

# Современные тенденции в диагностике и лечении иммуновоспалительных заболеваний почек: трансляция фундаментальных открытий в клиническую практику

Н.М. Буланов<sup>✉</sup>, С.В. Моисеев

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## Аннотация

Гломеруло- и тубулоинтерстициальные нефриты – не ведущая причина развития хронической болезни почек в популяции, но сложности их диагностики и лечения, а также более быстрые по сравнению с сахарным диабетом и артериальной гипертензией темпы прогрессирования почечной дисфункции обосновывают актуальность решения этой проблемы для внутренней медицины. Благодаря фундаментальным открытиям в области морфологии и патофизиологии, а также внедрению различных методов лабораторного и инструментального обследования во второй половине XX в. стал возможным существенный прогресс в диагностике и лечении этой группы заболеваний. Современные стандарты диагностики подразумевают комплексную оценку клинико-лабораторных и гистологических данных с целью верификации нозологической формы заболевания. Накопление знаний о патогенезе этой группы нозологий привело к очередному переосмотру подхода к классификации гломерулонефритов, в основе которого должен лежать патогенетический принцип с выделением фенотипов, ассоциированных с инфекциями, аутоиммунными, аутовоспалительными и аллоиммунными реакциями, а также моноклональной гаммапатией, с обязательной оценкой активности иммунного воспаления и склеротических изменений (хронизация) в ткани почки. Стал возможным персонализированный выбор оптимальной тактики лечения на основании не только нозологической формы, но и тяжести течения заболевания, а также индивидуальных особенностей пациента. При этом ведущими тенденциями становятся рациональное применение глюкокортикостероидов (стероид-сберегающие схемы) и неселективных цитостатиков, в первую очередь циклофосфамида, а также внедрение мультитаргетных схем лечения, в том числе с использованием биологических препаратов и малых молекул, избирательно подавляющих В-лимфоциты или различные пути активации системы комплемента. Помимо иммуносупрессивной терапии обязательным компонентом лечения стала нефропротективная терапия, основанная на применении не только традиционных антагонистов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, но и антагонистов эндотелиновых рецепторов, а также ингибиторов натрийглюкозного котранспортера 2-го типа. Не меньшее значение придается немедикаментозным компонентам нефропротективной стратегии. Рациональная комбинация этих подходов позволяет оптимизировать подходы к ведению пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями почек, однако требует от врача глубокой подготовки и приверженности зафиксированным в рекомендациях принципам.

**Ключевые слова:** гломерулонефрит, тубулоинтерстициальный нефрит, иммуносупрессивная терапия, нефропротективная терапия, хроническая болезнь почек

**Для цитирования:** Буланов Н.М., Моисеев С.В. Современные тенденции в диагностике и лечении иммуновоспалительных заболеваний почек: трансляция фундаментальных открытий в клиническую практику. Терапевтический архив. 2023;95(12):1075–1082.

DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202502

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## Введение

Проблема хронической болезни почек (ХБП) остается одной из наиболее актуальных во внутренней медицине ввиду высокой и неуклонно нарастающей распространенности, сложности своевременной диагностики и верификации ее причин, а также ассоциированных с ХБП рисков сердечно-сосудистых осложнений и летального исхода. По оценкам некоторых авторов, в 2017 г. ХБП страдали примерно 11,1% населения планеты (~843 млн человек), а доля ассоциированных с ХБП летальных исходов, по данным проекта Global Burden of Disease, увеличилась с 1990 по 2017 г. на 41,5% [1–3]. По сведениям отечественных авторов, распространенность ХБП в российской популяции может составлять приблизительно 8% [4]. Согласно открытым статистическим отчетам в 2019 г. заболевания почек

(коды N00–N07, N17–N19, N25–N27 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра) заняли 8-е место, а в 2022 г. – 9-е место в структуре причин летальных исходов в США [5, 6]. В России заболевания почек не входят в число ведущих причин летальных исходов, однако, как и в остальном мире, в последнее десятилетие отмечен рост этого показателя [7].

По данным крупных исследований, ведущими этиологическими факторами ХБП остаются сахарный диабет – СД (27,7%) и артериальная гипертензия (27,6%), в то время как третьей по частоте причиной являются гломерулонефриты – ГН (6,4%) [8]. Однако, принимая во внимание объективные сложности диагностики, а также недостаточную информированность врачей первичного звена в отношении иммуновоспалительных заболеваний почек (ИВЗП),

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Буланов Николай Михайлович – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Клиники ревматологии, нефрологии и нефропатологии им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3. E-mail: bulanov\_n\_m@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-3989-2590

Моисеев Сергей Валентинович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, дир. Клиники ревматологии, нефрологии и нефропатологии им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3. ORCID: 0000-0002-7232-4640

<sup>✉</sup>Nikolay M. Bulanov. E-mail: bulanov\_n\_m@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-3989-2590

Sergey V. Moiseev. ORCID: 0000-0002-7232-4640

## State-of-the-art trends in the treatment of immune-mediated inflammatory kidney diseases: Translation of the fundamental science into clinical practice. A review

Nikolay M. Bulanov<sup>✉</sup>, Sergey V. Moiseev

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

### Abstract

Immune-mediated kidney diseases like glomerulonephritis and tubulointerstitial nephritis are not the most common cause of chronic kidney disease in the population, however the difficulties in their management, as well as a more rapid deterioration of kidney function, compared to diabetes mellitus and hypertension, justify the importance of this problem for internal medicine. Due to the fundamental discoveries in pathology and to the introduction of various methods of laboratory and instrumental investigation in the second half of the XX century substantial progress was made in the diagnostic approaches and treatment of these conditions. State-of-the-art diagnostic approach requires complex evaluation of the clinical, laboratory and morphological data to identify the nosological form of the disease. The accumulation of knowledge in the field of diseases' pathogenesis led to the revision of the current classification of glomerulonephritis that should be based on the immunopathogenesis of these conditions. The following phenotypes were suggested: autoimmunity-related, autoinflammation-related, alloimmunity-related, infections-related, and monoclonal gammopathy-related. The assessment of disease activity and chronicity in the kidney tissue should be mandatory. Personalized selection of the optimal treatment modality on the basis of the diagnosis, severity, and individual features of the patient is currently possible. The leading trends include rational prescription of glucocorticoids (steroid-sparing regimens) and cytotoxic agents, e.g. cyclophosphamide, as well as the introduction of multitarget regimens that include biologic agents or small molecules selectively suppressing B-cells or various complement pathways. Another mandatory component of treatment on par with immune suppression is nephroprotective therapy, which currently comprises not only traditional renin-angiotensin-aldosterone antagonists, but also endothelin receptor antagonists and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. Current guidelines emphasize the importance of the non-pharmacological interventions for the implementation of the nephroprotective strategy. Rational combination of the aforementioned approaches allows for the optimization of the management of patients with immune-mediated kidney diseases, although it requires high competencies and strict adherence to the principles of the evidence-based medicine from the healthcare providers.

**Keywords:** glomerulonephritis, tubulointerstitial nephritis, immune suppressive therapy, nephroprotection, chronic kidney disease

**For citation:** Bulanov NM, Moiseev SV. State-of-the-art trends in the treatment of immune-mediated inflammatory kidney diseases: Translation of the fundamental science into clinical practice. A review. *Terapevticheskie Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(12):1075–1082. DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202502

истинная доля этих нозологий в структуре причин ХБП может быть существенно выше. Кроме того, многие ИВЗП характеризуются более быстрыми по сравнению с СД и артериальной гипертензией темпами прогрессирования ХБП. Не следует забывать и о том, что ГН и тубулоинтерстициальные нефриты (ТИН) могут быть одной из манифестаций системных заболеваний, которые создают многочисленные риски развития необратимого повреждения жизненно важных органов. Следовательно, по значимости эта проблема не уступает поражению почек иной природы.

Накопление научных данных и ряд фундаментальных открытий оказали существенное влияние на подходы к классификации, диагностике и лечению этой группы заболеваний. К общим принципам можно отнести персонализированный подход к лечению пациентов, основанный на четкой верификации нозологической формы заболевания и направленный на достижение ремиссии и профилактику прогрессирования почечной дисфункции, что достигается в том числе применением мульти- и таргетной терапии в сочетании с комплексом мероприятий по нефропротекции, а также минимизацию нежелательных явлений терапии, прежде всего с помощью глюкокортикостероидов (ГКС) и цитостатиков.

### Изменения подходов к классификации и диагностике ИВЗП

Благодаря стремительному накоплению данных в области патологической физиологии и патологической анатомии, а также внедрению новых технологий лабораторного и инструментального обследования подходы к классификации и диагностике воспалительных заболеваний почек претерпели существенные изменения за последнее столетие. Хотя базовые представления о гистологическом строении нефрона (работы Уильяма Боумена и Якоба Генле), а также лабораторные методы исследования, такие как исследование осадка мочи (работы Пьера Райе) и определение концентрации креатинина (исследования Юстуса фон Либига и Макса

Яффе), разработаны еще в XIX в. [8–13], только к середине XX в. стало возможным выполнение полноценного прижизненного патоморфологического исследования ткани почки благодаря внедрению методов чрескожной биопсии (работы Нилла Алвала, Антонио Перез-Ара, П. Иверсена и Клауса Бруна), иммунофлуоресцентной (Роберт Меллорс) и электронной микроскопии (Мэрилин Фаркуа, Роберт Вернье, Роберт Гуд) [14–16].

До 1970-х годов господствовало мнение о том, что в основе патогенеза ГН лежит формирование циркулирующих иммунных комплексов, депонирование которых в структурах клубочка приводит к инициации локально-почечного воспаления [17, 18]. Хотя этот механизм по-прежнему считают ключевым в развитии иммуноглобулин А (IgA)-нефропатии, волчаночного нефрита (ВН) и постинфекционного ГН, последующие открытия продемонстрировали роль других механизмов, в частности взаимодействия циркулирующих антител (АТ) с антигенами клубочка: базальной мембраной клубочка (АТ к  $\alpha$ -3 цепи коллагена IV типа) при болезни, ассоциированной с АТ к базальной мембране клубочка (АБМК-болезни), и подоцитов (АТ к рецептору фосфолипазы А2 М-типа) при идиопатической мембранозной нефропатии – ИМН и МН [19, 20]. В 1985 г. установлена роль АТ к цитоплазме нейтрофилов, опосредованно приводящих к повреждению ткани почки через активацию нейтрофилов, в патогенезе группы системных васкулитов, которые в дальнейшем получили название АНЦА-ассоциированных, – ведущей причины развития быстропрогрессирующего ГН во взрослой популяции [21, 22]. Последние десятилетия ознаменовались глубоким пересмотром роли активации и дисрегуляции системы комплемента в развитии заболеваний почек: как комплемент-опосредованных (например, атипичного гемолитико-уремического синдрома, различных форм С3-гломерулопатии), так и ГН, в частности ВН, IgA-нефропатии, ГН, ассоциированной с АТ к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА-ГН), МН и ряде других состояний [23]. Помимо

**Таблица 1. Отдельные биомаркеры, рутинно применяемые в диагностике и оценке активности и прогноза при ИВЗП [24]**

**Table 1. Selected biomarkers routinely used in the diagnosis and evaluation of activity and prognosis in immune-mediated inflammatory kidney diseases [24]**

| Маркер   | Роль  |
|--|---|
| АТ к рецептору фосфолипазы А2  | Диагностика и оценка риска прогрессирования ИМН   |
| Антистрептолизин О   | Диагностика постстрептококкового ГН   |
| Криоглобулины  | Диагностика криоглобулинемического васкулита с поражением почек   |
| АТ к протеиназе-3 и миелопероксидазе (АНЦА)  | Диагностика и прогнозирование обострений АНЦА-ГН  |
| Антинуклеарный фактор и АТ к экстрагируемому ядерным антигенам (двуспиральной ДНК, Sm-антигену, SSA, SSB, Scl-70 и др.)                        | Диагностика СКВ, синдрома Шегрена, системной склеродермии, которые могут приводить к развитию ГН, ТИН и/или васкулопатии  |
| Ревматоидный фактор  | Диагностика ревматоидного артрита, синдрома Шегрена   |
| IgG4   | Поражение почек в рамках IgG4-ассоциированного заболевания  |
| С3-компонент комплемента   | Диагностика комплемент-опосредованных заболеваний, а также оценка иммунологической активности и прогноза СКВ, АНЦА-ассоциированного васкулита, постинфекционного ГН   |
| С4-компонент комплемента   | Оценка активности и прогноза криоглобулинемического васкулита, СКВ  |
| Варианты генов белков-регуляторов системы комплемента (CFH, CFI, CFHR5) и компонента С3, АТ против белков-регуляторов, С5-нефритический фактор | Диагностика С3-ГН и болезни отложения плотных депозитов   |
| Иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и определение свободных легких цепей  | Заболевания почек, ассоциированные с моноклональной гаммапатией   |
| Маркеры вирусных, бактериальных, протозойных инфекций  | Диагностика иммунокомплексных нефритов, ассоциированных с вирусными гепатитами В и С, ВИЧ-инфекцией, инфекционным эндокардитом, инфицированием вентрикулоатриального шунта, шистосомозом, малярией, лейшманиозом и другими инфекциями |

развития представлений о патогенезе ИВЗП эти и другие открытые расширили диагностические возможности практикующих нефрологов новыми биомаркерами (табл. 1).

При этом продолжается поиск новых биомаркеров, которые могли бы расширить возможности неинвазивной диагностики и оценки активности заболеваний почек, как это произошло с АТ к рецептору фосфолипазы А2, выявление которых в ряде случаев позволяет диагностировать МН без выполнения морфологической верификации. Например, уже в 1999 г. описаны антигликановые АТ, направленные против молекул аномально гликозилированного IgA1 у пациентов с IgA-нефропатией и IgA-васкулитом [25]. Помимо АТ к рецептору фосфолипазы А2 к настоящему времени описаны более 20 аутоантигенов у пациентов с МН, некоторые из них ассоциированы с конкретными группами заболеваний [26]. В 2021 г. у части пациентов с болезнью минимальных изменений обнаружены аутоАТ к нефрину [27]. При этом выявление новых маркеров возможно не только в циркуляции, но и в ткани почки. Открытие иммуногистохимических маркеров существенно упростило диагностику фибриллярного ГН (DNAJB9), IgG4-ассоциированного ТИН (IgG4) и других заболеваний [28, 29].

Однако на протяжении многих десятилетий отправной точкой в дифференциально-диагностическом поиске остается распознавание основных нефрологических синдромов (нефротического, острого нефритического и др.). В отечественной практике первые работы, посвященные этой проблеме, принадлежали Е.М. Тарееву и коллективу его школы [30]. Между тем следует отметить, что в настоящее время классификация, предполагающая выделение так называемых нефротического, гематурического, гипертонического, смешанного и латентного типов ГН, утратила актуальность, в том числе ввиду отсутствия надежных клинико-морфологических корреляций. Использование классификации, опирающейся исключительно на морфологические варианты ГН, такие как мезангио-, мембранопрлиферативный, мембранозный и другие, также представляется неактуальным, поскольку один и тот же тип морфологических изменений можно наблюдать при различных нозологиях. Так, МН может развиваться как идиопатическое заболевание, проявление системного аутоиммунного заболевания (АИЗ), например системной красной волчанки (СКВ), в рамках паранеопластического синдрома, моноклональной гаммапатии с поражением почек, инфекционного заболевания или лекарственной болезни. В связи с этим данные гистологического исследования ткани почки, хотя и являются необходимым компонентом диагностического поиска согласно ведущим клиническим рекомендациям, должны рассматриваться в совокупности с данными анамнеза и клинико-лабораторного обследования [24, 31].

В последние годы рядом авторов предложен пересмотр существующей классификации ГН, в основу которой, по их мнению, следует поместить не синдромный или морфологический подход, а ведущий механизм иммунопатогенеза (фенотип), который и будет определять тактику ведения пациента [32]:

- ГН, ассоциированные с инфекциями, – требуют идентификации возбудителя и проведения этиотропной терапии;
- ГН, ассоциированные с АИЗ, – часто обусловлены выработкой аутоАТ и требуют проведения иммуносупрессивной терапии;
- аллоиммунные ГН – развиваются у реципиентов органов, костного мозга или клеток и часто ассоциированы с выработкой аллоАТ, а лечение их сходно с таковым аутоиммунных ГН;

- ГН, ассоциированные с аутовоспалительными заболеваниями, – связаны с активацией отдельных цитокинов (интерлейкина-1, фактора некроза опухоли  $\alpha$  или сигнального пути интерферона I типа) или дисрегуляцией системы комплемента, в связи с чем ключевым направлением терапии является таргетное подавление указанных мишеней;
- ГН, ассоциированные с моноклональной гаммапатией, – обусловлены тканевой токсичностью моноклональных иммуноглобулинов или их компонентов, которые вырабатываются клоном плазматических клеток; лечение должно быть направлено на элиминацию клона В-лимфоцитов или плазматических клеток по протоколам химиотерапии.

Таким образом, основным трендом в области диагностики и классификации ИВЗП является установление этиологии и/или ведущих механизмов патогенеза, обусловленных нарушением регуляции врожденного и приобретенного иммунитета, путем интегральной оценки результатов клинико-лабораторного, инструментального и гистологического обследований с целью подбора оптимальной тактики лечения. При этом остаются не в полной мере решенными вопросы стандартизации описания степени активности и хронизации изменений в ткани почки, а также разработки диагностических критериев для многих АИЗ, которые в отличие от классификационных были бы валидированы для применения в повседневной практике [32, 33].

### Индивидуализация подходов к лечению пациентов с ИВЗП

Одним из следствий внедрения в клиническую практику широкого спектра лабораторных и инструментальных методов обследования, а также накопления данных об исходах заболеваний при применении различных схем лечения стала возможность реализации персонализированного подхода к выбору тактики ведения пациентов. Основной целью лечения ИВЗП является достижение полной ремиссии, профилактика или снижение рисков прогрессирования хронической болезни почек, однако способы достижения этой цели могут отличаться в зависимости от тяжести течения заболевания и индивидуальных особенностей пациента. При этом существенную роль играет морфологическое исследование ткани почки, которое не только остается «золотым стандартом» диагностики большинства заболеваний, но и позволяет оценить почечный прогноз. Примерами гистологической стратификации рисков, которую учитывают при выборе схемы лечения, могут служить различные классы ВН, а также индексы его активности и хронизации, оксфордская классификация IgA-нефропатии, классификация АНЦА-ГН по Berden, а также индекс хронизации клиники Мэйо [34–37]. Кроме того, разработаны способы интегральной оценки прогноза или риска прогрессирования заболевания, объединившие морфологические и клинико-лабораторные параметры, в частности ANCA Renal Risk Score для оценки риска развития хронической почечной недостаточности у пациентов с АНЦА-ГН, стратификация риска прогрессирования ИМН, идиопатической IgA-нефропатии, АБМК-болезни и других заболеваний [24, 38–40].

Персонализация выбора терапии зависит не только от показателей, непосредственно отражающих состояние функции почек и выраженность процессов воспаления и фиброза. Важную роль может играть риск обострений заболевания, возраст пациента, наличие сопутствующих заболеваний, необходимость сохранения репродуктивной функции, а также степень приверженности пациента лече-

нию. Эти подходы уже зафиксированы в международных и отечественных клинических рекомендациях по нефрологии [24, 41–43].

### Применение ГКС и неселективных цитостатиков

ГКС оставались одним из основных компонентов терапии ИВЗП с середины XX в. С 1950-х годов ГКС с успехом начали применять для лечения нефротического синдрома у детей, а в последующем – и в рамках терапии первичных и вторичных ГН и различных форм ТИН [44–46]. Дальнейшие открытия в области фармакологии привели к внедрению в арсенал трансплантологов, а затем и нефрологов новых цитостатических препаратов – азатиоприна и циклоспорина [47]. Комбинация ГКС с этими препаратами, а также с циклофосфамидом (ЦФ) до настоящего времени сохраняет актуальность в терапии различных форм аутоиммунного ГН [48].

В последние десятилетия подходы к применению к ГКС и неселективных синтетических цитостатиков существенно изменились. Одной из ведущих тенденций стало внедрение стероид-сберегающих схем лечения, направленных на минимизацию рисков развития нежелательных эффектов терапии ГКС путем сокращения дозы и продолжительности приема препаратов без потери эффективности, что достигается комбинацией с одним или несколькими неселективными или таргетными цитостатическими препаратами [49]. Подобные подходы разработаны и с успехом применяются в лечении АНЦА-ГН, пролиферативных форм (III/IV±V классы) ВН, ИМН и IgA-нефропатии. Монотерапия ГКС в средней дозе (до 0,5 мг/кг по преднизолону) остается стандартом лечения у пациентов с хроническим ТИН различной этиологии, а в высокой дозе – для пациентов с болезнью минимальных изменений и идиопатическим фокально-сегментарным гломерулосклерозом, но и для последних двух нозологий предложены стероид-сберегающие схемы терапии [50–52]. Помимо сокращения доз ГКС для перорального приема общепринятым становится и ограничение применения пульс-терапии ГКС в терапии не только ГН, но и ТИН, например в рамках саркоидоза [53].

Помимо применения стероид-сберегающих схем существенную роль играет и более рациональное использование наиболее агрессивных цитостатиков, в частности ЦФ. Препарат по-прежнему рекомендован для индукции ремиссии у пациентов с наиболее тяжелыми формами ВН, АНЦА-ГН и АБМК-болезни, а также при тяжелом рефрактерном течении других АИЗ [24, 54, 55]. Однако для большинства клинических ситуаций, за исключением быстро прогрессирующего ГН любой этиологии и лечения АБМК-болезни, у ЦФ есть альтернативы (аналоги микофеноловой кислоты, биологические препараты и др.). Кроме того, в большинстве случаев, за исключением АБМК-болезни, ЦФ рекомендуют вводить внутривенно в фиксированной дозе (протокол Euro lupus для лечения ВН) или в дозе, скорректированной по массе тела, возрасту и скорости клубочковой фильтрации – СКФ (протокол CYCLOPS для лечения АНЦА-ассоциированных васкулитов), которые позволяют добиться снижения риска нежелательных явлений (инфекций, поражения слизистых мочевых путей, миелосупрессии) путем уменьшения кумулятивной дозы препарата.

Возможность применения перечисленных ранее подходов тесно связана и с внедрением таргетных препаратов. Первый опыт применения антагониста CD20 рецепторов В-лимфоцитов ритуксимаба для терапии ИМН представлен в 2002 г., а результаты последующих рандомизированных исследований GEMRITUX и MENTOR подтвердили

**Таблица 2. Перспективы комплемент-блокирующей терапии для лечения некоторых гломерулярных заболеваний [64]**  
**Table 2. Perspectives of complement inhibitors for the treatment of some glomerular diseases [64]**

| Заболевание                                      | Препараты, проходящие клинические испытания  |
|--|--|
| C3-гломерулопатия                                | Антагонисты компонентов C5 (экулизумаб), C3 (AMY-101, ARO-C3, пегцетакоплан), рецепторов C5a (авакопан), фактора D (даникопан, BCX9930), фактора В (иптакопан), MASP2 (нарсоплимаб)                  |
| IgA-нефропатия                                   | Антагонисты компонентов C5 (экулизумаб, равулизумаб, цемдисирам), C3 (ARO-C3, пегцетакоплан), рецепторов C5a (авакопан), фактора D (вемиркопан, BCX9930), фактора В (иптакопан), MASP2 (нарсоплимаб) |
| ВН   | Антагонисты компонентов C5 (равулизумаб), C3 (пегцетакоплан), фактора D (вемиркопан), MASP2 (нарсоплимаб)  |
| МН   | Антагонисты C3 (пегцетакоплан), фактора D (BCX9930), фактора В (иптакопан), MASP2 (нарсоплимаб)  |
| АНЦА-ассоциированный васкулит с поражением почек | Антагонисты рецепторов C5a (вилобелимаб)   |

эффективность препарата, что впоследствии отражено в международных и отечественных клинических рекомендациях [56–58]. В 2010 г. эффективность ритуксимаба для индукции ремиссии АНЦА-ассоциированного васкулита продемонстрирована в исследованиях RAVE и RITUXVAS, а дальнейшие работы показали его высокую эффективность в режиме монотерапии для профилактики обострений [59, 60]. Сегодня препарат также применяют для лечения тяжелых рефрактерных форм ВН, болезни минимальных изменений и идиопатического фокально-сегментарного гломерулосклероза, поражения почек при криоглобулинемическом васкулите, а также профилактики обострений IgG4-ассоциированного заболевания с поражением почек.

Другим анти-В-клеточным препаратом, применяемым в нефрологии, является антагонист стимулятора В-лимфоцитов белимумаб, эффективность комбинации которого со стандартной терапией ВН III и IV классов продемонстрирована в рандомизированном исследовании BLISS-LN в 2020 г. [61]. При этом, помимо биологических препаратов, появляются и новые перспективные «малые» молекулы, которые открывают новые возможности в лечении АИЗ с поражением почек, например ингибитор кальцинейрина нового поколения воклоспорин, который продемонстрировал высокую эффективность в составе мультитаргетной терапии пролиферативного ВН [62].

Отдельным направлением терапии, получившим бурное развитие в последнее десятилетие, является применение комплемент-блокирующей терапии, которая изначально разработана для лечения комплемент-опосредованных заболеваний, проявляющихся тромботической микроангиопатией с поражением почек. Наиболее известным и широко применяемым препаратом из этой группы является антагонист C5a-компонента комплемента экулизумаб, применяемый для лечения атипичного гемолитико-уремического синдрома [63]. Однако роль активации системы комплемента по различным путям в патогенезе поражения клубочков в дальнейшем доказана для АНЦА-ассоциированных васкулитов, IgA-нефропатии, МН, ВН и других заболеваний [64, 65]. В современную клиническую практику лечения АНЦА-ассоциированного васкулита активно входит антагонист рецепторов C5a авакопан, стероид-сберегающий эффект и эффективность которого, в том числе в улучшении почечного прогноза, продемонстрированы у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами [66–68]. В настоящее время возможность применения комплемент-блокирующей терапии при различных гломерулярных заболеваниях изучают в клинических исследованиях (табл. 2).

Развитие новых направлений фармакотерапии позволяет надеяться на принципиальное улучшение прогноза заболеваний, схемы лечения которых не менялись на протяжении десятилетий. В частности, применение имлифидазы, протеазы, расщепляющей молекулы IgG, в небольшом исследовании позволило предотвратить развитие почечной недостаточности, требующей заместительной терапии, у 10 из 15 пациентов с АБМК-болезнью, у которых на момент включения в исследование СКФ составляла <15 мл/мин, что на порядок превосходит показатель в историческом контроле [69]. Кроме того, восстановление функции почек достигнуто у 5 из 10 пациентов, которые уже были диализ-зависимы в дебюте заболевания, что ранее считалось практически невозможным при применении традиционной комбинированной терапии ГКС, ЦФ и сеансами плазмообмена. Будущие направления терапии ГН могут быть связаны с относительно недавними открытиями, касающимися роли париетального эпителия в процессах повреждения клубочка, в том числе подоцитопатии и формирования клеточных полулуний [70, 71].

Таким образом, ведущей тенденцией в применении иммуносупрессивной терапии является поэтапный переход к стероид-сберегающим персонализированным мультитаргетным схемам лечения, основанным на избирательном подавлении ключевых звеньев врожденного и приобретенного иммунитета, играющих особую роль в патогенезе заболеваний.

### Воздействие на неиммунные механизмы прогрессирования ХБП

Роль подавления ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в профилактике прогрессирования ХБП у пациентов с СД и недиабетической болезнью почек продемонстрирована в 1980–90-е годы [72, 73]. В настоящее время блокаду ренин-ангиотензин-альдостероновой системы широко применяют с антипротеинурической и нефропротективной целями при большинстве гломерулярных заболеваний наравне с иммуносупрессивной терапией [31]. Более того, нефропротективную терапию рассматривают в качестве 1-й линии лечения у пациентов с IgA-нефропатией, II и V классами ВН, ИМН у пациентов с низким риском прогрессирования этих заболеваний. В то же время во многих случаях этот подход не позволяет добиться оптимального контроля над проявлениями заболевания и предотвратить снижение СКФ. Опубликованные в 2023 г. данные британского Национального регистра редких заболеваний почек (RaDaR) показали, что применяемые сейчас подходы к лечению IgA-нефропатии не позволяют избежать прогрессирования заболевания



до хронической почечной недостаточности, требующей заместительной терапии, у большинства пациентов за время их жизни, в том числе в подгруппе лиц с протеинурией в диапазоне от 0,44 до менее чем 0,88 г/г, который ранее ассоциировали с низким риском неблагоприятного исхода [74]. В связи с этим следует ожидать пересмотра сложившегося подхода к оценке рисков прогрессирования ХБП при многих заболеваниях с переходом к более раннему назначению комбинированной терапии, направленной на подавление как иммунных, так и неиммунных механизмов патогенеза.

Трансляция фармакологических инноваций из смежных областей медицины расширила возможности нефропротективной терапии у пациентов с ГН. В частности, показан антипротеинурический эффект ингибиторов натрийглюкозного котранспортера 2-го типа у пациентов не только с СД 2-го типа, но и недиабетическими заболеваниями почек [75].

Повышение эффективности нефропротективной терапии в будущем может быть связано с внедрением в практику антагонистов эндотелина. Опубликованные в 2023 г. результаты рандомизированного исследования PROTЕКТ продемонстрировали более значимый эффект монотерапии комбинированным антагонистом рецепторов эндотелина и ангиотензина спарсентана по сравнению с монотерапией ирбесартаном в отношении снижения протеинурии у пациентов с IgA-нефропатией [76]. Годом ранее опубликованы результаты контролируемых исследований II фазы, показавшие возможный эффект высокоселективного антагониста рецепторов эндотелина зиботентана в улучшении СКФ у пациентов с поражением почек, ассоциированным с системной склеродермией [77].

Однако несмотря на прорывы в фармакологической нефропротекции, не следует забывать о существенной роли нелекарственных методов воздействия в реализации нефропротективной стратегии. Большинство современных рекомендаций по ведению пациентов с гломерулярными АИЗ уделяют существенное внимание отказу от курения, оптимизации диеты и физической активности, поддержанию целевых значений артериального давления, профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, что в конечном счете влияет не только на почечный, но и на общий прогноз и качество жизни пациентов [24, 41, 54].

## Заключение

Сформировавшаяся к настоящему времени парадигма диагностики и лечения ИВЗП возникла в результате про-

гресса в изучении механизмов патогенеза, разработки новых методов диагностики и фармакологических и нелекарственных методов лечения наряду с накоплением массива данных о закономерностях прогрессирования заболеваний у различных категорий пациентов. Дальнейший прогресс в этой области, наиболее вероятно, также будет связан с трансляцией в практику фундаментальных научных открытий в области молекулярной биологии, генетики и фармакологии, а также применением технологий анализа больших данных в области клинической медицины. При этом оптимальное применение уже существующих возможностей требует от практикующего нефролога не только узкоспециализированного набора компетенций в рамках своей клинической специальности, но и эрудиции в широком спектре смежных областей знаний, а также способности к критическому анализу новых научных данных, которые в совокупности с развитым клиническим мышлением и практическим опытом позволят наилучшим образом реализовать персонализированный подход к ведению пациентов.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

## Список сокращений

АБМК-болезнь – болезнь, ассоциированная с антителами к базальной мембране клубочка  
 АИЗ – аутоиммунные заболевания  
 АНЦА-ГН – гломерулонефрит, ассоциированный с антителами к цитоплазме нейтрофилов  
 АТ – антитела  
 ВН – волчаночный нефрит  
 ВЗП – воспалительные заболевания почек  
 ГКС – глюкокортикостероиды  
 ГН – гломерулонефрит

ИВЗП – иммуновоспалительные заболевания почек  
 ИМН – идиопатическая мембранозная нефропатия  
 МН – мембранозная нефропатия  
 СД – сахарный диабет  
 СКВ – системная красная волчанка  
 СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
 ТИН – тубулоинтерстициальные нефриты  
 ХБП – хроническая болезнь почек  
 ЦФ – циклофосфамид  
 IgA – иммуноглобулин А

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Roth GA, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1736. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32203-7
- Rhee CM, Kovesdy CP. Spotlight on CKD deaths – increasing mortality worldwide. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11(4):199. DOI:10.1038/NRNEPH.2015.25
- Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, et al. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Kidney Int*. 2019;96(5):1048-50. DOI:10.1016/J.KINT.2019.07.012
- Есаиян А.М., Арутюнов Г.П., Мелихов О.Г. Распространенность хронической болезни почек среди пациентов, обратившихся в учреждения первичной медико-санитарной помощи. Результаты проспективного

- наблюдательного исследования в 12 регионах России. *Клиническая нефрология*. 2021;13(3):6-16 [Esayan AM, Arutyunov GP, Melikhov OG. Prevalence of chronic kidney disease among primary care patients in 12 regions of Russia. *Clinical Nephrology*. 2021;13(3):6-16 (in Russian)]. DOI:10.18565/nephrology.2021.3.6-16
5. Heron M. Deaths: Leading causes for 2019. *Natl Vital Stat Rep*. 2021;70(9):1-114. DOI:10.15620/cdc:107021
  6. Ahmad FB, Cisewski JA, Xu J, Anderson RN. COVID-19 Mortality Update – United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023;72(18):493-6. DOI:10.15585/MMWR.MM7218A4
  7. Румянцева Е.И. Хроническая болезнь почек как глобальная проблема для общественного здоровья: динамика заболеваемости и смертности. *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2021;1-2:41-9 [Rumyantseva EI. Chronic kidney disease as a global public health problem: Trends in morbidity and mortality. *Health Care Standardization Problems*. 2021;1-2:41-9 (in Russian)]. DOI:10.26347/1607-2502202101-02041-049
  8. Hesaraki M, Behzadmehr R, Goli H, et al. Causes of chronic kidney disease in the general population of Iran: A systematic review and meta-analysis. *Nephrol Ther*. 2022;18(7):584-90. DOI:10.1016/J.NEPHRO.2022.09.001
  9. Bowman W. On the structure and use of the Malpighian bodies of the kidney, with observations on the circulation through that gland. *Philos Trans R Soc Lond*. 1842;132:57-80. DOI:10.1098/RSTL.1842.0005
  10. Morel F. The loop of Henle, a turning-point in the history of kidney physiology. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14(10):2510-5. DOI:10.1093/NDT/14.10.2510
  11. Fogazzi GB, Cameron JS. Urinary microscopy from the seventeenth century to the present day. *Kidney Int*. 1996;50(3):1058-68. DOI:10.1038/KI.1996.409
  12. Richet G. From Bright's disease to modern nephrology: Pierre Rayer's innovative method of clinical investigation. *Kidney Int*. 1991;39(4):787-92. DOI:10.1038/KI.1991.96
  13. Jaffe M. Ueber den Niederschlag, welchen Pikrinsäure in normalem Harn erzeugt und Über eine neue Reaction des Kreatinins. *Z Physiol Chem*. 1886;10:391-400. DOI:10.1515/bchm1.1886.10.5.391
  14. Cameron S, Hicks J. The introduction of renal biopsy into nephrology from 1901 to 1961: A paradigm of the forming of nephrology by technology. *Am J Nephrol*. 1997;17(3-4):347-58. DOI:10.1159/000169122
  15. Mellors RC, Arias-Stella J, Siegel M, Pressman D. Analytical pathology. II. Histopathologic demonstration of glomerular-localizing antibodies in experimental glomerulonephritis. *Am J Pathol*. 1955;31(4):687-715. PMID:14388127
  16. Farquhar MG, Vernier RL, Good RA. An electron microscope study of the glomerulus in nephrosis, glomerulonephritis, and lupus erythematosus. *J Exp Med*. 1957;106(5):649-60. DOI:10.1084/JEM.106.5.649
  17. Germuth FG Jr, McKinnon GE. Studies on the biological properties of antigen-antibody complexes. I. Anaphylactic shock induced by soluble antigen-antibody complexes in unsensitized normal guinea pigs. *Bull Johns Hopkins Hosp*. 1957;101(1):13-44. PMID:13436933
  18. Dixon FJ. The pathogenesis of glomerulonephritis. *Am J Med*. 1968;44(4):493-8. DOI:10.1016/0002-9343(68)90050-8
  19. Lerner RA, Glasscock RJ, Dixon FJ. The role of anti-glomerular basement membrane antibody in the pathogenesis of human glomerulonephritis. *J Exp Med*. 1967;126(6):989-1004. DOI:10.1084/JEM.126.6.989
  20. Beck LH, Bonegio RGB, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 2009;361(1):11-21. DOI:10.1056/NEJMOA0810457
  21. van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S, et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: Tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet*. 1985;325(8426):425-9. DOI:10.1016/S0140-6736(85)91147-X
  22. Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2003;63(3):1164-77. DOI:10.1046/j.1523-1755.2003.00843.x
  23. Willows J, Brown M, Sheerin NS. The role of complement in kidney disease. *Clin Med (Lond)*. 2020;20(2):156-60. DOI:10.7861/CLINMED.2019-0452
  24. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int*. 2021;100(4):S1-S276. DOI:10.1016/j.kint.2021.05.021
  25. Tomana M, Novak J, Julian BA, et al. Circulating immune complexes in IgA nephropathy consist of IgA1 with galactose-deficient hinge region and antiglycan antibodies. *J Clin Invest*. 1999;104(1):73-81. DOI:10.1172/JCI5535
  26. Sethi S, Madden B. Mapping antigens of membranous nephropathy: Almost there. *Kidney Int*. 2023;103(3):469-72. DOI:10.1016/j.kint.2023.01.003
  27. Watts AJB, Keller KH, Lerner G, et al. Discovery of autoantibodies targeting nephrin in minimal change disease supports a novel autoimmune etiology. *J Am Soc Nephrol*. 2021;33(1):238-52. DOI:10.1681/ASN.2021060794
  28. Nasr SH, Vrana JA, Dasari S, et al. DNAJB9 is a specific immunohistochemical marker for fibrillary glomerulonephritis. *Kidney Int Rep*. 2018;3(1):56-64. DOI:10.1016/J.EKIR.2017.07.017
  29. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med*. 2012;366(6):539-51. DOI:10.1056/NEJMRA1104650
  30. Тареев Е.М. Нефриты. М.: Медгиз, 1958 [Tareev EM. Nefrity. Moscow: Medgiz, 1958 (in Russian)].
  31. Бобкова И.Н., Ватазин А.В., Ветчинникова О.Н. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек. 2020. Ассоциация нефрологов России. Режим доступа: [https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD\\_final.pdf](https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD_final.pdf). Ссылка активна на 08.10.2023 [Bobkova IN, Vatazin AV, Vetchinnikova ON. Clinical guidelines. Chronic kidney disease. 2020 Russian Association of Nephrologists. Available at: [https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD\\_final.pdf](https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD_final.pdf). Accessed: 08.10.2023 (in Russian)].
  32. Romagnani P, Kitching AR, Leung N, Anders HJ. The five types of glomerulonephritis classified by pathogenesis, activity and chronicity (GN-AC). *Nephrol Dial Transplant*. 2023;38(Suppl. 2):iii3-ii10. DOI:10.1093/NDT/GFAD067
  33. Буланов Н.М., Новиков П.И., Литвинова М.А., Моисеев С.В. Эволюция классификации системных васкулитов: от эпонимов к современным критериям. *Терапевтический архив*. 2022;94(5):704-8 [Bulanov NM, Novikov PI, Litvinova MA, Moiseev SV. Classification of systemic vasculitides: Evolution from eponyms to modern criteria. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(5):704-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.05.201503
  34. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int*. 2004;65(2):521-30. DOI:10.1111/j.1523-1755.2004.00443.x
  35. Cattran DC, Coppo R, Cook HT, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: Rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int*. 2009;76(5):534-45. DOI:10.1038/KI.2009.243
  36. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(10):1628-36. DOI:10.1681/ASN.2010050477
  37. Sethi S, Fervenza FC. Standardized classification and reporting of glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(2):193-9. DOI:10.1093/NDT/GFY220
  38. Brix SR, Noriega M, Tennstedt P, et al. Development and validation of a renal risk score in ANCA-associated glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2018;94(6):1177-88. DOI:10.1016/j.kint.2018.07.020
  39. Barbour SJ, Coppo R, Zhang H, et al. Evaluating a new international risk-prediction tool in IgA nephropathy. *JAMA Intern Med*. 2019;179(7):942-52. DOI:10.1001/JAMAINTERNMED.2019.0600
  40. Floyd L, Bate S, Hadi Kafagi A, et al. Risk stratification to predict renal survival in anti-glomerular basement membrane disease. *J Am Soc Nephrol*. 2023;34(3):505-14. DOI:10.1681/ASN.2022050581
  41. Буланов Н.М., Добронравов В.А., Захарова Е.В., и др. Поражение почек при АНЦА-ассоциированных васкулитах (АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит). Ассоциация нефрологов России. Режим доступа: <https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2021/02/ANCA.pdf>. Ссылка активна на 08.10.2023 [Bulanov NM, Dobronravov VA, Zakharova EV, et al. Kidney damage in ANCA-associated vasculitis (ANCA-associated glomerulonephritis). Association of Nephrologists of Russia. Available at: <https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2021/02/ANCA.pdf>. Accessed: 08.10.2023 (in Russian)].
  42. Бобкова И.Н., Ватазин А.В., Добронравов В.А., и др. Гломерулярные болезни: фокально-сегментарный гломерулосклероз. 2022. Ассоциация нефрологов России. Режим доступа: <https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2021/04/fsgs.pdf>. Ссылка активна на 08.10.2023 [Bobkova IN, Vatazin AV, Dobronravov VA, et al. Glomerular diseases: focal segmental glomerulosclerosis. 2022. Russian Association of Nephrologists. Available at: <https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2021/04/fsgs.pdf>. Accessed: 08.10.2023 (in Russian)].
  43. Бобкова И.Н., Буланов Н.М., Ватазин А.В., и др. Диагностика и лечение волчаночного нефрита. Ассоциация нефрологов России. Режим доступа: <https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2021/09/lupus.pdf>. Ссылка активна на 08.10.2023 [Bobkova IN, Bulanov NM, Vatazin AV, et al. Diagnosis and treatment of lupus nephritis. Association of Nephrologists of Russia. Available at: <https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2021/09/lupus.pdf>. Accessed: 08.10.2023 (in Russian)].

44. Barnett HL, McNamara H, McCrory W, et al. The effects of ACTH and cortisone on the nephrotic syndrome. *AMA Am J Dis Child*. 1950;80(3):519-20. PMID:14770467
45. Pollak VE, Pirani CL, Kark RM. Effect of large doses of prednisone on the renal lesions and life span of patients with lupus glomerulonephritis. *J Lab Clin Med*. 1961;57:495-511. PMID:13736844
46. Тареев Е.М., Насонова В.А. Место стероидных гормонов в комплексном лечении так называемых больших коллагенозов. *Советская медицина*. 1960;12:3-12 [Tareev EM, Nasonova VA. The place of steroid hormones in the complex treatment of the so called major collagenosis. *Soviet Meidicine*. 1960;12:3-12 (in Russian)].
47. Calne RY, Thiru S, McMaster P, et al. Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet*. 1978;2(8104-5):1323-7. DOI:10.1016/S0140-6736(78)91970-0
48. Austin HA 3rd, Klippel JH, Balow JE, et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med*. 1986;314(10):614-9. DOI:10.1056/NEJM198603063141004
49. Буланов Н.М., Бобкова И.Н., Моисеев С.В. Современная парадигма применения глюкокортикостероидов для лечения иммуновоспалительных заболеваний почек. *Терапевтический архив*. 2023;95(6):451-6 [Bulanov NM, Bobkova IN, Moiseev SV. State-of-the-art paradigm of corticosteroid therapy for immune-mediated inflammatory kidney diseases. *Terapevticheski Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(6):451-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.06.202265
50. Medjeral-Thomas NR, Lawrence C, Condon M, et al. Randomized, controlled trial of tacrolimus and prednisolone monotherapy for adults with de novo minimal change disease: A multicenter, randomized, controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15(2):209-18. DOI:10.2215/CJN.06180519
51. Li X, Liu Z, Wang L, et al. Tacrolimus monotherapy after intravenous methylprednisolone in adults with minimal change nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(4):1286-95. DOI:10.1681/ASN.2016030342
52. Duncan N, Dhaygude A, Owen J, et al. Treatment of focal and segmental glomerulosclerosis in adults with tacrolimus monotherapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(12):3062-7. DOI:10.1093/NDT/GFH536
53. Mahevas M, Audard V, Rousseau A, et al. Efficacy and safety of methylprednisolone pulse followed by oral prednisone vs. oral prednisone alone in sarcoidosis tubulointerstitial nephritis: A randomized, open-label, controlled clinical trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2023;38(4):961-8. DOI:10.1093/NDT/GFAC227
54. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, et al. 2019 Update of the Joint European League against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):S713-23. DOI:10.1136/annrheumdis-2020-216924
55. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 Update. *Ann Rheum Dis*. 2023;ard-2022-223764. DOI:10.1136/ARD-2022-223764
56. Remuzzi G, Chiurciu C, Abbate M, et al. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy. *Lancet*. 2002;360(9337):923-4. DOI:10.1016/S0140-6736(02)11042-7
57. Dahan K, Debiec H, Plaisier E, et al. Rituximab for severe membranous nephropathy: A 6-month trial with extended follow-up. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(1):348-58. DOI:10.1681/ASN.2016040449
58. Fervenza FC, Appel GB, Barbour SJ, et al. Rituximab or cyclosporine in the treatment of membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;381(1):36-46. DOI:10.1056/NEJMoa1814427
59. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2010;363(3):221-32. DOI:10.1056/NEJMoa0909905
60. Jones RB, Tervaert JWC, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med*. 2010;363(3):211-20. DOI:10.1056/NEJMoa0909169
61. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, et al. Two-year, randomized, controlled trial of belimumab in lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2020;383(12):1117-28. DOI:10.1056/NEJMoa2001180
62. Rovin BH, Solomons N, Pendergraft WF 3rd, et al. A randomized, controlled double-blind study comparing the efficacy and safety of dose-ranging voclosporin with placebo in achieving remission in patients with active lupus nephritis. *Kidney Int*. 2019;95(1):219-31. DOI:10.1016/j.kint.2018.08.025
63. Козловская Н.Л., Прокопенко Е.И., Эмирова Х.М., Серикова С.Ю. Клинические рекомендации по диагностике и лечению атипичного гемолитико-уремического синдрома. *Нефрология и диализ*. 2015;17(3):242-64 [Kozlovskaya NL, Prokopenko EI, Emirova KhM. Clinical guideline for the diagnosis and treatment of atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nephrologiya and Dialys*. 2015;17(3):242-64 (in Russian)].
64. Fakhouri F, Schwotzer N, Golshayan D, Frémeaux-Bacchi V. The rational use of complement inhibitors in kidney diseases. *Kidney Int Rep*. 2022;7(6):1165-78. DOI:10.1016/j.ekir.2022.02.021
65. Moiseev S, Lee JM, Zykova A, et al. The alternative complement pathway in ANCA-associated vasculitis: Further evidence and a meta-analysis. *Clin Exp Immunol*. 2020;202(3):394-402. DOI:10.1111/cei.13498
66. Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, et al. Randomized trial of C5a receptor inhibitor avacopan in ANCA-associated vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(9):2756-67. DOI:10.1681/ASN.2016111179
67. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P. Avacopan for the treatment of ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2021;384(7):599-609. DOI:10.1056/NEJMoa2023386
68. Cortazar FB, Cerda J, Dhanani R, et al. Avacopan in patients with rapidly progressive glomerulonephritis requiring dialysis. *Kidney Int Rep*. 2023;8(8):1687-91. DOI:10.1016/j.ekir.2023.05.017
69. Uhlin F, Szpirt W, Kronbichler A, et al. Endopeptidase cleavage of anti-glomerular basement membrane antibodies in vivo in severe kidney disease: An open-label phase 2a study. *J Am Soc Nephrol*. 2022;33(4):829-38. DOI:10.1681/ASN.2021111460
70. Li ZH, Guo XY, Quan XY, et al. The role of parietal epithelial cells in the pathogenesis of podocytopathy. *Front Physiol*. 2022;13:832772. DOI:10.3389/fphys.2022.832772
71. Melica ME, Antonelli G, Semeraro R, et al. Differentiation of crescent-forming kidney progenitor cells into podocytes attenuates severe glomerulonephritis in mice. *Sci Transl Med*. 2022;14(657). DOI:10.1126/SCITRANSLMED.ABG3277
72. Ruggenti P, Perna A, Mosconi L, et al. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet*. 1997;349(9069):1857-63. DOI:10.1016/S0140-6736(96)11445-8
73. Taguma Y, Kitamoto Y, Futaki G, et al. Effect of captopril on heavy proteinuria in azotemic diabetics. *N Engl J Med*. 1985;313(26):1617-20. DOI:10.1056/NEJM198512263132601
74. Pitcher D, Braddon F, Hendry B, et al. Long-term outcomes in IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2023;18(6):727-38. DOI:10.2215/CJN.000000000000135
75. Caravaca-Fontán F, Stevens K, Padrón M, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in primary and secondary glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2023;gfd175. DOI:10.1093/ndt/gfd175
76. Heerspink HJL, Radhakrishnan J, Alpers CE, et al. Sparsentan in patients with IgA nephropathy: A prespecified interim analysis from a randomised, double-blind, active-controlled clinical trial. *Lancet*. 2023;401(10388):1584-94. DOI:10.1016/S0140-6736(23)00569-X
77. Stern EP, Host LV, Wanjiku I, et al. Zibotentan in systemic sclerosis-associated chronic kidney disease: A phase II randomised placebo-controlled trial. *Arthritis Res Ther*. 2022;24(1):130. DOI:10.1186/S13075-022-02818-6

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.10.2023



OMNIDOCTOR.RU