Монотерапия интерфероном- α использовалась при криоглобулинемическом ГН и приводила к полному исчезновению РНК HCV и улучшению функции почек, однако после прекращения лечения виремия нередко рецидивировала и возникали обострения почечного заболевания [359, 360]. Последующие исследования монотерапии интерфероном- α [360-363] дали неоднозначные результаты [360]. Лечение интерфероном- α может ухудшить течение криоглобулинемического васкулита [364, 365]. Поэтому рекомендуется начинать лечение интерфероном- α после купирования остроты процесса с помощью иммуносупрессивных препаратов [365].

Наилучшие результаты были достигнуты при комбинированном назначении интерферона- α и рибавирина [367-370], или пегилированного интерферона с рибавирином [366, 370-374]. В недавнем мета-анализе контролируемых клинических исследований, сравнивающих эффективность и безопасность противовирусной и иммуносупрессивной терапии (кортикостероиды изолированно или в сочетании с циклофосфамидом) у пациентов с HCV-ассоциированным ГН, протеинурия в большей степени снижалась (отношение шансов 3.86) после интерферонотерапии (3 МЕ трижды в неделю в течение как минимум 6 месяцев) [375]. Однако оба терапевтических режима были не эффективны в отношении улучшения функции почек. В недавно опубликованных рекомендациях KDIGO по лечению вирусного гепатита у пациентов с заболеваниями почек предлагается при умеренной протеинурии и медленно прогрессирующем почечном заболевании

назначать 12-месячный курс стандартного интерферона- α или пегилированного интерферона- α -2a (с подобранной дозой, как описано ниже) и рибавирина, с дополнительным введением эритропоэтина или без него, в зависимости от уровня гемоглобина [342]. Дозу рибавирина титруют с учетом переносимости, у пациентов с КлКр <50 мл/мин следует соблюдать осторожность, т.к. может потребоваться значительное снижение дозы.

Имеется низкая степень доказательности что пациенты с нефротической протеинурией и/или быстро прогрессирующей почечной недостаточностью или тяжелым обострением криоглобулинемии должны дополнительно получать лечение плазмаферезом (3л плазмы трижды в неделю в течение 2-3 недель), ритуксимабом (375 мг/м² 1 раз в неделю в течение 4 недель), или циклофосфамидом (2мг/кг/сутки в течение 2-4 месяцев) в сочетании с метилпреднизолоном в/в 0.5-1г/сутки в течение 3 дней [342]. Сравнительных данных в пользу того или иного из этих трех дополнительных вариантов терапии нет. Кортикостероиды могут увеличивать вирусную нагрузку [376, 377].

Опубликованы отдельные сообщения о значительном снижении протеинурии и стабилизации функции почек при использовании ритуксимаба у пациентов с криоглобулинемическим васкулитом [378, 379]. Несмотря на то, что у некоторых пациентов HCV-виремия несколько возросла, у других она не менялась или даже снижалась, так что в целом такая терапия считается безопасной [380]. Наблюдение за 16 пациентами с тяжелым рефрактерным HCV-ассоциированным криоглобулинемическим васкулитом, леченных ритуксимабом в сочетании с пегилированным интерфероном- α -2в и рибавирином, также продемонстрировало хороший ответ [381]. При этом симптоматика, как правило, рецидивирует после восстановления количества периферических В-клеток. Отдаленная безопасность повторных курсов введения ритуксимаба у пациентов с HCV не известна. Остается не ясным, следует ли назначать противовирусную терапию одновременно с иммуносупрессией, или ее следует отложить до развития клинической ремиссии (полной или частичной) [382 -384].

Контролируемых исследований при HCV-ассоциированном ГН недостаточно, большинство исследований представляют собой ретроспективный анализ небольших серий наблюдений. Большинство доступных доказательств базируется на исследованиях, проведенных у пациентов со значительной протеинурией, гематурией и/или снижением функции почек.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Необходимы эпидемиологические исследования с целью выяснения:
 - распространенности и характера гломерулярного повреждения у HCV-инфицированных пациентов
 - наличия взаимосвязи между HCV-инфекцией и другими, отличными от МПГН, вариантами ГН (например, ИГАН)
- Необходимо проведение РКИ для оценки эффективности кортикостероидов в сочетании с циклофосфамидом, в дополнение к противовирусной терапии, при HCV-ассоциированном ГН.
- Необходимо проведение РКИ для оценки эффективности ритуксимаба в дополнение к противовирусной терапии при HCV- ассоциированном ГН.

9.3: ГН, связанный с HBV-инфекцией

9.3.1: Для пациентов с HBV-инфекцией и ГН мы предлагаем проводить терапию интерфероном- α или аналогами нуклеозидов, как это рекомендуется для общей популяции стандартными клиническими рекомендациями по лечению HBV-инфекции (см Таблицу 23). (1С)

9.3.2: Мы рекомендуем модифицировать дозы противовирусных препаратов в соответствии с состоянием функции почек. (1С)

ПРЕДПОСЫЛКИ

Приблизительно треть всего мирового населения имеет серологические признаки настоящей или перенесенной в прошлом HBV-инфекции, и 350 миллионов человек имеют хроническую HBV-инфекцию, что заставляет считать гепатит В одним из наиболее распространенных заболеваний у человека [385, 386]. Клинический спектр и естественное течение хронической HBV-инфекции очень разнообразны и колеблются от бессимптомного носительства с низкой вирусемией, до прогрессирующего хронического гепатита, который может трансформироваться в цирроз или гепатоцеллюлярную карциному. Невозможно предсказать, у каких пациентов с HBV-инфекцией более вероятно развитие заболевания почек [387].

HBV-ассоциированные варианты ГН включают МН, МПГН, ФСГС и ИГАН. Наиболее частым вариантом ГН, связанного с HBV-инфекцией, является МН, особенно это касается детей. Для подтверждения диагноза ГН, ассоциированного с HBV-инфекцией, требуется выявление вируса в крови и исключение других причин гломерулярного заболевания. У детей HBV-ассоциированный ГН имеет благоприятный прогноз с высокой частотой спонтанных ремиссий, тогда как у взрослых он обычно имеет прогрессирующее течение. У пациентов с нефротическим синдромом и признаками

нарушения функции печени прогноз еще хуже, с прогрессированием до тХПН в короткое время более чем в половине случаев [(388)]. Поскольку не проводилось РКИ по лечению HBV-ассоциированных ГН, доказательных рекомендаций не могут быть предложены. Клинические практические рекомендации по лечению хронического гепатита В, недавно опубликованные в Европе и США, не включают специальных рекомендаций по лечению HBV-ассоциированных заболеваний почек [385, 386].

ОБОСНОВАНИЕ

- При HBV-ассоциированном ГН показана терапия интерфероном или аналогами нуклеозидов.

В настоящее время для лечения хронической HBV-инфекции доступны различные препараты (см. Таблицу 23). Эффективность этих препаратов оценивалась в РКИ с периодом наблюдения 1 год (для телбивудина – 2 года). Имеются и более продолжительные наблюдения (до 5 лет) отдельных подгрупп пациентов, получавших ламивудин, адефовир, энтекавир, телбивудин и тенофовир [385]. Тем не менее, нет данных, подтверждающих влияние терапии, проводимой по поводу HBV-инфекции, на естественное течение HBV-ассоциированного ГН. Лечение пациентов с HBV-инфекцией и ГН следует проводить в соответствии со стандартными клиническими практическими рекомендациями для HBV-инфекции. Следует иметь в виду нефротоксичность некоторых аналогов нуклеозидов (адефовира и тенофовира).

Таблица 23 | Коррекция доз лекарственных препаратов для лечения HBV-инфекции в зависимости от функции почек (по клиренсу эндогенного креатинина)

Препарат	КлКр >50мл/мин	КлКр 50-30мл/мин	КлКр 30-10мл/мин	КлКр <10мл/мин
Ламивудин	300мг внутрь 1 раз в день или 150мг 2 раза в день	150мг внутрь 1 раз в день	150мг внутрь однократно, затем 100мг 1 раз в день ^a	150мг внутрь однократно, затем 50мг 1 раз в день ^b
Адефовир	10мг внутрь 1 раз в день	10мг внутрь 1 раз в 2 дня	10мг внутрь 1 раз в 3 дня	Не рекомендуется
Энтекавир	0,5мг внутрь 1 раз в день	0,25мг внутрь 1 раз в день	0,15мг внутрь 1 раз в день	0,05мг внутрь 1 раз в день
Энтекавир у пациентов, рефрактерных к ламивудину	1мг внутрь 1 раз в день	0,5мг внутрь 1 раз в день	0,3мг внутрь 1 раз в день	0,1мг внутрь 1 раз в день
Телбивудин	600мг внутрь 1 раз в день	600мг внутрь 1 раз в 2 дня	600мг внутрь 1 раз в 3 дня	600мг внутрь 1 раз в 4 дня
Тенофовир	300мг внутрь 1 раз в день	300мг внутрь 1 раз в 2 дня	300мг внутрь 1 раз в 3-4 дня	300мг внутрь 1 раз в неделю

КлКр – клиренс креатинина, HBV – вирус гепатита В,

^aпри КлКр < 15мл/мин первая доза 150мг, затем 50мг ежедневно внутрь

^bпри КлКр < 5мл/мин первая доза 50мг, затем 25мг ежедневно внутрь

Приводится с разрешения Macmillan Publishers Ltd: Kidney International. Olsen SK, Brown RS, Jr. Hepatitis B treatment: Lessons for the nephrologist. Kidney Int 2006; 70:1897-1904 [387]

Гетерогенность популяции пациентов с HBV-инфекцией (в частности, степень нарушения функции печени, выраженность внепеченочных проявлений) осложняет задачу формирования рекомендаций по лечению больных с HBV-ассоциированными заболеваниями почек.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Необходимо проведение РКИ для выявления наиболее эффективного режима противовирусной терапии, способного повлиять на прогрессирование HBV-ассоциированного ГН. Требуются исследования, учитывающие роль внепеченочных проявлений заболевания, а также оценка различных комбинаций препаратов, время назначения терапии, и ее продолжительность.
- РКИ, проводимые у детей, следует оценивать отдельно, учитывая более высокую частоту спонтанных ремиссий при HBV-ассоциированном ГН в детской популяции.

9.4: Гломерулярные заболевания, связанные с ВИЧ-инфекцией

9.4.1: Мы рекомендуем проводить антиретровирусную терапию всем пациентам с гистологически доказанной ВИЧ-ассоциированной нефропатией, независимо от количества CD4. (1B)

ПРЕДПОСЫЛКИ

Приблизительно 5 миллионов человек ежегодно инфицируются ВИЧ во всем мире [390]. Поражение почек является достаточно частым осложнением при ВИЧ.

ВИЧ-ассоциированная нефропатия (ВИЧАН) является наиболее частой причиной ХБП у пациентов с ВИЧ-1, и наблюдается преимущественно у пациентов африканского происхождения [391,392], возможно вследствие предрасположенности, ассоциированной с генетической вариабельностью локуса гена APOI на хромосоме 22, тесно связанного с локусом MYN9 [164,393]. В отсутствие лечения ВИЧАН быстро прогрессирует до тХПН. Типичные морфологические изменения представляют собой ФСГС, нередко его коллабирующий вариант, в сочетании с микрокистозными изменениями в канальцах. При электронной микроскопии обычно обнаруживаются тубулоретикулярные структуры. Помимо ВИЧАН, описан и ряд других ВИЧ-ассоциированных заболеваний почек [391, 394, 395]. У пациентов с ВИЧ-инфекцией появление протеинурии и/или снижение функции почек ассоциировано с увеличением смертности и ухудшением прогноза [396]. Данные ряда РКИ указывают на то, что высоко активная антиретровирусная терапия

(ВААРТ) эффективна в отношении как сохранения, так и улучшения функции почек у пациентов с ВИЧ [397-399]. У пациентов с почечной дисфункцией, выявляемой к началу лечения ВААРТ, наблюдалось особенно значительное улучшение функции почек [400, 401]. Уменьшение вирусной нагрузки на фоне терапии ВААРТ ассоциировано с улучшением, в то время как рост вирусной нагрузки сопровождался ухудшением функции почек [402,404].

ОБОСНОВАНИЕ

- Имеется низкая степень доказательности, чтобы полагать предлагать биопсию почки в качестве метода, необходимого для определения специфического варианта поражения почек у пациентов с ВИЧ-инфекцией.
- ВААРТ может быть эффективна при ВИЧАН, и неэффективна при других ГН, ассоциированных с ВИЧ-инфекцией.

У пациентов с ВИЧ-инфекцией, кроме ВИЧАН, могут развиваться другие заболевания почек, включая диабетическую нефропатию, тромботические микроангиопатии, криоглобулинемию, иммунокомплексный ГН, волчаночно-подобный ГН или амилоидоз (см. Таблицу 24) [394, 395, 405, 406]. Более чем у трети пациентов с ВИЧ-инфекцией при биопсии почки обнаруживали диабетическую нефропатию, или МН, МПГН, ИГАН либо иной вариант иммунокомплексного ГН [395, 407]. Многие из этих заболеваний у пациентов с ВИЧ-инфекцией могут имитировать ВИЧАН, но каждое из этих состояний требует различной терапии [391, 394, 395, 408]. Исследования у ВИЧ-инфицированных пациентов с заболеваниями почек, проведенные в Африке, выявили преобладание ВИЧАН, однако наблюдались и другие формы ГН, а также интерстициальный нефрит (см. таблицу 24) [409, 410]. Cohen and Kimmel недавно опубликовали обзор, посвященный обоснованию необходимости биопсии почки для диагностики ВИЧ-ассоциированных заболеваний почек [391, 411].

Данные наблюдательных исследований, не контролируемых и ретроспективных исследований [398, 399, 412-415] и РКИ [397] показывают, что ВААРТ (определяемая как комбинация 3 или более препаратов), может быть успешна как для сохранения, так и для улучшения функции почек у пациентов с ВИЧАН. Со времени внедрения ВААРТ в 1990-е годы отмечено значительное снижение частоты возникновения ВИЧАН [416]. По данным многофакторного анализа риск ВИЧАН при использовании ВААРТ снизился на 60% (95% ДИ от -30% до -80%), и ни у одного пациента ВИЧАН не развилась, если ВААРТ начинали до развития синдрома приобретенного иммунодефицита [416]. Применение ВААРТ ассоциировано также с улучшением почечной выживаемости у пациентов с

ВИЧАН [417]. Противовирусная терапия была ассоциирована с увеличением СКФ у пациентов с ВИЧ, у которых исходно имелось снижение количества CD4-лимфоцитов и снижение функции почек, что подтверждает независимый вклад репликации ВИЧ-1 в хроническую почечную дисфункцию при далеко зашедшем ВИЧ-заболевании [398].

Таблица 24 | Спектр заболеваний почек у ВИЧ-инфицированных пациентов

<ul style="list-style-type: none"> • ВИЧАН - коллабирующий ФСГС • Артериолонефросклероз • Иммунокомплексный ГН <ul style="list-style-type: none"> - МезПГН-подобные повреждения - Волчаночно-подобный ГН • Идиопатический ФСГС • HCV и криоглобулинемия • Тромботические микроангиопатии • Мембранозная нефропатия <ul style="list-style-type: none"> - ассоциированная с HBV - ассоциированная со злокачественными новообразованиями • Нефропатия минимальных изменений • ИГ-А нефропатия • Диабетическая нефропатия • Постинфекционный ГН <ul style="list-style-type: none"> - Инфекционный эндокардит - Другие инфекции: <i>Candida</i>, <i>Cryptococcus</i> • Амилоидоз • Хронический пиелонефрит • Острый и хронический интерстициальный нефрит • Кристаллические нефропатии <ul style="list-style-type: none"> - Индинавир, атазанавир, в/в ацикловир, сульфадиазин • Острый тубулонекроз • Тубулопатии с поражением проксимальных канальцев (Синдром Фанкони) <ul style="list-style-type: none"> - Тенофовир

ФСГС – фокальный сегментарный гломерулосклероз; ГН - гломерулонефрит; HBV – вирус гепатита В; HCV – вирус гепатита С; ВИЧАН - нефропатия, ассоциированная с вирусом иммунодефицита человека; ИГ-А нефропатия – иммуноглобулин-А нефропатия; МезПГН – мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит

В ранних наблюдательных исследованиях показана эффективность иАПФ [418]. В некоторых ретроспективных, наблюдательных или не контролируемых исследованиях, проведенных до (или в самом начале) использования ВААРТ, сообщалось о применении, с переменным успехом, кортикостероидов у пациентов с ВИЧ-ассоциированными заболеваниями почек [419-421]. Имеется только одно исследование с применением циклоспорина у 15 детей с нефротическим синдромом и ВИЧ [422]. Эти ранние наблюдательные исследования свидетельствовали о преимуществах иАПФ и кортикостероидов при ВИЧ-ассоциированных заболеваниях почек, но они были проведены до внедрения ВААРТ. В эру современной ВААРТ не ясно, имеются ли, и какие именно, потенциальные преимущества использования кортикостероидов и циклоспорина при лечении ВИЧАН или других ВИЧ-ассоциированных заболеваний почек [418].

Нет РКИ, в которых оценивалась бы роль ВААРТ у пациентов с ВИЧАН. Имеется очень низкая степень доказательности, чтобы предполагать эффективность ВААРТ у пациентов с ВИЧ-ассоциированными иммунокомплексными заболеваниями почек и тромботическими микроангиопатиями [391, 394, 411]. В недавних обстоятельных обзорах посвященных заболеваниям почек и ВИЧ, представлены сведения о современном состоянии вопроса и сохраняющихся пробелах в этой области знаний [424,425].

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Необходимо проведение РКИ для оценки эффективности ВААРТ при ВИЧАН и других ВИЧ-ассоциированных гломерулярных заболеваниях. Необходимо длительное наблюдение чтобы установить, обрывает ли ВААРТ повреждение почек у чувствительных к лечению пациентов, или только замедляет его, особенно если контроль вирусной нагрузки недостаточен или непостоянен.
- Необходимо проведение РКИ для оценки роли кортикостероидов в комбинации с ВААРТ при лечении ВИЧ-ассоциированных заболеваний почек.
- Необходимо проведение для выяснения независимого влияния иАПФ при проведении ВААРТ у пациентов с ВИЧАН и другими ВИЧ-ассоциированными заболеваниями почек.

9.5: Нефропатии, ассоциированные с шистосомозом, филяриозом и малярией

9.5.1: Для пациентов с ГН и сопутствующими малярией, шистосомозом или филяриозом мы предлагаем проводить адекватную терапию противопаразитарными препаратами в дозах, необходимых для эрадикации возбудителей. (нет степени)

9.5.2: Мы предлагаем не использовать кортикостероиды и иммуносупрессанты для лечения ГН, ассоциированного с шистосомозом, так как считается, что ГН является непосредственным следствием инфекции и иммунного ответа на нее. (2D)

9.5.3: Мы предлагаем выполнять посев крови на сальмонеллез всем пациентам с гепато-лиенальным шистосомозом, у которых имеются изменения в анализах мочи и/или снижение СКФ. (2C)

9.5.3.1: Мы предлагаем проводить антисальмонеллезную терапию всем пациентам с положительными результатами посева крови на сальмонеллу. (2C)

НЕФРОПАТИЯ, АССОЦИИРОВАННАЯ С ШИСТОСОМОЗОМ

ПРЕДПОСЫЛКИ

Шистосомоз (син. Шистосомиаз, Бильгарциоз) - это хроническая инфекция, вызванная трематодами (сосальщиками), встречается в Азии, Африке и Южной Америке [426, 427]. *S. Mansoni* и *S. Japonicum* в экспериментальных исследованиях вызывают гломерулярное повреждение, однако в клинике гломерулярные заболевания описаны главным образом в сочетании с гепато-лиенальным шистосомозом, вызванным *S. Mansoni* [428-436]. Классификация шистосомозных гломерулопатий представлена в Таблице 25. Следует помнить, что в высоко-эндемичных областях ассоциация ГН и шистосомоза может быть скорее случайной, чем причинно-следственной.

ОБОСНОВАНИЕ

Частота ГН при шистосомозе не достаточно изучена. У госпитализированных пациентов явная протеинурия наблюдалась в 1-10% случаев, а микроальбуминурия - 22% случаев среди больных с гепато-лиенальным шистосомозом, вызванным *S. Mansoni* [437,438]. Sobh et al [439] выявили бессимптомную протеинурию у 20% пациентов с «активной» инфекцией *S. Mansoni*. Полевое исследование в эндемичной области Бразилии выявило наличие протеинурии только в 1% случаев [460]. Однако гистологические исследования демонстрируют гломерулярные повреждения в 12-50% случаев [430,435].

ГН чаще всего наблюдается у молодых пациентов, при этом у мужчин в два раза чаще, чем у женщин. Помимо нефротического синдрома, в 65% случаев выявляется эозинофилурия, и в 30% - гипергаммаглобулинемия [441]. Часто отмечается гипокомплементемия. По данным некоторых исследований развитие нефротического синдрома или его утяжеление наблюдается при ко-инфицировании *Salmonella* [442].

Описаны различные варианты гломерулярного повреждения (см. Таблицу 25). Наиболее ранним и распространенным повреждением является класс I. Класс II повреждений чаще наблюдается при сопутствующем инфицировании штаммами *Salmonella* (*S. typhi*, *S. paratyphi A*, или *S. typhimurium*) [443,444].

Празиквантел в дозе 20мг/кг трижды в течение 1 дня эффективно излечивает 60-90% пациентов с шистосомозом. Единственной альтернативой при инфицировании *S. Mansoni* является Оксамихин [445]. Успешная терапия приводит к уменьшению выраженности фиброза печени и может предотвратить развитие гломерулярного повреждения. Однако уже развившийся шистосомный ГН не отвечает ни на один из этих препаратов.

Стероиды, цитостатические препараты и циклоспорин не эффективны для индукции ремиссии [446]. В одном РКИ ни преднизолон, ни циклоспорин, назначавшиеся в сочетании с празиквантелом и оксамихином, не вызвали ремиссии у пациентов с уже диагностированным шистосомным ГН [447].

Таблица 25 | Клинико-морфологическая классификация нефропатий, ассоциированных с шистосомозом

Класс	Светооптический вариант	Иммунофлюоресценция	Бессимптомная протеинурия	Нефротический синдром	Гипертензия	Прогресс до тХПН	Ответ на лечение
I	МезПГН Минимальные изменения Очаговый пролиферативный Диффузный пролиферативный	ИГ-М в мезангии, шистосомные гребинальные антигены	+++	+	+/-	+	+/-
II	Экссудативный	СЗ эндокапиллярно, шистосомные антигены	-	+++	-	?	+++
III	A. Мезангио-капиллярный тип I	ИГ-G и СЗ в мезангии, шистосомные герминальные антигены (ранние стадии), ИГ-A (поздние стадии)	+	++	++	++	-
	B. Мезангио-капиллярный тип II	ИГ-G и СЗ в мезангии и субэпителиально, шистосомные герминальные антигены (ранние стадии), ИГ-A (поздние стадии)	+	+++	+	++	-
IV	Фокальный и сегментарный гломерулосклероз	ИГ-G, ИГ-M, ИГ-A	+	+++	+++	+++	-
V	Амилоидоз	ИГ-G в мезангии	+	+++	+/-	+++	-

тХПН – терминальная стадия заболевания почек,

Адаптировано с разрешения Macmillan Publishers Ltd: Kidney International. Barsom R.S. Shistosomal glomerulopathies. *Kidney Int* 1993; 4; 1-12 [437]

Лечение сопутствующей сальмонеллезной инфекции благоприятно влияет на течение ГН. В исследовании 190 пациентов с шистосомозом у 130 из них имело коинфицирование *Salmonella*. У всех этих больных на фоне антибиотикотерапии и антисальмонеллезного лечения, проводимого параллельно или последовательно, наблюдалось повышение уровня сывороточного комплемента и КЛКР и уменьшение протеинурии [448]. В других исследованиях исчезновение мочевого синдрома отмечено на фоне одной только антисальмонеллезной терапии [442, 444]. Прогноз при шистосомном ГН I и II класса благоприятный в случаях когда достигается эрадикация возбудителей (*Shistosoma* и *Salmonella*), в то время как классы IV и V обычно прогрессируют до тХПН несмотря на лечение [446, 449, 450]. Не во всех географических областях наблюдается ассоциация сальмонеллезной инфекции и шистосомного ГН [451].

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Требуются исследования для оценки точного вклада инфекции *Salmonella* в развитие шистосомной нефропатии, и влияния лечения этих двух инфекций (вместе или по отдельности) на прогноз.

ФИЛЯРИОЗНАЯ НЕФРОПАТИЯ

ПРЕДПОСЫЛКИ И ОБОСНОВАНИЕ

Черви-филярии - это нематоды, проникающие в организм человека через укусы членистоногих, и обитающие в подкожной клетчатке и лимфатической ткани. Клинические проявления определяются локализацией микрофилярий и взрослых червей в тканях. В Африке и в некоторых азиатских странах гломерулярные заболевания были обнаружены в ассоциации с инфицированием четырьмя из восьми представителей вида филярий, паразитирующих у человека (*Loa Loa*, *Onchocerca volvulus*, *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*) [452-456].

Гломерулярные поражения наблюдаются лишь в небольшом количестве случаев. Диапазон изменений, выявляемых при световой микроскопии, включает диффузный ГН и МезПГН, МПГН, БМИ, хронический склерозирующий ГН и коллибирующий вариант ФСГС [457]. Микрофилярии могут быть обнаружены в просвете артериол и гломерулярных и перитубулярных капилляров, в канальцах и в интерстиции [457]. При иммунофлюоресценции и электронной микроскопии выявляются иммунные депозиты наряду с антигенами и структурными компонентами червей [456, 458].

Изменения в моче обнаружены у 11-25%, а нефротический синдром наблюдался у 3-5% пациентов с лоиазом и онхосерциозом, особенно у больных, имевших полиартрит и хориоретинит [456, 459]. Протеинурия и/или гематурия выявлялись более чем в 50% случаев при лимфатическом филяриозе, в 25% протеинурия была клубочковой [460, 461]. У пациентов с суб-нефротической протеинурией и/или гематурией наблюдался хороший ответ (уменьшение протеинурии) на антифилярийную терапию. Однако протеинурия может возрасть и почечная функция ухудшиться после начала терапии диэтилкарбамазепином или ивермектином [461, 462], возможно из-за усиления иммунного ответа при высвобождении антигенов в циркуляцию после гибели паразита [463].

У пациентов с нефротическим синдромом результаты лечения противоречивы, и ухудшение функции почек может продолжаться, несмотря на удаление микрофилярий в результате терапии. С целью уменьшения нагрузки микрофиляриями и предупреждения

высвобождения антигенов, до назначения диэтилкарбамазепина применяли терапевтический аферез [464].

Частота возникновения, распространенность и естественное течение гломерулярных повреждений при различных формах филяриоза плохо документированы. Как правило, эти заболевания обнаруживаются в областях с неудовлетворительным контролем за переносчиками инфекции и нехваткой медицинских учреждений. Тактика лечения также не изучена.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Требуются эпидемиологические исследования поражения почек в эндемических очагах филяриоза. Необходимо изучение влияния популяционной филярицидной терапии на течение почечных заболеваний.

НЕФРОПАТИИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С МАЛЯРИЕЙ

ПРЕДПОСЫЛКИ И ОБОСНОВАНИЕ

При инфекции *Plasmodium falciparum* чаще развивается ОПП или пролиферативный ГН. Хроническая инфекция протозойными малярийными паразитами *Plasmodium malariae* (и в меньшей степени *Plasmodium vivax* или *ovale*) ассоциирована с различными поражениями почек, включая МН и МПГН [465]. В прошлом эти поражения были известны под названием «нефропатии четырехдневной малярии» [465, 466]. Обычно поражение почек проявляется нефротическим синдромом, иногда с нарушением функции почек, и характерно для маленьких детей. Полагают, что гломерулярное повреждение обусловлено отложением иммунных комплексов, содержащих антигены паразита, но и аутоиммунные механизмы также могут играть определенную роль. Клинические и морфологические проявления в разных странах различаются [467]. В наши дни такие варианты поражения встречаются гораздо реже, и у большинства детей в тропиках нефротический синдром обусловлен скорее БМИ или ФСГС, чем нефропатией, ассоциированной с малярией [467, 468]. В Африке в настоящее время HBV- и ВИЧ-инфекции и заболевания, ассоциированные со стрептококком, также являются более частой причиной нефротического синдрома, чем нефропатия, ассоциированная с малярией [467-469].

Имеется ограниченное количество наблюдательных исследований, и отсутствуют РКИ, которые бы позволили предложить основанную на доказательствах стратегию лечения малярийной нефропатии. Пациентов с ГН и сопутствующей инфекцией *Plasmodium* (обычно *Plasmodium malariae*), следует лечить соответствующими

антималерийными препаратами (такими как хлорохин или гидроксихлорохин) в течение времени, достаточного для эрадикации микроорганизма из крови и гепатолиенальной системы. Наблюдательные исследования показали улучшение со стороны клинических проявлений у некоторых - но не у всех - пациентов после успешной эрадикации паразитарной инфекции. Стероидная и иммуносупрессивная терапия, по-видимому, не играют никакой роли при малярийной нефропатии [465, 466], хотя контролируемые исследования отсутствуют. У пациентов с нарушением функции почек может потребоваться уменьшение дозы хлорохина и гидроксихлорохина.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Требуется изучение частоты возникновения и распространенности нефропатии, ассоциированной с малярией, и влияния на нее антималерийной терапии, особенно в эндемических регионах Западной Африки.
- Необходимо проведение РКИ с целью изучения роли кортикостероидов и иммуносупрессивных препаратов в случаях, когда несмотря на эрадикацию малярийного паразита нефропатия, ассоциированная с малярией продолжает прогрессировать.

Глава 10: Иммуноглобулин-А нефропатия

ВВЕДЕНИЕ

Данная глава предлагает рекомендации по лечению первичной ИГАН. Лечение вторичных вариантов ИГАН в данном разделе не обсуждается. Финансовые последствия широкого применения данных Рекомендаций рассмотрены в Главе 2.

10.1: Первоначальная оценка риска прогрессирования заболевания почек

10.1.1: Обследовать всех пациентов с гистологически доказанной ИГАН для исключения причин вторичной ИГАН. (нет степени)

10.1.2: Оценивать риск прогрессирования по уровню протеинурии, артериального давления и рСКФ на момент установки диагноза и в течение периода наблюдения. (нет степени)

10.1.3: Для оценки прогноза могут использоваться гистологические изменения. (нет степени)

ПРЕДПОСЫЛКИ

ИГАН диагностируется при биопсии почки на основании доминирующего или ко-доминирующего окрашивания на ИГ-А при иммуногистохимическом исследовании [470]. При этом должен быть исключен ВН. Интенсивность окрашивания на ИГ-А должна быть значительнее, чем «следовая». Распределение ИГ-А должно включать наличие окрашивания в мезангии, тогда как окрашивание капиллярных петель может быть положительным или отрицательным. Могут также присутствовать ИГ-М и ИГ-С, но их интенсивность не должна превышать интенсивность ИГ-А, за исключением преобладания ИГ-М в зонах склероза. Может также присутствовать С3 компонент комплемента. Наличие С1q компонента комплемента в более чем «следовом» количестве требует исключения диагноза ВН.

ИГАН является наиболее часто встречающимся первичным ГН в мире. Распространенность варьирует в различных географических регионах. В среднем ИГАН составляет 30-35% всех гломерулярных заболеваний в Азии, этот показатель может достигать и 45% [471]. В Европе ИГАН составляет 30-40% всех ГН. По последним данным в США ИГАН также является наиболее распространенной первичной гломерулопатией у молодых людей европеоидной расы [472].

Вторичная ИГАН встречается относительно редко. Цирроз печени, целиакия и ВИЧ ассоциированы со значительной частотой отложения депозитов ИГ-А. ИГАН может быть ассоциирована с рядом других заболеваний, включая герпетиформный дерматит, серонегативные артриты (особенно анкилозирующий спондилит), мелкоочечную

карциному, лимфомы (Ходжкинскую и Т-клеточные лимфомы, включая грибовидный микоз), диссеминированный туберкулез, облитерирующий бронхиолит, воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона и язвенный колит). Эти заболевания к моменту выполнения биопсии почки обычно находятся в стадии развернутых клинических проявлений. Обследование включает серологические вирусные тесты (ВИЧ, HCV и HBV), печеночные функциональные тесты и электрофорез сывороточных иммуноглобулинов.

ИГАН имеет широкий спектр клинических проявлений, варьирующих от изолированной микрогематурии до быстро прогрессирующего ГН. Поэтому оценка риска прогрессирования заболевания является задачей первой необходимости для определения тактики ведения, и сбалансированность рисков терапии достигается отбором пациентов с высоким риском прогрессирования. Определяющими тактику ведения исходами ИГАН являются почечная выживаемость и скорость снижения функции почек. Такая детерминанта, как смертность, в ранее проведенных исследованиях не изучалась, хотя резонно полагать, что развитие ХБП у этих больных повышает сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность так же, как и при других ХБП.

ОБОСНОВАНИЕ

- Имеется средняя степень доказательности в пользу предположения, что прогрессирующее ухудшение почечной функции ассоциировано с протеинурией ≥ 1 г/сутки, в зависимости от ее уровня, и не зависит от других факторов риска [474-477].
- Имеется средняя степень доказательности чтобы предполагать благоприятный исход, если средний уровень протеинурии снижается до < 1 г/сутки [477]. Различается ли отдаленный прогноз у взрослых пациентов с протеинурией 0.5-1г/сутки по сравнению с < 0.5 г/сутки, остается неясным. У детей, по мнению экспертов, целевая протеинурия составляет < 0.5 г/сутки на 1.73м^2 [478].
- Имеется средняя степень доказательности, чтобы рекомендовать строгий контроль над уровнем артериального давления, поскольку он ассоциирован с лучшей почечной выживаемостью при хронических протеинурических нефропатиях, включая ИГАН.
- Имеется низкая степень доказательности, чтобы предполагать, что уровень СКФ в дебюте заболевания ассоциирован с риском развития тХПН. Однако исследования, в которых оценивалась скорость изменения почечной функции, ставят под сомнение ее связь с исходной СКФ. Протеинурия, артериальное давление и данные

биопсии почки в дебюте заболевания ассоциированы с риском тХПН и удвоением СКр.

- Имеется низкая степень доказательности в пользу предположения, что такие данные биопсии почки, как наличие и выраженность мезангиальной и эндокапиллярной пролиферации, распространенные полулуния, фокальный и сегментарный, а также глобальный склероз, атрофия канальцев и фиброз интерстиция, ассоциированы с худшим прогнозом [470, 479]. Однако единого подхода к объективной оценке данных биопсии, который был бы валидирован и оценен проспективно, не существует.
- Имеется средняя степень доказательности, чтобы предполагать, что ИГАН, протекающая с микрогематурией и минимальной протеинурией является прогрессирующим заболеванием, и рекомендовать пожизненное наблюдение с регулярным контролем АД и протеинурии [480].

Протеинурия является сильнейшим прогностическим фактором при ИГАН, имеется ее «дозо-зависимый» эффект, который, как показали большие многоцентровые наблюдательные исследования, а также проспективные исследования, не зависят от других факторов. Порог, при превышении которого возникает риск прогрессирования, у взрослых пациентов не уточнен; в некоторых исследованиях указан уровень 0.5 г/сутки [481], тогда как в других исследованиях продемонстрирован высокий риск развития тХПН и более быстрый темп снижения почечной функции при среднем уровне протеинурии свыше 1г/сутки [474, 477]. В крупном наблюдательном исследовании было показано, что снижение протеинурии до <1г/сутки оказывало благоприятное воздействие на отдаленный исход при любом исходном уровне протеинурии: 1-2г/сутки, 2-3г/сутки или >3г/сутки [477]. Использовались и другие суррогатные маркеры отдаленных исходов, такие как 50%-е снижение протеинурии [482]. У детей наблюдательные исследования также отчетливо показали взаимосвязь между уровнем протеинурии и исходом, но без определения порогового уровня. Эксперты высказываются в пользу порогового значения 0.5г/сутки на 1.73м² для определения частичной ремиссии, и 0.16г/сутки на 1.73м² для полной ремиссии; эти пороговые значения использовались в РКИ [478, 483].

Неконтролируемая артериальная гипертензия в течение периода наблюдения ассоциирована с большей протеинурией и является предиктором быстрого снижения СКФ [484, 485]. Как и при других протеинурических хронических гломерулопатиях, целевой уровень артериального давления составляет <130/80 мм рт.ст. у пациентов с протеинурией >0.3г/сутки, и <125/75 мм рт.ст. при протеинурии >1 г/сутки [486, 487].

СКФ в дебюте заболевания устойчиво связана с риском развития тХПН. Не разрешенным остается вопрос – сопровождается ли снижение СКФ в дебюте дальнейшим ускоренным ухудшением функции почек; в двух наблюдательных исследованиях эту связь доказать не удалось [475, 488]. Протеинурия, артериальное давление и морфологические признаки должны иметь приоритет над исходной СКФ в оценке скорости снижения функции почек в будущем.

Множество исследований посвящено прогностическому значению морфологических изменений. Мезангиальная [489, 490] и эндокпиллярная пролиферация [479, 491], распространенные полулуния [492-495], ФСГС [496, 497], глобальный гломерулосклероз, атрофия канальцев и интерстициальный фиброз [479, 491, 493, 496] ассоциированы с более высокой скоростью нарушения функции почек и худшей почечной выживаемостью по данным однофакторного, а со временем и многофакторного анализов, скорректированных для клинической оценки. Недавно разработанная Оксфордская классификация ИГАН продемонстрировала значение (i) мезангиальной гиперклеточности, (ii) сегментарного гломерулосклероза, (iii) эндокапиллярной гиперклеточности и (iv) тубулярной атрофии/интерстициального фиброза, как независимых морфологических параметров, являющихся предикторами почечного исхода [479]. Эта классификация может стать стандартом, но требует валидации, прежде чем она может быть рекомендована для рутинной клинической практики. Также не было установлено, может ли такая классификация заболевания оказать влияние на выбор лечения.

Установлено, что ожирение является независимым фактором риска развития тХПН [498], и снижение веса вызывает значительное уменьшение протеинурии [499]. В нескольких наблюдательных исследованиях [500, 501] был показан повышенный риск более высокой протеинурии, более тяжелых морфологических изменений, и тХПН у пациентов ИГАН и избыточным весом (ИМТ >25 кг/м²)

Также были изучены другие факторы риска. Исходы заболевания не различаются в зависимости от пола пациентов [217]. У детей вероятность прогрессирования заболевания до тХПН меньше даже при одинаковых темпах снижения функции почек, по-видимому вследствие более высокой СКФ в дебюте заболевания. Различия в подходах к выполнению биопсии почки и в тактике лечения ограничивают возможность сравнения педиатрической популяции с взрослой. Поскольку вышеуказанные факторы риска были валидированы как у детей, так и у взрослых, клиницистам следует учитывать в первую очередь эти факторы, а затем уже возраст пациента. Также остается не ясно, не являются ли географические или этнические различия в исходах следствием различного подхода к

выполнению биопсии почки и к тактике лечения, или отражают истинную вариабельность тяжести заболевания [475]. Макрогематурия чаще наблюдается у детей, и по данным некоторых исследований ассоциирована с более благоприятными исходами, однако в других исследованиях макрогематурия не имела самостоятельного прогностического значения, которое определялось более высокой исходной СКФ и ранней диагностикой заболевания [502, 503].

10.2: Антипротеинурическая и антигипертензивная терапия

10.2.1: Мы рекомендуем длительное лечение иАПФ или БРА при протеинурии >1 г/сутки, с повышением дозы препаратов в зависимости от артериального давления. (1B)

10.2.2: Мы предлагаем лечение иАПФ или БРА при протеинурии от 0.5 до 1 г/сутки (у детей от 0.5 до 1г/сутки на 1.73м^2). (2D)

10.2.3: Мы предлагаем повышение дозы иАПФ или БРА до максимально переносимой с тем, чтобы достичь протеинурии <1 г/сутки. (2C)

10.2.4: При ИГАН целевым следует считать артериальное давление $<130/80$ мм рт.ст. для пациентов с протеинурией <1 г/сутки, и $<125/75$ мм рт.ст. при исходной протеинурии >1 г/сутки (см. Главу 2). (нет степени)

ОБОСНОВАНИЕ

Во многие исследования, касающиеся использования иАПФ/БРА при ИГАН включали пациентов с протеинурией ≥ 1 г/сутки [478, 504], и лишь в некоторые – пациентов с протеинурией ≥ 0.5 г/сутки [505].

По данным Регистра [477], скорость снижения функции почек увеличивается в зависимости от уровня протеинурии; у пациентов с постоянной протеинурией ≥ 3 г/сутки потеря почечной функции происходит в 25 раз быстрее, чем пациентов с протеинурией <1 г/сутки. У пациентов с протеинурией в дебюте ≥ 3 г/сутки, и с ее дальнейшим снижением до <1 г/сутки, течение заболевания такое же, как и больных с постоянной протеинурией <1 г/сутки, и существенно лучше по сравнению с теми, у кого этот уровень никогда не был достигнут. Однако до настоящего времени не существует доказательств, что при ИГАН снижение протеинурии ниже 1г/сутки обеспечивает дополнительные преимущества.

В нескольких РКИ [478, 504-506] показано, что иАПФ и БРА могут снижать протеинурию и улучшать функцию почек (оцениваемую по уменьшению наклона кривой снижения СКФ). Однако до настоящего времени не было проведено исчерпывающих исследований достаточной продолжительности, которые бы показали преимущества иАПФ или БРА в снижении частоты развития тХПН.

Не имеется данных, чтобы предлагать отдавать предпочтение иАПФ перед БРА и наоборот, за исключением в меньшего количества побочных эффектов при использовании БРА по сравнению с иАПФ.

Данные одного из исследований [507] указывают, что комбинация иАПФ и БРА вызывает снижение протеинурии на 73%, что значительно больше, чем при монотерапии (иАПФ 38% и БРА 30%). Еще одно небольшое исследование, включающее семь детей с ИГАН, также показало преимущества [508] применения комбинации иАПФ и БРА. Однако требуются дальнейшие исследования, чтобы определить, являются ли преимущества комбинированной терапии эффективным в отношении улучшения почечной выживаемости.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Необходимо проведение РКИ для сравнения эффективности комбинации иАПФ и БРА с монотерапией этими препаратами при протеинурических формах ИГАН

10.3: Кортикостероиды

10.3.1: Для пациентов с персистирующей протеинурией $>1\text{г/сутки}$ несмотря на 3-6 месячное оптимальное поддерживающее лечение (включая иАПФ или БРА и контроль артериального давления), и СКФ $>50\text{мл/мин}$ на 1.73м^2 , мы предлагаем проведение 6-месячного курса кортикостероидной терапии. (2С)

ОБОСНОВАНИЕ

- Имеется низкая степень доказательности, что кортикостероиды обеспечивают дополнительные преимущества по сравнению с оптимальной поддерживающей терапией.
- 6-месячный курс кортикостероидов может быть использован после любого из двух режимов терапии, которые применялись в опубликованных исследованиях (см. Таблицу 26).
- Нет доказательств, чтобы предлагать использовать кортикостероиды у пациентов с СКФ $<50\text{мл/мин}$.
- Имеющиеся исследования не позволяют дать рекомендации о предпочтительных режимах дозирования. В исследованиях не сообщается о серьезных побочных эффектах. Однако в ряде исследований, где применялись аналогичные режимы терапии у пациентов с другими ГН, были отмечены более выраженные побочные эффекты на фоне пульс-терапии высокими дозами кортикостероидов, с том числе гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая недостаточность и острые миелопатии.

Таблица 26 | Режимы применения кортикостероидов у больных с ИГАН

Ссылки	Pozzi C et al [509]	Manno C et al [510], Lv J et al [511]
Режим	Болусные введения метилпреднизолона по 1г в/в в течение 3 дней -1, 3 и 5 месяцы, и стероиды внутрь - 0.5мг/кг преднизона в альтернирующем режиме в течение 6 месяцев	Преднизон внутрь в течение 6 месяцев в начальной дозе 0.8-1мг/кг/сутки в течение 2 месяцев со снижением на 0.2мг/кг/сутки ежемесячно в течение следующих 4 месяцев

ИГАН – иммуноглобулин-А нефропатия

К настоящему времени в нескольких РКИ сравнивали эффективность кортикостероидов и иммуносупрессантов. В исследовании, проведенном в Италии [509] 6-месячный курс кортикостероидов приводил к более глубокой клинической ремиссии заболевания и улучшению отдаленных исходов [512] по сравнению с терапевтическим режимом без применения стероидов. Однако в этом исследовании лишь около 15% пациентов получали иАПФ на момент рандомизации [509], и контроль АД, по современным стандартам, не был оптимальным [513].

В более поздних РКИ [510, 511, 514] к иАПФ добавляли преднизон, и сравнивали с применением только иАПФ. В итальянском исследовании [510] среднегодовое снижение СКФ уменьшилось с -6мл/мин до -0,6 мл/мин, а в исследовании, проведенном в Китае [511] процент пациентов с удвоением СКр снизился с 24% до 3% на фоне кортикостероидной терапии. Основным недостатком обоих исследований было то, что и иАПФ и БРА были отменены за месяц до включения в исследование, а затем иАПФ назначались совместно с кортикостероидами в группе комбинированной терапии. Поэтому в исследования могли быть включены некоторые пациенты с низким риском прогрессирования, у которых протеинурия <1г/сутки могла быть достигнута на монотерапии иАПФ. Еще одним потенциально искажающим результаты фактором было то, что в оба исследования включались пациенты, ранее получавшие иммуносупрессивную терапию. В американском исследовании у всех взрослых пациентов и детей, ранее получавших иАПФ, также отмечено снижение протеинурии на фоне кортикостероидов (60мг/м² преднизона через день со снижением до 30мг/м² к 12 месяцам), но через 2 года не было выявлено различий в состоянии функции почек [515].

В РКИ, проведенном в Японии, использовались низкие дозы кортикостероидов (преднизон 20мг/сутки со снижением до 5мг/сутки в течение 2 лет), и не было отмечено положительного влияния на функцию почек, несмотря на снижение протеинурии на фоне применения кортикостероидов [516].

В этих исследованиях пациенты с ИГАН и СКФ <50мл/мин либо не включались [509, 515], либо включались в незначительном количестве [511], так что в настоящее время нет данных, касающихся роли кортикостероидов в этой популяции.

Недавний мета-анализ [517] показал, что кортикостероиды снижают риск удвоения СКр. Однако в этом анализе вклад двух исследований [509, 518], в которых по современным стандартам не был достигнут оптимальный антипротеинурический и антигипертензивный эффект, составил 85%. Примечательно, что упомянутое американское РКИ у взрослых и детей с ИГАН не выявило различий в достижении конечной точки (>40% снижения СКФ) между группами пациентов, получающих только иАПФ, иАПФ плюс преднизон (60мг/м² через день в течение 3 месяцев, со снижением до 30мг/м² через день к 12 месяцам). Однако не все конечные точки в этом исследовании были достигнуты, тем самым оно не обладало достаточной статистической силой для выявления небольших различий.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ИССЛЕДОВАНИЙ

- В исследованиях с использованием иммуносупрессивных препаратов необходим строгий контроль над уровнем АД и проведение антипротеинурической терапии. Этот подход был недавно испробован в исследовании STOP-IgAN [519]. Новые иммуносупрессанты (сами по себе или в комбинации) при проведении РКИ следует сравнивать с «контрольной группой», получающей только кортикостероиды.

10.4: Иммуносупрессивные препараты (циклофосфамид, азатиоприн, ММФ, циклоспорин)

10.4.1: Мы предлагаем не применять сочетание кортикостероидов с циклофосфамидом или азатиоприном у пациентов с ИГАН (за исключением случаев ИГАН с полунуниями и быстро прогрессирующим снижением функции почек (см. Рекомендацию 10.6.3). (2D)

10.4.2: Мы предлагаем не использовать иммуносупрессивные препараты у пациентов с СКФ <30мл/мин на 1.73м², за исключением случаев ИГАН с полунуниями и быстро прогрессирующим снижением функции почек (см. Раздел 10.6). (2C)

10.4.3: Мы предлагаем не использовать ММФ для лечения ИГАН. (2C)

ОБОСНОВАНИЕ

- Имеется очень низкая степень доказательности, основанная на данных единственного РКИ у взрослых пациентов с высоким риском, в пользу применения комбинации преднизолона (40мг/сутки со снижением до 10мг/сутки в течение 2 лет) и циклофосфамида (1.5мг/кг/сутки) в течение 3 месяцев, с последующим

назначением азатиоприна (1.5мг/кг/сутки) в течение как минимум 2 лет. В данном исследовании показана лучшая почечная выживаемость по сравнению с контрольной группой у специально отобранной популяции пациентов.

- Не имеется достаточных доказательств, что какие-либо иммуносупрессивные препараты помимо стероидов, используемые в качестве терапии первой линии, имеют преимущества перед стероидами или хотя бы сравнимы с ними.
- Оценка соотношения риска/польза в значительной мере зависит от потенциальных серьезных побочных эффектов этих препаратов.

Несмотря на данные ретроспективных исследований при ИГАН, поддерживающих использование не-стероидной иммуносупрессивной терапии, лишь немногие РКИ продемонстрировали преимущества такого подхода. В РКИ с применением кортикостероидов в комбинации с циклофосфамидом и последующим назначением азатиоприна, были включены специально отобранные пациенты с СКр >1.47-2.83мг/дл (>130-250мкмоль/л), с повышением СКр до 15% в течение последнего года, и с исходной протеинурией 3.9 ± 0.8 и 4.6 ± 0.4 г/дл в лечебной и контрольной группах соответственно. В группе лечения достигнуто снижение протеинурии, 4-х кратное замедление снижения почечной функции, и значительно лучшая почечная выживаемость (72%-я 5-летняя выживаемость по сравнению с 6%-й в контрольной группе, $P=0.006$). Имеются ограничения в интерпретации этих данных: (i) в исследовании не было группы, получавшей монотерапию стероидами, (ii) использование блокады РАС не было детализировано, но терапию препаратами этой группы не начинали после включения больных в исследование, (iii) артериальное давление в течение период наблюдения было выше, чем это рекомендуется в настоящее время.

В двух РКИ сравнивающих циклофосфамид, дипиридабол и варфарин с контролем не было обнаружено преимуществ терапии [520, 521]. Учитывая эти результаты, и потенциальный риск осложнений, мы не рекомендуем использование монотерапии циклофосфамидом.

Азатиоприн

В двух клинических исследованиях, в одном у детей и в одном у взрослых и детей, исследовали применение азатиоприна и кортикостероидов у пациентов с сохранной функцией почек. Исследования показали уменьшение выраженности хронического повреждения по сравнению с контрольной группой по данным повторных биопсий [483, 522]. Было показано, что монотерапия стероидами способствует сохранению функции почек (достоверный суррогатный маркер уменьшения почечного повреждения). В

недавнем исследовании у пациентов с ИГАН [523] добавление низких доз азатиоприна в течение 6 месяцев не увеличивало эффективность кортикостероидов, но и не повышало риск развития побочных эффектов.

В исследовании, включающем 80 детей с впервые диагностированной ИГАН [524] сравнивали эффективность комбинации преднизолона, азатиоприна, варфарина и дипиридамола с монотерапией преднизолоном. Полная ремиссия протеинурии ($<0.1\text{г/м}^2/\text{сутки}$) отмечена у 36 (92.3%) из 39 пациентов, получавших комбинированную терапию, и у 29 (74.4%) из 39, получавших только преднизолон ($P=0.007$). Наблюдались побочные эффекты терапии, включая лейкопению, глаукому, и асептические некрозы. Процент склерозированных клубочков остался прежним у пациентов, получавших комбинацию препаратов, и увеличился в группе преднизолона. Суммируя данные этих исследований, мы не предлагаем добавлять азатиоприн к кортикостероидам при лечении ИГАН.

В РКИ, сравнивающем лечение кортикостероидами в сочетании с азатиоприном в течение 6 месяцев с монотерапией кортикостероидами у 207 пациентов с ИГАН, уровнем СКр $\leq 2.0\text{г/дл}$ ($\leq 177\text{мкмоль/л}$) и протеинурией $\geq 1\text{г/л}$. К концу периода наблюдения в среднем в течение 4.9 лет, 50%-е повышение СКр по сравнению с исходным наблюдалось у 13% больных в группе комбинированного лечения, и у 11% больных в группе монотерапии ($P=0.83$); воздействие на протеинурию и 5-летняя кумулятивная выживаемость также были сходными в обеих группах (88% против 89%; $P=0.83$). Связанные с лечением побочные эффекты чаще наблюдались в группе комбинированной терапии (17%) по сравнению с группой монотерапии (6%; $P=0.01$). Таким образом в данном исследовании терапия азатиоприном в течение 6 месяцев не повышала эффективность кортикостероидов, но увеличивала частоту побочных эффектов [523].

ММФ

Данные РКИ, в которых изучалось применение ММФ при лечении ИГАН, различаются. В исследовании, проведенном в Бельгии [525], сравнивали ММФ в дозе 2г/сутки в течение 3 лет и плацебо в группе из 34 пациентов со средним исходным клиренсом инулина 70мл/мин на 1.73м^2 , и протеинурией 1.8г/сутки . Различий в снижении протеинурии и предотвращении снижения СКФ не найдено. Точно так же, в северо-американском исследовании [482] не обнаружено различий между ММФ в дозе 2г/сутки , применявшемся в течение года, и плацебо, у 32 пациентов с исходной СКФ 40мл/мин на 1.73м^2 и протеинурией 2.7г/сутки , при более чем 24-месячном периоде наблюдения. Напротив, в исследовании, проведенном в Китае у 40 пациентов со средней исходной

СКФ 72мл/мин на 1.73м² и средней протеинурией 1.8г/сутки, обнаружено значительное снижение протеинурии при применении ММФ в течение 18 месяцев, по сравнению 6 месяцами терапии в контрольной группе [526]. 6-летнее наблюдение показало улучшение почечной выживаемости в этой же когорте больных [527]. В этих исследованиях не применялись кортикостероиды, и все пациенты получали терапию иАПФ. Результаты вышеприведенных исследований слишком неоднородны, чтобы предлагать использование ММФ в настоящее время. Причины гетерогенности исходов требуют дальнейших исследований, определенный вклад могут вносить этнические различия между популяциями пациентов, и различия в концентрации препаратов в крови. Примечательно, что в ретроспективном когортном исследовании у пациентов, получавших ММФ отмечена возможность отсроченного развития тяжелой пневмонии [528]. Потенциальные побочные эффекты при использовании ММФ, и гетерогенность исходов в имеющихся исследованиях, требуют проведения хорошо выполненных исследований, прежде чем этот препарат может быть рекомендован как терапия первой линии.

Стероидрезистентность

Остается не ясным, каковы должны быть подходы к пациентам, не отвечающим на оптимальную антигипертензивную и антипротеинурическую терапию с добавлением кортикостероидов, не проводилось соответствующих РКИ.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Необходимо проведение РКИ для сравнения ММФ и кортикостероидов с монотерапией кортикостероидами у пациентов, получающих оптимальную антигипертензивную и антипротеинурическую терапию.
- Необходимо проведение РКИ для исследования сравнительной эффективности ММФ у пациентов азиатского и европеоидного происхождения, включая оценку концентрации препарата и его метаболитов.

10.5: Другие виды лечения

10.5.1: Применение рыбьего жира

10.5.1.1: Мы предлагаем использовать рыбий жир для лечения ИГАН при персистировании протеинурии >1г/сутки, несмотря на 3–6 месячное оптимальное поддерживающее лечение (включая иАПФ или БРА и контроль артериального давления). (2D)

ПРЕДПОСЫЛКИ

Добавление к лечению рыбьего жира оказывало ряд благоприятных эффектов на сердечно-сосудистую систему, включая снижение систолического артериального давления и уровня триглицеридов, уменьшение частоты сердечных сокращений, улучшение со стороны некоторых маркеров эндотелиального повреждения и уменьшение риска внезапной сердечной смерти у пациентов с установленной коронарной патологией. В нескольких РКИ изучали эффективность применения рыбьего жира при ИГАН.

ОБОСНОВАНИЕ

- Имеется в основном низкая степень доказательности, чтобы предлагать применение рыбного жира у пациентов с ИГАН, но результаты РКИ, оценивавших этот вид терапии, противоречивы. Тем не менее, учитывая низкий риск и потенциальное благоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему, рыбий жир можно считать достаточно безопасным лечением.

В исследовании, включающем 106 пациентов, применение рыбьего жира (12г/сутки) улучшало почечную выживаемость и замедляло скорость потери почечной функции, без значимого влияния на уровень протеинурии [529]. Примечательно, что исходы в контрольной группе, получавшей оливковое масло 12г/сутки, были хуже (кумулятивная частота неблагоприятных исходов - смерти или тХПН - после 4 лет наблюдения составляла 10% в группе, получавшей рыбий жир, и 40% в контрольной группе). При более длительном периоде наблюдения благоприятное влияние рыбьего жира в данном исследовании было подтверждено [530]. В другом РКИ у 34 пациентов показано благоприятное влияние рыбьего жира (3г/сутки) в отношении двух конечных точек: риск тХПН, и $\geq 50\%$ повышение СКр [531]. В этом исследовании рыбий жир значительно снижал уровень протеинурии. В коротком РКИ (6 месяцев), наблюдалось значительное снижение протеинурии у пациентов, леченных комбинацией иАПФ и БРА в сочетании с рыбьим жиром (3г/сутки), по сравнению с контрольной группой, получавшей только иАПФ и БРА (пациенты с $\geq 50\%$ -м снижением протеинурии составили 80% и 20% соответственно) [532].

В противоположность этим исследованиям, в других РКИ не удалось показать значимого положительного эффекта лечения рыбьим жиром [533, 534]. Один мета-анализ [535] показал, что применение рыбьего жира не эффективно при ИГАН, тогда как другой мета-анализ, объединивший клинические исследования при ИГАН, диабете, волчаночном нефрите и других гломерулярных болезнях, показал более значительное снижение протеинурии у пациентов, получавших лечение рыбьим жиром, но без изменений со

стороны функции почек [536]. В недавнем РКИ сравнивалась терапия стероидами (33 пациента), рыбьим жиром (4г/сутки, 32 пациента) и плацебо (31 пациент) в течение 2 лет [515]. Ни в одной из групп лечения не получено преимуществ по сравнению с плацебо. Нужно учесть, что пациенты, включенные в группу плацебо, имели статистически значимо более низкий уровень протеинурии на момент включения в исследование.

При попытке объяснить эти противоречивые результаты, некоторые авторы предположили, что эффект от терапии рыбьим жиром у пациентов с ИГАН может быть дозо-зависимым [537]. Однако в еще одном проспективном исследовании было показано, что высокие (6.7г/сутки) и низкие (3.3г/сутки) дозы рыбьего жира оказывали одинаковый эффект в отношении замедления скорости снижения функции почек у пациентов с ИГАН высокого риска [538]. В настоящее время нет доказательств, поддерживающих применение высоких доз рыбьего жира при ИГАН.

Мы предлагаем рассмотреть возможность применения рыбьего жира (3.3г/сутки) при лечении ИГАН с персистирующей протеинурией ≥ 1 г/сутки несмотря на 3-6 месячную оптимизированную поддерживающую терапию (включая иАПФ или БРА и контроль над уровнем АД).

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Необходимо проведение РКИ для изучения применения рыбьего жира у пациентов с ИГАН, сохранной функцией почек и со стойкой значительной протеинурией несмотря на оптимальную антигипертензивную и антипротеинурическую терапию.

10.5.2: Дезагреганты

10.5.2.1: Мы предлагаем не использовать дезагреганты для лечения ИГАН. (2C)

ОБОСНОВАНИЕ

- Имеется низкая степень доказательности, чтобы не рекомендовать использование антитромбоцитарных препаратов при ИГАН

Мета-анализ [539] основанный на семи исследованиях, большинство из которых выполнено в Японии показал, что антитромбоцитарная терапия снижет протеинурию и сохраняет почечную функцию у пациентов со средне-тяжелой и тяжелой ИГАН. Однако имеются существенные ограничения в доказательности этого мета-анализа из-за субоптимального качества вошедших в него контролируемых исследований. Важно, что эффект от антитромбоцитарных препаратов не может быть оценен сам по себе, поскольку

пациенты получали другую сопутствующую терапию. Так в трех исследованиях и группа лечения, и контрольная группа получали другие препараты, включая цитостатики, стероиды, антигипертензивные препараты и антикоагулянты. В трех других исследованиях группы лечения получали варфарин (в двух исследованиях) и аспирин (в одном исследовании) в дополнение к антитромбоцитарным препаратам (дипиридамолу). Дипиридамолом является наиболее часто используемым антитромбоцитарным препаратом (пять исследований), далее следует триметазидин и дезазеп (по одному исследованию).

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Необходимо проведение многоцентровых РКИ для оценки роли антитромбоцитарной терапии при ИГАН.

10.5.3: Тонзиллэктомия

10.5.3.1: Мы предлагаем не проводить тонзиллэктомию при ИГАН. (2С)

ОБОСНОВАНИЕ

- Имеется низкая степень доказательности, чтобы предлагать не использовать тонзиллэктомию в лечении ИГАН. Не было проведено РКИ, касающихся тонзиллэктомии при ИГАН.

Тонзиллэктомия может быть показана пациентам с ИГАН в рамках общепринятой практики, например при рецидивирующем бактериальном тонзиллите. Решение о выполнении тонзиллэктомии у особой группы пациентов с тесной взаимосвязью между пароксизмами макрогематурии и тонзиллитом должно опираться на клиническое суждение. Лишь ретроспективные исследования [540, 541] и всего одно не рандомизированное исследование [542] свидетельствуют об улучшении исходов ИГАН после тонзиллэктомии. В этих исследованиях тонзиллэктомия часто сочеталась с другим - преимущественно иммуносупрессивным - лечением [540-542], так что специфическая роль тонзиллэктомии не всегда очевидна. Более того, в других ретроспективных сериях преимущества выполнения тонзиллэктомии отмечены не были [543].

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Необходимо проведение многоцентровых РКИ для оценки роли тонзиллэктомии при ИГАН.

10.6: Атипичные формы ИГАН

10.6.1: БМИ с мезангиальными депозитами ИГ-А

10.6.1.1: У пациентов с нефротическим синдромом и гистологическими признаками БМИ с мезангиальными депозитами ИГ-А при биопсии почки, мы рекомендуем проводить лечение как при БМИ (см. Главу 5). (2В)

ПРЕДПОСЫЛКИ

Пациенты с ИГАН могут дебютировать протеинурией нефротического уровня (>3.5 г/сутки), что предвещает неблагоприятный прогноз, если такая протеинурия сохраняется и в дальнейшем. Однако типичные составляющие полного нефротического синдрома (отеки, гипоальбуминемия, гиперлипидемия) встречаются редко. В отдельных случаях у пациентов с нефротическим синдромом при биопсии выявляются минимальные гломерулярные изменения по данным световой микроскопии, диффузное распластывание ножек подоцитов по данным электронной микроскопии, и преобладание депозитов ИГ-А в мезангии при иммунофлюоресценции. Предполагается, что у таких больных имеет место сочетание двух гломерулярных заболеваний (БМИ с нефротическим синдромом и ИГАН).

ОБОСНОВАНИЕ

- Имеется очень низкая степень доказательности, чтобы рекомендовать проводить лечение пациентам с нефротическим синдромом и одновременными морфологическими признаками БМИ и ИГАН по схемам, аналогичным схемам лечения БМИ

В нескольких исследованиях [544, 545] было описано быстрое развитие полных ремиссий после кортикостероидной терапии у большинства пациентов с нефротическим синдромом и морфологическим диагнозом сочетания БМИ и ИГАН. Такой ответ на инициальную терапию, и последующее клиническое течение с частыми рецидивами НС очень напоминает течение заболевания у пациентов с «чистой» БМИ. РКИ у пациентов с ИГАН и нефротической протеинурией [546] также показало высокий процент полных ремиссий у пациентов с подобными характеристиками.

10.6.2: ОПП, ассоциированное с макрогематурией

10.6.2.1: Выполнять повторную биопсию почки у пациентов с ИГАН и ОПП, ассоциированным с макрогематурией, если через 5 дней после начала снижения почечной функции не наступает улучшение. (нет степени)

10.6.2.2: Мы предлагаем проводить поддерживающую терапию ОПП при ИГАН, если при биопсии, выполненной во время эпизода макрогематурии, имеются только гистологические признаки ОКН с эритроцитарными цилиндрами в просвете канальцев. (2С)

ПРЕДПОСЫЛКИ

Эпизоды макрогематурии сопутствующие инфекциям слизистых оболочек (обычно верхних дыхательных путей) типичны для ИГАН. Макрогематурия обычно разрешается спонтанно в течение нескольких дней, но в некоторых случаях она может персистировать в течение нескольких недель [547]. Развитие ОПП во время эпизода макрогематурии встречается редко, но может быть первым проявлением ИГАН у части пациентов.

ОБОСНОВАНИЕ

- ОКН и эритроцитарные цилиндры в просвете канальцев являются наиболее частыми морфологическими находками при выполнении биопсии почки у больных с ОПП на фоне эпизода макрогематурии при ИГАН.
- Функция почек обычно, но не всегда, восстанавливается после исчезновения макрогематурии.
- Биопсия почки позволяет дифференцировать канальцевые повреждения и окклюзию канальцев эритроцитарными цилиндрами от полулунного варианта течения ИГАН или других причин ОПП.

Биопсия почки, выполненная во время эпизода макрогематурии обычно выявляет мезангиальную пролиферацию и единичные сегментарные полулуния [549]. В тех случаях, когда ОПП возникает во время эпизода макрогематурии, гломерулярные изменения обычно недостаточны для объяснения ОПП. Гематурия сама по себе может быть причиной ОПП за счет канальцевого повреждения, вызванного эритроцитарными цилиндрами и возможным нефротоксическим эффектом гемоглобина, высвобождающегося из этих цилиндров. Признаки ОКН и канальцы, заполненные красными кровяными клетками, являются наиболее характерными гистологическими находками. У большинства пациентов функция почек возвращается к исходному уровню после исчезновения макрогематурии [547-549], но неполное восстановление почечной функции описано до 25% случаев [547]. Длительность макрогематурии более 10 дней является наиболее значимым фактором риска персистирующего почечного повреждения [547]. Рекомендующим терапевтическим подходом у таких пациентов, как и при других видах ОКН, является длительная поддерживающая терапия. Не имеется данных о пользе применения кортикостероидов у пациентов с более тяжелыми формами ОПП или длительным персистированием макрогематурии.

Однако у части пациентов с ОПП и макрогематурией выявляется полулунная форму ИГАН (полулуния в >50% клубочков), в таких случаях прогноз значительно хуже

[492-495]. С целью дифференциальной диагностики ОКН от полулунного варианта ИГАН или других типов ОПП, у пациентов с известной ИГАН и затянувшимся ОПП на фоне эпизода макрогематурии, предлагается выполнение повторной биопсии почки (см. Алгоритм 1).

Алгоритм 1 | Алгоритм ведения пациентов с ОПП, ассоциированным с макрогематурией.

ОПП и макрогематурия Биопсия почки	
Причины, иные, чем ИГАН: Полулунный ГН, васкулиты, ВН, постинфекционный ГН	ИГАН (доминирующее или ко-доминирующее окрашивание на ИГ-А в клубочках при иммуногистологическом исследовании)
Наиболее значимые морфологические изменения: ОКН и эритроцитарные цилиндры в канальцах	Полулунная ИГАН (полулуния в >50% клубочков)
Поддерживающая терапия как при других видах ОКН	Стероиды и циклофосфамид как при полулунных АНЦА васкулитах
Повторяющиеся эпизоды ОПП, при макрогематурии: рассмотреть вопрос о повторной биопсии почки, если функция почек не восстанавливается в течение 5 дней после возникновения ОПП	

10.6.3: ИГАН с полулуниями

10.6.3.1: Полулунной ИГАН считается ИГАН с полулуниями более чем в 50% клубочков по данным биопсии и быстро прогрессирующим ухудшением функции почек. (нет степени)

10.6.3.2: Мы предлагаем применять стероиды и циклофосфамид у пациентов с быстро прогрессирующей полулунной ИГАН, по схеме, аналогичной схеме лечения АНЦА-васкулитов (см. Главу 13). (2D)

ПРЕДПОСЫЛКИ

Полулунный вариант ИГАН имеет неблагоприятный прогноз. В исторической группе, включающей 12 пациентов с ИГАН с полулуниями не получавших лечения, примерно у 42% течение 36 месяцев развилась тХПН [495]. В другом исследовании, выполненном в

Японии, было показано, что среди пациентов с >50% полулуний у 75% в течение 10 лет наблюдения развивается тХПН [550]. В этом исследовании пациенты были разделены на четыре группы: группа 1, отсутствие полулуний и адгезии гломерулярных петель к капсуле Боумена; в группа 2, эти изменения присутствуют менее чем в 25% клубочков; группа 3 - в 25-50% клубочков; группа 4 - более чем в 50%. Десятилетняя выживаемость составила 100 % в группе 1, 94.3 % в группе 2, 81.8 % в группе 3, и 25.5% в группе 4 соответственно, что показывает, что пациенты с >50% полулуний в клубочках имели худшую выживаемость чем те, у кого было $\leq 50\%$ полулуний.

Исходы ИГАН с диффузным полулуническим изменением также были изучены у 25 китайских пациентов с ИГАН [551]. У большинства из них клинически отмечался быстро прогрессирующий ГН, ассоциированный с более тяжелыми морфологическими изменениями, включая гломерулярные, тубуло-интерстициальные и сосудистые повреждения, чем это обычно бывает при ИГАН. Наличие инфильтрации в клубочках может способствовать образованию полулуний. Диффузный полулунический гломерулонефрит по определению подразумевает поражение 50% и более клубочков [551]. Морфологический диагноз полулунического ИГАН не были унифицированы в проведенных исследованиях. Некоторые авторы брали за основу определение – наличие полулуний более чем в 50% клубочков [551], другие учитывали наличие клеточных полулуний - от начинающих развиваться до фульминантных – в сочетании с сегментарной эндокапиллярной пролиферацией или без нее в >10% клубочков [495]. Несмотря на то, что доказательств для подтверждения принятого определения недостаточно, мы предполагаем определение полулунического ИГАН при сочетании морфологических изменений с полулуниями более чем в 50% клубочков, и клиническими проявлениями быстрого ухудшения функции почек.

В недавнем исследовании, включающем 67 пациентов [552], в том числе с ИГАН при васкулите (33 ГШП, 34 ИГАН) было показано, что три фактора значимо влияют на почечные исходы: функция почек, АД в дебюте болезни, и наличие хронического повреждения по данным биопсии.

ОБОСНОВАНИЕ

- Не имеется РКИ по лечению полулунического варианта ИГАН

Три крупных наблюдательных исследования [495, 551, 552] пришли к заключению, что иммуносупрессивная терапия потенциально эффективна. В исследовании 25 пациентов с диффузным полулуническим вариантом ИГАН, получавших иммуносупрессивную терапию, у

67% пациентов удалось стабилизировать функцию почек и избежать заместительной почечной терапии, четверо имели СКр <1.4мг/дл (<124мкмоль/л), и только пять стали диализ-зависимыми. В другом исследовании, несмотря на улучшение исходов у пациентов, получавших иммуносупрессивную терапию, выводы были осторожными, так как группа получавшая лечение, и группа без терапии были несопоставимы. В третьем исследовании также отмечен положительный эффект от иммуносупрессии [495]. В этом исследовании использовался метилпреднизолон в/в 15мг/кг/сутки в течение 3 дней и циклофосфамид в/в 0.5г/м² ежемесячно в течение 6 месяцев. 12 пролеченных пациентов были сравнены с 12 пациентами группы исторического контроля. После 36 месяцев наблюдения частота тХПН в группе лечения была ниже (1 из 12) по сравнению с группой исторического контроля (5 из 12).

Рекомендуемые терапевтические режимы в этих исследованиях различались, но инициальная терапия обычно включает высокие дозы кортикостероидов внутрь или в/в, плюс циклофосфамид внутрь или в/в. В одном исследовании часть пациентов была переведена с циклофосфамида на азатиоприн через 3 месяца. Длительность терапии в вышеуказанных сериях варьировала от 3 до 24 месяцев.

Имеется очень слабая доказательная база в пользу применения плазмаобмена. В единичном сообщении отмечены преимущества комбинации плазмаобмена и иммуносупрессивной терапии у пяти пациентов [553].

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Необходимо проведение РКИ для изучения преимуществ терапии циклофосфамидом, ММФ и азатиоприном при полулунном варианте ИГАН.

Глава 11: Нефрит при пурпуре Генох-Шенляйна

ВВЕДЕНИЕ

Эта глава посвящена лечению ГШП-нефрита у взрослых и детей. Финансовые последствия широкого применения данных Рекомендаций рассмотрены в Главе 2.

11.1: Лечение ГШП-нефрита у детей

11.1.1: У детей с ГШП-нефритом и персистирующей протеинурией $>0.5\text{ г/сутки}$ на 1.73 м^2 мы предлагаем проводить лечение иАПФ или БРА. (2D)

11.1.2: У детей с протеинурией $>1\text{ г/сутки}$ на 1.73 м^2 , персистирующей, несмотря на применение иАПФ или БРА, и СКФ $>50\text{ мл/мин}$ на 1.73 м^2 , мы предлагаем проводить лечение так же, как и при ИГАН – 6 месячным курсом кортикостероидной терапии (см. Главу 10). (2D)

11.2: Лечение полулунного ГШП-нефрита у детей

11.2.1: У детей с полулунным ГШП-нефритом и нефротическим синдромом и/или ухудшением функции почек мы предлагаем проводить лечение так же, как при полулунной ИГАН (см. Рекомендацию 10.6.3). (2D)

ПРЕДПОСЫЛКИ

ГШП представляет собой васкулит мелких сосудов, клинически характеризующийся не-тромбоцитопенический пурпурой, не-деформирующим артритом, поражением желудочно-кишечного тракта и нефритом [544]. Частота возникновения ГШП составляет около 10 случаев на 100000 населения в год. ГШП может развиваться в любом возрасте, но в 90% случаев дебют заболевания приходится на возраст 10 лет и менее, медиана возраста дебюта - 6 лет [554]. Поражение почек имеет место у 30-50% больных [554-556], и наиболее часто проявляется в виде микрогематурии. В систематическом обзоре 12 исследований, включавших в общей сложности 1133 детей с ГШП, мочевого синдром выявлялся в 34% случаев, и в большинстве из них (79%) отмечалась гематурия, с протеинурией или изолированная [555]. Лишь у 21% детей, имевших поражение почек (т.е. в 7.2% всех случаев), развивался нефритический и/или нефротический синдром. У 19% детей поражение почек развивалось к 8 неделе после дебюта заболевания, тогда как у 97% оно развивалась к 6 месяцам. Нефрит ассоциирован с более старшим возрастом дебюта, персистирующей пурпурой, и рецидивами ГШП, а протеинурия $>20\text{ мг/м}^2/\text{час}$ ассоциирована с рецидивирующими и интенсивными болями в животе [557]. Только у 3% больных развивается тХПН [554]. Отдаленный прогноз коррелирует с характером поражения почек в дебюте. При длительном наблюдении отмечено, что у 19.5% детей с нефритическим или нефротическим синдромом в начале заболевания, в дальнейшем наблюдается нефротическая протеинурия, артериальная гипертензия и/или снижение почечной функции, по сравнению с 1.6% тех, кто дебютирует изолированной гематурией

или гематурией в сочетании с протеинурией [555]. Среди 78 пациентов, наблюдавшихся в специализированных детских нефрологических отделениях, у 44% из тех, кто дебютировал нефритическим или нефротическим синдромом, отмечалась артериальная гипертензия и нарушение функции почек при среднем периоде наблюдения 23.4 года. И напротив, 82% больных с гематурией и протеинурией или изолированной гематурией в последующем имели нормальные анализы мочи и АД, и сохранную функцию почек [558]. В недавнем исследовании у 103 детей было обнаружено, что СКФ к концу периода наблюдения коррелировала с СКФ и протеинурией в дебюте и к концу первого года, а также с данными шкалы морфологических повреждений ISKDS и выраженностью интерстициального фиброза. Многофакторный анализ показал, что протеинурия к концу первого года наблюдения и морфологические изменения по шкале ISKDS являются наиболее значимыми факторами, позволяющими идентифицировать пациентов с неблагоприятным прогнозом [559]. Однако, в другом исследовании с длительным периодом наблюдения было показано, что тяжесть повреждений при первой биопсии почки не коррелирует с риском неблагоприятного прогноза (гипертензией, персистирующей протеинурией, тХПН) [560].

ОБОСНОВАНИЕ

- Не имеется доказательств, касающихся использования блокаторов РАС при ГШП-нефрите у детей, но РКИ у детей и молодых взрослых с ИГАН выявили преимущества этого вида терапии в отношении снижения протеинурии и поддержания СКФ.
- Не имеется доказательств в отношении использования кортикостероидов внутрь при ГШП-нефрите, но данные РКИ у взрослых с ИГАН подтверждают эффективность этой терапии в отношении снижения протеинурии и поддержания СКФ.
- Имеется очень низкая степень доказательности преимуществ применения высоких доз кортикостероидов и иммуносупрессивных препаратов при ГШП-нефрите с нарушением функции почек.

Не имеется доказательной базы, касающейся блокады РАС при ГШП-нефрите. Однако в РКИ у 66 детей и молодых взрослых с ИГАН и умеренной протеинурией (>1 но <3.5 г/с на 1.73 м^2) и СКФ >50 мл/мин на 1.73 м^2 была показана эффективность иАПФ в снижении протеинурии и поддержании СКФ [478]. Данные в пользу применения кортикостероидов у детей с нефритом различной степени тяжести очень ограничены

[561], хотя кортикостероиды широко применяются у детей с нефротической протеинурией или острым нефритом. При post-hoc анализе одного плацебо-контролируемого РКИ [562], отмечено более быстрое разрешение нефрита у детей, леченных преднизолоном, по сравнению с плацебо. У 7 из 36 детей (19%) в группе преднизолона к 6 месяцу сохранялись признаки поражения почек, по сравнению с 15 из 35 (43%) в группе плацебо. В этом исследовании представлены лишь данные к 6 месяцу после рандомизации, так что остается не ясным, снижал ли преднизон число пациентов с персистирующим ГШП-нефритом в целом, или лишь вызывал более быстрое разрешение почечных проявлений по сравнению с плацебо.

В проспективном, но не контролируемом исследовании 38 детей, со средним периодом наблюдения 5 лет и 7 месяцев, показано разрешение тяжелого нефрита (нефротический синдром и/или >50% полулуний по данным биопсии) у 27 из 38 пациентов, получавших пульсы метилпреднизолона с последующим назначением преднизолона внутрь на 4 месяца [563]. У 7 детей сохранялись изменения в моче, и у 4 развилась тХПН. Два недавних РКИ у взрослых с ИГАН, протеинурией $\geq 1\text{г/сутки}$ и СКФ $\geq 30\text{-}50\text{мл/мин на } 1.73\text{м}^2$ продемонстрировали преимущества комбинации преднизона и иАПФ по сравнению с монотерапией иАПФ в отношении уменьшения протеинурии и снижения скорости утраты почечной функции при сроках наблюдения от 48 до 96 месяцев [510].

В отсутствие достаточных данных длительного наблюдения при ГШП-нефрите, мы предлагаем проводить лечение персистирующего ГШП-нефрита согласно тем же принципам, что и изолированной ИГАН (см. Рекомендации 10.3.1). Однако, не имеется данных, позволяющих определить, когда именно следует начинать лечение преднизолоном у детей с ГШП-нефритом, и как долго следует применять иАПФ или БРА прежде, чем назначать преднизон. Foster et al [564] отметили, что индекс хронических изменений (интерстициальный фиброз, атрофия канальцев, фиброзные полулуния) при первой биопсии тем выше, чем больше интервал между дебютом поражения почек и биопсией. Большинство детей в их серии из 20 пациентов были биопсированы в течение 3 месяцев, с медианой 30 дней. Терапия преднизолоном и азатиоприном приводила к уменьшению индекса активности, но не влияла на индекс хронических изменений. Ввиду этого при ГШП-нефрите возможно следует начинать лечение преднизолоном в более ранние сроки, чем при ИГАН.

Данные в отношении иммуносупрессивных препаратов ограничены, так что остается не ясным, играют ли они какую либо роль при ГШП-нефрите. В

единственном РКИ у 56 детей с тяжелым ГШП-нефритом (нефротическая протеинурия, нарушение функции почек, степень III-IV по шкале ISKDS* по данным биопсии [полулуния <50% до >75%]), леченных в течение 3 месяцев от дебюта ГШП и прослеженных в течение 5-6 лет, не выявлено значимых различий в отношении риска персистирования поражения почек между циклофосфамидом и поддерживающей терапией (ОР 1.07; 95% ДИ 0.65-1.78) [565].

*Широко используемая морфологическая классификация ГШП-нефрита, предложенная Международным Исследованием Болезней Почек у Детей

Кортикостероиды у этих больных не применялись. Не рандомизированное сравнительное исследование у 37 детей с ГШП-нефритом с >50% полулуний (степень III-IV по шкале ISKDS) по данным биопсии показало, что ни у одного из 17 больных, леченных циклофосфамидом и кортикостероидами, не отмечено персистирования нефропатии (протеинурии $>20\text{мг/м}^2/\text{час} \pm \text{СКФ} < 40\text{мл/мин на } 1.73\text{м}^2$) в течение 6-8 лет наблюдения, по сравнению с 4 из 20 больных, леченных только кортикостероидами [566]. В небольшом РКИ у детей с нефротической протеинурией и/или степенью III-IV по ISKDS по данным биопсии было обнаружено, что все 10 детей, леченных циклоспорином, достигли ремиссии, по сравнению с только 5 из 9, леченных метилпреднизолоном [567]. Однако при 2-летнем наблюдении за 23 детьми, у 7 из 11 леченных циклоспорином и у 7 из 12 леченных метилпреднизолоном имела персистирующая протеинурия \pm снижение СКФ [568].

Одно не рандомизированное сравнительное исследование, включающее 20 детей с нефротической протеинурией и степенью II-III по ISKDS по данным биопсии показало, что ни у одного из 10 детей, леченных азатиоприном и преднизолоном, после 4-5 лет наблюдения не наблюдалось нефротической протеинурии и/или СКФ $< 60\text{мл/мин на } 1.73\text{м}^2$, по сравнению с 4 из 10, леченных только преднизолоном [569]. В наблюдательных исследованиях сообщалось о благоприятных исходах на фоне применения кортикостероидов в комбинации с азатиоприном [564], циклофосфамидом [570], циклоспорином [571, 572] и плазмаобменом [573, 574]. Не имеется данных, за исключением небольших наблюдательных исследований, касающихся лечения полулунного ГШП с быстро прогрессирующей почечной недостаточностью у детей. В отсутствие таких данных мы предлагаем проводить лечение этих пациентов согласно принципам лечения АНЦА-васкулитов.

В единственное к настоящему времени небольшое РКИ [575], сравнивавшее лечение ММФ и азатиоприном в течение 1 года, были включены 17 детей (ISKDS

степень II-III). Протеинурия разрешилась у всех 10 детей, получавших ММФ, и у 6 из 8, получавших азатиоприн. Кроме того, через 1 год у 7 больных, леченных ММФ, и у 5, леченных азатиоприном, отмечен регресс гистологических изменений. Дети получали также преднизон в течение 6 месяцев, но не получали иАПФ. Эти данные не достаточны для того, чтобы сделать выводы в отношении роли ММФ в лечении ГШП-нефрита у детей.

11.3: Предотвращение ГШП-нефрита у детей

11.3.1: Мы рекомендуем не использовать кортикостероиды для предотвращения ГШП-нефрита. (1B)

ПРЕДПОСЫЛКИ

В дебюте ГШП нефрит может клинически характеризоваться легким течением или даже отсутствовать. Поэтому стратегия лечения на момент дебюта заболевания имеет целью предотвращение развития нефрита и уменьшение риска тяжелого персистирующего нефрита.

ОБОСНОВАНИЕ

- Имеется средняя степень доказательности, чтобы рекомендовать не назначать кортикостероиды в дебюте ГШП, поскольку они по-видимому не оказывают влияния на развитие персистирующего поражения почек.

Мета-анализ [576, 577] пяти РКИ (789 детей) не выявил на протяжении периода наблюдения значимых различий в количестве детей с явными признаками поражения почек (микрогематурия, протеинурия, гипертензия, нарушение функции почек) между теми, кто получал преднизон на протяжении 2-4 недель, и теми, кто не получал лечения (ОР 0.73; 95% ДИ 0.43-1.24). Не было значимых различий риска персистирующего поражения почек к 6 месяцам (379 детей; ОР 0.54; 95% ДИ 0.25-1.18) и к 12 месяцам (498 детей; ОР 1.024; 95% ДИ 0.40-2.62). Три из пяти исследований были хорошо спланированными и плацебо-контролируемыми, исключение исследований плохого качества из мета-анализа позволило избежать гетерогенности исследованной популяции без влияния на результаты. В двух РКИ [562, 578] не было найдено значимых различий риска тяжелого нефрита (нефротическая протеинурия, гипертензия с нарушением функции почек или без него) между детьми, леченными преднизоном и плацебо в дебюте, но количество достигнутых конечных точек было невелико, что привело к

погрешностям в результатах (261 ребенок; ОР 1.92; 95% ДИ 0.57-6.50). Данных касательно стратегии предупреждения ГШП-нефрита у взрослых не имеется.

11.4: ГШП-нефрит у взрослых

11.4.1: Мы предлагаем проводить лечение ГШП-нефрита у взрослых так же, как у детей. (2D)

ОБОСНОВАНИЕ

Данные, касающиеся исходов ГШП-нефрита у взрослых получены из ретроспективных исследований. Ретроспективное исследование ГШП у взрослых, проведенное в Испании, дает основания полагать, что поражение почек у взрослых встречается чаще, чем у детей, но исходы одинаково благоприятные в обеих возрастных группах [579]. В итальянской когорте риск прогрессирования ГШП-нефрита у взрослых оказался выше, чем у детей, и был ассоциирован с нарастанием протеинурии в течение периода наблюдения [580]. В серии наблюдений в Великобритании факторами риска тХПН оказались протеинурия >1г/сутки в течение периода наблюдения, гипертензия в дебюте и в течение периода наблюдения, и нарушение функции почек в дебюте – что весьма сходно с прогностическими факторами при ИГАН у взрослых [581].

В серии наблюдений в Финляндии, почечная выживаемость через 10 лет после биопсии почки оказалась 91% [582]. А в когорте пациентов в Китае, по недавно опубликованным данным, был показан более высокий риск прогрессирования в направлении ХПН у взрослых, по сравнению с детьми [583]. Самое крупное ретроспективное когортное исследование 250 взрослых с ГШП было проведено во Франции [584]. При медиане наблюдения 14.8 лет у 32% пациентов имелась почечная недостаточность (КлКр <50мл/мин), что обычно ассоциировалось с протеинурией и/или гематурией.

Имеется лишь несколько РКИ, в которых изучалось лечение ГШП-нефрита у взрослых. В недавнем 12-месячном, многоцентровом, проспективном, открытом исследовании (исследование CESAR) применяли стероиды в сочетании с циклофосфамидом или в виде монотерапии у 54 взрослых с тяжелой ГШП, в том числе с пролиферативным ГН и висцеральными проявлениями [585]. Больные с быстропрогрессирующим ГН в исследование не вошли. Все пациенты получали стероиды, 25 человек были рандомизированы к циклофосфамиду. Не было обнаружено дополнительных преимуществ при добавлении циклофосфамида по сравнению с

применением только кортикостероидов. Исследователи полагают, что небольшой размер популяции не позволили прийти к определенным выводам.

Мы предлагаем использовать в лечении взрослых с ГШП-нефритом те же подходы, которые предложены для ГШП у детей (см. Разделы 11.1 и 11.2). Имеющаяся доказательная база не позволяет предлагать использование каких-либо иных иммуносупрессивных препаратов, кроме кортикостероидов при ГШП-нефрите у взрослых.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Следует провести РКИ для сравнения 6- и 12-месячных курсов кортикостероидов с коротким курсом (28 дней) у детей с ГШП-нефритом (острый нефритический синдром или нефротический синдром с нормальной функцией почек и <50% полулуний или склеротических изменений по данным биопсии).
- Требуется проведение РКИ для определения, эффективны ли иммуносупрессивные препараты (циклоsporин, азатиоприн, ММФ) и кортикостероиды при лечении детей с тяжелым ГШП-нефритом (острый нефритический синдром, нефротический синдром ± снижение функции почек и >50% полулуний или склеротических изменений по данным биопсии почки).

Глава 12: Волчаночный нефрит

ВВЕДЕНИЕ

В этой главе содержатся рекомендации по лечению ВН у взрослых и детей. Финансовые последствия глобального применения данных Рекомендаций рассмотрены в Главе 2.

ПРЕДПОСЫЛКИ

Вовлечение почек при СКВ, известное под названием волчаночного нефрита (ВН), обусловлено в большинстве случаев отложением в клубочках иммунных комплексов, приводящим к развитию воспалительных изменений в клубочках и, если его не прервать - к вовлечению почечного интерстиция. Повреждение почек может поддерживаться и другими механизмами, такими как тромботическая микроангиопатия (ТМА). Пациенты с СКВ и ВН имеют худший прогноз, чем больные СКВ без вовлечения почек [586 -588]. Плохой прогноз только частично объясняется риском ХБП и тХНП, и в значительной мере связан с тем, что наличие ВН характеризует наиболее тяжелое течение СКВ.

Согласно статистке, частота клинически значимого вовлечения почек при СКВ составляет примерно 38%. Среди больных с клиническими проявлениями ВН, у 40 -60% к моменту установки диагноза СКВ имеется развернутая картина поражения почек [589 - 591]. Частота вовлечения почек зависит от этнического происхождения больных. У представителей белой расы (европейцы, американцы европейского происхождения; 12-33%) вероятность развития ВН меньше, чем у черных (афро-американцы, жители карибского бассейна; 40 - 69%), латино-американцев (36-61%) или пациентов азиатского происхождения (индейцы, китайцы; 47 -53%).

На основании базы данных USRDS за период 1996-2004г. частота возникновения ХПН, обусловленной ВН, составила у взрослых 4.5 случая на миллион населения в общей популяции [952], но была значительно выше у черных (17-20/млн) и латино-американцев (6/млн), чем у белых (2.5/млн). Аналогичные данные представлены в ретроспективном когортном исследовании из Великобритании - 12% белых и 62% черных пациентов с ВН прогрессировали до терминальной ХПН [593]. В Саудовской Аравии у 12% пациентов с ВН развилась тХПН [589,594]. Распространенность ХБП у больных с СКВ оценить трудно, но поскольку современная терапия вызывает полную ремиссию лишь у половины больных с ВН, можно предположить что ХБП встречается часто.

Наличие ВН следует предполагать у любого пациента с СКВ и нарушением функции почек, протеинурией, артериальной гипертензией или активным мочевым осадком. Активный мочевой осадок включает гематурию, особенно если имеются акантоциты,

свидетельствующие о почечном кровотечении, лейкоцитурия в отсутствие мочевой инфекции и эритроцитарные и лейкоцитарные цилиндры. ВН должен быть подтвержден данными нефробиопсии. Гистологические данные составляют основу для терапевтических рекомендаций по лечению ВН.

12.1: Класс I ВН (минимальный мезангиальный ВН)

12.1.1: Мы предлагаем проводить лечение пациентов с классом I ВН в зависимости от выраженности внепочечных проявлений волчанки. (2D)

ПРЕДПОСЫЛКИ

При ВН I Класса при световой микроскопии клубочки выглядят нормальными. Класс I ВН устанавливается на основании наличия иммунных депозитов не выходящих за пределы мезангия, и обнаруживаемых только при иммунофлюоресценции или электронной микроскопии.

ОБОСНОВАНИЕ

- Класс I ВН не сопровождается клиническими проявлениями, свойственными заболеваниями почек.
- Класс I ВН не ассоциирован с отдаленным снижением функции почек.

При заборе с исследовательской целью почечной ткани у больных с СКВ без клинических признаков болезни почек, у 90% пациентов выявлялся ВН [595,596], что значительно превышает частоту клинических проявлений ВН, составляющую 40%. У некоторых пациентов с клинически бессимптомным ВН I класса наблюдалась трансформация в более агрессивные и клинически значимые формы ВН [597]. Тем не менее, в настоящее время нет данных, позволяющих утверждать, что каждому пациенту с СКВ требуется биопсия почки, или что лечение ВН I класса необходимо с клинических позиций.

12.2: Класс II ВН (мезангио-пролиферативный ВН)

12.2.1: Проводить лечение пациентов с классом II ВН и протеинурией <1г/сутки в зависимости от внепочечных проявлений волчанки (2D)

12.2.2: Мы предлагаем проводить лечение класса II ВН с протеинурией >3г/сутки кортикостероидами или КНИ, как это описано для БМИ (см. Главу 5). (2D)

ПРЕДПОСЫЛКИ

Биопсия почки при классе II ВН позволяет выявить гиперклеточность мезангия и расширение мезангиального матрикса при световой микроскопии, и мезангиальные иммунные депозиты при иммунофлюоресценции и электронной микроскопии.

Клинически при классе II ВН могут наблюдаться протеинурия и/или гематурия, но, как правило, нет нефротического синдрома и снижения функции почек. Если же при классе II ВН обнаруживается протеинурия нефротического уровня, это может быть обусловлено сопутствующей подоцитопатией.

ОБОСНОВАНИЕ

- Доказательной базы, касающейся лечения класса II ВН нет.
- Подоцитопатия, гистологически характеризующаяся диффузным распластыванием ножек подоцитов в отсутствие отложения иммунных комплексов или эндокапиллярной пролиферации, наблюдалась у пациентов с классом II ВН.

Повреждение подоцитов при классе II ВН не связано с выраженностью отложения иммунных комплексов в мезангии [598]. Так как не проводились проспективные исследования по лечению нефротической протеинурии при классе II ВН, представляется рациональным лечить таких пациентов как больных с БМИ/ФСГГ при наличии нефротического синдрома, или если протеинурия не контролируется блокаторами РАС.

12.3: Класс III ВН (очаговый ВН) и класс IV ВН (диффузный ВН) – инициальная терапия

12.3.1: Мы рекомендуем инициальную терапию кортикостероидами (1A), в сочетании с циклофосфамидом (1B) или ММФ (1B).

12.3.2: При ухудшении течения ВН (повышение СКр, нарастание протеинурии) в течение первых 3 месяцев лечения, мы предлагаем произвести смену режима инициальной терапии на альтернативный рекомендованный, или провести повторную биопсию почки для определения дальнейшей тактики лечения. (2D)

ПРЕДПОСЫЛКИ

Класс III и класс IV ВН различаются на основании количества пораженных клубочков в процентном отношении (класс III ВН <50%; класс IV ВН >50%). Гломерулярные повреждения классифицируются как острые (A) или хронические (C). Активные повреждения при III и IV классе ВН характеризуются эндокапиллярной и обычно также мезангиальной гиперклеточностью, полулуниями, некрозом, проволочными петлями и гиалиновыми тромбами. Хронические повреждения включают сегментарный и глобальный гломерулосклероз. При иммунофлюоресцентной и электронной микроскопии выявляются распространенные субэндотелиальные и мезангиальные иммунные депозиты. Если обнаруживаются также распространенные субэпителиальные иммунные депозиты, это означает, что имеется сочетание с классом V ВН (см. ОБОСНОВАНИЕ).

Почти у всех пациентов имеется микрогематурия и протеинурия, часто встречается нефротический синдром и снижение функции почек. Однако если гистологические изменения преимущественно хронические (см. ОБОСНОВАНИЕ), клинические проявления активности могут быть менее выражены, на первый план выступает прогрессирующая почечная недостаточность. Терапия должна проводиться в соответствии со степенью активности или хронических изменений.

Нет стандартизованного определения ответа на терапию при классе III и IV ВН, что затрудняет прямое сравнение результатов клинических исследований. Тем не менее, цель лечения в различных исследованиях сходная, и определения ответа, опирающиеся на данные опубликованных исследований, позволяют оценивать успешность терапии (Таблица 27).

Таблица 27 | Определение ответа на терапию при ВН

Полный ответ - снижение СКр до предшествующего нормального уровня, а также снижение оБ/К до <500мг/г (<50мг/ммоль)
Частичный ответ - стабилизация ($\pm 25\%$) или снижение СКр, но не до нормы, плюс снижение оБ/К $\geq 50\%$. При нефротической протеинурии (оБ/К >3000мг/г [300мг/ммоль]) об улучшении свидетельствует снижение оБ/К $\geq 50\%$ и достижение оБ/К <3000мг/г [300мг/ммоль]
Ухудшение - нет определения ухудшения при ВН, которое бы позволило констатировать отсутствие ответа на терапию, и было бы оценено в проспективных исследованиях в качестве показателя к изменению схемы инициальной терапии. Широко используется сохраняющееся 25%-е повышение СКр, но этот показатель не был валидирован

ОБОСНОВАНИЕ

- Пролiferативный ВН (класс III и IV) представляет собой агрессивное заболевание.
- До 1970-х годов выживаемость и пациентов и почечная выживаемость при диффузном пролиферативном ВН была очень низкой, порядка 20-25%.
- Выживаемость пациентов и почечная выживаемость при классе III и IV ВН с использованием интенсивных иммуносупрессивных режимов радикально улучшилась.
- Классификация Международного Общества Нефрологов/Общества Почечных Патологов выделяет признаки активности (А) и хронические изменения (С) при классе III и IV ВН. Наши лечебные рекомендации предназначены для активных повреждений или активных в сочетании с хроническими. Поэтому требуется тщательная изучение биоптата почечным морфологом, чтобы иметь точную уверенность в оценке повреждения перед началом терапии.
- Лечение класса III и IV ВН подразумевает начальную (инициальную) и поддерживающую фазы. Целью терапии является быстрое подавление воспалительного процесса в почечной ткани с помощью интенсивной инициальной

терапии, и затем закрепление эффекта продолжительным лечением. Начальную фазу часто называют индукционной, что подразумевает достижение ремиссии по ее завершении. Однако ремиссии не всегда развиваются в период инициальной терапии, нередко они достигаются уже в поддерживающей фазе. Поэтому предпочтительнее термин «инициальная» терапия.

- Преимущества добавления циклофосфамида к кортикостероидам при проведении инициальной терапии были показаны в контролируемых исследованиях, продемонстрировавших, что эта комбинация, по сравнению с монотерапией КС, приводила к снижению частоты почечных рецидивов, ХБП и терминальной ХПН в отдаленные сроки наблюдения.
- Коррекция инициальной терапии при пролиферативном ВН была направлена на уменьшение токсичности лечения с сохранением его эффективности. Это привело к некоторым модификациям дозы циклофосфамида и внедрению ММФ в качестве альтернативы циклофосфамиду.
- Эффективность новых режимов инициальной терапии должна оцениваться не только на основании первоначального ответа, но также и по отдаленному воздействию - на частоту рецидивов ВН и развитие ХБП.

Широко используемые режимы лечения представлены в таблице 28.

Таблица 28 | Режимы инициальной терапии ВН класс III/класс IV

Режим	A. NIH*	B. Euro-Lupus*	C. циклофосфамид внутрь	D. ММФ
Циклофосфамид	в/в 0,5-1 г/м ² ежемесячно в течение 6 месяцев	в/в 500 мг каждые 2 недели в течение 3 месяцев	1,0-1,5мг/кг/сутки (максимально 150мг/сутки) в течение 2-4 месяцев	–
ММФ	-	-	-	до 3 г/сутки в течение 6 месяцев
Преимущества по данным РКИ при пролиферативном ВН	Да	Да	Да	Да
Преимущества по данными РКИ при тяжелом пролиферативном ВН	Да	Не исследован	Не исследован	Не исследован
Комментарий	Эффективен у белых, черных, латино-американцев, китайцев	Эффективен у белых. Не исследован у черных, латино-американцев, китайцев	Эффективен у белых, черных, китайцев, и дешевле, чем в/в циклофосфамид	Эффективен у белых, черных, латино-американцев, китайцев; высокая стоимость

ВН – волчаночный нефрит, ММФ – микофенолата мофетил, РКИ – рандомизированные контролируемые исследования

Все режимы включают кортикостероиды:

- Преднизон внутрь в начальной дозе 0,5-1,0мг/кг/сутки, с постепенным снижением в течение 6-12 месяцев в зависимости от клинического ответа
- Метил-преднизолон в/в в начале терапии при тяжелых формах заболевания

Увеличение активности системных проявлений СКВ и, в особенности, ВН может быть охарактеризовано как «вспышка» или «рецидив». В настоящих рекомендациях мы используем термин «рецидив».

Кортикостероиды

Во всех режимах лечения используются одинаковые принципы дозирования кортикостероидов - начальная доза преднизолона составляет 1мг/кг, с постепенным снижением в соответствии с клиническим ответом на протяжении 6-12 месяцев. При наиболее тяжелых формах заболевания в начале лечения широко используется дополнительное назначение метилпреднизолона в/в. Однако дозы кортикостероидов и длительность их применения никогда не были предметом оценки в РКИ.

Циклофосфамид

Циклофосфамид в/в ($0.5-1\text{г/м}^2$), назначаемый ежемесячно в течение 6 месяцев (режим А, иногда называемый режимом NIN), был первым вариантом иммуносупрессивной терапии, чьи преимущества в сравнении с монотерапией кортикостероидами были показаны в РКИ [599 -602].

Режим с использованием более низких доз циклофосфамида в/в - 500мг каждые 2 недели на протяжении 3 месяцев (режим В, иногда называемый режимом Euro-Lupus), по данным РКИ, проведенного у представителей белой расы, оказался эквивалентным по эффективности режиму А [603,604]. Однако в исследовании Euro-Lupus только у небольшой части больных было тяжелое поражение почек в виде быстро прогрессирующей почечной недостаточности в сочетании с распространенным (более 50%) сегментарным некрозом клубочков или полулуниями. Остается неясным, эквивалентна ли эффективность режимов В и А при тяжелых формах класса III и IV ВН, и у пациентов другого этнического происхождения.

Циклофосфамид внутрь в дозе 1.0-1.5мг/кг/сутки (максимальная доза 150мг/сутки) в течение 2-4 месяцев (режим С), использовался как альтернатива циклофосфамиду в/в [605, 606]. Эффективность обеих форм назначения циклофосфамида в проспективных наблюдательных исследованиях оказалась эквивалентной [599, 607-610]. Циклофосфамид внутрь оказался эквивалентен по эффективности микофенолатам у китайских пациентов [611, 612], но у пациентов другого происхождения это подтверждено не было. Сообщалось о более частых побочных эффектах при приеме циклофосфамида внутрь, однако эти данные касаются лишь части исследований.

Микофенолаты

Эффективность ММФ (максимально 3г/сутки) в течение 6 месяцев (режим Д) оценивалась в РКИ у китайских пациентов, и оказалась эквивалентной режиму С, однако пациенты с тяжелым ВН были исключены из этого исследования [612].

В РКИ, известном под названием ALMS (Aspreva Lupus Management Study), включавшем 370 пациентов с классом III, IV и V ВН, сравнивали эффективность ММФ и режима А. Было показано, что эффективность ММФ эквивалентна в/в циклофосфамиду по частоте ремиссий к 6 месяцам лечения, а частота побочных явлений, включая серьезные инфекции и смерть пациентов, была сопоставимой [613].

Микофенолат натрия в кишечнорастворимой оболочке может быть также эффективен при ВН, как показало небольшое исследование у пациентов, резистентных к циклофосфамиду [614].

Другие режимы

Еще более ограниченная доказательная база, основанная на РКИ, имеется в отношении трех других режимов инициальной терапии: комбинации кортикостероидов с (i) азатиоприном; или (ii) циклоспорином, а также (iii) комбинации такролимуса и ММФ (иногда называемая мультитаргетной, т.е. многоцелевой терапией).

Азатиоприн

В РКИ, проведенном у европейцев, сравнивали инициальную терапию азатиоприном в комбинации с метилпреднизолоном в/в с последующим назначением преднизона внутрь, и комбинацию циклофосфамида в/в с преднизолоном внутрь [615]. Через 2 года не было различий в частоте ответа, а побочные эффекты были несколько меньше у пациентов, получавших азатиоприн. Однако при дополнительных исследованиях этой же когорты пациентов наблюдалась большая частота поздних рецидивов и более высокий риск удвоения СКр у больных, получавших азатиоприн. Более того, при повторных нефробиопсиях в группе азатиоприна хронические изменения были выражены более значительно [616].

Циклоспорин

В небольшом (40 больных) открытом РКИ сравнивали циклоспорин и циклофосфамид (в комбинации с кортикостероидами) в качестве инициальной терапии при пролиферативном ВН [617]. Циклоспорин в дозе 4-5 мг/кг/сутки назначали в течение 9 месяцев с медленным снижением и отменой на протяжении последующих 9 месяцев. Режим введения циклофосфамида несколько отличался от режимов, которые применяли в большинстве опубликованных исследований: в течение первых 9 месяцев проводили

восемь пульсов в/в (10мг/кг), а затем 4-5 пульсов внутрь (10мг/кг) в последующие 9 месяцев. Не было различий ни в ответе (или частоте ремиссий) к 9 и к 18 месяцу, ни в частоте рецидивов после 40 месяцев наблюдения. Частота инфекций и лейкопении также не различались между группами.

Такролимус в Комбинации с ММФ

В небольшом РКИ, проведенном в Китае у пациентов с сочетанием классов IV и V ВН сравнивали мультитаргетный режим (комбинация такролимуса 4мг/сутки, ММФ 1г/сутки и кортикостероидов внутрь) и ежемесячные пульсы циклофосфамида в/в (0.75г/м^2 в течение 6 месяцев) в сочетании с кортикостероидами внутрь. К 6 месяцам 90% пациентов, получавших мультитаргетную терапию, и 45%, получавших циклофосфамид, достигли полной или частичной ремиссии ($P=0.002$) [618]. Эффективность этого режима пока не была оценена в других этнических группах.

Использование циклофосфамида в лечении класса III и IV ВН стало рутинным после проспективного РКИ, продемонстрировавшего, что добавление циклофосфамида к кортикостероидам снижало развитие тХПН [599]. В других исследованиях было показано, что добавление циклофосфамида к кортикостероидам уменьшало частоту рецидивов ВН, увеличивало частоту ремиссий и снижало развитие ХБП [600-602]. Ретроспективный анализ повторных нефробиопсий у выборочных пациентов, принимавших участие в исследованиях НИ, показал, что у тех, кто получал только кортикостероиды, имелось линейное возрастание индекса хронических изменений со временем (с медианой 44 месяца после лечения). В то же время у пациентов, получавших кортикостероиды и циклофосфамид (или другие иммуносупрессивные препараты), изменений индекса хронических изменений не отмечено [619]. Эти данные позволяют полагать, что иммуносупрессанты предупреждают прогрессирование сморщивания почек. Недостатком этих исследований является малое число пациентов, особенно длительно наблюдавшихся.

В оригинальном РКИ не было выявлено столь значимых различий в исходах заболевания между применением циклофосфамида в/в и внутрь, которые привели бы к широкому использованию режима А (599), но учитывая, что токсичность в отношении мочевого пузыря (химический цистит) развивается только при приеме циклофосфамида внутрь, в/в введение циклофосфамида стало стандартом лечения [599]. В этом первоначальном исследовании пациенты получали большую кумулятивную дозу циклофосфамида: препарат назначался внутрь в дозе 4мг/кг/сутки с медианой длительности 4 года (что значительно превышает рекомендуемые в настоящее время

дозы), и в/в введение циклофосфамида также продолжалось в среднем 4 года. Учитывая потенциальную возможность развития злокачественных гематологических заболеваний на протяжении жизни у таких больных, больших кумулятивных доз циклофосфамида следует избегать. Для пациентов с ВН мы предлагаем, чтобы максимальная доза циклофосфамида, полученная в течение всей жизни, не превышала 36 грамм [13, 284]. Эта рекомендация соответствует режимам А-С.

Другой важной задачей при использовании циклофосфамида является снижение токсичности. Доза циклофосфамида должна быть снижена на 20% и 30% у пациентов с КлКр 25-50мл/мин и 10-25мл/мин, соответственно [620]. Доза циклофосфамида в/в должна быть подобрана таким образом, чтобы к 10-14 дню надир (максимальное снижение) количества лейкоцитов крови составлял $\geq 3000/\text{мкл}$. При использовании циклофосфамида внутрь количество лейкоцитов периферической крови следует мониторировать еженедельно, и доза циклофосфамида должна корректироваться так, чтобы поддерживать количество лейкоцитов $\geq 3000/\text{мкл}$. Лейкопения требует тщательной оценки, так как сама СКВ, также как и применение циклофосфамида, могут вызывать миелосупрессию.

Для уменьшения токсичности в отношении мочевого пузыря при применении циклофосфамида внутрь мы предлагаем инструктировать пациентов принимать циклофосфамид в утренние часы, запивая большим количеством жидкости, и пить жидкость дополнительно во время каждого приема пищи и в ночное время. Назначение 2-меркаптоэтана натрия (месна) может также минимизировать риск геморрагического цистита при в/в пульсах циклофосфамида.

Для предупреждения бесплодия, на время приема циклофосфамида женщинам следует предлагать профилактический прием лейпролида, а мужчинам - тестостерона [621, 622]. Применение лейпролида должно быть тщательно соотнесено по времени с назначением циклофосфамида, чтобы эффект был максимальным. Еще одним, правда дорогостоящим, методом является криоконсервация ткани яичников. Эффективность тестостерона в отношении сохранения детородной функции у мужчин подтверждена недостаточно, поэтому следует предложить пациентам использовать банк спермы.

Учитывая токсичность циклофосфамида, были проведены исследования с целью выяснения возможности модификации режима дозирования. В РКИ [603, 604] изучали эффективность малых доз циклофосфамида и применения его в течение короткого периода времени (режим В) у пациентов белок расы. Применение этого режима обеспечило более высокий процент ремиссий при меньшей частоте тяжелых инфекций по

сравнению с режимом А, хотя различия не были статистически значимыми [804]. Немаловажно, что при длительном наблюдении (в среднем 10 лет) отдаленные исходы применения низких доз циклофосфамида были аналогичны наблюдаемым при режиме А [603]. В этом исследовании большинство пациентов были представителями белой расы и не имели тяжелых клинических проявлений заболевания. Поэтому неясно, будет ли такой протокол эффективен у пациентов другого происхождения или у больных с более тяжелым ВН класса III/IV.

Был предложен также режим без использования циклофосфамида (режим Д). В качестве альтернативы последовательному применению циклофосфамида и ММФ, терапия ММФ применялась в течение первых 6 месяцев. Основанием для этого подхода послужили три небольших исследования с применением ММФ, проведенные в Азии, и одно большое исследование (140 пациентов), выполненное в США [611, 623-625]. Исследователи из Азии пришли к заключению, что ММФ эквивалентен по эффективности циклофосфамиду, а исследование в США продемонстрировало даже большую эффективность ММФ по сравнению с циклофосфамидом в/в, хотя многие пациенты не получили целевой дозы циклофосфамида, и у значительной части больных не было эффекта или они выбыли из исследования. В РКИ (ALMS) [613] было включено 370 пациентов с классом III, IV и V ВН, которым назначали кортикостероиды внутрь в комбинации либо с ММФ ежедневно, либо с пульсами циклофосфамида в/в раз в месяц в течение 6 месяцев ($0.5-1\text{ г/м}^2$). Исследование ALMS показало, что ММФ был эквивалентен циклофосфамиду в/в по частоте ответов на терапию к 6 месяцам [613]. ALMS показало также, что частота побочных эффектов, серьезных инфекций и смертельных исходов была одинаковой при применении ММФ и циклофосфамида. Аналогичные результаты получены и в когортном исследовании, проведенном в Египте [626].

Анализ, выполненный после завершения исследования и публикации основных результатов показал, что у представителей черной расы, латино-американцев и у лиц смешанного происхождения (для которых в целом характерно более резистентное течение ВН [627]) результаты применения циклофосфамида были хуже по сравнению с ММФ. Необходима дополнительная информация, основанная на РКИ, прежде чем могут быть предложены рекомендации, касающиеся эффективности ММФ у пациентов определенного этнического происхождения.

Поскольку частота почечного ответа у пациентов с ВН класса III и IV при любом из упомянутых режимов инициальной терапии к 6-12 месяцам составляет лишь около 60%, были проведены РКИ, целью которых было выяснить, приведет ли дополнительное

назначение ритуксимаба при инициальной терапии ММФ и кортикостероидами, к увеличению частоты ремиссий ВН по сравнению с добавлением плацебо [628]. Эти РКИ опирались на данные нескольких небольших открытых не контролируемых исследований, в которых было показано, что ритуксимаб может быть эффективен при пролиферативном ВН как для лечения рефрактерных форм, так и в качестве инициальной терапии [629 -635]. Однако оказалось, что через 12 месяцев различий в частоте полных и частичных ремиссий между ритуксимабом и плацебо не было. Таким образом, ритуксимаб не может быть рекомендован как дополнение к инициальной терапии.

Выбор Режимы Инициальной Терапии

Пациенты, включенные в оба наиболее крупных больших исследования, сравнивавшие ММФ и циклофосфамид, в целом имели, если судить по уровню протеинурии и состоянию функции почек, менее тяжелый ВН, [613, 623], чем пациенты в некоторых РКИ с использованием только циклофосфамида [601, 636]. Поэтому при тяжелом ВН класса III/IV режимы лечения, включающие циклофосфамид, могут быть предпочтительнее. Однако у части пациентов в исследовании ALMS был тяжелый ВН, и тем не менее они ответили на ММФ, поэтому необходимы дальнейшие исследования. У пациентов с менее тяжелым пролиферативным ВН для инициальной терапии следует в первую очередь рассматривать терапевтические режимы без циклофосфамида.

Кроме того, благоприятный эффект циклофосфамида в отношении сохранения функции почек проявлялся только через 3-5 лет наблюдения [599-601]. Поэтому при оценке новых, не содержащих циклофосфамида режимов инициальной терапии при классе III/IV ВН следует иметь ввиду, что для выявления различий между режимами инициальной терапии по их влиянию на отдаленную почечную выживаемость необходимо столь же длительное время. Например, Голландская рабочая группа по СКВ обнаружила, что азатиоприн, являющийся, как и ММФ антиметаболитом, эквивалентен циклофосфамиду при инициальной терапии класса III и IV ВН. Однако спустя длительное время оказалось, что у больных, получавших азатиоприн, при повторных нефробиопсиях более выражены хронические изменения, а также выше частота рецидивов нефрита и удвоения СКр [615, 616]. В некоторых регионах, где стоимость и доступность лекарственных препаратов играет роль, может возникнуть необходимость использовать азатиоприн для инициальной терапии ВН класса III и IV.

Исследование длительного применения ММФ в сравнении с инициальной терапией циклофосфамидом с последующим назначением азатиоприна, не выявило значимых различий состояния функции почек между группами, при медиане периода наблюдения 64

месяца [612]. Однако в группе, получавшей ММФ, у большего количества больных наблюдались рецидивы, длительная протеинурия $>1\text{г/сутки}$ и персистирующий уровень СКр $>2\text{мг/дл}$ ($>177\text{мкмоль/л}$). Такие клинические признаки были ассоциированы, по данным других исследований, с последующим ухудшением функции почек.

После 6-месячного периода инициальной терапии исследование ALMS было продлено на 3 года для оценки поддерживающей терапии ММФ или азатиоприном [637]. Хотя целью исследования не было сравнение отдаленного влияния инициальной терапии на функцию почек, выявилась тенденция (статистически не значимая), к меньшей частоте отсутствия эффекта лечения среди больных, получавших инициальную терапию циклофосфамидом, по сравнению ММФ. Эти результаты не зависели от того, проводилась затем поддерживающая терапия азатиоприном или ММФ.

Таким образом, в настоящее время нельзя утверждать, что при пролиферативном ВН инициальная терапия ММФ столь же эффективна в отношении отдаленного влияния на почечную функцию, что и циклофосфамид.

12.4: Класс III ВН (очаговый ВН) и класс IV ВН (диффузный ВН) – поддерживающая терапия

12.4.1: Мы рекомендуем, после завершения инициальной терапии, проводить пациентам с классом III и IV ВН поддерживающую терапию азатиоприном ($1.5\text{--}2.5\text{мг/кг/сутки}$) или ММФ ($1\text{--}2\text{г/сутки}$ в два приема), и низкими дозами кортикостероидов внутрь (эквивалентными $\leq 10\text{мг/сутки}$ преднизона). (1В)

12.4.2: Мы предлагаем использовать КНИ и низкие дозы кортикостероидов для поддерживающей терапии у пациентов, которые не переносят ММФ и азатиоприн. (2С)

12.4.3: Мы предлагаем после достижения полной ремиссии продолжать поддерживающую терапию в течение как минимум 1 года, прежде чем рассматривать вопрос о дальнейшем постепенном снижении объема иммуносупрессии. (2D)

12.4.4: Если полная ремиссия не достигнута в течение 12 месяцев поддерживающей терапии, следует решить вопрос о повторной биопсии почки прежде чем определять показания к изменению терапии. (нет степени)

12.4.5: Если в период уменьшения объема поддерживающей терапии ухудшается функция почек и/или нарастает протеинурия, мы предлагаем усилить терапию до уровня, который позволял контролировать проявления ВН. (2D)

ОБОСНОВАНИЕ

- Имеются умеренная степень доказательности, полученная из РКИ у пациентов с классом III/IV ВН, что после инициальной терапии требуется длительное поддерживающее лечение.

- Имеются умеренная степень доказательности того, что поддерживающая терапия азатиоприном и ММФ превосходит поддерживающую терапию циклофосфамидом (если судить по риску смерти и риску развития ХБП).
- Имеется умеренная степень доказательности того, что азатиоприн и циклоспорин А в качестве поддерживающей терапии при классе III/IV ВН сопоставимы по эффективности.
- Имеется очень низкая степень доказательности, чтобы определять продолжительность поддерживающей терапии после достижения полной ремиссии, но в большинстве рандомизированных исследований ВН класса III/IV терапия проводилась в течение нескольких лет.

Проведение поддерживающей терапии было предложено после того, как было показано что у пациентов, леченных только коротким курсом (6 месяцев) циклофосфамида в/в, чаще возникают почечные рецидивы [600].

Выбор Поддерживающей Терапии

В настоящее время имеется несколько вариантов поддерживающей терапии после инициального лечения пролиферативного ВН. Имеющиеся в настоящее время данные не позволяют дать определенные рекомендации в отношении выбора препарата для поддерживающей терапии, хотя в когорте больных различного этнического происхождения ММФ был более эффективен, чем азатиоприн. При выборе препарата следует учитывать специфические факторы, связанные с пациентом (желание иметь ребенка), или частоту побочных эффектов.

В когорте больных с ВН III/IV класса, состоящей в основном из черных пациентов и латино-американцев, сравнивали ежемесячное введение циклофосфамида в/в – до 7 «пульсов» с последующим назначением ММФ или азатиоприна, и 6-месячную «пульс»-терапию циклофосфамидом ежемесячно с последующим ежеквартальным введением в течение года [638]. В этом исследовании было показано, что в течение 72 месяцев пациенты, получавшие азатиоприно или ММФ, реже достигали композитной конечной точки (смерти или ХБП), чем получавшие поддерживающую терапию циклофосфамидом, и у них отмечалось меньше побочных эффектов.

В исследовании MAINTAIN Nephritis, проводившемся в популяции, состоявшей в основном из белых пациентов, сравнивали поддерживающую терапию ММФ и азатиоприном после инициального лечения с низкими дозами циклофосфамида (режим В) [639]. При этом не у всех больных после инициальной терапии была достигнута ремиссия.

Первичной конечной точкой было время до возникновения почечного рецидива. При длительном, не менее трех лет, периоде наблюдения, в этом исследовании было показано, что ММФ и азатиоприн эквивалентны по эффективности.

В продленной фазе исследования ALMS [637] сравнивали поддерживающую терапию ММФ и азатиоприном после 6 месяцев инициальной терапии (режим Д). Пациентов включали в эту фазу исследования только если они достигали полной или частичной ремиссии после инициальной терапии. Через 3 года композитной конечной точки (смерть, тХПН, почечный рецидив, удвоение СКр или потребность в применении терапии «отчаяния») достигли у 16% пациентов, леченных ММФ, и 32% - леченных азатиоприном ($P=0.003$). Преимущества ММФ над азатиоприном не зависели ни от режима инициальной терапии, ни от расы пациента.

Пилотное РКИ у 69 пациентов с III/IV классом ВН, получавших инициальную терапию преднизоном и циклофосфамидом внутрь показало, что в отношении предупреждения рецидивов и снижения протеинурии лечение циклоспорином в течение 2 лет может быть также эффективно в качестве поддерживающей терапии, как терапия азатиоприном [606]. Еще в одном РКИ было показано, что при тяжелой СКВ циклоспорин и азатиоприн сопоставимы по эффективности как стероид-сберегающие препараты для постепенного снижения дозы кортикостероидов, но среди этих пациентов только у 29% был ВН [640].

Длительность Терапии

Лишь у части пациентов полная ремиссия достигается к 6 месяцу, и нефробиопсии, выполненные после 6 месяцев инициальной терапии, показали, что несмотря на тенденцию к уменьшению признаков активного воспаления, полное разрешение патологических изменений отмечается редко [614, 625, 641, 642]. С этими данными согласуется и тот факт, что положительная клиническая динамика при ВН класса III/IV продолжается после 6 месяцев, уже в поддерживающую фазу лечения [603, 605, 607, 610, 615, 645]. Принятие решения об изменении характера терапии не должно основываться только на исследовании мочевого осадка. При прогрессирующем ухудшении функции почек оправдано проведение повторной биопсии.

Не имеется доказательств, позволяющих определить длительность лечения. По данным 7 РКИ средняя продолжительность иммуносупрессии составляла 3.5 года [599, 600, 603, 604, 609, 612, 615, 638]. Мы предлагаем постепенное медленное уменьшение объема иммуносупрессии у пациентов, находящихся в полной ремиссии не менее года.

Наличие рецидивов ВН в анамнезе может быть основанием для удлинения сроков поддерживающей терапии.

У пациентов, достигших только частичной ремиссии иммуносупрессию следует продолжить. Однако попытки в такой ситуации достичь полной ремиссии, увеличивая дозы кортикостероидов или используя альтернативные режимы иммуносупрессии не имеют под собой доказательной базы.

Сведения, касающиеся повторных нефробиопсий после лечения немногочисленны. В биоптатах, полученных через 2 и более года после инициальной терапии, нередко продолжают выявляться признаки активности, особенно в тех случаях, когда сохраняется значительная протеинурия или повышение уровня СКр [644]. Более того, в одном из исследований было показано, что лишь у 40% больных с ВН класса III/IV через 2 года иммуносупрессивной терапии при повторной биопсии наблюдается регресс морфологических изменений до класса II [616]. При этом уровень СКр и выраженность протеинурии ко времени повторной биопсии в группах пациентов с сохраняющимся ВН класса III/IV и с трансформацией в класс II не различались.

Предикторы Ответа на Терапию при ВН класса III/IV

Вариабельность как определений ремиссии, так и инициальных режимов лечения в различных исследованиях находит свое отражение в неоднородности опубликованных результатов. Хотя основной целью лечения ВН должна быть полная ремиссия, достижение даже частичной ремиссии значительно улучшает почечный прогноз и выживаемость пациентов в сравнении с отсутствием ремиссии [645].

Частота ответов на терапию через 6 и 12 месяцев лечения (как полные, так и частичные ремиссии) по данным нескольких исследований, в которые вошли пациенты белой и черной расы, латиноамериканцы, мексиканцы и пациенты смешанного происхождения, колеблется в пределах от 20 до 85% [604, 605, 613, 615, 623, 638]. Частота полных ремиссий через 6 и 12 месяцев составляет в этих исследованиях от 8 до 30%. В противоположность этому, в клинических исследованиях у китайских пациентов частота ремиссий была значительно выше, около 90%, и среди них полные ремиссии составляли 60-80% [607- 609, 611].

Многофакторный анализ ретроспективных исследований дает основания полагать, что наиболее важными предикторами отсутствия ответа на терапию являются уровень СКр к началу лечения (ОР 0.21 на 1мг/дл [88мкмоль/л]), степень нарастания СКр при рецидиве, отсроченное начало лечения - более чем через 3 месяца после установления

клинического диагноза ВН, и выраженность протеинурии (ОШ 0.86 на 1г/сутки белка [оБ/К 1000мг/г или 100мг/ммоль]) [627,643].

В одном проспективном исследовании на основании многофакторного анализа не выявлено клинических признаков - предикторов достижения ремиссии [609], в то время как другое проспективное исследование показало, что предиктором полной ремиссии был исходный СКр (ОР=0.96 на 1 мкмоль/л [0.0113мг\дл]) [608].

Еще в одном проспективном исследовании при многофакторном анализе было показано, что отсутствие достижения полной ремиссии является основным фактором риска возникновения рецидива [607], однако в других исследованиях такой независимый предиктор рецидива выявлен не был [616]. Обзор нескольких ретроспективных исследований показывает, что одним общим предиктором риска ХБП, тХПН и смерти является СКр в дебюте заболевания [627, 646-648]. У детей с ВН отсутствие ответа на терапию и почечный рецидив были факторами риска тХПН, ОШ 5.5 и 11.8 соответственно [649].

Мониторинг Терапии при ВН III/IV Класса

Успешность лечения ВН контролируется повторными определениями уровня протеинурии и СКр. В настоящее время не существует более чувствительных и клинически значимых биомаркеров почечного ответа при СКВ [650]. При ВН, как и при других протеинурических ГН, устранение протеинурии является сильнейшим предиктором почечной выживаемости [477,651,652]. Таким образом, эффективное лечение предполагает снижение протеинурии с течением времени.

Предполагается также, что эффективная лечение приведет к снижению повышенного СКр. С той оговоркой, что при проведении сопутствующей терапии блокаторами РАС допустимым является умеренное нарастание СКр. В период лечения следует регулярно контролировать мочевой осадок, обращая специальное внимание на исчезновения клеточных цилиндров. Микрогематурия однако может сохраняться месяцами, даже если терапия относительно успешна в отношении улучшения функции почек и снижения протеинурии. Желательно удостовериться, что на фоне лечения нормализуются серологические маркеры активности СКВ, такие как комплемент и антитела к двуспиральной ДНК. Однако С3, С4 и антитела к двуспиральной ДНК имеют низкую чувствительность (49-79%) и специфичность (51-74%) в отношении активности ВН [653-659].

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Необходимо проведение РКИ для сравнения эффективности ММФ и циклофосфамида в качестве инициальной терапии у пациентов различного этнического происхождения (представителей не белой расы).
- Необходимо проведение РКИ для изучения режимов терапии без стероидов и с применением малых доз стероидов.
- Необходимо проведение РКИ для определения длительности поддерживающей терапии после достижения полной ремиссии при пролиферативном ВН.
- Необходимы исследования, чтобы определить, можно ли на основании повторной нефробиопсии у пациентов с частичной ремиссией рекомендовать модификацию терапии для достижения полной ремиссии.
- Необходимо выявить биомаркеры, которые бы отражали ответ на терапию и морфологические изменения. Их необходимо тестировать и определить возможность их использования для решения вопроса о прекращении терапии, проведении повторной терапии и об изменении режимов лечения.

12.5: Класс V ВН (мембранозный ВН)

12.5.1: Мы предлагаем проводить лечение пациентов с классом V ВН, нормальной функцией почек и суб-нефротической протеинурией антипротеинурическими и антигипертензивными препаратами, и назначать кортикостероиды и иммуносупрессанты, только если имеются показания со стороны внепочечных проявлений системной красной волчанки. (2D)

12.5.2: Мы предлагаем проводить лечение пациентов с «чистым» классом V ВН и персистирующей нефротической протеинурией кортикостероидами в сочетании с иммуносупрессивными препаратами: циклофосфамидом (2C), или КНИ (2C), или ММФ (2D), или азатиоприном (2D).

ПРЕДПОСЫЛКИ

При классе V ВН при световой микроскопии отмечается характерное утолщение базальной мембраны капилляров клубочка, а при иммунофлюоресценции и электронной микроскопии иммунные комплексы выявляются только субэпителиально. Если же изменения класса V сопровождаются также эндокапиллярной гиперклеточностью и/или субэндотелиальными депозитами, то гистологический диагноз формулируется как сочетание класса V и класса III/IV ВН. Основное клиническое проявление класса V ВН - протеинурия, часто нефротического уровня, в сочетании с гематурией или без нее, функция почек как правило остается нормальной. При сочетании с классом III или IV ВН

мочевой осадок может более активным, и более вероятно наличие нарушения функции почек.

ОБОСНОВАНИЕ

- Чистый класс V ВН, хотя и считается менее тяжелым по сравнению с III и IV классом ВН, также ассоциирован с развитием ХБП и тХПН, особенно при наличии высокой протеинурии.
- При нефротической протеинурии у пациентов с классом V ВН спонтанных ремиссий обычно не наблюдается.
- Имеется одно небольшое РКИ, касающееся класса V ВН, в котором сравнивали кортикостероиды в сочетании с иммуносупрессантами и монотерапию кортикостероидами.
- Имеется несколько небольших ретроспективных исследований применения ММФ и азатиоприна при классе V ВН.
- Не проводились исследования, касающиеся влияния терапии на отдаленную почечную выживаемость при классе V ВН.
- Прогноз у пациентов со смешанными мембранозными и пролиферативными изменениями (т.е. с сочетанием V класса ВН с III или IV классом) менее благоприятен, чем при чистом классе V ВН, и аналогичен таковому при III или IV классе ВН. Поэтому лечение пациентов со смешанными мембранозными и пролиферативными изменениями следует проводить так же, как при классе III и IV ВН.

Нет убедительных данных в пользу лечения класса V ВН с суб-нефротической протеинурией иммуносупрессантами, однако учитывая неблагоприятное влияние протеинурии как таковой, у таких пациентов оправдано применение антипротеинурических и антигипертензивных препаратов (см. Главу 2). Эта терапия при классе V ВН может снизить протеинурию на 30-50% [486, 652, 660]. Эти препараты следует использовать и дополнительно - при проведении иммуносупрессивной терапии у пациентов с протеинурией нефротического уровня.

Мотивировкой лечения класса V ВН с нефротической протеинурией иммуносупрессантами служат следующие факты. Снижение СКФ наблюдается примерно в 20% случаев класса V ВН, а тХПН через 7-12 лет развивается у 8-12% [661-664]. В одном исследовании сообщается о неблагоприятных исходах - смерти и тХПН - у 28%

пациентов к 10 годам [665]. Спонтанные ремиссии у пациентов с массивной протеинурией при классе V ВН развиваются очень редко [666, 667]. Побочные эффекты длительно сохраняющейся высокой протеинурии включают гиперлипидемию и атеросклероз, способствующие, в свою очередь, сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [652, 668], а также гиперкоагуляцию с артериальными и венозными тромбозами [588, 652]. Тромботические осложнения при классе V ВН возникают в 13-23% случаев, и ассоциированы с антифосфолипидными антителами и/или нефротическим синдромом [661, 664, 669].

Имеется только одно небольшое РКИ (по 15 пациентов в каждой группе лечения), посвященное лечению класса V ВН [670]. В этом исследовании, проведенном в США, сравнивали добавление циклофосфамида или циклоспорина к преднизону в когорте пациентов, включавшей представителей черной и белой расы, а также латиноамериканцев. Оба препарата, и циклофосфамид и циклоспорин, значительно улучшали ответ на терапию (к 12 месяцам 40-50% полных ремиссий против 14% в группе монотерапии преднизолоном). При этом рецидивы после прекращения лечения возникали значительно чаще в группе, леченной циклоспорином (40% в течение 1 года), по сравнению с циклофосфамидом (не было рецидивов в течение 2 лет). В этом же исследовании единственным независимым предиктором отсутствия ремиссии, выявленном при многофакторном анализе, была исходная протеинурия более 5г/сутки. Отсутствие устойчивой ремиссии было фактором риска снижения функции почек.

Было проведено несколько небольших не контролируемых или открытых исследований применения ММФ и азатиоприна в комбинации с кортикостероидами или без них при классе V ВН [663, 669, 671, 672]. В целом, частота полных ремиссий в этих исследованиях составляла 40-60% к 6-12 месяцам. В небольшом открытом исследовании у пациентов с классом V ВН на фоне лечения такролимусом частота полных ремиссий составила 39% к 6 месяцам [673]. Эти режимы лечения должны быть изучены в РКИ, прежде чем они могут быть рекомендованы для применения.

Пациенты с сочетанием класса V и класса III или IV ВН могут иметь менее благоприятный прогноз, и должны быть лечены как пациенты с пролиферативным ВН [664].

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Необходимо проведение РКИ для сравнения эффективности ММФ и циклофосфамида или КНИ в индукции ремиссии при чистом классе V ВН.

12.6: Общие принципы лечения ВН

12.6.1: Мы предлагаем всем пациентам с ВН любого класса проводить лечение гидроксихлорохином (в максимальной суточной дозе 6-6.5мг/кг идеального веса тела), если нет специфических противопоказаний к этому препарату. (2С)

ОБОСНОВАНИЕ

- Имеется низкая степень доказательности, что гидроксихлорохин может предупреждать развитие ВН, рецидивы ВН, тХПН и сосудистые тромбозы, и что он благоприятно влияет на липидный профиль [674].

В проспективном исследовании гидроксихлорохин, который пациенты получали до установления диагноза ВН, у одних больных продолжали применять, а у других отменяли [675]. В другом исследовании у больных, получавших гидроксихлорохин до развития ВН, отмечалась меньшая частота тХПН, а также сердечно-сосудистых и тромботических осложнений по сравнению с теми, кто никогда не получал гидроксихлорохина (ОШ для тХПН 0.29; 95% ДИ 0.026-1.009) [676]. В большом ретроспективном исследовании (1930 пациентов) было установлено, что лечение гидроксихлорохином предупреждает сосудистые тромбозы (ОР 0.62; $P < 0.0005$) [677]. Наконец, в проспективном наблюдательном когортном исследовании было показано, что гидроксихлорохин замедляет прогрессирование почечного повреждения: кумулятивная вероятность 50%-го снижения СКФ или развития тХПН через 10 лет составляла 38% у получавших гидроксихлорохин, и 70% у тех, кто его не получал ($P < 0.0001$) [678]. Пациенты, получающие гидроксихлорохин, должны ежегодно проходить осмотр у окулиста для исключения токсического повреждения сетчатки, особенно при длительном (более 5 лет) приеме препарата.

12.7: Класс VI ВН (склерозирующий ВН)

12.7.1: Мы рекомендуем пациентам с классом VI ВН проводить лечение кортикостероидами и иммуносупрессантами, только если имеются показания со стороны внепочечных проявлений системной красной волчанки. (2D)

ПРЕДПОСЫЛКИ

При классе VI ВН имеется склерозирование, обычно глобальное, по меньшей мере 90% клубочков, наряду с распространенный интерстициальным фиброзом и атрофией канальцев, без признаков иммунологической активности. Размер биоптата должен быть достаточным, чтобы иметь возможность судить о состоянии всей почечной ткани. В клинической картине при классе VI ВН доминирует тяжелое нарушение функции почек, обычно сопровождаемое протеинурией и иногда гематурией.

ОБОСНОВАНИЕ

- Класс VI ВН отражает хроническое повреждение с потерей функционирующей почечной паренхимы, без активного иммуноопосредованного повреждения, поэтому иммуносупрессия не показана.
- Несмотря на отсутствие активного ВН, у пациентов могут сохраняться экстраренальные проявления СКВ, требующие проведения иммуносупрессии.
- Как и при ХБП любой этиологии, показаны антипротеинурические и антигипертензивные препараты с целью сохранения остаточной функции почек и отдаления, насколько возможно, наступления тХПН.

12.8: Рецидивы ВН

12.8.1: Мы предлагаем проводить лечение рецидивов ВН, возникших после достижения полной или частичной ремиссии, по тем же схемам инициальной и поддерживающей терапии, которые были эффективны для достижения первоначальной ремиссии. (2В)

12.8.1.1: Если повторное проведение инициальной терапии ведет к риску накопления высокой кумулятивной дозы циклофосфамида, мы предлагаем использовать режим без циклофосфамида (Режим D). (2В)

12.8.2: Если имеется подозрение, что гистологический класс ВН изменился, или не ясно, зависит ли повышение СКр и/или нарастание протеинурии от выраженности активных или хронических изменений, следует выполнить повторную биопсию почки. (нет степени)

ОБОСНОВАНИЕ

- ВН характеризуется рецидивирующим течением.
- Рецидивы ассоциированы с развитием ХБП.
- Гистологические изменения при ВН могут измениться при обострении, и характер этих изменений не может быть точно предсказан на основании клинических данных.

У пациентов с ВН, принимавших участие в РКИ и достигших полной ремиссии, в 40% случаев возникали почечные рецидивы, с медианой срока возникновения рецидива 41 месяц после наступления ремиссии. У пациентов с частичной ремиссией обострения почечного процесса наблюдались в 63% случаев с медианой срока возникновения рецидива - 11.5 месяцев после развития ремиссии [607].

Важно своевременно распознавать и лечить рецидивы, поскольку с каждым обострением накапливаются хронические повреждения, которые могут закончиться развитием ХБП и, потенциально - тХПН. Это подтверждается данными повторных нефробиопсий, выявляющих нарастание индекса хронических изменений даже после успешного лечения [614, 616, 618, 625, 641, 644, 680].

Возможна спонтанная трансформация ВН из одного класса в другой. Чаще всего наблюдается трансформация класса III в класс IV ВН [644]. Недавнее ретроспективное исследование показало, что клинически значимая трансформация одного класса в другой чаще характеризуется переходом не-пролиферативного класса ВН в пролиферативный, чем наоборот [681]. Указанием на изменение класса ВН является нарастание протеинурии до нефротического уровня и появление активного мочевого осадка, но для окончательного диагноза требуется биопсия почки.

Клиническая диагностика почечного рецидива базируется на изменениях характера мочевого осадка, уровня протеинурии и динамике СКр по сравнению с исходным уровнем у каждого конкретного пациента. Единого мнения по поводу определения почечного рецидива нет, критерии использованные в опубликованных исследованиях представлены в Таблице 29 [682-686]. Снижение уровня компонентов комплемента и титров антител к двуспиральной ДНК в сыворотке также указывает на вероятность рецидива, но выявляется не всегда.

Таблица 29 | Критерии диагностики и определения рецидивов ВН

Легкий почечный рецидив	Почечный рецидив средней тяжести	Тяжелый почечный рецидив
Нарастание клубочковой гематурии с <5 до >15 в поле зрения с акантоцитами ≥ 2 в поле зрения <i>и/или</i> появление ≥ 1 эритроцитарных цилиндров, лейкоцитарных (при отсутствии инфекции) цилиндров, или и тех и других	Если исходный креатинин: <2мг/дл [<177 мкмоль/л], повышение на 0.2-1.0мг/дл [17.7 - 88.4 мкмоль/л] ≥ 2 мг/дл [≥ 177 мкмоль/л], повышение на 0.4-1.5мг/дл [35.4 - 132.6 мкмоль/л] <i>и/или</i> если исходное оБ/К: <500мг/г [<50 мг/моль], повышение до ≥ 1000 мг/г [≥ 100 мг/моль] 500-1000мг/г [50 - 100 мг/моль], повышение до ≥ 2000 мг/г [≥ 200 мг/моль], но менее чем абсолютное повышение на <5000мг/г [500 мг/моль] >1000мг/г [>100 мг/моль], повышение на \geq чем в 2 раза с абсолютным оБ/К <5000мг/г [<500 мг/моль]	Если исходный креатинин: <2мг/дл [<177 мкмоль/л], повышение на >1.0мг/дл [>88.4 мкмоль/л] ≥ 2 мг/дл [≥ 177 мкмоль/л], повышение на >1.5мг/дл [>132.6 мкмоль/л] <i>и/или</i> абсолютное повышение оБ/К >5000мг/г [>500 мг/моль]

ВН – волчаночный нефрит, оБ/К – отношение белок/креатинин мочи

Адаптировано из Lahita R.G, Buyon J.K., Koike T. (eds). Systemic Lupus Erythematosus, 5th edn. Rovin D.N., Stillman I.E. Chapter 42: Kidney. Elsevier, Waltham, MA, 2011, pp 769-814 [687]

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Необходимо исследование повторных биопсий, выполненных во время почечного рецидива, с целью выяснения, будет ли эффективным изменение характера терапии, опирающееся на данные биопсии.

12.9: Лечение рефрактерных форм заболевания

12.9.1: У пациентов с нарастанием СКр и/или протеинурии после завершения инициальной терапии, проведенной согласно одному из рекомендованных режимов, целесообразно выполнение повторной биопсии почки для дифференциальной диагностики между активным ВН и сморщиванием почек. (нет степени)

12.9.2: Лечение пациентов с нарастанием СКр и/или протеинурии, у которых сохраняется активность ВН следует проводить в альтернативном режиме инициальной терапии (см. раздел 12.3). (нет степени)

12.9.3: Для пациентов, не ответивших более чем на один режим инициальной терапии (см. раздел 12.3), мы предлагаем проводить лечение ритуксимабом, в/в иммуноглобулином или КНИ. (2D)

ОБОСНОВАНИЕ

- У большинства пациентов признаки ответа на терапию должны выявиться к концу года лечения, хотя полная ремиссия может наступить и позднее.
- Не имеется данных проспективных исследований, касающихся больных, у которых не достигнута хотя бы частичная ремиссия. Поэтому желательно повторить биопсию почки и определить, имеются ли какие-либо изменения в морфологических характеристиках заболевания, которые могли бы объяснить неуспех лечения.
- Не имеется проспективных исследований у пациентов, не ответивших на инициальную терапию, однако целесообразно провести второй курс инициальной терапии с использованием альтернативных режимов, учитывая данные повторной биопсии почки.
- Имеются небольшие исследования терапии «отчаянья» у пациентов, остающихся рефрактерными ко повторным курсам лечения.

Как по данным проспективных, так и ретроспективных исследований у пациентов с ВН, несмотря на применение различных протоколов лечения, и различные критерии ремиссии, у большинства больных, достигших ремиссии они развивались в течение первого года терапии [604, 605, 615, 618, 645]. По данным исследований, у 50% пациентов ремиссии (полные и частичные) возникали в течение 12 месяцев, еще у 5-25% - в течение 24 месяцев. Половина полных ремиссий достигалась к 12 месяцам, и еще половина - к 24 месяцам.

Нет единого мнения по поводу того, что считать рефрактерным ВН. Пациент может быть расценен как рефрактерный, если общепринятые режимы терапии циклофосфамидом не привели к успеху, и режимы терапии без циклофосфамида также не

дали эффекта. Но конкретной информации, позволяющей порекомендовать режим терапии, если повторная биопсия почки подтверждает, что причиной клинических симптомов является активный ВН, не имеется. Различные варианты терапии «отчаянья» были оценены лишь в небольших наблюдательных исследованиях.

Доказательная база в пользу применения ритуксимаба при рефрактерном ВН основана на небольших открытых исследованиях [623, 688]. У многих из пациентов в этих исследованиях неоднократные попытки лечения вышеописанными общепринятыми терапевтическими режимами были безуспешными. Ритуксимаб можно считать «терапией отчаянья» в случаях когда обычные терапевтические режимы уже исчерпаны. В таких случаях преимущества ритуксимаба контрастируют с его недостаточной эффективностью в качестве дополнительной терапии к стандартным режимам инициальной терапии (режим Д) пролиферативных ВН [642].

Качество доказательств эффективности применения в/в иммуноглобулина в рефрактерных случаях очень низкое. В/в иммуноглобулин применяли буквально у горстки пациентов с пролиферативным ВН, и у некоторых из них отмечен эффект, сопоставимый с эффектом циклофосфида [689]. Некоторые препараты в/в иммуноглобулина (сахароз-содержащие) обладают нефротоксичностью, поэтому их следует избегать у пациентов с уже имеющимся снижением функции почек.

Имеются доказательства, основанные лишь на одном небольшом проспективном исследовании, в пользу применения низких доз циклоспорина (2.5мг/кг/сутки) при рефрактерном ВН [690, 691]. И хотя на фоне такого лечения функция почек не улучшались, у большинства пациентов отмечено снижение протеинурии, исчезновение микрогематурии, и уменьшение потребности в кортикостероидах. Аналогично, в проспективном исследовании с применением такролимуса (3мг/сутки) у пациентов с ВН, которым не удавалось снизить дозу кортикостероидов, показана положительная динамика протеинурии и уровня СЗ [692].

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Необходимо единое, общепринятое определение отсутствия ответа на терапию
- Необходимо проведение РКИ для выяснения эффективности обсуждаемых выше вариантов терапии «отчаянья» в отношении частоты возникновения ремиссий и почечной выживаемости

12.10: Системная красная волчанка и тромботическая микроангиопатия

12.10.1: Мы предлагаем проводить лечение антифосфолипидного синдрома (АФС) с поражением почек у пациентов с системной красной волчанкой, с ВН или без него, с помощью антикоагулянтов (целевое международное нормализованное отношение [МНО] 2-3). (2D)

12.10.2: Пациентам с системной красной волчанкой и тромботической тромбоцитопенической пурпурой (ТТП) мы предлагаем проводить процедуры плазмообмена, так же, как пациентам с ТТП без волчанки. (2D)

ПРЕДПОСЫЛКИ

Тромботическая микроангиопатия, ассоциированная с СКВ, может возникнуть изолированно или в сочетании с иммунокомплексным ВН. ТМА при СКВ может быть ассоциирована с злокачественной артериальной гипертензией, системным склерозом, ТТП или носительством волчаночного антикоагулянта/АФС.

Хотя ТМА, ассоциированная с АФС, ТТП и злокачественной артериальной гипертензией часто протекает как ОПП, при АФС может наблюдаться и медленно прогрессирующее снижение функции почек с минимальными клиническими проявлениями. По данным ретроспективных исследований, АФС с поражением почек возникает примерно у 30% пациентов с СКВ [693, 694]. Волчаночный антикоагулянт обнаруживается у 30-52% пациентов с почечным АФС, у 72-95% выявляются антикардиолипиновые антитела, и 15% пациентов не имеют никаких серологических маркеров АФС [693, 695]. Рутинные тесты не позволяют выявлять все антифосфолипидные антитела, поэтому пациенты с ТМА без выявленных антифосфолипидных антител должны лечиться так же, как серопозитивные. Для подтверждения диагноза при высоком индексе подозрения требуется биопсия почки.

ОБОСНОВАНИЕ

- АФС часто возникает при СКВ, и имеется средняя степень доказательности, что отсутствие успеха в его лечении может привести к ХБП и тХПН, несмотря на адекватный контроль ВН и других проявлений СКВ с помощью иммуносупрессантов.
- Специальных исследований антикоагулянтной терапии АФС при СКВ не проводилось. Имеются два РКИ, касающиеся интенсивности терапии варфарином при АФС [696, 697]. Эти исследования обеспечили среднюю степень доказательности отсутствия различий в тромботических осложнениях между МНО на уровне 2-3 и на уровне 3-4, но геморрагические осложнения чаще возникали если МНО поддерживалось на уровне свыше 3.

- ТТП при СКВ ассоциирована с высокой летальностью [698]. Не проводилось РКИ, позволяющих дать рекомендации по ведению ТТП в рамках СКВ, но представляется оправданным применять режимы лечения, эффективные у больных с ТТП без СКВ.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Необходимо проведение клинического исследования для уточнения влияния лечения АФС на отдаленную функцию почек.
- Необходимо проведение клинических исследований для выяснения эффективности плазмообмена у пациентов с ТТП в рамках СКВ.

12.11: Системная красная волчанка и беременность

12.11.1: Мы предлагаем рекомендовать женщинам отложить наступление беременности до достижения полной ремиссии ВН. (2D)

12.11.2: Мы рекомендуем не использовать циклофосфамид, ММФ, иАПФ и БРА во время беременности. (1A)

12.11.3: Мы предлагаем продолжить терапию гидроксихлорохином во время беременности. (2B)

12.11.4: При наступлении беременности мы рекомендуем переводить пациенток, получавших лечение ММФ, на азатиоприн. (1B)

12.11.5: При развитии обострения ВН во время беременности мы рекомендуем проводить лечение кортикостероидами и, в зависимости от тяжести обострения, азатиоприном. (1B)

12.11.6: При наступлении беременности у пациенток, получающих кортикостероиды или азатиоприн, мы предлагаем не снижать дозы этих препаратов в период беременности и как минимум в течение 3 месяцев после родоразрешения. (2D)

12.11.7: Мы предлагаем применять малые дозы аспирина во время беременности для уменьшения риска потери плода. (2C)

ОБОСНОВАНИЕ

- Данные наблюдений показывают, что активный ВН и ВН в стадии частичной ремиссии ассоциированы с потерей плода и увеличением частоты почечных рецидивов во время беременности.
- Циклофосфамид, ММФ иАПФ и БРА тератогенны.
- Гидроксихлорохин, азатиоприн и кортикостероиды использовались во время беременности у пациенток с СКВ и оказались безопасными. Малые дозы аспирина могут уменьшить вероятность потери плода при СКВ.

Риск потери плода у пациенток с ВН был оценен в нескольких ретроспективных исследованиях. В исследовании 78 беременностей методом случай-контроль, частота

потери плода у пациенток с ВН и пациенток с СКВ без ВН не различалась [699]. У женщин с ремиссией ВН потеря плода констатирована в 8-13% случаев [700 -702]. Вместе с тем у женщин с активным ВН частота потери плода были значительно выше - 35% [702]). Помимо клинических проявлений активности ВН, фактором риска потери плода является также гипокомплементемия, в этих случаях применение малых доз аспирина может обладать протективным действием. В ретроспективном исследовании 113 беременностей у женщин с СКВ и ВН, гипокомплементемия была ассоциирована с ОР потери плода 19, а применение аспирина с ОР потери плода 0.11 [701]. Все женщины в этом исследовании принадлежали к белой расе, поэтому результаты не могут быть перенесены на пациенток другого этнического происхождения.

Терапия гидроксихлорохином во время беременности должна быть продолжена, так как его отмена может привести к обострению СКВ, в том числе и ВН [703].

У женщин с ВН во время беременности возникает дополнительный риск в отношении почечной патологии. В одном исследовании было показано, что почечные рецидивы и прогрессирование почечной дисфункции не различались у беременных и не беременных женщин с ВН [699]. По данным других исследований, рецидивы возникали чаще, если беременность наступала на фоне: частичной ремиссии ВН, протеинурии свыше 1г/сутки или нарушения функции почек [700 -702]. Сообщалось, что частота почечных рецидивов во время беременности составляла 10-69% [699-702].

12.12: ВН у детей

12.12.1: Мы предлагаем проводить лечение ВН у детей по тем же схемам, что и ВН у взрослых, и дозировать препараты в зависимости от площади поверхности тела и СКФ. (2D)

ОБОСНОВАНИЕ

- ВН у детей имеет тот же клинический и гистологический фенотип, как и у взрослых.
- РКИ по лечению ВН у детей не проводились.

Поэтому мы предлагаем проводить лечение ВН у детей по тем же схемам, которые рекомендованы в этой Главе для взрослых. Рекомендации по проведению клинических исследований, указанные в разделах 12.1-12.10 также касаются и детей.

Глава 13: Пауци-иммунный (малоиммунный) фокальный и сегментарный некротизирующий гломерулонефрит

ВВЕДЕНИЕ

В этой главе представлены рекомендации по лечению взрослых пациентов с малоиммунным фокальным и сегментарным некротизирующим гломерулонефритом с проявлениями системного васкулита или без них, и с циркулирующими антителами к цитоплазме нейтрофилов или без них. Финансовые последствия глобального применения данных Рекомендаций рассмотрены в Главе 2.

13.1: Инициальная терапия пауци-иммунного фокального и сегментарного некротизирующего ГН

13.1.1: Мы рекомендуем циклофосфамид и кортикостероиды в качестве инициальной терапии. (1A)

13.1.2: Мы рекомендуем ритуксимаб и кортикостероиды в качестве альтернативного режима инициальной терапии у пациентов с менее тяжелыми формами заболевания и тем, у кого имеются противопоказания к циклофосфамиду. (1B)

13.2: Особые популяции больных

13.2.1: Мы рекомендуем дополнительно проведение плазмафереза пациентам, требующим диализа, и пациентам с быстро нарастающим СКр. (1C)

13.2.2: Мы предлагаем дополнительно проведение плазмафереза пациентам с диффузными легочными кровотечениями. (2C)

13.2.3: Мы предлагаем дополнительно проведение плазмафереза пациентам с перекрестным синдромом – сочетанием АНЦА-васкулита и анти-ГБМ ГН, в соответствии с предложенными критериями и режимами для анти-ГБМ ГН (см. Главу 14). (2D)

13.2.4: Мы предлагаем отменять терапию циклофосфамидом через 3 месяца у пациентов, остающихся диализ-зависимыми и не имеющих внепочечных проявлений заболевания. (2C)

ПРЕДПОСЫЛКИ

Васкулиты мелких сосудов включают в себя группу заболеваний с некротизирующим воспалением мелких сосудов: артериол, капилляров и венул. Они характеризуются полным или почти полным отсутствием отложения иммунных комплексов в сосудистой стенке (пауци-иммунные заболевания). Иногда в патологический процесс могут вовлекаться средние или крупные сосуды. К пауци-иммунным васкулитам относятся гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера), микроскопический полиангиит и синдром Чарга-Стросс. Для этих заболеваний характерно поражение почек в виде пауци-иммунного фокального и сегментарного некротизирующего и полулунного гломерулонефрита (НПГН). Активный пауци-иммунный васкулит мелких сосудов обычно

ассоциирован с циркулирующими антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА-васкулиты). НППГН может протекать и без экстраренальных проявлений.

Клинические проявления, обусловленные НППГН, включают микрогематурию с дисморфными эритроцитами и эритроцитарными цилиндрами, и протеинурию, обычно умеренную (1-3г/сутки). Пауци-иммунный НППГН часто ассоциирован с быстрым снижением СКФ в течение нескольких дней или недель. Лишь у незначительной части больных отмечается менее активное течение с бессимптомной гематурией и минимальной протеинурией и более медленным, в течение нескольких месяцев, прогрессированием.

У пациентов с системным васкулитом могут присутствовать разнообразные экстраренальные клинические проявления с поражением одного или нескольких органов и систем, как с вовлечением почек так и без него. Как правило поражаются верхние дыхательные пути, легкие, кожа, глаза и нервная система. Тяжелые легочные кровотечения возникают примерно у 10% больных с АНЦА-ассоциированным ГН, их наличие существенно увеличивает риск смерти [704]. Необходимость лечения внепочечных проявлений васкулита может отражаться на выборе терапии у больных с почечным васкулитом.

У 90% больных с васкулитом мелких сосудов и НППГН выявляются АНЦА, причем это в основном антитела к миелопероксидазе (МПО) или протеиназе-3 (ПР-3).

Рекомендации по лечению, представленные в этой главе, основаны на исследованиях, проведенных у пациентов с АНЦА-васкулитами и/или ГН. Около 10% больных с клиническими признаками или симптомами микроскопического полиангиита, гранулематоза с полиангиитом (гранулематоза Вегенера) или пауци-иммунного НППГН являются устойчиво АНЦА-негативными. Лечение этих пациентов аналогично лечению АНЦА-позитивных больных, однако исследований, посвященных специально лечению АНЦА-негативных пациентов, не проводилось.

ОБОСНОВАНИЕ

- Прогноз АНЦА-васкулитов с ГН без лечения крайне неблагоприятен.
- Имеется высокая степень доказательности в пользу терапии кортикостероидами и циклофосфамидом, которая радикально улучшает непосредственные и отдаленные исходы АНЦА-васкулитов, ассоциированных с системными заболеваниями.
- Иммуносупрессивная терапия может быть нецелесообразной у пациентов с тяжелым НППГН, уже требующим лечения диализом.

- Все пациенты с экстраренальными проявлениями заболевания должны получать иммуносупрессивную терапию безотносительно степени нарушения функции почек.
- Имеется высокая степень доказательности, что плазмаферез обеспечивает дополнительные преимущества у пациентов с тяжелым НПГН.
- Имеется высокая степень доказательности, что плазмаферез обеспечивает дополнительные преимущества при диффузном легочном кровотечении.
- Имеются доказательства, что эффективность ритуксимаба не превышает эффективность циклофосфамида в качестве индукционной терапии.

Рекомендуемые режимы лечения представлены в Таблице 30.

Таблица 30 | Режимы лечения, рекомендуемые для АНЦА-васкулитов с ГН

Препарат	Способ введения	Начальная доза
Циклофосфамид ^а	в/в	0,75мг/м ² каждые 3-4 недели Снизить начальную дозу до 0,5мг/м ² если возраст >60 лет или СКФ <20 мл/мин на 1.73м ² Корректировать последующие дозы так, чтобы количество лейкоцитов через 2 недели после введения не было < 3000/мм ³
Циклофосфамид ^б	внутри	1-2мг/кг/сутки, снижать дозу если возраст >60 лет или СКФ <20мл/мин на 1.73м ² Корректировать дозу, чтобы поддерживать количество лейкоцитов >3000/мм ³
Кортикостероиды	в/в	Пульсы метил-преднизолона по 500 мг ежедневно в течение 3 дней
Кортикостероиды	внутри	Преднизон 1мг/кг/сутки в течение 4 недель, не превышать дозу 60мг/сутки, постепенно снижать дозу в течение 3-4 месяцев
Ритуксимаб ^с	в/в	375мг/м ² еженедельно, 4 введения
Плазмаферез ^д		Объем замещения 60 мл/кг <i>Васкулит</i> : 7 процедур в течение 14 дней. При диффузном легочном кровотечении – ежедневно до прекращения кровотечения, затем через день, всего 7-10 процедур <i>Васкулит в сочетании с анти-ГБМ-антителами</i> : ежедневно в течение 14 дней, или до тех пор, пока антитела не исчезнут из крови

АНЦА – антитела к цитоплазме нейтрофилов, ГБМ – гломерулярная базальная мембрана, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ГН – гломерулонефрит, в/в - внутривенно

^аНазначается совместно со стероидами в виде пульсов и внутри. Альтернативный режим введения ЦФ – 15 мг/кг каждые 2 недели трижды, затем 15 мг/кг каждые 3 недели в течение 3 месяцев, уменьшение дозы в зависимости от возраста и рСКФ

^бНазначается совместно со стероидами в виде пульсов и внутри.

^сНазначается совместно со стероидами в виде пульсов и внутри.

^дНе назначается совместно с пульсами метил-преднизолона. Замещение 5% альбумином, добавлять 150-300мл свежзамороженной плазмы в конце каждой процедуры при легочных кровотечениях, или если проводилось хирургическое вмешательство, в том числе биопсия почки

Исходы АНЦА-васкулитов с ГН без лечения крайне неблагоприятны. Лечение кортикостероидами и циклофосфамидом радикально улучшает ближайший и отдаленный прогноз системных АНЦА-васкулитов. Признано, что иммуносупрессивная терапия показана во всех случаях АНЦА-васкулитов с ГН. Редкие исключения могут касаться лишь пациентов с тяжелыми ограничено-почечными вариантами заболевания, без экстраренальных проявлений васкулита мелких сосудов. Так, у пациентов с тяжелым

пауци-иммунным НПГН, требующим лечения диализом, встает вопрос – превышает ли риск терапии вероятность восстановления функции почек, и не является ли бесполезным применение иммуносупрессивной терапии на данном этапе течения заболевания.

Когортные исследования не позволили установить уровень функции почек, ниже которого проведение терапии следует считать нецелесообразным, поскольку ремиссии развивались у 57% больных с СКФ 10мл/мин и менее на момент установки диагноза [706]. Из 69 больных с диализ-зависимой почечной недостаточностью к моменту включения их в исследование с применением Метилпреднизолона или Плазмаобмена (исследование МЕРЕХ) [707], в 44% случаев к концу года лечение диализом удалось прекратить. Шансы умереть от осложнений терапии плазмаферезом превышали шансы на восстановление функции почек только у пациентов с тяжелой атрофией канальцев и повреждением практически всех клубочков [708]. На основании этого исследования можно полагать, что лечение в отсутствие экстраренальных проявлений оправдано во всех случаях за исключением пациентов крайней степенью разрушения клубочков и тяжелым тубулоинтерстициальным склерозом. Все больные с экстраренальными проявлениями должны получать иммуносупрессивную терапию, безотносительно степени нарушения функции почек.

Активность Заболевания

Клиническими проявлениями активного ГН являются прогрессирующее снижение функции почек при сохраняющейся протеинурии и микрогематурии с наличием дисморфных эритроцитов и эритроцитарных цилиндров.

Ремиссию констатируют при отсутствии клинических проявлений васкулита и активности ГН. Ремиссия ГН определяется как отсутствие микрогематурии при стабилизации или положительной динамике со стороны протеинурии и СКФ. Об активности васкулита свидетельствуют признаки или симптомы активности со стороны любого органа или системы.

Циклофосфамид

Внедрение циклофосфамида в дополнение к кортикостероидам при проведении индукционной терапии приводило к увеличению частоты ремиссии с 55 до 85%, и снижению частоты рецидивов почти втрое [706, 709].

В/в пульсовое введение и прием циклофосфамида внутрь сопоставимы по частоте ремиссий и рецидивов [705]. Выбор того или иного подхода определяется: комплаентностью больных, стоимостью лечения, кумулятивной дозой циклофосфамида, частотой лейкопении и инфекционных осложнений. При одинаковой длительности

терапии при в/в введении циклофосфамида его кумулятивная доза вдвое меньше, чем при приеме внутрь [705]. По данным мета-анализа четырех РКИ, сравнивавших циклофосфамид в/в и внутрь было показано, что при в/в введении реже наблюдается лейкопения (ОР 0.53; 95% ДИ 0.36- 0.77; P=0.0009), меньше инфекционных осложнений (различия не значимы), но в то же время возрастает риск рецидивов (ОР 1.79; 95% ДИ 1.11-2.87; P=0.02) и имеется тенденция к увеличению числа больных, которым требуется заместительная почечная терапия [710].

На основании РКИ, сравнивавших поддерживающую терапию циклофосфамидом и азатиоприном, у большинства больных (77%) ремиссия на фоне применения циклофосфамида внутрь достигалась к 3 месяцам, и еще у 16% пациентов ремиссия развивалась между 3 и 6 месяцами [711]. Поэтому длительность постоянного приема циклофосфамида внутрь должна быть рутинно ограничена 3 месяцами, и не превышать 6 месяцев. Логично было бы отнести это и к введению циклофосфамида в/в, но контролируемые исследования не проводились. Единственное исследование, в котором сравнивали короткий (6 месяцев) и длительный (12 месяцев) курс циклофосфамида, не обладало достаточной статистической силой, чтобы выявить различия в исходах лечения [712]. Ретроспективный когортный анализ не указывает на то, что более длительное лечение циклофосфамидом снижает частоту рецидивов [706].

Если у больных, которым требовалось лечение диализом, наблюдалось существенное восстановление функции почек, то это происходило в течение первых 3 месяцев лечения [708, 709]. Поэтому у пациентов, которые остаются диализ-зависимыми после 3 месяцев лечения и у которых нет экстраренальных проявлений активного васкулита, мы предлагаем прекратить терапию циклофосфамидом.

Пульсы Метилпреднизолона

Непосредственная роль пульсов метилпреднизолона в индукционной терапии не исследовалась. Обоснованием для проведения пульсов метилпреднизолона является его быстрый противовоспалительный эффект. Высокие дозы метилпреднизолона могут вносить вклад в быстрое снижение количества АНЦА-продуцирующих плазматических клеток. Единственным рандомизированным исследованием, позволяющим оценить эффективность пульсов метилпреднизолона (3x1000 мг) является исследование МЕРЕХ, в котором сравнивали пульсы метилпреднизолона и плазмаферез в качестве дополнительной терапии к кортикостероидам и циклофосфамиду внутрь [707]. В этом исследовании пульсы метилпреднизолона оказались менее эффективны в отношении сохранения функции почек, нежели чем плазмаферез. Не имеется данных касательно того,

что 1000мг метилпреднизолона ежедневно в течение 3 дней эффективнее, чем 500 мг в том же режиме. Такие более низкие дозы широко используются в клинической практике, тем более что высокие дозы метилпреднизолона могут быть ассоциированы с увеличением непосредственных и отдаленных рисков инфекций и других осложнений кортикостероидной терапии.

Ритуксимаб

Ритуксимаб как препарат первой линии индукционной терапии АНЦА-васкулита исследован в двух РКИ. В исследовании RITUXVAS 44 пациента с впервые диагностированным АНЦА-васкулитом были рандомизированы в отношении 3:1 либо к ритуксимабу (375мг/м^2 еженедельно $\times 4$) в сочетании с циклофосфамидом (15мг/кг в/в, всего две дозы с интервалом 2 недели), либо к только циклофосфамиду (15мг/кг в/в каждые 2 недели $\times 3$, и затем каждые 3 недели, всего 10 доз) [713]. Обе группы получали метилпреднизолон 1000мг в/в с последующим назначением кортикостероидов внутрь в одинаковом режиме. Частота ремиссий оказалась сходной (76% в группе ритуксимаба и 82% в группе циклофосфамида), также как и частота серьезных побочных явлений [713].

В исследовании RAVE (Ритуксимаб в Лечении Гранулематоза Вегенера и Микроскопического Полиангиита) 197 пациентов были рандомизированы к лечению либо ритуксимабом (375мг/м^2 еженедельно $\times 4$), либо циклофосфамидом (2мг/кг/сутки внутрь) в течение 3 месяцев, с последующим переходом на прием азатиоприна (2мг/кг/сутки) с 4 по 6 месяцы [714]. Все пациенты получали от 1 до 3 в/в пульсов метилпреднизолона (1000мг на каждое введение), с последующим приемом кортикостероидов внутрь в одинаковом режиме. Не выявлено значимых различий между этими двумя группами лечения в частоте полных ремиссий к 6 месяцам, а также частоте побочных эффектов и рецидивов. В исследовании RAVE были исключены пациенты с тяжелым легочным кровотечением или тяжелым нарушением функции почек ($\text{СКр} > 4\text{мг/дл}$ [$> 354\text{мкмоль/л}$]), поэтому роль ритуксимаба у таких больных остается неясной.

Эффективность ритуксимаба при инициальной терапии эквивалентна эффективности циклофосфамида, и имеющаяся доказательная база не указывает на различия в частоте побочных эффектов. Однако предстоит еще провести анализ отдаленных результатов, включая безопасность препарата. Кроме того, высокая стоимость ритуксимаба по сравнению с циклофосфамидом ограничивает широкие перспективы его использования.

Плазмаферез

Плазмаферез в дополнение к инициальной терапии кортикостероидами и циклофосфамидом рекомендуется больным с тяжелой почечной недостаточностью (СКр > 5.66 мг/дл [>500 мкмоль/л]) или с диффузным легочным кровотечением.

В большом многоцентровом контролируемом исследовании [707] 137 больных с впервые диагностированным АНЦА-васкулитом, подтвержденным данными биопсии почки, были рандомизированы либо к 7 процедурам плазмафереза, либо к трем пульсам метилпреднизолона по 1000 мг в/в. Обе группы получали стандартную терапию циклофосфамидом и преднизолоном внутрь, с последующим назначением азатиоприна в качестве поддерживающей терапии. Применение плазмафереза было ассоциировано с значимо более высокой частотой восстановления функции почек к 3 месяцам (69% больных на плазмаферезе против 49% на в/в метилпреднизолоне), а также с лучшей выживаемостью без диализа к 12 месяцам. Не изучено вопрос, следует ли при определении длительности терапии плазмаферезом ориентироваться на титры АНЦА.

Исследования применения плазмафереза в качестве дополнительной терапии у больных с СКр < 5.66 мг/дл [<500 мкмоль/л] не выявили его преимуществ, однако они не обладали достаточной статистической силой [715, 716]. В настоящее время проводится крупное РКИ плазмафереза в качестве дополнительной терапии (NCT00987389).

Плазмаферез у Больных с Диффузными Альвеолярными Кровотечениями

Вклад плазмафереза в снижение смертности у больных с диффузным тяжелым альвеолярным кровотечением оценивается на ретроспективном анализе отдельных серий наблюдений [716, 717]). И хотя доказательная база в пользу применения плазмафереза слабая (ретроспективный анализ серий случаев без контроля), роль этого вида лечения представляется значительной (смертность меньше) [709, 718]. Требуется ли проведение плазмафереза больным с «не тяжелым» альвеолярным кровотечением (небольшие очаговые инфильтраты с гипоксемией или без нее) остается не выясненным.

Пациенты с Перекрестным Синдромом АНЦА-васкулит: анти-ГБМ ГН

Применение плазмафереза в дополнение к кортикостероидам и циклофосфамиду у больных с одновременным присутствием в циркуляции и АНЦА и антител к ГБМ базируется на обоснованиях, относящихся к лечению анти-ГБМ ГН. Около трети больных с анти-ГБМ болезнью имеют также АНЦА, как правило это антитела к МПО. Пациенты с перекрестным синдромом АНЦА/анти-ГБМ характеризуются худшим прогнозом, чем пациенты страдающие собственно АНЦА-васкулитом или пациенты с изолированной анти-ГБМ болезнью.

ММФ

Имеется недостаточно данных в поддержку использования ММФ для индукционной терапии АНЦА-васкулитов. Хотя в отдельных небольших не контролируемых исследованиях частота ремиссий сопоставима с наблюдаемой при лечении комбинацией кортикостероидов и циклофосфида [720], сообщается о возникновении рецидивов несмотря на продолжающуюся терапию ММФ [721].

Единственное к настоящему времени контролируемое исследование, сравнивающее ММФ (1.5-2г/сутки) и циклофосфамид (ежемесячные пульсы в/в 0.75-1г/м²) у 35 больных проведено в Китае [722], причем четверо больных из группы циклофосфида были потеряны для наблюдения. Когда пациенты, потерянные для наблюдения, были исключены из анализа, частота ремиссий в обеих группах оказалась одинаковой. Данных, касающихся наблюдения за пациентами после 6 месяцев в этом исследовании не представлено. В настоящее время проводится большое РКИ, имеющее целью сравнение ММФ и циклофосфида в/в в качестве индукционной терапии (NCT00414128).

13.3: Поддерживающая терапия

13.3.1: Пациентам, достигшим ремиссии, мы рекомендуем проводить поддерживающую терапию. (1B)

13.3.2: Мы предлагаем проводить поддерживающую терапию как минимум в течение 18 месяцев у пациентов, остающихся в полной ремиссии. (2D)

13.3.3: Мы рекомендуем не проводить поддерживающую терапию пациентам, остающимся диализ-зависимыми и не имеющим внепочечных проявлений заболевания. (1C)

13.4: Выбор препаратов для поддерживающей терапии

13.4.1: Мы рекомендуем азатиоприн в дозе 1-2мг/кг/сутки внутрь в качестве поддерживающей терапии. (1B)

13.4.2: У пациентов с непереносимостью азатиоприна мы предлагаем применять в качестве поддерживающей терапии ММФ в дозе до 1г два раза в день. (2C)

13.4.3: Мы предлагаем применять триметоприм-сульфаметоксазол в качестве дополнительного препарата для поддерживающей терапии у пациентов с поражением верхних дыхательных путей. (2B)

13.4.4: Мы предлагаем использовать метотрексат (в начальной дозе 0,3мг/кг в неделю, максимально 25мг в неделю) для поддерживающей терапии у пациентов с непереносимостью азатиоприна и ММФ, но только если СКФ > 60 мл/мин. (1C)

13.4.5: Мы рекомендуем не использовать этанерсепт в качестве дополнительной терапии. (1A)

ПРЕДПОСЫЛКИ

Показания к поддерживающей терапии определены недостаточно четко. Целью поддерживающей терапии является уменьшение частоты и тяжести обострений васкулита. За исключением небольшого исследования с триметоприм-сульфаметоксазолом (см. **ОБОСНОВАНИЕ**), не проводилось плацебо-контролируемых РКИ, подтверждающих преимущества поддерживающей терапии, хотя в ряде РКИ и сравнивали эффективность различных режимов поддерживающей терапии. Поэтому вероятные преимущества поддерживающей терапии определяются риском рецидивов, который различается в отдельных подгруппах пациентов. Например, у ослабленных пожилых пациентов следует соотносить риск поддерживающей иммунодепрессии малыми дозами препаратов с риском развития тяжелых рецидивов. Поддерживающая иммуносупрессивная терапия оправдана у пациентов с высоким риском рецидивов, но потенциальные преимущества поддерживающей терапии могут быть сомнительными при небольшой вероятности рецидива.

ОБОСНОВАНИЕ

- Имеется средняя степень доказательности того, что поддерживающая терапия требуется у больных с высоким риском рецидива заболевания и у тех, которым индукционная терапия циклофосфамидом проводилась менее 6 месяцев.
- Имеется низкая степень доказательности того, что длительность поддерживающей терапии должна быть не менее 18 месяцев
- Имеется средняя степень доказательности того, что азатиоприн предпочтительнее в качестве иммуносупрессивного препарата для поддерживающей терапии, будучи эквивалентным по эффективности циклофосфамиду и обладая более благоприятным профилем безопасности.
- Имеется средняя степень доказательности того, что применение триметоприм-сульфаметоксазола в качестве дополнительного препарата для поддерживающей терапии снижает риск рецидива заболевания, и это касается только пациентов с поражением верхних дыхательных путей.

Риск Обострения

На основании когортных исследований к факторам риска рецидива относят персистирование ПР-3-АНЦА (по сравнению с МПО-АНЦА), поражение верхних дыхательных путей (например синуситы и стенозы гортани) и легких (альвеолярные кровотечения, узлы или полости). У пациентов с любым из этих трех факторов риска, риск

рецидива возрастает приблизительно в 1.7 раза, а у пациентов, имеющих всем три фактора - риск рецидива возрастает примерно в 4.7 раза [706].

При сохраняющейся к концу лечения циклофосфамидом ПР-3-АНЦА-позитивности риск рецидива в 2-3 раза выше по сравнению с пациентами, оказывающимися АНЦА-негативными к окончанию инициальной терапии [723]. Кроме того, пациенты, остающиеся устойчиво ПР-3-АНЦА-позитивными имеют значительно более высокий риск обострений в течение 5 лет с момента установки диагноза [723]. У пациентов, достигших ремиссии и переведенных с циклофосфамида на азатиоприн, но оставшихся ПР-3-АНЦА-позитивными на момент перевода, риск рецидива был в 2.2 раза выше по сравнению с ПР-3-АНЦА-негативными больными. Такого рода данных, касающихся МПО-АНЦА, не имеется.

Не ясно, нуждаются ли пациенты с без факторов риска рецидива в проведении поддерживающей иммуносупрессивной терапии. Соотношение риска/польза для поддерживающей терапии у таких пациентов не оценено. Индивидуальный подбор поддерживающей терапии на основании факторы риска рецидива, в клинических исследованиях не изучен.

Выбор Иммуносупрессивных Препаратов для Поддерживающей Терапии

Оптимальная общая длительность кортикостероидной терапии не известна. В некоторых исследованиях низкие дозы кортикостероидов (7.5мг/сутки) применялись в течение >12 месяцев [711]. В других когортных исследованиях кортикостероиды полностью отменяли к концу 5 месяца, если пациенты находились в ремиссии [706].

Наилучшие из доступных данных поддерживают применение азатиоприна в дозе 1-2мг/кг/сутки на протяжении 6-18 месяцев. К такому заключению мы пришли на основании данных РКИ, сравнивавшего азатиоприн и циклофосфамид для поддержания ремиссии [711]. Хотя это исследование не было специально спланировано чтобы продемонстрировать способность азатиоприна предотвращать рецидивы (по сравнению с плацебо), в нем было установлено, что при назначении азатиоприна после 3-6 месячной терапии циклофосфамидом, частота рецидивов в течение 18 месяцев была такой же, как при продолжении лечения циклофосфамидом до 12 месяцев.

Поддерживающая терапия азатиоприном по-видимому обладает преимуществами по сравнению с ММФ. В крупном РКИ 155 пациентов с АНЦА-васкулитом, достигших ремиссии на фоне применения циклофосфамида и кортикостероидов, были рандомизированы к ММФ (2г/сутки) либо к азатиоприну (2мг/кг/сутки). Оказалось, что кумулятивная частота рецидивов была выше в группе, получавшей ММФ (ОШ 1.7;

P=0,02) [724]. Поэтому мы рекомендуем азатиоприн в качестве препарата выбора для поддерживающей терапии при АНЦА-васкулитах. Однако мы предлагаем использовать ММФ у пациентов с аллергией на азатиоприн или с его непереносимостью.

В плацебо-контролируемом исследовании использование триметоприм-сульфаметоксазола было ассоциировано с уменьшением частоты обострений поражения верхних дыхательных путей [725]. Применение триметоприм-сульфаметоксазола не влияло на частоту обострений поражения других органов.

В большом проспективном РКИ поддерживающая терапия метотрексатом в течение 12 месяцев (в начальной дозе 0.3мг/кг в неделю с постепенным увеличением до 25мг в неделю) сравнивалась с азатиоприном (2мг/кг/сутки) у пациентов с ремиссией, индуцированной циклофосфамидом и кортикостероидами [726]. Исследование не было спланировано для доказательства, что метотрексат более эффективен чем азатиоприн для предотвращения рецидивов. Предполагалось проверить гипотезу, что метотрексат безопаснее, чем азатиоприн. Частота рецидивов значимо не различалась между группами метотрексата и азатиоприна (36% и 33% соответственно; P=0.71) при среднем интервале между рандомизацией и рецидивом 20.6±13.9 месяцев. Терапия метотрексатом не была ассоциирована с большей частотой тяжелых побочных эффектов по сравнению с азатиоприном (ОШ 1.65; 95% ДИ 0.65-4.18; P=0.29). Однако побочные эффекты при использовании метотрексата были более тяжелыми, поэтому он не рекомендуется у пациентов со снижением СКФ <30мл/мин на 1.73м², и доза препарата должна быть скорректирована у больных с СКФ <60 мл/мин на 1.73м².

Было проведено РКИ, оценивавшее эффективность блокатора рецепторов фактора некроза опухоли, этанерсепта, в поддержании ремиссии у пациентов с гранулематозом с полиангиитом (гранулематозом Вегенера). Этанерсепт или плацебо использовались в дополнение к комбинации кортикостероидов с циклофосфамидом внутрь или метотрексатом. Этанерсепт не снижал частоту и тяжесть рецидивов, и был ассоциирован с большей частотой солидных опухолей, поэтому этот препарат не применять рекомендуется [727, 728]. И, хотя исследования не проводились, мы также не рекомендуем применение других антагонистов фактора некроза опухоли.

Длительность Поддерживающей Терапии

Не имеется конкретных данных, позволяющих дать рекомендации относительно длительности поддерживающей терапии. Предложение продолжать поддерживающую терапию в течение 18 месяцев у пациентов, остающихся в полной ремиссии, основано на продолжительности поддерживающей терапии в исследовании CYCAZAREM [711]. В

части когортных исследований показано, что чаще всего рецидивы возникают в течение первых 18 месяцев после индукционной терапии.

При ретроспективном анализе пациентов с АНЦА-васкулитом частота рецидивов васкулита оказалась на 60% ниже у пациентов с тХПН, а инфекционные осложнения у больных, получавших поддерживающую иммуносупрессивную терапию при наличии тХПН развивались в два раза чаще [727, 728]. Кроме того, инфекционные осложнения были основной причиной смерти у этих больных. Учитывая низкий риск возможных рецидивов васкулита и высокий риск инфекционных осложнений с летальным исходом, соотношение риск/польза не позволяет предлагать рутинное использование поддерживающей иммунодепрессивной терапии у пациентов с АНЦА-васкулитом, находящихся на хроническом диализе, если у них нет активных экстраренальных проявлений заболевания.

Длительная поддерживающая терапия ассоциирована с риском подавления иммунитета, угнетением кроветворения (лейкопения, анемия, тромбоцитопения) и, возможно, повышенным риском опухолевых заболеваний, особенно рака кожи [284].

13.5: Лечение обострений

13.5.1: Мы рекомендуем проводить лечение тяжелых обострений АНЦА-васкулитов (с развитием орган-угрожающих и жизне-угрожающих симптомов) согласно рекомендациям по проведению инициальной терапии (см. раздел 13.1). (1С)

13.5.2: Менее тяжелые обострения АНЦА-васкулитов мы предлагаем лечить возобновлением иммуносупрессивной терапии или увеличением ее интенсивности, но без применения циклофосфамида (назначение кортикостероидов или увеличение их дозы с азатиоприном или ММФ, либо без них). (2С)

ОБОСНОВАНИЕ

- Рецидивы ассоциированы с усилением риска развития тХПН
- Рецидивы ассоциированы с тяжелыми или жизне-угрожающими внепочечными проявлениями
- Имеется низкая степень доказательности того, что при развитии рецидива возобновление индукционной терапии или увеличение дозы иммуносупрессантов будет эффективным, но не установлено, какой режим лечения является в таких случаях предпочтительным.

Значение Рецидивов

Рецидив определяют как появление признаков активности заболевания после периода частичной или полной ремиссии. Таким образом, рецидив может проявиться нарастанием предшествующей активности заболевания, возвратом или развитием активного гломерулонефрита, или появлением новых симптомов васкулита с поражением любой системы или органа.

Тяжелый рецидив определяют как развитие жизне- или орган- угрожающего обострения. Примерами жизне-угрожающего обострения являются диффузное альвеолярное кровотечение и тяжелый стеноз гортани. К орган-угрожающим проявлениям заболевания относятся активный гломерулонефрит и ретро-орбитальные гранулемы с нарушением зрения.

В когортном исследовании у пациентов с рецидивом ГН вероятность прогрессирования до тХПН была в 4.7 раз выше, чем у больных без обострений. Повышение риска тХПН, ассоциированное с рецидивом, не зависело от возраста, пола, расы, АНЦА-специфичности и функции почек на момент первой биопсии [706].

Ответ на терапию кортикостероидами и циклофосфамидом при рецидивах наблюдался с той же частотой, как и при проведении инициальной терапии [709]. Возможность повторного использования циклофосфамида должна оцениваться с учетом тяжести рецидива и кумулятивной дозы циклофосфамида, полученной пациентом ранее. Тяжелые рецидивы следует лечить циклофосфамидом, кортикостероидами и плазмаферезом (при наличии показаний), как это описано в разделе 13.1 и в Таблице 30.

Хотя «безопасная» доза циклофосфамида точно не определена, недавнее ретроспективное исследование позволяет полагать, что риск злокачественных новообразований (исключая рак кожи, не являющийся меланомой) возрастает, если кумулятивная доза циклофосфамида превышает 36 грамм [284]. Поэтому пациентам, получившим кумулятивную дозу циклофосфамида, приближающуюся к 36 граммам, мы предлагаем проводить лечение последующих рецидивов ритуксимабом.

У пациентов с менее тяжелыми (согласно ранее представленному определению) рецидивами иммунодепрессивную терапию следует усилить, по возможности избегая использования циклофосфамида. Если такой рецидив возникает у пациента, не получающего поддерживающей терапии, можно возобновить кортикостероиды, азатиоприн или ММФ, в виде монотерапии или в комбинации, хотя нет доказательств, основанных на РКИ, в пользу какого-либо одного из этих режимов. При развитии рецидива на фоне поддерживающей терапии азатиоприном или ММФ, одним из

вариантов терапии может быть применение в/в иммуноглобулина. В одном не контролируемом исследовании пульсы в/в иммуноглобулина (0.5г/кг/сутки x 4 дня) в течение 6 месяцев в дополнение к стандартной поддерживающей терапии обеспечивали развитие полных или частичных ремиссий в 83% и 63% случаев к 6 и 9 месяцам соответственно [729]. У пациентов с почечной дисфункцией для минимизации риска осмотически-обусловленного ОПП предпочтительнее использовать растворы иммуноглобулина, не содержащие сахарозы [730].

Ритуксимаб оказался более эффективным, чем циклофосфамид, при лечении пациентов с обострениями АНЦА-васкулитов (ОШ 1.4; 95% ДИ 1.03-1.91; P=0.03) [714]. И хотя требуется больший опыт использования ритуксимаба при лечении тяжелых обострений, а безопасность длительного применения ритуксимаба остается неясной, его использование при рецидивах может обеспечить уменьшение кумулятивной дозы циклофосфамида и избежать потенциальной токсичности.

13.6: Лечение рефрактерных форм заболевания

13.6.1: При АНЦА ГН, резистентном к индукционной терапии циклофосфамидом и кортикостероидами, мы рекомендуем добавить к лечению ритуксимаб (1С), и предлагаем в качестве альтернативы использовать в/в иммуноглобулин (2С), или плазмаферез (2D).

ПРЕДПОСЫЛКИ

Резистентность определяется как персистирование или появление почечных и/или системных проявлений васкулита, несмотря на интенсивное лечение, адекватное инициальной иммунодепрессивной терапии. Почечные проявления резистентности включают постоянное присутствие дисморфных эритроцитов и эритроцитарных цилиндров с прогрессирующим снижением функции почек. Резистентность к кортикостероидам и циклофосфамиду наблюдается примерно у 20% пациентов.

ОБОСНОВАНИЕ

Дополнительная терапия в/в иммуноглобулином (2г/кг в течение одного курса) оценена в РКИ у пациентов с рефрактерным АНЦА-васкулитом. У пациентов, получавших в/в иммуноглобулин быстрее снижалась активность болезни (вычисляемая по 50% снижению индекса активности по Бирмингемской шкале) а также уровень СРБ к 1 и 3 месяцу, однако значимых различий между группами в отношении частоты рецидивов и активности заболевания после 3 месяцев не выявлено [731].

Несколько небольших не контролируемых серий наблюдений указывают на роль ритуксимаба при резистентном АНЦА-васкулите [732-734]. По данным этих сообщений ритуксимаб (375мг/м² в/в еженедельно x 4, или 500мг в/в еженедельно в виде 4 фиксированных доз) в сочетании с кортикостероидами приводил к развитию ремиссии у большинства пациентов и в целом отличался хорошей переносимостью.

Не было проведено исследований по применению плазмафереза при резистентных АНЦА-васкулитах, однако его значение в таких ситуациях определено в исследовании MEREX, продемонстрировавшем улучшение почечных исходов при использовании плазмафереза у пациентов с тяжелой почечной дисфункцией, а также в исследованиях, указывающих на снижение летальности у пациентов с диффузными альвеолярными кровотечениями (см. Рекомендации 13.2.2.)

13.7: Мониторирование

13.7.1: Мы предлагаем не менять режим иммуносупрессии на основании только изменений титров АНЦА. (2D)

ОБОСНОВАНИЕ

Доступные данные касаются главным образом оценки ПР-3-АНЦА, и очень ограничены в отношении МПО-АНЦА. Нет данных в поддержку утверждения, что титр ПР-3-АНЦА может использоваться в клинике в качестве предиктора рецидива заболевания, и поэтому этот показатель сам по себе не должен быть основанием для изменения режима иммуносупрессии [735, 736]. Персистирование ПР-3-АНЦА-позитивности к моменту перехода на поддерживающую терапию азатиоприном ассоциировано с 2-3 кратным увеличением риска рецидива, и требует тщательного наблюдения за больным [723]. У пациентов с клинической ремиссией и сохраняющейся ПР-3-АНЦА-позитивностью после 3-4 месяцев лечения циклофосфамидом и кортикостероидами возможно продолжение терапии циклофосфамидом до 6 месяцев. Однако не имеется данных о соотношении риск/польза при таком подходе. Если титр АНЦА нарастает имеет смысл интенсифицировать режим наблюдения.

13.8: Трансплантация

13.8.1: Мы рекомендуем отложить трансплантацию почки до тех пор, пока длительность полной ремиссии внепочечных проявлений не составит 12 месяцев. (1C)

13.8.2: Мы рекомендуем не откладывать трансплантацию пациентам, находящимся в стадии полной ремиссии, но остающимся АНЦА-позитивными. (1C)

ОБОСНОВАНИЕ

Не имеется доступных проспективных данных, позволяющих оценить вероятность рецидива АНЦА-васкулита после трансплантации почки, а также влияние активности заболевания или АНЦА-позитивности на момент трансплантации на исходы у пациентов после трансплантации. Частота рецидивов АНЦА-васкулита после трансплантации почки изучена в нескольких ретроспективных сериях наблюдений. В этих наблюдениях выявлена 15-20% частота обострений, хотя частота возвратного пауци-иммунного некротизирующего ГН составляла лишь около 5% [737,738]. В наиболее крупном ретроспективном исследовании 107 пациентов с трансплантированной почкой в Великобритании, рецидивы наблюдались только у 5% больных [739]. При многофакторном анализе оказалось, что трансплантация почки в период до 12 месяцев после достижения полной ремиссии ассоциирована с увеличением смертности; причины смерти не были связаны с рецидивом васкулита. АНЦА-позитивность на момент трансплантации не влияла на выживаемость трансплантата или пациентов, а также на частоту рецидивов после трансплантации.

Глава 14: Лечение гломерулонефрита, обусловленного антителами к гломерулярной базальной мембране

В этой главе даны рекомендации по лечению ГН, обусловленного антителами к ГБМ (т. е., анти-ГБМ ГН) в сочетании с легочными кровотечениями (болезнь Гудпасчера) или без них. Финансовые последствия широкого применения данных Рекомендаций рассмотрены в Главе 2.

14.1: Лечение анти-ГБМ ГН

14.1.1: Мы рекомендуем начинать иммуносупрессию циклофосфамидом, кортикостероидами и плазмаферезом (см. таблицу 31) всем пациентам с анти-ГБМ ГН, за исключением тех, кто является диализ-зависимым на момент установки диагноза, по данным адекватной нефробиопсии имеет 100% полулуний, и не имеет легочных кровотечений. (1B)

14.1.2: Лечение анти-ГБМ ГН следует начинать безотлагательно, как только диагноз подтвержден. Если имеется высокий индекс подозрения, целесообразно начать лечение высокими дозами кортикостероидов и плазмаферезом (см. Таблицу 31), и проводить его пока диагноз не будет подтвержден. (нет степени)

14.1.3: Мы рекомендуем не проводить поддерживающую иммуносупрессивную терапию при анти-ГБМ ГН. (1D)

14.1.4: Трансплантацию почки после анти-ГБМ ГН следует отложить до тех пор, пока антитела к ГБМ не будут отсутствовать в крови в течение как минимум 6 месяцев. (нет степени)

Таблица 31 | Лечение анти-ГБМ ГН

Кортикостероиды	
Неделя	Доза преднизолона
0-2	Метилпреднизолон 500-1000мг в/в ежедневно в течение 3 дней, затем преднизон внутрь 1мг/кг/сутки на ИВТ* (максимально 80 мг)
2-4	Внутрь 0.6мг/кг/сутки
4-8	Внутрь 0.4мг/кг/сутки
8-10	Внутрь 30мг/сутки
10-11	Внутрь 25мг/сутки
11-12	Внутрь 20мг/сутки
12-13	Внутрь 17.5мг/сутки
13-14	Внутрь 15мг/сутки
14-15	Внутрь 12.5мг/сутки
15-16	Внутрь 10мг/сутки
16 -	ИВТ <70 кг: 7.5мг/сутки ИВТ >70 кг: 10мг/сутки
Отменить по истечении 6 месяцев	

*ИВТ – идеальный вес тела

Циклофосфамид: 2мг/кг/сутки в течение 3 месяцев

Плазмаферез: обмен 4 литров в день с замещением 5% альбумином. Добавлять 150-300мл свежезамороженной плазмы в конце каждой процедуры при легочных кровотечениях, или если проводилось хирургическое вмешательство, в том числе биопсия почки. Плазмаферезы проводить ежедневно в течение 14 дней, или до тех пор, пока антитела не исчезнут из крови.

Доказательств, поддерживающих такие режимы дозирования и базирующихся на данных о благоприятных исходах при обсервационных исследованиях, нет.

ПРЕДПОСЫЛКИ

Анти-ГБМ ГН представляет собой, как правило, fulminantное и быстро прогрессирующее заболевание, вызванное антителами к неколлагеновому домену $\alpha 3$ цепи коллагена IV типа. Анти-ГБМ ГН встречается относительно редко, ежегодная заболеваемость составляет 0.5-1 случаев на миллион населения. Заболевание может проявляться в виде изолированного ГН, или как легочно-почечный синдром с тяжелым легочным кровотечением. До введения в практику интенсивной иммуносупрессивной терапии выживаемость пациентов с анти-ГБМ ГН была очень низкой. И, хотя смертность уменьшилась, почечная выживаемость по-прежнему остается низкой, возможно из-за поздней постановки диагноза и отсроченного начала терапии. Стратегия лечения анти-ГБМ ГН включает удаление патогенных аутоантител из циркуляции с одновременным предотвращением дальнейшего их образования, и подавление уже существующего клубочкового воспаления и повреждения.

ОБОСНОВАНИЕ

- В отсутствие лечения анти-ГБМ ГН выживаемость пациентов и почечная выживаемость очень низкие
- Имеется средняя степень доказательности, что интенсивная иммуносупрессия в сочетании с плазмаферезом улучшает выживаемость пациентов и почечную выживаемость, эти доказательства основаны на одном небольшом и одном большом РКИ, и на нескольких небольших ретроспективных сериях наблюдений. Все эти исследования продемонстрировали хорошую выживаемость пациентов и среднюю почечную выживаемость, что дает убедительные обоснования для использования иммуносупрессантов и плазмафереза.
- Многие пациенты к моменту установки диагноза имеют тяжелую почечную недостаточность, требующую лечения диализом. Как правило это коррелирует с количеством клубочков с полулуниями в почечном биоптате. Несмотря на интенсивную иммунодепрессию, у пациентов, являющихся диализ-зависимыми к началу лечения, и имеющих 85-100% клубочков с полулуниями, функция почек не восстанавливается, и обычно им требуется постоянная заместительная почечная терапия.
- Поскольку прогрессирование анти-ГБМ ГН может быть очень быстрым, и исход определяется тяжестью заболевания на момент установки диагноза, оптимальным

является немедленное начало терапии высокими дозами кортикостероидов. После подтверждения диагноза следует начать применение циклофосфамида и плазмаферез. Пациенты не должны быть инфицированы или должны получать адекватную антибактериальную терапию.

- Пациенты с легочными кровотечениями и с анти-ГБМ ГН (болезнь Гудпасчера) должны получать лечение кортикостероидами, циклофосфамидом и плазмаферезом даже при тяжелой почечной недостаточности и массивном образовании полулуний. Без такой терапии смертность при болезни Гудпасчера очень высока. Однако, нет убедительных доказательств, что плазмаферез эффективен при небольших клинических проявлениях легочного кровотечения.
- Поскольку анти-ГБМ антитела являются патогенными, разумно дождаться их исчезновения прежде чем планировать трансплантацию почки у пациентов с тХПН.

Со того времени, как был выяснен патогенез анти-ГБМ ГН, лечебная стратегия направлена на удаление циркулирующих патогенных антител, являющихся причиной заболевания, на подавление их дальнейшего образования, и на уменьшение клубочкового воспалительного ответа, вызванного анти-ГБМ-антителами. Результаты такого подхода суммированы в большом ретроспективном исследовании анти-ГБМ ГН, проведенном в госпитале Хаммерсмит [740], и включавшего 85 пациентов за 25 лет. У 71 пациента проводилось лечение высокими дозами преднизона (1мг/кг/сутки) со снижением дозы к 6-9 месяцам, циклофосфамидом внутрь на протяжении 2-3 месяцев, и ежедневными плазмаферезами в течение 14 дней (или до исчезновения антител к ГБМ из циркуляции). Почечные исходы в этой когорте больных зависели от состояния функции почек к началу лечения. У пациентов с исходным СКр <5.7 мг/дл [<504 мкмоль/л] годовая общая выживаемость составила 100%, а почечная выживаемость - 95%, к 5 годам и почечная выживаемость и выживаемость пациентов были оказались 94%. Если же исходный СКр был >5.7 мг/дл [>504 мкмоль/л], но экстренный диализ не требовался, выживаемость пациентов и почечная выживаемость составляли 83 и 82% к 1 году, и 80% и 50% к 5 годам соответственно. Однако у больных, нуждающихся в лечении диализом на момент установки диагноза, выживаемость пациентов и почечная выживаемость снижались до 65% и 8% к 1 году, и до 44% и 13% - к 5 годам соответственно. В сравнении с почти 100% смертностью от легочных кровотечений и почечной недостаточности в сериях исторического контроля, эта лечебная стратегия обеспечивает значительное улучшение.

Роль плазмафереза в дополнение к иммуносупрессии оставалась спорной, и была оценена в небольшом РКИ (N=17) [741]. Хотя в этом исследовании в качестве иммуносупрессантов также использовались преднизон и циклофосфамид, имелись некоторые различия в дозах и длительности применения по сравнению с исследованием в госпитале Хаммерсмит. И, что более важно, плазмаферез проводили каждые 3 дня, а не ежедневно, и в среднем проводилось по 9 процедур. Все пациенты получали преднизон и циклофосфамид, и половина были рандомизированы к проведению плазмафереза. У пациентов, получавших плазмаферез, антитела к ГБМ исчезали почти в 2 раза быстрее, чем у больных в контрольной группе (в целом за 50 дней, $P<0.05$). К концу лечения уровень СКр у получавших плазмаферез составлял 4.1 ± 0.5 мг/дл [362 ± 44 мкмоль/л], а в контрольной группе 9.2 ± 0.7 мг/дл [813 ± 62 мкмоль/л] ($P<0.05$). Только двум пациентам, получавшим плазмаферез, потребовался хронический диализ, в то время как в контрольной группе таких больных было шестеро. Хотя обе группы к началу лечения были клинически сопоставимы, процент клубочков с полулуниями по данным биопсий оказался выше в контрольной группе. Из-за гистологических различий и малого числа наблюдений доказанность лучших почечных исходов у пациентов, леченных плазмаферезом, не может считаться окончательной.

Титр антител к ГБМ следует регулярно мониторировать [742]. Проведение плазмафереза можно прекратить, если циркулирующие антитела больше не выявляются, как правило это происходит после 10-14 процедур. Лечение кортикостероидами обычно продолжают в течение 6 месяцев, а циклофосфамидом в течение 2-3 месяцев. Такой иммуносупрессии должно быть достаточно для предотвращения дальнейшей продукции антител и для подавления почечного воспаления.

У 20-30% пациентов с анти-ГБМ болезнью обнаруживаются также АНЦА, в основном с анти-МПО специфичностью. Однако ни прогноз, ни течение болезни у пациентов двойной серопозитивностью по данным большинства исследований, не меняются [743-747].

Исходы в когорте пациентов госпиталя Хаммерсмит [740] характеризуют ожидаемые результаты при использовании вышеописанного стандартизованного агрессивного подхода к лечению. По данным других наблюдений серий больных с анти-ГБМ ГН, не обязательно с использованием те же режимов лечения, и охватывающих пациентов из США, Европы, Китая и Японии, выживаемость пациентов к 6-12 месяцам составляла 67-94%, а почечная выживаемость была около 15-58% [619, 741, 745, 748, 749].

Предикторами почечной выживаемости при анти-ГБМ ГН являются уровень СКр на момент установки диагноза, потребность в диализе на момент установки диагноза, и процент клубочков с полулуниями [740, 741, 743]. В двух исследованиях все пациенты с исходным СКр >5.7 мг/дл [>504 мкмоль/л] или >9.7 мг/дл [>858 мкмоль/л] оказались диализ-зависимыми несмотря на агрессивное лечение [744, 747]. В двух других исследованиях пациенты, которым требовался диализ на момент установки диагноза, не сошли с диализа несмотря на агрессивную терапию [744, 745]. В наиболее оптимистичном исследовании [740] было показано, что ни у одного из диализ-зависимых на момент установки диагноза пациентов со 100% клубочков с полулуниями, функция почек не восстановилась достаточно для того, чтобы прекратить диализное лечение. Обзор нескольких исследований показал, что ко времени установления диагноза диализ-зависимость выявляется в среднем у 55% (12-83%) пациентов, 100% клубочков с полулуниями в биоптате выявляются у 20.5% (7-50%) пациентов, и средний уровень СКр составляет 6.9 мг/дл [610 мкмоль/л] (диапазон 4.9-7.2 мг/дл [433-637 мкмоль/л]), что подчеркивает важность как можно более ранней диагностики и начала лечения [740, 741, 744, 745, 747-750]. Эти данные, наряду с общим состоянием пациента, помогут в принятии решения о том, насколько агрессивным должно быть лечение почечных проявлений анти-ГБМ ГН. Однако, при наличии легочных кровотечений агрессивная терапия должна проводиться безотносительно почечного прогноза [751].

В отличие от большинства других аутоиммунных заболеваний, для анти-ГБМ ГН не характерно часто рецидивирующее течение, аутоантитела исчезают спонтанно через 12-18 месяцев [752]. Тем не менее, в литературе есть сообщения о рецидивах анти-ГБМ ГН, которые могут манифестировать клинически как возврат почечного заболевания, либо легочным кровотечением, и часто ассоциированы с повторным появлением циркулирующих антител к ГБМ [752-755]. Было показано, что в среднем рецидивы возникают через 4.3 года (1-10 лет), и частота поздних рецидивов колеблется от 2 до 14% [748, 752, 754]. Повторная интенсивная иммуносупрессивная терапия и плазмаферезы обычно оказываются успешным с развитием повторной ремиссии [752].

Имеется мало сведений о лечении рефрактерных форм анти-ГБМ ГН. В некоторых случаях сообщается об использовании ММФ либо ритуксимаба, однако определенные рекомендации дать невозможно.

Имеется очень мало доказательств, касающихся времени проведения трансплантации почки в случаях, когда анти-ГБМ ГН является причиной тХПН. Во многих центрах трансплантации основным требованием является отсутствие антител к ГБМ в циркуляции

в течение как минимум 6 месяцев до трансплантации почки [756, 757]. Возврат анти-ГБМ болезни в почечном аллотрансплантате не типичен [756, 757].

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Необходимо проведение исследования для сравнения ритуксимаба и циклофосфида, в обоих случаях в комбинации с преднизоном и плазмаферезом, в индукции ремиссии.
- Необходимо проведение исследований для сравнения ММФ в комбинации с преднизоном и плазмаферезом, и циклофосфида в комбинации с преднизоном и плазмаферезом, в индукции ремиссии.

БЛАГОДАРНОСТИ

Специальную признательность мы хотели бы выразить действующим со-председателям KDIGO Кай-Уве Экхарту и Бертраму Казиске, а также всем членам команды KDIGO за их неоценимую помощь при создании настоящей Рекомендаций. В особенности мы благодарны членам Группы Сбора Доказательств, в которую входили Этан Балк, Горви Раман, Дана Мискулин, Аннет Део, Эми Эрли и Шана Хайнес, внесшее значительный вклад в оценку доступной доказательной базы. Мы благодарим также членов Рабочей Группы, проводивших экспертную оценку обзора литературы и полученных данных, сформировавших и отредактировавших основные положения и обоснования и сделавших возможной публикацию настоящих рекомендаций. Мы высоко ценим время и усилия, которые они посвятили этой работе. И наконец, от имени Рабочей Группы, мы выражаем признательность всем, кто представил свои комментарии и предложения в процессе работы над данными рекомендациями, многие из этих предложений были учтены при подготовке окончательного варианта для публикации. Ниже мы приводим список тех, кто по нашей просьбе ознакомился с черновым вариантом Рекомендаций и представил свои рецензии:

Омар Аббуд, Оана Айлиоайе, Булент Алтан, Руи Алвес, Мария Алмеринда Рибейро Алвес, Алехандро Аморе, Мустафа Аричи, Мариано Арриола, Шухейр Ассади, Джоан Баргман, Рашад Барсум, Кейт Беллович, Джо Берден, Жак Бернхейм, Эндрю Бомбак, Терри Броун, Рудольф Валентини, Хай Ян Ванг, Лусиа Дель Веккио, Талия Вейнштейн, Кристофер Винералс, Теодор Вогельс, Виктория Вороник, Колин Геддес, Том Гирс, Димитриос Гуменос, Густаво Грелиони, Мустафа Гуллула, Джейн Дэвис, Аньел Де Франсиско, Йорген Дегенс, Ханс Диперинк, Дэвид Джейн, Симон Дженкинс, Виминг Занг, Елена Захарова, Кармин Зоккали, Франческо Иануцелла, Эну Имаи, Никола Йосс, Гульчин Кантрачи, Фредерик Каскель, Маркус Кемпер, Шон Кеннеди, Джианна Мастоляни Кристиан, Андреас Криббен, Дирк Киперс, Розанна Коппо, Оливер Кастер, Адриан Кович, Джером Лейн, Крейг Лангман, Кейт Лау, Кевин Лемли, Эдгар Лерма, Вики Левиديوлис, Роберт Лейбл, Лиз Лайтстоун, Петрика Лигиа, Елка Линдич, Занг-Суо Лиу, Сегал Ливиа, Антонио Лупо, Брюс Макиннотон, Патриция Дельгадо Маллен, Армела Марторано, Клаудио Марчерони, Антон Маурер, Петер Маккаллоу, Алэн Мерье, Валид Ахмед Абдель Атти Мохамед, Хосе Моралес, Габриелла Морони, Юджин Мотта, Михал Мысливец, Юдит Наги, Масаоми Нангаки, Баграт Насо, Роберт Нельсон, Абду Нианг, Фернандо Ноласко, Матти Нуутинен, Сюзанн Опарил, Антонелло Пани, Рулан Паркех,

Соня Паскуали, Саим Пайдас, Роберто Пекиотис-Фило, Патрик Петерс, Момир Поленакович, Клаудио Понтичелли, Клаудио Поцци, Двараканатан Ранганатан, Троэлс Ринг, Михаэль Рокко, Сибель Исаак Саад Родригес, Майкл Рудницки, Алан Салама, Шурех Санкар, Франческо Сколари, Мехмет Шукру Север, Юсин Сильвер, Ицхак Слоцки, Сьорен Шварц Сьоренсен, Костель Спана, Рольф Сталь, Грэхэм Стюарт, Катрин Стирлинг, Наталья Томилина, Резан Топалоглу, Хернан Тримарши, Колин Уайт, Рован Уолкер, Ашиш Упадхай, Гарун Ур Рашид, Сандро Фериоцци, Ана Фигуэредо, Джозеф Флинн, Джонатан Фокс, Пинг Фу, Ксавье Фулладоза, Сюзан Фурс, Джефф Хардер, Лоррен Харпер, Холи Хартоно, Ли Херберт, Бренда Хеммельгарн, Франсиско Ривера Хернандес, Эро Хонакен, Лай Зонг Хоои, Нгуен Тн Хуонг, Хесус Эгидо, Ирма Чохонелидзе, Депок Шарама, Адальберт Шиллер, Монсеррат Диас Энкарнасион, Хелена Ярдим

Участие в рецензировании не обязательно означает, что все перечисленные лица или организации, которые они представляют, полностью одобрили содержание Рекомендаций.

Дэниел Каттран, со-председатель Рабочей Группы

Джон Фили, со-председатель Рабочей Группы

References

Kidney International Supplements (2012) **2**, 259–274; doi:10.1038/kisup.2012.30

REFERENCES

- Corwin HL, Schwartz MM, Lewis EJ. The importance of sample size in the interpretation of the renal biopsy. *Am J Nephrol* 1988; **8**: 85–89.
- Price CP, Newall RG, Boyd JC. Use of protein:creatinine ratio measurements on random urine samples for prediction of significant proteinuria: a systematic review. *Clin Chem* 2005; **51**: 1577–1586.
- Fine DM, Ziegenbein M, Petri M *et al.* A prospective study of protein excretion using short-interval timed urine collections in patients with lupus nephritis. *Kidney Int* 2009; **76**: 1284–1288.
- Branten AJ, Vervoort G, Wetzels JF. Serum creatinine is a poor marker of GFR in nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2005; **20**: 707–711.
- Botev R, Mallie JP, Couchoud C *et al.* Estimating glomerular filtration rate: Cockcroft-Gault and Modification of Diet in Renal Disease formulas compared to renal inulin clearance. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; **4**: 899–906.
- Rovin BH, McKinley AM, Birmingham DJ. Can we personalize treatment for kidney diseases? *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; **4**: 1670–1676.
- Upadhyay A, Earley A, Haynes SM *et al.* Systematic review: blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. *Ann Intern Med* 2011; **154**: 541–548.
- Agarwal A, Haddad N, Hebert LA. Progression of kidney disease: diagnosis and management. In: Molony DA, Craig JC (eds). *Evidence-based Nephrology*, 1st edn. John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2008, pp 311–322.
- National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; **114**(Suppl 2): 555–576.
- Wuhl E, Trivelli A, Picca S *et al.* Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med* 2009; **361**: 1639–1650.
- Ogi M, Yokoyama H, Tomosugi N *et al.* Risk factors for infection and immunoglobulin replacement therapy in adult nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1994; **24**: 427–436.
- Furth SL, Arbus GS, Hogg R *et al.* Varicella vaccination in children with nephrotic syndrome: a report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *J Pediatr* 2003; **142**: 145–148.
- Philibert D, Cattran D. Remission of proteinuria in primary glomerulonephritis: we know the goal but do we know the price? *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; **4**: 550–559.
- McKinney PA, Feltbower RG, Brocklebank JT *et al.* Time trends and ethnic patterns of childhood nephrotic syndrome in Yorkshire, UK. *Pediatr Nephrol* 2001; **16**: 1040–1044.
- A Report of the International Study of Kidney Disease in Children. Primary nephrotic syndrome in children: clinical significance of histopathologic variants of minimal change and of diffuse mesangial hypercellularity. *Kidney Int* 1981; **20**: 765–771.
- Fakhouri F, Bocquet N, Taupin P *et al.* Steroid-sensitive nephrotic syndrome: from childhood to adulthood. *Am J Kidney Dis* 2003; **41**: 550–557.
- Koskimies O, Vilska J, Rapola J *et al.* Long-term outcome of primary nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 1982; **57**: 544–548.
- Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J *et al.* Prognostic significance of the early course of minimal change nephrotic syndrome: report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Am Soc Nephrol* 1997; **8**: 769–776.
- Arneil GC. 164 children with nephrosis. *Lancet* 1961; **2**: 1103–1110.
- Ruth EM, Kemper MJ, Leumann EP *et al.* Children with steroid-sensitive nephrotic syndrome come of age: long-term outcome. *J Pediatr* 2005; **147**: 202–207.
- Bhimma R, Coovadia HM, Adhikari M. Nephrotic syndrome in South African children: changing perspectives over 20 years. *Pediatr Nephrol* 1997; **11**: 429–434.
- Kim JS, Bellew CA, Silverstein DM *et al.* High incidence of initial and late steroid resistance in childhood nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2005; **68**: 1275–1281.
- Arneil GC. The nephrotic syndrome. *Pediatr Clin North Am* 1971; **18**: 547–559.
- Alternate-day versus intermittent prednisone in frequently relapsing nephrotic syndrome. A report of 'Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie'. *Lancet* 1979; **1**: 401–403.
- Hodson EM, Knight JF, Willis NS *et al.* Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD001533.
- Feber J, Al-Matrafi J, Farhadi E *et al.* Prednisone dosing per body weight or body surface area in children with nephrotic syndrome: is it equivalent? *Pediatr Nephrol* 2009; **24**: 1027–1031.
- The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Pediatr* 1981; **98**: 561–564.
- Short versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie. *Lancet* 1988; **1**: 380–383.
- Alternate-day prednisone is more effective than intermittent prednisone in frequently relapsing nephrotic syndrome. A report of 'Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie'. *Eur J Pediatr* 1981; **135**: 229–237.
- Broyer M, Guest G, Gagnadoux MF. Growth rate in children receiving alternate-day corticosteroid treatment after kidney transplantation. *J Pediatr* 1992; **120**: 721–725.
- Letavernier B, Letavernier E, Leroy S *et al.* Prediction of high-degree steroid dependency in pediatric idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008; **23**: 2221–2226.
- Noer MS. Predictors of relapse in steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2005; **36**: 1313–1320.
- Lewis MA, Baildom EM, Davis N *et al.* Nephrotic syndrome: from toddlers to twenties. *Lancet* 1989; **1**: 255–259.
- Andersen RF, Thrane N, Noergaard K *et al.* Early age at debut is a predictor of steroid-dependent and frequent relapsing nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010; **25**: 1299–1304.
- Constantinescu AR, Shah HB, Foote EF *et al.* Predicting first-year relapses in children with nephrotic syndrome. *Pediatrics* 2000; **105**: 492–495.
- Abeyagunawardena AS, Trompeter RS. Increasing the dose of prednisolone during viral infections reduces the risk of relapse in nephrotic syndrome: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child* 2008; **93**: 226–228.
- Gulati A, Sinha A, Sreenivas V *et al.* Daily corticosteroids reduce infection-associated relapses in frequently relapsing nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; **6**: 63–69.
- Elzouki AY, Jaiswal OP. Long-term, small dose prednisone therapy in frequently relapsing nephrotic syndrome of childhood. Effect on remission, statural growth, obesity, and infection rate. *Clin Pediatr (Phila)* 1988; **27**: 387–392.
- Consensus statement on management and audit potential for steroid responsive nephrotic syndrome. Report of a Workshop by the British Association for Paediatric Nephrology and Research Unit, Royal College of Physicians. *Arch Dis Child* 1994; **70**: 151–157.
- Bagga A, Ali U, Banerjee S *et al.* Management of steroid sensitive nephrotic syndrome: revised guidelines. *Indian Pediatr* 2008; **45**: 203–214.
- Srivastava RN, Vasudev AS, Bagga A *et al.* Long-term, low-dose prednisolone therapy in frequently relapsing nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1992; **6**: 247–250.
- Kyrieles HA, Lowik MM, Pronk I *et al.* Long-term outcome of biopsy-proven, frequently relapsing minimal-change nephrotic syndrome in children. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; **4**: 1593–1600.
- Latta K, von Schnakenburg C, Ehrich JH. A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2001; **16**: 271–282.
- Niaudet P, Habib R, Tete MJ *et al.* Cyclosporin in the treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 1987; **1**: 566–573.

45. Boyer O, Moulder JK, Grandin L *et al.* Short- and long-term efficacy of levamisole as adjunctive therapy in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008; **23**: 575–580.
46. Hino S, Takemura T, Okada M *et al.* Follow-up study of children with nephrotic syndrome treated with a long-term moderate dose of cyclosporine. *Am J Kidney Dis* 1998; **31**: 932–939.
47. Leroy V, Baudouin V, Alberti C *et al.* Growth in boys with idiopathic nephrotic syndrome on long-term cyclosporin and steroid treatment. *Pediatr Nephrol* 2009; **24**: 2393–2400.
48. Mowry JA, McCarthy ET. Cyclosporine in glomerular disease. *Semin Nephrol* 1996; **16**: 548–554.
49. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD002290.
50. Kyrieleis HA, Levtschenko EN, Wetzels JF. Long-term outcome after cyclophosphamide treatment in children with steroid-dependent and frequently relapsing minimal change nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2007; **49**: 592–597.
51. Azib S, Macher MA, Kwon T *et al.* Cyclophosphamide in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2011; **26**: 927–932.
52. Cyclophosphamide treatment of steroid dependent nephrotic syndrome: comparison of eight week with 12 week course. Report of Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie. *Arch Dis Child* 1987; **62**: 1102–1106.
53. Williams SA, Makker SP, Ingelfinger JR *et al.* Long-term evaluation of chlorambucil plus prednisone in the idiopathic nephrotic syndrome of childhood. *N Engl J Med* 1980; **302**: 929–933.
54. Wetzels JF. Cyclophosphamide-induced gonadal toxicity: a treatment dilemma in patients with lupus nephritis? *Neth J Med* 2004; **62**: 347–352.
55. Miller DG. Alkylating agents and human spermatogenesis. *JAMA* 1971; **217**: 1662–1665.
56. Weiss R. Randomized double-blind placebo controlled, multi-center trial of levamisole for children with frequently relapsing/steroid dependent nephrotic syndrome (abstract). *J Am Soc Nephrol* 1993; **4**: 289.
57. Fu LS, Shien CY, Chi CS. Levamisole in steroid-sensitive nephrotic syndrome children with frequent relapses and/or steroid dependency: comparison of daily and every-other-day usage. *Nephron Clin Pract* 2004; **97**: c137–c141.
58. Hafeez F, Ahmed TM, Samina U. Levamisole in steroid dependent and frequently relapsing nephrotic syndrome. *J Coll Physicians Surg Pak* 2006; **16**: 35–37.
59. Kemper MJ, Amon O, Timmermann K *et al.* [The treatment with levamisole of frequently recurring steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome in children]. *Dtsch Med Wochenschr* 1998; **123**: 239–243.
60. Palcoux JB, Niaudet P, Goumy P. Side effects of levamisole in children with nephrosis. *Pediatr Nephrol* 1994; **8**: 263–264.
61. Niaudet P. Comparison of cyclosporin and chlorambucil in the treatment of steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized controlled trial. The French Society of Paediatric Nephrology. *Pediatr Nephrol* 1992; **6**: 1–3.
62. Ponticelli C, Edefonti A, Ghio L *et al.* Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid-dependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 1993; **8**: 1326–1332.
63. Yoshioka K, Ohashi Y, Sakai T *et al.* A multicenter trial of mizoribine compared with placebo in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2000; **58**: 317–324.
64. El-Husseini A, El-Basuony F, Mahmoud I *et al.* Long-term effects of cyclosporine in children with idiopathic nephrotic syndrome: a single-centre experience. *Nephrol Dial Transplant* 2005; **20**: 2433–2438.
65. Hulton SA, Neuhaus TJ, Dillon MJ *et al.* Long-term cyclosporin A treatment of minimal-change nephrotic syndrome of childhood. *Pediatr Nephrol* 1994; **8**: 401–403.
66. Niaudet P, Broyer M, Habib R. Treatment of idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporin A in children. *Clin Nephrol* 1991; **35**(Suppl 1): S31–S36.
67. Ishikura K, Ikeda M, Hattori S *et al.* Effective and safe treatment with cyclosporine in nephrotic children: a prospective, randomized multicenter trial. *Kidney Int* 2008; **73**: 1167–1173.
68. Filler G. How should microemulsified Cyclosporine A (Neoral) therapy in patients with nephrotic syndrome be monitored? *Nephrol Dial Transplant* 2005; **20**: 1032–1034.
69. Sinha MD, MacLeod R, Rigby E *et al.* Treatment of severe steroid-dependent nephrotic syndrome (SDNS) in children with tacrolimus. *Nephrol Dial Transplant* 2006; **21**: 1848–1854.
70. Dotsch J, Dittrich K, Plank C *et al.* Is tacrolimus for childhood steroid-dependent nephrotic syndrome better than ciclosporin A? *Nephrol Dial Transplant* 2006; **21**: 1761–1763.
71. Iijima K, Hamahira K, Tanaka R *et al.* Risk factors for cyclosporine-induced tubulointerstitial lesions in children with minimal change nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2002; **61**: 1801–1805.
72. Kranz B, Vester U, Buscher R *et al.* Cyclosporine-A-induced nephrotoxicity in children with minimal-change nephrotic syndrome: long-term treatment up to 10 years. *Pediatr Nephrol* 2008; **23**: 581–586.
73. El-Husseini A, El-Basuony F, Mahmoud I *et al.* Impact of the cyclosporine-ketoconazole interaction in children with steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; **62**: 3–8.
74. Dorresteyn EM, Kist-van Holthe JE, Levtschenko EN *et al.* Mycophenolate mofetil versus cyclosporine for remission maintenance in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008; **23**: 2013–2020.
75. Hogg RJ, Fitzgibbons L, Bruck J *et al.* Clinical trial of mycophenolate mofetil (MMF) for frequent relapsing nephrotic syndrome in children (abstract). *Pediatr Nephrol* 2004; **19**: C66.
76. Afzal K, Bagga A, Menon S *et al.* Treatment with mycophenolate mofetil and prednisolone for steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2007; **22**: 2059–2065.
77. Barletta GM, Smoyer WE, Bunchman TE *et al.* Use of mycophenolate mofetil in steroid-dependent and -resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003; **18**: 833–837.
78. Ettenger R, Bartosh S, Choi L *et al.* Pharmacokinetics of enteric-coated mycophenolate sodium in stable pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2005; **9**: 780–787.
79. Ravani P, Magnasco A, Edefonti A *et al.* Short-term effects of rituximab in children with steroid- and calcineurin-dependent nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; **6**: 1308–1315.
80. Guigonis V, Dallochio A, Baudouin V *et al.* Rituximab treatment for severe steroid- or cyclosporine-dependent nephrotic syndrome: a multicentric series of 22 cases. *Pediatr Nephrol* 2008; **23**: 1269–1279.
81. Prytula A, Iijima K, Kamei K *et al.* Rituximab in refractory nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010; **25**: 461–468.
82. Chaumais MC, Garnier A, Chalard F *et al.* Fatal pulmonary fibrosis after rituximab administration. *Pediatr Nephrol* 2009; **24**: 1753–1755.
83. Gulati S, Sharma AP, Sharma RK *et al.* Do current recommendations for kidney biopsy in nephrotic syndrome need modifications? *Pediatr Nephrol* 2002; **17**: 404–408.
84. Gulati S, Sural S, Sharma RK *et al.* Spectrum of adolescent-onset nephrotic syndrome in Indian children. *Pediatr Nephrol* 2001; **16**: 1045–1048.
85. Baqi N, Singh A, Balachandra S *et al.* The paucity of minimal change disease in adolescents with primary nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1998; **12**: 105–107.
86. Gipson DS, Chin H, Presler TP *et al.* Differential risk of remission and ESRD in childhood FSGS. *Pediatr Nephrol* 2006; **21**: 344–349.
87. Gorensek MJ, Lebel MH, Nelson JD. Peritonitis in children with nephrotic syndrome. *Pediatrics* 1988; **81**: 849–856.
88. Ulinski T, Leroy S, Dubrel M *et al.* High serological response to pneumococcal vaccine in nephrotic children at disease onset on high-dose prednisone. *Pediatr Nephrol* 2008; **23**: 1107–1113.
89. Aoun B, Wannous H, Azema C *et al.* Polysaccharide pneumococcal vaccination of nephrotic children at disease onset-long-term data. *Pediatr Nephrol* 2010; **25**: 1773–1774.
90. The Australian immunisation handbook. Australian Government Department of Health and Ageing, Office of Health Protection: Woden, ACT, 2008.
91. American Academy of Pediatrics. Section1: Active and passive immunization. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA (eds). *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 27th edn. Elk Grove Village, IL, 2006, pp 1–103.
92. Trachtman H, Fine R, Friedman A *et al.* Quality of life in children with focal segmental glomerulosclerosis: baseline findings. Report of the FSGS clinical trial (CT) (abstract). *J Am Soc Nephrol* 2009; **20**: 147A.
93. Kerlin BA, Blatt NB, Fuh B *et al.* Epidemiology and risk factors for thromboembolic complications of childhood nephrotic syndrome: a Midwest Pediatric Nephrology Consortium (MWPNC) study. *J Pediatr* 2009; **155**: 105–110, 110 e101.
94. Soeiro EM, Koch VH, Fujimura MD *et al.* Influence of nephrotic state on the infectious profile in childhood idiopathic nephrotic syndrome. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2004; **59**: 273–278.
95. Uncu N, Bulbul M, Yildiz N *et al.* Primary peritonitis in children with nephrotic syndrome: results of a 5-year multicenter study. *Eur J Pediatr* 2010; **169**: 73–76.

96. USRDS 2003. *Annual data report: Atlas of end-stage renal disease in the United States*. US Renal Data System, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases: Bethesda, MD, 2003.
97. Prospective, controlled trial of cyclophosphamide therapy in children with nephrotic syndrome. Report of the International study of Kidney Disease in Children. *Lancet* 1974; **2**: 423–427.
98. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J *et al*. Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatr Nephrol* 1996; **10**: 590–593.
99. Gipson DS, Massengill SF, Yao L *et al*. Management of childhood onset nephrotic syndrome. *Pediatrics* 2009; **124**: 747–757.
100. Abrantes MM, Cardoso LS, Lima EM *et al*. Predictive factors of chronic kidney disease in primary focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 2006; **21**: 1003–1012.
101. Chitalia VC, Wells JE, Robson RA *et al*. Predicting renal survival in primary focal glomerulosclerosis from the time of presentation. *Kidney Int* 1999; **56**: 2236–2242.
102. Cosio FG, Hernandez RA. Favorable prognostic significance of raised serum C3 concentration in patients with idiopathic focal glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 1996; **45**: 146–152.
103. Troyanov S, Wall CA, Miller JA *et al*. Focal and segmental glomerulosclerosis: definition and relevance of a partial remission. *J Am Soc Nephrol* 2005; **16**: 1061–1068.
104. Hogg RJ, Furth S, Lemley KV *et al*. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics* 2003; **111**: 1416–1421.
105. Chernin G, Heeringa SF, Gbadegesin R *et al*. Low prevalence of NPHS2 mutations in African American children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008; **23**: 1455–1460.
106. Karle SM, Uetz B, Ronner V *et al*. Novel mutations in NPHS2 detected in both familial and sporadic steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2002; **13**: 388–393.
107. Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S *et al*. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. *Nat Med* 2008; **14**: 931–938.
108. Garin EH, Orak JK, Hiott KL *et al*. Cyclosporine therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome. A controlled study. *Am J Dis Child* 1988; **142**: 985–988.
109. Lieberman KV, Tejani A. A randomized double-blind placebo-controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. *J Am Soc Nephrol* 1996; **7**: 56–63.
110. Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A *et al*. A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1993; **43**: 1377–1384.
111. Gipson DS, Trachtman H, Kaskel FJ *et al*. Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults. *Kidney Int* 2011; **80**: 868–878.
112. Caridi G, Perfumo F, Ghiggeri GM. NPHS2 (Podocin) mutations in nephrotic syndrome. Clinical spectrum and fine mechanisms. *Pediatr Res* 2005; **57**: 54R–61R.
113. Choudhry S, Bagga A, Hari P *et al*. Efficacy and safety of tacrolimus versus cyclosporine in children with steroid-resistant nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2009; **53**: 760–769.
114. Winn MP. Not all in the family: mutations of podocin in sporadic steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2002; **13**: 577–579.
115. Bagga A, Mudigoudar BD, Hari P *et al*. Enalapril dosage in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; **19**: 45–50.
116. Li Z, Duan C, He J *et al*. Mycophenolate mofetil therapy for children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010; **25**: 883–888.
117. Hari P, Bagga A, Mantan M. Short term efficacy of intravenous dexamethasone and methylprednisolone therapy in steroid resistant nephrotic syndrome. *Indian Pediatr* 2004; **41**: 993–1000.
118. de Mello VR, Rodrigues MT, Mastrocinque TH *et al*. Mycophenolate mofetil in children with steroid/cyclophosphamide-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010; **25**: 453–460.
119. Hodson EM, Craig JC. Therapies for steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008; **23**: 1391–1394.
120. Plank C, Kalb V, Hinkes B *et al*. Cyclosporin A is superior to cyclophosphamide in children with steroid-resistant nephrotic syndrome—a randomized controlled multicentre trial by the Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. *Pediatr Nephrol* 2008; **23**: 1483–1493.
121. Nachman PH, Jennette JC, Falk RJ. Primary glomerular diseases. In: Brenner BM (ed). *Brenner and Rector's The Kidney*, 8th edn. Saunders/Elsevier: Philadelphia, PA, 2008, pp 987–1066.
122. Arneil GC, Lam CN. Long-term assessment of steroid therapy in childhood nephrosis. *Lancet* 1966; **2**: 819–821.
123. Black DA, Rose G, Brewer DB. Controlled trial of prednisone in adult patients with the nephrotic syndrome. *Br Med J* 1970; **3**: 421–426.
124. Coggins CH. Adult minimal change nephropathy: experience of the collaborative study of glomerular disease. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1986; **97**: 18–26.
125. Huang JJ, Hsu SC, Chen FF *et al*. Adult-onset minimal change disease among Taiwanese: clinical features, therapeutic response, and prognosis. *Am J Nephrol* 2001; **21**: 28–34.
126. Radhakrishnan J, Appel AS, Valeri A *et al*. The nephrotic syndrome, lipids, and risk factors for cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis* 1993; **22**: 135–142.
127. McIntyre P, Craig JC. Prevention of serious bacterial infection in children with nephrotic syndrome. *J Paediatr Child Health* 1998; **34**: 314–317.
128. Mahmoodi BK, ten Kate MK, Waanders F *et al*. High absolute risks and predictors of venous and arterial thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome: results from a large retrospective cohort study. *Circulation* 2008; **117**: 224–230.
129. Mak SK, Short CD, Mallick NP. Long-term outcome of adult-onset minimal-change nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1996; **11**: 2192–2201.
130. Waldman M, Crew RJ, Valeri A *et al*. Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; **2**: 445–453.
131. Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Minimal-change glomerulopathy of adulthood. *Am J Nephrol* 1988; **8**: 291–297.
132. Nolasco F, Cameron JS, Heywood EF *et al*. Adult-onset minimal change nephrotic syndrome: a long-term follow-up. *Kidney Int* 1986; **29**: 1215–1223.
133. Tse KC, Lam MF, Yip PS *et al*. Idiopathic minimal change nephrotic syndrome in older adults: steroid responsiveness and pattern of relapses. *Nephrol Dial Transplant* 2003; **18**: 1316–1320.
134. Appel GB, Radhakrishnan J, d'Agati V. Secondary glomerular diseases. In: Brenner BM (ed). *Brenner and Rector's The Kidney*, 8th edn. Saunders/Elsevier: Philadelphia, PA, 2008, pp 1067–1146.
135. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD001533.
136. Palmer SC, Nand K, Strippoli GF. Interventions for minimal change disease in adults with nephrotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD001537.
137. Al-Khader AA, Lien JW, Aber GM. Cyclophosphamide alone in the treatment of adult patients with minimal change glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1979; **11**: 26–30.
138. Uldall PR, Feest TG, Morley AR *et al*. Cyclophosphamide therapy in adults with minimal-change nephrotic syndrome. *Lancet* 1972; **1**: 1250–1253.
139. Matsumoto H, Nakao T, Okada T *et al*. Favorable outcome of low-dose cyclosporine after pulse methylprednisolone in Japanese adult minimal-change nephrotic syndrome. *Intern Med* 2004; **43**: 668–673.
140. Li X, Li H, Chen J *et al*. Tacrolimus as a steroid-sparing agent for adults with steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2008; **23**: 1919–1925.
141. Meyrier A, Condamine MC, Broneer D. Treatment of adult idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporin A: minimal-change disease and focal-segmental glomerulosclerosis. Collaborative Group of the French Society of Nephrology. *Clin Nephrol* 1991; **35**(Suppl 1): S37–S42.
142. Eguchi A, Takei T, Yoshida T *et al*. Combined cyclosporine and prednisolone therapy in adult patients with the first relapse of minimal-change nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2010; **25**: 124–129.
143. Meyrier A, Naudet P, Brodeur J. *Optimal use of Sandimmun in Nephrotic Syndrome*. Springer: Berlin, Germany, 1993.
144. Meyrier A, Noel LH, Auriche P *et al*. Long-term renal tolerance of cyclosporin A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. Collaborative Group of the Societe de Nephrologie. *Kidney Int* 1994; **45**: 1446–1456.
145. Choi MJ, Eustace JA, Gimenez LF *et al*. Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. *Kidney Int* 2002; **61**: 1098–1114.
146. Fujinaga S, Ohtomo Y, Hirano D *et al*. Mycophenolate mofetil therapy for childhood-onset steroid dependent nephrotic syndrome after long-term cyclosporine: extended experience in a single center. *Clin Nephrol* 2009; **72**: 268–273.

147. Siu YP, Tong MK, Leung K *et al*. The use of enteric-coated mycophenolate sodium in the treatment of relapsing and steroid-dependent minimal change disease. *J Nephrol* 2008; **21**: 127–131.
148. Jennette JC, Falk RJ. Adult minimal change glomerulopathy with acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1990; **16**: 432–437.
149. Lechner BL, Bockenhauer D, Iragorri S *et al*. The risk of cardiovascular disease in adults who have had childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; **19**: 744–748.
150. Yalavarthi R, Smith ML, Edelstein C. Acute kidney injury complicating minimal change disease: the case for careful use of diuretics and angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Nephrology (Carlton)* 2007; **12**: 529–531.
151. Colquitt JL, Kirby J, Green C *et al*. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of treatments for children with idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome: a systematic review. *Health Technol Assess* 2007; **11**: iii–iv, ix–xi, 1–93.
152. D'Agati V. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 2003; **23**: 117–134.
153. Braden GL, Mulhern JG, O'Shea MH *et al*. Changing incidence of glomerular diseases in adults. *Am J Kidney Dis* 2000; **35**: 878–883.
154. Haas M, Meehan SM, Karrison TG *et al*. Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976 to 1979 and 1995 to 1997. *Am J Kidney Dis* 1997; **30**: 621–631.
155. Deegens JK, Steenbergen EJ, Wetzels JF. Review on diagnosis and treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Neth J Med* 2008; **66**: 3–12.
156. Deegens JK, Dijkman HB, Borm GF *et al*. Podocyte foot process effacement as a diagnostic tool in focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2008; **74**: 1568–1576.
157. Aucella F, De Bonis P, Gatta G *et al*. Molecular analysis of NPHS2 and ACTN4 genes in a series of 33 Italian patients affected by adult-onset nonfamilial focal segmental glomerulosclerosis. *Nephron Clin Pract* 2005; **99**: c31–c36.
158. Caridi G, Bertelli R, Scolari F *et al*. Podocin mutations in sporadic focal-segmental glomerulosclerosis occurring in adulthood. *Kidney Int* 2003; **64**: 365.
159. Gigante M, Pontrelli P, Montemurno E *et al*. CD2AP mutations are associated with sporadic nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis (FSGS). *Nephrol Dial Transplant* 2009; **24**: 1858–1864.
160. He N, Zahirieh A, Mei Y *et al*. Recessive NPHS2 (Podocin) mutations are rare in adult-onset idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; **2**: 31–37.
161. Machuca E, Hummel A, Nevo F *et al*. Clinical and epidemiological assessment of steroid-resistant nephrotic syndrome associated with the NPHS2 R229Q variant. *Kidney Int* 2009; **75**: 727–735.
162. Santin S, Ars E, Rossetti S *et al*. TRPC6 mutational analysis in a large cohort of patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2009; **24**: 3089–3096.
163. Santin S, Garcia-Maset R, Ruiz P *et al*. Nephrin mutations cause childhood- and adult-onset focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2009; **76**: 1268–1276.
164. Genovese G, Friedman DJ, Ross MD *et al*. Association of trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African Americans. *Science* 2010; **329**: 841–845.
165. Cameron JS, Turner DR, Ogg CS *et al*. The long-term prognosis of patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 1978; **10**: 213–218.
166. Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Primary focal segmental glomerulosclerosis: clinical course and response to therapy. *Am J Kidney Dis* 1994; **23**: 773–783.
167. Velosa JA, Donadio Jr JV, Holley KE. Focal sclerosing glomerulonephropathy: a clinicopathologic study. *Mayo Clin Proc* 1975; **50**: 121–133.
168. Banfi G, Moriggi M, Sabadini E *et al*. The impact of prolonged immunosuppression on the outcome of idiopathic focal-segmental glomerulosclerosis with nephrotic syndrome in adults. A collaborative retrospective study. *Clin Nephrol* 1991; **36**: 53–59.
169. Cattran DC, Rao P. Long-term outcome in children and adults with classic focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1998; **32**: 72–79.
170. Korbet SM. Treatment of primary focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2002; **62**: 2301–2310.
171. Rydel JJ, Korbet SM, Borok RZ *et al*. Focal segmental glomerular sclerosis in adults: presentation, course, and response to treatment. *Am J Kidney Dis* 1995; **25**: 534–542.
172. Goumenos DS, Tsagalis G, El Nahas AM *et al*. Immunosuppressive treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis: a five-year follow-up study. *Nephron Clin Pract* 2006; **104**: c75–c82.
173. Pei Y, Cattran D, Delmore T *et al*. Evidence suggesting under-treatment in adults with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. Regional Glomerulonephritis Registry Study. *Am J Med* 1987; **82**: 938–944.
174. Stirling CM, Mathieson P, Boulton-Jones JM *et al*. Treatment and outcome of adult patients with primary focal segmental glomerulosclerosis in five UK renal units. *QJM* 2005; **98**: 443–449.
175. Wehrmann M, Bohle A, Held H *et al*. Long-term prognosis of focal sclerosing glomerulonephritis. An analysis of 250 cases with particular regard to tubulointerstitial changes. *Clin Nephrol* 1990; **33**: 115–122.
176. Caridi G, Gigante M, Ravani P *et al*. Clinical features and long-term outcome of nephrotic syndrome associated with heterozygous NPHS1 and NPHS2 mutations. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; **4**: 1065–1072.
177. Beaufils H, Alphonse JC, Guedon J *et al*. Focal glomerulosclerosis: natural history and treatment. A report of 70 cases. *Nephron* 1978; **21**: 75–85.
178. Praga M, Martinez MA, Andres A *et al*. Acute renal failure and tubular dysfunction associated with minimal change nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1989; **4**: 914–916.
179. Deegens JK, Assmann KJ, Steenbergen EJ *et al*. Idiopathic focal segmental glomerulosclerosis: a favourable prognosis in untreated patients? *Neth J Med* 2005; **63**: 393–398.
180. Gupta K, Iskandar SS, Daeiagh P *et al*. Distribution of pathologic findings in individuals with nephrotic proteinuria according to serum albumin. *Nephrol Dial Transplant* 2008; **23**: 1595–1599.
181. Duncan N, Dhaygude A, Owen J *et al*. Treatment of focal and segmental glomerulosclerosis in adults with tacrolimus monotherapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; **19**: 3062–3067.
182. Cattran DC, Alexopoulos E, Heering P *et al*. Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome: workshop recommendations. *Kidney Int* 2007; **72**: 1429–1447.
183. Shiiki H, Nishino T, Uyama H *et al*. Clinical and morphological predictors of renal outcome in adult patients with focal and segmental glomerulosclerosis (FSGS). *Clin Nephrol* 1996; **46**: 362–368.
184. Braun N, Schmutzler F, Lange C *et al*. Immunosuppressive treatment for focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008: CD003233.
185. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA *et al*. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. North America Nephrotic Syndrome Study Group. *Kidney Int* 1999; **56**: 2220–2226.
186. Ghiggeri GM, Catarsi P, Scolari F *et al*. Cyclosporine in patients with steroid-resistant nephrotic syndrome: an open-label, nonrandomized, retrospective study. *Clin Ther* 2004; **26**: 1411–1418.
187. Heering P, Braun N, Mullejans R *et al*. Cyclosporine A and chlorambucil in the treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 2004; **43**: 10–18.
188. Ittel TH, Clasen W, Fuhs M *et al*. Long-term cyclosporine A treatment in adults with minimal change nephrotic syndrome or focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 1995; **44**: 156–162.
189. Melocoton TL, Kamil ES, Cohen AH *et al*. Long-term cyclosporine A treatment of steroid-resistant and steroid-dependent nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1991; **18**: 583–588.
190. Segarra A, Vila J, Pou L *et al*. Combined therapy of tacrolimus and corticosteroids in cyclosporin-resistant or -dependent idiopathic focal glomerulosclerosis: a preliminary uncontrolled study with prospective follow-up. *Nephrol Dial Transplant* 2002; **17**: 655–662.
191. Abe S, Amagasaki Y, Konishi K *et al*. Idiopathic membranous glomerulonephritis: aspects of geographical differences. *J Clin Pathol* 1986; **39**: 1193–1198.
192. Cahen R, Francois B, Trollet P *et al*. Aetiology of membranous glomerulonephritis: a prospective study of 82 adult patients. *Nephrol Dial Transplant* 1989; **4**: 172–180.
193. Schwartz MM. Membranous glomerulonephritis. In: Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM (eds). *Heptinstall's Pathology of the Kidney*, 6th edn, vol. 1. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2007, pp 205–251.
194. Kuroki A, Shibata T, Honda H *et al*. Glomerular and serum IgG subclasses in diffuse proliferative lupus nephritis, membranous lupus nephritis, and idiopathic membranous nephropathy. *Intern Med* 2002; **41**: 936–942.
195. Ohtani H, Wakui H, Komatsuda A *et al*. Distribution of glomerular IgG subclass deposits in malignancy-associated membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; **19**: 574–579.
196. Zeng CH, Chen HM, Wang RS *et al*. Etiology and clinical characteristics of membranous nephropathy in Chinese patients. *Am J Kidney Dis* 2008; **52**: 691–698.

197. Honkanen E. Survival in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1986; **25**: 122–128.
198. Ehrenreich T, Porush JG, Churg J *et al*. Treatment of idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1976; **295**: 741–746.
199. Lefaucheur C, Stengel B, Nochy D *et al*. Membranous nephropathy and cancer: Epidemiologic evidence and determinants of high-risk cancer association. *Kidney Int* 2006; **70**: 1510–1517.
200. Beck Jr LH, Bonegio RG, Lambeau G *et al*. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009; **361**: 11–21.
201. Glasscock RJ. Secondary membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1992; **7**(Suppl 1): 64–71.
202. Gluck MC, Gallo G, Lowenstein J *et al*. Membranous glomerulonephritis. Evolution of clinical and pathologic features. *Ann Intern Med* 1973; **78**: 1–12.
203. Burstein DM, Korbet SM, Schwartz MM. Membranous glomerulonephritis and malignancy. *Am J Kidney Dis* 1993; **22**: 5–10.
204. Jha V, Ganguli A, Saha TK *et al*. A randomized, controlled trial of steroids and cyclophosphamide in adults with nephrotic syndrome caused by idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007; **18**: 1899–1904.
205. Passerini P, Ponticelli C. Membranous nephropathy. In: Ponticelli C, Glasscock R (eds). *Treatment of Primary Glomerulonephritis*, 2nd edn. Oxford University Press: Oxford, UK, 2009, pp 261–312.
206. Glasscock RJ. Diagnosis and natural course of membranous nephropathy. *Semin Nephrol* 2003; **23**: 324–332.
207. Cameron JS. Membranous nephropathy and its treatment. *Nephrol Dial Transplant* 1992; **7**(Suppl 1): 72–79.
208. Cattran DC. Idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 2001; **59**: 1983–1994.
209. Donadio Jr JV, Torres VE, Velosa JA *et al*. Idiopathic membranous nephropathy: the natural history of untreated patients. *Kidney Int* 1988; **33**: 708–715.
210. Erwin DT, Donadio Jr JV, Holley KE. The clinical course of idiopathic membranous nephropathy. *Mayo Clin Proc* 1973; **48**: 697–712.
211. Hopper Jr J, Trew PA, Biava CG. Membranous nephropathy: its relative benignity in women. *Nephron* 1981; **29**: 18–24.
212. Murphy BF, Fairley KF, Kincaid-Smith PS. Idiopathic membranous glomerulonephritis: long-term follow-up in 139 cases. *Clin Nephrol* 1988; **30**: 175–181.
213. Row PG, Cameron JS, Turner DR *et al*. Membranous nephropathy. Long-term follow-up and association with neoplasia. *Q J Med* 1975; **44**: 207–239.
214. Schieppati A, Mosconi L, Perna A *et al*. Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1993; **329**: 85–89.
215. Polanco N, Gutierrez E, Covarsi A *et al*. Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010; **21**: 697–704.
216. Cattran D. Management of membranous nephropathy: when and what for treatment. *J Am Soc Nephrol* 2005; **16**: 1188–1194.
217. Cattran DC, Reich HN, Beanlands HJ *et al*. The impact of sex in primary glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2008; **23**: 2247–2253.
218. Pei Y, Cattran D, Greenwood C. Predicting chronic renal insufficiency in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 1992; **42**: 960–966.
219. Cattran DC, Pei Y, Greenwood CM *et al*. Validation of a predictive model of idiopathic membranous nephropathy: its clinical and research implications. *Kidney Int* 1997; **51**: 901–907.
220. Fervenza FC, Sethi S, Specks U. Idiopathic membranous nephropathy: diagnosis and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; **3**: 905–919.
221. Laluck Jr BJ, Cattran DC. Prognosis after a complete remission in adult patients with idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1999; **33**: 1026–1032.
222. Troyanov S, Wall CA, Miller JA *et al*. Idiopathic membranous nephropathy: definition and relevance of a partial remission. *Kidney Int* 2004; **66**: 1199–1205.
223. Kosmadakis G, Filiopoulos V, Georgoulis C *et al*. Comparison of the influence of angiotensin-converting enzyme inhibitor lisinopril and angiotensin II receptor antagonist losartan in patients with idiopathic membranous nephropathy and nephrotic syndrome. *Scand J Urol Nephrol* 2010; **44**: 251–256.
224. Reichert LJ, Koene RA, Wetzels JF. Urinary excretion of beta 2-microglobulin predicts renal outcome in patients with idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1995; **6**: 1666–1669.
225. Reichert LJ, Koene RA, Wetzels JF. Urinary IgG excretion as a prognostic factor in idiopathic membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 1997; **48**: 79–84.
226. Donadio Jr JV, Holley KE, Anderson CF *et al*. Controlled trial of cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 1974; **6**: 431–439.
227. Murphy BF, McDonald I, Fairley KF *et al*. Randomized controlled trial of cyclophosphamide, warfarin and dipyridamole in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1992; **37**: 229–234.
228. Shearman JD, Yin ZG, Aarons I *et al*. The effect of treatment with prednisolone or cyclophosphamide-warfarin-dipyridamole combination on the outcome of patients with membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 1988; **30**: 320–329.
229. Ponticelli C, Zucchelli P, Imbasciati E *et al*. Controlled trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1984; **310**: 946–950.
230. Falk RJ, Hogan SL, Muller KE *et al*. Treatment of progressive membranous glomerulopathy. A randomized trial comparing cyclophosphamide and corticosteroids with corticosteroids alone. The Glomerular Disease Collaborative Network. *Ann Intern Med* 1992; **116**: 438–445.
231. McQuarrie EP, Stirling CM, Geddes CC. Idiopathic membranous nephropathy and nephrotic syndrome: outcome in the era of evidence-based therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2012; **27**: 235–242.
232. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P *et al*. A randomized trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1989; **320**: 8–13.
233. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P *et al*. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int* 1995; **48**: 1600–1604.
234. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P *et al*. Methylprednisolone plus chlorambucil as compared with methylprednisolone alone for the treatment of idiopathic membranous nephropathy. The Italian Idiopathic Membranous Nephropathy Treatment Study Group. *N Engl J Med* 1992; **327**: 599–603.
235. Ponticelli C, Altieri P, Scolari F *et al*. A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1998; **9**: 444–450.
236. Hogan SL, Muller KE, Jennette JC *et al*. A review of therapeutic studies of idiopathic membranous glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 1995; **25**: 862–875.
237. Imperiale TF, Goldfarb S, Berns JS. Are cytotoxic agents beneficial in idiopathic membranous nephropathy? A meta-analysis of the controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 1995; **5**: 1553–1558.
238. Jindal K, West M, Bear R *et al*. Long-term benefits of therapy with cyclophosphamide and prednisone in patients with membranous glomerulonephritis and impaired renal function. *Am J Kidney Dis* 1992; **19**: 61–67.
239. Perna A, Schieppati A, Zamora J *et al*. Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2004; **44**: 385–401.
240. West ML, Jindal KK, Bear RA *et al*. A controlled trial of cyclophosphamide in patients with membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 1987; **32**: 579–584.
241. Hofstra JM, Branten AJ, Wirtz JJ *et al*. Early versus late start of immunosuppressive therapy in idiopathic membranous nephropathy: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2010; **25**: 129–136.
242. Branten AJ, Reichert LJ, Koene RA *et al*. Oral cyclophosphamide versus chlorambucil in the treatment of patients with membranous nephropathy and renal insufficiency. *QJM* 1998; **91**: 359–366.
243. du Buf-Vereijken PW, Branten AJ, Wetzels JF. Cytotoxic therapy for membranous nephropathy and renal insufficiency: improved renal survival but high relapse rate. *Nephrol Dial Transplant* 2004; **19**: 1142–1148.
244. Rose GA, Black DAK, Members of Working Party. Controlled trial of azathioprine and prednisone in chronic renal disease. Report by Medical Research Council Working Party. *Br Med J* 1971; **2**: 239–241.
245. Western Canadian Glomerulonephritis Study Group. Controlled trial of azathioprine in the nephrotic syndrome secondary to idiopathic membranous glomerulonephritis. *Can Med Assoc J* 1976; **115**: 1209–1210.
246. Lagrue G, Bernard D, Bariety J *et al*. [Treatment with chlorambucil and azathioprine in primary glomerulonephritis. Results of a 'controlled' study]. *J Urol Nephrol (Paris)* 1975; **81**: 655–672.
247. Ambalavanan S, Fauvel JP, Sibley RK *et al*. Mechanism of the antiproteinuric effect of cyclosporine in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1996; **7**: 290–298.

248. Guasch A, Suranyi M, Newton L *et al*. Short-term responsiveness of membranous glomerulopathy to cyclosporine. *Am J Kidney Dis* 1992; **20**: 472–481.
249. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA *et al*. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. *Kidney Int* 2001; **59**: 1484–1490.
250. Alexopoulos E, Papagianni A, Tselamashvili M *et al*. Induction and long-term treatment with cyclosporin A in membranous glomerulonephritis with the nephrotic syndrome (abstract). *J Am Soc Nephrol* 2005; **16**: 780A.
251. Cattran DC, Greenwood C, Ritchie S *et al*. A controlled trial of cyclosporine in patients with progressive membranous nephropathy. Canadian Glomerulonephritis Study Group. *Kidney Int* 1995; **47**: 1130–1135.
252. DeSanto NG, Capodicasa G, Giordano C. Treatment of idiopathic membranous nephropathy unresponsive to methylprednisolone and chlorambucil with cyclosporin. *Am J Nephrol* 1987; **7**: 74–76.
253. Rostoker G, Belghiti D, Ben Maadi A *et al*. Long-term cyclosporin A therapy for severe idiopathic membranous nephropathy. *Nephron* 1993; **63**: 335–341.
254. Praga M, Barrio V, Juarez GF *et al*. Tacrolimus monotherapy in membranous nephropathy: a randomized controlled trial. *Kidney Int* 2007; **71**: 924–930.
255. Bruns FJ, Adler S, Fraley DS *et al*. Sustained remission of membranous glomerulonephritis after cyclophosphamide and prednisone. *Ann Intern Med* 1991; **114**: 725–730.
256. Mathieson PW, Turner AN, Maidment CG *et al*. Prednisolone and chlorambucil treatment in idiopathic membranous nephropathy with deteriorating renal function. *Lancet* 1988; **2**: 869–872.
257. Torres A, Dominguez-Gil B, Carreno A *et al*. Conservative versus immunosuppressive treatment of patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 2002; **61**: 219–227.
258. Warwick GL, Geddes CG, Boulton-Jones JM. Prednisolone and chlorambucil therapy for idiopathic membranous nephropathy with progressive renal failure. *Q J Med* 1994; **87**: 223–229.
259. Chen M, Li H, Li XY *et al*. Tacrolimus combined with corticosteroids in treatment of nephrotic idiopathic membranous nephropathy: a multicenter randomized controlled trial. *Am J Med Sci* 2010; **339**: 233–238.
260. A controlled study of short-term prednisone treatment in adults with membranous nephropathy. Collaborative Study of the Adult Idiopathic Nephrotic Syndrome. *N Engl J Med* 1979; **301**: 1301–1306.
261. Cattran DC, Delmore T, Roscoe J *et al*. A randomized controlled trial of prednisone in patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1989; **320**: 210–215.
262. Shiiki H, Saito T, Nishitani Y *et al*. Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan. *Kidney Int* 2004; **65**: 1400–1407.
263. Branten AJ, du Buf-Vereijken PW, Vervloet M *et al*. Mycophenolate mofetil in idiopathic membranous nephropathy: a clinical trial with comparison to a historic control group treated with cyclophosphamide. *Am J Kidney Dis* 2007; **50**: 248–256.
264. Chan TM, Lin AW, Tang SC *et al*. Prospective controlled study on mycophenolate mofetil and prednisolone in the treatment of membranous nephropathy with nephrotic syndrome. *Nephrology (Carlton)* 2007; **12**: 576–581.
- 264a. Senthil Nayagam L, Ganguli A, Rath M *et al*. Mycophenolate mofetil or standard therapy for membranous nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis: a pilot study. *Nephrol Dial Transplant* 2008; **23**: 1926–1930.
265. Dussol B, Morange S, Burtay S *et al*. Mycophenolate mofetil monotherapy in membranous nephropathy: a 1-year randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2008; **52**: 699–705.
266. Remuzzi G, Chiurciu C, Abbate M *et al*. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy. *Lancet* 2002; **360**: 923–924.
267. Ruggenti P, Chiurciu C, Brusegan V *et al*. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy: a one-year prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2003; **14**: 1851–1857.
268. Ruggenti P, Chiurciu C, Abbate M *et al*. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy: who can benefit? *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; **1**: 738–748.
269. Fervenza FC, Cosio FG, Erickson SB *et al*. Rituximab treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 2008; **73**: 117–125.
270. Cravedi P, Ruggenti P, Sghirlanzoni MC *et al*. Titrating rituximab to circulating B cells to optimize lymphocytolytic therapy in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; **2**: 932–937.
271. Fervenza FC, Abraham RS, Erickson SB *et al*. Rituximab therapy in idiopathic membranous nephropathy: a 2-year study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; **5**: 2188–2198.
272. Berg AL, Arnadottir M. ACTH-induced improvement in the nephrotic syndrome in patients with a variety of diagnoses. *Nephrol Dial Transplant* 2004; **19**: 1305–1307.
273. Berg AL, Nilsson-Ehle P, Arnadottir M. Beneficial effects of ACTH on the serum lipoprotein profile and glomerular function in patients with membranous nephropathy. *Kidney Int* 1999; **56**: 1534–1543.
274. Ponticelli C, Passerini P, Salvadori M *et al*. A randomized pilot trial comparing methylprednisolone plus a cytotoxic agent versus synthetic adrenocorticotrophic hormone in idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2006; **47**: 233–240.
275. Ahmed S, Rahman M, Alam MR *et al*. Methyl prednisolone plus chlorambucil as compared with prednisolone alone for the treatment of idiopathic membranous nephropathy. A preliminary study. *Bangladesh Renal J* 1994; **13**: 51–54.
276. Reichert LJ, Huysmans FT, Assmann K *et al*. Preserving renal function in patients with membranous nephropathy: daily oral chlorambucil compared with intermittent monthly pulses of cyclophosphamide. *Ann Intern Med* 1994; **121**: 328–333.
277. Bombach AS, Derebail VK, McGregor JG *et al*. Rituximab therapy for membranous nephropathy: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; **4**: 734–744.
278. Nasr SH, Said SM, Valeri AM *et al*. Membranous glomerulonephritis with ANCA-associated necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; **4**: 299–308.
279. Troxell ML, Saxena AB, Kambham N. Concurrent anti-glomerular basement membrane disease and membranous glomerulonephritis: a case report and literature review. *Clin Nephrol* 2006; **66**: 120–127.
280. Waldman M, Austin III HA. Controversies in the treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2009; **5**: 469–479.
281. Ponticelli C, Passerini P, Altieri P *et al*. Remissions and relapses in idiopathic membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1992; **7**(Suppl 1): 85–90.
282. Suki WN, Trimarchi H, Frommer JP. Relapsing membranous nephropathy. Response to therapy of relapses compared to that of the original disease. *Am J Nephrol* 1999; **19**: 474–479.
283. du Buf-Vereijken PW, Wetzels JF. Efficacy of a second course of immunosuppressive therapy in patients with membranous nephropathy and persistent or relapsing disease activity. *Nephrol Dial Transplant* 2004; **19**: 2036–2043.
284. Faurschou M, Sorensen IJ, Mellemkjaer L *et al*. Malignancies in Wegener's granulomatosis: incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients. *J Rheumatol* 2008; **35**: 100–105.
285. Segarra A, Praga M, Ramos N *et al*. Successful treatment of membranous glomerulonephritis with rituximab in calcineurin inhibitor-dependent patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; **4**: 1083–1088.
286. Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Kidney Int* 1978; **13**: 159–165.
287. USRDS 2008. *Annual data report: Atlas of chronic kidney disease*. Atlas of end-stage renal disease. US Renal Data System, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases: Bethesda, MD, 2008.
288. Menon S, Valentini RP. Membranous nephropathy in children: clinical presentation and therapeutic approach. *Pediatr Nephrol* 2010; **25**: 1419–1428.
289. Makker SP. Treatment of membranous nephropathy in children. *Semin Nephrol* 2003; **23**: 379–385.
290. Watson AR, Rance CP, Bain J. Long term effects of cyclophosphamide on testicular function. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; **291**: 1457–1460.
291. Habib R, Kleinknecht C, Gubler MC. Extramembranous glomerulonephritis in children: report of 50 cases. *J Pediatr* 1973; **82**: 754–766.
292. Olbing H, Greifer I, Bennett BP *et al*. Idiopathic membranous nephropathy in children. *Kidney Int* 1973; **3**: 381–390.
293. Chan WC, Tsao YC. Diffuse membranous glomerulonephritis in children. *J Clin Pathol* 1966; **19**: 464–469.
294. Trainin EB, Boichis H, Spitzer A *et al*. Idiopathic membranous nephropathy. Clinical course in children. *N Y State J Med* 1976; **76**: 357–360.
295. Latham P, Poucell S, Koresaar A *et al*. Idiopathic membranous glomerulopathy in Canadian children: a clinicopathologic study. *J Pediatr* 1982; **101**: 682–685.

296. Ramirez F, Brouhard BH, Travis LB *et al.* Idiopathic membranous nephropathy in children. *J Pediatr* 1982; **101**: 677–681.
297. Tsukahara H, Takahashi Y, Yoshimoto M *et al.* Clinical course and outcome of idiopathic membranous nephropathy in Japanese children. *Pediatr Nephrol* 1993; **7**: 387–391.
298. Lee BH, Cho HY, Kang HG *et al.* Idiopathic membranous nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 2006; **21**: 1707–1715.
299. Chen A, Frank R, Vento S *et al.* Idiopathic membranous nephropathy in pediatric patients: presentation, response to therapy, and long-term outcome. *BMC Nephrol* 2007; **8**: 11.
300. Valentini RP, Mattoo TK, Kapur G *et al.* Membranous glomerulonephritis: treatment response and outcome in children. *Pediatr Nephrol* 2009; **24**: 301–308.
301. Bellomo R, Atkins RC. Membranous nephropathy and thrombo-embolism: is prophylactic anticoagulation warranted? *Nephron* 1993; **63**: 249–254.
302. Glasscock RJ. Prophylactic anticoagulation in nephrotic syndrome: a clinical conundrum. *J Am Soc Nephrol* 2007; **18**: 2221–2225.
303. Sarasin FP, Schifferli JA. Prophylactic oral anticoagulation in nephrotic patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 1994; **45**: 578–585.
304. Glasscock RJ. Membranoproliferative glomerulonephritis. In: Molony DA, Craig JC (eds). *Evidence-based Nephrology*, 1st edn. John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2008, pp 183–195.
305. Glasscock RJ. Membranoproliferative glomerulonephritis. In: Ponticelli C, Glasscock R (eds). *Treatment of Primary Glomerulonephritis*, 2nd edn. Oxford University Press: Oxford, UK, 2009, pp 375–398.
306. West CD, McAdams AJ, McConville JM *et al.* Hypocomplementemic and normocomplementemic persistent (chronic) glomerulonephritis: clinical and pathologic characteristics. *J Pediatr* 1965; **67**: 1089–1112.
307. Fakhouri F, Fremeaux-Bacchi V, Noel LH *et al.* C3 glomerulopathy: a new classification. *Nat Rev Nephrol* 2010; **6**: 494–499.
308. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis: pathogenetic heterogeneity and proposal for a new classification. *Semin Nephrol* 2011; **31**: 341–348.
309. Appel GB, Cook HT, Hageman G *et al.* Membranoproliferative glomerulonephritis type II (dense deposit disease): an update. *J Am Soc Nephrol* 2005; **16**: 1392–1403.
310. Holley KE, Donadio JV. Membranoproliferative glomerulonephritis. In: Tisher CC, Brenner BM (eds). *Renal Pathology (with Clinical and Functional Correlations)*, 2nd edn. JB Lippincott and Co: Philadelphia, PA, 1994, pp 294–329.
311. Servais A, Fremeaux-Bacchi V, Salomon R *et al.* Mutations in complement regulatory genes, Factor H, I and CD46 and C3 nephritic factor predispose to membranoproliferative glomerulonephritis with isolated mesangial C3 deposition (abstract). *J Am Soc Nephrol* 2005; **16**: 51A.
312. Schwartz R, Rother U, Anders D *et al.* Complement analysis in children with idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis: a long-term follow-up. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; **12**: 166–172.
313. Smith RJ, Alexander J, Barlow PN *et al.* New approaches to the treatment of dense deposit disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; **18**: 2447–2456.
314. Asinobi AO, Gbadegesin RA, Adeyemo AA *et al.* The predominance of membranoproliferative glomerulonephritis in childhood nephrotic syndrome in Ibadan, Nigeria. *West Afr J Med* 1999; **18**: 203–206.
315. Donadio Jr JV, Anderson CF, Mitchell III JC *et al.* Membranoproliferative glomerulonephritis. A prospective clinical trial of platelet-inhibitor therapy. *N Engl J Med* 1984; **310**: 1421–1426.
316. Donadio Jr JV, Offord KP. Reassessment of treatment results in membranoproliferative glomerulonephritis, with emphasis on life-table analysis. *Am J Kidney Dis* 1989; **14**: 445–451.
317. Emre S, Sirin A, Alpaya H *et al.* Pulse methylprednisolone therapy in children with membranoproliferative glomerulonephritis. *Acta Paediatr Jpn* 1995; **37**: 626–629.
318. Zauner I, Bohler J, Braun N *et al.* Effect of aspirin and dipyridamole on proteinuria in idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis: a multicentre prospective clinical trial. Collaborative Glomerulonephritis Therapy Study Group (CGTS). *Nephrol Dial Transplant* 1994; **9**: 619–622.
319. McEnery PT. Membranoproliferative glomerulonephritis: the Cincinnati experience—cumulative renal survival from 1957 to 1989. *J Pediatr* 1990; **116**: S109–S114.
320. McEnery PT, McAdams AJ, West CD. The effect of prednisone in a high-dose, alternate-day regimen on the natural history of idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis. *Medicine (Baltimore)* 1985; **64**: 401–424.
321. Tarshish P, Bernstein J, Tobin JN *et al.* Treatment of mesangiocapillary glomerulonephritis with alternate-day prednisone—a report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatr Nephrol* 1992; **6**: 123–130.
322. Warady BA, Guggenheim SJ, Sedman A *et al.* Prednisone therapy of membranoproliferative glomerulonephritis in children. *J Pediatr* 1985; **107**: 702–707.
323. Bergstein JM, Andreoli SP. Response of type I membranoproliferative glomerulonephritis to pulse methylprednisolone and alternate-day prednisone therapy. *Pediatr Nephrol* 1995; **9**: 268–271.
324. Cattran DC, Cardella CJ, Roscoe JM *et al.* Results of a controlled drug trial in membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 1985; **27**: 436–441.
325. Chapman SJ, Cameron JS, Chantler C *et al.* Treatment of mesangiocapillary glomerulonephritis in children with combined immunosuppression and anticoagulation. *Arch Dis Child* 1980; **55**: 446–451.
326. Faedda R, Satta A, Tanda F *et al.* Immunosuppressive treatment of membranoproliferative glomerulonephritis. *Nephron* 1994; **67**: 59–65.
327. Jones G, Juszczak M, Kingdon E *et al.* Treatment of idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis with mycophenolate mofetil and steroids. *Nephrol Dial Transplant* 2004; **19**: 3160–3164.
328. Levin A. Management of membranoproliferative glomerulonephritis: evidence-based recommendations. *Kidney Int Suppl* 1999; **70**: S41–S46.
329. Tiller D, Clarkson AR, Mathew T. A prospective randomized trial of the use of cyclophosphamide, dipyridamole and warfarin in membranous and membranoproliferative glomerulonephritis. In: Robinson R, Glasscock R, Tisher CC, Andreoli T, *et al.* (eds). *Proceedings of the 8th International Congress of Nephrology*. Karger: Basel, Switzerland, 1981, pp 345–351.
330. Montseny JJ, Meyrier A, Kleinknecht D *et al.* The current spectrum of infectious glomerulonephritis. Experience with 76 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1995; **74**: 63–73.
331. Moroni G, Pozzi C, Quaglini S *et al.* Long-term prognosis of diffuse proliferative glomerulonephritis associated with infection in adults. *Nephrol Dial Transplant* 2002; **17**: 1204–1211.
332. Nasr SH, Markowitz GS, Stokes MB *et al.* Acute postinfectious glomerulonephritis in the modern era: experience with 86 adults and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2008; **87**: 21–32.
333. Moroni G, Ponticelli C. Acute post-infectious glomerulonephritis. In: Ponticelli C, Glasscock R (eds). *Treatment of Primary Glomerulonephritis*, 2nd edn. Oxford University Press: Oxford, UK, 2009, pp 153–177.
334. Rodriguez-Iturbe B, Musser JM. The current state of poststreptococcal glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2008; **19**: 1855–1864.
335. Batsford SR, Mezzano S, Mihatsch M *et al.* Is the nephritogenic antigen in post-streptococcal glomerulonephritis pyrogenic exotoxin B (SPE B) or GAPDH? *Kidney Int* 2005; **68**: 1120–1129.
336. Yoshizawa N, Yamakami K, Fujino M *et al.* Nephritis-associated plasmin receptor and acute poststreptococcal glomerulonephritis: characterization of the antigen and associated immune response. *J Am Soc Nephrol* 2004; **15**: 1785–1793.
337. Baldwin DS. Poststreptococcal glomerulonephritis. A progressive disease? *Am J Med* 1977; **62**: 1–11.
338. Habib G, Hoen B, Tornos P *et al.* Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J* 2009; **30**: 2369–2413.
339. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C *et al.* Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA* 2002; **288**: 75–81.
340. Koya D, Shibuya K, Kikkawa R *et al.* Successful recovery of infective endocarditis-induced rapidly progressive glomerulonephritis by steroid therapy combined with antibiotics: a case report. *BMC Nephrol* 2004; **5**: 18.
341. Iwata Y, Ohta S, Kawai K *et al.* Shunt nephritis with positive titers for ANCA specific for proteinase 3. *Am J Kidney Dis* 2004; **43**: e11–e16.
342. Kidney Disease: Improving Global Outcomes. KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2008; **S1**: S59–S99.
343. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2007; **13**: 2436–2441.
344. Poyndar T, Yuen MF, Ratzu V *et al.* Viral hepatitis C. *Lancet* 2003; **362**: 2095–2100.

345. Williams R. Global challenges in liver disease. *Hepatology* 2006; **44**: 521–526.
346. Perico N, Cattaneo D, Bikbov B *et al*. Hepatitis C infection and chronic renal diseases. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; **4**: 207–220.
347. Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H *et al*. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1993; **328**: 465–470.
348. Meyers CM, Seeff LB, Stehman-Breen CO *et al*. Hepatitis C and renal disease: an update. *Am J Kidney Dis* 2003; **42**: 631–657.
349. Roccatello D, Fornasieri A, Giachino O *et al*. Multicenter study on hepatitis C virus-related cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2007; **49**: 69–82.
350. D'Amico G. Renal involvement in hepatitis C infection: cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int* 1998; **54**: 650–671.
351. Arase Y, Ikeda K, Murashima N *et al*. Glomerulonephritis in autopsy cases with hepatitis C virus infection. *Intern Med* 1998; **37**: 836–840.
352. Kamar N, Izopet J, Alric L *et al*. Hepatitis C virus-related kidney disease: an overview. *Clin Nephrol* 2008; **69**: 149–160.
353. Markowitz GS, Cheng JT, Colvin RB *et al*. Hepatitis C viral infection is associated with fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol* 1998; **9**: 2244–2252.
354. Sabry A, A EA, Sheashaa H *et al*. HCV associated glomerulopathy in Egyptian patients: clinicopathological analysis. *Virology* 2005; **334**: 10–16.
355. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL *et al*. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009; **49**: 1335–1374.
356. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR *et al*. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; **347**: 975–982.
357. Hadziyannis SJ, Sette Jr H, Morgan TR *et al*. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; **140**: 346–355.
358. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC *et al*. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; **358**: 958–965.
359. Johnson RJ, Gretch DR, Couser WG *et al*. Hepatitis C virus-associated glomerulonephritis. Effect of alpha-interferon therapy. *Kidney Int* 1994; **46**: 1700–1704.
360. Misiani R, Bellavita P, Fenili D *et al*. Interferon alfa-2a therapy in cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus. *N Engl J Med* 1994; **330**: 751–756.
361. Cresta P, Musset L, Cacoub P *et al*. Response to interferon alpha treatment and disappearance of cryoglobulinaemia in patients infected by hepatitis C virus. *Gut* 1999; **45**: 122–128.
362. Komatsuda A, Imai H, Wakui H *et al*. Clinicopathological analysis and therapy in hepatitis C virus-associated nephropathy. *Intern Med* 1996; **35**: 529–533.
363. Mazzaro C, Panarello G, Carniello S *et al*. Interferon versus steroids in patients with hepatitis C virus-associated cryoglobulinaemic glomerulonephritis. *Dig Liver Dis* 2000; **32**: 708–715.
364. Cid MC, Hernandez-Rodriguez J, Robert J *et al*. Interferon-alpha may exacerbate cryoglobulinemia-related ischemic manifestations: an adverse effect potentially related to its anti-angiogenic activity. *Arthritis Rheum* 1999; **42**: 1051–1055.
365. Suzuki T, Yonemura K, Miyaji T *et al*. Progressive renal failure and blindness due to retinal hemorrhage after interferon therapy for hepatitis C virus-associated membranoproliferative glomerulonephritis. *Intern Med* 2001; **40**: 708–712.
366. Garini G, Allegri L, Lannuzzella F *et al*. HCV-related cryoglobulinemic glomerulonephritis: implications of antiviral and immunosuppressive therapies. *Acta Biomed* 2007; **78**: 51–59.
367. Bruchfeld A, Lindahl K, Stahle L *et al*. Interferon and ribavirin treatment in patients with hepatitis C-associated renal disease and renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 2003; **18**: 1573–1580.
368. Garini G, Allegri L, Carnevali L *et al*. Interferon-alpha in combination with ribavirin as initial treatment for hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2001; **38**: E35.
369. Rossi P, Bertani T, Baio P *et al*. Hepatitis C virus-related cryoglobulinemic glomerulonephritis: long-term remission after antiviral therapy. *Kidney Int* 2003; **63**: 2236–2241.
370. Sabry AA, Sobh MA, Sheashaa HA *et al*. Effect of combination therapy (ribavirin and interferon) in HCV-related glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002; **17**: 1924–1930.
371. Alric L, Plaisier E, Thebault S *et al*. Influence of antiviral therapy in hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic MPGN. *Am J Kidney Dis* 2004; **43**: 617–623.
372. Cacoub P, Saadoun D, Limal N *et al*. PEGylated interferon alfa-2b and ribavirin treatment in patients with hepatitis C virus-related systemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005; **52**: 911–915.
373. Mazzaro C, Zorat F, Caizzi M *et al*. Treatment with peg-interferon alfa-2b and ribavirin of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia: a pilot study. *J Hepatol* 2005; **42**: 632–638.
374. Saadoun D, Resche-Rigon M, Thibault V *et al*. Antiviral therapy for hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis: a long-term followup study. *Arthritis Rheum* 2006; **54**: 3696–3706.
375. Fabrizi F, Bruchfeld A, Mangano S *et al*. Interferon therapy for HCV-associated glomerulonephritis: meta-analysis of controlled trials. *Int J Artif Organs* 2007; **30**: 212–219.
376. Charles ED, Dustin LB. Hepatitis C virus-induced cryoglobulinemia. *Kidney Int* 2009; **76**: 818–824.
377. Koziolok MJ, Scheel A, Bramlage C *et al*. Effective treatment of hepatitis C-associated immune-complex nephritis with cryoprecipitate apheresis and antiviral therapy. *Clin Nephrol* 2007; **67**: 245–249.
378. Ahmed MS, Wong CF. Should rituximab be the rescue therapy for refractory mixed cryoglobulinemia associated with hepatitis C? *J Nephrol* 2007; **20**: 350–356.
379. Cacoub P, Delluc A, Saadoun D *et al*. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) treatment for cryoglobulinemic vasculitis: where do we stand? *Ann Rheum Dis* 2008; **67**: 283–287.
380. Sansonno D, De Re V, Lauletta G *et al*. Monoclonal antibody treatment of mixed cryoglobulinemia resistant to interferon alpha with an anti-CD20. *Blood* 2003; **101**: 3818–3826.
381. Saadoun D, Resche-Rigon M, Sene D *et al*. Rituximab combined with Peg-interferon-ribavirin in refractory hepatitis C virus-associated cryoglobulinaemia vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2008; **67**: 1431–1436.
382. Garini G, Allegri L, Carnevali ML *et al*. Successful treatment of severe/active cryoglobulinaemic membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection by means of the sequential administration of immunosuppressive and antiviral agents. *Nephrol Dial Transplant* 2006; **21**: 3333–3334.
383. Iannuzzella F, Vaglio A, Garini G. Management of hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia. *Am J Med* 2010; **123**: 400–408.
384. Saadoun D, Resche Rigon M, Sene D *et al*. Rituximab plus Peg-interferon-alpha/ribavirin compared with Peg-interferon-alpha/ribavirin in hepatitis C-related mixed cryoglobulinemia. *Blood* 2010; **116**: 326–334; quiz 504–525.
385. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009; **50**: 227–242.
386. Sorrell MF, Belongia EA, Costa J *et al*. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: management of hepatitis B. *Ann Intern Med* 2009; **150**: 104–110.
387. Olsen SK, Brown Jr RS. Hepatitis B treatment: Lessons for the nephrologist. *Kidney Int* 2006; **70**: 1897–1904.
388. Appel G. Viral infections and the kidney: HIV, hepatitis B, and hepatitis C. *Cleve Clin J Med* 2007; **74**: 353–360.
389. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009; **50**: 661–662.
390. Sepkowitz KA. One disease, two epidemics—AIDS at 25. *N Engl J Med* 2006; **354**: 2411–2414.
391. Kimmel PL, Barisoni L, Kopp JB. Pathogenesis and treatment of HIV-associated renal diseases: lessons from clinical and animal studies, molecular pathologic correlations, and genetic investigations. *Ann Intern Med* 2003; **139**: 214–226.
392. Wyatt CM, Klotman PE. HIV-1 and HIV-associated nephropathy 25 years later. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; **2**(Suppl 1): S20–S24.
393. Genovese G, Tonna SJ, Knob AU *et al*. A risk allele for focal segmental glomerulosclerosis in African Americans is located within a region containing APOL1 and MYH9. *Kidney Int* 2010; **78**: 698–704.
394. Cohen SD, Kimmel PL. Immune complex renal disease and human immunodeficiency virus infection. *Semin Nephrol* 2008; **28**: 535–544.
395. Szczec LA, Gupta SK, Habash R *et al*. The clinical epidemiology and course of the spectrum of renal diseases associated with HIV infection. *Kidney Int* 2004; **66**: 1145–1152.
396. Szczec LA, Hoover DR, Feldman JG *et al*. Association between renal disease and outcomes among HIV-infected women receiving or not receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004; **39**: 1199–1206.

397. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD *et al.* CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006; **355**: 2283–2296.
398. Kalayjian RC, Franceschini N, Gupta SK *et al.* Suppression of HIV-1 replication by antiretroviral therapy improves renal function in persons with low CD4 cell counts and chronic kidney disease. *AIDS* 2008; **22**: 481–487.
399. Krawczyk CS, Holmberg SD, Moorman AC *et al.* Factors associated with chronic renal failure in HIV-infected ambulatory patients. *AIDS* 2004; **18**: 2171–2178.
400. Peters PJ, Moore DM, Mermin J *et al.* Antiretroviral therapy improves renal function among HIV-infected Ugandans. *Kidney Int* 2008; **74**: 925–929.
401. Reid A, Stohr W, Walker AS *et al.* Severe renal dysfunction and risk factors associated with renal impairment in HIV-infected adults in Africa initiating antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2008; **46**: 1271–1281.
402. Gupta SK, Parker RA, Robbins GK *et al.* The effects of highly active antiretroviral therapy on albuminuria in HIV-infected persons: results from a randomized trial. *Nephrol Dial Transplant* 2005; **20**: 2237–2242.
403. Gupta SK, Smurzynski M, Franceschini N *et al.* The effects of HIV type-1 viral suppression and non-viral factors on quantitative proteinuria in the highly active antiretroviral therapy era. *Antivir Ther* 2009; **14**: 543–549.
404. Longenecker CT, Scherzer R, Bacchetti P *et al.* HIV viremia and changes in kidney function. *AIDS* 2009; **23**: 1089–1096.
405. Wyatt CM, Morgello S, Katz-Malamed R *et al.* The spectrum of kidney disease in patients with AIDS in the era of antiretroviral therapy. *Kidney Int* 2009; **75**: 428–434.
406. Wyatt CM, Winston JA, Malvestutto CD *et al.* Chronic kidney disease in HIV infection: an urban epidemic. *AIDS* 2007; **21**: 2101–2103.
407. Haas M, Kaul S, Eustace JA. HIV-associated immune complex glomerulonephritis with “lupus-like” features: a clinicopathologic study of 14 cases. *Kidney Int* 2005; **67**: 1381–1390.
408. Fine DM, Perazella MA, Lucas GM *et al.* Kidney biopsy in HIV: beyond HIV-associated nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2008; **51**: 504–514.
409. Gertholtz TE, Goetsch SJ, Katz I. HIV-related nephropathy: a South African perspective. *Kidney Int* 2006; **69**: 1885–1891.
410. Han TM, Naicker S, Ramdial PK *et al.* A cross-sectional study of HIV-seropositive patients with varying degrees of proteinuria in South Africa. *Kidney Int* 2006; **69**: 2243–2250.
411. Cohen SD, Kimmel PL. Renal biopsy is necessary for the diagnosis of HIV-associated renal diseases. *Nat Clin Pract Nephrol* 2009; **5**: 22–23.
412. Babut-Gay ML, Echard M, Kleinknecht D *et al.* Zidovudine and nephropathy with human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Ann Intern Med* 1989; **111**: 856–857.
413. Ifudu O, Rao TK, Tan CC *et al.* Zidovudine is beneficial in human immunodeficiency virus associated nephropathy. *Am J Nephrol* 1995; **15**: 217–221.
414. Kirchner JT. Resolution of renal failure after initiation of HAART: 3 cases and a discussion of the literature. *AIDS Read* 2002; **12**: 103–105, 110–102.
415. Szczech LA, Edwards LJ, Sanders LL *et al.* Protease inhibitors are associated with a slowed progression of HIV-related renal diseases. *Clin Nephrol* 2002; **57**: 336–341.
416. Lucas GM, Eustace JA, Sozio S *et al.* Highly active antiretroviral therapy and the incidence of HIV-1-associated nephropathy: a 12-year cohort study. *AIDS* 2004; **18**: 541–546.
417. Atta MG, Gallant JE, Rahman MH *et al.* Antiretroviral therapy in the treatment of HIV-associated nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2006; **21**: 2809–2813.
418. Kalayjian RC. The treatment of HIV-associated nephropathy. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010; **17**: 59–71.
419. Eustace JA, Nuermberger E, Choi M *et al.* Cohort study of the treatment of severe HIV-associated nephropathy with corticosteroids. *Kidney Int* 2000; **58**: 1253–1260.
420. Laradi A, Mallet A, Beaufils H *et al.* HIV-associated nephropathy: outcome and prognosis factors. Groupe d' Etudes Nephrologiques d'Ile de France. *J Am Soc Nephrol* 1998; **9**: 2327–2335.
421. Smith MC, Austen JL, Carey JT *et al.* Prednisone improves renal function and proteinuria in human immunodeficiency virus-associated nephropathy. *Am J Med* 1996; **101**: 41–48.
422. Ingulli E, Tejani A, Fikrig S *et al.* Nephrotic syndrome associated with acquired immunodeficiency syndrome in children. *J Pediatr* 1991; **119**: 710–716.
423. Yahaya I, Uthman AO, Uthman MM. Interventions for HIV-associated nephropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD007183.
424. Elewa U, Sandri AM, Rizza SA *et al.* Treatment of HIV-associated nephropathies. *Nephron Clin Pract* 2011; **118**: c346–c354.
425. Novak JE, Szczech LA (eds.) HIV and kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010; **17**: 1–111.
426. Chitsulo L, Engels D, Montresor A *et al.* The global status of schistosomiasis and its control. *Acta Trop* 2000; **77**: 41–51.
427. Chugh KS, Harries AD, Dahniya MH *et al.* Urinary schistosomiasis in Maiduguri, north east Nigeria. *Ann Trop Med Parasitol* 1986; **80**: 593–599.
428. Abdurrahman MB, Attah B, Narayana PT. Clinicopathological features of hepatosplenic schistosomiasis in children. *Ann Trop Paediatr* 1981; **1**: 5–11.
429. Abu-Romeh SH, van der Meulen J, Cozma MC *et al.* Renal diseases in Kuwait. Experience with 244 renal biopsies. *Int Urol Nephrol* 1989; **21**: 25–29.
430. Andrade ZA, Andrade SG, Sadigursky M. Renal changes in patients with hepatosplenic schistosomiasis. *Am J Trop Med Hyg* 1971; **20**: 77–83.
431. Chandra Shekhar K, Pathmanathan R. Schistosomiasis in Malaysia. *Rev Infect Dis* 1987; **9**: 1026–1037.
432. Falcao HA, Gould DB. Immune complex nephropathy in schistosomiasis. *Ann Intern Med* 1975; **83**: 148–154.
433. Musa AM, Asha HA, Veress B. Nephrotic syndrome in Sudanese patients with schistosomiasis mansoni infection. *Ann Trop Med Parasitol* 1980; **74**: 615–618.
434. Queiroz PF, Brito E, Martinelli R *et al.* Nephrotic syndrome in patients with Schistosoma mansoni infection. *Am J Trop Med Hyg* 1973; **22**: 622–628.
435. Rocha H, Cruz T, Brito E *et al.* Renal involvement in patients with hepatosplenic Schistosomiasis mansoni. *Am J Trop Med Hyg* 1976; **25**: 108–115.
436. Sobh MA, Moustafa FE, el-Housseini F *et al.* Schistosomal specific nephropathy leading to end-stage renal failure. *Kidney Int* 1987; **31**: 1006–1011.
437. Barsoum RS. Schistosomal glomerulopathies. *Kidney Int* 1993; **44**: 1–12.
438. Barsoum RS, Abdel-Rahman AY, Francis MR *et al.* Patterns of glomerular injury associated with hepato-splenic schistosomiasis. Proceedings of the XII Egyptian Congress of Nephrology. Cairo, Egypt 1992.
439. Sobh M, Moustafa F, el-Arbagy A *et al.* Nephropathy in asymptomatic patients with active Schistosoma mansoni infection. *Int Urol Nephrol* 1990; **22**: 37–43.
440. Rabello AL, Lambertucci JR, Freire MH *et al.* Evaluation of proteinuria in an area of Brazil endemic for schistosomiasis using a single urine sample. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993; **87**: 187–189.
441. Eltoum IA, Ghalib HW, Sualaiman S *et al.* Significance of eosinophiluria in urinary schistosomiasis. A study using Hansel's stain and electron microscopy. *Am J Clin Pathol* 1989; **92**: 329–338.
442. Martinelli R, Pereira LJ, Brito E *et al.* Renal involvement in prolonged Salmonella bacteremia: the role of schistosomal glomerulopathy. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1992; **34**: 193–198.
443. Bassily S, Farid Z, Barsoum RS *et al.* Renal biopsy in Schistosoma-Salmonella associated nephrotic syndrome. *J Trop Med Hyg* 1976; **79**: 256–258.
444. Lambertucci JR, Godoy P, Neves J *et al.* Glomerulonephritis in Salmonella-Schistosoma mansoni association. *Am J Trop Med Hyg* 1988; **38**: 97–102.
445. Ross AG, Bartley PB, Sleight AC *et al.* Schistosomiasis. *N Engl J Med* 2002; **346**: 1212–1220.
446. Martinelli R, Pereira LJ, Brito E *et al.* Clinical course of focal segmental glomerulosclerosis associated with hepatosplenic schistosomiasis mansoni. *Nephron* 1995; **69**: 131–134.
447. Sobh MA, Moustafa FE, Sally SM *et al.* A prospective, randomized therapeutic trial for schistosomal specific nephropathy. *Kidney Int* 1989; **36**: 904–907.
448. Abdul-Fattah MM, Yossef SM, Ebraheem ME *et al.* Schistosomal glomerulopathy: a putative role for commonly associated Salmonella infection. *J Egypt Soc Parasitol* 1995; **25**: 165–173.
449. Martinelli R, Pereira LJ, Rocha H. The influence of anti-parasitic therapy on the course of the glomerulopathy associated with Schistosomiasis mansoni. *Clin Nephrol* 1987; **27**: 229–232.
450. Sobh MA, Moustafa FE, Sally SM *et al.* Characterisation of kidney lesions in early schistosomal-specific nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1988; **3**: 392–398.
451. Nussenzveig I, De Brito T, Carneiro CR *et al.* Human Schistosoma mansoni-associated glomerulopathy in Brazil. *Nephrol Dial Transplant* 2002; **17**: 4–7.
452. Bariety J, Barbier M, Laigre MC *et al.* [Proteinuria and loaiaisis. Histologic, optic and electronic study of a case]. *Bull Mem Soc Med Hop Paris* 1967; **118**: 1015–1025.

453. Chugh KS, Singhal PC, Tewari SC *et al.* Acute glomerulonephritis associated with filariasis. *Am J Trop Med Hyg* 1978; **27**: 630–631.
454. Date A, Gunasekaran V, Kirubakaran MG *et al.* Acute eosinophilic glomerulonephritis with Bancroftian filariasis. *Postgrad Med J* 1979; **55**: 905–907.
455. Ngu JL, Chatelanat F, Leke R *et al.* Nephropathy in Cameroon: evidence for filarial derived immune-complex pathogenesis in some cases. *Clin Nephrol* 1985; **24**: 128–134.
456. Pillay VK, Kirch E, Kurtzman NA. Glomerulopathy associated with filarial loiasis. *JAMA* 1973; **225**: 179.
457. Pakasa NM, Nseka NM, Nyimi LM. Secondary collapsing glomerulopathy associated with Loa loa filariasis. *Am J Kidney Dis* 1997; **30**: 836–839.
458. Ormerod AD, Petersen J, Hussey JK *et al.* Immune complex glomerulonephritis and chronic anaerobic urinary infection—complications of filariasis. *Postgrad Med J* 1983; **59**: 730–733.
459. Hall CL, Stephens L, Peat D *et al.* Nephrotic syndrome due to loiasis following a tropical adventure holiday: a case report and review of the literature. *Clin Nephrol* 2001; **56**: 247–250.
460. Dreyer G, Ottesen EA, Galdino E *et al.* Renal abnormalities in microfilaremic patients with Bancroftian filariasis. *Am J Trop Med Hyg* 1992; **46**: 745–751.
461. Langhammer J, Birk HW, Zahner H. Renal disease in lymphatic filariasis: evidence for tubular and glomerular disorders at various stages of the infection. *Trop Med Int Health* 1997; **2**: 875–884.
462. Cruel T, Arborio M, Schill H *et al.* [Nephropathy and filariasis from Loa loa. Apropos of 1 case of adverse reaction to a dose of ivermectin]. *Bull Soc Pathol Exot* 1997; **90**: 179–181.
463. Ngu JL, Adam M, Leke R *et al.* Proteinuria associated with diethylcarbamazine treatment of onchocerciasis (abstract). *Lancet* 1980; **315**: 710.
464. Abel L, Ioly V, Jeni P *et al.* Apheresis in the management of loiasis with high microfilariaemia and renal disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; **292**: 24.
465. Barsoum RS. Malarial nephropathies. *Nephrol Dial Transplant* 1998; **13**: 1588–1597.
466. Eiam-Ong S. Malarial nephropathy. *Semin Nephrol* 2003; **23**: 21–33.
467. Olowu WA, Adelusola KA, Adefehinti O *et al.* Quartan malaria-associated childhood nephrotic syndrome: now a rare clinical entity in malaria endemic Nigeria. *Nephrol Dial Transplant* 2010; **25**: 794–801.
468. Doe JY, Funk M, Mengel M *et al.* Nephrotic syndrome in African children: lack of evidence for 'tropical nephrotic syndrome'? *Nephrol Dial Transplant* 2006; **21**: 672–676.
469. Seggie J, Davies PG, Ninin D *et al.* Patterns of glomerulonephritis in Zimbabwe: survey of disease characterised by nephrotic proteinuria. *Q J Med* 1984; **53**: 109–118.
470. Roberts IS, Cook HT, Troyanov S *et al.* The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney Int* 2009; **76**: 546–556.
471. Li PK, Ho KK, Szeto CC *et al.* Prognostic indicators of IgA nephropathy in the Chinese—clinical and pathological perspectives. *Nephrol Dial Transplant* 2002; **17**: 64–69.
472. Nair R, Walker PD. Is IgA nephropathy the commonest primary glomerulopathy among young adults in the USA? *Kidney Int* 2006; **69**: 1455–1458.
473. Go AS, Chertow GM, Fan D *et al.* Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; **351**: 1296–1305.
474. Donadio JV, Bergstralh EJ, Grande JP *et al.* Proteinuria patterns and their association with subsequent end-stage renal disease in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002; **17**: 1197–1203.
475. Geddes CC, Rauta V, Gronhagen-Riska C *et al.* A tricontinental view of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2003; **18**: 1541–1548.
476. Goto M, Wakai K, Kawamura T *et al.* A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: a nationwide 10-year prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2009; **24**: 3068–3074.
477. Reich HN, Troyanov S, Scholey JW *et al.* Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007; **18**: 3177–3183.
478. Coppo R, Peruzzi L, Amore A *et al.* IgACE: a placebo-controlled, randomized trial of angiotensin-converting enzyme inhibitors in children and young people with IgA nephropathy and moderate proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 2007; **18**: 1880–1888.
479. Cattran DC, Coppo R, Cook HT *et al.* The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int* 2009; **76**: 534–545.
480. 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.
481. Coppo R, D'Amico G. Factors predicting progression of IgA nephropathies. *J Nephrol* 2005; **18**: 503–512.
482. 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.
483. Harmankaya O, Ozturk Y, Basturk T *et al.* Efficacy of immunosuppressive therapy in IgA nephropathy presenting with isolated hematuria. *Int Urol Nephrol* 2002; **33**: 167–171.
484. Bartosik LP, Lajoie G, Sugar L *et al.* Predicting progression in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001; **38**: 728–735.
485. Kanno Y, Okada H, Saruta T *et al.* Blood pressure reduction associated with preservation of renal function in hypertensive patients with IgA nephropathy: a 3-year follow-up. *Clin Nephrol* 2000; **54**: 360–365.
486. Jafar TH, Schmid CH, Landa M *et al.* Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001; **135**: 73–87.
487. Sarafidis PA, Khosla N, Bakris GL. Antihypertensive therapy in the presence of proteinuria. *Am J Kidney Dis* 2007; **49**: 12–26.
488. Fellin G, Gentile MG, Duca G *et al.* Renal function in IgA nephropathy with established renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1988; **3**: 17–23.
489. Ballardie FW, Roberts IS. Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2002; **13**: 142–148.
490. Rekola S, Bergstrand A, Bucht H. Deterioration of GFR in IgA nephropathy as measured by ⁵¹Cr-EDTA clearance. *Kidney Int* 1991; **40**: 1050–1054.
491. D'Amico G, Minetti L, Ponticelli C *et al.* Prognostic indicators in idiopathic IgA mesangial nephropathy. *Q J Med* 1986; **59**: 363–378.
492. Boyce NW, Holdsworth SR, Thomson NM *et al.* Clinicopathological associations in mesangial IgA nephropathy. *Am J Nephrol* 1986; **6**: 246–252.
493. Freese P, Norden G, Nyberg G. Morphologic high-risk factors in IgA nephropathy. *Nephron* 1998; **79**: 420–425.
494. Hogg RJ, Silva FG, Wyatt RJ *et al.* Prognostic indicators in children with IgA nephropathy—report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Pediatr Nephrol* 1994; **8**: 15–20.
495. Tumlin JA, Lohavichan V, Hennigar R. Crescentic, proliferative IgA nephropathy: clinical and histological response to methylprednisolone and intravenous cyclophosphamide. *Nephrol Dial Transplant* 2003; **18**: 1321–1329.
496. Katafuchi R, Oh Y, Hori K *et al.* An important role of glomerular segmental lesions on progression of IgA nephropathy: a multivariate analysis. *Clin Nephrol* 1994; **41**: 191–198.
497. Packham DK, Yan HD, Hewitson TD *et al.* The significance of focal and segmental hyalinosis and sclerosis (FSHS) and nephrotic range proteinuria in IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 1996; **46**: 225–229.
498. Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C *et al.* Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 2006; **144**: 21–28.
499. Navaneethan SD, Yehner H, Moustarah F *et al.* Weight loss interventions in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; **4**: 1565–1574.
500. Bonnet F, Deprele C, Sassolas A *et al.* Excessive body weight as a new independent risk factor for clinical and pathological progression in primary IgA nephritis. *Am J Kidney Dis* 2001; **37**: 720–727.
501. Tanaka M, Tsujii T, Komiya T *et al.* Clinicopathological influence of obesity in IgA nephropathy: comparative study of 74 patients. *Contrib Nephrol* 2007; **157**: 90–93.
502. Coppo R, Troyanov S, Camilla R *et al.* The Oxford IgA nephropathy clinicopathological classification is valid for children as well as adults. *Kidney Int* 2010; **77**: 921–927.
503. Rauta V, Finne P, Fagerudd J *et al.* Factors associated with progression of IgA nephropathy are related to renal function—a model for estimating risk of progression in mild disease. *Clin Nephrol* 2002; **58**: 85–94.
504. Li PK, Leung CB, Chow KM *et al.* Hong Kong study using valsartan in IgA nephropathy (HKVIN): a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Kidney Dis* 2006; **47**: 751–760.
505. Praga M, Gutierrez E, Gonzalez E *et al.* Treatment of IgA nephropathy with ACE inhibitors: a randomized and controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2003; **14**: 1578–1583.
506. Horita Y, Tadokoro M, Taura K *et al.* Prednisolone co-administered with losartan confers renoprotection in patients with IgA nephropathy. *Ren Fail* 2007; **29**: 441–446.

507. Russo D, Pisani A, Ballesta MM *et al*. Additive antiproteinuric effect of converting enzyme inhibitor and losartan in normotensive patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1999; **33**: 851–856.
508. Yang Y, Ohta K, Shimizu M *et al*. Treatment with low-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) plus angiotensin II receptor blocker (ARB) in pediatric patients with IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 2005; **64**: 35–40.
509. Pozzi C, Bolasco PG, Fogazzi GB *et al*. Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; **353**: 883–887.
510. Manno C, Torres DD, Rossini M *et al*. Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2009; **24**: 3694–3701.
511. Lv J, Zhang H, Chen Y *et al*. Combination therapy of prednisone and ACE inhibitor versus ACE-inhibitor therapy alone in patients with IgA nephropathy: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2009; **53**: 26–32.
512. Pozzi C, Andrulli S, Del Vecchio L *et al*. Corticosteroid effectiveness in IgA nephropathy: long-term results of a randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2004; **15**: 157–163.
513. Pozzi C, Locatelli F. Corticosteroids in IgA nephropathy (letter). *Lancet* 1999; **353**: 2159–2160.
514. Manno C, Gesualdo L, D'Altri C *et al*. Prospective randomized controlled multicenter trial on steroids plus ramipril in proteinuric IgA nephropathy. *J Nephrol* 2001; **14**: 248–252.
515. Hogg RJ, Lee J, Nardelli N *et al*. Clinical trial to evaluate omega-3 fatty acids and alternate day prednisone in patients with IgA nephropathy: report from the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; **1**: 467–474.
516. Katafuchi R, Ikeda K, Mizumasa T *et al*. Controlled, prospective trial of steroid treatment in IgA nephropathy: a limitation of low-dose prednisolone therapy. *Am J Kidney Dis* 2003; **41**: 972–983.
517. Strippoli GF, Maione A, Schena FP *et al*. IgA nephropathy: a disease in search of a large-scale clinical trial to reliably inform practice. *Am J Kidney Dis* 2009; **53**: 5–8.
518. Kobayashi Y, Hiki Y, Kokubo T *et al*. Steroid therapy during the early stage of progressive IgA nephropathy. A 10-year follow-up study. *Nephron* 1996; **72**: 237–242.
519. Eitner F, Ackermann D, Hilgers RD *et al*. Supportive Versus Immunosuppressive Therapy of Progressive IgA nephropathy (STOP) IgAN trial: rationale and study protocol. *J Nephrol* 2008; **21**: 284–289.
520. Walker RG, Yu SH, Owen JE *et al*. The treatment of mesangial IgA nephropathy with cyclophosphamide, dipyridamole and warfarin: a two-year prospective trial. *Clin Nephrol* 1990; **34**: 103–107.
521. Woo KT, Lee GS. The treatment of mesangial IgA nephropathy with cyclophosphamide, dipyridamole and warfarin. *Clin Nephrol* 1991; **35**: 184.
522. Yoshikawa N, Ito H, Sakai T *et al*. A controlled trial of combined therapy for newly diagnosed severe childhood IgA nephropathy. The Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group. *J Am Soc Nephrol* 1999; **10**: 101–109.
523. Pozzi C, Andrulli S, Pani A *et al*. Addition of azathioprine to corticosteroids does not benefit patients with IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010; **21**: 1783–1790.
524. Yoshikawa N, Honda M, Iijima K *et al*. Steroid treatment for severe childhood IgA nephropathy: a randomized, controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; **1**: 511–517.
525. 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.
526. Tang S, Leung JC, Chan LY *et al*. Mycophenolate mofetil alleviates persistent proteinuria in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2005; **68**: 802–812.
527. Tang SC, Tang AW, Wong SS *et al*. Long-term study of mycophenolate mofetil treatment in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2010; **77**: 543–549.
528. Lv J, Zhang H, Cui Z *et al*. Delayed severe pneumonia in mycophenolate mofetil-treated patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2008; **23**: 2868–2872.
529. Donadio Jr JV, Bergstralh EJ, Offord KP *et al*. A controlled trial of fish oil in IgA nephropathy. Mayo Nephrology Collaborative Group. *N Engl J Med* 1994; **331**: 1194–1199.
530. Donadio Jr JV, Grande JP, Bergstralh EJ *et al*. The long-term outcome of patients with IgA nephropathy treated with fish oil in a controlled trial. Mayo Nephrology Collaborative Group. *J Am Soc Nephrol* 1999; **10**: 1772–1777.
531. Alexopoulos E, Stangou M, Pantzaki A *et al*. Treatment of severe IgA nephropathy with omega-3 fatty acids: the effect of a “very low dose” regimen. *Ren Fail* 2004; **26**: 453–459.
532. Ferraro PM, Ferraccioli GF, Gambaro G *et al*. Combined treatment with renin-angiotensin system blockers and polyunsaturated fatty acids in proteinuric IgA nephropathy: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2009; **24**: 156–160.
533. Bennett WM, Walker RG, Kincaid-Smith P. Treatment of IgA nephropathy with eicosapentanoic acid (EPA): a two-year prospective trial. *Clin Nephrol* 1989; **31**: 128–131.
534. Pettersson EE, Rekola S, Berglund L *et al*. Treatment of IgA nephropathy with omega-3-polyunsaturated fatty acids: a prospective, double-blind, randomized study. *Clin Nephrol* 1994; **41**: 183–190.
535. Strippoli GF, Manno C, Schena FP. An “evidence-based” survey of therapeutic options for IgA nephropathy: assessment and criticism. *Am J Kidney Dis* 2003; **41**: 1129–1139.
536. Miller III ER, Juraschek SP, Appel LJ *et al*. The effect of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on urine protein excretion and kidney function: meta-analysis of clinical trials. *Am J Clin Nutr* 2009; **89**: 1937–1945.
537. Hogg RJ, Fitzgibbons L, Atkins C *et al*. Efficacy of omega-3 fatty acids in children and adults with IgA nephropathy is dosage- and size-dependent. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; **1**: 1167–1172.
538. Donadio Jr JV, Larson TS, Bergstralh EJ *et al*. A randomized trial of high-dose compared with low-dose omega-3 fatty acids in severe IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2001; **12**: 791–799.
539. Taji Y, Kuwahara T, Shikata S *et al*. Meta-analysis of antiplatelet therapy for IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol* 2006; **10**: 268–273.
540. Hotta O, Miyazaki M, Furuta T *et al*. Tonsillectomy and steroid pulse therapy significantly impact on clinical remission in patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001; **38**: 736–743.
541. Xie Y, Nishi S, Ueno M *et al*. The efficacy of tonsillectomy on long-term renal survival in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int* 2003; **63**: 1861–1867.
542. Komatsu H, Fujimoto S, Hara S *et al*. Effect of tonsillectomy plus steroid pulse therapy on clinical remission of IgA nephropathy: a controlled study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; **3**: 1301–1307.
543. Rasche FM, Schwarz A, Keller F. Tonsillectomy does not prevent a progressive course in IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 1999; **51**: 147–152.
544. Kim SM, Moon KC, Oh KH *et al*. Clinicopathologic characteristics of IgA nephropathy with steroid-responsive nephrotic syndrome. *J Korean Med Sci* 2009; **24**(Suppl): S44–S49.
545. Lai KN, Lai FM, Chan KW *et al*. An overlapping syndrome of IgA nephropathy and lipid nephrosis. *Am J Clin Pathol* 1986; **86**: 716–723.
546. Lai KN, Lai FM, Ho CP *et al*. Corticosteroid therapy in IgA nephropathy with nephrotic syndrome: a long-term controlled trial. *Clin Nephrol* 1986; **26**: 174–180.
547. Gutierrez E, Gonzalez E, Hernandez E *et al*. Factors that determine an incomplete recovery of renal function in macrohematuria-induced acute renal failure of IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; **2**: 51–57.
548. Praga M, Gutierrez-Millet V, Navas JJ *et al*. Acute worsening of renal function during episodes of macroscopic hematuria in IgA nephropathy. *Kidney Int* 1985; **28**: 69–74.
549. Bennett WM, Kincaid-Smith P. Macroscopic hematuria in mesangial IgA nephropathy: correlation with glomerular crescents and renal dysfunction. *Kidney Int* 1983; **23**: 393–400.
550. Abe T, Kida H, Yoshimura M *et al*. Participation of extracapillary lesions (ECL) in progression of IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 1986; **25**: 37–41.
551. Tang Z, Wu Y, Wang QW *et al*. Idiopathic IgA nephropathy with diffuse crescent formation. *Am J Nephrol* 2002; **22**: 480–486.
552. Pankhurst T, Lepenies J, Nightingale P *et al*. Vasculitic IgA nephropathy: prognosis and outcome. *Nephron Clin Pract* 2009; **112**: c16–c24.
553. Coppo R, Basolo B, Roccatello D *et al*. Plasma exchange in progressive primary IgA nephropathy. *Int J Artif Organs* 1985; **8**(Suppl 2): 55–58.
554. Saulsbury FT. Clinical update: Henoch-Schonlein purpura. *Lancet* 2007; **369**: 976–978.
555. Narchi H. Risk of long term renal impairment and duration of follow up recommended for Henoch-Schonlein purpura with normal or minimal urinary findings: a systematic review. *Arch Dis Child* 2005; **90**: 916–920.
556. Saulsbury FT. Henoch-Schonlein purpura in children. Report of 100 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1999; **78**: 395–409.
557. Shin JI, Park JM, Shin YH *et al*. Predictive factors for nephritis, relapse, and significant proteinuria in childhood Henoch-Schonlein purpura. *Scand J Rheumatol* 2006; **35**: 56–60.

558. Goldstein AR, White RH, Akuse R *et al.* Long-term follow-up of childhood Henoch-Schonlein nephritis. *Lancet* 1992; **339**: 280-282.
559. Edstrom Halling S, Soderberg MP, Berg UB. Predictors of outcome in Henoch-Schonlein nephritis. *Pediatr Nephrol* 2010; **25**: 1101-1108.
560. Ronkainen J, Nuutinen M, Koskimies O. The adult kidney 24 years after childhood Henoch-Schonlein purpura: a retrospective cohort study. *Lancet* 2002; **360**: 666-670.
561. Zaffanello M, Fanos V. Treatment-based literature of Henoch-Schonlein purpura nephritis in childhood. *Pediatr Nephrol* 2009; **24**: 1901-1911.
562. Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M *et al.* Early prednisone therapy in Henoch-Schonlein purpura: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2006; **149**: 241-247.
563. Niaudet P, Habib R. Methylprednisolone pulse therapy in the treatment of severe forms of Schonlein-Henoch purpura nephritis. *Pediatr Nephrol* 1998; **12**: 238-243.
564. Foster BJ, Bernard C, Drummond KN *et al.* Effective therapy for severe Henoch-Schonlein purpura nephritis with prednisone and azathioprine: a clinical and histopathologic study. *J Pediatr* 2000; **136**: 370-375.
565. Tarshish P, Bernstein J, Edelmann Jr CM. Henoch-Schonlein purpura nephritis: course of disease and efficacy of cyclophosphamide. *Pediatr Nephrol* 2004; **19**: 51-56.
566. Kawasaki Y, Suzuki J, Suzuki H. Efficacy of methylprednisolone and urokinase pulse therapy combined with or without cyclophosphamide in severe Henoch-Schoenlein nephritis: a clinical and histopathological study. *Nephrol Dial Transplant* 2004; **19**: 858-864.
567. Ronkainen J, Ala-Houhala M, Antikainen M *et al.* Cyclosporine A (CyA) versus MP pulses (MP) in the treatment of severe Henoch-Schönlein Nephritis (HSN) (abstract). *Pediatr Nephrol* 2006; **21**: 1531.
568. Jauhola O, Ronkainen J, Ala-Houhala M *et al.* Cyclosporine A (CyA) versus MP pulses in severe Henoch-Schönlein Nephritis (HSN): Outcome after 2 year follow up (abstract). *Pediatr Nephrol* 2008; **23**: 1584.
569. Bergstein J, Leiser J, Andreoli SP. Response of crescentic Henoch-Schoenlein purpura nephritis to corticosteroid and azathioprine therapy. *Clin Nephrol* 1998; **49**: 9-14.
570. Flynn JT, Smoyer WE, Bunchman TE *et al.* Treatment of Henoch-Schonlein Purpura glomerulonephritis in children with high-dose corticosteroids plus oral cyclophosphamide. *Am J Nephrol* 2001; **21**: 128-133.
571. Ronkainen J, Autio-Harmainen H, Nuutinen M. Cyclosporin A for the treatment of severe Henoch-Schonlein glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol* 2003; **18**: 1138-1142.
572. Shin JI, Park JM, Shin YH *et al.* Cyclosporin A therapy for severe Henoch-Schonlein nephritis with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005; **20**: 1093-1097.
573. Kawasaki Y, Suzuki J, Murai M *et al.* Plasmapheresis therapy for rapidly progressive Henoch-Schonlein nephritis. *Pediatr Nephrol* 2004; **19**: 920-923.
574. Shenoy M, Ognjanovic MV, Coulthard MG. Treating severe Henoch-Schonlein and IgA nephritis with plasmapheresis alone. *Pediatr Nephrol* 2007; **22**: 1167-1171.
575. Fuentes Y, Valverde S, Valesquez-Jones L *et al.* Comparison of azathioprine vs mofetil mycophenolate for Henoch-Schönlein nephritis treatment (abstract). *Pediatr Nephrol* 2010; **25**: 1802.
576. Chartapisak W, Opastiraku S, Willis NS *et al.* Prevention and treatment of renal disease in Henoch-Schonlein purpura: a systematic review. *Arch Dis Child* 2009; **94**: 132-137.
577. Chartapisak W, Opastiraku S, Hodson EM *et al.* Interventions for preventing and treating kidney disease in Henoch-Schonlein Purpura (HSP). *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD005128.
578. Dudley J, Smith G, Llewellyn-Edwards A *et al.* Randomised placebo controlled trial to assess the role of early prednisolone on the development and progression of Henoch-Schönlein Purpura Nephritis (abstract). *Pediatr Nephrol* 2007; **22**: 1457.
579. Blanco R, Martinez-Taboada VM, Rodriguez-Valverde V *et al.* Henoch-Schonlein purpura in adulthood and childhood: two different expressions of the same syndrome. *Arthritis Rheum* 1997; **40**: 859-864.
580. Coppo R, Andrulli S, Amore A *et al.* Predictors of outcome in Henoch-Schonlein nephritis in children and adults. *Am J Kidney Dis* 2006; **47**: 993-1003.
581. Shrestha S, Sumingan N, Tan J *et al.* Henoch Schonlein purpura with nephritis in adults: adverse prognostic indicators in a UK population. *QJM* 2006; **99**: 253-265.
582. Rauta V, Tornroth T, Gronhagen-Riska C. Henoch-Schoenlein nephritis in adults-clinical features and outcomes in Finnish patients. *Clin Nephrol* 2002; **58**: 1-8.
583. Hung SP, Yang YH, Lin YT *et al.* Clinical manifestations and outcomes of Henoch-Schonlein purpura: comparison between adults and children. *Pediatr Neonatol* 2009; **50**: 162-168.
584. Pillebout E, Thervet E, Hill G *et al.* Henoch-Schonlein Purpura in adults: outcome and prognostic factors. *J Am Soc Nephrol* 2002; **13**: 1271-1278.
585. Pillebout E, Alberti C, Guillemin L *et al.* Addition of cyclophosphamide to steroids provides no benefit compared with steroids alone in treating adult patients with severe Henoch Schonlein Purpura. *Kidney Int* 2010; **78**: 495-502.
586. Campbell Jr R, Cooper GS, Gilkeson GS. Two aspects of the clinical and humanistic burden of systemic lupus erythematosus: mortality risk and quality of life early in the course of disease. *Arthritis Rheum* 2008; **59**: 458-464.
587. Danila MI, Pons-Estel GJ, Zhang J *et al.* Renal damage is the most important predictor of mortality within the damage index: data from LUMINA LXIV, a multiethnic US cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2009; **48**: 542-545.
588. Font J, Ramos-Casals M, Cervera R *et al.* Cardiovascular risk factors and the long-term outcome of lupus nephritis. *QJM* 2001; **94**: 19-26.
589. Al Arfaj AS, Khalil N. Clinical and immunological manifestations in 624 SLE patients in Saudi Arabia. *Lupus* 2009; **18**: 465-473.
590. Bastian HM, Roseman JM, McGwin Jr G *et al.* Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XII. Risk factors for lupus nephritis after diagnosis. *Lupus* 2002; **11**: 152-160.
591. Seligman VA, Lum RF, Olson JL *et al.* Demographic differences in the development of lupus nephritis: a retrospective analysis. *Am J Med* 2002; **112**: 726-729.
592. Ward MM. Changes in the incidence of endstage renal disease due to lupus nephritis in the United States, 1996-2004. *J Rheumatol* 2009; **36**: 63-67.
593. Adler M, Chambers S, Edwards C *et al.* An assessment of renal failure in an SLE cohort with special reference to ethnicity, over a 25-year period. *Rheumatology (Oxford)* 2006; **45**: 1144-1147.
594. Al Arfaj AS, Khalil N, Al Saleh S. Lupus nephritis among 624 cases of systemic lupus erythematosus in Riyadh, Saudi Arabia. *Rheumatol Int* 2009; **29**: 1057-1067.
595. Gonzalez-Crespo MR, Lopez-Fernandez JI, Usera G *et al.* Outcome of silent lupus nephritis. *Semin Arthritis Rheum* 1996; **26**: 468-476.
596. Valente de Almeida R, Rocha de Carvalho JG, de Azevedo VF *et al.* Microalbuminuria and renal morphology in the evaluation of subclinical lupus nephritis. *Clin Nephrol* 1999; **52**: 218-229.
597. Zabaleta-Lanz ME, Munoz LE, Tapanes FJ *et al.* Further description of early clinically silent lupus nephritis. *Lupus* 2006; **15**: 845-851.
598. Kraft SW, Schwartz MM, Korbet SM *et al.* Glomerular podocytopathy in patients with systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol* 2005; **16**: 175-179.
599. Austin III HA, Klippel JH, Balow JE *et al.* Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 1986; **314**: 614-619.
600. Boumpas DT, Austin III HA, Vaughn EM *et al.* Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 1992; **340**: 741-745.
601. Donadio Jr JV, Holley KE, Ferguson RH *et al.* Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis with prednisone and combined prednisone and cyclophosphamide. *N Engl J Med* 1978; **299**: 1151-1155.
602. Gourley MF, Austin III HA, Scott D *et al.* Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; **125**: 549-557.
603. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D *et al.* The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 2010; **69**: 61-64.
604. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D *et al.* Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002; **46**: 2121-2131.
605. McKinley A, Park E, Spetie D *et al.* Oral cyclophosphamide for lupus glomerulonephritis: an underused therapeutic option. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; **4**: 1754-1760.
606. Moroni G, Doria A, Mosca M *et al.* A randomized pilot trial comparing cyclosporine and azathioprine for maintenance therapy in diffuse lupus nephritis over four years. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; **1**: 925-932.
607. Chan TM, Tse KC, Tang CS *et al.* Long-term outcome of patients with diffuse proliferative lupus nephritis treated with prednisolone and oral cyclophosphamide followed by azathioprine. *Lupus* 2005; **14**: 265-272.

608. Mok CC, Ho CT, Chan KW *et al.* Outcome and prognostic indicators of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis treated with sequential oral cyclophosphamide and azathioprine. *Arthritis Rheum* 2002; **46**: 1003–1013.
609. Mok CC, Ho CT, Siu YP *et al.* Treatment of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis: a comparison of two cyclophosphamide-containing regimens. *Am J Kidney Dis* 2001; **38**: 256–264.
610. Moroni G, Quaglini S, Gallelli B *et al.* The long-term outcome of 93 patients with proliferative lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2007; **22**: 2531–2539.
611. Chan TM, Li FK, Tang CS *et al.* Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. *N Engl J Med* 2000; **343**: 1156–1162.
612. Chan TM, Tse KC, Tang CS *et al.* Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2005; **16**: 1076–1084.
613. Appel GB, Contreras G, Dooley MA *et al.* Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009; **20**: 1103–1112.
614. Traitanon O, Avihingsanon Y, Kittikovit V *et al.* Efficacy of enteric-coated mycophenolate sodium in patients with resistant-type lupus nephritis: a prospective study. *Lupus* 2008; **17**: 744–751.
615. Grootsholten C, Ligtgenberg G, Hagen EC *et al.* Azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. A randomized controlled trial. *Kidney Int* 2006; **70**: 732–742.
616. Grootsholten C, Bajema IM, Florquin S *et al.* Treatment with cyclophosphamide delays the progression of chronic lesions more effectively than does treatment with azathioprine plus methylprednisolone in patients with proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2007; **56**: 924–937.
617. Zavada J, Pesickova S, Rysava R *et al.* Cyclosporine A or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis: the Cyclofa-Lune study. *Lupus* 2010; **19**: 1281–1289.
618. Bao H, Liu ZH, Xie HL *et al.* Successful treatment of class V+IV lupus nephritis with multitarget therapy. *J Am Soc Nephrol* 2008; **19**: 2001–2010.
619. Balow JE, Austin III HA, Muenz LR *et al.* Effect of treatment on the evolution of renal abnormalities in lupus nephritis. *N Engl J Med* 1984; **311**: 491–495.
620. Haubitz M, Bohnenstengel F, Brunkhorst R *et al.* Cyclophosphamide pharmacokinetics and dose requirements in patients with renal insufficiency. *Kidney Int* 2002; **61**: 1495–1501.
621. Pendse S, Ginsburg E, Singh AK. Strategies for preservation of ovarian and testicular function after immunosuppression. *Am J Kidney Dis* 2004; **43**: 772–781.
622. Somers EC, Marder W, Christman GM *et al.* Use of a gonadotropin-releasing hormone analog for protection against premature ovarian failure during cyclophosphamide therapy in women with severe lupus. *Arthritis Rheum* 2005; **52**: 2761–2767.
623. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C *et al.* Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005; **353**: 2219–2228.
624. Hu W, Liu Z, Chen H *et al.* Mycophenolate mofetil vs cyclophosphamide therapy for patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *Chin Med J (Engl)* 2002; **115**: 705–709.
625. Ong LM, Hooi LS, Lim TO *et al.* Randomized controlled trial of pulse intravenous cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in the induction therapy of proliferative lupus nephritis. *Nephrology (Carlton)* 2005; **10**: 504–510.
626. El-Shafey EM, Abdou SH, Shareef MM. Is mycophenolate mofetil superior to pulse intravenous cyclophosphamide for induction therapy of proliferative lupus nephritis in Egyptian patients? *Clin Exp Nephrol* 2010; **14**: 214–221.
627. Korbet SM, Schwartz MM, Evans J *et al.* Severe lupus nephritis: racial differences in presentation and outcome. *J Am Soc Nephrol* 2007; **18**: 244–254.
628. Rovin BH, Appel GB, Furie RA *et al.* Efficacy and safety of rituximab (RTX) in subjects with proliferative lupus nephritis (LN): Results from the randomized, double-blind, phase III LUNAR study (abstract). *J Am Soc Nephrol* 2009; **20**: 77A.
629. Gunnarsson I, Sundelin B, Jonsdottir T *et al.* Histopathologic and clinical outcome of rituximab treatment in patients with cyclophosphamide-resistant proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2007; **56**: 1263–1272.
630. Karim MY, Pisoni CN, Khamashta MA. Update on immunotherapy for systemic lupus erythematosus—what's hot and what's not!. *Rheumatology (Oxford)* 2009; **48**: 332–341.
631. Li EK, Tam LS, Zhu TY *et al.* Is combination rituximab with cyclophosphamide better than rituximab alone in the treatment of lupus nephritis? *Rheumatology (Oxford)* 2009; **48**: 892–898.
632. Lu TY, Ng KP, Cambridge G *et al.* A retrospective seven-year analysis of the use of B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus at University College London Hospital: the first fifty patients. *Arthritis Rheum* 2009; **61**: 482–487.
633. Ramos-Casals M, Soto MJ, Cuadrado MJ *et al.* Rituximab in systemic lupus erythematosus: A systematic review of off-label use in 188 cases. *Lupus* 2009; **18**: 767–776.
634. Sousa E, Isenberg D. Treating lupus: from serendipity to sense, the rise of the new biologicals and other emerging therapies. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009; **23**: 563–574.
635. Tieng AT, Peeva E. B-cell-directed therapies in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2008; **38**: 218–227.
636. Cameron JS, Turner DR, Ogg CS *et al.* Systemic lupus with nephritis: a long-term study. *Q J Med* 1979; **48**: 1–24.
637. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM *et al.* Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2011; **365**: 1886–1895.
638. Contreras G, Pardo V, Leclercq B *et al.* Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004; **350**: 971–980.
639. Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S *et al.* Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis* 2010; **69**: 2083–2089.
640. Griffiths B, Emery P, Ryan V *et al.* The BILAG multi-centre open randomized controlled trial comparing ciclosporin vs azathioprine in patients with severe SLE. *Rheumatology (Oxford)* 2010; **49**: 723–732.
641. Gunnarsson I, Sundelin B, Heimbürger M *et al.* Repeated renal biopsy in proliferative lupus nephritis—predictive role of serum C1q and albuminuria. *J Rheumatol* 2002; **29**: 693–699.
642. Hill GS, Delahousse M, Nochy D *et al.* Predictive power of the second renal biopsy in lupus nephritis: significance of macrophages. *Kidney Int* 2001; **59**: 304–316.
643. Ioannidis JP, Boki KA, Katsorida ME *et al.* Remission, relapse, and re-remission of proliferative lupus nephritis treated with cyclophosphamide. *Kidney Int* 2000; **57**: 258–264.
644. Moroni G, Pasquali S, Quaglini S *et al.* Clinical and prognostic value of serial renal biopsies in lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 1999; **34**: 530–539.
645. Chen YE, Korbet SM, Katz RS *et al.* Value of a complete or partial remission in severe lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; **3**: 46–53.
646. Gruppo Italiano per lo Studio della Nefrite Lupica (GISNEL). Lupus nephritis: prognostic factors and probability of maintaining life-supporting renal function 10 years after the diagnosis. *Am J Kidney Dis* 1992; **19**: 473–479.
647. Barr RG, Seliger S, Appel GB *et al.* Prognosis in proliferative lupus nephritis: the role of socio-economic status and race/ethnicity. *Nephrol Dial Transplant* 2003; **18**: 2039–2046.
648. Contreras G, Pardo V, Cely C *et al.* Factors associated with poor outcomes in patients with lupus nephritis. *Lupus* 2005; **14**: 890–895.
649. Gibson KL, Gipson DS, Massengill SA *et al.* Predictors of relapse and end stage kidney disease in proliferative lupus nephritis: focus on children, adolescents, and young adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; **4**: 1962–1967.
650. Rovin BH, Zhang X. Biomarkers for lupus nephritis: the quest continues. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; **4**: 1858–1865.
651. Hebert LA, Wilmer WA, Falkenhain ME *et al.* Renoprotection: one or many therapies? *Kidney Int* 2001; **59**: 1211–1226.
652. Wilmer WA, Rovin BH, Hebert CJ *et al.* Management of glomerular proteinuria: a commentary. *J Am Soc Nephrol* 2003; **14**: 3217–3232.
653. Coremans IE, Spronk PE, Bootsma H *et al.* Changes in antibodies to C1q predict renal relapses in systemic lupus erythematosus. *Am J Kidney Dis* 1995; **26**: 595–601.
654. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Joseph L *et al.* Laboratory tests as predictors of disease exacerbations in systemic lupus erythematosus. Why some tests fail. *Arthritis Rheum* 1996; **39**: 370–378.
655. Esdaile JM, Joseph L, Abrahamowicz M *et al.* Routine immunologic tests in systemic lupus erythematosus: is there a need for more studies? *J Rheumatol* 1996; **23**: 1891–1896.

656. Ho A, Barr SG, Magder LS *et al.* A decrease in complement is associated with increased renal and hematologic activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001; **44**: 2350–2357.
657. Ho A, Magder LS, Barr SG *et al.* Decreases in anti-double-stranded DNA levels are associated with concurrent flares in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001; **44**: 2342–2349.
658. Moroni G, Radice A, Giammarresi G *et al.* Are laboratory tests useful for monitoring the activity of lupus nephritis? A 6-year prospective study in a cohort of 228 patients with lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2009; **68**: 234–237.
659. Rovin BH, Birmingham DJ, Nagaraja HN *et al.* Biomarker discovery in human SLE nephritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2007; **65**: 187–193.
660. Giatras I, Lau J, Levey AS. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis of randomized trials. Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition and Progressive Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1997; **127**: 337–345.
661. Mercadal L, Montcel ST, Nochy D *et al.* Factors affecting outcome and prognosis in membranous lupus nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002; **17**: 1771–1778.
662. Mok CC. Membranous nephropathy in systemic lupus erythematosus: a therapeutic enigma. *Nat Rev Nephrol* 2009; **5**: 212–220.
663. Mok CC, Ying KY, Yim CW *et al.* Very long-term outcome of pure lupus membranous nephropathy treated with glucocorticoid and azathioprine. *Lupus* 2009; **18**: 1091–1095.
664. Pasquali S, Banfi G, Zucchelli A *et al.* Lupus membranous nephropathy: long-term outcome. *Clin Nephrol* 1993; **39**: 175–182.
665. Sloan RP, Schwartz MM, Korbet SM *et al.* Long-term outcome in systemic lupus erythematosus membranous glomerulonephritis. Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *J Am Soc Nephrol* 1996; **7**: 299–305.
666. Donadio Jr JV, Burgess JH, Holley KE. Membranous lupus nephropathy: a clinicopathologic study. *Medicine (Baltimore)* 1977; **56**: 527–536.
667. Gonzalez-Dettoni H, Tron F. Membranous glomerulopathy in systemic lupus erythematosus. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1985; **14**: 347–364.
668. Ordonez JD, Hiatt RA, Killebrew EJ *et al.* The increased risk of coronary heart disease associated with nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1993; **44**: 638–642.
669. Mok CC, Ying KY, Lau CS *et al.* Treatment of pure membranous lupus nephropathy with prednisone and azathioprine: an open-label trial. *Am J Kidney Dis* 2004; **43**: 269–276.
670. Austin III HA, Illei GG, Braun MJ *et al.* Randomized, controlled trial of prednisone, cyclophosphamide, and cyclosporine in lupus membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2009; **20**: 901–911.
671. Kasitanon N, Petri M, Haas M *et al.* Mycophenolate mofetil as the primary treatment of membranous lupus nephritis with and without concurrent proliferative disease: a retrospective study of 29 cases. *Lupus* 2008; **17**: 40–45.
672. Spetie DN, Tang Y, Rovin BH *et al.* Mycophenolate therapy of SLE membranous nephropathy. *Kidney Int* 2004; **66**: 2411–2415.
673. Szeto CC, Kwan BC, Lai FM *et al.* Tacrolimus for the treatment of systemic lupus erythematosus with pure class V nephritis. *Rheumatology (Oxford)* 2008; **47**: 1678–1681.
674. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P *et al.* Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010; **69**: 20–28.
675. Tsakonas E, Joseph L, Esdaile JM *et al.* A long-term study of hydroxychloroquine withdrawal on exacerbations in systemic lupus erythematosus. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. *Lupus* 1998; **7**: 80–85.
676. Siso A, Ramos-Casals M, Bove A *et al.* Previous antimalarial therapy in patients diagnosed with lupus nephritis: influence on outcomes and survival. *Lupus* 2008; **17**: 281–288.
677. Kaiser R, Cleveland CM, Criswell LA. Risk and protective factors for thrombosis in systemic lupus erythematosus: results from a large, multi-ethnic cohort. *Ann Rheum Dis* 2009; **68**: 238–241.
678. Pons-Estel GJ, Alarcon GS, McGwin Jr G *et al.* Protective effect of hydroxychloroquine on renal damage in patients with lupus nephritis: LXV, data from a multiethnic US cohort. *Arthritis Rheum* 2009; **61**: 830–839.
679. Illei GG, Takada K, Parkin D *et al.* Renal flares are common in patients with severe proliferative lupus nephritis treated with pulse immunosuppressive therapy: long-term followup of a cohort of 145 patients participating in randomized controlled studies. *Arthritis Rheum* 2002; **46**: 995–1002.
680. Esdaile JM, Joseph L, MacKenzie T *et al.* The pathogenesis and prognosis of lupus nephritis: information from repeat renal biopsy. *Semin Arthritis Rheum* 1993; **23**: 135–148.
681. Daleboudt GMN, Bajema IM, Goemaere NNT *et al.* The clinical relevance of a repeat biopsy in lupus nephritis flares. *Nephrol Dial Transplant* 2009; **24**: 3712–3717.
682. Birmingham DJ, Nagaraja HN, Rovin BH *et al.* Fluctuation in self-perceived stress and increased risk of flare in patients with lupus nephritis carrying the serotonin receptor 1A -1019 G allele. *Arthritis Rheum* 2006; **54**: 3291–3299.
683. Clough JD, Lewis EJ, Lachin JM. Treatment protocols of the lupus nephritis collaborative study of plasmapheresis in severe lupus nephritis. The Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *Prog Clin Biol Res* 1990; **337**: 301–307.
684. Linnik MD, Hu JZ, Heilbrunn KR *et al.* Relationship between anti-double-stranded DNA antibodies and exacerbation of renal disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005; **52**: 1129–1137.
685. Rovin BH, Song H, Birmingham DJ *et al.* Urine chemokines as biomarkers of human systemic lupus erythematosus activity. *J Am Soc Nephrol* 2005; **16**: 467–473.
686. Rovin BH, Nadasdy G, Nuovo GJ *et al.* Expression of adiponectin and its receptors in the kidney during SLE nephritis (abstract). *J Am Soc Nephrol* 2006; **17**: 256A.
687. Rovin BH, Stillman IE. Kidney. In: Lahita RG, Tsokos GT, Buyon JP, Koike T (eds). *Systemic Lupus Erythematosus*, 5th edn. Elsevier: Waltham, MA, 2011, pp 769–814.
688. Garcia-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Sandoval-Cruz M *et al.* Anti-CD20 therapy in patients with refractory systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 52 Hispanic patients. *Lupus* 2010; **19**: 213–219.
689. Rauova L, Lukac J, Levy Y *et al.* High-dose intravenous immunoglobulins for lupus nephritis—a salvage immunomodulation. *Lupus* 2001; **10**: 209–213.
690. Ogawa H, Kameda H, Amano K *et al.* Efficacy and safety of cyclosporine A in patients with refractory systemic lupus erythematosus in a daily clinical practice. *Lupus* 2010; **19**: 162–169.
691. Ogawa H, Kameda H, Nagasawa H *et al.* Prospective study of low-dose cyclosporine A in patients with refractory lupus nephritis. *Mod Rheumatol* 2007; **17**: 92–97.
692. Miyasaka N, Kawai S, Hashimoto H. Efficacy and safety of tacrolimus for lupus nephritis: a placebo-controlled double-blind multicenter study. *Mod Rheumatol* 2009; **19**: 606–615.
693. Daugas E, Nochy D, Huong DL *et al.* Antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol* 2002; **13**: 42–52.
694. Tektonidou MG. Renal involvement in the antiphospholipid syndrome (APS)-APS nephropathy. *Clin Rev Allergy Immunol* 2009; **36**: 131–140.
695. Tektonidou MG, Sotsiou F, Moutsopoulos HM. Antiphospholipid syndrome (APS) nephropathy in catastrophic, primary, and systemic lupus erythematosus-related APS. *J Rheumatol* 2008; **35**: 1983–1988.
696. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J *et al.* A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 2003; **349**: 1133–1138.
697. Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V *et al.* A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost* 2005; **3**: 848–853.
698. Kwok SK, Ju JH, Cho CS *et al.* Thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus: risk factors and clinical outcome: a single centre study. *Lupus* 2009; **18**: 16–21.
699. Tandon A, Ibanez D, Gladman DD *et al.* The effect of pregnancy on lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2004; **50**: 3941–3946.
700. Carvalheiras G, Vita P, Marta S *et al.* Pregnancy and systemic lupus erythematosus: review of clinical features and outcome of 51 pregnancies at a single institution. *Clin Rev Allergy Immunol* 2010; **38**: 302–306.
701. Imbasciati E, Tincani A, Gregorini G *et al.* Pregnancy in women with pre-existing lupus nephritis: predictors of fetal and maternal outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2009; **24**: 519–525.
702. Wagner SJ, Craici I, Reed D *et al.* Maternal and foetal outcomes in pregnant patients with active lupus nephritis. *Lupus* 2009; **18**: 342–347.
703. Levy RA, Vilela VS, Cataldo MJ *et al.* Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: double-blind and placebo-controlled study. *Lupus* 2001; **10**: 401–404.

704. Hogan SL, Nachman PH, Wilkman AS *et al*. Prognostic markers in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1996; **7**: 23–32.
705. de Groot K, Harper L, Jayne DR *et al*. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; **150**: 670–680.
706. Hogan SL, Falk RJ, Chin H *et al*. Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis. *Ann Intern Med* 2005; **143**: 621–631.
707. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N *et al*. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007; **18**: 2180–2188.
708. de Lind van Wijngaarden RA, Hauer HA, Wolterbeek R *et al*. Chances of renal recovery for dialysis-dependent ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2007; **18**: 2189–2197.
709. Nachman PH, Hogan SL, Jennette JC *et al*. Treatment response and relapse in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1996; **7**: 33–39.
710. Walters GD, Willis NS, Craig JC. Interventions for renal vasculitis in adults. A systematic review. *BMC Nephrol* 2010; **11**: 12.
711. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K *et al*. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003; **349**: 36–44.
712. Guillevin L, Cohen P, Mahr A *et al*. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis with poor prognosis factors: a prospective trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in sixty-five patients. *Arthritis Rheum* 2003; **49**: 93–100.
713. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T *et al*. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010; **363**: 211–220.
714. Stone JH, Merkel PA, Spiera R *et al*. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010; **363**: 221–232.
715. Cole E, Cattran D, Magil A *et al*. A prospective randomized trial of plasma exchange as additive therapy in idiopathic crescentic glomerulonephritis. The Canadian Apheresis Study Group. *Am J Kidney Dis* 1992; **20**: 261–269.
716. Lauque D, Cadranet J, Lazor R *et al*. Microscopic polyangiitis with alveolar hemorrhage. A study of 29 cases and review of the literature. Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O" P). *Medicine (Baltimore)* 2000; **79**: 222–233.
717. Klemmer PJ, Chalmerskulrat W, Reif MS *et al*. Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with small-vessel vasculitis. *Am J Kidney Dis* 2003; **42**: 1149–1153.
718. Holguin F, Ramadan B, Gal AA *et al*. Prognostic factors for hospital mortality and ICU admission in patients with ANCA-related pulmonary vasculitis. *Am J Med Sci* 2008; **336**: 321–326.
719. Rutgers A, Slot M, van Paassen P *et al*. Coexistence of anti-glomerular basement membrane antibodies and myeloperoxidase-ANCAs in crescentic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2005; **46**: 253–262.
720. Silva F, Specks U, Kalra S *et al*. Mycophenolate mofetil for induction and maintenance of remission in microscopic polyangiitis with mild to moderate renal involvement—a prospective, open-label pilot trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; **5**: 445–453.
721. Stassen PM, Tervaert JW, Stegeman CA. Induction of remission in active anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with mycophenolate mofetil in patients who cannot be treated with cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 2007; **66**: 798–802.
722. Hu W, Liu C, Xie H *et al*. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for inducing remission of ANCA vasculitis with moderate renal involvement. *Nephrol Dial Transplant* 2008; **23**: 1307–1312.
723. Sanders JS, Huitma MG, Kallenberg CG *et al*. Prediction of relapses in PR3-ANCA-associated vasculitis by assessing responses of ANCA titres to treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2006; **45**: 724–729.
724. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A *et al*. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; **304**: 2381–2388.
725. Stegeman CA, Tervaert JW, de Jong PE *et al*. Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group. *N Engl J Med* 1996; **335**: 16–20.
726. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA *et al*. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2008; **359**: 2790–2803.
727. Lionaki S, Hogan SL, Jennette CE *et al*. The clinical course of ANCA small-vessel vasculitis on chronic dialysis. *Kidney Int* 2009; **76**: 644–651.
728. Weidanz F, Day CJ, Hewins P *et al*. Recurrences and infections during continuous immunosuppressive therapy after beginning dialysis in ANCA-associated vasculitis. *Am J Kidney Dis* 2007; **50**: 36–46.
729. Martinez V, Cohen P, Pagnoux C *et al*. Intravenous immunoglobulins for relapses of systemic vasculitides associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies: results of a multicenter, prospective, open-label study of twenty-two patients. *Arthritis Rheum* 2008; **58**: 308–317.
730. Dickenmann M, Oetli T, Mihatsch MJ. Osmotic nephrosis: acute kidney injury with accumulation of proximal tubular lysosomes due to administration of exogenous solutes. *Am J Kidney Dis* 2008; **51**: 491–503.
731. Jayne DR, Chapel H, Adu D *et al*. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM* 2000; **93**: 433–439.
732. Eriksson P. Nine patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis successfully treated with rituximab. *J Intern Med* 2005; **257**: 540–548.
733. Keogh KA, Wylam ME, Stone JH *et al*. Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005; **52**: 262–268.
734. Stasi R, Stipa E, Del Poeta G *et al*. Long-term observation of patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with rituximab. *Rheumatology (Oxford)* 2006; **45**: 1432–1436.
735. Finkelmann JD, Merkel PA, Schroeder D *et al*. Antiproteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies and disease activity in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 2007; **147**: 611–619.
736. Nowack R, Grab I, Flores-Suarez LF *et al*. ANCA titres, even of IgG subclasses, and soluble CD14 fail to predict relapses in patients with ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; **16**: 1631–1637.
737. Gera M, Griffin MD, Specks U *et al*. Recurrence of ANCA-associated vasculitis following renal transplantation in the modern era of immunosuppression. *Kidney Int* 2007; **71**: 1296–1301.
738. Nachman PH, Segelmark M, Westman K *et al*. Recurrent ANCA-associated small vessel vasculitis after transplantation: A pooled analysis. *Kidney Int* 1999; **56**: 1544–1550.
739. Little MA, Hassan B, Jacques S *et al*. Renal transplantation in systemic vasculitis: when is it safe? *Nephrol Dial Transplant* 2009; **24**: 3219–3225.
740. Levy JB, Turner AN, Rees AJ *et al*. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med* 2001; **134**: 1033–1042.
741. Johnson JP, Moore Jr J, Austin III HA *et al*. Therapy of anti-glomerular basement membrane antibody disease: analysis of prognostic significance of clinical, pathologic and treatment factors. *Medicine (Baltimore)* 1985; **64**: 219–227.
742. Jindal KK. Management of idiopathic crescentic and diffuse proliferative glomerulonephritis: evidence-based recommendations. *Kidney Int Suppl* 1999; **70**: S33–S40.
743. Cui Z, Zhao MH, Xin G *et al*. Characteristics and prognosis of Chinese patients with anti-glomerular basement membrane disease. *Nephron Clin Pract* 2005; **99**: c49–c55.
744. Levy JB, Hammad T, Coulthart A *et al*. Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies. *Kidney Int* 2004; **66**: 1535–1540.
745. Li FK, Tse KC, Lam MF *et al*. Incidence and outcome of anti-glomerular basement membrane disease in Chinese. *Nephrology (Carlton)* 2004; **9**: 100–104.
746. Lindic J, Vizjak A, Ferluga D *et al*. Clinical outcome of patients with coexistent antineutrophil cytoplasmic antibodies and antibodies against glomerular basement membrane. *Ther Apher Dial* 2009; **13**: 278–281.
747. Segelmark M, Hellmark T, Wieslander J. The prognostic significance in Goodpasture's disease of specificity, titre and affinity of anti-glomerular-basement-membrane antibodies. *Nephron Clin Pract* 2003; **94**: c59–c68.
748. Hirayama K, Yamagata K, Kobayashi M *et al*. Anti-glomerular basement membrane antibody disease in Japan: part of the nationwide rapidly progressive glomerulonephritis survey in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2008; **12**: 339–347.
749. Shah MK, Huggins SY. Characteristics and outcomes of patients with Goodpasture's syndrome. *South Med J* 2002; **95**: 1411–1418.
750. Stegmayr BG, Almroth G, Berlin G *et al*. Plasma exchange or immunoadsorption in patients with rapidly progressive crescentic

- glomerulonephritis. A Swedish multi-center study. *Int J Artif Organs* 1999; **22**: 81–87.
751. Proskey AJ, Weatherbee L, Easterling RE *et al*. Goodpasture's syndrome. A report of five cases and review of the literature. *Am J Med* 1970; **48**: 162–173.
752. Levy JB, Lachmann RH, Pusey CD. Recurrent Goodpasture's disease. *Am J Kidney Dis* 1996; **27**: 573–578.
753. Adler S, Bruns FJ, Fraley DS *et al*. Rapid progressive glomerulonephritis: relapse after prolonged remission. *Arch Intern Med* 1981; **141**: 852–854.
754. Hind CR, Bowman C, Winearls CG *et al*. Recurrence of circulating anti-glomerular basement membrane antibody three years after immunosuppressive treatment and plasma exchange. *Clin Nephrol* 1984; **21**: 244–246.
755. Klasa RJ, Abboud RT, Ballon HS *et al*. Goodpasture's syndrome: recurrence after a five-year remission. Case report and review of the literature. *Am J Med* 1988; **84**: 751–755.
756. Choy BY, Chan TM, Lai KN. Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2006; **6**: 2535–2542.
757. Joshi K, Nada R, Minz M *et al*. Recurrent glomerulopathy in the renal allograft. *Transplant Proc* 2007; **39**: 734–736.
758. Counsell C. Formulating questions and locating primary studies for inclusion in systematic reviews. *Ann Intern Med* 1997; **127**: 380–387.
759. Atkins D, Best D, Briss PA *et al*. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; **328**: 1490.
760. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R *et al*. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008; **336**: 1049–1051.
761. Uhlig K, Macleod A, Craig J *et al*. Grading evidence and recommendations for clinical practice guidelines in nephrology. A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006; **70**: 2058–2065.
762. AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Qual Saf Health Care* 2003; **12**: 18–23.
763. Shiffman RN, Shekelle P, Overhage JM *et al*. Standardized reporting of clinical practice guidelines: a proposal from the Conference on Guideline Standardization. *Ann Intern Med* 2003; **139**: 493–498.
764. *Finding what Works in Health Care: Standards for Systematic Reviews*. IOM (Institute of Medicine): Washington, DC 2011.
765. *Clinical Practice Guidelines we can Trust*. IOM (Institute of Medicine): Washington, DC 2011.