

Настанови KDIGO 2021 для клінічної практики з управління гломерулярними хворобами

KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021. 100(4S). S1-S276.

Розділ 3. Мембранозна нефропатія

3.1. Діагноз

Практичний пункт 3.1.1. Біопсія нирки не потрібна для підтвердження діагнозу мембранозної нефропатії (МН) у пацієнтів з нефротичним синдромом і позитивним тестом на антитіла до PLA2R.

Практичний пункт 3.1.2. Пацієнти з МН повинні бути обстежені на наявність асоційованих станів незалежно від того, відсутні чи ні антитіла до PLA2R і/або антитіла до THSD7A.

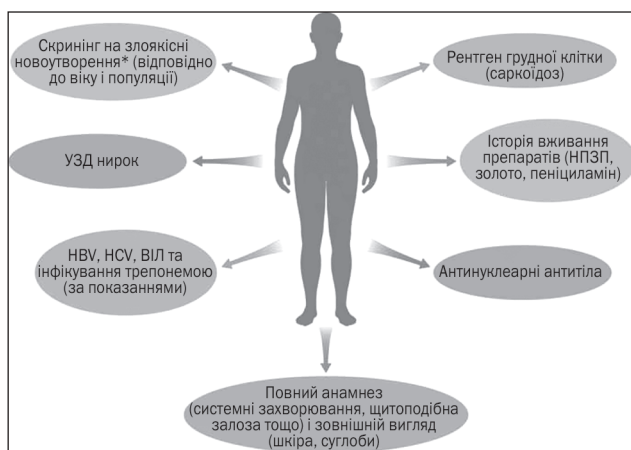


Рисунок 29. Оцінка пацієнтів із МН щодо супутніх станів. Пацієнта з МН необхідно обстежити на наявність супутніх станів незалежно від наявності чи відсутності антитіл до PLA2R або антитіл до THSD7A. *Залежно від країни; результативність скринінгу раку не дуже висока, особливо в молодих пацієнтів. Багато центрів виконуватимуть рентгенографію грудної клітки або комп'ютерну томографію (КТ), виявлятимуть дефіцит заліза й вимагатимуть від пацієнтів участі в національній програмі скринінгу на рак молочної залози і товстої кишки; тест на простатоспецифічний антиген (PSA) проводиться в дорослих чоловіків віком > 50–60 років. HBV — вірус гепатиту В; HCV — вірус гепатиту С; ВІЛ — вірус імунодефіциту людини; НПЗП — нестероїдні протизапальні засоби

Chapter 3: Membranous nephropathy

3.1. Diagnosis

Practice Point 3.1.1: A kidney biopsy is not required to confirm the diagnosis of membranous nephropathy (MN) in patients with nephrotic syndrome and a positive anti-PLA2R antibody test.

Practice Point 3.1.2: Patients with MN should be evaluated for associated conditions, regardless of whether anti-PLA2R antibodies and/or anti-THSD7A antibodies are present or absent.

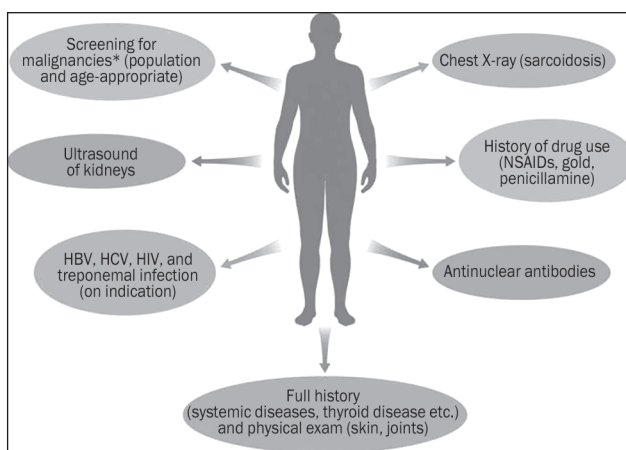


Figure 29. Evaluation of patients with MN for associated conditions. Patient with MN should be evaluated for associated conditions, independent of the presence or absence of anti-PLA2R antibodies or anti-THSD7A antibodies. *Varies per country; the yield of cancer screening is not very high, especially in younger patients. Many centers will perform chest X-ray or computed tomography (CT) scan, look for iron deficiency, and require the patients to participate in the national screening program for breast and colon cancer; a prostate-specific antigen (PSA) test is done in adult males aged > 50–60 years. HBV — hepatitis B virus; HCV — hepatitis C virus; HIV — human immunodeficiency virus; NSAIDs — nonsteroidal anti-inflammatory drugs

3.2. Прогноз

Практичний пункт 3.2.1. У пацієнтів із МН використовуйте клінічні й лабораторні критерії для оцінки ризику прогресуючої втрати функції нирок (рис. 30).

3.3. Лікування

Практичний пункт 3.3.1. Рекомендації щодо лікування пацієнтів із первинною МН:

- усі пацієнти з первинною МН і протеїнурією повинні отримати оптимальну підтримуючу допомогу;
- імуносупресивна терапія повинна бути обмежена в пацієнтів з ризиком прогресуючої втрати функції нирок (рис. 31).

Практичний пункт 3.3.2. Імуносупресивна терапія не потрібна пацієнтам із МН, протеїнурією < 3,5 г/добу, альбуміном у сироватці > 30 г/л за даними бромкрезолового фіолетового (БКФ) або імунометричного аналізу і рШКФ > 60 мл/хв/1,73 м².

Практичний пункт 3.3.3. Імуносупресивна терапія не потрібна пацієнтам із МН, нефротичним синдромом і нормальною рШКФ, якщо немає хоча б одного фактору ризику прогресування захворювання або наявних серйозних ускладнень нефротичного синдрому (наприклад, ГУН, інфекції, тромбоемболічні явища).

3.2. Prognosis

Practice Point 3.2.1: In patients with MN, use clinical and laboratory criteria to assess the risk of progressive loss of kidney function (Figure 30).

3.3. Treatment

Practice Point 3.3.1: Considerations for treatment of patients with primary MN:

- All patients with primary MN and proteinuria should receive optimal supportive care.
- Immunosuppressive therapy should be restricted to patients considered at risk for progressive kidney injury (Figure 31).

Practice Point 3.3.2: Immunosuppressive therapy is not required in patients with MN, proteinuria < 3.5 g/d, serum albumin > 30 g/l by bromocresol purple (BCP) or immunometric assay, and eGFR > 60 ml/min per 1.73 m².

Practice Point 3.3.3: Immunosuppressive therapy is not required in patients with MN, nephrotic syndrome, and normal eGFR, unless at least one risk factor for disease progression is present or serious complications of nephrotic syndrome (e.g., AKI, infections, thromboembolic events) have occurred.

Низький ризик	Помірний ризик	Високий ризик	Дуже високий ризик
<p>— Нормальна рШКФ, протеїнурія < 3,5 г/день і сироватковий альбумін > 30 г/л</p> <p>АБО</p> <p>— Нормальна рШКФ, протеїнурія < 3,5 г/день або знижена > 50 % після 6 місяців консервативної терапії іАПФ/БРА</p>	<p>— Нормальна рШКФ, протеїнурія > 3,5 г/день і без зниження > 50 % після 6 місяців консервативної терапії іАПФ/БРА</p> <p>— Не відповідає критеріям високого ризику</p>	<p>— рШКФ < 60 мл/хв на 1,73 м²* і/або протеїнурія > 8 г/день протягом > 6 місяців</p> <p>АБО</p> <p>— Нормальна рШКФ, протеїнурія > 3,5 г/день і без зниження > 50 % після 6 місяців консервативної терапії іАПФ/БРА</p> <p>І ЩОНАЙМЕНШЕ одне з наступного:</p> <p>— сироватковий альбумін < 25 г/л[†]</p> <p>— PLA2Rab > відн.од/мл[‡]</p> <p>— сечовий α₁-мікроглобулін > 40 мкг/л</p> <p>— сечовий IgG > 1 мкг/хв</p> <p>— сечовий β₂-мікроглобулін > 250 мг/день</p> <p>— індекс селективності > 0,20[§]</p>	<p>— Нефротичний синдром, що загрожує життю</p> <p>АБО</p> <p>— Швидке погіршення функції нирки без іншого пояснення</p>

Рисунок 30. Клінічні критерії оцінки ризику прогресуючої втрати функції нирок. ШКФ і СБК використовуються в рутинній клінічній допомозі. Інші біомаркери можуть бути доступні не в усіх центрах; ця таблиця містить огляд корисних біомаркерів

*Більшість досліджень використовували значення сироваткового креатиніну (SCr) для обґрунтування лікування, а значення SC > 1,5 мг/дл (133 ммоль/л) часто використовуються для визначення ниркової недостатності. Значення рШКФ 60 мл/хв на 1,73 м² визначає ниркову недостатність у молодій людині. Важливо розуміти, що рШКФ зменшується з віком, а значення SCr 1,5 мг/дл (133 ммоль/л) відображає рШКФ 50 мл/хв/1,73 м² у пацієнта 60 років і 37 мл/хв/1,73 м² у 60-річної пацієнтки. Отже, застосовуючи рШКФ для оцінки ризику, слід враховувати вік. [†]Альбумін сироватки слід вимірювати за допомогою БКФ або імунометричного аналізу. [‡]Різні значення не перевірені. Антитіла до PLA2R слід вимірювати з інтервалом від 3 до 6 місяців, коротший інтервал потрібен пацієнтам з високим рівнем антитіл до PLA2R на початку дослідження. Імовірні зміни рівня антитіл до PLA2R під час спостереження додати до оцінки ризику. Зникнення антитіл до PLA2R передусім клінічній ремісії і має призвести до утримання від додаткової терапії. Детальних даних бракує. [§]Індекс селективності розраховується як кліренс IgG/кліренс альбуміну. ІАПФ — інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту; БРА — блокатор рецепторів ангіотензину II; БКФ — бромкрезоловий фіолетовий; рШКФ — розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; IgG — імуноглобулін G; PLA2Rab — антитіла проти рецептора фосфоліпази A2 типу M

Low risk	Moderate risk	High risk	Very high risk
— Normal eGFR, proteinuria < 3.5 g/d and serum albumin > 30 g/l OR — Normal eGFR, proteinuria < 3,5 g/d or a decrease > 50 % after 6 months of conservative therapy with ACEi/AR8	— Normal eGFR, proteinuria > 3.5 g/d and no decrease > 50 % after 6 months of conservative therapy with ACEi/ARB AND — Not fulfilling high-risk criteria	— eGFR < 60 ml/min/1.73 m ^{2*} and/or proteinuria > 8 g/d for > 6 months OR — Normal eGFR, proteinuria > 3.5 g/d and no decrease > 50 % after 6 months of conservative therapy with ACEi/AR8 AND at least one of the following: — Serum albumin < 25 g/l [†] — PLA2Rab > 50 RU/ml [‡] — Urinary α_1 -microglobulin > 40 μ g/min — Urinary IgG > 1 μ g/min — Urinary β_2 -microglobulin > 250 mg/d — Selectivity index > 0.20 [§]	— Life-threatening nephrotic syndrome OR — Rapid deterioration of kidney function not otherwise explained

Figure 30. Clinical criteria for assessing risk of progressive loss of kidney function. eGFR and PCR are used in routine clinical care. Other biomarkers may not be available in all centers; this table provides an overview of useful biomarkers

*Most studies have used serum creatinine (SCr) values to guide management, and SCr values > 1.5 mg/dl (133 mmol/l) are often used to define kidney insufficiency. An eGFR value of 60 ml/min per 1.73 m² defines kidney insufficiency in a young adult. It is important to realize that eGFR decreases with age, and an SCr value of 1.5 mg/dl (133 mmol/l) reflects an eGFR of 50 ml/min per 1.73 m² in a 60-year-old male patient and 37 ml/min per 1.73 m² in a 60-year-old female patient. Thus, when using eGFR in risk estimation, age should be taken into account. [†]Serum albumin should be measured by BCP or immunometric assay. [‡]Cutoff values are not validated. Anti-PLA2R antibodies should be measured at 3-to-6-month intervals, the shorter interval being performed in patients with high anti-PLA2R antibodies levels at baseline. Changes in anti-PLA2R antibodies levels during follow-up likely add to risk estimation. Disappearance of anti-PLA2R antibodies precedes clinical remission and should lead to refraining from anti-angiogenic therapy. Detailed data are lacking. [§]Selectivity index is calculated as clearance of IgG/clearance of albumin. ACEi — angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB — angiotensin II receptor blocker; BCP — bromocresol purple; eGFR — estimated glomerular filtration rate; IgG — immunoglobulin G; PLA2Rab — antibodies against the M-type phospholipase A2 receptor

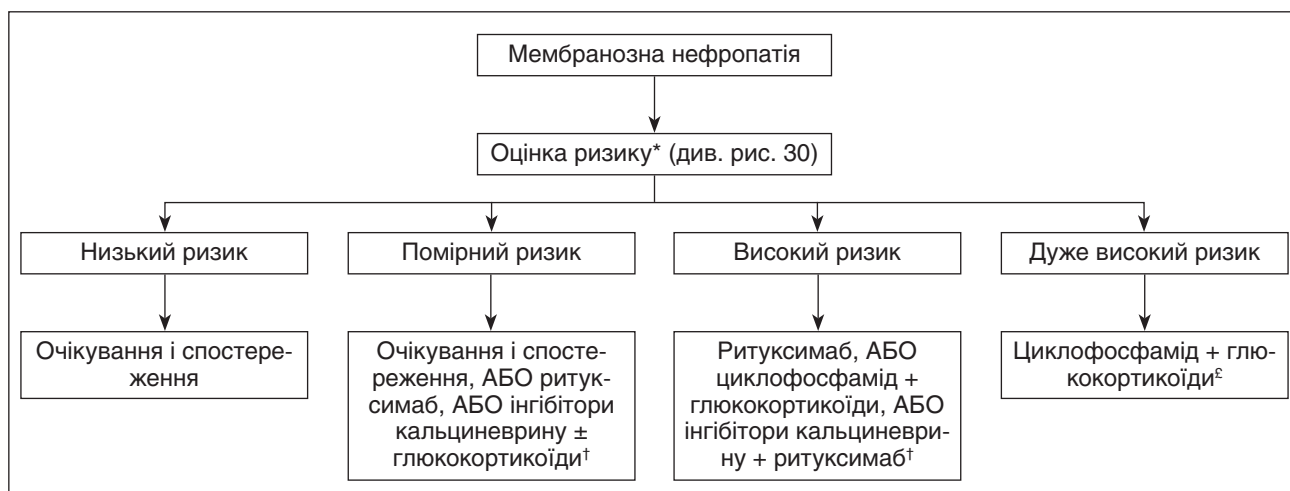


Рисунок 31. Лікування МН з урахуванням ризику

*Див. практичний пункт 3.2.1 і рис. 30 для детального опису оцінки ризику. [†]Монотерапія інгібіторами кальциневрину (ІНК) вважається менш ефективною. Лікування ІКН протягом 6–12 місяців зі швидкою відміною пов'язане з високою частотою рецидивів. Проте його застосування може бути розглянуте в пацієнтів з нормальною рШКФ і помірним ризиком прогресування, оскільки в багатьох із цих пацієнтів розвивається спонтанна ремісія. Застосування ІКН скоротить період протеїнурії. Пацієнтам з високим ризиком прогресування рекомендується додати ритуксимаб після 6 місяців лікування ІКН, за винятком, можливо, пацієнтів з документально підтвердженим зникненням антитіл до PLA2R після лікування ІКН. [‡]Немає достатніх доказів того, що ритуксимаб у стандартних дозах запобігає розвитку ниркової недостатності. Якщо рШКФ падає нижче за 50 мл/хв/1,73 м², дози циклофосфаміду слід зменшити вдвічі. Пацієнтам, які не переносять циклофосфамід або більше не можуть застосовувати циклофосфамід, можна запропонувати ритуксимаб. Рекомендується проконсультуватися з експертним центром. рШКФ — оцінена швидкість клубочкової фільтрації; МН — мембранозна нефропатія; PLA2R — рецептор фосфоліпази А2 типу М

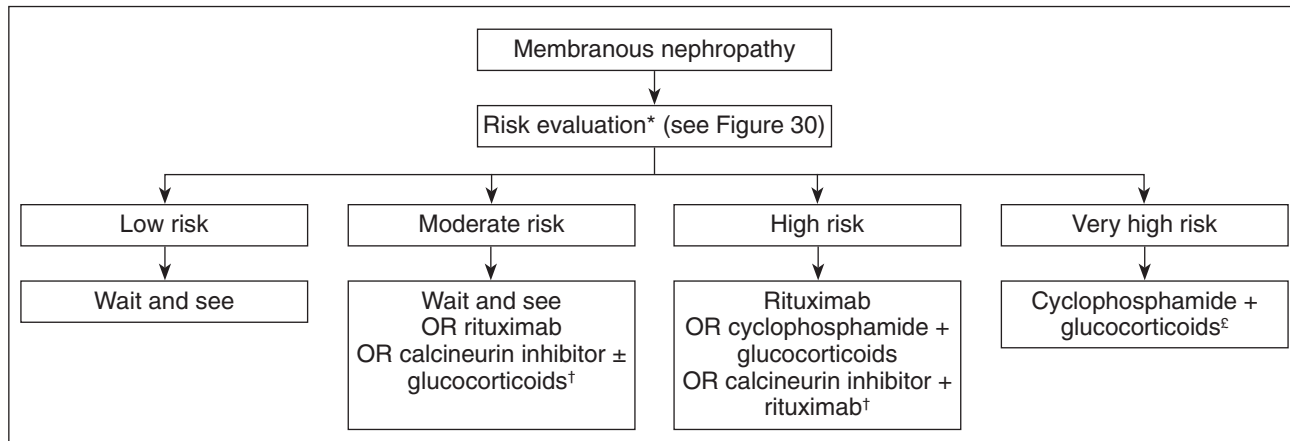


Figure 31. Risk-based treatment of MN

*See Practice Point 3.2.1 and Figure 30 for a detailed description of risk evaluation. †Calcineurin inhibitor (CNI) monotherapy is considered less efficient. Treatment with CNI for 6–12 months with rapid withdrawal is associated with a high relapse rate. Still, its use may be considered in patients with normal eGFR and moderate risk of progression, since many of these patients will develop a spontaneous remission. The use of CNI will shorten the period of proteinuria. In patients with high risk of progression, addition of rituximab after 6 months of treatment with CNI is advised, with the possible exception of patients with documented disappearance of anti-PLA2R antibodies after CNI treatment. ‡There is insufficient evidence that rituximab used in standard doses prevents development of kidney failure. If eGFR falls below 50 ml/min per 1.73 m², the doses of cyclophosphamide should be halved. In patients who do not tolerate or can no longer use cyclophosphamide, rituximab could be offered. Consultation with an expert center is advised. eGFR — estimated glomerular filtration rate; MN — membranous nephropathy; PLA2R — M-type phospholipase A2 receptor

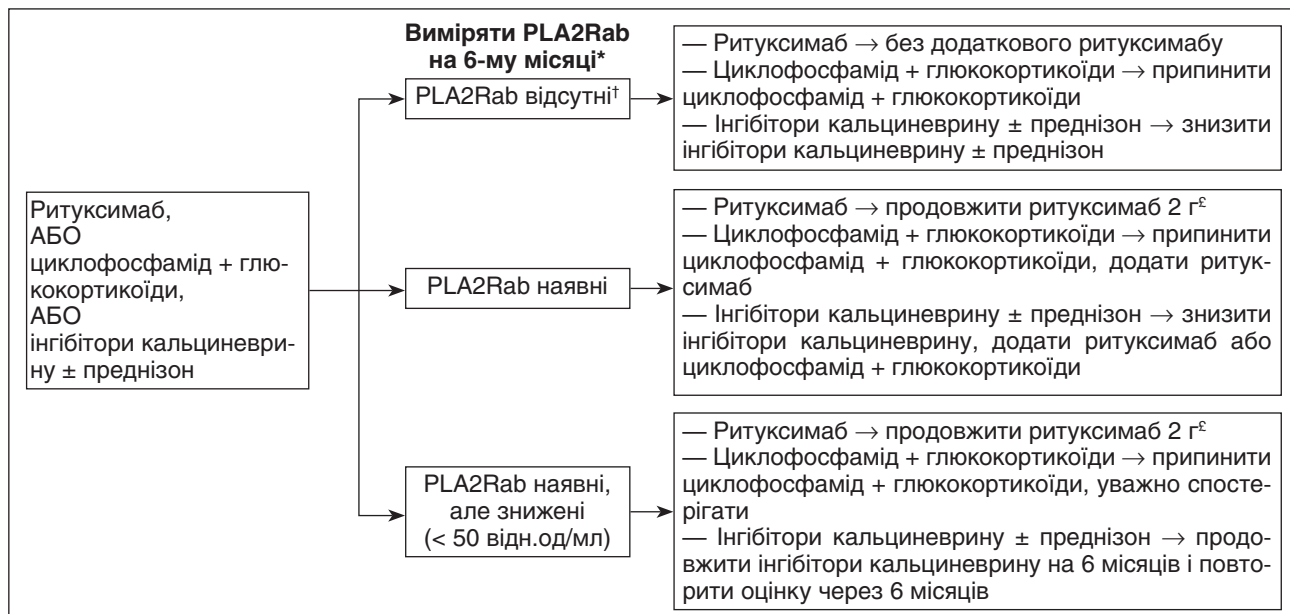


Рисунок 33. Імунологічний моніторинг MN після початку терапії. Дивіться текст для поточних графіків лікування

Примітка: кумулятивна доза циклофосфаміду не повинна перевищувати 36 г з огляду на ризик злоякісності (розділ 1). З огляду на безпеку ми зазвичай обмежуємо кумулятивну дозу до 25 г (у чоловіків вагою 80 кг 6-місячний циклофосфамід у дозі 2,5 мг/кг/добу дорівнює 18 г і 6-місячний щоденний циклофосфамід у дозі 1,5 мг/кг/добу дорівнює 22 г). Пацієнтам, які бажають завагітніти, слід застосовувати менші дози (максимум 10 г). ІКН навряд чи спричинить пізню імунологічну ремісію; у пацієнтів із стійкими антитілами до PLA2R ці препарати можна застосовувати в комбінації з ритуксимабом. Виснаження В-клітин недостатньо, щоб судити про ефективність терапії ритуксимабом; додаткові дози можуть бути розглянуті, навіть якщо В-клітини в периферичній крові відсутні або дуже низькі. Однак цим пацієнтам рекомендується консультація з експертним центром. рШКФ має бути стабільною; якщо ні, то завжди необхідно оцінити наявність інших причин, і якщо зниження рШКФ пов'язане з активністю MN, слід завжди надавати додаткову терапію. *Деякі центри будуть вимірювати антитіла до PLA2R на 3-му місяці й адаптувати лікування в цей час. У більшості пацієнтів відповідь настає протягом 3 місяців після початку терапії. †Негативний імунофлуоресцентний тест свідчить про імунологічну ремісію. Якщо вимірюється за допомогою імуноферментного аналізу, для визначення повної імунологічної ремісії слід використовувати граничне значення 2 відн.од/мл. ‡Повторне лікування ритуксимабом слід проводити так само, як і початкове лікування: 1 або 2 інфузії по 1 г ритуксимабу кожна з інтервалом у 2 тижні. ІКН — інгібітор кальциневрину; рШКФ — оцінена швидкість клубочкової фільтрації; MN — мембранозна нефропатія; PLA2Rab — антитіла проти рецептора фосфоліпази А2 типу М

Рекомендація 3.3.1. Пацієнтам із МН і принаймні одним фактором ризику прогресування захворювання ми рекомендуємо використовувати ритуксимаб або циклофосфамід і глюкокортикоїди по черзі протягом 6 місяців або терапію на основі ІКН протягом 6 місяців з вибором лікування залежно від оцінки ризику (рис. 30, 31) (1B).

Практичний пункт 3.3.4. Тривалий моніторинг рівнів антитіл анти-PLA2R через 6 місяців після початку терапії може бути корисним для оцінки відповіді на лікування в пацієнтів із МН і може використовуватися для коригування терапії (рис. 33).

3.4. Особливі ситуації

Практичний пункт 3.4.1. Алгоритм лікування пацієнтів із МН і початковим рецидивом після терапії (рис. 34).

Практичний пункт 3.4.2. Алгоритм ведення пацієнтів з резистентною до лікування МН (рис. 35).

Практичний пункт 3.4.3. Оцінка реципієнта трансплантованої нирки з МН (рис. 36).

Практичний пункт 3.4.4. Алгоритм ведення дітей із МН (рис. 37).

Практичний пункт 3.4.5. Профілактична антикоагулянтна терапія у пацієнтів із МН і нефротичним синдромом повинна базуватися на оцінці ризику тромботичних подій і ризику ускладнень кровотечі (рис. 38).

Recommendation 3.3.1: For patients with MN and at least one risk factor for disease progression, we recommend using rituximab or cyclophosphamide and alternate month glucocorticoids for 6 months, or CNI-based therapy for 6 months, with the choice of treatment depending on the risk estimate (Figure 30, 31) (1B).

Practice Point 3.3.4: Longitudinal monitoring of anti-PLA2R antibody levels at 6 months after start of therapy may be useful for evaluating treatment response in patients with MN, and can be used to guide adjustments to therapy (Figure 33).

3.4. Special situations

Practice Point 3.4.1: Algorithm for the treatment of patients with MN and initial relapse after therapy (Figure 34).

Practice Point 3.4.2: Algorithm for management of patients with treatment-resistant MN (Figure 35).

Practice Point 3.4.3: Evaluation of a kidney transplant recipient with MN (Figure 36).

Practice Point 3.4.4: Algorithm for management of children with MN (Figure 37).

Practice Point 3.4.5: Prophylactic anticoagulant therapy in patients with MN and nephrotic syndrome should be based on an estimate of the risk of thrombotic events and the risk of bleeding complications (Figure 38).

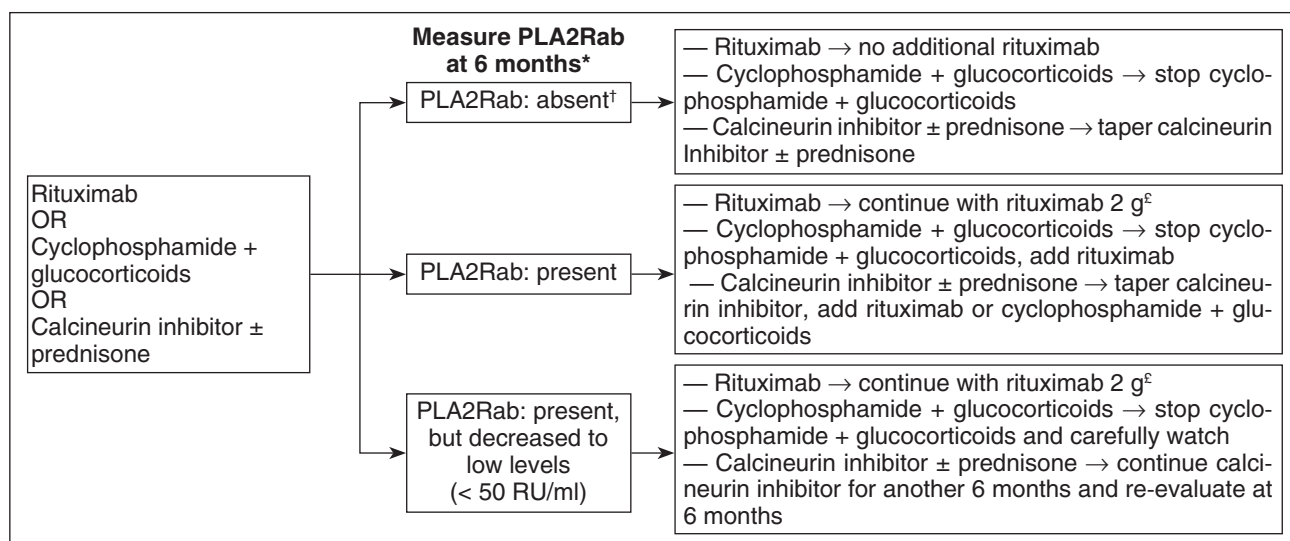


Figure 33. Immunologic monitoring in MN after start of therapy.
See text for current treatment schedules

Note: The cumulative dose of cyclophosphamide should not exceed 36 g in view of the risk of malignancy (Chapter 1). To stay on the safe side, we usually limit the cumulative dose to 25 g (in an 80 kg male: 6 months cyclical cyclophosphamide at a dose of 2.5 mg/kg/d equals 18 g and 6 months daily cyclophosphamide at a dose of 1.5 mg/kg/d equals 22 g). Lower doses (maximum 10 g) must be used in patients who wish to conceive. CNI are unlikely to induce late immunologic remission; in patients with persistent anti-PLA2R antibodies, these drugs may be used in combination with rituximab. B cell depletion is insufficient to judge the efficacy of rituximab therapy; extra doses may be considered even if B cells in the peripheral blood are absent or very low. However, in these patients, consultation with an expert center is advised. eGFR should be stable; if not, then it is always necessary to evaluate for other causes, and if eGFR decrease is attributed to MN activity, always provide additional therapy. *Some centers will measure anti-PLA2R antibodies at month 3, and adapt treatment at that time. In most patients, response occurs within 3 months after start of therapy. †A negative immunofluorescence test indicates immunologic remission. If measured by enzyme-linked immunosorbent assay, a cutoff value of 2 RU/ml should be used to define complete immunologic remission. ^fRetreatment with rituximab should be given similarly to the initial treatment with 1 or 2 infusions of 1 g rituximab each administered 2 weeks apart. CNI — calcineurin inhibitor; eGFR — estimated glomerular filtration rate; MN — membranous nephropathy; PLA2Rab — antibodies against the M-type phospholipase A2 receptor

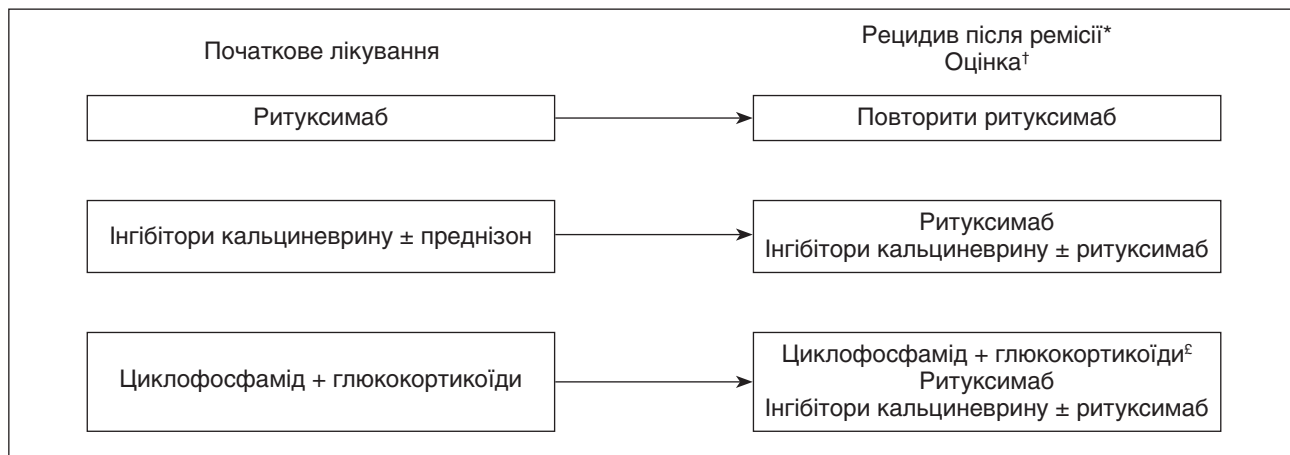


Рисунок 34. Лікування початкового рецидиву після терапії МН. Докладні відомості про загальноприйнятні схеми лікування наведені на рис. 32

*Визначення рецидиву є різним. Деякі автори визначають рецидив після ремісії як збільшення протеїнурії > 3,5 г/добу у пацієнтів, у яких розвинулася часткова або повна ремісія. Ми пропонуємо використовувати для оцінки вміст сироваткового альбуміну й СБК. Якщо СБК знизилось до значень між 2–3,5 г/добу без підвищення рівня сироваткового альбуміну до норми, подальше підвищення СБК слід вважати стійким захворюванням, а не рецидивом після ремісії. У пацієнтів із частковою ремісією (що характеризується нормалізацією рівня сироваткового альбуміну) рецидив слід визначати за підвищенням протеїнурії паралельно зі зниженням рівня сироваткового альбуміну. [†]У цих ситуаціях особливо велике значення має імунологічний моніторинг. Якби в період «клінічної ремісії» антитіла до PLA2R все ще були позитивними, це було б доказом стійкого захворювання. Отже, у пацієнтів з позитивними антитілами до PLA2R доцільно оцінювати антитіла до PLA2R під час ремісії і рецидиву. Курс антитіл до PLA2R повинен передувати клінічному перебігу. У пацієнтів з дуже раннім рецидивом важливо враховувати причини неефективності попередньої терапії (наприклад, комплаєнс, низький рівень препарату, недостатнє виснаження В-клітин, наявність антитіл до ритуксимабу). [‡]Циклофосфамід можна повторити; однак лікарі повинні враховувати максимально переносиму дозу; кумулятивна доза не повинна перевищувати 10 г, якщо потрібне збереження фертильності. Сукупна доза не повинна перевищувати 36 г, щоб обмежити ризик злоякісних новоутворень. МН — мембранозна нефропатія; СБК — співвідношення білка/креатиніну; PLA2R — рецептор фосфоліпази А2 типу М

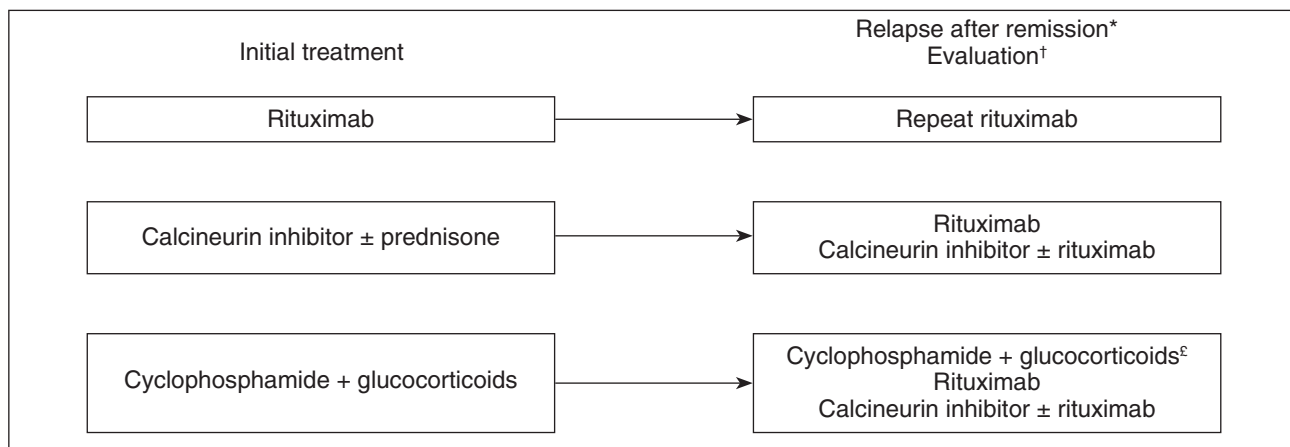


Figure 34. Management of initial relapse after therapy in MN. Details of commonly used treatment regimens are shown in Figure 32

*The definition of relapse is variable. Some authors define relapse after remission as an increase in proteinuria > 3.5 g/d in patients who developed a partial or complete remission. We suggest that the course of serum albumin and PCR should be used in the evaluation. If PCR decreased to values between 2–3.5 g/d without an increase of serum albumin to normal, the subsequent rise in PCR should be considered resistant disease rather than relapse after remission. In patients with a partial remission (characterized by normalization of serum albumin), a relapse should be defined by an increase of proteinuria paralleled by a decrease in serum albumin levels. [†]Immunologic monitoring is of particularly great value in these situations. If, in the period of “clinical remission”, anti-PLA2R antibodies were still positive, this would be evidence for resistant disease. Therefore, in patients with positive anti-PLA2R antibodies, it is advised that anti-PLA2R antibodies be evaluated at the time of remission and relapse. The course of anti-PLA2R antibodies should precede the clinical course. In patients with very early relapse, it is important to consider reasons for the failure of the previous therapy (e.g., compliance, low drug levels, insufficient B cell depletion, presence of anti-rituximab antibodies). [‡]Cyclophosphamide can be repeated; however, physicians must take into account the maximal tolerable dose: the cumulative dose should not exceed 10 g if preservation of fertility is required. The cumulative dose should not exceed 36 g to limit risk of malignancies. MN — membranous nephropathy; PCR — protein-creatinine ratio; PLA2R — M-type phospholipase A2 receptor

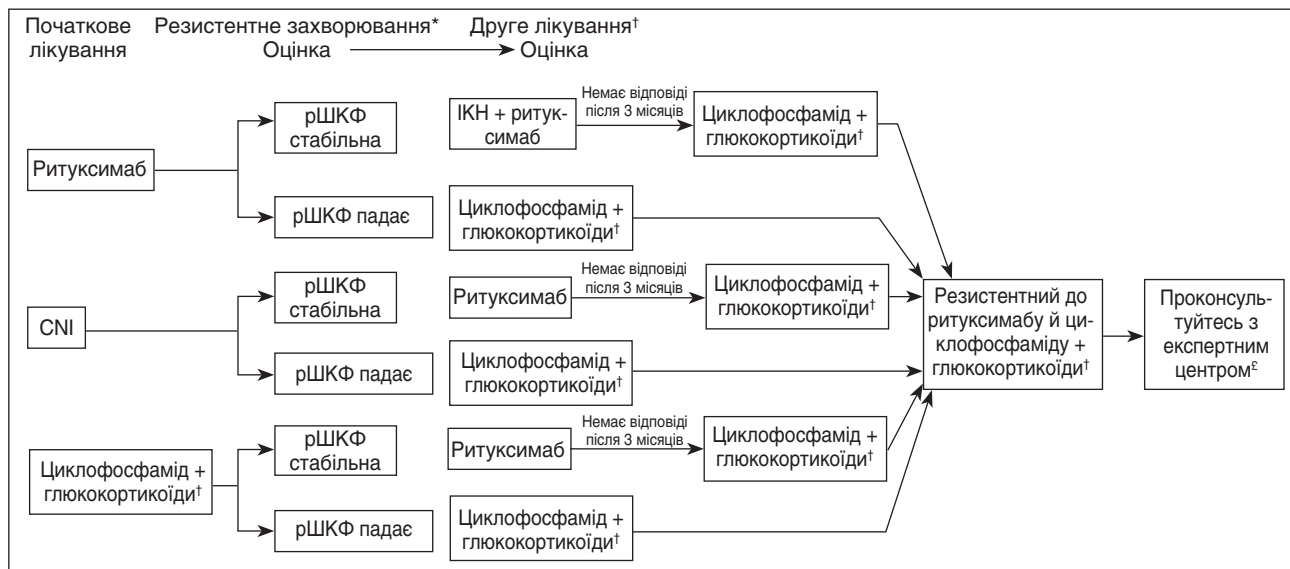


Рисунок 35. Лікування резистентної МН. Деталі загальноприйнятих схем лікування показано на рис. 32

*Оцінка: у пацієнтів з резистентним захворюванням слід перевіряти дотримання й контролювати ефективність (наприклад, відповідь В-клітин, антитіла до ритуксимабу, рівні IgG, лейкоцитопенія під час циклофосфаміду, рівні ІКН). Стійкої протеїнурії недостатньо для визначення резистентності. Якщо протеїнурія зберігається, а сироватковий альбумін підвищився, слід розглянути вторинний фокальний сегментарний гломерулосклероз (ФСГС). Це також підтверджується зникненням антитіл проти PLA2R. У пацієнтів зі стійкою протеїнурією з нормальними або близькими до нормального рівнями сироваткового альбуміну або пацієнтам зі стійкою протеїнурією, незважаючи на втрату антитіл до PLA2R, слід розглянути можливість проведення біопсії нирки для підтвердження активного МН. †Друге лікування залежить від тяжкості погіршення рШКФ за показаннями. Якщо ритуксимаб обрано для другого лікування, відповідь протеїнурії та антитіл до PLA2R слід оцінити через 3 місяці. Лікування циклофосфамідом слід проводити з урахуванням максимально переносимої дози: кумулятивна доза не повинна перевищувати 10 г, якщо потрібно збереження фертильності. Сукупна доза не повинна перевищувати 36 г, щоб обмежити ризик злоякісних новоутворень. Експертні центри все ще можуть використовувати більше, виходячи з оцінки ризику та користі. ‡Пацієнтам, які не реагували на ритуксимаб або циклофосфамід, слід проконсультуватися з експертним центром. Ці центри можуть вибрати експериментальну терапію (бортезоміб, анти-CD38-терапія і бєлімумаб) або вищу дозу традиційної імуносупресивної терапії. ІКН — інгібітор кальциневіну; рШКФ — оцінена швидкість клубочкової фільтрації; ФСГС — фокально-сегментарний гломерулосклероз; МН — мембранозна нефропатія; PLA2R — рецептор фосфоліпази А2 типу М

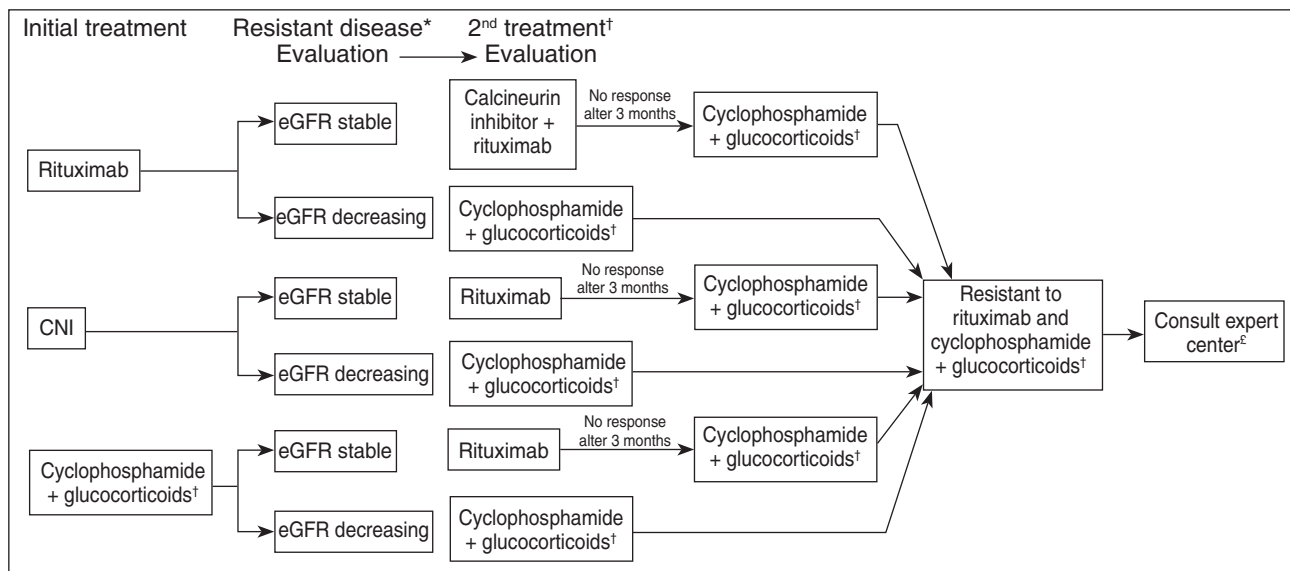


Figure 35. Management of resistant disease in MN. Details of commonly used treatment regimens are shown in Figure 32

*Evaluation: In patients with resistant disease, compliance should be checked and efficacy monitored (e.g., B cell response, anti-rituximab antibodies, IgG levels, leukocytopenia during cyclophosphamide, CNI levels). Persistent proteinuria is not sufficient to define resistance. If proteinuria persists, while serum albumin has increased, one should consider secondary focal segmental glomerulosclerosis (FSGS). This would be further supported by the disappearance of anti-PLA2R antibodies. In patients with persistent proteinuria with normal or near-normal serum albumin levels or patients with persistent proteinuria despite loss of anti-PLA2R antibodies, a kidney biopsy should be considered to document active MN. †Second treatment is dependent on the severity of deterioration of eGFR as indicated. When rituximab is chosen as second treatment, the response of proteinuria and anti-PLA2R antibodies should be evaluated after 3 months. Cyclophosphamide treatment should take into account the maximal tolerable dose: the cumulative dose should not exceed 10 g if preservation of fertility is required. The cumulative dose should not exceed 36 g to limit risk of malignancies. Expert centers may still use more, based on weighing risk and benefits. ‡Patients who did not respond to rituximab or cyclophosphamide should have a consultation with an expert center. These centers may choose experimental therapies (bortezomib, anti-CD38 therapy, and belimumab) or a higher dose of conventional immunosuppressive therapy. CNI — calcineurin inhibitor; eGFR — estimated glomerular filtration rate; FSGS — focal segmental glomerulosclerosis; MN — membranous nephropathy; PLA2R — M-type phospholipase A2 receptor

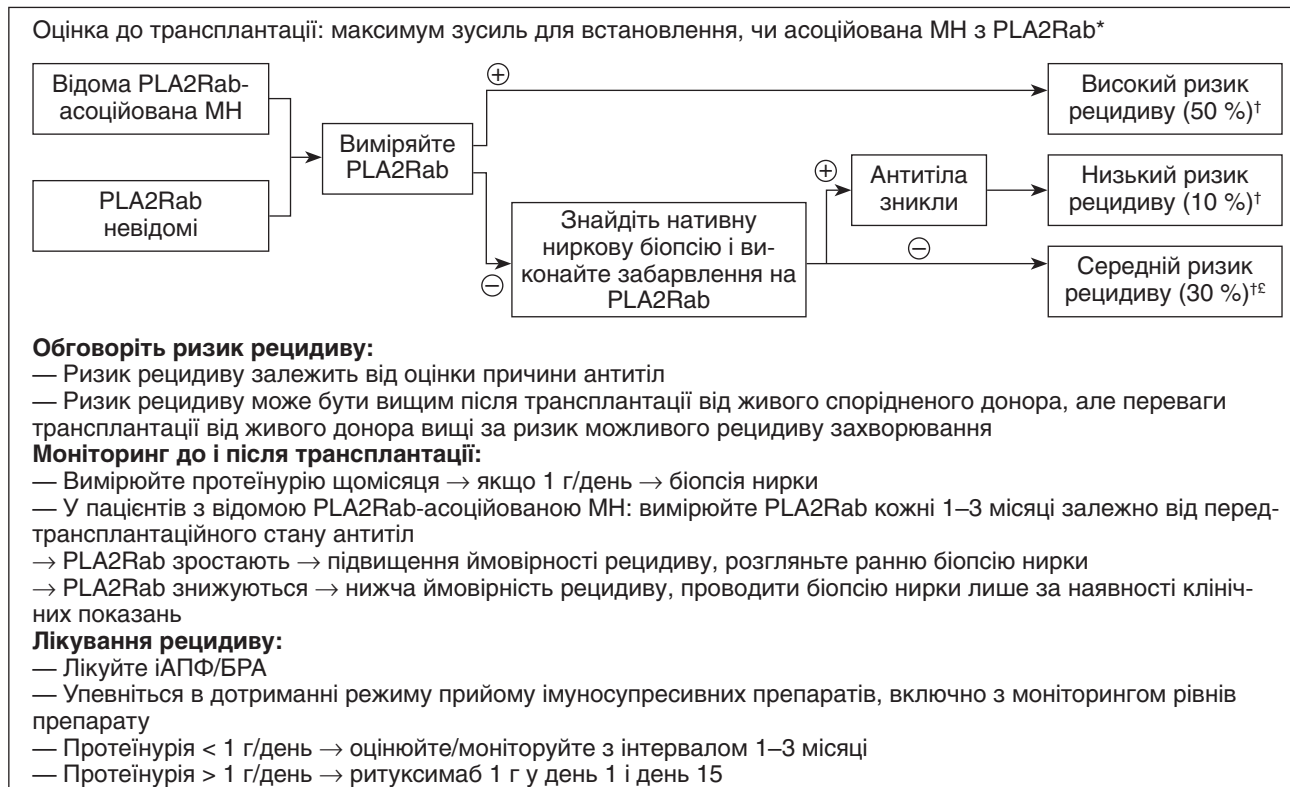


Рисунок 36. Оцінка реципієнта трансплантованої нирки з МН

*Доступні обмежені дані, але той самий алгоритм, імовірно, застосовується до анти-THSD7A-асоційованої МН. †Клінічний рецидив. ‡Оцінена середня частота рецидивів у пацієнтів з МН і неідентифікованим антигеном. Ми вважаємо, що в цих пацієнтів частоту рецидивів можна краще зрозуміти, оцінивши пацієнта на наявність антигену/антитіл THSD7A. МН — мембранозна нефропатія; PLA2Rab — антитіла проти рецептора фосфоліпази А2 типу М; THSD7A — домен тромбоспондину типу 1, що містить 7A

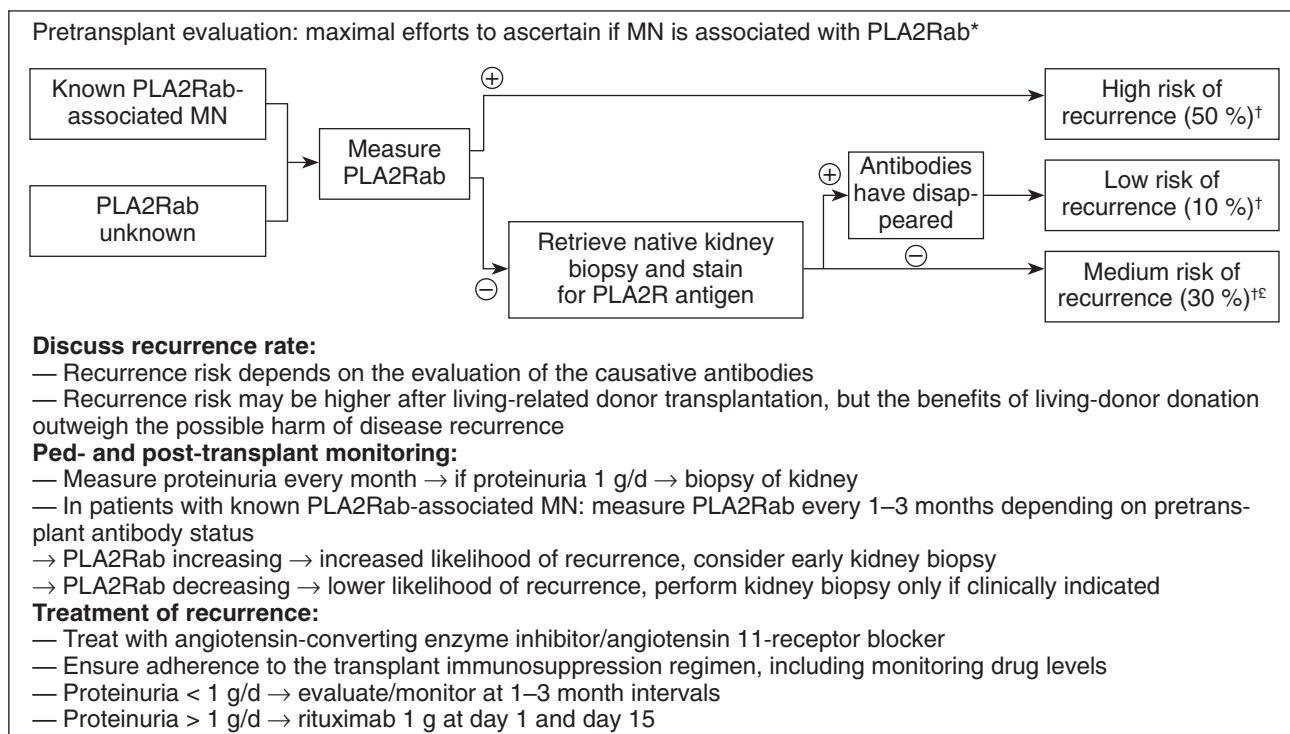


Figure 36. Evaluation of a kidney transplant recipient with MN

*Limited data available, but the same algorithm likely applies to anti- THSD7A-associated MN. †Clinical recurrence. ‡This is the estimated average recurrence rate for patients with MN and unidentified antigen. We suggest that in these patients the recurrence rate can be better estimated by evaluating the patient for THSD7A antigen/antibodies. MN — membranous nephropathy; PLA2Rab — antibodies against the M-type phospholipase A2 receptor; THSD7A — thrombospondin type-1 domain-containing 7A

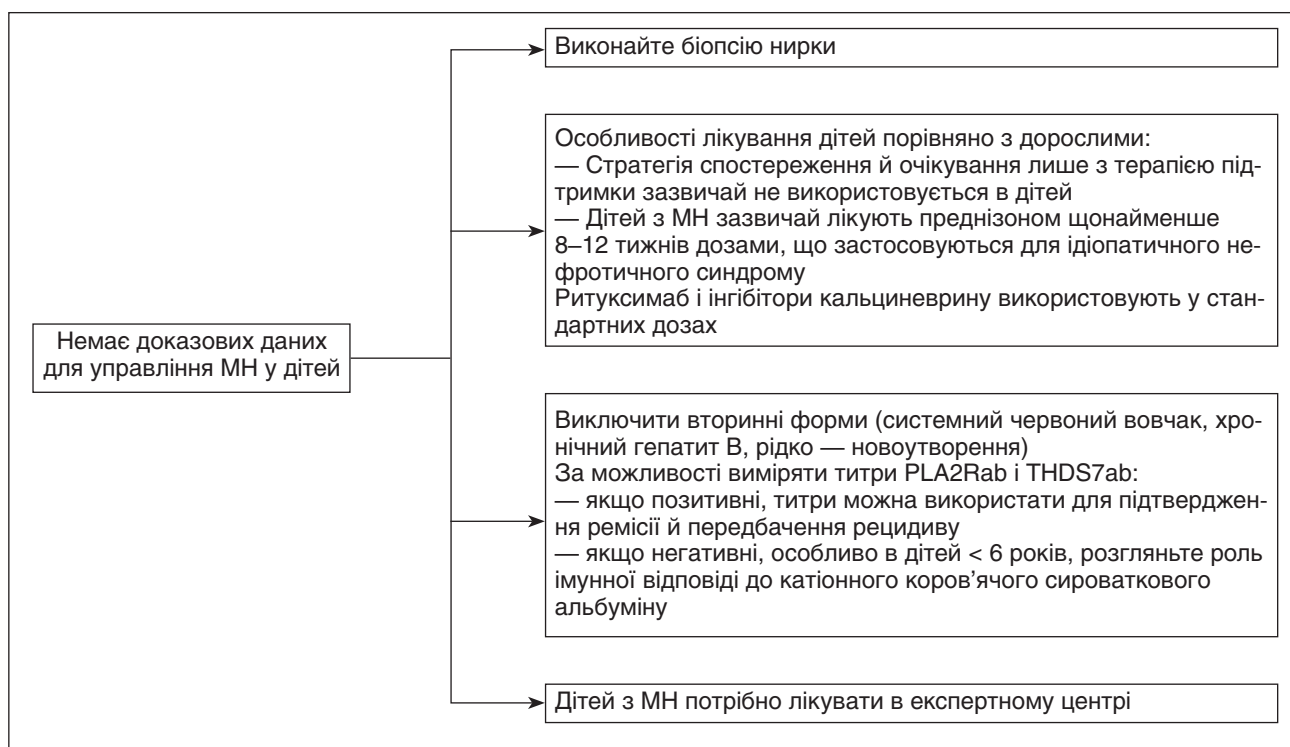


Рисунок 37. Ведення дітей із МН. HBV — вірус гепатиту В; МН — мембранозна нефропатія; PLA2Rab — антитіла проти рецептора фосфоліпази А2 типу М; THSD7Aab — антитіла проти тромбоспондину типу 1, що містить домен 7А

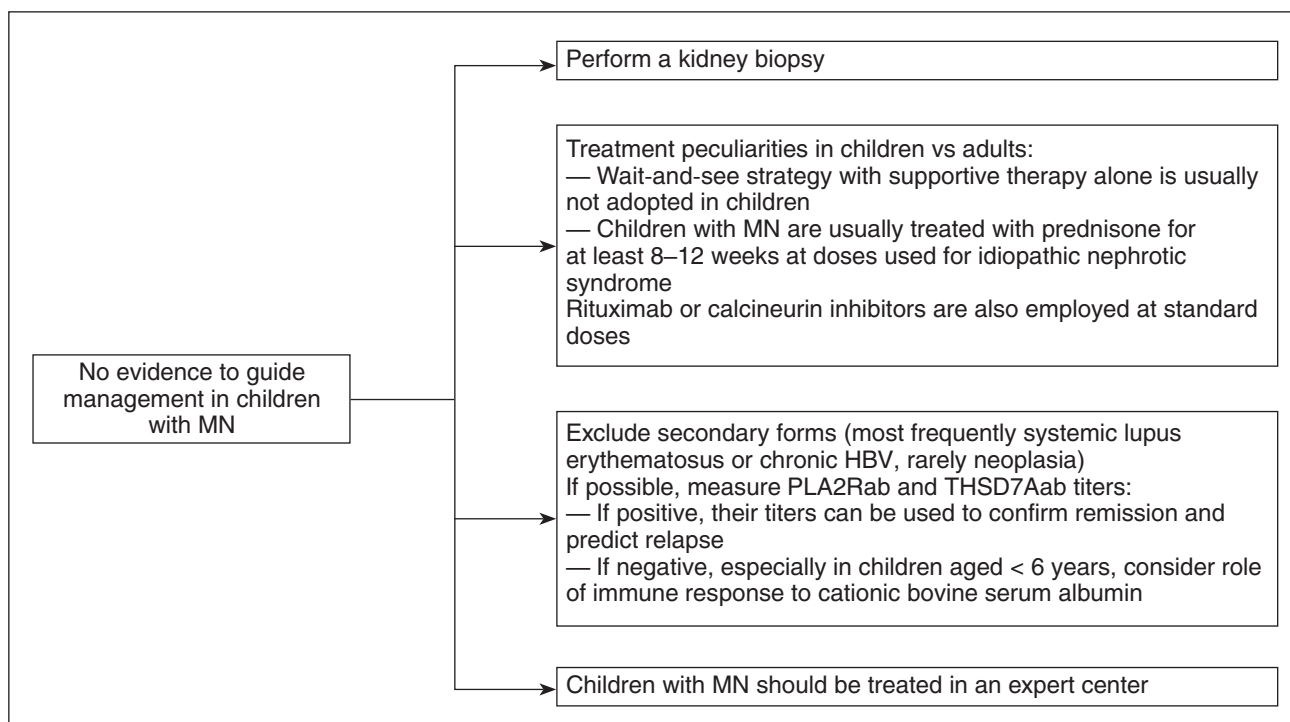


Figure 37. Management of children with MN. HBV — hepatitis B virus; MN — membranous nephropathy; PLA2Rab — antibodies against the M-type phospholipase A2 receptor; THSD7Aab — antibodies against thrombospondin type-1 domain-containing 7A

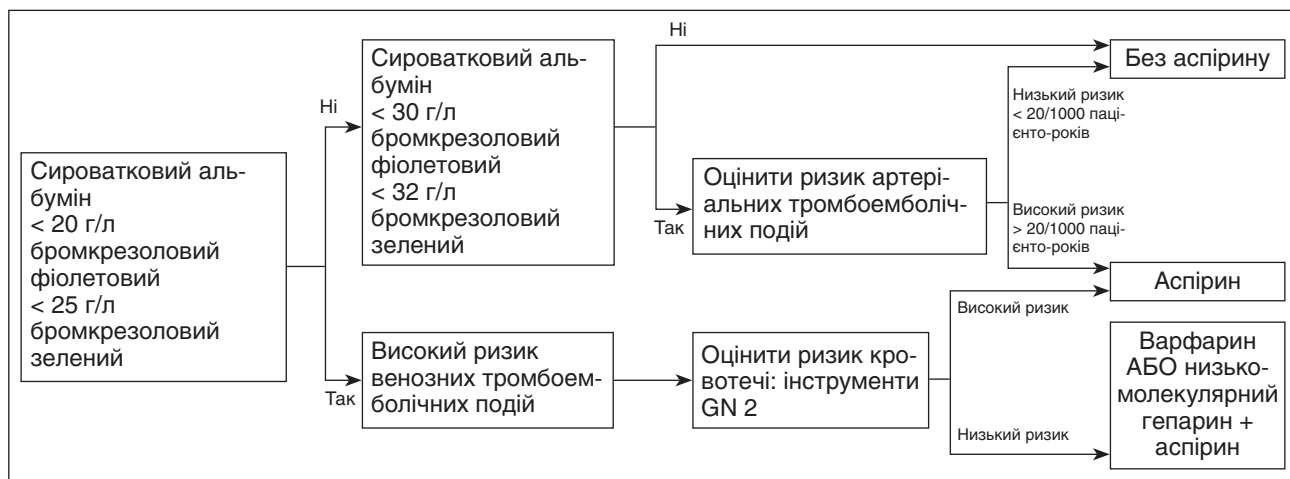


Рисунок 38. Антикоагулянтна терапія у хворих на МН. Адаптовано з *Kidney International*, том 89, випуск 5, Hofstra J.M., Wetzels J.F.M. Чи слід застосовувати аспірин для первинної профілактики тромботичних подій у пацієнтів з мембранозною нефропатією? С. 981-983, Copyright Copyright 2016, з дозволу Міжнародного товариства нефрології. Запропонований алгоритм антикоагулянтної терапії в пацієнтів з мембранозною нефропатією (МН). Цей алгоритм дає рекомендації для клініцистів. Запропоновані граничні значення базуються на висновках експертів.

Розглядаючи терапію антикоагулянтами, важливо збалансувати переваги та ризики. Нижче наведено важливі міркування:

1. Ризик тромботичних подій пов'язаний з рівнем сироваткового альбуміну. Важливо відзначити, що є велика різниця між результатами аналізів на сироватковий альбумін. Концентрація сироваткового альбуміну 25 г/л (2,5 г/дл) з бромкрезоловим зеленим (БКЗ) дорівнює концентрації 20 г/л (2,0 г/дл) з бромкрезоловим фіолетовим (БКФ) або імунонефелометричній оцінці. Імовірно, що більшість досліджень використовували аналіз БКЗ. Розгляньте можливість використання 25 г/л (2,5 г/дл) як порогового значення при використанні БКЗ і 20 г/л (2,0 г/дл) при використанні БКФ або імунонефелометрії.
2. Оцінити ризик венозного тромбозу й ризик кровотечі (<https://www.med.unc.edu/gntools/bleedrisk.html>).
3. Пацієнти з МН і нефротичним синдромом також мають ризик розвитку артеріальних тромботичних подій. Ризик артеріальної тромбоемболії (АТЕ) залежить від віку, анамнезу попередніх подій, цукрового діабету, швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ), паління й тяжкості нефротичного синдрому (НС). Оцінку ризику можна зробити за допомогою Фремінгемської шкали ризику, включно з попередніми подіями й протеїнурією.
4. Використання аспірину є недостатнім для запобігання венозній тромбоемболії (ВТЕ); застосування варфарину є достатнім для запобігання АТЕ.
5. Лікування варфарином: існує більша варіабельність міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС) при нефротичному синдромі й низькій ШКФ; збільшується ризик тромбоутворення відразу після початку прийому високих доз варфарину. Розгляньте можливість розпочати антикоагулянтну терапію з низьких доз низькомолекулярного гепарину, а потім додати варфарин і, коли це терапевтично обгрунтовано, припинити прийом гепарину. Доброю альтернативою є використання низькодозової фільтрації (рШКФ), паління й тяжкості нефротичного синдрому (НС). Оцінку ризику можна зробити за допомогою Фремінгемської шкали ризику, включно з попередніми подіями й протеїнурією.
6. Глюкокортикоїди підвищують ризик тромбоутворення; отже, не можна пропускати антикоагулянтну терапію пацієнтам, які починають терапію преднізолоном.
7. Ризик АТЕ оцінюється за допомогою Фремінгемської шкали ризику з додатковим ризиком у разі низької рШКФ або високої протеїнурії. Оцінка ризику за Фремінгемською шкалою враховує вік, куріння, рівень холестерину в сироватці крові й кров'яний тиск.

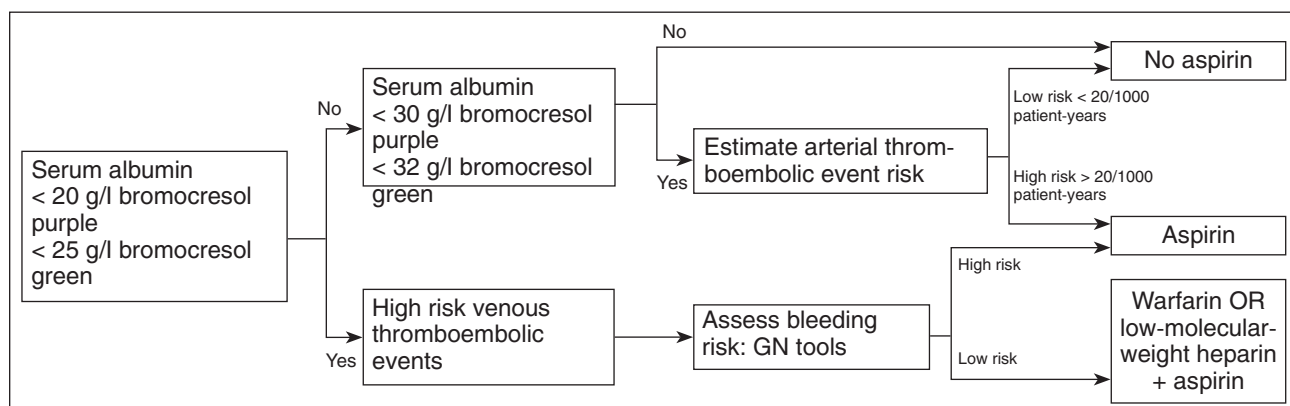


Figure 38. Anticoagulant therapy in patients with MN. Adapted from *Kidney International*, volume 89, issue 5, Hofstra J.M., Wetzels J.F.M. Should aspirin be used for primary prevention of thrombotic events in patients with membranous nephropathy? Pages 981-983, Copyright Copyright 2016, with permission from the International Society of Nephrology. Proposed algorithm for anticoagulant therapy in patients with membranous nephropathy (MN). This algorithm provides guidance for the clinicians.

The proposed cutoff values are based on expert opinion. When considering anticoagulant therapy, it is important to balance benefits and risks. The following are important considerations:

- 1. The risk of thrombotic events is related to the level of serum albumin. It is important to note that there is a large difference among the serum albumin assays. A serum albumin concentration of 25 g/l (2.5 g/dl) with bromocresol green (BCG) equals a concentration of 20 g/l (2.0 g/dl) with bromocresol purple (BCP), or immunonephelometry. It is likely that most studies have used the BCG assay. Consider using 25 g/l (2.5 g/dl) as a threshold when using BCG, and 20 g/l (2.0 g/dl) when using BCP or immunonephelometry.**
- 2. Assess risk of venous thrombosis and risk of bleeding (<https://www.med.unc.edu/gntools/bleedrisk.html>).**
- 3. Patients with MN and nephrotic syndrome are also at risk of developing arterial thrombotic events. The risk of arterial thromboembolism (ATE) is dependent on age, history of previous events, diabetes, estimated glomerular filtration rate (eGFR), smoking, and severity of nephrotic syndrome (NS). Risk assessment can be done using the Framingham risk score, and including previous events and proteinuria.**
- 4. Use of aspirin is insufficient to prevent venous thromboembolism (VTE); use of warfarin is sufficient to prevent ATE.**
- 5. Treatment with warfarin: there is more international normalized ratio (INR) variability in nephrotic syndrome and low eGFR; there is increased risk of thrombosis immediately after starting high-dose warfarin. Consider starting anticoagulation therapy with low-dose low-molecular-weight heparin and then folding-in warfarin and, when therapeutic, stopping the heparin. A good alternative is to use low-dose low-molecular-weight heparin + aspirin for a period of 3 months before switching to warfarin, allowing for judgment on the course of proteinuria.**
- 6. Glucocorticoids increase the risk of thrombosis; thus, anticoagulant therapy should not be omitted in patients who start prednisone therapy.**
- 7. ATE risk is estimated using the Framingham risk score, with added risk in case of low eGFR or higher proteinuria. The Framingham risk score takes into account age, smoking, serum cholesterol, and blood pressure.**

**Наступні розділи в новому номері журналу
Переклад: проф. Д. Іванов, к.м.н. М. Іванова** ■
