

Клинические рекомендации

Мембранопролиферативный гломерулонефрит

Кодирование по Международной N 00/01/02/03/04/05/06/07 (с подрубриками .5, .6, .8) и
статистической классификации N08 с подрубриками .0*, .1*, .2*, .5*, .8*
болезней и проблем, связанных
со здоровьем:

Возрастная группа: Взрослые

Год утверждения: **2021**

Разработчик клинической рекомендации:

- Ассоциация нефрологов России

Оглавление	1
Список сокращений	5
Термины и определения	6
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	10
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	10
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) ..	11
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	23
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	23
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	25
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	27
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	30
2.1 Жалобы и анамнез	33
2.2 Физикальное обследование	35
2.3 Лабораторные диагностические исследования	37
2.4 Инструментальные диагностические исследования	51
2.5 Иные диагностические исследования	54
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	62
3.1 Медикаментозное лечение	62
3.1.1 Общие подходы к ведению пациентов с МПГН.....	62
3.1.2 Лечение идиопатического ИГ+МПГН	65
3.1.2.1 Оценка эффективности лечения при идиопатическом ИГ+МПГН.....	66
3.1.2.2 Лечение ИГ+МПГН, нормальной функцией почек, суточной протеинурией менее 3,5 г/сут и неактивным осадком мочи.....	67
3.1.2.3 Лечение ИГ+МПГН при нормальной функции почек и нефротическом синдроме	68

3.1.2.4 Лечение ИГ+МПГН при сниженной функции почек.....	69
3.1.2.5 Лечение ИГ+МПГН при БПНС	72
3.1.3 Лечение ИГ-СЗ+ МПГН (СЗ-гломерулопатии).....	76
3.1.3.1 Лечение СЗ-ГП при легком течении	77
3.1.3.2 Лечение СЗ-ГП при средней степени тяжести	78
3.1.3.3 Лечение СЗ-ГП при тяжелом течение.....	79
3.1.3.4 Лечение СЗГП при особых обстоятельствах.....	82
3.1.4 Лечение ИГ-СЗ- МПГН.....	82
3.1.5 Подходы к лечению вторичных вариантов МПГН	83
3.1.5.1 Лечение МПГН, ассоциированного с инфекционными заболеваниями.....	83
3.1.5.2 Лечение МПГН, ассоциированного с аутоиммунными заболеваниями	85
3.1.5.3 Лечение МПГН, ассоциированного с моноклональной гаммапатией	86
3.2 Немедикаментозное лечение	87
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов	88
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	88
6. Организация оказания медицинской помощи.....	90
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	92
Критерии оценки качества медицинской помощи	93
Список литературы	96
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	122
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	124
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата	127

Приложение Б. Алгоритмы действий врача	128
Приложение В. Информация для пациента	131
Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях	132

Список сокращений

аГУС – атипичный гемолитико-уремический синдром

БПД – болезнь плотных депозитов

БПНС – быстро прогрессирующий нефритический синдром

ГБМ – гломерулярная базальная мембрана

ГКС – глюкокортикостероиды

ИГ – иммуноглобулины

ИК – иммунные комплексы

ЛЦ – легкая цепь иммуноглобулинов (легкая

МАК – мембраноатакующий комплекс

МПГН – мембранопролиферативный гломерулонефрит

ОНС – острый нефритический синдром

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ТПН - терминальная почечная недостаточность

ХБП – хроническая болезнь почек

С3-ГП – С3-гломерулопатия

С3NeF – С3-нефритический фактор

С4-ГП – С4-гломерулопатия

С4-БПД – болезнь плотных депозитов, ассоциированная с депозицией С4

CFH – регуляторный фактор системы комплемента «Н»

CFHR 1-5 – complement factor H related proteins

CFI – регуляторный фактор системы комплемента «I»

НСV-инфекция - hepatitis C virus – инфекция, ассоциированная с вирусом гепатита

С

MALT-лимфома (mucosa-associated lymphoid tissue) — лимфома из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками

Термины и определения

Мембранопролиферативный гломерулонефрит - это генерический термин («морфологический паттерн»), объединяющий группу гломерулопатий, имеющих сходную морфологическую картину при световой микроскопии биоптатов, но различающихся по этиологии, патогенезу, иммуногистохимическим и ультраструктурным (электронная микроскопия) изменениям почечной паренхимы.

Первичный (идиопатический) МПГН – вариант МПГН, опосредованный иммунными комплексами (иммунофрологически ИГ-позитивный), при котором, несмотря на проведение детальной дифференциальной диагностики вторичных причин иммунокомплексного поражения, установить этиологию заболевания не удалось.

Вторичный МПГН - вариант МПГН, опосредованный иммунными комплексами (иммунофрологически ИГ-позитивный), при котором в ходе проведения дифференциальной диагностики вторичных причин иммунокомплексного поражения удалось установить этиологию заболевания.

Иммуноглобулин-позитивный МПГН – вариант морфологического паттерна МПГН, при котором при иммуноморфологическом исследовании выявляется депозиция иммуноглобулинов в структурах клубочка, что указывает на патогенетическую связь между ИГ/ИК и повреждением клубочков.

Иммуноглобулин-негативный МПГН – вариант морфологического паттерна МПГН, при котором при иммуноморфологическом исследовании депозиции иммуноглобулинов нет, что указывает на отсутствие патогенетической связи между ИГ/ИК и повреждением клубочков.

Болезнь плотных депозитов (болезнь плотного осадка) – вариант С3-гломерулопатии, ультраструктурными проявлениями которого является депозиция С3-фракции комплемента в структурах клубочка в виде протяженных лентовидных депозитов вдоль базальной мембраны клубочков, канальцев и капсулы Боумена.

С3-гломерулопатия – вариант ИГ-негативного С3-позитивного МПГН, характеризующийся преобладающей депозицией С3 ($\geq 2+$) по данным иммуноморфологического исследования нефробиоптата при отрицательной или слабоположительной реакции на иммуноглобулины, С4, С1q.

С3-гломерулонефрит – вариант С3-гломерулопатии, ультраструктурными проявлениями которого является депозиция С3-фракции комплемента в структурах клубочка в мезангии и в субэндотелиальном пространстве (I тип МПГН) или в мезангии, в субэндотелиальном пространстве и субэпителиально (III тип МПГН).

С4-гломерулопатия – редкая форма гломерулярного поражения почек, характеризующаяся преобладающей депозицией в структурах клубочка С4 фракции комплемента при отсутствии отложений С3, С1q и иммуноглобулинов при иммуноморфологическом исследовании. Наиболее частой морфологической презентацией С4-гломерулопатии является ИГ-негативный С4-позитивный мембранопролиферативный гломерулонефрит. Подобно С3-гломерулопатии имеет два ультраструктурных варианта: С4-гломерулонефрит и С4-болезнь плотных депозитов.

Скорость клубочковой (гломерулярной) фильтрации – это количество миллилитров плазмы крови, профильтрованной во всех клубочках почек за одну минуту. Величина СКФ выражается в мл/мин, определяется величинами почечного плазматика, фильтрационного давления, фильтрационной поверхности и зависит от массы действующих нефронов. Используется, как интегральный показатель функционального состояния почек и стандартизуется на площадь поверхности тела.

Гломерулярная гематурия – гематурия, при которой при микроскопии общего анализа мочи доля дисморфных эритроцитов составляет $\geq 80\%$, а акантоцитов - $\geq 5\%$ от всех эритроцитов.

Гломерулярные синдромы – собирательный термин, обозначающий нефритические синдромы (хронический, быстро прогрессирующий, хронический), нефротический синдром, изолированный мочевого синдром.

Нефритический синдром – клиническое отображение воспалительно-экссудативного процесса, локализующегося в клубочках почки и проявляющегося такими симптомами, как гематурия (макро- и микро-), протеинурия, цилиндрурия, снижение СКФ, периферические отеки, артериальная гипертензия, олигурия.

Острый нефритический синдром – симптомокомплекс, характеризующийся острым (1-5 дней) появлением гематурии (макро- и микро-), протеинурии, цилиндрурии, снижением СКФ, периферическими отеками, артериальной гипертензией, олигурией.

Быстро прогрессирующий нефритический синдром – симптомокомплекс, отражающий острое начало патологического процесса (1-2 нед.) в виде появления всех основных почечных симптомов (гематурия, протеинурия, цилиндрурия, артериальная гипертензия, отеки), и характеризующийся прогрессирующим падением СКФ (приблизительно 2-3 мл/мин/сут или более), что обуславливает олигурию и нарастание азотемии. В течение 1-2 мес. без лечения формируется терминальная почечная недостаточность, требующая начала заместительной почечной терапии.

Хронический нефритический синдром – симптомокомплекс, отражающий постепенное прогрессирование патологического процесса и характеризуется персистенцией нефритических симптомов (гематурия, протеинурия, цилиндрурия, артериальная гипертензия, отеки) на протяжении более трех месяцев и постепенным снижением СКФ, как правило, в течение нескольких лет.

Изолированный мочево́й синдром – состояние, проявляющееся персистенцией в общем анализе мочи протеинурии и/или гематурии и/или цилиндрурии при отсутствии артериальной гипертензии, отеков и снижения СКФ.

Нефротический синдром – симптомокомплекс, характеризующийся наличием выраженной протеинурии (более 3,5 г/сутки), гипоальбуминемией (менее 30 г/л), компенсаторной гиперлипидемией, а также периферическими и полостными отеками, выраженность которых может достигать высокой степени (вплоть до анасарки). Развитие нефротического синдрома обусловлено нарушением целостности гломерулярного барьера и утраты подоцитами вторичных ножковых отростков.

Острое повреждение почек – патологическое состояние, развивающееся в результате непосредственного острого воздействия ренальных и/или экстраренальных повреждающих факторов, продолжающееся до 7-ми суток и характеризующееся быстрым (часы-дни) развитием признаков повреждения или дисфункции почек различной степени выраженности. Поскольку острое повреждение почечной паренхимы может быть обусловлено не только ренальными (почечными), но также преренальными и постренальными факторами, англоязычному термину «acute kidney injury» соответствует перевод «острое повреждение почек». Термин «острое почечное повреждение», который возник по аналогии с термином «острая почечная недостаточность», не отражает смысла и положений теоретической концепции KDIGO и не рекомендуется к использованию. «Острая почечная недостаточность» – термин, который в настоящее время также не рекомендуется к использованию, поскольку характеризует состояние выраженной дисфункции всех нефронов (соответствует 3-ей стадии острого повреждения почек), требующего начала заместительной почечной терапии и не соответствующий превентивной парадигме современной медицины.

Острая болезнь почек – патологическое состояние, не разрешившегося в сроки до 7-ми суток острого повреждения почек, продолжающееся в период от 7 до 90 суток и характеризующееся персистенцией признаков повреждения почек или их дисфункции различной степени выраженности.

Хроническая болезнь почек – это персистирующее в течение трех месяцев или более поражение органа вследствие действия различных этиологических факторов, анатомической основой которого является процесс замещения нормальных анатомических структур фиброзом, приводящий к его дисфункции.

Терминальная почечная недостаточность – это патологическое состояние, характеризующееся величиной СКФ менее 15 мл/мин/1,73м², что соответствует 5-й стадии ХБП и англоязычным терминам «End-stage renal disease (ESRD)» или «End-stage kidney disease (ESKD)». ТПН может быть исходом как ХБП, так и ОБП, поэтому употребление термина «терминальная хроническая почечная недостаточность» не имеет патофизиологического смысла и не рекомендуется.

Моноклональный иммуноглобулин – иммуноглобулин одного класса, который синтезируется в избыточном количестве опухолевой плазматической клеткой. Структура иммуноглобулина при этом не нарушена, но синтез иммуноглобулина или отдельных компонентов превосходит уровень физиологической потребности.

Моноклональные гаммапатии – онкогематологические состояния, связанные с образованием в организме клона В-клеточной линии, способного к продукции молекулы иммуноглобулина или его части (легкой цепи).

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В современной нефрологии накоплен достаточный объем знаний об этиологии, механизмах, клинических и молекулярно-генетических особенностях патологических процессов, затрагивающих структуры клубочка. Гломерулонефрит не является отдельным самостоятельным заболеванием. Гломерулонефриты представляют собой группу разнородных по этиологии, патогенезу и прогнозу иммуноопосредованных заболеваний клубочков, общей чертой которых является воспалительная пролиферация тех или иных резидентных клеток клубочка. Клинически гломерулонефрит манифестирует в виде какого-либо гломерулярного синдрома: острый нефритический синдром (ОНС), быстро прогрессирующий нефритический синдром (БПНС), хронический нефритический синдром (ХНС), нефротический синдром (НС), изолированный мочевого синдром. Поскольку формирование того или иного гломерулярного синдрома скорее зависит от выраженности патологического процесса и вовлечения в него тех или иных структур клубочка, чем от конкретного нозологического варианта гломерулонефрита, в современной нефрологии важным этапом в установлении диагноза и оценке прогноза имеет морфологическое исследование почечной ткани. Без морфологического анализа определить вариант гломерулонефрита только на основании клинического синдрома невозможно. Такие формулировки диагноза, как «хронический гломерулонефрит», «острый гломерулонефрит», «быстро прогрессирующий гломерулонефрит», «нефротический вариант хронического гломерулонефрита» описывают не заболевание, а синдром - ХНС, ОНС, БПНС, НС, соответственно. В этой связи эти термины являются устаревшими и могут быть использованы для описания диагноза только в том случае, когда выполнение нефробиопсии невозможно. Этот же принцип применен и в классификации МКБ-10 при кодировании гломерулярных болезней: синдромный уровень с уточнением морфологического варианта (раздел 1.4). Одним из патоморфологических вариантов течения гломерулонефрита является МПГН.

Мембранопротролиферативный гломерулонефрит (МПГН) - это генерический термин («морфологический паттерн»), объединяющий группу гломерулопатий, имеющих сходную морфологическую картину при световой микроскопии биоптатов в виде

гиперклеточности, эндокапиллярной пролиферации и утолщения/удвоения контура гломерулярной базальной мембраны (ГБМ), но различающихся по этиологии, патогенезу, иммуноморфологическим и ультраструктурным (электронная микроскопия) изменениям почечной паренхимы [1, 2]. В современном представлении МПГН не является заболеванием почек, характеризующимся самостоятельным патогенезом, а представляет собой один из универсальных морфологических вариантов повреждения гломерул (морфологический паттерн) в результате различных патогенетических механизмов [3, 4].

Происхождение термина «мембранопролиферативный» связано с характерной морфологической картиной, при которой изменения касаются ГБМ: 1) в связи с отложением ИК и/или фракций комплемента, а также в результате иных событий ГБМ становится толще, а мезангиальные клетки и другие клеточные элементы оказываются между ГБМ и эндотелием (интерпозиция), создавая ощущение «пролиферации» ГБМ; 2) пролиферация в ответ на воспаление на самом деле касается мезангиальных клеток, мезангиального матрикса, эндотелиоцитов, а также аккумуляции в капиллярах циркулирующих моноцитов и других воспалительных клеток, в результате чего формируются гиперклеточность и классический лобулярный рисунок, когда клетки полностью занимают дольку клубочка [13]. Синонимами термина «мембранопролиферативный гломерулонефрит» являются мезангиокапиллярный гломерулонефрит, а в отечественной литературе – мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит. Предпочтительным следует считать термин – «мембранопролиферативный гломерулонефрит». Другие термины использовать не следует.

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

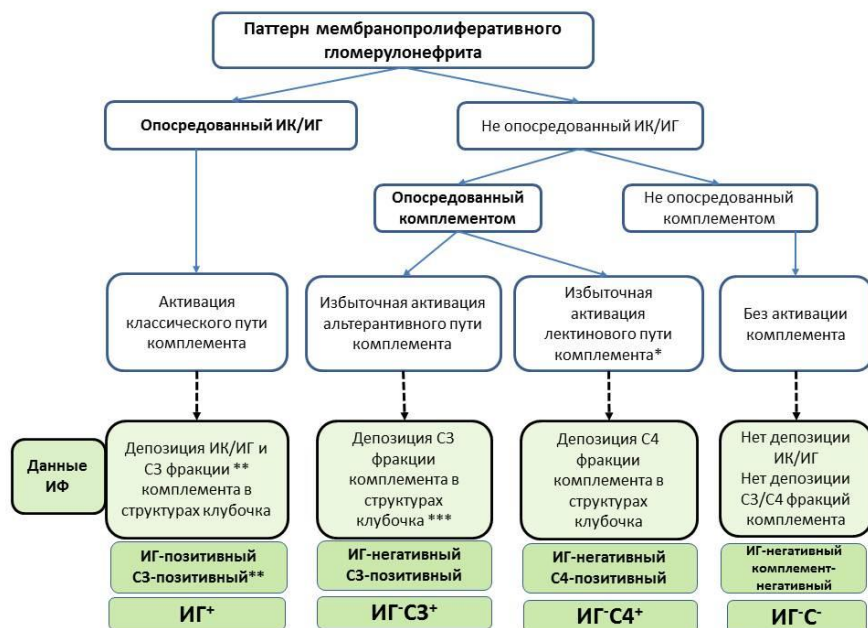
В настоящее время достигнуты значительные успехи в понимании этиологии и особенно патогенеза МПГН, что позволяет рассматривать данную морфологическую форму как весьма неоднородную группу заболеваний [1, 5, 13]. Формирование морфологического паттерна МПГН может быть обусловлено несколькими механизмами, реализующихся в клубочках (рисунок 1). Признаки того или иного патогенетического пути формирования МПГН могут быть выявлены при иммуноморфологическом исследовании почечной ткани в виде наличия/отсутствия депозитов иммуноглобулинов и/или фракций комплемента. В этой связи именно иммуноморфологический анализ лежит в основе современной патогенетической классификация МПГН (рисунок 1):

- 1) опосредованный ИК/ иммуноглобулинами (ИГ) – ИГ-позитивный (ИГ⁺);

2) комплемент-опосредованный – ИГ-негативный С3-положительный (ИГ⁻С3⁺) или ИГ-негативный С4-положительный (ИГ⁻С4⁺);

3) иной механизм, протекающий без депозитии ИК/ фракций комплемента, например, репаративная фаза эндотелиального повреждения – ИГ-негативный комплемент-негативный (ИГ⁻С⁻).

Рисунок 1. Схема патогенетических вариантов паттерна «мембранопролиферативного гломерулонефрита».



ИГ – иммуноглобулин; ИК – иммунные комплексы; ИФ – иммунофлюоресценция.

* на настоящий момент предполагается, что в развитии редкой формы МПГН С4-гломерулопатии играет роль избыточная активация лектинового пути активации комплемента; ** С3 фракция комплемента является продуктом активации его классического пути, запускаемого иммунными комплексами или иммуноглобулинами, в связи с чем при ИГ-положительном варианте МПГН иммунофлюоресцентная реакция на С3, как правило, положительная. Реже встречаются варианты МПГН, при которых реакция на С3 отсутствует – ИГ-положительный С3-негативный вариант. Считается, что такой иммунофенотип МПГН может быть связан с отложением моноклонального ИГ, происходящее без активации комплемента, или депозицией ИГ в результате местных иммунных процессов при хронификации эндотелиального повреждения [5]; *** при иммунофлюоресценции может быть получена слабоположительная реакция на ИГ и/или С1q (интенсивность реакции ≤1+), но интенсивность реакции на С3 должна быть вдвое выраженнее (≥2+).

В отношении этиологии МПГН сохранились прежние представления о клиническом подразделении МПГН на первичный и вторичный, причем последний вариант является преобладающим [5-7]. Под первичным вариантом понимают те случаи МПГН, когда не удается выявить конкретный этиологический фактор (идиопатический), приводящий к формированию данного морфологического паттерна, а патологический процесс затрагивает исключительно почки. При этом иммуноморфологически первичный МПГН может соответствовать любому из трех вариантов [14].

Патогенез каждого из иммуноморфологических вариантов МПГН следует рассматривать отдельно.

ИГ⁺ МПГН (ультраструктурно соответствует I и III типам) (рисунок 2), как правило, носит вторичный характер и связан с хронической антигенемией, циркуляцией в крови аутоиммунных комплексов или с отложением в гломеруле моноклональных иммуноглобулинов. Патологические состояния, которые могут сопровождаться развитием вторичного МПГН, представлены в таблице 1 [3, 8]. В сравнительно редких случаях, когда не удается установить причину хронической антигенемии, подтвердить наличие плазматочной дискразии или аутоиммунного процесса, допускается диагностика первичной (идиопатической) формы МПГН [14]. Причиной хронической антигенемии, как правило, являются торпидно протекающие вирусные, бактериальные, протозойные и прочие инфекции (табл. 1). Патогенез ИГ⁺С3⁺ МПГН имеет общие черты. Иммунные комплексы, образовавшиеся в циркуляции крови или *in situ*, вследствие хронической антигенемии (инфекции), или циркулирующие иммунные комплексы при аутоиммунных процессах (системной красной волчанке, синдроме Сьегрена, смешанной криоглобулинемии и др.), или иммунные комплексы, сформировавшиеся при парапротеинемиях (моноклональные гаммапатии, лимфопролиферативные заболевания) откладываются в гломерулах мезангиально (при крупных размерах), субэндотелиально (при средних размерах) или субэпителиально (при мелких размерах) [1, 2, 8, 18]. Иммунные комплексы активируют комплемент по классическому пути (рисунок 2), который задействует фракции комплемента C1q, C2, C4 с образованием C3-конвертазы классического пути (C4bC2a), которая расщепляет C3-фракцию на C3a и C3b субфракции с последующим образованием C5-конвертазы классического пути активации комплемента (C4bC2aC3b). C5-конвертаза, действуя на C5-фракцию комплемента, приводит к образованию C5a и C5b подфракций, причем последняя в конечном итоге приводит к образованию мембраноатакующего комплекса (МАК) (C5b-9) [18, 136]. Субфракции комплемента C3a и C5a, действуя хемотаксически, обуславливают приток к месту

расположения иммунных комплексов макрофагов и нейтрофилов из циркулирующей крови, которые за счет провоспалительных цитокинов и протеолитических энзимов обуславливают формирование в гломеруле эксудативно-воспалительной реакции. Резидентные клетки клубочка (эндотелиоциты, мезангиоциты) в ответ на повреждение провоспалительными цитокинами и цитопатическое действие МАК (C5b-9) отвечают пролиферацией, синтезом основного вещества (базальные мембраны, мезангиальный матрикс) и продукцией ростовых факторов (трансформирующий фактор роста $\beta 1$, тромбоцитарный фактор роста). В конечном итоге формируются морфологические признаки в виде удвоения базальных мембран, пролиферации мезангиоцитов и мезангиального матрикса с лобулизацией клубочка, образования зон склероза (клубочки и тубулоинтерстиций) [18, 136].

Особенности патогенеза ИГ⁺ МПГН при HCV-инфекции. Заметим, что вторичный МПГН при HCV-инфекции (hepatitis C virus - вирус гепатита С) может иметь двоякий патогенез. В одних случаях он может быть связан с образованием иммунных комплексов к антигенам вируса гепатита С, отложившихся первоначально в клубочке (т.е. образующихся *in situ*), в других случаях речь идет о циркулирующих иммунных комплексах – смешанных криоглобулинах (II тип криоглобулинемии) [137-140]. Смешанные криоглобулины (II типа) при HCV-инфекции – это иммунные комплексы, преципитирующие на холоде, состоящие из IgMк-ревматоидного фактора, поликлонального IgG и РНК вируса гепатита С. Первопричиной образования криоглобулинов является формирование клона В-клеток в организме (печень, лимфатические узлы) под воздействием вируса гепатита С, которые синтезируют моноклональный IgMк (ревматоидный фактор). Наличие смешанной криоглобулинемии, ассоциированной с HCV-инфекцией, рассматривается некоторыми авторами как субклиническая форма лимфомы [141, 142].

Особенности патогенеза ИГ⁺ МПГН при моноклональных гаммапатиях. Под моноклональными гаммапатиями понимают онкогематологические состояния, связанные с образованием в организме клона В-клеточной линии, способного к продукции молекулы ИГ. Молекула моноклонального ИГ в составе какой-либо одной тяжелой цепи (α , γ , μ , δ , ϵ) и какой-либо одной ЛЦ (κ или λ) в силу большого размера не может преодолеть гломерулярный барьер и откладывается в структурах клубочка и, связываясь с C1q, активирует систему комплемента по классическому пути, вызывая пролиферативные реакции со стороны резидентных клеток, привлечение воспалительных клеток [53]. В результате прямого пути воздействия моноклонального ИГ на гломерулы формируется

паттерн МПГН, но при иммунофлюоресценции регистрируют депозицию в клубочках только одного варианта ИГ в сочетании с одной ЛЦ (либо κ , либо λ – «рестрикция» по ЛЦ). Такой вариант МПГН относят в моноклональной гаммапатии ренального значения [58-60] и называют пролиферативный гломерулонефрит с депозицией моноклонального иммуноглобулина [55-57]. Описаны случаи, когда к формированию этого варианта МПГН приводит только тяжелая цепь ИГ, или только легкая цепь ИГ [54].

Таблица 1. Вторичные причины ИГ-позитивного МПГН [3, 8].

Этиологический фактор
<p>Депозиция иммунных комплексов (антиген-антитело), образовавшихся в результате инфекции</p> <ul style="list-style-type: none"> - Вирусы: гепатит В, гепатит С, ВИЧ, Sars-CoV-2* - Бактерии: инфекционный эндокардит, инфицированный вентрикулоатриальный и вентрикулоперитонеальный шунты, висцеральный абсцесс, лепра, менингококковый менингит, септицемия - Простейшие/ другие возбудители: малярия, шистосомоз, микоплазма, лейшманиоз, филяриоз, гистоплазмоз, микобактерии
<p>Депозиция иммунных комплексов в результате аутоиммунных заболеваний [163]</p> <ul style="list-style-type: none"> - Системная красная волчанка (III и IV классы) - Синдром Сьегрена - Ревматоидный артрит - Смешанные заболевания соединительной ткани - Смешанная криоглобулинемия
<p>Депозиция моноклональных иммуноглобулинов при моноклональных гаммапатиях</p> <ul style="list-style-type: none"> • В-клеточная лимфома • Лимфолейкоз • Моноклональная гаммапатия неопределенного значения • Множественная миелома • Макроглобулинемия Вальденстрема
<p>Депозиция иммунных комплексов, образовавшихся в результате иных процессов [35-46]</p> <ul style="list-style-type: none"> - меланома - неходжскинская лимфома

- спленоренальный шунт при хирургическом вмешательстве по поводу портальной гипертензии
- саркоидоз
- рак почки
- карциномы других локализаций (легкие, желудок, кишечник, щитовидная железа)

Примечания: МПГН – мембранопролиферативный гломерулонефрит, ИГ – иммуноглобулины, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека. *Поражение почек, ассоциированное с новой коронавирусной инфекцией, чаще всего представлено острым повреждением почек, а также коллапсирующим вариантом фокально-сегментарного гломерулосклероза [92, 93]. В литературе, накопленной за год пандемии, описан только один случай ИГ-положительного МПГН у пациента, перенесшего инфекцию Sars-CoV-2 [94].

Этиология и патогенез ИГ⁺С3⁺ МПГН, называемого С3-гломерулопатией (С3-ГП) объясняются дисрегуляцией (избыточной активацией) альтернативного пути активации комплемента и нарушением терминальной стадии образования МАК (С5b-9) [17, 52]. Нарушение нормальной физиологии альтернативного пути активации комплемента может быть обусловлено либо мутацией генов различных факторов системы комплемента, либо носить приобретенный характер [18]. В последнем случае в организме формируются аутоантитела к регуляторным факторам активации комплемента по альтернативному пути. По своей химической структуре депозиты при С3-гломерулопатии состоят из гликозаминогликанов с включениями С3b-фракции комплемента, продуктов ее деградации (iС3b, С3dg, С3с), а также компонентов МАК (С5b-9) [143, 144]. В отличие от классического пути активации комплемента, когда реакции каскадного типа запускаются иммунными комплексами, для альтернативного пути и в норме свойственна постоянная, персистирующая активность низкой степени (в англоязычной литературе «tickover» - «работа двигателя на холостом ходу»), заключающаяся в образовании небольших количеств С3b фракции вследствие спонтанного гидролиза тиоэфирной связи С3-протеина [18, 143] (рисунок 2). Генерируемая в небольших количествах фракция С3b комплемента далее связывается с мембранами различных клеток, в том числе с мембранами патогенных микроорганизмов, в чем состоит физиологический смысл данной реакции [136]. С целью предотвращения перехода данной спонтанной активности в неуправляемую реакцию (каскад), в организме существует целая система регуляторных факторов (протеинов), действующих на различных уровнях каскадной реакции, особенно при образовании С3- и С5-конвертаз. Фактор «Н» (CFH) способствует распаду спонтанно образующейся С3-конвертазы альтернативного пути (С3bBb), и совместно с фактором «I»

(CFI) (для которого CFH является кофактором) приводят к инактивации субфракции C3b [136, 143]. В регуляции системы активации комплемента по альтернативному пути в циркулирующей крови (регуляторы «жидкой фазы») принимает участие также группа протеинов (от 1 до 5), подобных фактору «Н» (CFHR 1-5 – complement factor H related proteins). Функция их окончательно не изучена. Полагают, что CFHR1 ингибирует действие МАК, а механизм действия CFHR5 аналогичен регуляторной активности фактора «Н» [145]. Причиной формирования С3-позитивного МПГН, в том числе болезни плотных депозитов (БПД), могут являться мутации гена фактора «Н». Моногенная мутация CFHR5, наследуемая по аутосомно-доминантному пути, с пенетрантностью более 90% является причиной эндемической Кипрской нефропатии, представляющей собой С3-позитивный МПГН [15, 16]. Эту форму С3-ГП некоторые авторы выделяют в качестве отдельной нозологии в спектре комплемент-опосредованного МПГН [17]. Необходимо отметить, что факторы «Н» и CFHR5, действуя в плазме крови, обладают также тропностью к экстрацеллюлярным мембранам, где сохраняют свою инактивирующую активность по отношению к мембран-связанной субфракции комплемента C3b. Из данного факта вытекает несколько, важных для понимания патогенеза С3-ГП, обстоятельств. Известно, что патогенез атипичного гемолитико-уремического синдрома (аГУС), также может быть связан с генетическими мутациями регуляторного фактора «Н». Однако при этом заболевании дисрегуляция альтернативного пути активации комплемента происходит, главным образом, на поверхности клеточных мембран эндотелиоцитов, не затрагивая систему активации комплемента в циркулирующей крови. Поэтому, хотя в редких случаях и возможно первоначальное формирование С3-позитивной гломерулопатии при аГУС, наиболее типичным сценарием патологического при нем процесса является инициальное повреждение эндотелиоцитов с формированием микротромбозов капилляров клубочков и лишь спустя некоторое время, когда активируются репаративные (пролиферативные) процессы, как ответная реакция резидентных клеток клубочка на эндотелиальное повреждение, начинает формироваться морфологическая картина МПГН (С3-негативного и без отложений электронноплотных депозитов). CFHR5 обладает сродством к гликозаминогликанам, а поэтому при мутации гена этого фактора (Кипрская нефропатия) происходит первичная активация альтернативного пути комплемента на гломерулярной базальной мембране. В результате формируется С3-позитивный МПГН с субэндотелиальными и/или субэпителиальными электроноплотными депозитами (I или III типа). Ингибирующее действие факторов «Н» и CFHR5 в отношении C3b на поверхности гломерулярной базальной мембраны, формирует

физиологическую «защиту» почек от иммунокомплексного гломерулонефрита и объясняет те редкие случаи ИГ-позитивного МПГН (т.е. иммунокомплексного), при котором выявляют мутации гена фактора «Н». В литературе описаны также мутации генов основных белков системы комплемента. Так, при гетерозиготной мутации С3-протеина, в плазме крови присутствуют как мутантный С3-протеин, так и нативный, синтезируемый геном аллели, не вовлеченной в мутацию. В результате спонтанного гидролиза мутантного С3-протеина образуется С3-конвертаза, резистентная к действию фактора «Н», которая расщепляет С3-протеин, синтезируемый нормальным геном, вследствие чего образуются в избытке продукты деградации С3-фракции комплемента, что запускает каскадную реакцию активации комплемента по альтернативному пути. Подобный механизм может лежать в основе ответной гломерулярной реакции в виде формирования БПД.

Генетический полиморфизм факторов системы комплемента, ведущий к изменению структуры протеинов и к нарушению их функции, также может играть не последнюю роль в патогенезе С3-позитивной гломерулопатии. Следует подчеркнуть, что система комплемента имеет многоступенчатую систему регуляции, а поэтому не всякая генетическая мутация или генный полиморфизм реализуется клинически. В большинстве случаев необходимо сочетанное действие факторов внешней среды для формирования генетически запрограммированного фенотипа. К числу таких провоцирующих факторов, прежде всего, следует отнести инфекции, а возможно, и другие причины (образ жизни, питания, хронические интоксикации, сопутствующие заболевания и др.). Подтверждением сказанному могут служить, хорошо известные клиницисту, случаи синфарингитической макрогематурии при МПГН.

Причина приобретенных нарушений в системе регуляции альтернативного пути активации комплемента заключается в образовании в организме аутоантител к регуляторным протеинам (факторы Н, В и др.) или к основным фракциям комплемента. Наиболее известным и изученным является С3-нефритический фактор (С3NeF), представляющий собой аутоантитело (IgG) к С3-конвертазе (С3bBb) альтернативного пути активации комплемента. Присоединение аутоантитела к С3-конвертазе делает ее более устойчивой к действию регуляторных протеинов (CFH, фактор I, CFHR 1-5), что продлевает время ее циркуляции в крови. Итогом нерегулируемой деятельности С3-конвертазы является активация комплемента с постепенным истощением пула С3-фракции и снижением ее концентрации в плазме крови. С3NeF обнаруживается у 86% пациентов с БПД и у 49% больных с С3-ГП, однако не у всех больных это сочетается со

снижением C3-фракции комплемента, что говорит о существовании других регуляторных механизмов в организме, противодействующих C3NeF.

С наличием дисрегуляции альтернативного пути активации комплемента при БПД связывают два состояния, часто ассоциирующихся с этим заболеванием. Первое представлено приобретенной частичной липодистрофией (acquired partial lipodystrophy), клинически характеризующейся постепенной (в течении многих лет) симметричной потерей подкожно-жировой клетчатки в «цефалокаудальном» направлении, начиная с лица, шеи, рук, грудной клетки. На завершающей стадии может вовлекаться подкожно-жировая клетчатка нижних конечностей. Полагают, что C3NeF вызывает активацию комплемента на клеточной поверхности адипоцитов, что приводит к их гибели через апоптоз. Второе состояние характеризуется образованием беловато-желтых «друз» (бляшек) в пигментной оболочке сетчатки глаза. Визуальная картина глазного дна и клиническое течение аналогично возрастной макулярной дистрофии сетчатки. Считается, что ведущим патогенетическим механизмом данного процесса является нарушение местной регуляторной активности фактора «Н». При электронной микроскопии аутопсийного материала (сетчатки глаза) выявляются электронно-плотные депозиты вдоль базальных мембран капилляров сетчатой оболочки. Вследствие хориоидальной неоваскуляризации, развивающейся со временем, отмечается постепенная потеря зрения.

Причина того факта, что в одном случае C3-позитивной гломерулопатии формируется морфологическая картина МПГН I или III типа, а в другом – выявляется БПД, остается невыясненной. По-видимому, имеет значение гетерогенность генетических мутаций, первоначальная локализация процесса, степень активации системы комплемента. Активация альтернативного пути комплемента, как говорилось выше, может быть задействована и в случаях первичного иммунокомплексного механизма повреждения, особенно тогда, когда основному патологическому процессу сопутствует генетический полиморфизм генов регуляторных протеинов (CFH, CFI).

Особенности патогенеза C3-ГП при моноклональных гаммапатиях. При моноклональных гаммапатиях обычно формируется ИГ-позитивный МПГН (для которого характерен классический путь активации комплемента). Однако, описан и иной, непрямой, механизм воздействия моноклонального ИГ на структуры клубочка [53]. Непрямой путь заключается в том, что моноклональный ИГ обладает антительной активностью по отношению к факторам-регуляторам альтернативного пути активации комплемента, например, CFH, CFI, а также C3-конвертазе, наподобие C3NeF. Связывая

эти факторы, моноклональный ИГ способствует дисрегуляции альтернативного пути комплемента и формированию С3-ГП [61, 62].

С4-гломерулопатия (С4-ГП) – относительно недавно описанный (в 2014 г) вариант комплемент-опосредованного гломерулярного поражения почек, который также может протекать в виде паттерна МПГН [9]. С4-ГП характеризуется преобладающей депозицией в структурах клубочка С4 фракции комплемента при отсутствии отложений С3, С1q и иммуноглобулинов при иммуноморфологическом исследовании [10]. С4-ГП, как и С3-ГП, в зависимости от локализации ИК можно разделить на С4-БПД (электронно плотные депозиты С4 вдоль ГБМ) и С4-ГН (депозиты первично в мезангии с небольшим количеством депозитов вдоль капиллярной стенки). Считается, что депозиция С4 фракции связана с избыточной активностью лектинового пути активации комплемента, при котором без участия ИК происходит активация С2 и С4 (но не С1q) (рисунок 2). Подобно С3-ГП инициация дисрегуляции лектинового пути комплемента может происходить под действием генетических триггеров, приобретенных антител, в том числе парапротеина с антительной активностью. Не исключают и роль мутаций, приводящих к структурному изменению самой молекулы С4, которая хуже подвергается деградации и аккумулируется в гломерулах [9, 10].

Таблица 2. Этиология ИГ-С3+ МПГН [3, 8].

ИГ-С3 ⁺	<p>С3-гломерулопатия (С3-гломерулонефрит, болезнь плотных депозитов)</p> <ul style="list-style-type: none"> - мутации регуляторных белков комплемента (CFH, CFI, CFHR5) - мутации факторов комплемента (С3) - антитела к факторам комплемента (С3, С4 и С5-нефритические факторы) - антитела к регуляторным белкам комплемента (CFH, CFI, CFB) - антитела с С3-конвертазе - недостаточность пропердина
ИГ-С4 ⁺	<p>С4-гломерулонефрит (С4-гломерулопатия, С4-опосредованная болезнь плотных депозитов)</p>

Примечания: CFH – фактор Н комплемента; CFI – фактор I комплемента; CFHR1-5 – белки, связанные с фактором Н комплемента (complement factor H related proteins); CFB – фактор В комплемента.

Этиология ИГ-негативного комплемент-негативного (ИГ⁻С⁻) МПГН

заключается в первичном поражении эндотелиоцитов (тромботическая микроангиопатия, синдром злокачественной гипертензии и др.), за которым следует репаративная фаза в форме пролиферативных изменений в клубочке, идентифицируемых светооптически, как МПГН. При электронной микроскопии в этих случаях не выявляются электронноплотные депозиты, а следовательно, установить тип МПГН не представляется возможным (рис. 1, табл. 1).

Морфопатогенез ИГ-негативного С3-негативного МПГН при большинстве заболеваний, перечисленных в табл. 1, сводится к повреждению эндотелиоцитов в острой фазе, что проявляется их набуханием, развивается мезангиолизис, образуются фибриновые тромбы в капиллярах клубочках. Острую фазу повреждения сменяет репаративная фаза, характеризующаяся ответной реакцией резидентных клеток клубочка. Происходит увеличение мезангиального матрикса и пролиферация мезангиальных клеток, появляются двухконтурные базальные мембраны капилляров, т.е. формируется морфологическая картина МПГН. В редких случаях генетической аномалии – дефицита α -1-антитрипсина, в печени синтезируется мутантный протеин Z, который попадая в гломерулы с циркулирующей кровью, полимиризируется и откладывается субэндотелиально. Депозиты Z-протеина являются причиной ответной реакции резидентных клеток клубочка, которая на завершающем этапе приводит к формированию морфологической картины МПГН при световой микроскопии. Уточнить диагноз можно при иммунофлюоресценции с использованием специфических антисывороток к Z-протеину [39].

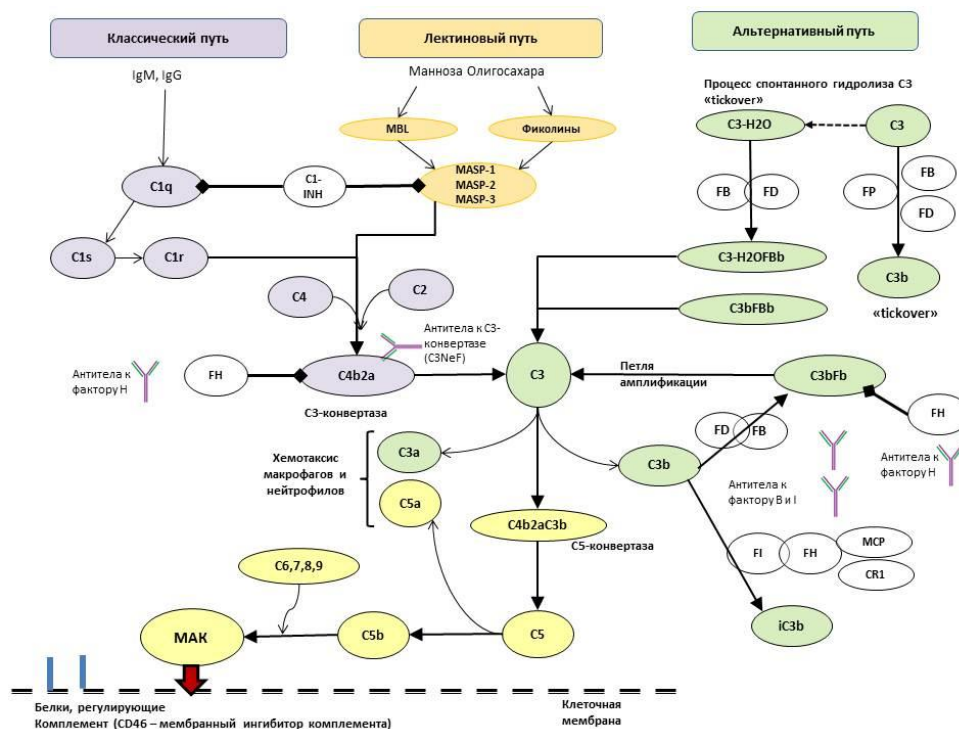
Таблица 3. Вторичные причины ИГ⁻С3⁻ МПГН [3, 8].

Репаративная фаза ГУС/ТТП
Антифосфолипидный синдром (антифосфолипидные антитела, антикардиолипидные антитела) [159]
РОEMS синдром
Лучевой нефрит
Нефропатия, ассоциированная с трансплантацией костного мозга/ гемопоэтических стволовых клеток
Лекарственно-ассоциированная ТМА
ТМА в аллографте почки
Серповидно-клеточная анемия и полицитемия
Дисфибриногенемия и другие протромботические состояния

Дефицит альфа-1 анти-трипсина

Примечания: МПГН – мембранопролиферативный гломерулонефрит, ИГ – иммуноглобулины, ГУС – гемолитико-уремический синдром, ТТП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, ROEMS синдром – патологическое состояние неуточненной этиологии, ассоциированное с гиперпродукцией ряда цитокинов (VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста; интерлейкин 6 и др.), клинически проявляющееся в виде полинейропатии (Polynuropathy), органомегалии (Organomegaly), эндокринопатии (Endocrinopathy), наличием М-протеина (M-protein), вовлечением кожи (Skin changes). ТМА – тромботическая микроангиопатия.

Рисунок 2. Схема системы комплемента.



Примечания: МАК – мембраноатакующий комплекс; C1-INH – ингибитор C1-фракции комплемента; C3Nef – C3-нефритический фактор; CR1 – рецептор комплемента 1; FH – фактор H; FB - фактор B; FI - фактор I; FD – фактор D; FP - фактор P; MASP – сериновая протеаза, ассоциированная с маннозой; MBL – лектин, связывающий маннозу.

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В связи с тем, что патогенетический подход к классификации МПГН был предложен относительно недавно, эпидемиологические данные в основном касаются паттерна МПГН в целом. По данным крупных морфологических регистров в странах Западной Европы распространенность МПГН варьирует от 4 % до 11,3% [19, 20], в Мексике – 3,6% [21], в Австралии и Новой Зеландии – 0,8% [22], в Южной Корее – 5-8% [27], а в США составляет 7-10%, причем в большинстве случаев страдает белое население [18]. Напротив, в странах Восточной Европы, Африки и Азии распространенность МПГН по некоторым данным достигает 30%, что связывают с большей распространенностью инфекций, прежде всего, вирусных гепатитов В и С [23]. В Российской популяции по данным недавнего клинко-морфологического исследования распространенность МПГН составила 8,6% [5].

Данные по распространенности отдельных патогенетических вариантов МПГН ограничены, как правило, одноцентровыми исследованиями. Так, по результатам одного исследования наиболее часто встречающимся вариантом является ИК/ИГ-опосредованный МПГН – 84%, комплемент-опосредованный МПГН регистрировали в 8,6% случаев, а ИГ-негативный С3-негативный МПГН – у 6,6% больных [25]. Схожие данные продемонстрированы и в Российской популяции больных с МПГН: ИК/ИГ-опосредованный МПГН – 75%, комплемент-опосредованный МПГН регистрировали в 12,2 % случаев, а ИГ-негативный и С3-негативный МПГН – у 12,8% больных [5]. Причинами формирования паттерна МПГН наиболее часто были аутоиммунные заболевания, инфекции, гематологические заболевания [5, 25]. С4-ГП является крайне редким вариантом поражения почек, частота встречаемости одинакова у мужчин и женщин [9, 10]. Доля идиопатического МПГН в настоящее время сократилась по сравнению с данными прошлых лет, благодаря новой классификации и подходам к диагностике этого состояния. В настоящее время среди нефрологов существует консенсус в отношении первичного (идиопатического) ИГ-позитивного МПГН I типа (реже III типа), диагноз которого может быть установлен только после исключения вторичных причин.

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

МПГН – это морфологический паттерн, клинические проявления которого могут быть представлены в рамках любого гломерулярного синдрома (см. раздел 1.5) и к

формированию которого в почечной ткани приводят различные по этиологии процессы, принадлежащие к разным нозологиям (см. раздел 1.2). Кодирование МПГН включает синдромальный уровень (Гломерулярные болезни - N 00-07) с уточнением морфологического типа для первичного (идиопатического) варианта МПГН (подрубрики .5, .6, .8) и рубрику N 08* для вторичного МПГН с подрубрикой, соответствующей первичному заболеванию (таблица 4).

Таблица 4. Особенности кодирования МПГН согласно рубрикации международной классификации болезней 10.

Трехзначная рубрика	Четырехзначная подрубрика
N00 Острый нефритический синдром	N.5 Диффузный
N01 Быстро прогрессирующий нефритический синдром	мезангиокапиллярный гломерулонефрит (мембранозно-пролиферативный
N02 Рецидивирующая и устойчивая гематурия	гломерулонефрит 1 и 3 типов или без других указаний)
N03 Хронический нефритический синдром	N.6 Болезнь плотного осадка**
N04 Нефротический синдром	(мембранозно-пролиферативный
N05 Нефритический синдром неуточненный	гломерулонефрит тип 2)
N06 Изолированная протеинурия с уточненным морфологическим поражением	N.8 Другие изменения
N07 Наследственная нефропатия, не классифицированная в других рубриках	(пролиферативный гломерулонефрит без других указаний)
N08* Гломерулярные поражения при болезнях, классифицированных в других рубриках	N08.0* Гломерулярные поражения при инфекционных и паразитарных болезнях, классифицированных в других рубриках
	N08.1* Гломерулярные болезни при новообразованиях
	N08.2* Гломерулярные поражения при болезнях крови и иммунных нарушениях

	<p>N08.5* Гломерулярные болезни при системных болезнях соединительной ткани</p> <p>N08.8* Гломерулярные поражения при других болезнях, классифицированных в других рубриках</p>
--	---

*- в МКБ-10 используется как факультативный код, то есть дополнительный код в системе двойного кодирования, который содержит информацию о проявлении основной генерализованной болезни в отдельном органе или области тела

** - соответствует современному термину «болезнь плотных депозитов» (dense deposit disease)

МПГН может манифестировать в виде ОПП с последующим формированием ХБП или изначально протекать в виде хронического варианта поражения почек. Для обозначения стадии ОПП следует использовать коды рубрики N17 (см. рекомендации по ОПП [228]). Для обозначения стадии ХБП следует использовать коды рубрики N18 (см. рекомендации по ХБП [208]).

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Патогенетическая классификация МПГН (рис.3), которая базируется на данных иммуноморфологического анализа нефробиоптата, в настоящее время считается наиболее оптимальной, поскольку позволяет предпринять необходимые клинические исследования в отношении этиологического фактора МПГН и определить специфическую тактику терапии [1, 2, 4-6]. Выделяют три иммуноморфологических паттерна МПГН:

-ИГ-позитивный (ИГ⁺) – опосредован иммунными комплексами/ иммуноглобулинами;

- ИГ-негативный С3-позитивный (ИГ⁻С3⁺) или ИГ-негативный С4-позитивный (ИГ⁻С4⁺)– опосредован комплементом;

-ИГ-негативный комплемент-негативный (ИГ⁻С⁻) – формируется в результате репаративной фазы эндотелиального повреждения.

Используемая ранее классификация МПГН по трем типам I, II и III (табл. 5), базирующаяся на локализации депозитов при ультраструктурном анализе, может быть применена в качестве дополнительной на заключительном этапе морфологического анализа. Главное ограничение «старой» классификации МПГН заключается в отсутствии

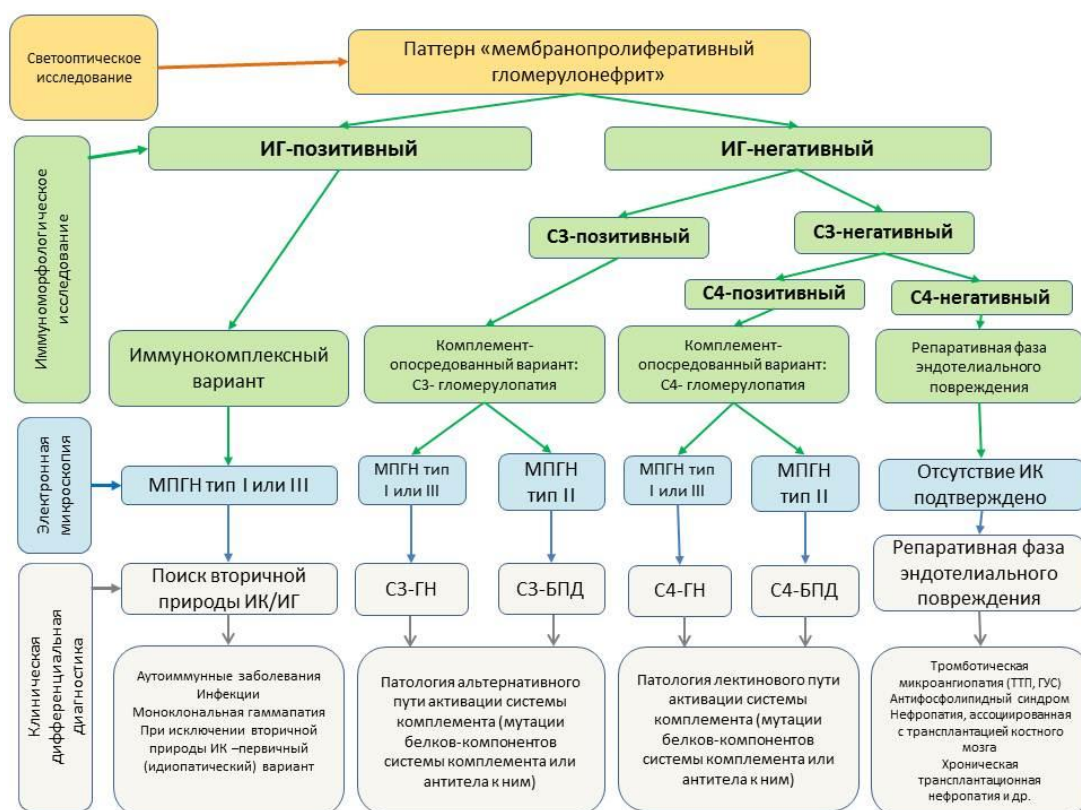
специфичности отложений депозитов ИК или фракций комплемента по отношению к этиологическому фактору, в связи с чем некоторые авторы придают ей лишь историческое значение. Так, у пациентов с различной этиологией МПГН могут выявляться разные ультраструктурные типы [18].

Таблица 5. «Историческая» классификация МПГН

Тип	Локализация депозитов
I	в мезангии и в субэндотелиальном пространстве
II	«болезнь плотных депозитов» - протяженные лентовидные депозиты вдоль базальной мембраны клубочков, канальцев и капсулы Боумена
III	в мезангии и в субэндотелиальном пространстве и субэпителиально - подтип «Strife and Anders» (депозиты распространяются субэндотелиально, субэпителиально и сквозь ГБМ, разрушая ее) - подтип «Burkholder» (субэпителиальные и субэндотелиальные депозиты)

Примечания: ГБМ – гломерулярная базальная мембрана.

Рисунок 3. Патогенетическая классификация МПГН и патогенетический подход к дифференциальной диагностике.



Примечания: БПД – болезнь плотных депозитов; ГУС – гемолитико-уремический синдром; ГН – гломерулонефрит; ИГ – иммуноглобулины; ИК – иммунные комплексы; МПГН – мембранопролиферативный гломерулонефрит; ТТП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура.

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Клиническая презентация МПГН неспецифична и может быть представлена любым гломерулярным нефритическим синдромом (острым нефритическим синдромом (ОНС), быстро прогрессирующим нефритическим синдромом (БПНС), хроническим нефритическим синдромом (ХНС), изолированным мочевым синдромом), в сочетании с нефротическим синдромом (НС) или без такового [8, 91, 156].

Нефритический синдром – клиническое отображение воспалительно-экссудативного процесса, локализующегося в клубочках почки и проявляющегося такими симптомами, как гематурия (макро- и микро-), протеинурия, цилиндрурия, снижение СКФ, периферические отеки, гипертензия, олигурия. **Острый нефритический синдром** (ОНС) характеризуется острым (1-5 дней) появлением указанных симптомов у прежде здорового человека. Отеки, гипертензия и олигурия связаны со снижением СКФ и задержкой натрия в организме вследствие увеличения его реабсорбции в проксимальных канальцах. В основе снижения СКФ лежит уменьшение фильтрационной поверхности капилляра вследствие гиперклеточности клубочка и гиперсократимости мезангиоцитов. Гиперклеточность клубочка обусловлена пролиферацией резидентных клеток (мезангиоцитов и эндотелиоцитов), а также инфильтрацией клубочка пришлыми из крови нейтрофилами, моноцитами, лимфоцитами, которые скапливаются в местах локализации иммунных комплексов и активации системы комплемента. Вторым фактором снижения фильтрационной площади капилляров является гиперсократимость мезангиальных клеток под действием медиаторов воспалительного повреждения гломерул (свободные окисленные радикалы, лейкотриены и т.д.). При сокращении мезангиальных клеток происходит закрытие (сдавление) петель капилляров клубочка, что приводит к уменьшению фильтрационной поверхности и снижению СКФ [146].

Под **быстро прогрессирующим нефритическим синдромом** понимают острое начало патологического процесса (1-2 нед.) с появления всех основных почечных симптомов (гематурия, протеинурия, цилиндрурия, артериальная гипертензия, отеки), характеризующееся прогрессирующим падением СКФ (приблизительно 2-3 мл/мин/сут или более), что обуславливает олигурию и нарастание азотемии. В течение 1-2 мес. без лечения формируется терминальная почечная недостаточность, требующая начала заместительной почечной терапии. В основе формирования БПНС лежат агрессивные формы гломерулярного воспаления, характеризующиеся высокой концентрацией

провоспалительных цитокинов, наличием протеолитических ферментов, продуцируемых пришлыми из крови нейтрофилами. В результате в части клубочков возникает некроз петель капилляров и формируется фокально-некротизирующий гломерулонефрит. Наличие некроза стенки капилляра предрасполагает к его разрыву, в результате которого в мочевое пространство капсулы Шумлянского-Боумена устремляются макрофаги, Т-лимфоциты, провоспалительные цитокины, плазматические протеины (фибрин, тканевой фактор и др.). Клетки париетального листка капсулы Шумлянского-Боумена пролиферируют и продуцируют коллаген I типа. В результате в просвете капсулы формируется сначала клеточная, затем клеточно-фиброзная, а на завершающем этапе развития патологического процесса – фиброзно-клеточная и фиброзная структуры. Проллиферативная клеточно-фиброзная масса, заполняя часть пространства капсулы, приобретает форму полулуния (экстракапиллярная пролиферация). Полулуния сдавливают петли капилляров клубочка, уменьшая площадь фильтрации, поэтому в клинической картине имеют место симптомы прогрессирующего снижения СКФ (олигурия и нарастание азотемии) в сочетании с классическими нефритическими симптомами (гематурия, цилиндрурия, протеинурия) [147-150].

Хронический нефритический синдром характеризуется персистенцией нефритических симптомов на протяжении более трех месяцев и постепенным снижением СКФ, как правило, в течение нескольких лет. В основе ХНС лежит вялотекущее, торпидное воспалительное поражение клубочков. Под **изолированным мочевым синдромом** понимают наличие и персистенция изменений в общем анализе мочи в виде протеинурии и/или гематурии и/или цилиндрурии при отсутствии артериальной гипертензии, отеков и снижения СКФ. МПГН редко проявляется в виде ИМС, в основном в дебюте патологического процесса в случае его торпидного течения.

Нефротический синдром характеризуется наличием выраженной протеинурии (более 3,5 г/сутки), гипоальбуминемией (менее 30 г/л), компенсаторной гиперлипидемией, а также периферическими и полостными отеками, выраженность которых может достигать высокой степени (вплоть до анасарки). Развитие нефротического синдрома обусловлено нарушением целостности гломерулярного барьера и утраты подоцитами вторичных ножковых отростков. В случае МПГН причиной повреждения ГБМ является депозиция ИК и/или фракций комплемента субэндотелиально, интрамембранозно и/или субэпителиально. Одним из вариантов МПГН, наиболее часто сопровождающимся формированием НС, является С3-ГП (БПД). В результате интрамембранозной аккумуляции С3 фракции комплемента и значительного повреждения структуры ГБМ

связь подоцитов с ней нарушается, вторичные ножковые отростки отходят от ГБМ [48, 151-153], что обуславливает развитие НС.

Несмотря на патогенетическую и морфологическую гетерогенность МПГН клиническая презентация со стороны почек идентична. У половины больных в анамнезе отмечаются указания на недавно (до одной недели) перенесенную инфекцию верхних дыхательных путей. В ряде случаев выявляется клинический феномен – синфарингитическая макрогематурия, что заставляет проводить дифференциальный диагноз с IgA-нефропатией. Среди клинических симптомов преобладают: артериальная гипертензия, которая в дебюте отмечается более, чем у 30% пациентов, но со временем развивается практически у всех больных, иногда приобретая злокачественное течение; макро- и микрогематурия (практически у 100%); высокая протеинурия (нефротическая); прогрессирующее снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Ведущий клинический синдром в дебюте заболевания в 20 – 30% случаев представлен ОНС или БПНС. В первом случае возникает необходимость дифференциальной диагностики с острым постстрептококковым гломерулонефритом, тем более что в 20 – 40% случаев МПГН оказывается высоким титр антистрептолизина-О, во втором случае проводят дифференциальную диагностику с анти-ГБМ нефритом, АНЦА-ассоциированными васкулитами и тромботическими микроангиопатиями. У 40 – 70% пациентов с самого начала развивается нефротический синдром (если его нет, то у большинства больных он появляется позже), в 10 – 20% случаев отмечается рецидивирующая макрогематурия (чаще синфарингитическая). Однако у 20 – 30% больных удается зарегистрировать (как правило, случайно) только изменения в общем анализе мочи в виде сочетания протеинурии с микрогематурией и цилиндрурией (изолированный мочево́й синдром). У всех пациентов с ОНС, БПНС и в 50% случаев при других вариантах клинической презентации отмечается снижение СКФ (при БПНС – прогрессирующее) и выявляются многообразные нарушения тубулярных функций (снижение концентрационной способности почек, аминоацидурия, глюкозурия, гиперкалиемия и др.).

В клинической картине ИГ-негативного СЗ-негативного МПГН, как правило, в дебюте преобладают клинико-лабораторные симптомы основного заболевания (табл. 1) в сочетании с острым повреждением почек, чаще всего, в форме БПНС. Только по истечении острого периода, присоединяются высокая протеинурия, микрогематурия или формируется нефротический синдром.

Клиническая диагностика БПД облегчается, если помимо почечных синдромов, выявляются ассоциированные состояния в виде приобретенной частичной липодистрофии

и/или макулярной дистрофии сетчатки глаза. Причиной развития макулярной дистрофии является отложение друз в мембране Бруха сетчатки в зоне макулы (желтого пятна) [28, 29]. На основании схожей ультраструктурной презентации друз в сетчатке и депозитов в гломерулах высказывается предположение об общем патогенезе данных изменений при БПД, связанном с дисрегуляцией альтернативного пути активации комплемента [30-32]. Также друзы в сетчатке могут быть и у пациентов с С3-гломерулонефритом [33]. Приобретенная частичная липодистрофия (синдром Барракера-Симонса или синдром Даннигана-Кобберлинга) характеризуется частичной утратой подкожно-жировой клетчатки верхней половины тела, как полагают, в связи с эффектами разрегулированного альтернативного пути активации комплемента на уровне жировой ткани [34].

Клиническая презентация С4-ГП аналогична таковой при С3-ГП за исключением снижения С3-фракции в сыворотке крови – при С4-ГП может регистрироваться снижение С4 фракции [9, 10]. Генетические аномалии, присущие пациентам с дисрегуляцией альтернативного пути активации комплемента, при С4-ГП отсутствуют.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Подходы к диагностике МПГН. В клинической практике диагностика МПГН, как и любого другого варианта гломерулонефрита, включает следующие этапы:

1. Этап синдромальной диагностики подразумевает установление характера поражения почек в рамках гломерулярного синдрома, а также синдрома дисфункции почек – ОПП или ХБП. Диагностика гломерулярного синдрома включает анализ жалоб, анамнеза, лабораторных данных. Подробное описание гломерулярных синдромов представлено в разделе 1.6., где объяснен механизм появления тех или иных симптомов при каждом синдроме. Поскольку диагностика почечных синдромов является общим вопросом нефрологии, здесь мы приводим критерии гломерулярных синдромов, которые могут быть у пациента с МПГН (таблица 6), и в соответствующих подразделах в виде тезисов-рекомендаций сформулированы некоторые особенности анализа симптомов, на которые практикующим врачам-нефрологам следует обратить внимание. Подходы к диагностике ОПП и ХБП детально представлены в соответствующих рекомендациях [208, 228].

2. Этап клинической дифференциальной диагностики первичных и вторичных вариантов МПГН. В связи с тем, что большинство случаев МПГН представляют собой

вторичные варианты поражения почек по отношению к первичному патологическому процессу (см. раздел 1.2), этот этап диагностики МПГН является крайне важным для установления окончательного диагноза и включает анализ комплекса симптомов, характеризующих первичный патологический процесс. Необходимо подчеркнуть, что в клинической манифестации вторичных вариантов МПГН, как правило, лидирует почечная симптоматика, а патологические процессы, приведшие к формированию паттерна МПГН (моноклональная гаммапатия, солидные опухоли, хронические инфекции и проч.), могут протекать субклинически, в связи с чем с целью их верификации должны применяться различные диагностические скрининговые тесты.

3. Морфологическая диагностика - представлена в подразделе «Иные диагностические исследования». Поскольку другие методы диагностики не позволяют выявить паттерн МПГН, морфологическая верификация является обязательным, но не первым и не единственным этапом диагностики и, как правило, выполняется параллельно с этапом клинической дифференциальной диагностики первичного и вторичного МПГН.

4. Диагностика на этапе морфологически верифицированного МПГН. Некоторые дополнительные диагностические мероприятия могут быть выполнены после того, когда тот или иной патогенетический вариант МПГН установлен морфологически.

В связи с этапностью диагностики МПГН, принятой в клинической практике, в подразделах «Жалобы», «Физикальное исследование», «Лабораторные диагностические исследования», «Инструментальные диагностические исследования» выделены соответствующие пункты.

- У пациентов с подозрением на МПГН мы рекомендуем начинать диагностику с уточнения варианта поражения почек в рамках гломерулярных синдромов и характера дисфункции почек (ОПП или ХБП) с целью своевременного начала соответствующих диагностических и лечебных мероприятий [149, 150, 158, 160, 208, 228].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Установление конкретного гломерулярного синдрома при МПГН является основным моментом первичной диагностики. Нефритический синдром характеризуется острым (ОНС), подострым (БПНС) и хроническим (ХНС, ИМС) вариантами течения в зависимости от агрессивности воспалительного процесса в

клубочках. Краткосрочный почечный прогноз у пациентов с БПНС крайне неблагоприятный, в отличие от ОНС или ХНС [149, 150, 158, 160]. Нефротический синдром может быть осложнен развитием венозных и артериальных тромбозов [164], инфекции, белково-энергетической недостаточностью, преренальным ОПП на фоне гиповолемии [165]. В этой связи на первом этапе диагностики необходимо точно установить характер поражения почек на синдромальном уровне и начать соответствующие лечебные и профилактические мероприятия.

Клинические субъективные симптомы (жалобы) и лабораторные симптомы, которые могут иметь место при МПГН, соответственно гломерулярным синдромам представлены в таблице 6.

Таблица 6. Клинические проявления МПГН в соответствии с гломерулярными синдромами.

Симптомы	ОНС	БПНС	ХНС	ИМС	НС
Субъективные симптомы (жалобы)					
Макрогематурия, в том числе синфарингитная	+	+	+	-	-
Артериальная гипертензия	+	+	+	-	-
Олигурия, анурия	+	+	-	-	-
Периферические отеки	+	+	+	-	++
Полостные отеки	+/-	+/-	-	-	++
Симптомы уремии	+/-	+/-	-	-	-
Лабораторные симптомы					
Изменения в общем анализе мочи					
гломерулярная гематурия	+	+	+	+	-
цилиндрурия	+	+	+	+	+
эритроцитарные цилиндры	+	+	+	+/-	-
Протеинурия	+	+	+	+	++
Суточная протеинурия >3,5 г	-	-	-	-	+
Оценка функции почек					
Снижение СКФ	+	+	+	-	-
Темпы снижения СКФ до ТПН	1-2 недели	1-2 месяца	годы		

Примечания: БПНС – быстро прогрессирующий нефритический синдром, ИМС – изолированный мочевого синдром, НС – нефротический синдром, ОНС – острый нефритический синдром, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ТПН – терминальная почечная недостаточность, ХНС – хронический нефритический синдром.

2.1 Жалобы и анамнез

2.1.1. Этап синдромальной диагностики

- У пациентов с подозрением на МПГН мы рекомендуем проводить сбор анамнеза и жалоб в отношении изменения объема диуреза для выявления олигурии (суточное количество мочи менее 400 мл) или анурии (суточное количество мочи менее 100 мл) с целью своевременной диагностики ОПП и улучшения почечного прогноза и прогноза жизни [229-231].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Симптом олиго/анурии, выявление которого доступно при расспросе пациента, является известным маркером ОПП и ассоциирован с прогнозом жизни [229-231]. Наличие ОПП при МПГН может указывать на тяжелое воспалительное поражение клубочков в рамках БПНС, что связано с плохим прогнозом в отношении функции почек [149, 150, 158, 160].*

- У пациентов с подозрением на МПГН мы рекомендуем проводить сбор анамнеза и жалоб в отношении симптомов гипергидратации (одышка, системные отеки, артериальная гипертензия) для своевременного начала соответствующих лечебных мероприятий и предупреждения жизнеугрожающих осложнений [228].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- У пациентов с гломерулярным синдромом и подозрением на МПГН мы рекомендуем проводить сбор анамнеза и жалоб в отношении симптомов уремии (кожный зуд, отсутствие аппетита, тошнота, рвота, мышечная слабость, снижение памяти, утомляемость и проч.) для своевременного начала соответствующих лечебных мероприятий и предупреждения жизнеугрожающих состояний [208, 228].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- У пациентов с подозрением на МПГН мы рекомендуем проводить сбор анамнеза и жалоб в отношении эпизодов макрогематурии и ее связи с инфекциями верхних дыхательных путей (синфарингитическая гематурия) с целью установления первичного патологического процесса [232, 233, 234].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Синфарингитическая гематурия является важным клиническим симптомом, указывающим на связь хронической инфекции, локализованной, как правило, в верхних дыхательных путях, с иммунокомплексным поражением гломерул. Частой причиной инфекционно-опосредованного гломерулонефрита, в том числе в виде паттерна МПГН, является стрептококк группы А [234]. Некоторые авторы считают, что антигены стрептококка являются интрагломерулярными триггерами для дисрегуляции системы комплемента и формирования комплемент-опосредованного МПГН [232, 233, 235].*

2.1.2. Этап клинической дифференциальной диагностики первичного и вторичного МПГН

- У пациентов с подозрением на МПГН мы рекомендуем при сборе жалоб и анамнеза уточнять общие симптомы, отражающие локальный или системный воспалительный процесс (лихорадка, потливость, немотивированное снижение массы тела, слабость и проч.) с целью его своевременной диагностики [106, 236-241].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- У пациентов с подозрением на МПГН мы рекомендуем при сборе жалоб и анамнеза уточнять наличие симптомов, характеризующих вовлечение других органов (суставной синдром, кожные высыпания, симптомы поражения периферической нервной системы, сердца, легких и т.д.), с целью диагностики системного процесса, который может быть причиной вторичного развития МПГН [106, 236-241].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- У пациентов с подозрением на МПГН мы рекомендуем при сборе жалоб и анамнеза уточнять наличие симптомов венозного или артериального тромбоза с целью

диагностики синдрома гипервязкости в рамках лимфопролиферативного процесса, который может быть причиной развития вторичного МПГН [237].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- У пациентов с подозрением на МПГН мы рекомендуем при сборе жалоб и анамнеза уточнять наличие таких событий, как венозные или артериальные тромбозы, привычное невынашивание беременности и др. с целью диагностики антифосфолипидного синдрома, который может быть причиной развития МПГН [242].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

2.2 Физикальное обследование

2.2.1. Этап синдромальной диагностики

- У пациентов с гломерулярным синдромом и подозрением на МПГН мы рекомендуем ежедневно оценивать водный баланс (объем выпитой жидкости и суточный диурез, вес, центральное венозное давление) для своевременного выявления гипергидратации (скрытых отеков) и проведения мероприятий по коррекции водного статуса [228].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- У пациентов с гломерулярным синдромом и подозрением на МПГН мы рекомендуем проводить контроль АД для своевременного выявления артериальной гипертензии, ее адекватной коррекции и улучшения прогноза почечного заболевания [253].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

2.2.2. Этап клинической дифференциальной диагностики первичного и вторичного МПГН

- У пациентов с подозрением на МПГН мы рекомендуем выполнять физикальный осмотр, направленный на выявление симптомов поражения других органов и систем (осмотр кожных покровов, суставов, сердца, легких, ЖКТ, печени,

селезенки и проч.), для выявления симптомов первичного заболевания, которое может быть причиной развития вторичного МПГН [106, 236-242].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- У пациентов с подозрением на МПГН и симптомами поражения нервной системы мы рекомендуем назначение консультации врача-невролога для выполнения неврологического объективного осмотра, верификации неврологического синдрома, оценки его выраженности и назначения лечения [237, 241-244].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: При некоторых системных патологических процессах механизмы, вовлеченные в развитие МПГН (хроническая антигенемия, аутоантитела, моноклональный ИГ, васкулит мелких сосудов), могут приводить к повреждению нервной системы, например, в виде периферической полинейропатии, мононевритов, васкулита сосудов головного мозга [237, 241, 244]. Своевременное выявление поражения нервной системы в рамках единого с МПГН патологического процесса может иметь значение в определении тактики ведения [237].

2.2.3. Диагностика на этапе морфологически верифицированного МПГН.

- Пациентам с ИГ-С3+ (комплемент-опосредованным) вариантом МПГН мы рекомендуем проводить прицельный физикальный осмотр подкожно-жировой клетчатки с целью выявления приобретенной частичной липодистрофии [34].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Повреждающее воздействие, связанное с дисрегуляцией альтернативного пути комплемента, может быть реализовано не только в почечной паренхиме, но и в других тканях и органах, например, в жировой ткани в виде приобретенной частичной липодистрофии. Среди пациентов с частичной липодистрофией у 83-90% процентов имеет место снижение уровня С3 фракции комплемента в сыворотке крови в сочетании с наличием С3-нефритического фактора [34]. У 20-35% таких пациентов в различные сроки от момента диагноза липодистрофии развивается С3-ГП, представленная морфологическим паттерном МПГН. В этой связи выявление приобретенной частичной липодистрофии у пациентов с БПД может косвенно указывать на первичный механизм дисрегуляции альтернативного пути

активации комплемента, связанный с образованием С3-нефритического фактора [34, 95].

- Пациентам с ИГ-С3+ (комплемент-опосредованным) вариантом МПГН мы рекомендуем назначать консультацию врача-офтальмолога с целью проведения офтальмологического осмотра и выявления макулярной дистрофии [33].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: При первичной патологии альтернативного пути комплемента повреждающее воздействие С3-нефритического фактора часто не ограничивается только почечной тканью. В ретроспективном исследовании комплемент-опосредованных случаев МПГН у почти 40% пациентов были выявлены признаки комплемент-опосредованного поражения органа зрения в виде макулярной дистрофии [33]. Причем в половине случаев имело место нарушение зрения. Офтальмологический осмотр пациентов с ИГ-негативным С3-позитивным МПГН и выявление специфического поражения сетчатки могут косвенно указывать на первичный вариант дисрегуляции альтернативного пути комплемента (формирование С3-нефритического фактора) и способствовать профилактике нарушения функции органа зрения у таких больных.

2.3 Лабораторные диагностические исследования

2.3.1. Этап синдромальной диагностики

- Мы рекомендуем выполнять общий (клинический) анализ мочи всем пациентам с подозрением на МПГН и такими почечными симптомами, как системные отеки и/или впервые диагностированная артериальная гипертензия и/или олигурия для выявления гломерулярного синдрома [166, 167].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Всем пациентам с подозрением на МПГН мы рекомендуем выполнять определение количества белка в суточной моче с целью диагностики гломерулярного синдрома [259].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: Для оценки протеинурии при подозрении на гломерулярную патологию обычно используют соотношение альбумин/креатинин или белок/креатинин в образцах мочи, однако, последние данные говорят о плохом соответствии между этими соотношениями и суточной протеинурией [249]. Соотношения альбумин/креатинин и белок/креатинин полезны в общей клинической практике, но они недостаточно точны, когда необходимо принять решения о применении препаратов высокого риска при небольших изменениях протеинурии [250]. В таких случаях необходимо оценивать суточную протеинурию [249, 251].

- У пациентов с подозрением на МПГН мы рекомендуем проводить подсчет дисморфных эритроцитов и акантоцитов при микроскопическом исследовании осадка мочи с целью выявления нефритического синдрома [154].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: Дисморфные эритроциты характеризуются различной формой и неровной поверхностью, что обусловлено деструкцией цитоскелета клетки при ее прохождении через гломерулярный фильтр и канальцы почки. Гематурия с высоким содержанием дисморфных эритроцитов ($\geq 80\%$) является гломерулярной. Гематурию можно считать «негломерулярной», если 80% эритроцитов состоят из изоморфных клеток. Для оценки морфологии эритроцитов в осадке мочи должна применяться фазово-контрастная микроскопия. При этом исследовании достаточно высок уровень субъективизма при подсчете дисморфных клеток. В этой связи можно производить подсчет акантоцитов – эритроцитов, имеющих на своей поверхности выпячивания в виде пузырьков, что визуально выполнить при микроскопии осадка мочи значительно проще. В целом ряде исследований было показано, что выявление акантоцитов в осадке мочи в 5% и более является надежным признаком гломерулярной гематурии (чувствительность метода 73-100%, специфичность – 98-100%) [155].

- У пациентов с ОНС и БПНС и подозрением на МПГН мы рекомендуем выполнять контроль показателей азотемии (исследование уровня креатинина и мочевины в крови) и основных электролитов (исследование уровня калия и натрия в крови), а также исследование кислотно-основного состояния и газов крови согласно

рекомендациям по ОПП с целью своевременной диагностики и коррекции осложнений ОПП [228].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- У пациентов с ХНС, ИМС и НС и подозрением на МПГН мы рекомендуем выполнять контроль показателей азотемии ((исследование уровня калия и натрия в крови) и основных электролитов (калий и натрий сыворотки), а также исследование кислотно-основного состояния и газов крови согласно рекомендациям по ХБП с целью своевременной диагностики и коррекции осложнений ХБП [208].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- У пациентов с подозрением на МПГН мы рекомендуем при первичной диагностике выполнять исследование липидограммы (анализ крови по оценке нарушений липидного обмена биохимический), уровня альбумина и общего белка в крови для диагностики НС и своевременной коррекции его осложнений [3, 4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- У пациентов с НС и подозрением на МПГН мы рекомендуем выполнять коагулограмму (ориентировочное исследование системы гемостаза) для диагностики нарушений коагуляции, их своевременной коррекции и профилактики жизнеугрожающих осложнений [259].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *НС, при котором с мочой теряются из плазмы такие антикоагуляционные факторы как антитромбин III, протейн S, плазминоген и др., ассоциирован с гиперкоагуляцией и риском возникновения венозных и артериальных тромбозов [254-256], в том числе таких жизнеугрожающих событий, как тромбоэмболия легочной артерии и тромбозы церебральных сосудов [257, 258, 259]. В этой связи пациентам с НС определение коагулограммы является обязательным.*

2.3.2. Этап клинической дифференциальной диагностики первичного и вторичного МПГН

- У пациентов с подозрением на МПГН мы рекомендуем выполнять серологический скрининг на гепатит С (определение антител к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови), гепатит В (определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови), ВИЧ-инфекцию (исследование уровня антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1/2 и антигена р24 (Human immunodeficiency virus HIV 1/2 + Agp24) в крови) для диагностики этих состояний, которые могут быть ассоциированы с развитием вторичного МПГН [82, 236, 260, 261].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- У пациентов с подозрением на МПГН и положительным серологическим тестом на гепатит С/ гепатит В/ ВИЧ-инфекцию мы рекомендуем назначать консультацию врача-инфекциониста для определения объема дальнейшего обследования [236, 260, 261].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- У пациентов с подозрением на МПГН мы рекомендуем выполнять общий (клинический) анализ крови развернутый для выявления лейкоцитоза (со сдвигом формулы влево) и исследование скорости оседания эритроцитов как маркеров воспалительного процесса, который может быть причиной развития вторичного МПГН [262].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- У пациентов с подозрением на МПГН мы рекомендуем выполнять исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови для диагностики текущего воспалительного процесса (инфекционного или аутоиммунного), который может быть причиной развития вторичного МПГН [263, 264].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- У пациентов с подозрением на МПГН, симптомами общего воспаления, повышением маркеров воспаления в крови (лейкоцитоз, С-реактивный белок) мы рекомендуем выполнять исследование уровня прокальцитонина в крови для

своевременной дифференциальной диагностики состояний, которые могут быть ассоциированы с развитием вторичного МПГН - бактериального сепсиса и аутоиммунного системного воспалительного процесса [264, 265, 266, 267].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *Как системная бактериальная инфекция, так и системный аутоиммунный процесс могут приводить к формированию вторичного МПГН и манифестировать с общих симптомов воспаления, клинических и лабораторных. Своевременная дифференциальная диагностика этих состояний важна в отношении тактики ведения – назначения иммуносупрессивной или антибактериальной терапии. В некоторых МА показано, что в случае бактериального сепсиса прокальцитонин является более специфичным маркером [266, 267].*

- У пациентов с подозрением на МПГН мы рекомендуем выполнять определение антистрептолизина-О в сыворотке крови для выявления текущей или перенесенной в недавнем прошлом стрептококковой инфекции, которая может быть причиной развития вторичного МПГН [268].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- У пациентов с подозрением на МПГН мы рекомендуем выполнять определение уровня антинуклеарного фактора на HEp-2 клеточной линии (непрямая реакция иммунофлюоресценции) в крови для диагностики аутоиммунного заболевания, которое может быть причиной развития вторичного МПГН [269, 270].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *Определение антинуклеарного фактора для скрининга ревматических заболеваний является золотым стандартом, а метод непрямой иммунофлюоресценции – референсным. На настоящий момент разработаны автоматизированные методы определения АНФ на HEp-2 клеточной линии, которые, по данным нескольких МА, существенно не превосходят по чувствительности и специфичности результата рутинный тест [269, 270]. В связи с тем, что МПГН может быть вторичным по отношению к аутоиммунному заболеванию, скрининг АНФ у таких пациентов является обязательным диагностическим мероприятием.*

- У пациентов с подозрением на МПГН и положительным титром антинуклеарного фактора мы рекомендуем выполнять определение антител к двуспиральной ДНК количественным методом (определение содержания антител к ДНК нативной) для исключения системной красной волчанки, которая может быть причиной развития волчаночного нефрита в виде паттерна МПГН [275].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: Антитела к двуспиральной ДНК являются классическим маркером СКВ и с 1982 года входят в критерии этого диагноза [272]. Наряду с другими маркерами, антинуклеосомными антителами, антителами к С1q, анти-Sm антителами, антитела к двуспиральной ДНК ассоциированы с активностью волчаночного нефрита [272, 273, 274]. По данным одного МА антитела к двуспиральной ДНК как диагностический маркер СКВ обладали достаточной чувствительностью (52%) и высокой специфичностью (94%), сравнимой с другими менее распространенными в рутинной практике тестами [275].

- У пациентов с подозрением на МПГН и суставным синдромом мы рекомендуем выполнять определение содержания ревматоидного фактора в крови, определение содержания антител к цитруллинированному виментину в крови и определение содержания антител к циклическому цитрулиновому пептиду (анти-CCP) в крови для диагностики ревматоидного артрита, который может быть причиной развития вторичного МПГН [276-278].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: По данным нескольких МА все три маркера являются достаточно чувствительными и высоко специфичными для диагностики ревматоидного артрита, который может быть ассоциирован с развитием вторичного МПГН [3].

- У пациентов с подозрением на МПГН мы рекомендуем выполнять определение содержания антител к бета-2-гликопротеину в крови и определение содержания антител к кардиолипину в крови с целью скрининга антифосфолипидного синдрома, при котором поражение почек может быть представлено паттерном МПГН [279, 280].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- У пациентов с подозрением на МПГН и симптомами системного васкулита и/или положительным титром антинуклеарного фактора и/или ревматоидного фактора и/или повышенного уровня IgM в крови мы рекомендуем выполнять исследование уровня криоглобулинов в крови (**нет в номенклатуре**) с соблюдением температурного режима преаналитического этапа исследования (хранение биообразца при температуре не ниже 37С) с целью скрининга криоглобулинемии, которая может быть ассоциирована с развитием вторичного МПГН [282].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: Криоглобулины - иммуноглобулины, которые преципитируют при температуре ниже 37С и могут привести к окклюзии и воспалению мелких капилляров различных органов, включая почки в виде паттерна МПГН [243, 282]. Выделяют три типа криоглобулинов согласно составу ИГ. При первом типе криоглобулины состоят только из моноклонального ИГ, продуцируемого клональными клетками В-клеточной линии при моноклональных гаммапатиях. Второй и третий тип криоглобулинемии являются смешанными: при втором типе криоглобулины состоят как из моноклонального ИГ, так и поликлональных ИГ, при третьем типе - представлены только поликлональными ИГ. Смешанная криоглобулинемия ассоциирована с инфекцией (например, гепатит С) и системными аутоиммунными заболеваниями, например, синдромом Шегрена, СКВ [281]. По данным одного МА выявление криоглобулинов в крови являлось предиктором развития лимфомы при синдроме Сьегрена [283]. Необходимости оценки уровня криоглобулинов и стандартизации этого метода при гломерулонефритах, включая МПГН, посвящен систематический обзор [282].

- У пациентов с подозрением на МПГН и положительным тестом на аутоиммунное заболевание мы рекомендуем назначать консультацию врача-ревматолога для определения дальнейшего объема обследования и определения тактики ведения [239, 241].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- У пациентов с подозрением на МПГН и симптомами системного воспалительного процесса мы рекомендуем выполнять доступные микробиологические исследования биологических сред организма для диагностики бактериальной или

вирусной инфекции, которая может быть причиной развития вторичного МПГН [3, 4, 284].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- У пациентов с подозрением на МПГН мы рекомендуем выполнять скрининг моноклонального ИГ в объеме следующих исследований: исследование моноклональности иммуноглобулинов в крови методом иммунофиксации, исследование моноклональности иммуноглобулинов в моче методом иммунофиксации, исследование моноклональности легких цепей иммуноглобулинов в моче методом иммунофиксации, исследование моноклональности легких цепей иммуноглобулинов в крови для диагностики моноклональной гаммапатии, которая может быть причиной развития вторичного МПГН [285, 286].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: Моноклональная гаммапатия, при которой клон В-клеточной линии продуцирует моноклональный ИГ или ЛЦ, не является редкой причиной формирования МПГН. Вариант гломерулонефрита, ассоциированного с моноклональным ИГ, получил название пролиферативный гломерулонефрит с отложением моноклональных ИГ. Паттерн МПГН среди данного патогенетического варианта гломерулонефрита является наиболее частым. Так, в одном ретроспективном исследовании причиной ИГ-позитивного МПГН в более чем 40% случаев стала моноклональная гаммапатия [99]. 57% случаев МПГН были диагностированы в рамках МГРЗ, а у оставшихся пациентов выявили злокачественное онкогематологическое заболевание. Причиной дисрегуляции альтернативного пути комплемента и формирования С3-ГП или депозиции моноклонального ИГ в почке и развития ИГ-позитивного МПГН у пациентов старшей возрастной группы (старше 50 лет) нередко является моноклональная гаммапатия [48, 55-57]. Так по данным одного исследования, где изучали этиологию С3-ГП среди пациентов разного возраста, было показано, что у пациентов старше 50 лет заболевание почек было опосредовано моноклональной гаммапатией в 87% случаев против 3% в более молодой группе [48, 116]. В этой связи у пациентов с подозрением на МПГН необходимо проводить скрининг моноклональной гаммапатии (табл. 7). Надо отметить, что при МПГН, ассоциированном с моноклональным ИГ, нередко случаи, когда парапротеин трудно поддается выявлению в

сыворотке крови и/или в моче рутинными методами, что может потребовать выполнения неоднократных повторных тестов [59, 103, 119]. Ранее золотым стандартом выявления парапротеина в крови и в моче считали метод электрофореза, который позволяет выявить M-градиент в случае продукции моноклонального ИГ в большом количестве. В исследовании с контролем референсным методом было показано, что метод иммунофиксации обладает большими чувствительностью и специфичностью [286].

- У пациентов с подозрением на МПГН мы рекомендуем выполнять скрининг моноклонального ИГ в объеме следующих исследований: определение содержания свободных легких цепей каппа в крови (**есть в номенклатуре**), определение содержания свободных легких цепей лямбда в крови (**нет в номенклатуре**) для диагностики моноклональной гаммапатии, которая может быть причиной развития вторичного МПГН [287, 289].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: Согласно международным рекомендациям по диагностике моноклональной гаммапатии определение содержания свободных легких цепей каппа и лямбда в крови и их соотношение является критериями диагноза [240, 288]. Свободные легкие цепи в крови являются более чувствительным методом в отношении выявления моноклональной гаммапатии по сравнению с электрофорезом крови [287, 289]. Применение иммунофиксации белков мочи повышает точность диагностики моноклональной гаммапатии [290]. В настоящее время предложены различные нефелометрические и иммунотурбодиметрические методы определения свободных легких цепей, а также иммуноферментный анализ [291, 292].

- У пациентов с подозрением на МПГН и выявленным моноклональным ИГ в сыворотке/моче мы рекомендуем назначать консультацию врача-гематолога для определения дальнейшего объема обследования в рамках моноклональной гаммапатии [3, 25, 58-60, 91, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 119].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Случаи МПГН, ассоциированные с моноклональной гаммапатией, в рамках нозологической группы моноклональных гаммапатий ренального значения требуют междисциплинарного ведения онкогематологом и нефрологом с целью оптимальной диагностики состояния и своевременным началом лечения [3, 58-60].

Таблица 7. Основные лабораторные и инструментальные тесты, необходимые для диагностики моноклональной гаммапатии.

Выявление клона клетки	Выявление молекулы парапротена
Цитология костного мозга	Электрофорез сыворотки/ мочи
Гистологическое исследование костного мозга (+ ИГХ)	Иммунофиксация и типирование моноклонального ИГ сыворотки/мочи
Иммунофенотипирование костного мозга	Определение свободных легких цепей FreeLite или методом с доказанной сопоставимостью в сыворотке
Гистологическое исследование образования/ лимфоузла/ пораженного органа (+ИГХ)	Жидкостная хроматография и время-пролетная масс-спектрометрия
Визуализирующие исследования (КТ, МРТ, ПЭТ-КТ)	
Цитогенетические исследования	

Примечания: ИГХ – иммуногистохимическое исследование, ИГ – иммуноглобулин, КТ – компьютерная томография, МРТ – магнитно-резонансная томография, ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная томография.

- У пациентов с подозрением на МПГН мы рекомендуем выполнять определение активности лактатдегидрогеназы в крови, исследование уровня гаптоглобина крови, исследование уровня тромбоцитов в крови, исследование уровня шизоцитов в крови для диагностики микроваскулярного гемолиза в рамках тромботической микроангиопатии, которая может быть причиной развития паттерна МПГН [293].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: ИГ-негативный С3-негативный вариант МПГН следует рассматривать как репаративную фазу воспалительного процесса, обусловленного первичным повреждением эндотелиоцитов. Одной из причин эндотелиального повреждения является тромботическая микроангиопатия, причиной возникновения которой могут быть различные состояния, что требует проведения дифференциальной диагностики в рамках этого синдрома.

- У пациентов с подозрением на МПГН мы рекомендуем определение уровней С3 и С4 фракций комплемента для диагностики вовлеченности комплемента в патологический процесс [294, 295].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

2.3.3. Диагностика на этапе морфологически верифицированного МПГН.

- У пациентов с ИГ+МПГН и отсутствием данных в пользу какой-либо этиологии поражения почек мы рекомендуем выполнять определение содержания антител к фактору Н, молекулярно-генетическое исследование мутаций факторов Н, I, В, С3, тромбомодулина, МСР для исключения дисрегуляции комплемента [47, 48].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Данные нескольких несравнительных исследований случаев С3-гломерулопатии (С3-гломерулонефрита и БПД) указывают на возможность слабopоложительной иммуноморфологической реакции на какой-либо ИГ при явном преобладании депозиции С3 фракции комплемента [47, 48]. В этих исследованиях ИГ I+/следовая реакция наблюдалась у половины пациентов с С3-ГП. В этой связи при «формальном» ИГ-позитивном С3-позитивном МПГН выявление причин дисрегуляции альтернативного пути активации комплемента может открыть перспективы для соответствующей терапии.*

- У пациентов с ИГ-С3+ МПГН мы рекомендуем исключить интра- или пост-инфекционный вариант поражения почек прежде, чем устанавливать диагноз С3-ГП [106-108].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *МПГН, ассоциированный с инфекцией, представляет собой ИК-опосредованный процесс, в стадии разрешения которого при иммуноморфологическом исследовании может быть выявлено доминирующее отложение С3-фракции комплемента, что будет соответствовать критериям С3-ГП [108]. Подобные результаты иммуноморфологии регистрируют у 30-50% пациентов с МПГН, ассоциированным с инфекционным заболеванием [106, 107]. В связи с тем, что инфекция является одним из триггеров дисрегуляции альтернативного пути активации комплемента, дифференциальная диагностика интра/постинфекционного МПГН и С3-*

ГП часто бывает затруднительна и должна включать оценку инфекционного статуса и тесты, определяющие патологию комплемента [108].

- У пациентов с ИГ-С3+ МПГН (С3-ГП) мы рекомендуем выполнять определение содержания антител к фактору Н, молекулярно-генетическое исследование мутаций факторов Н, I, В, С3, тромбомодулина, МСР для исключения дисрегуляции комплемента [48, 52].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *ИГ-негативный С3-позитивный МПГН обусловлен наследственными (мутации белков комплемента или регулирующих белков) или приобретенными нарушениями (антитела, направленные на белки системы комплемента) в системе альтернативного пути активации комплемента. В связи с этим сывороточные или плазменные уровни белков системы комплемента должны быть определены у всех пациентов с С3ГП (табл.7) [17, 52] с целью более полного суждения о патогенезе ИГ-негативного С3-позитивного. Взаимосвязь мутаций в генах, кодирующих белки комплемента, и С3-ГП на настоящий момент широко исследуется. Согласно имеющимся представлениям о заболеваниях почек, ассоциированных с нарушением альтернативного пути комплемента, считается, что минимальный набор генов, который должен быть скринирован при С3-ГП, включает CFH, CFI, C3, CFB, CFHR1, CFHR5 и DGKE [52, 113]. Молекулярно-генетический анализ должен быть выполнен с применением соответствующих технологий, позволяющих определить вариации числа копий, обнаружить гибридные гены и другие сложные геномные перестройки в области генов CFH/CFHR [114-116]. На настоящий момент не все из этих тестов доступны в РФ [113]. Молекулярно-генетическое исследование на мутации в таких генах, как CFHR1, CFHR5 и DGKE и других на настоящий момент отсутствует в номенклатуре медицинских услуг. Среди аутоантител, направленных против белков альтернативного пути комплемента, наиболее изучен C3NeF, который выявляется у 80% пациентов с БПД [110, 115] и примерно у 40% пациентов с С3-ГН [110]. C4NeF может быть выявлен у 10-15% пациентов с МПГН [117]. Однако наряду с C4NeF рутинное определение C3NeF в настоящее время ограничено.*

- Пациентам с ИГ+МППН, ассоциированном с хроническим гепатитом С, мы рекомендуем определять генотип вируса и вирусную нагрузку для выбора оптимального лечения [82].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

При анализе данных анамнеза, характера экстраренальных проявлений, некоторых лабораторных маркеров можно достаточно обоснованно предполагать тот или иной генез МППН (табл. 8).

Таблица 8. Некоторые клинические и лабораторные данные, указывающие на этиологию МППН.

Патогенетический	Характер первичного патологического процесса	Клинические симптомы и данные анамнеза	Лабораторные симптомы
ИК/ИГ-опосредованный (ИГ-позитивный)	Аутоиммунный системный воспалительный процесс (Циркулирующие иммунные комплексы)	Симптомы ИК поражения кожи: высыпания, в том числе геморрагического характера Симптомы ИК поражения суставов: суставной синдром (артриты, артралгии) Симптомы ИК поражения нервной системы (например, полинейропатия) Симптомы ИК поражения легких: кровохарканье, одышка Симптомы, отражающие системный воспалительный процесс: прогрессирующая слабость, лихорадка, анемия, потеря веса	- АНФ - АТ специфичные для СКВ (АТ к дсДНК и др.) - АТ специфичные для склеродермии - Маркеры РА (РФ, АЦЦП) и др. - СРБ - СОЭ
	Инфекционный воспалительный процесс (Антигемия – циркулирующие ИК или ИК, образующиеся in situ)	В анамнезе недавняя бактериальная инфекция Текущие бактериальная инфекция или вирусный гепатит Симптомы, отражающие системный воспалительный процесс: прогрессирующая слабость, лихорадка (гектическая при бактериальной инфекции), анемия, потеря веса Симптомы ИК поражения кожи: высыпания, в том числе геморрагического характера Симптомы ИК поражения суставов: суставной синдром (артриты, артралгии) Недавно появившиеся симптомы сердечной недостаточности (ИЭ и новый клапанный порок сердца, миокардит)	- Маркеры гепатитов С и В, ВИЧ-инфекции - Лейкоцитоз со сдвигом формулы влево - АСЛО - РФ - СРБ - СОЭ - Прокальцитонин

	Моноклональная гаммапатия, включая ЛПЗ (Моноклональный иммуноглобулин)	Симптомы, связанные с большой опухолевой массой: лимфоаденопатия гепатоспленомегалия анемия В-симптомы (лихорадка по типу Пеля-Эпштейна, профузная потливость, выраженное похудание) боли в костях и спонтанные переломы Симптомы, обусловленные воздействием парапротеина: - нервная система – полинейропатия - кожа – высыпания, в том числе геморрагические - синдром гипервязкости крови: венозные и артериальные тромбозы	- М-градиент при электрофорезе белков сыворотки крови и мочи - Повышение уровня какого-либо - Парапротеин в крови и в моче - РФ - Криокрит - ИГсыворотки - СРБ - СОЭ
Комплемент опосредованный	Дисрегуляция альтернативного (лектинового) пути активации комплемента:	Триггерное событие недавно в анамнезе (беременность, вирусная инфекция, пищевое отравление и проч.) Приобретенная частичная липодистрофия Макулярная дистрофия при осмотре глазного дна	- уровни С3, С4, СН50 - С3-нефритический фактор - Парапротеин - Мутации генов белков комплемента
ИГ-негативный С3(С4)-негативный	Репаративная фаза эндотелиального повреждения	Злокачественная гипертензия в анамнезе Лучевая терапия в анамнезе МПГН в трансплантированной почке Тромбозы в анамнезе Привычные выкидыши	-Тромбоцитопения и/или тенденция снижения тромбоцитов - Повышение ЛДГ -Снижение гаптоглобина - АТ при АФС - снижение С3

Примечания: АНФ – антинуклеарный фактор, АТ – антитела, АТ к дсДНК – антитела к двуспиральной ДНК, АСЛО – антистрептолизин-О, АФС – антифосфолипидный синдром, ИГ – иммуноглобулины, ИК – иммунные комплексы, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, РА – ревматоидный артрит, РФ – ревматоидный фактор; СКВ – системная красная волчанка, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок.

2.4 Инструментальные диагностические исследования

2.4.1. Этап синдромальной диагностики

- Пациентам с подозрением на МПГН мы рекомендуем выполнять ультразвуковое исследование почек с целью уточнения их строения и структуры [298].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

2.4.2. Этап клинической дифференциальной диагностики первичного и вторичного МПГН

- У пациентов с подозрением на МПГН с целью диагностики первичного патологического процесса мы рекомендуем выполнять инструментальные исследования (УЗИ брюшной полости, эхокардиографическое исследование, компьютерная томография и проч.) в объеме в зависимости от клинической ситуации с целью выявления поражения других органов, которое может быть ассоциировано с вторичным МПГН [3, 4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: При вторичных вариантах МПГН инструментальные тесты могут оказаться полезными при диагностике первичного патологического процесса. Применение того или иного теста зависит от клинического подозрения при конкретной клинической ситуации. В таком случае инструментальные тесты не являются скрининговыми, а назначаются в рамках той или иной клинической гипотезы (таблица 9).
Таблица 9. Некоторые инструментальные тесты и их результаты при различных патологических процессах, ассоциированных с МПГН.

Инструментальный тест	Симптом	Патологический процесс, который может быть ассоциирован с МПГН
УЗИ брюшной полости КТ и МРТ органов брюшной полости		
печень	гепатомегалия	инфекционный (вирусный) гепатит септическое состояние лимфопролиферативное заболевание сердечная недостаточность (при

		инфекционном эндокардите, амилоидозе сердца и т.д.) амилоидоз саркоидоз аутоиммунный гепатит гепатоцеллюлярная карцинома метастазы рака другой локализации
	жидкостные образования	абсцесс печени
желчный пузырь и ЖВП		холецистит, холангит
селезенка	спленомегалия	септическое состояние лимфопролиферативное заболевание амилоидоз саркоидоз гемолиз абсцесс спленоренальный шунт
другие органы	жидкостные образования	висцеральные абсцессы
КТ легких	интерстициальные изменения	аутоиммунные заболевания амилоидоз сердечная недостаточность
	очаговые инфильтративные изменения	пневмонии, в том числе септические саркоидоз опухоль легкого
	тромбоз легочной артерии	антифосфолипидный синдром синдром гипервязкости тромботическая микроангиопатия
	внутригрудная лимфаденопатия	лимфопролиферативное заболевание саркоидоз метастазы при солидных опухолях

Эхокардиография	поражение клапанного аппарата	инфекционный эндокардит асептический эндокардит (Либмана-Сакса при аутоиммунных заболеваниях) абсцессы
	нарушение сократимости миокард	миокардит при аутоиммунных заболеваниях ишемия/некроз миокарда при коронарных тромбозах, ассоциированных с АФС, синдромом гипервязкости гемодинамическая дилатация полостей сердца (эндокардит)
	утолщение стенок сердца	саркоидоз амилоидоз гемодинамическое ремоделирование миокарда
	перикард	перикардит в рамках полисерозита

АФС – антифосфолипидный синдром, ЖВП – желчевыводящие пути, КТ – компьютерная томография, МПГН – мембранопролиферативный гломерулонефрит, МРТ – магнитно-резонансная томография, УЗИ – ультразвуковое исследование

2.4.3. Диагностика на этапе морфологически верифицированного МПГН.

- У пациентов с МПГН, ассоциированным с моноклональным ИГ, и выявленным в крови или моче парапротеином мы рекомендуем назначать инструментальные исследования, направленные на выявление aberrантного клона (табл. 7), с целью его выявления и установления гематологического диагноза [237, 240].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- У пациентов с ИГ⁺ (ИК-опосредованным) вариантом МПГН в случае отсутствия данных в пользу какой-либо этиологии, включая патологию комплемента, мы рекомендуем диагностировать идиопатический вариант МПГН с целью определения тактики ведения и улучшения прогноза [1, 3-6, 14, 25, 91].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: На текущий момент существует консенсус нефрологов в отношении идиопатического ИГ-позитивного МПГН, диагноз которого может быть

установлен только после того, как выполнены необходимые тесты, исключаящие возможный первичный патологический процесс [1, 4, 14].

2.5 Иные диагностические исследования

Морфологическое исследование ткани почки

- Всем пациентам с гломерулярным синдромом и подозрением на МПГН мы рекомендуем выполнение биопсии почки под УЗИ контролем с патолого-анатомическим исследованием биопсийного материала при отсутствии противопоказаний для верификации типа гломерулярного повреждения, в том числе паттерна МПГН [161].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *Клинически гломерулонефрит может манифестировать в виде различных нефритических синдромов в сочетании или без НС. Наличие того или иного гломерулярного синдрома не указывает на МПГН, как и на любой другой вариант гломерулонефрита. Верифицировать тип (паттерн) гломерулярного повреждения возможно только с помощью морфологического исследования почечной ткани, в связи с чем этот этап диагностики является обязательным при любом гломерулярном синдроме. Однако нефрологический диагноз базируется не только на результатах морфологического исследования почки, но обязательно включает указания на этиологию и патогенез гломерулярного повреждения, установить которые возможно с помощью неморфологических методов исследования (раздел 2.2.), то есть является клинико-морфологическим. Именно клинико-морфологический диагноз будет определять тактику лечения, а не гломерулярный синдром или морфологический паттерн. В этой связи иммуносупрессивное или иное специфическое лечение без морфологического исследования и других необходимых для окончательного диагноза тестов недопустимо. Помимо определения направления лечения, верификация типа гломерулонефрита ассоциирована с прогнозом. Так, в одном масштабном ретроспективном исследовании было показано, что фактором, определяющим почечный прогноз и прогноз жизни, был тип гломерулонефрита, а не вариант гломерулярного синдрома [161]. Биопсия почки является инвазивной процедурой, в связи с чем должна выполняться при наличии показаний и противопоказаний (таблица 10).*

Таблица 10. Показания и противопоказания к выполнению биопсии почки.

Показания	Противопоказания
Стойкая протеинурия и/или гематурия после исключения других причин	Уменьшение размеров почек (≤ 9 см при коррекции по весу, росту [168]) в сочетании с истончением и гиперэхогенностью паренхимы по данным ультразвукового исследования (вероятны выраженные склеротические изменения почек)
Нефритический синдром (острый, быстро прогрессирующий, хронический)	Единственная функционирующая почка
Нефротический синдром	Множественные двусторонние кисты почек
Снижение СКФ необъяснимое при клиническом исследовании (острое или хроническое)	Опухоль почки
Уточнение характера поражения почек при системных заболеваниях (множественная миелома, AL-амилоидоз, AA-амилоидоз, системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, системный васкулит и др.)	Текущий инфекционный процесс в почке или паранефрии, а также прилежащих к месту пункции областях, включая кожу
	Неконтролируемая артериальная гипертензия
	Некоррегируемая гипокоагуляция
	Тромбоцитопения $<100 \cdot 10^9/\text{л}$ []
	Гидронефроз
	Врожденные аномалии строения почек (подковообразная почка)
	Поликистоз
	Отсутствие опытного уролога, необходимого инструментария, патоморфологического сопровождения

Примечания: СКФ – скорость клубочковой фильтрации

2.5.1. Методика выполнения нефробиопсии

- У пациентов с подозрением на МПГН рекомендуется выполнение перкутанной нефробиопсии опытным врачом-урологом под контролем УЗИ с целью минимизации осложнений и адекватного забора материала [296, 297].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

- У пациентов с подозрением на МПГН мы рекомендуем считать забранный материал адекватным в случае забора минимум двух фрагментов почечной ткани, по содержанию коркового и мозгового веществ (70/30%) достаточных для выполнения всего спектра морфологических исследований, необходимо при МПГН (светооптическое исследование, иммунофлюоресцентное, ультраструктурное) [128, 170-171].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии:.....

- При подозрении на МПГН при отсутствии достаточных технических ресурсов и опытного почечного патолога мы рекомендуем отправлять биопсийный материал почечной ткани в Федеральный центр для оптимального морфологического исследования почечной ткани и установления ренальной патологии [128, 170-171].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

2.5.2. Сопровождение процедуры нефробиопсии

- Пациентам с подозрением на МПГН мы не рекомендуем выполнять биопсию почки при уровне гемоглобина менее 70 г/л, тромбоцитов менее $50 \cdot 10^9$ /л, международного нормализованного отношения более 1,5 с целью уменьшения риска осложнений [171, 172].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- У пациентов с подозрением на МПГН мы рекомендуем отменить антиагрегантную терапию аспирином за 3-7 дней до выполнения биопсии почки за исключением пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых событий с целью минимизации риска кровотечения [171, 172].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- У пациентов с подозрением на МПГН мы рекомендуем отменить терапию ингибиторами аденозина дифосфата (клопидогрел, прасугрел, тикагрелор) за 5-7 дней, варфарином за 5 дней, прямыми ингибиторами тромбина (дабигатран) за 48-72 часа, ингибиторами фактора Ха (ривороксабан, апиксабан) за 48-72 часа,

нефракционированным гепарином за 4-6 часов, низкомолекулярным гепарином за 24 часа до выполнения биопсии почки с целью минимизации риска кровотечения [171, 172].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- У пациентов с подозрением на МПГН мы рекомендуем возобновить терапию антиагрегантами и антикоагулянтами спустя 24-48 часов после выполнения биопсии почки с целью минимизации риска кровотечения [171, 172].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- У пациентов, перенесших биопсию почки, мы рекомендуем контроль следующих симптомов: боль в месте пункции, пояснице, животе, макрогематурия, повышение температуры тела, изменения показателей системной гемодинамики каждые 6 часов в течение первых 24 суток после вмешательства с целью своевременной диагностики осложнений [171, 172].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- У пациентов, перенесших биопсию почки, мы рекомендуем выполнять ультразвуковой контроль почек с целью выявления возможных осложнений: бессимптомной гематомы, интравенальной артериовенозной фистулы [171, 172].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- У пациентов, перенесших биопсию почки, мы рекомендуем проводить профилактическую гемостатическую терапию в течение 24-48 часов после выполнения биопсии почки с целью минимизации кровотечения при отсутствии противопоказаний [171, 172].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

2.5.3. Морфологический анализ.

- У пациентов с подозрением на МПГН при выполнении патолого-анатомического исследования биопсийного материала почки мы рекомендуем применять как минимум световую микроскопию (окраски на парафиновых срезах: гематоксилином и эозином, трихромальная окраска по Массону, ПАС-реакция, Конго-рот, окраска на эластические волокна) и иммуноморфологическое исследование с оценкой гломерулярных депозитов (ИГ А, М, G, ЛЦ лямбда и каппа, фибриноген, фракции комплемента C3, C4, C1q) с целью установления морфологического паттерна МПГН и его патогенетического варианта [173, 299].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии:.....

- При светооптической микроскопии морфологического паттерна МПГН мы рекомендуем учитывать и указывать в заключении морфологического исследования выраженность активных и хронических интрагломерулярных повреждений для оценки почечного прогноза и выбора оптимальной тактики ведения [198, 199].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *Активные и хронические морфологические изменения при МПГН представлены в таблице 11. При МПГН (ИГ+C3+ и ИГ-C3+) субэндотелиальная и/или мезангиальная депозиция ИК/C3 приводит к активации системы комплемента с последующим развитием активной фазы повреждения гломерулярных капилляров и мезангия. ИК, C3a и C5a привлекают лейкоциты путем хемотаксиса. Так развивается пролиферативная/экссудативная фаза активного воспаления с продолжающимся повреждением эндотелия и капиллярной стенки. Активная фаза воспаления переходит в репаративную, при которой формируются признаки, характерные для паттерна МПГН: 1) эндотелиальные и мезангиальные клетки генерируют ГБМ-подобную субстанцию вдоль захваченных ИК и клеточных элементах – двойной контур; 2) мезангиальная пролиферация и продуцируемый мезангиальный матрикс вместе с мононуклеарами [1]. Неблагоприятный почечный прогноз при большей выраженности хронических изменений при морфологическом исследовании почечной ткани был продемонстрирован в крупном исследовании 173 пациентов с МПГН [199]. На основании гистологических данных, уровня комплемента в сыворотке, генетических тестов и клинического течения пациенты были разделены на 4 кластера, при этом те пациенты, у кого преобладали*

хронические морфологические изменения и в меньшей степени были выражены признаки активности, имели худший прогноз в отношении функции почек [199]. Другая работа была посвящена валидации индекса гистологической активности при СЗГП и включила анализ морфологических данных и выживаемости у 111 пациентов с данной формой МПГН [198]. Выраженность хронических изменений являлась предиктором утраты функции почек в исследуемой группе.

Таблица 11. Активные и хронические морфологические изменения при МПГН [52, 196, 197].

активные	хронические
эндокапиллярной пролиферации (гиперклеточность внутри капилляра, обусловленная ЛЦ)	гломерулосклероз
мезангиальной пролиферации (≥ 3 мезангиальных клеток на мезангиальную область)	фиброзные полулуния
утолщение БМ и признаки ее удвоения	
наличие клеточных и фиброзно-клеточных полулуний	
наличие некроза капиллярных петель	
гломерулит	

- Пациентам с подозрением на МПГН при проведении иммуноморфологического исследования мы рекомендуем считать диагностически значимым интенсивность отложения продукта реакции на ИГ А, М, G в структурах гломерул $\geq 2+$ как при флуоресцентной, так и при светооптической (в проходящем свете) микроскопиях (ИГ-позитивный вариант МПГН) для уточнения патогенетического варианта МПГН [126, 127].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: При различных интрагломерулярных процессах молекулы ИГ могут оставаться в склерозированных участках или в подоцитах в небольших количествах, в связи с чем давать слабоположительную реакцию при иммуноморфологическом исследовании, не являясь при этом признаком текущего патологического процесса. В

этой связи достоверным признаком аккумуляции ИГ при иммунокомплексных гломерулонефритах и при МПГН в частности в структурах клубочка принято считать интенсивность реакции $\geq 2+$ (при максимуме 3).

- У пациентов с подозрением на МПГН при проведении иммуноморфологического исследования мы рекомендуем считать диагностически значимым интенсивность отложения продукта реакции на С3 фракцию комплемента в структурах гломерул $\geq 2+$ как при флуоресцентной, так и при светооптической (в проходящем свете) микроскопиях (С3-позитивный вариант МПГН) для верификации патогенетического варианта МПГН [126, 127].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Для иммуноморфологической детекции отложений С3-фракции комплемента в целом справедлив стандартный подход, применяемый для оценки интенсивности реакции [17]. При С3-ГП должны отсутствовать отложения иммуноглобулинов, С1q и С4 фракций комплемента, а интенсивность отложения продукта реакции на С3-фракцию комплемента должна составлять не менее 2+. При С4-ГП доминирующей должна быть иммуноморфологическая реакция на С4d [9, 10]. Отсутствие иммуноглобулинов при иммуноморфологическом исследовании и негативная реакция на С3-фракцию комплемента (менее 2+) позволит диагностировать С3-негативную гломерулопатию.

- У пациентов с иммуноморфологическим диагнозом ИГ-негативного С3-позитивного МПГН и при имеющемся клиническом подозрении на ИК/ИГ-опосредованный процесс мы рекомендуем дополнительно выполнять ИГХ исследование с дигестией с целью выявления скрытых (демаскированных) эпитопов ИГ [76-78, 130].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: В некоторых случаях при МПГН эпитопы ИГ, которые должны взаимодействовать с антителами к ИГ при иммунологической реакции, могут быть закрыты другими клеточными элементами. При этом иммуноморфологические данные будут ложноотрицательными. В этой связи иммуноморфологические методы должны быть дополнены энзимным демаскированием эпитопов антигенов ИГ, что позволяет

более эффективно диагностировать ИК-опосредованный процесс, когда результаты не дают рутинные ИГХ/ИФ исследования [76-78, 130].

- Пациентам с верифицированным паттерном МПГН мы рекомендуем проводить электронную микроскопию микропрепаратов ткани почки с целью установления ультраструктурного варианта МПГН [1-6, 13, 14, 25, 91].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Иммуноморфологический анализ позволяет провести первичную дифференциальную диагностику МПГН в рамках трех вариантов патогенеза (рис. 1, 2). Ультраструктурный анализ при МПГН также имеет существенное значение, поскольку позволяет детально характеризовать депозиты, провести дифференциальную диагностику в рамках С3-позитивного варианта (С3-ГН или БПД), окончательно исключить наличие депозитов при ИГ-негативном С3-негативном МПГН, что может оказаться определяющим в оценке прогноза и решающим для назначения терапии.

- Пациентам с верифицированным паттерном МПГН при отсутствии возможности проведения ультраструктурного анализа (электронной микроскопии микропрепарата почки) для морфологического диагноза мы рекомендуем учитывать только данные световой микроскопии и иммуноморфологии [1-4, 13, 14].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Ультраструктурный анализ нефробиоптата доступен, как правило, в специализированных нефрологических центрах, где возможна правильная подготовка срезов и их интерпретация опытным нефропатологом. Выполнение этого вида морфологического анализа при МПГН крайне желательно. При отсутствии такой возможности допускается ограничиваться светооптическим исследованием и иммуноморфологией при МПГН [3, 4].

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1 Медикаментозное лечение

3.1.1 Общие подходы к ведению пациентов с МПГН

- Пациентам с любым вариантом МПГН мы рекомендуем проведение лечебных мероприятий, направленных на нефропротекцию, коррекцию артериальной гипертензии, липидного обмена, кальциево-фосфорного обмена, кислотно-основного состояния, анемии в рамках имеющейся стадии ХБП (согласно клиническим рекомендациям по ХБП) с целью снижения темпов прогрессирования ХБП и улучшения прогноза [208].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Пациентам с МПГН и ХБП С5 мы рекомендуем своевременно начинать ЗПТ согласно клиническим рекомендациям по ХБП с целью профилактики уремических осложнений и улучшения прогноза жизни [208].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Пациентам с МПГН и ОПП с целью купирования жизнеугрожающих состояний мы рекомендуем начинать ЗПТ при наличии рефрактерной к медикаментозной терапии гипергидратации (в т.ч. отек легких), обусловленной олиго/анурией, гиперкалиемии $>6,5$ ммоль/л, метаболическом ацидозе $pH < 7,35$, наличии симптомов уремической интоксикации в срок не позднее 12 часов с момента диагностики состояния [209].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: РКИ ограничены в отношении абсолютных показаний к началу ЗПТ при ОПП, поскольку ОПП и его осложнения являются жизнеугрожающими [210]. Основным вопросом, которому посвящены многие мета-анализы, является срок начала ЗПТ при ОПП, включая и случаи обусловленные гломерулярным поражением почек: до появления жизнеугрожающих состояний (ранее начало ЗПТ) или при их манифестации

(позднее начало ЗПТ) [212, 213]. Данные этих мета-анализов указывают на отсутствие каких-либо преимуществ раннего начала ЗПТ. Тем не менее по результатам одного крупного нерандомизированном сравнительного исследования начало ЗПТ спустя менее 12 часов после появления любого из жизнеугрожающих осложнений ОПП было ассоциировано с лучшей общей выживаемостью [209].

- Пациентам с МПГН и НС при периферических и полостных отеках, резистентных к терапии диуретиками, мы рекомендуем назначать внутривенно альбумин (#альбумин человека**) в сочетании с внутривенным введением раствора фуросемида** с целью потенцирования действия петлевых диуретиков, увеличения натриуреза и диуреза и купирования отеков [245-247].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

*Комментарии: Первым препаратом выбора для симптоматического лечения системных отеков, развившихся вследствие НС, являются петлевые диуретики, в частности фуросемид**, вводимый перорально или внутривенно [3]. Гипоальбуминемия снижает эффект фуросемида**, в связи с чем при НС сочетанное назначение 20% раствора альбумина человека** вместе с фуросемидом** способствует улучшению диуретического эффекта последнего, увеличению натриуреза и диуреза и купированию отеков, что было подтверждено в нескольких РКИ [245-247]. Возможная схема внутривенного введения: 20% раствор для инфузий альбумина человека** 100-200 мл + фуросемид**, раствор для внутривенного введения, внутривенно капельно медленно 1 раз в сутки до достижения эффекта. Начальная доза раствора фуросемида** для внутривенного введения 40 мг может быть постепенно увеличена до максимально эффективной в отношении диуретического эффекта [3].*

- Пациентам с МПГН и НС при периферических и полостных отеках, резистентных к терапии диуретиками в сочетании с альбумином, мы рекомендуем проведение ультрафильтрации с целью профилактики жизнеугрожающей гипергидратации, купирования асцита и обусловленного им синдрома интраабдоминальной гипертензии, отека и повреждения почечной паренхимы [214-217].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: При нефротических отеках, рефрактерных к терапии диуретиками, применения ультрафильтрации является общепризнанным методом лечения [3]. Тем не менее доказательная база ограничена описанием серии случаев резистентного НС при различных вариантах ГН [214-217], где показана безопасность и эффективность метода в отношении восстановления диуреза и чувствительности почечной паренхимы к терапии диуретиками. Более обширная доказательная база, представленная в том числе РКИ, на настоящий момент представлена по применению метода ультрафильтрации при резистентных к консервативной терапии отеках при хронической сердечной недостаточности [218].

- Пациентам с МПГН и НС мы рекомендуем проводить антикоагулянтную терапию при наличии тромбозов в анамнезе и/или снижении уровня альбумина менее 20-25 г/л в сочетании с по крайней мере одним фактором риска (суточная протеинурия >10 г/л, индекс массы тела >35 кг/м², наследственная тромбофилия, хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса, недавнее хирургическое лечение, иммобилизация) при отсутствии противопоказаний с целью профилактики тромбозов и тромбоэмболических осложнений НС до момента купирования данных состояний [219, 220].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: НС при МПГН, как и при любом другом ГН, ассоциирован с повышенным риском тромбоэмболических осложнений. В одном исследовании МПГН был ассоциирован с высоким риском тромбоэмболических осложнений, наряду с мембранозной нефропатией [221]. В два систематических обзора, посвященных целесообразности применения антикоагулянтов при НС, были включены и исследования пациентов с МПГН [219, 220]. В целом у определенной категории пациентов применение антикоагулянтов в профилактической дозе оказалось оправдано. В отношении применения различных антикоагулянтных препаратов, а также длительности терапии необходимы дальнейшие исследования [3]. В качестве профилактики тромботических событий можно применять раствор для инъекций Эноксапарин натрия** 40 мг в сутки подкожно, раствор для внутривенного и подкожного введения Гепарин натрия** 5000 Ед 2 р/сут, таблетки Варфарин** (целевой уровень МНО 2-3). Коррекция дозы необходима в случае снижения функции почек согласно инструкции к препарату. При высоком риске кровотечения и уровне альбумина сыворотки <25 г/л можно рассмотреть применения

таблетки Ацетилсалициловой кислоты** в дозе 500 мг/сут [220]. Ингибиторы фактора Ха и прямые ингибиторы тромбина на настоящий момент не изучены при НС и МПГН. См. Алгоритм 1 в Приложении Б.

- Мы не рекомендуем начинать иммуносупрессивную терапию пациентам с гломерулярным синдромом и подозрением на МПГН до морфологической верификации МПГН и до установления его этиологии с целью выбора наиболее оптимальной тактики лечения (за исключением случаев, протекающих в форме БПНС) [3, 4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- В случае БПНС и подозрения на МПГН мы рекомендуем незамедлительно начинать иммуносупрессивное лечение в виде пульс-терапии ГКС и/или цитостатиками (при отсутствии противопоказаний) до морфологической верификации диагноза МПГН и до установления его этиологии с целью максимально эффективного купирования интрагломерулярного пролиферативного процесса [195].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

3.1.2 Лечение идиопатического ИГ+МПГН

Определение тактики лечения при идиопатическом варианте ИГ+ МПГН ограничено отсутствием крупных рандомизированных исследований или другой доказательной базы, демонстрирующей эффективность того или иного подхода. Согласно общепринятому мнению выбор тактики лечения должен быть основан на особенностях клинической манифестации ИГ+МПГН (выраженность дисфункции почек, степень протеинурии, наличие гломерулярной гематурии, морфологические параметры) [3]. Подходы к терапии и схемы иммуносупрессивной терапии в зависимости от клинко-морфологической презентации МПГН представлены в таблице 12. Если в клинической

картине доминирует изолированный мочево́й синдром или синдром рецидивирующей макрогематурии, то ограничиваются ренопротективной терапией (ИАПФ, АТ1 – антагонисты, статины, диета) и стремятся к полной нормализации АД (не выше 130/80 мм рт. ст.). При нефротическом синдроме и нормальной или незначительно сниженной функцией почек могут быть использованы глюкокортикостероиды (ГКС), цитостатики или ингибитора кальциневрина. В случаях прогрессирующего ухудшения функции почек, наличия активного нефритического осадка, но без признаков БПНС применяют комбинацию ГКС, циклофосфида или микофенолата мофетила в сочетании с низкими дозами преднизолона, а при отсутствии эффекта целесообразно рассмотреть вопрос о повторной нефробиопсии и/или назначении анти-CD20 моноклонального антитела (ритуксимаб). При БПНС с наличием полулуний более чем в 50% клубочков рекомендуется пульс-терапия метилпреднизолоном с последующим внутривенным или пероральным приемом циклофосфида в сочетании с преднизолоном или ритуксимабом [3]. При этом схемы введения препаратов аналогичны таковым при АНЦА-ассоциированных васкулитах [3]. Подчеркнем, что при всех клинических вариантах течения МПГН всегда проводятся мероприятия по ренопротекции.

3.1.2.1 Оценка эффективности лечения при идиопатическом ИГ+МПГН

Важным моментом, по которому отсутствует достаточная доказательная база, является оценка эффективности терапии МПГН. Как правило, критериями ответа на терапию являются изменение функции почек, уровень протеинурии, а также активность мочевого осадка (цилиндрурия, гломерулярная гематурия) [3, 4, 173]. В связи с тем, что для определения тактики длительной ИСТ при идиопатическом ИГ+МПГН необходима оценка эффективности лечения, здесь мы приводим ее критерии согласно существующим на данный момент представлениям [3, 4].

- У пациентов с ИГ+МПГН, получающих тот или иной вид лечения, для верификации наличия ответа на терапию мы рекомендуем учитывать снижение суточной протеинурии >30%, отсутствие активного нефритического осадка при микроскопии общего анализа мочи, отсутствие прогрессирования дисфункции почек [3, 4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- У пациентов с МПГН для верификации активного нефритического осадка мочи мы рекомендуем учитывать наличие при микроскопии мочи ≥ 5 эритроцитов в поле зрения в сочетании с наличием ≥ 1 дисморфного эритроцита или акантоцита в поле зрения и/или эритроцитарного цилиндра [176, 177].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- У пациентов с ИГ+МПГН, получающих тот или иной вид лечения, мы рекомендуем мониторировать уровень суточной протеинурии, функцию почек (pСКФ), общий анализ мочи не реже чем каждые 3 месяца в первый год лечения для своевременного выявления активности заболевания [3, 4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- У пациентов с ИГ+МПГН, получающих тот или иной вид лечения более года, при наличии ответа на терапию мы рекомендуем мониторировать уровень суточной протеинурии, функцию почек (pСКФ), общий анализ мочи не реже чем каждые 6 месяцев для своевременного выявления активности заболевания [3, 4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

3.1.2.2 Лечение ИГ+МПГН, нормальной функцией почек, суточной протеинурией менее 3,5 г/сут и неактивным осадком мочи

- Пациентам с ИГ+МПГН и нормальной функцией почек, суточной протеинурией менее 3,5 г/сут, неактивным осадком мочи мы рекомендуем назначение и-АПФ/БРА в качестве нефропротективного лечения [174, 175].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Применение ИСТ в случае относительно благоприятного течения ИГ+МПГН считается нецелесообразным в связи с недостаточностью доказательной базы в отношении эффективности и риском развития побочных эффектов иммуносупрессивных препаратов. Исследования, посвященные применению ГКС при МПГН, касались в основном детской популяции и продемонстрировали отсутствие влияния терапии ГКС на отдаленный почечный прогноз [174, 175].*

- Пациентам с ИГ+МППН, получающим только нефропротективную терапию более года, в случае нарастания протеинурии и/или ухудшения функции почек и/или появления активного нефритического осадка мочи мы рекомендуем рассмотреть вопрос о повторном морфологическом исследовании почечной ткани для оценки морфологической активности заболевания и степени выраженности хронических изменений [3, 4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Пациентам с ИГ+МППН, получающим только нефропротективную терапию менее года, в случае нарастания протеинурии и/или ухудшения функции почек и/или появления активного нефритического осадка мочи для лечения заболевания мы рекомендуем начать ИСТ согласно текущим клиническим проявлениям (см. далее) [3, 4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: См. алгоритм 2 в Приложении Б.

3.1.2.3 Лечение ИГ+МППН при нормальной функции почек и нефротическом синдроме

- Пациентам с ИГ+МППН и нормальной функцией почек и нефротическим синдромом мы рекомендуем лечение глюкокортикоидами (при отсутствии противопоказаний) перорально в дозе 1 мг/кг/сутки (не более 80 мг) в течение 1 месяца с постепенным снижением дозы в течение 6 месяцев до полной отмены в случае достижения эффекта лечения для индукции ремиссии заболевания и улучшения прогноза [178].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: Доказательная база по применению ИСТ у взрослых пациентов с идиопатическим ИГ+МППН, особенно при НС и сохранной функции почек, существенно ограничена в основном в связи с тем, что многие рандомизированные исследования были выполнены достаточно время назад, когда применялась ультраструктурная классификация МППН или не учитывалась этиология МППН.

В этой связи невозможно указать, какое количество пациентов с идиопатическим ИГ+МППН были включены в исследования. Данные одного рандомизированного исследования, выполненного в детской популяции пациентов с ИГ+МППН, продемонстрировали положительный эффект ГКС в отношении прогрессирования дисфункции почек [178], как и другого обсервационного исследования [179].

- Пациентам с ИГ+МППН и нормальной функцией почек и нефротическим синдромом при наличии противопоказаний к глюкокортикоидам и цитостатикам или их неэффективности для лечения заболевания мы рекомендуем назначение #циклоспорина** в стартовой дозе 2-4 мг/кг/сутки в два приема с последующей коррекцией дозы по нулевой концентрации #циклоспорина** в сыворотке (целевая концентрация 100-175 нг/мл) или #такролимуса** в стартовой дозе 0,1 мг/кг/сутки в два приема с последующей коррекцией дозы по нулевой концентрации #такролимуса** в сыворотке (целевая концентрация 5-10 нг/мл) в течение 12 месяцев при наличии эффекта [180, 181].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *Данные об эффективности ИКН в отношении снижения протеинурии и достижения ремиссии нефротического синдрома при идиопатическом МППН ограничены лишь несколькими небольшими обсервационными исследованиями [180, 181]. В случае идиопатического МППН, протекающего с НС, резистентным к ГК, назначение ИКН направлено в том числе на восстановление цитоскелета подоцитов и купирование НС. Доказательная база в отношении эффективности ИКН при стероид-резистентном НС представлена рядом мета-анализов [182-184]. Подходы к лечению идиопатического ИГ+МППН с нормальной функцией почек и НС представлены в алгоритме 3 (Приложение Б).*

3.1.2.4 Лечение ИГ+МППН при сниженной функции почек

- Пациентам с идиопатическим ИГ+МППН и сниженной функцией почек (рСКФ ≤ 60 мл/мин/1,73м²) без БПНС мы рекомендуем назначать ИСТ при наличии морфологических признаков активности интрагломерулярного воспаления (мезангиальная пролиферация, эндокапиллярная пролиферация и т.д.) для лечения заболевания [3, 4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Пациентам с идиопатическим ИГ+МППН и сниженной функцией почек (рСКФ ≤ 60 мл/мин/1,73м²) и морфологическими признаками активности интрагломерулярного воспаления (мезангиальная пролиферация, эндокапиллярная пролиферация и т.д.) для лечения заболевания в качестве первой линии терапии мы рекомендуем назначение глюкокортикоидов (при отсутствии противопоказаний) перорально в дозе 1 мг/кг/сутки (не более 80 мг) в течение 1 месяца с постепенным снижением дозы в течение 6 месяцев до полной отмены в случае достижения эффекта лечения [178].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- Пациентам с идиопатическим ИГ+МППН и сниженной функцией почек (рСКФ ≤ 60 мл/мин/1,73м²) и морфологическими признаками активности интрагломерулярного воспаления (мезангиальная пролиферация, эндокапиллярная пролиферация и т.д.) при наличии противопоказаний к терапии ГК для лечения заболевания мы рекомендуем назначение микофенолата мофетил (#ММФ)** или микофеноловую кислоту (#МФК)** перорально в дозе 1000 мг 2 р/сутки в течение 6-12 месяцев с целью купирования активности МППН [185-187].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Данные об эффективности ММФ в комбинации с ГКС представлены несколькими обсервационными исследованиями [185-187].*

- Пациентам с идиопатическим ИГ+МППН и сниженной функцией почек (рСКФ ≤ 60 мл/мин/1,73м²) и морфологическими признаками активности интрагломерулярного воспаления (мезангиальная пролиферация, эндокапиллярная пролиферация и т.д.) при отсутствии эффекта ГК в течение 3-6 месяцев для лечения заболевания мы рекомендуем назначение #ММФ** или #МФК** перорально в дозе 1000 мг 2 р/сутки в течение 6-12 месяцев с целью купирования активности МППН [185-187].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Пациентам с идиопатическим ИГ+МППН и сниженной функцией почек (pСКФ ≤ 60 мл/мин/1,73м²) и морфологическими признаками активности интрагломерулярного воспаления (мезангиальная пролиферация, эндокапиллярная пролиферация и т.д.) при отсутствии эффекта ГК в сочетании с #ММФ** в течение 6-12 месяцев мы рекомендуем повторное морфологическое исследование почечной ткани для уточнения степени активности заболевания и выраженности хронических изменений [3, 4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Пациентам с идиопатическим ИГ+МППН и сниженной функцией почек (pСКФ ≤ 60 мл/мин/1,73м²) и отсутствием эффекта ГК в сочетании с #ММФ** в течение 6-12 месяцев и морфологическими признаками активности интрагломерулярного воспаления (мезангиальная пролиферация, эндокапиллярная пролиферация и т.д.) в качестве третьей линии терапии для лечения заболевания мы рекомендуем применение #циклофосамида (ЦФ)** в дозе 2 мг/кг/сутки (максимальная доза 200 мг/сутки, максимальная кумулятивная доза 16 г) в сочетании с ГК 10 мг/сутки [188, 189].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

*Комментарии: Исследования эффективности #ЦФ** при МППН не продемонстрировали его явных преимуществ. В одном наблюдательном исследовании была показана эффективность применения #ЦФ** у 15 пациентов [188], в то время как в рандомизированном исследовании, включившем 59 пациентов, существенных отличий в исходах с и без терапии ЦФ** продемонстрировано не было [189].*

- Пациентам с идиопатическим ИГ+МППН и сниженной функцией почек (pСКФ ≤ 60 мл/мин/1,73м²) и отсутствием эффекта ГК в сочетании с #ММФ** в течение 6-12 месяцев и морфологическими признаками активности интрагломерулярного воспаления (мезангиальная пролиферация, эндокапиллярная пролиферация и т.д.) и при наличии противопоказаний к назначению #ЦФ** в качестве третьей линии терапии для лечения заболевания мы рекомендуем применение #Ритуксимаба** в виде двух в/в инфузий по 1000 мг с интервалом в 14 дней (повторные введения возможно через 6 месяцев) [190-192].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Доступные на текущий момент исследования эффективности схем с #Ритуксимабом** при идиопатическом МПГН без криоглобулинемии, несмотря на то, что включают суммарно небольшое число пациентов (около 23), продемонстрировали достижение в виде снижения протеинурии при отсутствии прогрессирования дисфункции почек и существенных побочных эффектов [190-192].

- Пациентам с идиопатическим ИГ+МПГН и сниженной функцией почек (рСКФ ≤ 60 мл/мин/1,73м²) и преимущественно хроническими изменениями при морфологическом исследовании почечной ткани мы рекомендуем назначение и-АПФ/БРА без ИСТ с целью минимизации рисков побочных эффектов ИСТ [3, 4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: См. алгоритм 4 в Приложении Б.

3.1.2.5 Лечение ИГ+МПГН при БПНС

- Пациентам с идиопатическим ИГ+МПГН и БПНС мы рекомендуем начинать лечение незамедлительно после диагностики БПНС в виде в/в введения ГК в дозе 1000 мг /сут №3 (пульс-терапия) с переходом на пероральный прием 1 мг/кг/сут в течение 1 месяца с последующим снижением дозы в сочетании с цитостатиками или #Ритуксимабом** с целью оптимального купирования активного воспалительного интрагломерулярного процесса [195].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: Данные об эффективности пульс-терапии ГКС в сочетании или без цитостатиков при ИГ+МПГН, протекающем как БПНС, ограничены описаниями клинических случаев, однако, в отношении эффективности данного подхода, включая Ритуксимаб, при БПНС проведено достаточное количество исследований, в основном посвященных лечению АНЦА-ассоциированных васкулитов [65-74]. Неоднократно обновляемые результаты систематического обзора рандомизированных исследований с применением мета-анализа, касающихся ГКС, циклофосфамида, ММФ, ритуксимаба при ренальном васкулите, указывают на эффективность данных лечебных мероприятий при

БПНС, что справедливо и для подобного течения МПГН [195]. Согласно общему мнению международного нефрологического сообщества схемы лечения БПНС при МПГН должны быть такими же, как при АНЦА-ассоциированных васкулитах (см. Клинические рекомендации по диагностике и лечению АНЦА-ассоциированных васкулитов) [3]. Схемы индукционной терапии ГКС, цитостатиками и Ритуксимабом представлены в таблице 12.

Таблица 12. Подходы к терапии идиопатического МПГН в зависимости от клинико-морфологической манифестации.

Вариант клинического течения идиопатического МПГН	Лечение
Любой вариант МПГН	- Нефропротективная терапия и-АПФ/БРА
Протеинурия <3,5 г/сутки Отсутствие нефротического синдрома Нормальная СКФ	- Лечебные мероприятия, направленные на коррекцию артериальной гипертензии, липидного обмена, кальциево-фосфорного обмена, кислотно-основного состояния, анемии в рамках имеющейся стадии ХБП (согласно клиническим рекомендациям по ХБП)
Стабильная, но значительно сниженная СКФ (<30 мл/мин/1,73м ²), что объяснимо выраженными фиброзными изменениями почечной ткани по данным морфологического исследования	
Нефротический синдром Нормальная или незначительно	1 Линия терапии*. Глюкокортикоиды 1 мг/кг/сут (максимальная доза 80 мг/сут) в течение 12-16 недель Есть ответ: снижение протеинурии >30% от исходного уровня

<p>сниженная СКФ (>60 мл/мин/1,73м²)</p>	<p>Постепенное снижение дозы ГКС с переходом на альтернирующий прием в течение 6-8 месяцев</p> <p>Нет ответа: снижение протеинурии <30% от исходного уровня</p> <p>Постепенная отмена ГКС и начало следующей линии терапии</p> <hr/> <p>2 Линия терапии*. Ингибиторы кальциневрина</p> <p>Циклоспорин А 2-4 мг/кг/сут, целевая концентрация 100-175 нг/мл 12-14 недель</p> <p>или</p> <p>Такролимус 0,1 мг/кг/сут, целевая концентрация 5-10 нг/мл 12-14 недель</p> <p>Есть ответ: снижение протеинурии >30% от исходного уровня</p> <p>Продолжение терапии до 12 месяцев</p> <p>Нет ответа: снижение протеинурии <30% от исходного уровня</p> <p>Отмена ингибитора кальциневрина</p>
<p>Снижение СКФ <60 мл/мин/1,73м²</p> <p>Нефротический синдром +/-</p> <p>Активный мочево́й осадок (гематурия)</p> <p>Нет БПНС</p>	<p>1 Линия терапии*. Глюкокортикоиды</p> <p>1 мг/кг/сут (максимальная доза 80 мг/сут) в течение 12-16 недель</p> <p>Есть ответ: снижение протеинурии >30% от исходного уровня</p> <p>Постепенное снижение дозы ГКС с переходом на альтернирующий прием в течение 6-8 месяцев</p> <p>Нет ответа: снижение протеинурии <30% от исходного уровня и/или прогрессирование дисфункции почек</p> <p>Снижение ГКС до 20 мг/сут и добавление цитостатика</p> <hr/> <p>2 Линия терапии*. Цитостатики</p> <p>Микофенолата мофетил (1,5-2 г/сут)</p> <p>Есть ответ: снижение протеинурии >30% от исходного уровня, отсутствие активного мочевого осадка, стабилизация функции почек</p> <p>Продолжить терапию до 6-12 месяцев</p> <p>Нет ответа: снижение протеинурии <30% от исходного уровня и/или прогрессирование дисфункции почек и/или активный мочево́й осадок</p> <p>Отмена терапии и выполнение повторной нефробиопсии:</p>

	<p><i>Активного воспалительного процесса нет:</i> см. соответствующую графу</p> <p><i>Активный воспалительный процесс есть:</i></p> <p>Циклофосфамид (2 мг/кг/сут с коррекцией дозы по СКФ и на 25% у пожилых пациентов) +</p> <p>Преднизолон 10 мг/сут</p> <p>Продолжительность терапии 3-6 месяцев</p> <p>Есть ответ: снижение протеинурии >30% от исходного уровня, отсутствие активного мочевого осадка, стабилизация функции почек</p> <p>Продолжить до 12 месяцев</p> <p>Нет ответа: снижение протеинурии <30% от исходного уровня и/или прогрессирование дисфункции почек и/или активный мочевой осадок</p> <p>Ритуксимаб 1000 мг №2 (Д 1 и Д 14)</p> <p>Повторить через 6 месяцев 1000 мг №2 (Д 1 и Д 14)</p> <p>Нет ответа: отмена ИСТ и продолжение поддерживающей терапии</p>
<p>БПНС** (МПГН с полулуниями) (как при АНЦА-васулитах)</p>	<p>Пульс-терапия в/в ГКС в дозе 1 г/сутки №3 с переходом на пероральный прием 1 мг/кг/сут +</p> <p>1) Циклофосфамид в/в 15 мг/кг (с коррекцией дозы по СКФ и возрасту)</p> <p>- каждые 2 недели 1 месяц, затем каждые 3 недели 2 месяца (недели 0, 2, 4, 7, 10, 13), при отсутствии клинического ответа продолжить каждые 3 недели на протяжении еще 2 месяцев (недели 16, 19, 21, 24)</p> <p>- каждые 2 недели 2-4 месяца</p> <p>или</p> <p>2) Циклофосфамид (2 мг/кг/сут с коррекцией дозы по СКФ и на 25% у пожилых пациентов) на протяжении 3-6 месяцев</p> <p>или</p> <p>3) Микофенолата мофетил (1,5-2 г/сут)</p> <p>или</p>

	<p>4) Ритуксимаб</p> <p>Индукция</p> <p>1 раза в неделю в течение 4 недель в/в в дозе 375 мг/м² или 2 раза каждые 2 недели 750 мг/м² (максимальная доза 1000 мг)</p> <p>1 раза в неделю в течение 4 недель в/в в дозе 375 мг/м² и далее спустя 1 месяц 1 раз в месяц дважды</p> <p>Поддерживающая терапия</p> <p>750 мг/м² (максимальная доза 1000 мг) каждые 6 месяцев</p> <p>750 мг/м² (максимальная доза 1000 мг) каждые 4 месяца</p> <p>750 мг/м² (максимальная доза 1000 мг) каждые 6 месяцев в течение 24 месяцев</p> <p>750 мг/м² (максимальная доза 1000 мг) каждые 12 месяцев</p> <p>375 мг/м² каждые 6 месяцев</p> <p>500 мг в 1 и 15 дни, затем через 5,5 месяцев и снова каждые 6 месяцев, в общей сложности 5 доз в течение 18 месяцев</p>
--	---

*При противопоказаниях к терапии ГК первой линией терапии может быть ингибиторы кальциневрина

** Согласно рекомендациям KDIGO лечение должно соответствовать индукционному лечению при АНЦА-ассоциированных васкулитах с последующим переходом на поддерживающую терапию

Примечания: АНЦА – антитела к цитоплазме нейтрофилов, БПНС – быстро прогрессирующий нефритический синдром, БРА – блокаторы рецептора ангиотензина, ГКС – глюкокортикостероиды, и-АПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИСТ – иммуносупрессивная терапия, МПГН – мембранопротролиферативный гломерулонефрит, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХБП – хроническая болезнь почек.

3.1.3 Лечение ИГ-С3+ МПГН (С3-гломерулопатии)

С3-гломерулопатия является редкой патологией, в связи с чем рандомизированные исследования по лечению этого варианта МПГН в большинстве случаев отсутствуют. Подходы к ведению данного состояния базируются на серии клинических наблюдений и мнении экспертов [52, 64]. Согласно этим представлениям выбор начальной тактики

ведения зависит от степени выраженности клинических проявлений и морфологических изменений (таблица 14). Критерии тяжести СЗГП представлены в таблице 13. Контроль эффективности терапии и оценка ответа аналогичны таковым при ИГ+МПГН.

Таблица 13. Клинические и морфологические критерии тяжести СЗГП [52, 64].

Степень тяжести*	Критерии
Легкое течение	Протеинурия ≤ 1 г/сут** Нормальная СКФ (≥ 60 мл/мин/1,73м ²)
Средняя степень тяжести	Протеинурия ≥ 1 г/сут Воспаление средней степени выраженности по данным морфологического исследования почечной ткани Недавнее повышение уровня креатинина сыворотки (указывает на риск прогрессирования)
Тяжелое течение	Протеинурия ≥ 2 г/сут (несмотря на терапию) Снижение СКФ (≤ 60 мл/мин/1,73м ²) (несмотря на терапию) БПНС Тяжелое воспаление, представленное эндо- или экстракапиллярной пролиферацией с или без формирования полулуний

*на тяжелое течение заболевания указывает также отсутствие эффекта терапии

**уровень протеинурии 1 г/сутки как критерий оценки тяжести СЗ-ГП является приблизительным, так как какие-либо обоснования в этом отношении отсутствуют, а авторы исследований используют различные уровни суточной протеинурии для оценки тяжести заболевания и эффекта терапии

3.1.3.1 Лечение СЗ-ГП при легком течении

- Пациентам с СЗГП и нормальной функцией почек, суточной протеинурией менее 1 г/сут, неактивным осадком мочи для лечения заболевания мы рекомендуем назначение и-АПФ/БРА в качестве нефропротективного лечения в сочетании с другими мероприятиями по ренопротекции (контроль АД, липидного обмена, диета) [48, 83, 111].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Пациентам с СЗГП, получающим только нефропротективную терапию менее года, в случае нарастания протеинурии и/или ухудшения функции почек и/или появления активного нефритического осадка мочи для лечения заболевания мы рекомендуем начать лечение ИСТ согласно текущим клиническим проявлениям (см. далее) [48, 83, 111].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Оптимальный подход к терапии данной категории пациентов с СЗГП на настоящий момент не известен в связи с отсутствием достаточной доказательной базы. Имеющиеся результаты по эффективности ИСТ в отношении сохранения функции почек и снижения протеинурии у таких пациентов противоречивы [48, 83, 111]. Опыт некоторых исследователей указывает на то, что пациенты с нормальной функцией почек и протеинурией менее 1 г/сут в течение нескольких лет сохраняют стабильное состояние без ИСТ [111].*

3.1.3.2 Лечение СЗ-ГП при средней степени тяжести

- Пациентам с СЗГП при сниженной функции почек (СКФ ≤ 60 мл/мин/1,73м²) и/или протеинурией ≥ 1 г/сут в качестве первой линии терапии для лечения заболевания мы рекомендуем применение #ММФ** в дозе 2 г/сут в сочетании с пероральным приемом ГК в дозе 20 мг/сутки [301].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- При снижении протеинурии и стабилизации функции почек у пациентов с СЗГП, получающих терапию #ММФ** и ГК в течение 6-12 месяцев, мы рекомендуем отменить лечение и продолжить контроль протеинурии и СКФ каждые 3 месяца для оценки активности заболевания [52].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- При рецидиве заболевания (нарастании протеинурии и/или ухудшении функции почек) у пациентов с СЗГП, которым была отменена терапия #ММФ** и ГК, мы

рекомендуем возобновить данное лечение на срок 6-12 месяцев для предупреждения прогрессирования заболевания и улучшения прогноза [302].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- При отсутствии снижения протеинурии и/или ухудшении функции почек у пациентов с СЗГП, получающих терапию #ММФ** и ГК в течение 6-12 месяцев, для лечения заболевания мы рекомендуем отменить лечение и рассмотреть применение #Экулизумаба** в качестве второй линии терапии в дозе 1200 мг в/в каждые 2-4 недели в течение 3 месяцев [227].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии:

- При отсутствии снижения протеинурии и/или ухудшении функции почек у пациентов с СЗГП, получающих терапию #экулизумабом** в течение 3 месяцев, мы рекомендуем отменить лечение и рассмотреть применение плазмообмена в качестве третьей линии терапии каждые 2 недели в течение 2-3 месяцев [300].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

3.1.3.3 Лечение СЗ-ГП при тяжелом течение

- Пациентам с тяжелым течением СЗГП в качестве первой линии терапии мы рекомендуем применение пульс-терапии ГК 500-1000 мг №3 в/в с переходом на пероральный прием в дозе 1 мг/кг/сут (при отсутствии противопоказаний) в сочетании с #ЦФ** в дозе 1,5-2 мг/мг/сут или #ММФ** 1,5-2 г/сут с целью купирования активности заболевания [300].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Пациентам с тяжелым течением СЗГП при неэффективности ГК в сочетании с цитостатиками мы рекомендуем рассмотреть применение #экулизумаба** в качестве орган-спасающей терапии в дозе 1200 мг в/в каждые 2-4 недели в течение 3 месяцев [227].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- Пациентам с тяжелым течением СЗГП при неэффективности #экулизумаба** в качестве третьей линии терапии мы рекомендуем проведение плазмообмена каждые 2 недели в течение 3 месяцев [300].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: См. алгоритм 5 в Приложении Б.

Таблица 14. Рекомендуемый подход к лечению СЗ-гломерулопатии в зависимости от клинико-морфологической манифестации и патогенетического варианта.

Клинико-морфологический вариант заболевания	Подходы к терапии	Мониторинг активности
Все пациенты	Оптимальное артериальное давление	
Заболевание легкой степени тяжести: протеинурия менее 1 г/сут* нормальная СКФ	Приоритетными препаратами являются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и блокаторы рецептора ангиотензина Оптимальное питание как для нормального роста детей, так и для поддержания нормального веса у взрослых Контроль липидного обмена	Суточная протеинурия или соотношение белок/креатинин в моче 1 раз в 3-6 месяцев При нарастании протеинурии – см. средней тяжести
Заболевание средней степени тяжести: Белок мочи более 1 г/сутки, несмотря на поддерживающую терапию или Воспаление средней степени выраженности по данным морфологического исследования почечной ткани или Недавнее повышение уровня креатинина сыворотки, указывающее на риск прогрессирования болезни	Преднизолон 20 мг/сут или 40 мг мг через день + Микофенолата мофетил 2 г/сут В течение 6 месяцев Есть ответ: стабилизация/уменьшение уровня суточной протеинурии и азотемии Отмена терапии (при рецидиве возобновление ММФ) Нет ответа: Экулизумаб ** 1200 мг в/в каждые 2-4 недели 3 месяца При отсутствии ответа – плазмаферез каждые 14 дней 6-12 недель	СКФ Суточная протеинурия или соотношение белок/креатинин в моче 1 раз в 3 месяца

<p>Заболевание тяжелой степени:</p> <p>Белок мочи более 2000 мг/сутки, несмотря на иммуносупрессивную поддерживающую терапию или Тяжелое воспаление, представленное эндо- или экстракапиллярной пролиферацией с или без формирования полулуний несмотря на иммуносупрессивную поддерживающую терапию или БПНС или Повышенный уровень креатинина сыворотки, указывающий на риск прогрессирования болезни в дебюте, несмотря на иммуносупрессивную поддерживающую терапию</p>	<p>1 Линия</p> <p>Пульс-терапия метилпреднизолоном 500-1000 мг №3 с переходом на пероральный прием в дозе 60 мг/сутки</p> <p>+ Циклофосфамид 1,5-2 мг/кг/сутки или ММФ 1,5-2 г/сутки</p> <p>2 Линия</p> <p>Экулизумаб ** 1200 мг в/в каждые 2-4 недели 3 месяца</p> <p>При отсутствии ответа – плазмообмен каждые 14 дней 6-12 недель</p>	<p>СКФ</p> <p>Суточная протеинурия или соотношение белок/креатинин в моче 1 раз в 1-3 месяца</p>
<p>Пациенты с доказанной мутацией гена фактора H</p>	<p>1) Инфузия свежезамороженной плазмы каждые 2 недель 6-12 недель или пока есть эффект</p> <p>2) Плазмообмен с замещением СЗП каждые 2 недель 6-12 недель или пока есть эффект</p>	
<p>Пациенты с приобретенными антителами к фактору H</p>	<p>1) Плазмообмен с последующим введением СЗП каждые 2 недель 6-12 недель или пока есть эффект</p> <p>2) терапия, направленная на деплецию В-лимфоцитов (ритуксимаб) или плазматических клеток (бортезомиб)***</p>	
<p>Пациенты с доказанным С3NeF</p>	<p>терапия, направленная на деплецию В-лимфоцитов (ритуксимаб) или плазматических клеток (бортезомиб)***</p>	

*уровень протеинурии 1 г/сутки как критерий оценки тяжести СЗ-ГП является приблизительным, так как какие-либо обоснования в этом отношении отсутствуют, а авторы исследований используют различные уровни суточной протеинурии для оценки тяжести заболевания и эффекта терапии

**с обязательной вакцинацией от менингококковой инфекции и а/б-профилактикой

*** описание нескольких клинических случаев эффективности данного вида терапии [89, 90]

Примечание: БПНС – быстро прогрессирующий нефритический синдром, БРА – блокаторы рецептора ангиотензина, и-АПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ММФ – микофенолата мофетил, МПГН – мембранопротролиферативный гломерулонефрит, СЗП – свежемороженая плазма, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

3.1.3.4 Лечение СЗГП при особых обстоятельствах

- Пациентам с СЗГП и доказанной мутацией гена фактора Н для лечения заболевания мы рекомендуем инфузию свежемороженой плазмы каждые 2 недели в течение 3 месяцев или пока сохраняется эффект данной терапии или проведение плазмообмена каждые 3 недели в течение 3 месяцев или пока есть эффект лечения [300].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Пациентам с СЗГП и антителами к фактору Н для лечения заболевания мы рекомендуем проведение плазмообмена с последующим введением СЗП каждые 3 недели в течение 3 месяцев или пока есть эффект лечения [300].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Пациентам с СЗГП и антителами к фактору Н в качестве второй линии терапии для лечения заболевания мы рекомендуем применение #Ритуксимаба** в дозе 1000 мг внутривенно каждые 2 недели №2 с целью деплеции В-лимфоцитов и уменьшения продукции антител [300].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

3.1.4 Лечение ИГ-С3- МПГН

- Пациентам с ИГ-С3-МПГН мы рекомендуем проводить лечение, направленное на патологический процесс, приведший к эндотелиальному повреждению (см. табл. 3)

и формированию паттерна МПГН, с целью минимизации гломерулярного повреждения [8, 18].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

3.1.5 Подходы к лечению вторичных вариантов МПГН

- При вторичных формах МПГН в качестве основного направления терапии мы рекомендуем лечение основного заболевания (табл.1) [3, 4, 64, 82, 103, 131].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: При МПГН установленной этиологии наиболее эффективным оказывается лечение, направленное на первичный патологический процесс.

3.1.5.1 Лечение МПГН, ассоциированного с инфекционными заболеваниями

- При ИГ+МПГН, ассоциированным с вирусом гепатита С, мы рекомендуем совместно с врачом-инфекционистом проводить специфическое противовирусное лечение, схемы которого должны быть определены с учетом генотипа вируса гепатита С, вирусной нагрузки и стадии ХБП, с целью купирования активности вирусного процесса, оптимального лечения вторичного гломерулярного повреждения и улучшения почечного прогноза [200].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- При криоглобулинемическом ИГ+МПГН, ассоциированным с вирусом гепатита С, и при наличии нефротического синдрома и/или прогрессирующем снижении функции почек мы рекомендуем помимо противовирусной терапии применять иммуносупрессивные препараты с/без плазмообмена с целью купирования воспалительного ответа [82].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- При гистологически активном МПГН, ассоциированным с вирусом гепатита С, или при рефрактерном к противовирусной терапии или при криоглобулинемическом варианте мы рекомендуем применять #ритуксимаб** в качестве терапии первой линии с целью купирования воспалительного ответа [82].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: При МПГН установленной этиологии наиболее эффективным оказывается лечение, направленное на первичный патологический процесс. В отношении ИГ-позитивного МПГН особенно это касается инфекций. Подходы к лечению HCV-ассоциированного МПГН приведены в таблице 10 [82]. При криоглобулинемическом варианте МПГН, который резистентен к применению противовирусных препаратов или протекает с выраженными признаками криоглобулинемического васкулита (кожа, легкие, гломерулонефрит с полулуниями) препаратом выбора является ритуксимаб (анти-CD-20 моноклональное антитело), применение которого приводит к истощению пула В-лимфоцитов, продуцирующих криоглобулины (375 мг/м² 1 раз в неделю в течение 4-х недель). Менее эффективной альтернативой в этих случаях является плазмаферез (3 л плазмы 3 раза в неделю, 2-3 недели) в сочетании с пульс-терапией метилпреднизолоном (0,5 – 1 г/сут 3 дня), преднизолоном (1 -1,5 мг/кг в день) и циклофосфамидом (2 мг/кг в день) в течение 2 – 4 мес. Дозы препаратов следует соотносить со значениями СКФ. При некриоглобулинемическом HCV-ассоциированном МПГН от иммуносупрессии следует воздержаться, за исключением случаев с БПНС и наличием полулуний в клубочках. При бактериальных инфекциях (например, при инфекционном эндокардите) иммуносупрессия не рекомендуется [4]. При остальных заболеваниях, перечисленных в табл. 1 и являющихся причиной вторичного МПГН, проводят лечение основной болезни.

Таблица 15. Клиническое руководство KDIGO по лечению гломерулонефрита, ассоциированного с гепатитом С [82]

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

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

- При ИГ+МППН, ассоциированным с вирусом гепатита В, мы рекомендуем проводить противовирусную терапию, назначаемую совместно с врачом-инфекционистом, в сочетании с/без иммуносупрессивной терапии с целью купирования активности вирусного процесса, оптимального лечения вторичного гломерулярного повреждения и улучшения почечного прогноза [201, 202, 203].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: По рекомендациям KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) [4] лечение гломерулярного поражения почек, включая МППН, ассоциированного с вирусом гепатита В, должно проводиться согласно клиническим стандартам терапии хронического вирусного гепатита В. Дозы пегилированного интерферона альфа2а и аналогов нуклеозидов/нуклеотидов должны быть скорректированы по клиренсу креатинина (см. Приложение А3). Также следует учитывать потенциальную токсичность аденофовируса и тенофовируса. Несколько мета-анализов демонстрируют эффект монотерапии противовирусными препаратами в отношении снижения протеинурии при гломерулонефрите, ассоциированном с вирусом гепатита В [202, 203]. В более раннем мета-анализе был показан положительный эффект комбинированной иммуносупрессивной и противовирусной терапии [201]. Выбор противовирусного препарата должен учитывать возраст пациента, исходный уровень вирусной нагрузки, вариант поражения почек, риск резистентности вируса, сопутствующие препараты, включая иммуносупрессивные [204]. Поскольку только противовирусная терапия может оказаться эффективной в отношении ассоциированного с ней вторичного МППН, присоединение иммуносупрессивной терапии оправдано при быстро прогрессирующей дисфункции почек [204]. В качестве ИСТ могут быть применены ГКС с/без ЦФ или Ритуксимаб, а также плазмообмен для элиминации циркулирующих ИК по схемам лечения БПНС при МППН.

- При ИГ+МППН, ассоциированным с ВИЧ, мы рекомендуем проводить антиретровирусную терапию, назначаемую совместно с врачом-инфекционистом, в сочетании с иммуносупрессивной терапией в случае быстрого прогрессирования дисфункции почек с целью купирования активности вирусного процесса, оптимального лечения вторичного гломерулярного повреждения и улучшения почечного прогноза [205-207].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: В случае МППН, ассоциированном с ВИЧ, доказательная база по эффективности антиретровирусной терапии в отношении поражения почек, а также применения иммуносупрессивной терапии в случае быстрого прогрессирования дисфункции почек ограничена лишь описанием серии наблюдений [205-207].

3.1.5.2 Лечение МППН, ассоциированного с аутоиммунными заболеваниями

- При МПГН, ассоциированным с аутоиммунным заболеванием, мы рекомендуем проводить лечение аутоиммунного заболевания совместно с врачом-ревматологом с целью наиболее адекватного воздействия на первичный процесс, купирования вторичного гломерулярного повреждения и улучшения почечного прогноза [3, 4, 8].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- При МПГН, ассоциированным с системной красной волчанкой (волчаночный нефрит III/IV класса), мы рекомендуем проводить лечение согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению волчаночного нефрита с целью наиболее адекватного воздействия на первичный процесс, купирования вторичного гломерулярного повреждения и улучшения почечного прогноза [3, 4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

3.1.5.3 Лечение МПГН, ассоциированного с моноклональной гаммапатией

- При МПГН, ассоциированном с моноклональной гаммапатией, мы рекомендуем совместное ведение пациента с онкогематологом и применение клон-ориентированной полихимиотерапии с целью наиболее адекватного воздействия на первичный процесс, купирования вторичного гломерулярного повреждения и улучшения почечного прогноза [58-60, 103, 119, 131-135].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Как и при ИГ-позитивном МПГН при аутоиммунных заболеваниях и инфекционных процессах, так и при МПГН, ассоциированном с моноклональным ИГ, наиболее эффективным является лечение, направленное на этиологический фактор, в данном случае на клон В-клетки. При выявлении у пациента моноклональной гаммапатии, достигающей онкогематологических критериев для начала лечения, как правило, пациент направляется к онкогематологу для инициации какого-либо варианта полихимиотерапии (табл. 16) [63]. Однако, нередко случаи МПГН (ИГ-позитивного и С3-ГП), протекающего в рамках моноклональной гаммапатии ренального значения, когда формальные показания для начала специфической терапии отсутствуют. Без адекватного воздействия на

первичный процесс, то есть на клон В-клеточной линии, риск прогрессирования МПГН существенно возрастает, как и риск неблагоприятного ренального исхода [131-135].

Таблица 16. Препараты и методы, применяемые для лечения клональной пролиферации В-клеточной линии [63, 237, 240]

Цитостатики (циклофосфамид, бендамустин, хлорамбуцил, флударабин, доксорубицин, винкристин, мелфалан и др.)
Кортикостероиды (дексаметазон, преднизолон)
Ингибиторы протеасом (бортезомиб, карфилзомиб, др.)
Моноклональные антитела (анти-CD20 – ритуксимаб, обинутузумаб, офатумумаб; анти-CD 38 – даратумумаб; др.)
Ингибиторы тирозинкиназы Брутона (ибрутиниб)
Иммуномодуляторы (леналидомид, помалидомид др.)
Высокодозная полихимиотерапия с последующей аутотрансплантацией стволовых гемопоэтических клеток крови

3.2 Немедикаментозное лечение

- При МПГН любой этиологии в отношении немедикаментозного лечения (модификация образа жизни, малосолевая диета, низкобелковая диета и проч.) мы рекомендуем придерживаться соответствующих рекомендаций при лечении ХБП (см. клинические рекомендации по диагностике и лечению ХБП) с целью улучшения почечного прогноза и прогноза жизни [208].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Специфической медицинской реабилитации при МПГН не разработано.

- У пациентов с любым вариантом МПГН мы рекомендуем проводить медицинскую реабилитацию по показаниям и в объеме, предусмотренными рекомендациями по ХБП, с целью улучшения почечного прогноза и прогноза жизни [208].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Методы первичной профилактики идиопатического ИГ+МПГН и СЗГП не разработаны. Профилактика вторичных вариантов ИГ+МПГН, например, при системных аутоиммунных заболеваниях, хронических инфекциях, моноклональной гаммапатии, может заключаться в лечении основного заболевания до появления гломерулярного синдрома, однако, доказательная база в этом отношении крайне ограничена. Исключение составляет одно исследование, посвященное профилактическим эффектам противовирусной терапии при хроническом вирусном гепатите С [222].

- Пациентам с хроническим вирусным гепатитом С мы не рекомендуем применение противовирусной терапии с целью профилактики МПГН, ассоциированного с данной инфекцией [222].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: В крупном когортном исследовании более 55 тысяч пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, 12 тысяч из которых получали тот или иной вид противовирусной терапии, не было показано различий в риске возникновения вторичного МПГН, включая криоглобулинемический вариант, между пациентами, получавшими лечение, и без такового [222].

- У пациентов с МПГН, ассоциированным с моноклональной гаммапатией, получающих ЗПТ и являющихся кандидатами на трансплантацию почки, мы рекомендуем проводить контроль гематологического ответа и при необходимости клон-ориентированное лечение совместно с врачом-гематологом в пре- и посттрансплантационном периоде с целью профилактики рецидива МПГН в аллографте почки [225, 226].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Профилактика рецидива МПГН в почечном трансплантате может быть реализована при некоторых вторичных вариантах ИГ+МПГН, например, в случаях, ассоциированных с моноклональной гаммапатией. Частота рецидива МПГН (пролиферативного гломерулонефрита с отложением моноклонального ИГ) в аллографте почки при отсутствии гематологического ответа является высокой и связана с низкой выживаемостью трансплантированного органа [119, 223, 224]. По данным литературы применение клон-ориентированного лечения при рецидиве МПГН при моноклональной гаммапатии, как правило, инициируют непосредственно после диагностики рецидива. В настоящее время в одном центре разрабатывается протокол превентивной терапии Ритуксимабом при данном варианте вторичного МПГН, результаты пока не опубликованы [226].*

- У пациентов с СЗГП, получающих ЗПТ и являющихся кандидатами на трансплантацию почки, мы рекомендуем проводить терапию #экулизумабом** в пре- и посттрансплантационном периоде с целью профилактики рецидива СЗГП в аллографте почки [226].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5)

Комментарии: *На основании данных об эффективности терапии экулизумабом при аГУС в отношении профилактики рецидива в трансплантате почки некоторые авторы предполагают возможность превентивного использования этого препарата при трансплантации у пациентов с СЗГП [226].*

- У пациентов с МПГН мы рекомендуем проводить мероприятия, направленные на профилактику осложнений дисфункции почек и ОПП, и диспансерное наблюдение в объеме, предусмотренном рекомендациями по ХБП, с целью улучшения почечного прогноза и прогноза жизни [208].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

6. Организация оказания медицинской помощи

Основные показания к экстренной госпитализации в стационар пациентов с МПГН:

- 1) Развитие или подозрение на развитие ОПП (снижение темпов диуреза $<0,5$ мл/кг/час в течение >6 часов или повышение креатинина крови $>50\%$ от исходного за 7 дней или повышение креатинина крови на >26 мкмоль/л за 48 часов);
- 2) Быстро прогрессирующее снижение СКФ и/или повышение уровня креатинина крови (на $>50\%$ в течение 3 месяцев);
- 3) Острый нефритический синдром;
- 4) Водно-электролитные нарушения и ацидоз (потеря жидкости и гиповолемия, гиперкалиемия, гипокалиемия, гипонатриемия, метаболический ацидоз, декомпенсированный);
- 5) Любое из следующих осложнений, требующее экстренной терапии, включая начало диализа: нарушение функций центральной нервной системы; серозиты; декомпенсация метаболического ацидоза; гиперкалиемия; неконтролируемая гипергидратация (анасарка, отек легких) и артериальная гипертензия; тяжелая белково-энергетическая недостаточность;
- 6) Резистентная к амбулаторному лечению артериальная гипертензия (включая гипертензивный криз);
- 7) Впервые выявленное снижение СКФ <30 мл/мин/1,73 м².

Основные показания к выписке пациента из стационара после экстренной госпитализации пациентов с МПГН:

- 1) Подтвержден или исключен диагноз ОПП; при подтверждении – установлена этиология ОПП;
- 2) Проведено лечение ОПП в полном объеме, завершившееся исходом (регресс, прогрессирование ХБП, ТПН);
- 3) Установлена причина быстро прогрессирующего снижения СКФ и/или повышения уровня креатинина крови (на $>50\%$ в течение 2-6 месяцев) и проведено лечение, завершившееся исходом (регресс, прогрессирование ХБП, ТПН);
- 4) Купированы проявления острого нефритического синдрома, установлена его причина;
- 5) Проведено лечение клинически значимых осложнений дисфункции почек: водно-электролитных нарушений, нарушений кислотно-основного состояния крови: купированы или компенсированы гиповолемия, гиперкалиемия, гипокалиемия, гипонатриемия,

метаболический ацидоз, метаболический алкалоз (консервативными методами или методами диализа);

б) Снижено артериальное давление, устранены жизнеугрожающие проявления гипертензии и оптимизирована антигипертензивная терапия у пациентов ХБП С1-С5Д;

7) При впервые выявленном снижении СКФ <30 мл/мин/1,73 м² – проведены диагностика и лечение основных осложнений дисфункции почек.

Основные показания к плановой госпитализации в стационар:

1) Первичная диагностика при подозрении на МПГН;

2) у пациентов с известным диагнозом МПГН:

а. нарастание протеинурии и/или гематурии;

б. впервые выявленный нефротический синдром или сочетание гипоальбуминемии и протеинурии $>3,5$ г/сутки/1,73 м²;

с. необходимость диагностики/дифференциальной диагностики с применением биопсии почек или других диагностических исследований, требующих госпитализации;

3) формирование доступа для диализа;

4) на фоне беременности;

5) проведение ИСТ МПГН и/или лечение ассоциированных патологических процессов;

6) подготовка к проведению оперативного лечения по разным показаниям.

Основные показания к выписке пациента из стационара после плановой госпитализации:

1) Подтвержден или опровергнут диагноз МПГН, проведено лечение и первичная диагностика с применением биопсии почек или других диагностических исследований в соответствии с рекомендациями;

2) Подтвержден или опровергнут диагноз обострения/рецидива, проведено лечение в соответствии с рекомендациями;

3) Проведена диагностика причин вторичного МПГН в соответствии с рекомендациями;

4) Сформирован доступ для диализа;

5) МПГН на фоне беременности – определен почечный прогноз, проведено лечение и диагностика в соответствии с рекомендациями;

6) Проведение индукционной ИСТ – проведен цикл или госпитальная фаза иммуносупрессивной терапии, выполнена диагностика и лечение осложнений ИСТ,

осуществлен контроль функционального состояния почек, проведены диагностика и лечение осложнений дисфункции почек (если таковые были выявлены);

7) Подготовка к проведению оперативного лечения – осуществлена необходимая диагностика и коррекция осложнений ХБП, влияющих на риски оперативного вмешательства (консервативно или методами диализа).

Принципы организации амбулаторной помощи:

Амбулаторное ведение пациентов с МПГН должно быть организовано в соответствии с принципами, изложенными в рекомендациях по ХБП [208].

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Несмотря на активные меры профилактики инфекций, которые объясняют наметившуюся в последние 15-20 лет явную тенденцию к снижению распространенности МПГН в большинстве регионов мира [5, 24], этот вариант гломерулонефрита нельзя считать прогностически благоприятным. МПГН остается одной из основных причин терминальной почечной недостаточности (ТПН) среди всех остальных форм первичного гломерулонефрита [26]. Определить точно прогноз в отношении развития МПГН затруднительно, поскольку за последние годы изменились представления о патогенезе болезни, что делает невозможным использование «исторического контроля». 10-летняя почечная выживаемость для иммуноглобулин-позитивного МПГН, составляет 50-60% и зависит от многих факторов (табл.6), главным из которых является формирование полулуний более чем в 50% клубочков. При С3-ГП 10-летняя почечная выживаемость составляет 30-50% (при генетических вариантах – более низкая). Частота возвратного гломерулонефрита в трансплантате при ИГ-позитивном МПГН колеблется в пределах 18-50% [226]. При БПД частота возвратного гломерулонефрита составляет от 67 до 100% [227]. Частым вариантом МПГН, рецидивирующим в трансплантате, является ассоциированный с моноклональной гаммапатией, что обуславливает низкую выживаемость почечного трансплантата у таких больных [119, 223, 224].

Табл.17. Предикторы неблагоприятного прогноза в отношении почечной выживаемости при иммуноглобулин-позитивном МПГН

Клинические	<ul style="list-style-type: none"> • мужской пол • нефротический синдром [91, 157] • артериальная гипертензия [91, 157] • макрогематурия • отсутствие спонтанной или медикаментозно обусловленной клинической ремиссии в течение болезни
Лабораторные	<ul style="list-style-type: none"> • низкий уровень гемоглобина • повышение креатинина и/или снижение СКФ в дебюте болезни
Морфологические	<ul style="list-style-type: none"> • диффузное удвоение базальных мембран по сравнению с фокально-сегментарным • полулуния более чем в 20% клубочков

	<ul style="list-style-type: none"> • выраженная мезангиальная пролиферация (лобулярный вариант) • мезангиальные депозиты и склероз • выраженные тубуло- интерстициальные изменения
--	---

Примечания: МПГН – мембранопролиферативный гломерулонефрит; СКФ – скорость клубочковой фильтрации

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерий качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
1	Пациенту с подозрением на МПГН выполнено определение белка в суточной моче	B	2
2	Пациенту с подозрением на МПГН выполнен подсчет дисморфных эритроцитов и акантоцитов при микроскопическом исследовании осадка мочи	B	2
3	Пациенту с НС и подозрением на МПГН выполнена коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	B	2
4	Пациенту с подозрением на МПГН выполнено исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови	B	2
5	Пациенту с подозрением на МПГН, симптомами общего воспаления и повышением маркеров воспаления в крови (лейкоцитоз, С-реактивный белок) выполнено исследование уровня прокальцитонина в крови	A	1
6	Пациенту с подозрением на МПГН выполнено определение уровня антинуклеарного фактора на HEp-2 клеточной линии (непрямая реакция иммунофлюоресценции) в крови	A	1
7	Пациенту с подозрением на МПГН и положительным титром антинуклеарного фактора выполнено определение антител к двуспиральной ДНК количественным методом (определение содержания антител к ДНК нативной)	B	2
8	Пациенту с подозрением на МПГН и суставным синдромом выполнено определение содержания ревматоидного фактора в крови, определение содержания антител к цитруллинированному виментину в крови и определение содержания антител к циклическому цитрулиновому пептиду (анти-CCP) в крови	A	1
9	Пациенту с подозрением на МПГН выполнено определение содержания антител к бета-2-гликопротеину в крови и определение содержания антител к кардиолипину в крови	B	2
10	Пациенту с подозрением на МПГН и симптомами системного васкулита и/или положительным титром антинуклеарного фактора и/или ревматоидного фактора и/или повышенного уровня IgM в крови выполнено исследование уровня криоглобулинов в крови (нет в номенклатуре) с соблюдением температурного режима преаналитического этапа исследования (хранение биообразца при	B	2

	температуре не ниже 37С)		
11	Пациенту с подозрением на МПГН выполнен скрининг моноклонального ИГ в объеме следующих исследований: - исследование моноклональности иммуноглобулинов в крови методом иммунофиксации, - исследование моноклональности иммуноглобулинов в моче методом иммунофиксации, - исследование моноклональности легких цепей иммуноглобулинов в моче методом иммунофиксации, - исследование моноклональности легких цепей иммуноглобулинов в крови	A	2
12	Пациенту с подозрением на МПГН выполнен скрининг моноклонального ИГ в объеме следующих исследований: - определение содержания свободных легких цепей каппа в крови (есть в номенклатуре) - определение содержания свободных легких цепей лямбда в крови (нет в номенклатуре)		
13	У пациентов с подозрением на МПГН мы рекомендуем выполнять скрининг моноклонального ИГ в объеме следующих исследований: - определение содержания свободных легких цепей каппа в крови (есть в номенклатуре) - определение содержания свободных легких цепей лямбда в крови (нет в номенклатуре)	A	2
14	Пациенту с подозрением на МПГН выполнено ультразвуковое исследование почек	A	2
15	Пациенту с подозрением на МПГН выполнена биопсия почки под УЗИ контролем с патолого-анатомическим исследованием биопсийного материала при отсутствии противопоказаний	B	3
16	Пациенту с МПГН и НС при периферических и полостных отеках, резистентных к терапии диуретиками, назначен внутривенно альбумин (#альбумин человека**) в сочетании с внутривенным введением раствора фуросемида**	B	2
17	Пациенту с МПГН и НС назначена антикоагулянтная терапия при наличии тромбозов в анамнезе и/или снижении уровня альбумина менее 20-25 г/л в сочетании с по крайней мере одним фактором риска (суточная протеинурия >10 г/л, индекс массы тела >35 кг/м ² , наследственная тромбофилия, хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса, недавнее хирургическое лечение, иммобилизация) при отсутствии противопоказаний	B	2
18	Пациенту с БПНС и подозрением на МПГН незамедлительно начата иммуносупрессивная терапия в виде пульс-терапии ГКС и/или цитостатиками (при отсутствии противопоказаний) до морфологической верификации диагноза МПГН и до установления его этиологии	A	1

19	Пациенту с ИГ+МПГН и нормальной функцией почек и нефротическим синдромом начато лечение глюкокортикоидами (при отсутствии противопоказаний) перорально в дозе 1 мг/кг/сутки (не более 80 мг) в течение 1 месяца с постепенным снижением дозы в течение 6 месяцев до полной отмены в случае достижения эффекта лечения	В	2
20	Пациенту с идиопатическим ИГ+МПГН и сниженной функцией почек (рСКФ \leq 60 мл/мин/1,73м ²) и морфологическими признаками активности интрагломерулярного воспаления (мезангиальная пролиферация, эндокапиллярная пролиферация и т.д.) в качестве первой линии терапии назначена терапия глюкокортикоидами (при отсутствии противопоказаний) перорально в дозе 1 мг/кг/сутки (не более 80 мг) в течение 1 месяца с постепенным снижением дозы в течение 6 месяцев до полной отмены в случае достижения эффекта лечения	В	2

Список литературы

1. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis: Pathogenetic heterogeneity and proposal for a new classification. *Semin Nephrol* 2011; 31: 341–348. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2011.06.005>
2. Cook HT, Pickering MC. Histopathology of MPGN and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol* 2015; 11(1):14-22. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2014.217>
3. KDIGO clinical practice guideline on glomerular diseases. Public review draft June 2020. Available at: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-GN-GL-Public-Review-Draft_1-June-2020.pdf
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group : KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 139–274. <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.1>
5. Dobronravov VA, Smirnov AV. Membranoproliferative glomerulonephritis in Russian population. *Ter Arkh.* 2018 Dec 30;90(12):39-47. doi: 10.26442/00403660.2018.12.000007
6. Nargund P, Kambham N, Mehta K, Lafayette R.A. Clinicopathological features of membranoproliferative glomerulonephritis under a new classification. *Clin Nephrol* 2015;84(6):323-330. <https://doi.org/10.5414/cn108619>
7. Pavinic J, Miglinas M. The incidence of possible causes of membranoproliferative glomerulonephritis: a single-center experience. *Hippokratia* 2015; 19(4):314-318
8. Masani N, Jhaveri KD, Fishbane S. Update on membranoproliferative GN. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014 Mar;9(3):600-8. doi: 10.2215/CJN.06410613
9. Sethi S, Quint PS, O'Seaghda CM, Fervenza FC, Bijol V, Dorman A, Dasari S, Smith RJ, Kurtin PJ, Rennke HG. C4 Glomerulopathy: A Disease Entity Associated With C4d Deposition. *Am J Kidney Dis.* 2016 Jun;67(6):949-53. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.01.012
10. Sethi S, Nasr SH, De Vriese AS, Fervenza FC. C4d as a Diagnostic Tool in Proliferative GN. *J Am Soc Nephrol.* 2015 Nov;26(11):2852-9. doi: 10.1681/ASN.2014040406.
11. Park JM, Lee H, Song S, Seong EY, Kwak IS, Park SW, Kim YK, Shin N, Sol MY. Primary Glomerulonephritis with Unique C4d Deposition and Concurrent Non-infectious Intermediate Uveitis: a Case Report and Literature Review. *J Korean Med Sci.* 2018 Apr 16;33(18):e136. doi: 10.3346/jkms.2018.33.e136
12. Ali A, Schlanger L, Nasr SH, Sethi S, Gorbalkin SM. Proliferative C4 Dense Deposit Disease, Acute Thrombotic Microangiopathy, a Monoclonal Gammopathy, and Acute Kidney Failure. *Am J Kidney Dis.* 2016 Mar;67(3):479-82. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.10.020

13. Sethi S, Nester CM, Smith RJ. Membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulopathy: resolving the confusion. *Kidney Int.* 2012 Mar;81(5):434-41. doi: 10.1038/ki.2011.399.
14. Fervenza FC, Sethi S, Glassock RJ. Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis: does it exist? *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Dec;27(12):4288-94. doi: 10.1093/ndt/gfs288. Epub 2012 Jul 13. Erratum in: *Nephrol Dial Transplant.* 2013 Apr;28(4):1059
15. Gale DP, de Jorge EG, Cook HT, Martinez-Barricarte R, Hadjisavvas A, McLean AG, Pusey CD, Pierides A, Kyriacou K, Athanasiou Y, Voskarides K, Deltas C, Palmer A, Frémeaux-Bacchi V, de Cordoba SR, Maxwell PH, Pickering MC. Identification of a mutation in complement factor H-related protein 5 in patients of Cypriot origin with glomerulonephritis. *Lancet.* 2010 Sep 4;376(9743):794-801. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60670-8.
16. Athanasiou Y, Voskarides K, Gale DP, Damianou L, Patsias C, Zavros M, Maxwell PH, Cook HT, Demosthenous P, Hadjisavvas A, Kyriacou K, Zouvani I, Pierides A, Deltas C. Familial C3 glomerulopathy associated with CFHR5 mutations: clinical characteristics of 91 patients in 16 pedigrees. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Jun;6(6):1436-46. doi: 10.2215/CJN.09541010
17. Pickering M.C., D'Agati V.D., Nester C.M., Smith R.J., Haas M., Appel G.B., Alpers C.E., Bajema I.M., Bedrosian C., Braun M., et al. C3 glomerulopathy: Consensus report. *Kidney Int.* 2013;84:1079–1089. doi: 10.1038/ki.2013.377
18. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis--a new look at an old entity. *N Engl J Med.* 2012 Mar 22;366(12):1119-31. doi: 10.1056/NEJMra1108178
19. Fernández-Juárez G, Villacorta-Pérez J. Glomerulonefritis membranoproliferativa. In: Lorenzo V, López Gómez JM, editors. *Nefrología al día*. Available from: <http://dev.nefro.elsevier.es/es-monografias-nefrologia-dia-articulo-glomerulonefritis-membranoproliferativa-12>
20. M. Yusuf, B. Das, A. Shaha, et al. Histopathological types in adult nephrotic syndrome. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 27 (2016), pp. 576-580. <http://dx.doi.org/10.4103/1319-2442.182403>
21. C.A. Mendoza-Cerpaa, M.V. Soto-Abraham. Prevalence of membranoproliferative glomerulonephritis at Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” over a 5-year period. *Revista Médica del Hospital General de México*, 2016, 80 (4): 197-203.
22. Wilson GJ, Cho Y, Teixeira-Pinto A, Isabel N, Campbell S, Hawley C, Johnson DW. Long-term outcomes of patients with end-stage kidney disease due to membranoproliferative glomerulonephritis: an ANZDATA registry study. *BMC Nephrol.* 2019 Nov 21;20(1):417. doi: 10.1186/s12882-019-1605-6
23. Covic A, Schiller A, Volovat C, et al. Epidemiology of renal disease in Romania: a 10 year review of two regional renal biopsy databases, *Nephrol Dial Transplant*, 2006, vol. 21 (pg. 419-424)

24. Anita McGrogan, Casper F.M. Franssen, Corinne S. de Vries, The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature, *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 26, Issue 2, February 2011, Pages 414–430, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq665>
25. Pavinic J, Miglinas M. The incidence of possible causes of membranoproliferative glomerulonephritis: a single-center experience. *Hippokratia*. 2015 Oct-Dec;19(4):314-8.
26. O'Shaughnessy MM, Montez-Rath ME, Lafayette RA, Winkelmayr WC. Patient characteristics and outcomes by GN subtype in ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Jul 7;10(7):1170-8. doi: 10.2215/CJN.11261114
27. Shin HS, Cho DH, Kang SK, Kim HJ, Kim SY, Yang JW, Kang GH, Kim YN, Jung Y, Cheon BK, Rim H. Patterns of renal disease in South Korea: a 20-year review of a single-center renal biopsy database. *Ren Fail*. 2017 Nov;39(1):540-546. doi: 10.1080/0886022X.2017.1348955
28. Duvall-Young J, MacDonald MK, McKechnie NM. Fundus changes in (type II) mesangiocapillary glomerulonephritis simulating drusen: a histopathological report. *Br J Ophthalmol*. 1989 Apr;73(4):297-302. doi: 10.1136/bjo.73.4.297
29. Duvall-Young J, Short CD, Raines MF, Gokal R, Lawler W. Fundus changes in mesangiocapillary glomerulonephritis type II: clinical and fluorescein angiographic findings. *Br J Ophthalmol*. 1989 Nov;73(11):900-6. doi: 10.1136/bjo.73.11.900
30. D'souza YB, Jones CJ, Short CD, Roberts IS, Bonshek RE. Oligosaccharide composition is similar in drusen and dense deposits in membranoproliferative glomerulonephritis type II. *Kidney Int*. 2009 Apr;75(8):824-7. doi: 10.1038/ki.2008.658
31. Song D, Mohammed I, Bhuyan R, Miwa T, Williams AL, Gullipalli D, Sato S, Song Y, Dunaief JL, Song WC. Retinal Basal Lamina Deposits in Complement fH/fP Mouse Model of Dense Deposit Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018 Jul 2;59(8):3405-3415. doi: 10.1167/iovs.18-24133
32. Mansour AM, Lima LH, Arevalo JF, Amaro MH, Lozano V, Ghannam AB, Chan EW. Retinal findings in membranoproliferative glomerulonephritis. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2017 Jun 22;7:83-90. doi: 10.1016/j.ajoc.2017.06.011
33. Dalvin LA, Fervenza FC, Sethi S, Pulido JS. Manifestations of Complement-Mediated and Immune Complex-Mediated Membranoproliferative Glomerulonephritis: A Comparative Consecutive Series. *Ophthalmology*. 2016 Jul;123(7):1588-94. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.02.018
34. Misra A, Peethambaram A, Garg A. Clinical features and metabolic and autoimmune derangements in acquired partial lipodystrophy: report of 35 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2004 Jan;83(1):18-34. doi: 10.1097/01.md.0000111061.69212.59
35. Olson JL, Philips TM, Lewis MG, Solez K. Malignant melanoma with renal dense deposits containing tumor antigens. *Clin Nephrol*. 1979 Aug;12(2):74-82

36. Rault R, Holley JL, Banner BF, el-Shahawy M. Glomerulonephritis and non-Hodgkin's lymphoma: a report of two cases and review of the literature. *Am J Kidney Dis.* 1992 Jul;20(1):84-9. doi: 10.1016/s0272-6386(12)80323-4
37. Li SJ, Chen HP, Chen YH, Zhang LH, Tu YM, Liu ZH. Renal involvement in non-Hodgkin lymphoma: proven by renal biopsy. *PLoS One.* 2014 Apr 14;9(4):e95190. doi: 10.1371/journal.pone.0095190
38. Dash SC, Bhuyan UN, Dinda AK, Saxena S, Agarwal SK, Tiwari SC, Nundy S. Increased incidence of glomerulonephritis following spleno-renal shunt surgery in non-cirrhotic portal fibrosis. *Kidney Int.* 1997 Aug;52(2):482-5. doi: 10.1038/ki.1997.357
39. Sethi S, Theis JD, Vrana JA, Fervenza FC, Sethi A, Qian Q, Quint P, Leung N, Dogan A, Nasr SH. Laser microdissection and proteomic analysis of amyloidosis, cryoglobulinemic GN, fibrillary GN, and immunotactoid glomerulopathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013 Jun;8(6):915-21. doi: 10.2215/CJN.07030712.
40. Kanamori H, Ota M, Takeoka H, Osafune K, Yonezu S, Fukatsu A, Kanatsu K. IgM-immune complex glomerulonephritis associated with sarcoidosis. *Clin Exp Nephrol.* 2006 Mar;10(1):68-73. doi: 10.1007/s10157-005-0390-7
41. Pattanashetti N, Kapatia G, Nada R, Gupta KL, Ramachandran R. Association of Membranoproliferative Glomerulonephritis with Papillary Carcinoma Thyroid. *Indian J Nephrol.* 2019 Sep-Oct;29(5):368-369. doi: 10.4103/ijn.IJN_215_18
42. Alshayeb H, Wall BM. Non-Hodgkin's lymphoma associated membranoproliferative glomerulonephritis: rare case of long term remission with chemotherapy: a case report. *Cases J.* 2009 Sep 15;2:7201. doi: 10.1186/1757-1626-0002-0000007201
43. Noroozinia F, Makhdoomi K, Behnamfard H, Mohammadi S, Dindarian S, Bagheri M, Mohammadi H. The pathological evaluation of nonneoplastic kidney disorder in tumor nephrectomy specimens. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2018 May-Jun;29(3):586-590. doi: 10.4103/1319-2442.235170
44. Mogili HK, Cv Kumar A, Boju SL, Rapur R, V SK. Association of membranoproliferative glomerulonephritis with renal cell carcinoma. *Nephrology (Carlton).* 2017 Jan;22(1):95-96. doi: 10.1111/nep.12717
45. Chan S, Oliver KA, Gray NA. An association between membranoproliferative glomerulonephritis and metastatic colorectal carcinoma: a case report. *J Med Case Rep.* 2016 Jul 20;10:199. doi: 10.1186/s13256-016-0979-3
46. Paydas S, Soydas B, Paydas S, Balal M, Erdogan S, Tuncer I. Different glomerulopathies accompanying non-small-cell lung cancer. *Mt Sinai J Med.* 2005 Jul;72(4):279-81
47. Nasr SH, Valeri AM, Appel GB, Sherwinter J, Stokes MB, Said SM, Markowitz GS, D'Agati VD. Dense deposit disease: clinicopathologic study of 32 pediatric and adult patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009 Jan;4(1):22-32. doi: 10.2215/CJN.03480708

48. Ravindran A, Fervenza FC, Smith RJH, De Vriese AS, Sethi S. C3 Glomerulopathy: Ten Years' Experience at Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc.* 2018 Aug;93(8):991-1008. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.05.019
49. Angioi A, Fervenza FC, Sethi S, et al. Diagnosis of complement alternative pathway disorders. *Kidney Int* 2016; 89: 278–288. DOI: 10.1016/j.kint.2015.12.003
50. Jokiranta TS, Solomon A, Pangburn MK, *et al.* Nephritogenic lambda light chain dimer: a unique human miniautoantibody against complement factor H. *J Immunol* 1999; **163**: 4590-4596. DOI: -
51. Sethi S, Sukov WR, Zhang Y, *et al.* Dense deposit disease associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Am J Kidney Dis* 2010; **56**: 977-982. DOI: [10.1053/j.ajkd.2010.06.021](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.06.021)
52. Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Frémeaux-Bacchi V, Kavanagh D, Nester CM, Noris M, Pickering MC, Rodríguez de Córdoba S, Roumenina LT, Sethi S, Smith RJ; Conference Participants. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2017 Mar;91(3):539-551. doi: 10.1016/j.kint.2016.10.005
53. Sanjeev Sethi, S. Vincent Rajkumar, Vivette D. D'Agati. The Complexity and Heterogeneity of Monoclonal Immunoglobulin–Associated Renal Diseases. *JASN* Jul 2018, 29 (7) 1810-1823; DOI: 10.1681/ASN.2017121319
54. Nasr SH, Larsen CP, Sirac C, Theis JD, Domenger C, Chauvet S, Javaugue V, Hogan JJ, Said SM, Dasari S, Vrana JA, McPhail ED, Cornell LD, Vilaine E, Massy ZA, Boffa JJ, Buob D, Toussaint S, Guincestre T, Touchard G, D'Agati VD, Leung N, Bridoux F. Light chain only variant of proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits is associated with a high detection rate of the pathogenic plasma cell clone. *Kidney Int.* 2020 Mar;97(3):589-601. doi: 10.1016/j.kint.2019.10.025
55. Masai R, Wakui H, Komatsuda A, Togashi M, Maki N, Ohtani H, Oyama Y, Sawada K. Characteristics of proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits associated with membranoproliferative features. *Clin Nephrol.* 2009 Jul;72(1):46-54. doi: 10.5414/cnp72046
56. Nasr SH, Satoskar A, Markowitz GS, Valeri AM, Appel GB, Stokes MB, Nadasdy T, D'Agati VD. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits. *J Am Soc Nephrol.* 2009 Sep;20(9):2055-64. doi: 10.1681/ASN.2009010110
57. Nasr SH, Markowitz GS, Stokes MB, Seshan SV, Valderrama E, Appel GB, Aucouturier P, D'Agati VD. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits: a distinct entity mimicking immune-complex glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2004 Jan;65(1):85-96. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00365.x
58. Leung N, Bridoux F, Hutchison CA et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood* 2012;120(22):4292-5. doi: 10.1182/blood-2012-07-445304

59. Leung N, Bridoux F, Batuman V et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat Rev Nephrol* 2019;15(1):45-59. doi: 10.1038/s41581-018-0077-4
60. Смирнов А.В., Афанасьев Б.В., Поддубная И.В., Добронравов В.А., Храброва М.С., Захарова Е.В., Никитин Е.А., Козловская Л.В., Бобкова И.Н., Рамеев В.В., Батюшин М.М., Моисеев И.С., Дарская Е.И., Пирогова О.В., Менделеева Л.П., Бирюкова Л.С. Моноклональная гаммапатия ренального значения: консенсус гематологов и нефрологов России по введению нозологии, диагностике и обоснованности клон-ориентированной терапии. *Нефрология*. 2019;23(6):9-28. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2019-236-9-28>
61. Sethi S, Sukov WR, Zhang Y, Fervenza FC, Lager DJ, Miller DV, Cornell LD, Krishnan SG, Smith RJ. Dense deposit disease associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Am J Kidney Dis*. 2010 Nov;56(5):977-82. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.06.021
62. Zand L, Kattah A, Fervenza FC, Smith RJ, Nasr SH, Zhang Y, Vrana JA, Leung N, Cornell LD, Sethi S. C3 glomerulonephritis associated with monoclonal gammopathy: a case series. *Am J Kidney Dis*. 2013 Sep;62(3):506-14. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.02.370
63. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний под руководством проф. И.В. Поддубной, проф. В.Г. Савченко. 2016 г. Режим доступа: http://www.hematology.ru/oncohematology/standarts/clinical_guidelines-draft.pdf
64. Rovin BH, Caster DJ, Cattran DC et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 2): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2019 (95): 281–295; <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.11.008>
65. Stone JH, Merkel PA, Spiera R et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363: 221–232. doi: 10.1056/NEJMoa0909905
66. Specks U, Merkel PA, Seo P et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2013; 369: 417–427. doi: 10.1056/NEJMoa1213277
67. Cartin-Ceba R, Golbin JM, Keogh KA et al. Rituximab for remission induction and maintenance in refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): ten-year experience at a single center. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 3770–3778. doi: 10.1002/art.34584
68. Roccatello D, Sciascia S, Rossi D et al. The "4 plus 2" rituximab protocol makes maintenance treatment unneeded in patients with refractory ANCA-associated vasculitis: a 10 years observation study. *Oncotarget* 2017; 8: 52072–52077. doi: 10.18632/oncotarget.18120
69. Roccatello D. How I treat" autoimmune diseases: state of the art on the management of rare rheumatic diseases and ANCA-associated systemic idiopathic vasculitis. *Autoimmun Rev* 2017; 16: 995–998. doi: 10.1016/j.autrev.2017.07.015

70. Jones RB, Ferraro AJ, Chaudhry AN et al. A multicenter survey of rituximab therapy for refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2009;60:2156–2168. doi: 10.1002/art.24637
71. Rhee EP, Laliberte KA, Niles JL. Rituximab as maintenance therapy for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1394–1400. doi: 10.2215/CJN.08821209
72. Roubaud-Baudron C, Pagnoux C, Meaux-Ruault N et al. Rituximab maintenance therapy for granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *J Rheumatol* 2012; 39: 125–130. doi: 10.3899/jrheum.110143
73. Smith RM, Jones RB, Guerry MJ et al. Rituximab for remission maintenance in relapsing antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 3760–3769. doi: 10.1002/art.34583
74. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2014; 371: 1771–1780. doi: 10.1056/NEJMoa1404231
75. Nasr SH, Galgano SJ, Markowitz GS et al. Immunofluorescence on pronase-digested paraffin sections: a valuable salvage technique for renal biopsies. *Kidney Int* 2006; 70: 2148–2151. doi: 10.1038/sj.ki.5001990
76. Larsen CP, Ambuzs JM, Bonsib SM, et al. Membranous-like glomerulopathy with masked IgG kappa deposits. *Kidney Int* 2014; 86: 154–161. doi: 10.1038/ki.2013.548
77. Messias NC, Walker PD, Larsen CP. Paraffin immunofluorescence in the renal pathology laboratory: more than a salvage technique. *Mod Pathol* 2015; 28: 854–860. doi: 10.1038/modpathol.2015.1
78. Larsen CP, Messias NC, Walker PD et al. Membranoproliferative glomerulonephritis with masked monotypic immunoglobulin deposits. *Kidney Int* 2015; 88: 867–873. doi: 10.1038/ki.2015.195
79. Sethi S, Nasr SH, De Vriese AS et al. C4d as a diagnostic tool in proliferative GN. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 2852–2859. doi: 10.1681/ASN.2014040406
80. Andeen NK, Yang HY, Dai DF et al. DnaJ homolog subfamily B member 9 is a putative autoantigen in fibrillary GN. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29: 231–239. doi: 10.1681/ASN.2017050566
81. Dasari S, Alexander MP, Vrana JA et al. DnaJ heat shock protein family B member 9 is a novel biomarker for fibrillary GN. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29: 51–56. doi: 10.1681/ASN.2017030306
82. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Hepatitis C Work Group. KDIGO 2018 clinical practice guideline on the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of

hepatitis c in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2018; 8: 91–165. doi: 10.1016/j.kisu.2018.06.001

83. Rabasco C, Cavero T, Román E, Rojas-Rivera J, Olea T, Espinosa M, Cabello V, Fernández-Juarez G, González F, Ávila A, Baltar JM, Díaz M, Alegre R, Elías S, Antón M, Frutos MA, Pobes A, Blasco M, Martín F, Bernis C, Macías M, Barroso S, de Lorenzo A, Ariceta G, López-Mendoza M, Rivas B, López-Revuelta K, Campistol JM, Mendizábal S, de Córdoba SR, Praga M; Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases (GLOSEN). Effectiveness of mycophenolate mofetil in C3 glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2015 Nov;88(5):1153-60. doi: 10.1038/ki.2015.227

84. Avasare RS, Canetta PA, Bomback AS, Marasa M, Caliskan Y, Ozluk Y, Li Y, Gharavi AG, Appel GB. Mycophenolate Mofetil in Combination with Steroids for Treatment of C3 Glomerulopathy: A Case Series. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018 Mar 7;13(3):406-413. doi: 10.2215/CJN.09080817

85. Bomback AS, Smith RJ, Barile GR, Zhang Y, Heher EC, Herlitz L, Stokes MB, Markowitz GS, D'Agati VD, Canetta PA, Radhakrishnan J, Appel GB. Eculizumab for dense deposit disease and C3 glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012 May;7(5):748-56. doi: 10.2215/CJN.12901211

86. Daina E, Noris M, Remuzzi G. Eculizumab in a patient with dense-deposit disease. *N Engl J Med.* 2012 Mar 22;366(12):1161-3. doi: 10.1056/NEJMc1112273

87. McCaughan JA, O'Rourke DM, Courtney AE. Recurrent dense deposit disease after renal transplantation: an emerging role for complementary therapies. *Am J Transplant.* 2012 Apr;12(4):1046-51. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03923.x

88. Rousset-Rouvière C, Cailliez M, Garaix F, Bruno D, Laurent D, Tsimaratos M. Rituximab fails where eculizumab restores renal function in C3nef-related DDD. *Pediatr Nephrol.* 2014 Jun;29(6):1107-11. doi: 10.1007/s00467-013-2711-5

89. Giaime P, Daniel L, Burtey S. Remission of C3 glomerulopathy with rituximab as only immunosuppressive therapy. *Clin Nephrol.* 2015 Jan;83(1):57-60. doi: 10.5414/CN107945

90. Hui JW, Banks M, Nadasdy T, Rovin BH, Abbott JK. Use of Bortezomib in the Treatment of C3 Glomerulonephritis Refractory to Eculizumab and Rituximab. *Kidney Int Rep.* 2020 Mar 30;5(6):951-954. doi: 10.1016/j.ekir.2020.03.022

91. Nakagawa N, Hasebe N, Hattori M, Nagata M, Yokoyama H, Sato H, Sugiyama H, Shimizu A, Isaka Y, Maruyama S, Narita I. Clinical features and pathogenesis of membranoproliferative glomerulonephritis: a nationwide analysis of the Japan renal biopsy registry from 2007 to 2015. *Clin Exp Nephrol.* 2018 Aug;22(4):797-807. doi: 10.1007/s10157-017-1513-7

92. Velez JCQ, Caza T, Larsen CP. COVAN is the new HIVAN: the re-emergence of collapsing glomerulopathy with COVID-19. *Nat Rev Nephrol.* 2020 Oct;16(10):565-567. doi: 10.1038/s41581-020-0332-3

93. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, Hazzan AD, Fishbane S, Jhaveri KD; Northwell COVID-19 Research Consortium; Northwell Nephrology COVID-19 Research Consortium. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int.* 2020 Jul;98(1):209-218. doi: 10.1016/j.kint.2020.05.006
94. Sethi S, D'Costa MR, Hermann SM, Nasr SH, Fervenza FC. Immune-complex glomerulonephritis following COVID-19 infection. *Kidney Int Rep.* 2021 Feb 12. doi: 10.1016/j.ekir.2021.02.002
95. Knebel, B., Müller-Wieland, D., & Kotzka, J. (2020). Lipodystrophies-Disorders of the Fatty Tissue. *International journal of molecular sciences*, 21(22), 8778. <https://doi.org/10.3390/ijms21228778>
96. Takei M, Obana A, Inomata T, Tanaka T, Shiang T, Bae Y, Takemura T, Murakami A. Fundus changes in type III membranoproliferative glomerulonephritis: a case report. *ВМС Ophthalmol.* 2018 Mar 6;18(1):72. doi: 10.1186/s12886-018-0738-x
97. Храброва М.С., Добронравов В.А., Смирнов А.В. ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК, АССОЦИИРОВАННЫЕ С МОНОКЛОНАЛЬНЫМИ ГАММАПАТИЯМИ: ОДНОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ. *Нефрология.* 2018; 22 (6): 38-46
98. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Храброва М.С. Клинико-морфологическая характеристика и отдаленный прогноз при моноклональной гаммапатии ренального значения: опыт одного центра. *Нефрология.* 2020; 24 (6): 19-27. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-6-19-27>
99. Sethi S, Zand L, Leung N, Smith RJ, Jevremonic D, Herrmann SS, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis secondary to monoclonal gammopathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 May;5(5):770-82. doi: 10.2215/CJN.06760909.
100. Nasr SH, Satoskar A, Markowitz GS, Valeri AM, Appel GB, Stokes MB, Nadasdy T, D'Agati VD. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits. *J Am Soc Nephrol.* 2009 Sep;20(9):2055-64. doi: 10.1681/ASN.2009010110
101. Захарова ЕВ, Столяревич ЕС. Особенности нефропатий при лимфопролиферативных и плазмоклеточных заболеваниях (опыт одного центра). *Альманах клинической медицины* 2014;(30):3-11. doi: 10.18786/2072-0505-2014-30-3-11
102. Zakharova EV, Stolyarevich ES. Renal consequences of Lymphoproliferative Disorders and Monoclonal Gammopathy. *Urol Nephrol Open Access* 2015;2(4):47-55. doi: 10.15406/unoaj.2015.02.00047
103. Gumber R, Cohen JB, Palmer MB et al. A clone-directed approach may improve diagnosis and treatment of proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits. *Kidney Int* 2018;94(1):199-205. doi: 10.1016/j.kint.2018.02.020
104. Ahmad SB, Bomback AS. C3 Glomerulopathy: Pathogenesis and Treatment. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2020 Mar;27(2):104-110. doi: 10.1053/j.ackd.2019.12.003

105. Sethi S, Fervenza FC, Zhang Y, Zand L, Vrana JA, Nasr SH, Theis JD, Dogan A, Smith RJ. C3 glomerulonephritis: clinicopathological findings, complement abnormalities, glomerular proteomic profile, treatment, and follow-up. *Kidney Int.* 2012 Aug;82(4):465-73. doi: 10.1038/ki.2012.212
106. Boils CL, Nasr SH, Walker PD, Couser WG, Larsen CP. Update on endocarditis-associated glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2015 Jun;87(6):1241-9. doi: 10.1038/ki.2014.424
107. Khalighi MA, Wang S, Henriksen KJ, Bock M, Keswani M, Meehan SM, Chang A. Revisiting post-infectious glomerulonephritis in the emerging era of C3 glomerulopathy. *Clin Kidney J.* 2016 Jun;9(3):397-402. doi: 10.1093/ckj/sfw032.
108. Pickering MC, D'Agati VD, Nester CM, Smith RJ, Haas M, Appel GB, Alpers CE, Bajema IM, Bedrosian C, Braun M, Doyle M, Fakhouri F, Fervenza FC, Fogo AB, Frémeaux-Bacchi V, Gale DP, Goicoechea de Jorge E, Griffin G, Harris CL, Holers VM, Johnson S, Lavin PJ, Medjeral-Thomas N, Paul Morgan B, Nast CC, Noel LH, Peters DK, Rodríguez de Córdoba S, Servais A, Sethi S, Song WC, Tamburini P, Thurman JM, Zavros M, Cook HT. C3 glomerulopathy: consensus report. *Kidney Int.* 2013 Dec;84(6):1079-89. doi: 10.1038/ki.2013.377
109. Chamarthi G, Clapp WL, Bejjanki H, Auerbach J, Koratala A. Infection-related Glomerulonephritis and C3 Glomerulonephritis - Similar Yet Dissimilar: A Case Report and Brief Review of Current Literature. *Cureus.* 2020 Feb 28;12(2):e7127. doi: 10.7759/cureus.7127
110. Servais A, Noël LH, Roumenina LT, Le Quintrec M, Ngo S, Dragon-Durey MA, Macher MA, Zuber J, Karras A, Provot F, Moulin B, Grünfeld JP, Niaudet P, Lesavre P, Frémeaux-Bacchi V. Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomerulopathies. *Kidney Int.* 2012 Aug;82(4):454-64. doi: 10.1038/ki.2012.63
111. Medjeral-Thomas NR, O'Shaughnessy MM, O'Regan JA, Traynor C, Flanagan M, Wong L, Teoh CW, Awan A, Waldron M, Cairns T, O'Kelly P, Dorman AM, Pickering MC, Conlon PJ, Cook HT. C3 glomerulopathy: clinicopathologic features and predictors of outcome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014 Jan;9(1):46-53. doi: 10.2215/CJN.04700513
112. Bomback AS, Santoriello D, Avasare RS, Regunathan-Shenk R, Canetta PA, Ahn W, Radhakrishnan J, Marasa M, Rosenstiel PE, Herlitz LC, Markowitz GS, D'Agati VD, Appel GB. C3 glomerulonephritis and dense deposit disease share a similar disease course in a large United States cohort of patients with C3 glomerulopathy. *Kidney Int.* 2018 Apr;93(4):977-985. doi: 10.1016/j.kint.2017.10.022
113. Длин В.В., Игнатова М.С. НЕФРОПАТИИ, СВЯЗАННЫЕ С ПАТОЛОГИЕЙ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2016;61(6):21-31. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-6-21-31>
114. Chen Q, Wiesener M, Eberhardt HU, et al. Complement factor H-related hybrid protein deregulates complement in dense deposit disease. *J Clin Invest* 2014; 124: 145–155. DOI: 10.1172/JCI71866

115. Gale DP, de Jorge EG, Cook HT, et al. Identification of a mutation in complement factor H-related protein 5 in patients of Cypriot origin with glomerulonephritis. *Lancet* 2010; 376: 794–801. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60670-8
116. Tortajada A, Yebenes H, Abarategui-Garrido C, et al. C3 glomerulopathy-associated CFHR1 mutation alters FHR oligomerization and complement regulation. *J Clin Invest* 2013; 123: 2434–2446. DOI: 10.1172/JCI68280
115. Zhang Y, Meyer NC, Wang K, Nishimura C, Frees K, Jones M, Katz LM, Sethi S, Smith RJ. Causes of alternative pathway dysregulation in dense deposit disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Feb;7(2):265-74. doi: 10.2215/CJN.07900811
116. Chauvet S, Roumenina LT, Aucouturier P, Marinozzi MC, Dragon-Durey MA, Karras A, Delmas Y, Le Quintrec M, Guerrot D, Jourde-Chiche N, Ribes D, Ronco P, Bridoux F, Fremeaux-Bacchi V. Both Monoclonal and Polyclonal Immunoglobulin Contingents Mediate Complement Activation in Monoclonal Gammopathy Associated-C3 Glomerulopathy. *Front Immunol*. 2018 Oct 2;9:2260. doi: 10.3389/fimmu.2018.02260
117. Garam N, Prohászka Z, Szilágyi Á, Aigner C, et al. C4 nephritic factor in patients with immune-complex-mediated membranoproliferative glomerulonephritis and C3-glomerulopathy. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 Nov 8;14(1):247. doi: 10.1186/s13023-019-1237-8
118. Dias CB, Testagrossa L, Jorge L, Malheiros D, Woronik V. Clinical and histological features of patients with membranoproliferative glomerulonephritis classified by immunofluorescence findings. *J Bras Nefrol*. 2017 Oct-Dec;39(4):447-453. English, Portuguese. doi: 10.5935/0101-2800.20170078
119. Bridoux F, Javaugue V, Nasr SH, Leung N. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits: a nephrologist perspective. *Nephrol Dial Transplant*. 2021 Jan 25;36(2):208-215. doi: 10.1093/ndt/gfz176
120. Kumar A, Ramachandran R, Rawat A, Das R, Rayat CS, Kenwar DB, Sharma A, Gupta KL, Nada R. Poor allograft outcome in Indian patients with post-transplant C3 glomerulopathy. *Clin Kidney J*. 2019 Nov 4;14(1):291-300. doi: 10.1093/ckj/sfz135
121. Regunathan-Shenk R, Avasare RS, Ahn W, Canetta PA, Cohen DJ, Appel GB, Bomback AS. Kidney Transplantation in C3 Glomerulopathy: A Case Series. *Am J Kidney Dis*. 2019 Mar;73(3):316-323. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.09.002
122. Lim WH, Shingde M, Wong G. Recurrent and de novo Glomerulonephritis After Kidney Transplantation. *Front Immunol*. 2019 Aug 14;10:1944. doi: 10.3389/fimmu.2019.01944
123. Cosio FG, Cattran DC. Recent advances in our understanding of recurrent primary glomerulonephritis after kidney transplantation. *Kidney Int*. 2017 Feb;91(2):304-314. doi: 10.1016/j.kint.2016.08.030
124. Sethi S, D'Agati VD, Nast CC, et al. A proposal for standardized grading of chronic changes in native kidney biopsy specimens. *Kidney Int*. 2017;91:787–789.

125. D'Agati VD, Mengel M. The rise of renal pathology in nephrology: structure illuminates function. *Am J Kidney Dis.* 2013;61:1016–1025.
126. Wągrowska-Danilewicz M, Zeromski J. Immunofluorescent evaluation of renal biopsy: current point of view. *Pol J Pathol.* 2010;61(2):83-8
127. Singh, G., Singh, L., Ghosh, R., Nath, D., & Dinda, A. K. (2016). Immunofluorescence on paraffin embedded renal biopsies: Experience of a tertiary care center with review of literature. *World journal of nephrology*, 5(5), 461–470. <https://doi.org/10.5527/wjn.v5.i5.461>
128. Fogo AB. Approach to renal biopsy. *Am J Kidney Dis.* 2003 Oct;42(4):826-36
129. Hou J, Markowitz GS, Bomback AS, Appel GB, Herlitz LC, Barry Stokes M, D'Agati VD. Toward a working definition of C3 glomerulopathy by immunofluorescence. *Kidney Int.* 2014 Feb;85(2):450-6. doi: 10.1038/ki.2013.340
130. Nasr SH, Fidler ME, Said SM. Paraffin Immunofluorescence: A Valuable Ancillary Technique in Renal Pathology. *Kidney Int Rep* 2018;3(6):1260-1266. doi: 10.1016/j.ekir.2018.07.008
131. Femand JP, Bridoux F, Kyle RA et al. How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Blood* 2013;122(22):3583-3590. doi: 10.1182/blood-2013-05-495929
132. Quattrocchio G, Barreca A, Vaccarino A, Del Vecchio G, De Simone E, Fenoglio R, Ferro M, Pagliaro M, Pini M, Manes M, Roccatello D. Monoclonal Gammopathy of Renal Significance: Clinical and Histological Efficacy of a Bortezomib-Based Regimen. *Front Med (Lausanne).* 2020 Dec 16;7:587345. doi: 10.3389/fmed.2020.587345
133. Lysenko Kozlovskaya LV, Rameev VV, Androsova TV. [Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) at the current state: terminology, diagnosis and treatment]. *Ter Arkh.* 2020 Jul 9;92(6):15-22. Russian. doi: 10.26442/00403660.2020.06.000666
134. Kastritis E, Theodorakakou F, Roussou M, Psimenou E, Gakiopoulou C, Marinaki S, Gatou A, Fotiou D, Migkou M, Kanellias N, Eleutherakis-Papaiakovou E, Malandrakis P, Dialoupi I, Ntanasis-Stathopoulos I, Kostopoulos IV, Terpos E, Gavriatopoulou M, Dimopoulos MA. Daratumumab-based therapy for patients with monoclonal gammopathy of renal significance. *Br J Haematol.* 2020 Aug 23. doi: 10.1111/bjh.17052
135. van Kruijsdijk RCM, Abrahams AC, Nguyen TQ, Minnema MC, Jacobs JFM, Limper M. Clone-directed therapy for proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin depositions: is it always necessary? : Two case reports and literature review. *J Nephrol.* 2020 Jun;33(3):611-617. doi: 10.1007/s40620-020-00723-2
136. Shakhidzhanov S.S., et al. *Pediatric hematology/oncology and immunopathology*, 2019; 18 (3): 130–144. DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-3-130-144
137. Ferri C, Giuggioli D, Colaci M. Renal Manifestations of Hepatitis C Virus. *Clin Liver Dis.* 2017 Aug;21(3):487-497. doi: 10.1016/j.cld.2017.03.005.

138. Garini G, Allegri L, Vaglio A, Buzio C. Hepatitis C virus-related cryoglobulinemia and glomerulonephritis: pathogenesis and therapeutic strategies. *Ann Ital Med Int.* 2005 Apr-Jun;20(2):71-80
139. Ozkok A, Yildiz A. Hepatitis C virus associated glomerulopathies. *World J Gastroenterol.* 2014 Jun 28;20(24):7544-54. doi: 10.3748/wjg.v20.i24.7544
140. Добронравов В.А., Дунаева Н.В. ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК И ХРОНИЧЕСКИЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ С. *Нефрология.* 2008;12(4):9-19. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2008-12-4-9-19>
141. Pozzato G, Mazzaro C, Gattei V. Hepatitis C virus-associated Non-Hodgkin lymphomas: the endless history. *Minerva Med.* 2020 Dec 2. doi: 10.23736/S0026-4806.20.07184-0
142. Carloni G, Fioretti D, Rinaldi M, Ponzetto A. Heterogeneity and coexistence of oncogenic mechanisms involved in HCV-associated B-cell lymphomas. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019 Jun;138:156-171. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.04.005
143. Master Sankar Raj V, Gordillo R, Chand DH. Overview of C3 Glomerulopathy. *Front Pediatr.* 2016 May 6;4:45. doi: 10.3389/fped.2016.00045
144. Sethi S, Vrana JA, Fervenza FC, Theis JD, Sethi A, Kurtin PJ, Zhang Y, Smith RJH. Characterization of C3 in C3 glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2017 Mar 1;32(3):459-465.
145. Barbour TD, Ruseva MM, Pickering MC. Update on C3 glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2016 May;31(5):717-25. doi: 10.1093/ndt/gfu317
146. Badr KF. Filtration function in glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2005 Oct;68(4):1905-19. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00610.x.
147. Fujita E, Nagahama K, Shimizu A, Aoki M, Higo S, Yasuda F, Mii A, Fukui M, Kaneko T, Tsuruoka S. Glomerular capillary and endothelial cell injury is associated with the formation of necrotizing and crescentic lesions in crescentic glomerulonephritis. *J Nippon Med Sch.* 2015;82(1):27-35. doi: 10.1272/jnms.82.27
148. Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2003; 63 (3): 1164-1177.
149. Moroni G, Ponticelli C. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis: Early treatment is a must. *Autoimmun Rev.* 2014 Jul;13(7):723-9. doi: 10.1016/j.autrev.2014.02.007
150. Chen YX, Chen N. Pathogenesis of rapidly progressive glomerulonephritis: what do we learn? *Contrib Nephrol.* 2013;181:207-15. doi: 10.1159/000348633
151. Nasr SH, Valeri AM, Appel GB, Sherwinter J, Stokes MB, Said SM, Markowitz GS, D'Agati VD. Dense deposit disease: clinicopathologic study of 32 pediatric and adult patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009 Jan;4(1):22-32. doi: 10.2215/CJN.03480708

152. Duineveld C, Steenbergen EJ, Bomback AS, van de Kar NCAJ, Wetzels JFM. Treatment-resistant nephrotic syndrome in dense deposit disease: complement-mediated glomerular capillary wall injury? *Pediatr Nephrol*. 2020 Sep;35(9):1791-1795. doi: 10.1007/s00467-020-04600-9
153. Smith RJH, Appel GB, Blom AM, Cook HT, D'Agati VD, Fakhouri F, Fremeaux-Bacchi V, Józsi M, Kavanagh D, Lambris JD, Noris M, Pickering MC, Remuzzi G, de Córdoba SR, Sethi S, Van der Vlag J, Zipfel PF, Nester CM. C3 glomerulopathy - understanding a rare complement-driven renal disease. *Nat Rev Nephrol*. 2019 Mar;15(3):129-143. doi: 10.1038/s41581-018-0107-2
154. Jiang S, Wang Y, Zhang Z, Dai P, Yang Y, Li W. Accuracy of hematuria for predicting non-diabetic renal disease in patients with diabetes and kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018 Sep;143:288-300. doi: 10.1016/j.diabres.2018.07.027
155. Dinda AK, Saxena S, Guleria S, Tiwari SC, Dash SC, Srivastava RN, Singh C. Diagnosis of glomerular haematuria: role of dysmorphic red cell, G1 cell and bright-field microscopy. *Scand J Clin Lab Invest*. 1997 May;57(3):203-8. doi: 10.3109/00365519709060028
156. Alchi B, Jayne D. Membranoproliferative glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol*. 2010 Aug;25(8):1409-18. doi: 10.1007/s00467-009-1322-7
157. Kirpalani A, Jawa N, Smoyer WE, Licht C; Midwest Pediatric Nephrology Consortium. Long-Term Outcomes of C3 Glomerulopathy and Immune-Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis in Children. *Kidney Int Rep*. 2020 Oct 3;5(12):2313-2324. doi: 10.1016/j.ekir.2020.09.019
158. Vijayakumar M. Acute and crescentic glomerulonephritis. *Indian J Pediatr*. 2002 Dec;69(12):1071-5. doi: 10.1007/BF02724391
159. Sinico RA, Cavazzana I, Nuzzo M, Vianelli M, Napodano P, Scaini P, Tincani A. Renal involvement in primary antiphospholipid syndrome: retrospective analysis of 160 patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Jul;5(7):1211-7. doi: 10.2215/CJN.00460110
160. Chen S, Tang Z, Xiang H, Li X, Chen H, Zhang H, Hu W, Zeng C, Liu Z. Etiology and Outcome of Crescentic Glomerulonephritis From a Single Center in China: A 10-Year Review. *Am J Kidney Dis*. 2016 Mar;67(3):376-83. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.07.034
161. Haider DG, Masghati S, Goliash G, Mouhieddine M, Wolzt M, Fuhrmann V, Hörl WH, Kaider A, Soleiman A. Kidney biopsy results versus clinical parameters on mortality and ESRD progression in 2687 patients with glomerulonephritis. *Eur J Clin Invest*. 2014 Jun;44(6):578-86. doi: 10.1111/eci.12274
162. Okuda Y, Ishikura K, Hamada R, Harada R, Sakai T, Hamasaki Y, Hataya H, Fukuzawa R, Ogata K, Honda M. Membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulonephritis: frequency, clinical features, and outcome in children. *Nephrology (Carlton)*. 2015 Apr;20(4):286-92. doi: 10.1111/nep.12382

163. Zand L, Fervenza FC, Nasr SH, Sethi S. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with autoimmune diseases. *J Nephrol*. 2014 Apr;27(2):165-71. doi: 10.1007/s40620-014-0049-0
164. Bobrova LA, Kozlovskaya NL. [Thromboembolic complications in nephrotic syndrome]. *Ter Arkh*. 2020 Jul 9;92(6):105-116. Russian. doi: 10.26442/00403660.2020.06.000667
165. Park SJ, Shin JI. Complications of nephrotic syndrome. *Korean J Pediatr*. 2011 Aug;54(8):322-8. doi: 10.3345/kjp.2011.54.8.322.
166. Viera AJ, Neutze DM. Diagnosis of secondary hypertension: an age-based approach. *Am Fam Physician*. 2010 Dec 15;82(12):1471-8
167. Gasparis AP, Kim PS, Dean SM, Khilnani NM, Labropoulos N. Diagnostic approach to lower limb edema. *Phlebology*. 2020 Oct;35(9):650-655. doi: 10.1177/0268355520938283
168. El-Reshaid W, Abdul-Fattah H. Sonographic assessment of renal size in healthy adults. *Med Princ Pract*. 2014;23(5):432-6. doi: 10.1159/000364876
169. Simard-Meilleur MC, Troyanov S, Roy L, Dalair E, Brachemi S. Risk factors and timing of native kidney biopsy complications. *Nephron Extra*. 2014 Mar 22;4(1):42-9. doi: 10.1159/000360087
170. Luciano RL, Moeckel GW. Update on the Native Kidney Biopsy: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis*. 2019 Mar;73(3):404-415. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.10.011
171. MacGinley R, Champion De Crespigny PJ, Gutman T, Lopez-Vargas P, Manera K, Menahem S, Saunders J, See E, Voss D, Wong J. KHA-CARI Guideline recommendations for renal biopsy. *Nephrology (Carlton)*. 2019 Dec;24(12):1205-1213. doi: 10.1111/nep.13662
172. Ubara Y, Kawaguchi T, Nagasawa T, Miura K, Katsuno T, Morikawa T, Ishikawa E, Ogura M, Matsumura H, Kurayama R, Matsumoto S, Marui Y, Hara S, Maruyama S, Narita I, Okada H, Tsuruya K; Committee of Practical Guide for Kidney Biopsy 2020. Kidney biopsy guidebook 2020 in Japan. *Clin Exp Nephrol*. 2021 Apr;25(4):325-364. doi: 10.1007/s10157-020-01986-6
173. Khandelwal P, Bhardwaj S, Singh G, Sinha A, Hari P, Bagga A. Therapy and outcomes of C3 glomerulopathy and immune-complex membranoproliferative glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol*. 2021 Mar;36(3):591-600. doi: 10.1007/s00467-020-04736-8
174. Somers M, Kertesz S, Rosen S, Herrin J, Colvin R, Palacios de Carreta N, Kim M. Non-nephrotic children with membranoproliferative glomerulonephritis: are steroids indicated? *Pediatr Nephrol*. 1995 Apr;9(2):140-4. doi: 10.1007/BF00860727
175. Fujita T, Nozu K, Iijima K, Kamioka I, Yoshiya K, Tanaka R, Hamahira K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Matsuo M. Long-term follow-up of atypical membranoproliferative glomerulonephritis: are steroids indicated? *Pediatr Nephrol*. 2006 Feb;21(2):194-200. doi: 10.1007/s00467-005-2074-7
176. Hebert LA, Dillon JJ, Middendorf DF, Lewis EJ, Peter JB. Relationship between appearance of urinary red blood cell/white blood cell casts and the onset of renal relapse in

systemic lupus erythematosus. *Am J Kidney Dis.* 1995 Sep;26(3):432-8. doi: 10.1016/0272-6386(95)90488-3

177. Liang, M.H., Schur, P.H., Fortin, P., St.Clair, E.W., Balow, J.E., Costenbader, K., Crofford, L., Pablo, P.d., Dooley, M.A., Finckh, A., Gordon, C.P., Lundberg, I.E., Meyrier, A., Nived, O., Ponticelli, C., Schneider, M.K., Singh, A. and Wallace, D.J. (2006), The American college of rheumatology response criteria for proliferative and membranous renal disease in systemic lupus erythematosus clinical trials. *Arthritis & Rheumatism*, 54: 421-432. <https://doi.org/10.1002/art.21625>

178. Tarshish P, Bernstein J, Tobin JN, Edelmann CM Jr. Treatment of mesangiocapillary glomerulonephritis with alternate-day prednisone--a report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatr Nephrol.* 1992 Mar;6(2):123-30. doi: 10.1007/BF00866289

179. Ford DM, Briscoe DM, Shanley PF, Lum GM. Childhood membranoproliferative glomerulonephritis type I: limited steroid therapy. *Kidney Int.* 1992 Jun;41(6):1606-12. doi: 10.1038/ki.1992.232

180. Haddad M, Lau K, Butani L. Remission of membranoproliferative glomerulonephritis type I with the use of tacrolimus. *Pediatr Nephrol.* 2007 Oct;22(10):1787-91. doi: 10.1007/s00467-007-0523-1

181. Bagheri N, Nemati E, Rahbar K, Nobakht A, Einollahi B, Taheri S. Cyclosporine in the treatment of membranoproliferative glomerulonephritis. *Arch Iran Med.* 2008 Jan;11(1):26-9

182. Li HY, Zhang X, Zhou T, Zhong Z, Zhong H. Efficacy and safety of cyclosporine a for patients with steroid-resistant nephrotic syndrome: a meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2019 Oct 23;20(1):384. doi: 10.1186/s12882-019-1575-8

183. Jiang X, Shen W, Xu X, Shen X, Li Y, He Q. Immunosuppressive therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled studies. *Clin Exp Nephrol.* 2018 Jun;22(3):562-569. doi: 10.1007/s10157-017-1484-8.

184. Li S, Yang H, Guo P, Ao X, Wan J, Li Q, Tan L. Efficacy and safety of immunosuppressive medications for steroid-resistant nephrotic syndrome in children: a systematic review and network meta-analysis. *Oncotarget.* 2017 Aug 21;8(42):73050-73062. doi: 10.18632/oncotarget.20377

185. Jones G, Juszczak M, Kingdon E, Harber M, Sweny P, Burns A. Treatment of idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis with mycophenolate mofetil and steroids. *Nephrol Dial Transplant.* 2004 Dec;19(12):3160-4. doi: 10.1093/ndt/gfh526

186. Yuan M, Zou J, Zhang X, Liu H, Teng J, Zhong Y, Ding X. Combination therapy with mycophenolate mofetil and prednisone in steroid-resistant idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis. *Clin Nephrol.* 2010 May;73(5):354-9. doi: 10.5414/cnp73354

187. Kazory A, Racusen LC, Berliner AR, Gimenez LF, Jaar BG. Mycophenolate mofetil as a possible therapeutic option for idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis. *NDT Plus.* 2008 Dec;1(6):466-468. doi: 10.1093/ndtplus/sfn102

188. Faedda R, Satta A, Tanda F, Pirisi M, Bartoli E. Immunosuppressive treatment of membranoproliferative glomerulonephritis. *Nephron*. 1994;67(1):59-65. doi: 10.1159/000187889
189. Cattran DC, Cardella CJ, Roscoe JM, Charron RC, Rance PC, Ritchie SM, Corey PN. Results of a controlled drug trial in membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int*. 1985 Feb;27(2):436-41. doi: 10.1038/ki.1985.28
190. Dillon JJ, Hladunewich M, Haley WE, Reich HN, Cattran DC, Fervenza FC. Rituximab therapy for Type I membranoproliferative glomerulonephritis. *Clin Nephrol*. 2012 Apr;77(4):290-5. doi: 10.5414/cn107299
191. Sugiura H, Takei T, Itabashi M, Tsukada M, Moriyama T, Kojima C, Shiohira T, Shimizu A, Tsuruta Y, Amemiya N, Ogawa T, Uchida K, Tsuchiya K, Nitta K. Effect of single-dose rituximab on primary glomerular diseases. *Nephron Clin Pract*. 2011;117(2):c98-105. doi: 10.1159/000319656
192. Kong WY, Swaminathan R, Irish A. Our experience with rituximab therapy for adult-onset primary glomerulonephritis and review of literature. *Int Urol Nephrol*. 2013 Jun;45(3):795-802. doi: 10.1007/s11255-012-0206-0
193. Fujinaga S, Ohtomo Y, Hirano D, Nishizaki N, Someya T, Ohtsuka Y, Kaneko K, Shimizu T. The successful treatment of rapidly progressive idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis Type 1 in a 4-year-old male pediatric patient. *Clin Nephrol*. 2010 Oct;74(4):303-7. doi: 10.5414/cnp74303
194. Sharma A, Gupta R, Lal C, Agarwal SK, Dinda AK. Crescentic glomerulonephritis developing in the course of idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2013 Mar;24(2):333-7. doi: 10.4103/1319-2442.109599
195. Walters GD, Willis NS, Cooper TE, Craig JC. Interventions for renal vasculitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Jan 13;1(1):CD003232. doi: 10.1002/14651858.CD003232.pub4
196. Agarwal SK, Sethi S, Dinda AK. Basics of kidney biopsy: A nephrologist's perspective. *Indian J Nephrol*. 2013 Jul;23(4):243-52. doi: 10.4103/0971-4065.114462
197. Sethi S, Haas M, Markowitz GS, D'Agati VD, et al. Mayo Clinic/Renal Pathology Society Consensus Report on Pathologic Classification, Diagnosis, and Reporting of GN. *J Am Soc Nephrol*. 2016 May;27(5):1278-87. doi: 10.1681/ASN.2015060612
198. Caravaca-Fontán F, Trujillo H, Alonso M, Díaz-Encarnación M et al. C3G Study Group of the Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases (GLOSEN). Validation of a Histologic Scoring Index for C3 Glomerulopathy. *Am J Kidney Dis*. 2020 Dec 22;S0272-6386(20)31160-4. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.11.011
199. Iatropoulos P, Daina E, Curreri M, Piras R, Valoti E, Mele C, Bresin E, Gamba S, Alberti M, Breno M, Perna A, Bettoni S, Sabadini E, Murer L, Vivarelli M, Noris M, Remuzzi G;

- Registry of Membranoproliferative Glomerulonephritis/C3 Glomerulopathy; Nastasi. Cluster Analysis Identifies Distinct Pathogenetic Patterns in C3 Glomerulopathies/Immune Complex-Mediated Membranoproliferative GN. *J Am Soc Nephrol*. 2018 Jan;29(1):283-294. doi: 10.1681/ASN.2017030258
200. Pérez de José A, Carbayo J, Pocurull A, Bada-Bosch T, Cases Corona CM, Shabaka A, Ramos Terrada N, Martínez Valenzuela L, Huerta A, Fernández Lorente L, Malek-Marín TG, Goicoechea M. Direct-acting antiviral therapy improves kidney survival in hepatitis C virus-associated cryoglobulinaemia: the RENALCRYOGLOBULINEMIC study. *Clin Kidney J*. 2020 Jan 25;14(2):586-592. doi: 10.1093/ckj/sfz178
201. Zheng XY, Wei RB, Tang L, Li P, Zheng XD. Meta-analysis of combined therapy for adult hepatitis B virus-associated glomerulonephritis. *World J Gastroenterol*. 2012 Feb 28;18(8):821-32. doi: 10.3748/wjg.v18.i8.821
202. Wang WN, Wu MY, Ma FZ, Sun T, Xu ZG. Meta-analysis of the efficacy and safety of nucleotide/nucleoside analog monotherapy for hepatitis B virus-associated glomerulonephritis. *Clin Nephrol*. 2016 Jan;85(1):21-9. doi: 10.5414/CN108648.
203. Fu B, Ji Y, Hu S, Ren T, Bhuvu MS, Li G, Yang H. Efficacy and safety of anti-viral therapy for Hepatitis B virus-associated glomerulonephritis: A meta-analysis. *PLoS One*. 2020 Jan 15;15(1):e0227532. doi: 10.1371/journal.pone.0227532
204. Pipili CL, Papatheodoridis GV, Cholongitas EC. Treatment of hepatitis B in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2013 Nov;84(5):880-5. doi: 10.1038/ki.2013.249
205. Rafik H, El Amrani M, El Kabbaj D. Membranoproliferative Glomerulonephritis Associated with a Human Immunodeficiency Virus Infection. *Indian J Nephrol*. 2017 Jul-Aug;27(4):319-320. doi: 10.4103/0971-4065.202838
206. Gupta V, Gupta S, Sinha S, Sharma SK, Dinda AK, Agarwal SK, Tiwari SC, Ekka M. HIV associated renal disease: a pilot study from north India. *Indian J Med Res*. 2013 May;137(5):950-6
207. Wyatt CM, Klotman PE, D'Agati VD. HIV-associated nephropathy: clinical presentation, pathology, and epidemiology in the era of antiretroviral therapy. *Semin Nephrol*. 2008 Nov;28(6):513-22. doi: 10.1016/j.semnephrol.2008.08.005
208. Хроническая болезнь почек (ХБП). Клинические рекомендации. Доступ: https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD_final.pdf
209. Vaara ST, Reinikainen M, Wald R, Bagshaw SM, Pettilä V; FINNAKI Study Group. Timing of RRT based on the presence of conventional indications. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014 Sep 5;9(9):1577-85. doi: 10.2215/CJN.12691213
210. Lameire N, Kellum JA; KDIGO AKI Guideline Work Group. Contrast-induced acute kidney injury and renal support for acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 2). *Crit Care*. 2013 Feb 4;17(1):205. doi: 10.1186/cc11455

211. Ostermann M, Bellomo R, Burdmann EA, Doi K, Endre ZH, Goldstein SL, Kane-Gill SL, Liu KD, Prowle JR, Shaw AD, Srisawat N, Cheung M, Jadoul M, Winkelmayr WC, Kellum JA; Conference Participants. Controversies in acute kidney injury: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference. *Kidney Int.* 2020 Aug;98(2):294-309. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.020
212. Bhatt GC, Das RR. Early versus late initiation of renal replacement therapy in patients with acute kidney injury-a systematic review & meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Nephrol.* 2017 Feb 28;18(1):78. doi: 10.1186/s12882-017-0486-9
213. Zhang L, Chen D, Tang X, Li P, Zhang Y, Tao Y. Timing of initiation of renal replacement therapy in acute kidney injury: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Ren Fail.* 2020 Nov;42(1):77-88. doi: 10.1080/0886022X.2019.1705337
214. Barman H, Sirie R, Duwarah SG. Effective ultrafiltration with acute peritoneal dialysis in a child with diuretic-resistant nephrotic edema. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2015 Jul-Aug;26(4):743-6. doi: 10.4103/1319-2442.160197
215. Davenport A. Ultrafiltration in diuretic-resistant volume overload in nephrotic syndrome and patients with ascites due to chronic liver disease. *Cardiology.* 2001;96(3-4):190-5. doi: 10.1159/000047403
216. Fauchald P, Noddeland H, Norseth J. An evaluation of ultrafiltration as treatment of diuretic-resistant oedema in nephrotic syndrome. *Acta Med Scand.* 1985;217(1):127-31. doi: 10.1111/j.0954-6820.1985.tb01645.x.
217. Klepikov PV, Tsogtboiar D, Ermolenko VM, Milovanov IuS. Primenenie izolirovannoï ul'trafil'tratsii pri rezistentom k deïstviiu diuretikov nefrotichekom oteke [Use of isolated ultrafiltration in nephrotic edema resistant to diuretics]. *Ter Arkh.* 1989;61(6):94-6
218. Shen XL, Li L, Ma J, Zhang BJ, Ge ZR, Liu XZ, Zu LBY, He Y, Jiang SB. [Safety and efficacy of ultrafiltration on heart failure patients with reduced ejection fraction and diuretic resistance: results from a single-center randomized controlled trial]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2021 Apr 24;49(4):340-344. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn112148-20200816-00646
219. Pincus KJ, Hynicka LM. Prophylaxis of thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome. *Ann Pharmacother.* 2013 May;47(5):725-34. doi: 10.1345/aph.1R530.
220. Lin R, McDonald G, Jolly T, Batten A, Chacko B. A Systematic Review of Prophylactic Anticoagulation in Nephrotic Syndrome. *Kidney Int Rep.* 2019 Dec 12;5(4):435-447. doi: 10.1016/j.ekir.2019.12.001
221. Hârza M, Ismail G, Mitroi G, Gherghiceanu M, Preda A, Mircescu G, Sinescu I. Histological diagnosis and risk of renal vein thrombosis, and other thrombotic complications in primitive nephrotic syndrome. *Rom J Morphol Embryol.* 2013;54(3):555-60

222. Park H, Chen C, Wang W, Henry L, Cook RL, Nelson DR. Chronic hepatitis C virus (HCV) increases the risk of chronic kidney disease (CKD) while effective HCV treatment decreases the incidence of CKD. *Hepatology*. 2018 Feb;67(2):492-504. doi: 10.1002/hep.29505
223. Said SM, Cosio FG, Valeri AM, Leung N, Sethi S, Salameh H, Cornell LD, Fidler ME, Alexander MP, Fervenza FC, Drosou ME, Zhang D, D'Agati VD, Nasr SH. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin G deposits is associated with high rate of early recurrence in the allograft. *Kidney Int*. 2018 Jul;94(1):159-169. doi: 10.1016/j.kint.2018.01.028
224. Buxeda A, Said SM, Nasr SH, Leung N, El Ters M, Cosio FG. Recurrent Proliferative Glomerulonephritis With Monoclonal Immunoglobulin Deposits in Kidney Allografts Treated With Anti-CD20 Antibodies. *Transplantation*. 2019 Jul;103(7):1477-1485. doi: 10.1097/TP.0000000000002577
225. Rana R, Cockwell P, Pratt G, Cook M, Drayson M, Vydianath B, Neil D, Pinney JH. Post-transplant Monoclonal Gammopathy of Renal Significance: A Case Series. *Transplant Proc*. 2020 Apr;52(3):857-864. doi: 10.1016/j.transproceed.2019.12.040
226. Cosio FG, Cattran DC. Recent advances in our understanding of recurrent primary glomerulonephritis after kidney transplantation. *Kidney Int*. 2017 Feb;91(2):304-314. doi: 10.1016/j.kint.2016.08.030
227. Gonzalez Suarez ML, Thongprayoon C, Hansrivijit P, Kovvuru K, Kanduri SR, Aeddula NR, Pivovarova AI, Chewcharat A, Bathini T, Mao MA, Basu A, Cheungpasitporn W. Treatment of C3 Glomerulopathy in Adult Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review. *Med Sci (Basel)*. 2020 Oct 21;8(4):44. doi: 10.3390/medsci804004441
228. Острое повреждение почек (ОПП). Клинические рекомендации. Доступ: https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/AKI_final.pdf
229. Macedo E, Malhotra R, Claire-Del Granado R, Fedullo P, Mehta RL. Defining urine output criterion for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Feb;26(2):509-15. doi: 10.1093/ndt/gfq332
230. Macedo E, Malhotra R, Bouchard J, Wynn SK, Mehta RL. Oliguria is an early predictor of higher mortality in critically ill patients. *Kidney Int*. 2011 Oct;80(7):760-7. doi: 10.1038/ki.2011.150
231. Prowle JR, Liu YL, Licari E, Bagshaw SM, Egi M, Haase M, Haase-Fielitz A, Kellum JA, Cruz D, Ronco C, Tsutsui K, Uchino S, Bellomo R. Oliguria as predictive biomarker of acute kidney injury in critically ill patients. *Crit Care*. 2011 Jul 19;15(4):R172. doi: 10.1186/cc10318
232. Prasto J, Kaplan BS, Russo P, Chan E, Smith RJ, Meyers KE. Streptococcal infection as possible trigger for dense deposit disease (C3 glomerulopathy). *Eur J Pediatr*. 2014 Jun;173(6):767-72. doi: 10.1007/s00431-013-2245-7
233. Sawanobori E, Umino A, Kanai H, Matsushita K, Iwasa S, Kitamura H, Oda T, Yoshizawa N, Sugita K, Higashida K. A prolonged course of Group A streptococcus-associated nephritis: a

mild case of dense deposit disease (DDD)? Clin Nephrol. 2009 Jun;71(6):703-7. doi: 10.5414/cnp71703

234. Mastrangelo A, Serafinelli J, Giani M, Montini G. Clinical and Pathophysiological Insights Into Immunological Mediated Glomerular Diseases in Childhood. Front Pediatr. 2020 May 12;8:205. doi: 10.3389/fped.2020.00205

235. Suga K, Kondo S, Matsuura S, Kinoshita Y, Kitano E, Hatanaka M, Kitamura H, Hidaka Y, Oda T, Kagami S. A case of dense deposit disease associated with a group A streptococcal infection without the involvement of C3NeF or complement factor H deficiency. Pediatr Nephrol. 2010 Aug;25(8):1547-50. doi: 10.1007/s00467-010-1479-0

236. ВИЧ-инфекция у взрослых. Клинические рекомендации. Доступ: http://cr.rosminzdrav.ru/schema/79_1

237. Макроглобулинемия Вальденстрема. Клинические рекомендации. Доступ: http://cr.rosminzdrav.ru/schema/140_1

238. Хронический лимфоцитарный лейкоз/ лимфома из малых лимфоцитов. Клинические рекомендации. Доступ: http://cr.rosminzdrav.ru/schema/134_1

239. Ревматоидный артрит. Клинические рекомендации. Доступ: http://cr.rosminzdrav.ru/schema/250_1

240. Множественная миелома. Клинические рекомендации. Доступ: http://cr.rosminzdrav.ru/schema/144_1

241. Kuhn A, Bonsmann G, Anders HJ, Herzer P, Tenbrock K, Schneider M. The Diagnosis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. Dtsch Arztebl Int. 2015 Jun 19;112(25):423-32. doi: 10.3238/arztebl.2015.0423

242. Chaturvedi S, McCrae KR. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. Blood Rev. 2017 Nov;31(6):406-417. doi: 10.1016/j.blre.2017.07.006. Epub 2017 Jul 30. PMID: 28784423; PMCID: PMC5714279.

243. Rossi D, Sciascia S, Fenoglio R, Ferro M, Baldovino S, Kamgaing J, Ventrella F, Kalikazaros I, Viziello L, Solfietti L, Barreca A, Roccatello D. Cryoglobulinemic glomerulonephritis: clinical presentation and histological features, diagnostic pitfalls and controversies in the management. State of the art and the experience on a large monocentric cohort treated with B cell depletion therapy. Minerva Med. 2021 Apr;112(2):162-174. doi: 10.23736/S0026-4806.20.07076-7

244. Castillo JJ, Callander NS, Baljevic M, Sborov DW, Kumar S. The evaluation and management of monoclonal gammopathy of renal significance and monoclonal gammopathy of neurological significance. Am J Hematol. 2021 Mar 11. doi: 10.1002/ajh.26155

245. Ghafari A, Mehdizadeh A, Alavi-Darazam I, Rahimi E, Kargar C, Sepehrvand N. Co-administration of albumin-furosemide in patients with the nephrotic syndrome. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2011 May;22(3):471-5

246. Fliser D, Zurbrüggen I, Mutschler E, Bischoff I, Nussberger J, Franek E, Ritz E. Coadministration of albumin and furosemide in patients with the nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 1999 Feb;55(2):629-34. doi: 10.1046/j.1523-1755.1999.00298.x
247. Dharmaraj R, Hari P, Bagga A. Randomized cross-over trial comparing albumin and frusemide infusions in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2009 Apr;24(4):775-82. doi: 10.1007/s00467-008-1062-0
248. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации. Доступ: http://cr.rosminzdrav.ru/schema/62_2
249. Hogan MC, Reich HN, Nelson PJ, Adler SG, Cattran DC, Appel GB, Gipson DS, Kretzler M, Troost JP, Lieske JC. The relatively poor correlation between random and 24-hour urine protein excretion in patients with biopsy-proven glomerular diseases. *Kidney Int.* 2016 Nov; 90(5):1080-1089. doi: 10.1016/j.kint.2016.06.020
250. Hebert LA, Birmingham DJ, Shidham G, Rovin B, Nagaraja HN, Yu CY. Random spot urine protein/creatinine ratio is unreliable for estimating 24-hour proteinuria in individual systemic lupus erythematosus nephritis patients. *Nephron Clin Pract.* 2009;113(3):c177-82. doi: 10.1159/000232599
251. Floege J, Barbour SJ, Cattran DC et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 1): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2019 (95): 268–280; <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.10.018>
252. Quirós PL, Ceballos M, Remón C, Hernández Romero MC, Benavides B, Pérez Pérez-Ruilópez MA, Lozano A, Aznar E, Rivero M, Fernández Ruiz E. Hipertensión arterial en las glomerulonefritis primarias crónicas biopsiadas: prevalencia e influencia en el pronóstico renal [Systemic arterial hypertension in primary chronic glomerulonephritis: prevalence and its influence on the renal prognosis]. *Nefrología.* 2005;25(3):250-7
253. Malhotra R, Nguyen HA, Benavente O, Mete M, Howard BV, Mant J, Odden MC, Peralta CA, Cheung AK, Nadkarni GN, Coleman RL, Holman RR, Zanchetti A, Peters R, Beckett N, Staessen JA, Ix JH. Association Between More Intensive vs Less Intensive Blood Pressure Lowering and Risk of Mortality in Chronic Kidney Disease Stages 3 to 5: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2017 Oct 1;177(10):1498-1505. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.4377
254. Vaziri ND, Gonzales EC, Shayestehfar B, Barton CH. Plasma levels and urinary excretion of fibrinolytic and protease inhibitory proteins in nephrotic syndrome. *J Lab Clin Med.* 1994 Jul;124(1):118-24
255. Citak A, Emre S, Sâirin A, Bilge I, Nayir A. Hemostatic problems and thromboembolic complications in nephrotic children. *Pediatr Nephrol.* 2000 Feb;14(2):138-42. doi: 10.1007/s004670050029

256. Singhal R, Brimble KS. Thromboembolic complications in the nephrotic syndrome: pathophysiology and clinical management. *Thromb Res.* 2006;118(3):397-407. doi: 10.1016/j.thromres.2005.03.030
257. Yang Y, Lv J, Zhou F, Chen M, Wang R, Zhao M, Wang H. Risk factors of pulmonary thrombosis/embolism in nephrotic syndrome. *Am J Med Sci.* 2014 Nov;348(5):394-8. doi: 10.1097/MAJ.0000000000000315
258. Stabouli S, Chrysaidou K, Kupferman JC, Zafeiriou DI. Neurological complications in childhood nephrotic syndrome: A systematic review. *Eur J Paediatr Neurol.* 2019 May;23(3):384-391. doi: 10.1016/j.ejpn.2019.02.007
259. Leslom AN, Alrawiah ZMS, Al-Asmari AMA, Alqashaneen MDA, Alahmari AOT, Al-Ahmari HOBT. Prevalence of pulmonary thromboembolism in nephrotic syndrome patients: A systematic review and meta-analysis. *J Family Med Prim Care.* 2020 Feb 28;9(2):497-501. doi: 10.4103/jfmprc.jfmprc_1076_19
260. Хронический вирусный гепатит В (ХВГВ) у взрослых. Клинические рекомендации. Доступ: http://nnoi.ru/uploads/files/kr_hvgv.pdf
261. Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) у взрослых. Клинические рекомендации. Доступ: http://nnoi.ru/uploads/files/kr380_gepatit_s_2019.pdf
262. Kutlugun AA, Tokgoz B, Sipahioglu MH, Oymak O, Utas C. Comparison of the clinical and laboratory presentations of primary and secondary glomerular diseases. *Ren Fail.* 2011;33(8):781-4. doi: 10.3109/0886022X.2011.600495
263. de Oliveira VM, Moraes RB, Stein AT, Wendland EM. Accuracy of C - Reactive protein as a bacterial infection marker in critically immunosuppressed patients: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care.* 2017 Dec;42:129-137. doi: 10.1016/j.jcrc.2017.07.025
264. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2004 Jul 15;39(2):206-17. doi: 10.1086/421997
265. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2013 May;13(5):426-35. doi: 10.1016/S1473-3099(12)70323-7
266. Tan M, Lu Y, Jiang H, Zhang L. The diagnostic accuracy of procalcitonin and C-reactive protein for sepsis: A systematic review and meta-analysis. *J Cell Biochem.* 2019 Apr;120(4):5852-5859. doi: 10.1002/jcb.27870
267. Song GG, Bae SC, Lee YH. Diagnostic accuracies of procalcitonin and C-reactive protein for bacterial infection in patients with systemic rheumatic diseases: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol.* 2015 Mar-Apr;33(2):166-73
268. Heymann W, Boxerbaum B, Makker S. Value of antistreptolysin "O" titers for differential diagnosis of renal diseases. *Int J Pediatr Nephrol.* 1980 Mar;1(1):4-9

269. Kim J, Lee W, Kim GT, Kim HS, Ock S, Kim IS, Jeong S. Diagnostic utility of automated indirect immunofluorescence compared to manual indirect immunofluorescence for anti-nuclear antibodies in patients with systemic rheumatic diseases: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2019 Feb;48(4):728-735. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.03.015
270. Li Z, Han R, Yan Z, Li L, Feng Z. Antinuclear antibodies detection: A comparative study between automated recognition and conventional visual interpretation. *J Clin Lab Anal.* 2019 Jan;33(1):e22619. doi: 10.1002/jcla.22619
271. Linnik MD, Hu JZ, Heilbrunn KR, Strand V, Hurley FL, Joh T; LJP 394 Investigator Consortium. Relationship between anti-double-stranded DNA antibodies and exacerbation of renal disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2005 Apr;52(4):1129-37. doi: 10.1002/art.20980
272. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, Schaller JG, Talal N, Winchester RJ. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982 Nov;25(11):1271-7. doi: 10.1002/art.1780251101
273. Shang X, Ren L, Sun G, Yu T, Yao Y, Wang L, Liu F, Zhang L, He X, Liu M. Anti-dsDNA, anti-nucleosome, anti-C1q, and anti-histone antibodies as markers of active lupus nephritis and systemic lupus erythematosus disease activity. *Immun Inflamm Dis.* 2021 Jan 20. doi: 10.1002/iid3.401
274. Miguel DF, Terreri MT, Pereira RMR, Bonfã E, Silva CAA, Corrente JE, Magalhaes CS; Brazilian Childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus Group. Comparison of urinary parameters, biomarkers, and outcome of childhood systemic lupus erythematosus early onset-lupus nephritis. *Adv Rheumatol.* 2020 Feb 1;60(1):10. doi: 10.1186/s42358-020-0114-4
275. Bizzaro N, Villalta D, Giavarina D, Tozzoli R. Are anti-nucleosome antibodies a better diagnostic marker than anti-dsDNA antibodies for systemic lupus erythematosus? A systematic review and a study of metanalysis. *Autoimmun Rev.* 2012 Dec;12(2):97-106. doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.002
276. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, Saigo K, Morinobu A, Koshiha M, Kuntz KM, Kamae I, Kumagai S. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2007 Jun 5;146(11):797-808. doi: 10.7326/0003-4819-146-11-200706050-00008
277. Lee YH, Bae SC, Song GG. Diagnostic accuracy of anti-MCV and anti-CCP antibodies in rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Z Rheumatol.* 2015 Dec;74(10):911-8. doi: 10.1007/s00393-015-1598-x
278. Zhu JN, Nie LY, Lu XY, Wu HX. Meta-analysis: compared with anti-CCP and rheumatoid factor, could anti-MCV be the next biomarker in the rheumatoid arthritis classification criteria? *Clin Chem Lab Med.* 2019 Oct 25;57(11):1668-1679. doi: 10.1515/cclm-2019-0167
279. Pierangeli SS, Harris EN. Clinical laboratory testing for the antiphospholipid syndrome. *Clin Chim Acta.* 2005 Jul 1;357(1):17-33. doi: 10.1016/j.cccn.2005.02.002

280. Helbert M, Bodger S, Cavenagh J, D'Cruz D, Thomas JM, MacCallum P. Optimising testing for phospholipid antibodies. *J Clin Pathol*. 2001 Sep;54(9):693-8. doi: 10.1136/jcp.54.9.693
281. Motyckova G, Murali M. Laboratory testing for cryoglobulins. *Am J Hematol*. 2011 Jun;86(6):500-2. doi: 10.1002/ajh.22023
282. Chen YP, Cheng H, Rui HL, Dong HR. Cryoglobulinemic vasculitis and glomerulonephritis: concerns in clinical practice. *Chin Med J (Engl)*. 2019 Jul 20;132(14):1723-1732. doi: 10.1097/CM9.0000000000000325
283. Nishishinya MB, Pereda CA, Muñoz-Fernández S, Pego-Reigosa JM, Rúa-Figueroa I, Andreu JL, Fernández-Castro M, Rosas J, Loza Santamaría E. Identification of lymphoma predictors in patients with primary Sjögren's syndrome: a systematic literature review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2015 Jan;35(1):17-26. doi: 10.1007/s00296-014-3051-x
284. Nasr SH, Radhakrishnan J, D'Agati VD. Bacterial infection-related glomerulonephritis in adults. *Kidney Int*. 2013 May;83(5):792-803. doi: 10.1038/ki.2012.407.
285. Wood PB, McElroy YG, Stone MJ. Comparison of serum immunofixation electrophoresis and free light chain assays in the detection of monoclonal gammopathies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2010 Aug;10(4):278-80. doi: 10.3816/CLML.2010.n.057
286. Jenner W, Klingberg S, Tate JR, Wilgen U, Ungerer JP, Pretorius CJ. Combined light chain immunofixation to detect monoclonal gammopathy: a comparison to standard electrophoresis in serum and urine. *Clin Chem Lab Med*. 2014 Jul;52(7):981-7. doi: 10.1515/cclm-2014-0023
287. Fulton RB, Fernando SL. Serum free light chain assay reduces the need for serum and urine immunofixation electrophoresis in the evaluation of monoclonal gammopathy. *Ann Clin Biochem*. 2009 Sep;46(Pt 5):407-12. doi: 10.1258/acb.2009.009038
288. Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N et al. International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment. *J Clin Oncol* 2016;34(13):1544-1557. doi: 10.1200/JCO.2015.65.0044
289. Ansari AA, Tipu HN, Ahmed D, Farhan M. Evaluation of Serum Free Light Chain in Diagnosis and Monitoring of Plasma Cell Disorders. *Crit Rev Immunol*. 2019;39(3):203-210. doi: 10.1615/CritRevImmunol.2019032260
290. Beetham R, Wassell J, Wallage MJ, Whiteway AJ, James JA. Can serum free light chains replace urine electrophoresis in the detection of monoclonal gammopathies? *Ann Clin Biochem*. 2007 Nov;44(Pt 6):516-22. doi: 10.1258/000456307782268084
291. Jacobs JFM, de Kat Angelino CM, Brouwers HMLM, Croockewit SA, Joosten I, van der Molen RG. Evaluation of a new free light chain ELISA assay: bringing coherence with electrophoretic methods. *Clin Chem Lab Med*. 2018 Jan 26;56(2):312-322. doi: 10.1515/cclm-2017-0339

292. Fleming CKA, Swarttouw T, de Kat Angelino CM, Jacobs JFM, Russcher H. Method comparison of four clinically available assays for serum free light chain analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2019 Dec 18;58(1):85-94. doi: 10.1515/cclm-2019-0533
293. Arnold DM, Patriquin CJ, Nazy I. Thrombotic microangiopathies: a general approach to diagnosis and management. *CMAJ*. 2017 Jan 30;189(4):E153-E159. doi: 10.1503/cmaj.160142
294. Pavinic J, Miglinas M. The incidence of possible causes of membranoproliferative glomerulonephritis: a single-center experience. *Hippokratia*. 2015 Oct-Dec;19(4):314-8
295. Okuda Y, Ishikura K, Hamada R, Harada R, Sakai T, Hamasaki Y, Hataya H, Fukuzawa R, Ogata K, Honda M. Membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulonephritis: frequency, clinical features, and outcome in children. *Nephrology (Carlton)*. 2015 Apr;20(4):286-92. doi: 10.1111/nep.12382
296. Kim D, Kim H, Shin G, Ku S, Ma K, Shin S, Gi H, Lee E, Yim H. A randomized, prospective, comparative study of manual and automated renal biopsies. *Am J Kidney Dis*. 1998 Sep;32(3):426-31. doi: 10.1053/ajkd.1998.v32.pm9740159
297. Kajawo S, Ekrikpo U, Moloi MW, Noubiap JJ, Osman MA, Okpechi-Samuel US, Kengne AP, Bello AK, Okpechi IG. A Systematic Review of Complications Associated With Percutaneous Native Kidney Biopsies in Adults in Low- and Middle-Income Countries. *Kidney Int Rep*. 2020 Nov 3;6(1):78-90. doi: 10.1016/j.ekir.2020.10.019
298. Asadzadeh S, Khosroshahi HT, Abedi B, Ghasemi Y, Meshgini S. Renal structural image processing techniques: a systematic review. *Ren Fail*. 2019 Nov;41(1):57-68. doi: 10.1080/0886022X.2019.1572016
299. Maity P, Dasgupta S, Basu K, Sengupta M, Chowdhury AR, Bandopadhyay M. A tale of monoclonal immunoglobulin: Clinicopathological analysis of proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposit. *Indian J Pathol Microbiol*. 2021 Apr-Jun;64(2):282-287. doi: 10.4103/IJPM.IJPM_16_20
300. Schena FP, Esposito P, Rossini M. A Narrative Review on C3 Glomerulopathy: A Rare Renal Disease. *Int J Mol Sci*. 2020 Jan 14;21(2):525. doi: 10.3390/ijms21020525
301. Caravaca-Fontán F, Díaz-Encarnación MM, Lucientes L, Cavero T, Cabello V et al. Mycophenolate Mofetil in C3 Glomerulopathy and Pathogenic Drivers of the Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020 Sep 7;15(9):1287-1298. doi: 10.2215/CJN.15241219
302. Bharati J, Tiewsoh K, Kumar A, Nada R, Rathi M, Gupta KL, Kohli HS, Jha V, Ramachandran R. Usefulness of mycophenolate mofetil in Indian patients with C3 glomerulopathy. *Clin Kidney J*. 2018 Dec 24;12(4):483-487. doi: 10.1093/ckj/sfy127

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

- 1. Батюшин М.М.** – д.м.н., проф., кафедра внутренних болезней №2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону. Член Ассоциации нефрологов.
- 2. Бобкова И.Н.** – д.м.н., проф., профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва. Член Ассоциации нефрологов.
- 3. Ватазин А.В.** – д.м.н., проф., руководитель хирургического отделения трансплантации почки, зав. кафедрой трансплантологии, нефрологии и искусственных органов, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва. Главный внештатный специалист нефролог Минздрава РФ по ЦФО. Президент Ассоциации нефрологов. Заслуженный врач РФ. Заслуженный деятель науки РФ.
- 4. Добронравов В.А. (председатель рабочей группы)** – д.м.н., проф., зам. директора научно-исследовательского института нефрологии по научной работе, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университета им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург. Член Правления Ассоциации нефрологов.
- 5. Захарова Е.В.** – к.м.н., доцент кафедры нефрологии и диализа Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, доцент кафедры нефрологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, заведующая отделением нефрологии Городской клинической больницы им. С.П. Боткина, Москва. Председатель Российского диализного общества.
- 6. Карунная А.В. (секретарь рабочей группы)** – врач-нефролог отделения хронического гемодиализа клиники научно-исследовательского института нефрологии, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург. Член Ассоциации нефрологов.
- 7. Козловская Н.Л.** – д.м.н., проф., кафедра внутренних болезней с курсом функциональной диагностики и кардиологии им. акад. В.С. Моисеева, Российский университет дружбы народов, руководитель центра помощи беременным с патологией почек, Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева, Москва. Член Ассоциации нефрологов.
- 8. Смирнов А.В.** – д.м.н., проф., директор научно-клинического исследовательского центра, директор научно-исследовательского института нефрологии, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней с клиникой, Первый Санкт-Петербургский

государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург. Член Правления Ассоциации нефрологов.

9. Храброва М.С. – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург. Член Правления Ассоциации нефрологов

10. Чеботарева Н.В. – д.м.н., кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва. Член Ассоциации нефрологов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

В качестве основы для разработки клинических рекомендаций по МПГН были использованы рекомендации «Мембранопролиферативный гломерулонефрит» 2013 г., международные рекомендации по проблеме. Процесс подготовки рекомендаций состоял из следующих этапов: выбор руководителя, членов рабочей группы (РГ) и секретариата; определение в ходе дискуссий наиболее важных для реальной клинической практики областей, которые должны покрывать рекомендации; определение частных вопросов для исследования и формулировки рекомендаций; разработки приемов поиска доказательной базы; формирование окончательного перечня рекомендаций и его структуры. Указания, представленные в настоящих рекомендациях, основаны на выполненном членами группы анализе исследований в нефрологии и смежных областях медицины, их систематических обзоров и МА, опубликованных до мая 2021 г.

Члены РГ стремились, чтобы каждая рекомендация базировалась на максимально возможных уровнях достоверности и убедительности рекомендаций. Тем не менее, РГ сочла необходимым оставить ряд рекомендаций, формально имеющих низкий уровень доказательности или основанных на экспертной оценке, с учетом многолетнего опыта ведения пациентов соответствующего профиля и того, что эти рекомендации могут иметь существенное значение для практической работы.

Для оценки качества и силы рекомендации использовали уровни достоверности доказательств и убедительности рекомендаций (табл.1-3).

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врач-нефролог.
2. Врач-терапевт.
3. Врач-терапевт участковый.
4. Врач общей практики (семейный врач).
5. Врач-уролог.
6. Врач-гематолог.
7. Врач-ревматолог.
8. Врач-инфекционист.
9. Врач-офтальмолог
10. Врач-патологоанатом

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

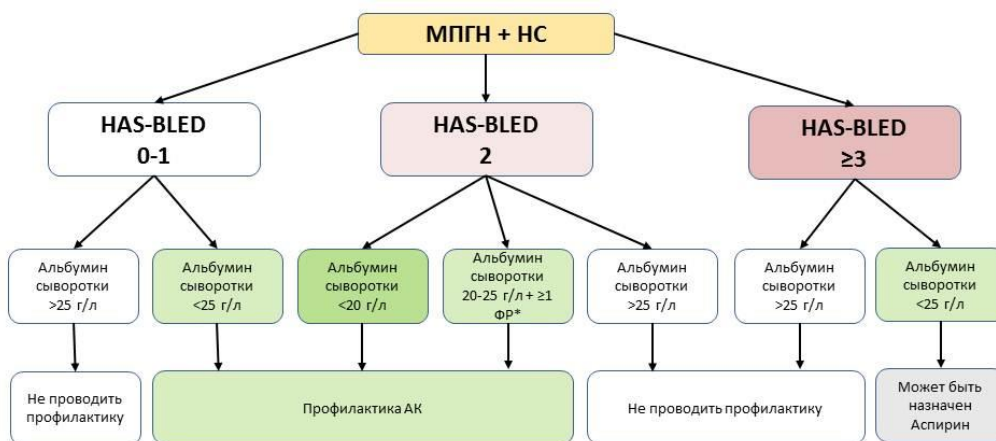
Таблица 1. Коррекция доз аналогов нуклеозидов/нуклеотидов и интерферона альфа2а в зависимости от клиренса креатинина [204].

Клиренс креатинина (мл/мин)	Ламивудин	Телбивудин	Адефовир	Энтекавир	Тенофовир	Пегилированный интерферон альфа2а
≥50	100 мг/сут	600 мг/сут	10 мг/сут	0,5 мг/сут	245 мг/сут	180 мкг подкожно/нед
30-49	100 мг/сут первая доза, затем по 50 мг/сут	600 мг через день	10 мг через день	0,25 мг/сут	245 мг через день	135 мкг подкожно/нед
15-29	35 мг/сут первая доза, затем 25 мг/сут	600 мг каждые 3 дня	10 мг каждые 3 дня	0,15 мг/сут	245 мг каждые 2-3 дня	-
5-14	35 мг/сут первая доза, затем 15 мг/сут	600 мг каждые 3 дня	10 мг каждые 3 дня при клиренсе >10 мл/мин	0,05 мг/сут при клиренсе >10 мл/мин	245 мг/нед при клиренсе >10 мл/мин	-
<5	35 мг/сут первая доза, затем 10 мг/сут	600 мг каждые 4 дня	10 мг/нед если начата ЗПТ ГД	0,5 мг/нед если начата ЗПТ ГД	245 мг/нед если начата ЗПТ ГД	-

Примечания: ЗПТ – заместительная почечная терапия; ГД – гемодиализ.

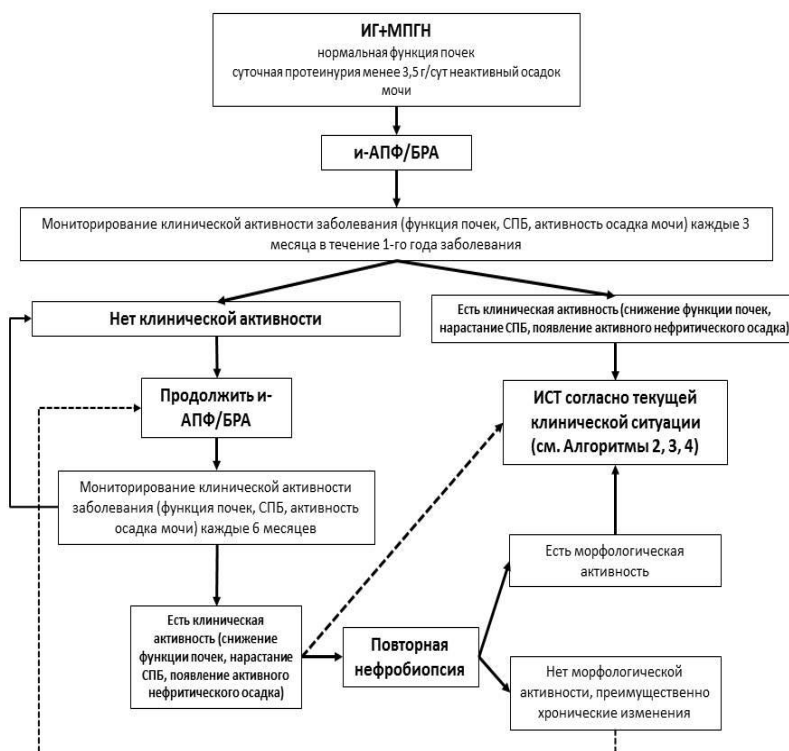
Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Алгоритм 1. Применения антикоагулянтной/ дезагрегантной терапии у пациентов с НС и МПГН.

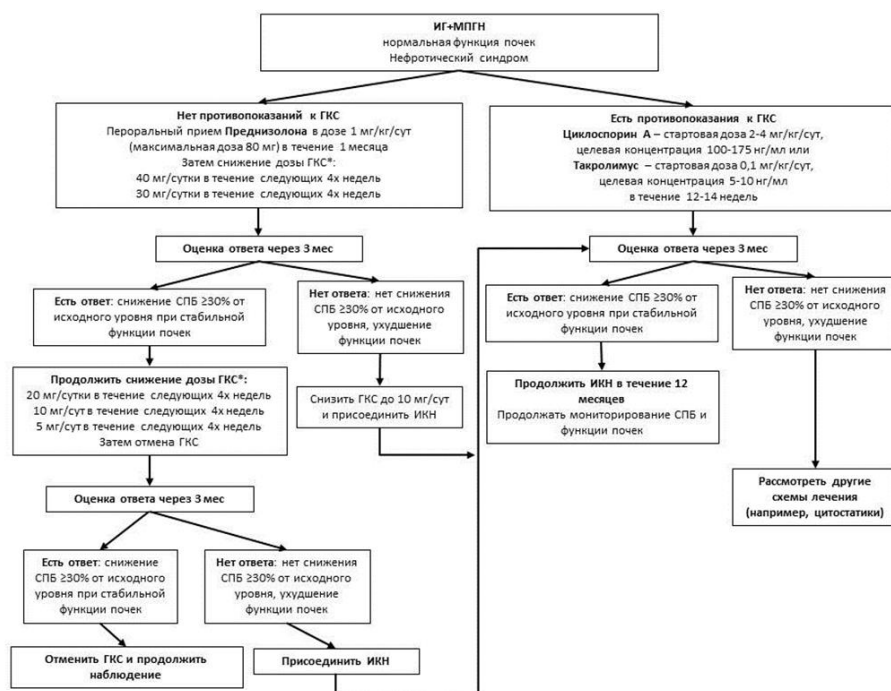


ФР – факторы риска. * суточная протеинурия >10 г/л, индекс массы тела >35 кг/м², наследственная тромбофилия, хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса, недавнее хирургическое лечение, иммобилизация

Алгоритм 2. Лечение идиопатического ИГ+МПГН.

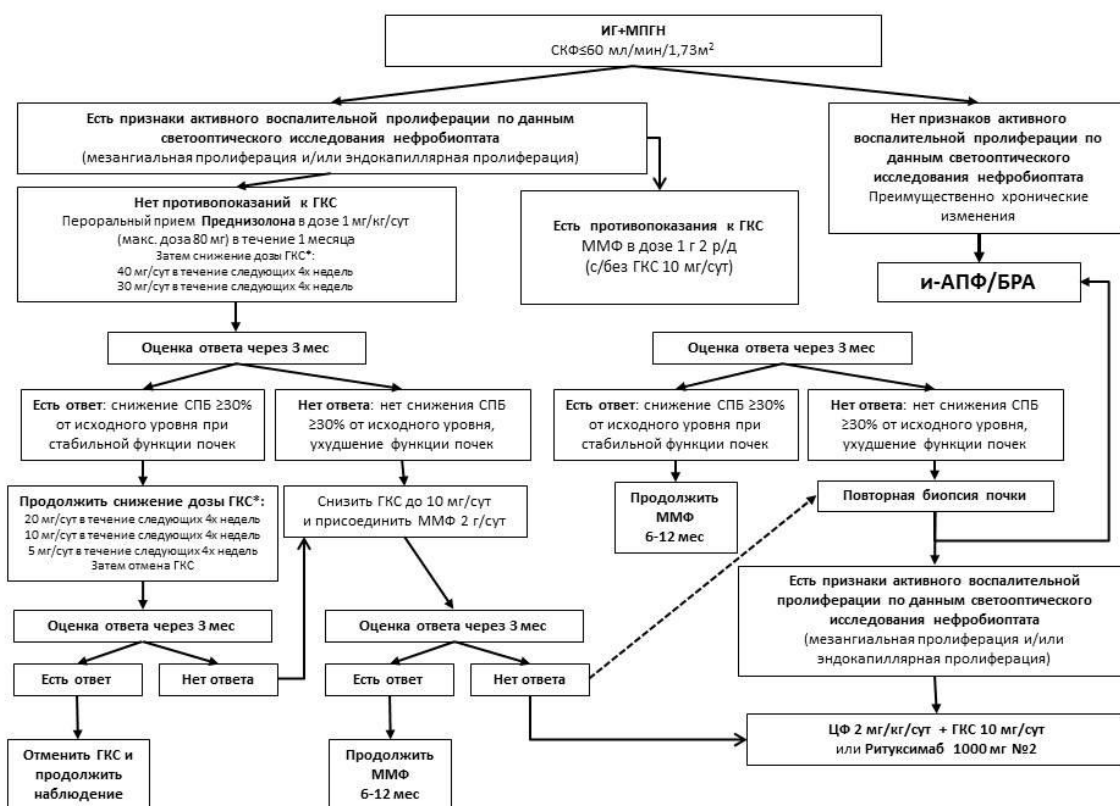


Алгоритм 3. Лечение идиопатического ИК+МППГН при НС и нормальной функции почек.

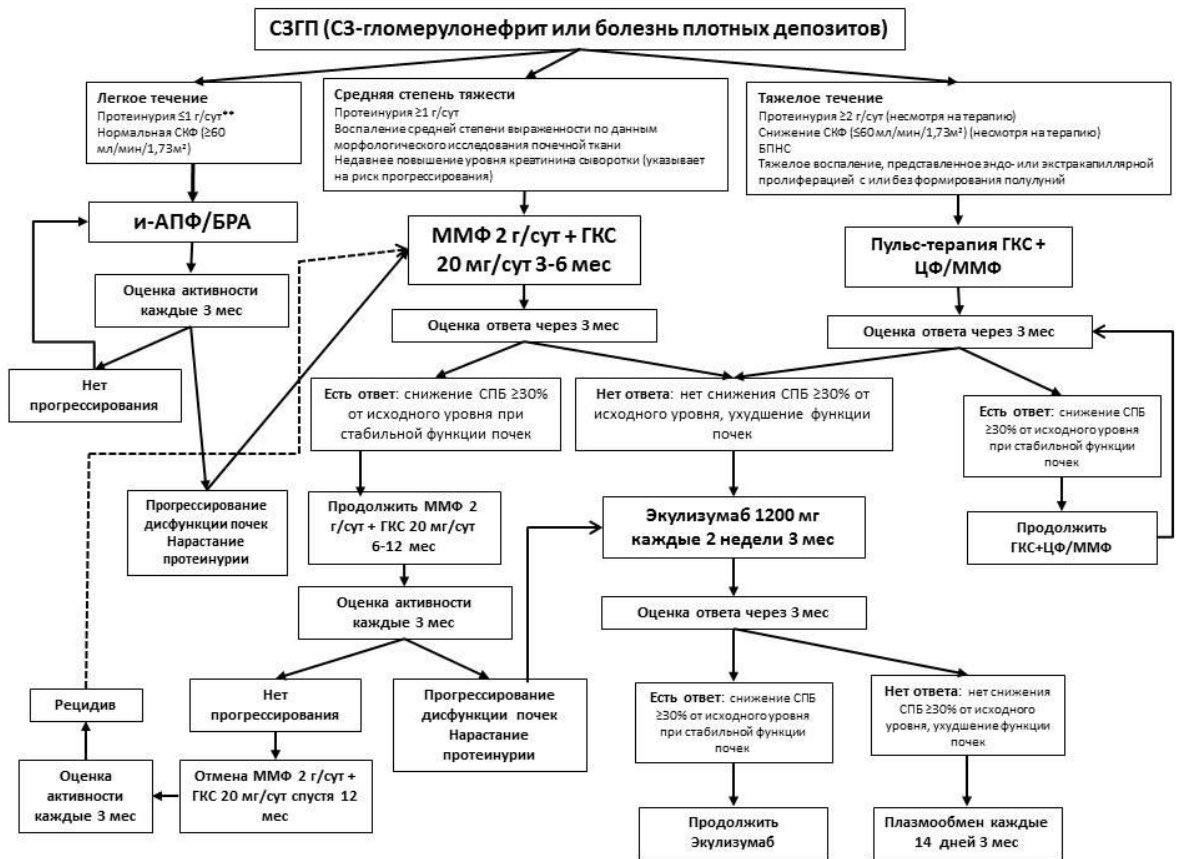


*схемы снижения ГКС могут быть другими принятыми в центре

Алгоритм 4. Лечение идиопатического МППГН при сниженной функции почек.



Алгоритм 5. Лечение СЗ-гломерулопатии.



Приложение В. Информация для пациента

Мембранопролиферативный гломерулонефрит – это вариант гистологического течения хронического заболевания почек, которое приводит к утрате их функции в случае отсутствия своевременной диагностики и лечения. МПГН является лишь морфологическим диагнозом, но не говорит об этиологии патологического процесса, приведшего к нему. Как правило, этот патологический процесс вторичен по отношению к какой-либо иной болезни. Например, поражение почек в виде МПГН может быть при хронической инфекции, в частности, при гепатитах С и В, при системной красной волчанке, при гематологических заболеваниях.

Подозревать наличие МПГН позволяет наличие таких симптомов, как снижение количества мочи, появление отеков, возникновение артериальной гипертензии, появление белка и/или эритроцитов в моче. Дальнейшая диагностика МПГН должна проводиться врачом-нефрологом. Диагностика включает 2 основных момента, которые должны проводиться одновременно: 1) выполнение биопсии почки для установления именно этого типа поражения почек и определения прогноза; 2) обследование для установления причины поражения почек и выбора тактики лечения. Морфологическое исследование при МПГН обязательно должно включать иммунофлюоресцентное исследование, поскольку оно позволяет во многом определить происхождение заболевания. В некоторых случаях необходимо проведение электронной микроскопии для более точной оценки степени повреждений клубочков и оценке прогноза. Обследование в отношении вторичных причин МПГН может включать разный спектр исследований в зависимости от клинической ситуации и должно проводиться опытным врачом-нефрологом. В случае если причина МПГН не выявлена, может быть установлен диагноз идиопатического МПГН, то есть неуточненной причины. От установления этиологии зависит лечение. Так, лечение при МПГН, обусловленным инфекционным процессом, будет кардинально отличаться от такового при МПГН при системной красной волчанке или гематологической патологии.

Прогноз МПГН зависит от своевременно установленной этиологии процесса, но в целом не является благоприятным в отношении сохранности функции почек. Пациенты с МПГН любой этиологии должны наблюдаться у врача-нефролога для своевременного выявления активности заболевания и профилактики обострений.

Приложение Г1-ГН. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

1. Шкала оценки риска кровотечения HAS-BLED

Показатель	Комментарий	баллы
Гипертония	Неконтролируемая, систолическое АД >160 мм рт. ст.	б
Нарушение функции печени	цирроз, нарушения в печеночных пробах: билирубина > 2 норм + АЛТ/АСТ/ЩФ > 3 норм	б
Нарушение функции почек	диализ, трансплантация почки, креатинин более 200 мкмоль/л	б
Инсульт в анамнезе	Особенно лакунарный	б
Кровотечения	Большие кровотечения в анамнезе (интракраниальное, либо требующее госпитализации, либо со снижением Hb > 2 г/л, либо требующее гемотрансфузию), анемия или предрасположенность к кровотечениям	б
Лабильное МНО	<60 % времени в терапевтическом диапазоне, высокое МНО	б
Возраст > 65	более 65 лет	б
Прием лекарств	прием лекарств, усиливающих риск кровотечения: антиагреганты, НПВП	б

Злоупотребление алкоголем	>8 рюмок в неделю	6
------------------------------	-------------------	---

Результат в 3 балла и более ассоциирован с высоким риском развития кровотечения (3,74 кровотечения на 100 пациенто-лет). Результат в 2 балла и менее — нет значимого повышения риска кровотечений (1,88 кровотечения на 100 пациенто-лет), но необходим тщательный контроль

2. Он-лайн калькулятор HAS-BLED: <https://www.mdcalc.com/has-bleed-score-major-bleeding-risk>

3. Шкала оценки риска применения антикоагулянтов при нефротическом синдроме: med.unc.edu/gntools

Шаблон включения клинических шкал оценки, вопросников и других оценочных инструментов состояния пациента