

Мембранозная нефропатия в российской популяции

В.А. ДОБРОНРАВОВ, Д.А. МАЙЕР, О.В. БЕРЕЖНАЯ, С.В. ЛАПИН, А.В. МАЗИНГ, В.Г. СИПОВСКИЙ, А.В. СМИРНОВ

ГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Цель исследования. Анализ клинико-морфологических проявлений и оценка эффективности терапии мембранозной нефропатии (МН).

Материалы и методы. Ретроспективно выявляли случаи МН в 2009—2016 гг. с последующим анализом больных первичной МН (ПМН). Титр антител IgG к рецептору фосфолипазы A₂ (анти-PLA₂R AT) определяли методом непрямой иммунофлюоресценции. Оценивали результаты лечения: динамику протеинурии, нефротического синдрома (НС), развитие полных и частичных ремиссий (ПР, ЧР).

Результаты. Выявлен 201 случай МН; у 24,9% установлена вторичная этиология процесса. Распространенность МН среди морфологически подтвержденных гломерулопатий составила 14%, распространенность ПМН — 10,4%. Медиана периода до установления диагноза ПМН достигала 8 (5; 19) мес. Распределение 150 пациентов ПМН (66,7% мужчин, возраст 50±15 лет) по морфологическим стадиям было следующим: I стадия — 23,9%, II стадия — 48,5%, III стадия — 26,1% и IV стадия — 1,5%. Повышение анти-PLA₂R AT выявлено в 51,6% случаев, НС на фоне выраженной протеинурии — у 85,6% больных. В 25% случаев расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) составила <60 мл/мин/1,73 м². Эффекты лечения оценены в 80 случаях; медиана периода наблюдения достигала 19 (8; 40) мес. В 68% случаев имелась ПР (32%) или ЧР (36%) при медиане сроков лечения 26 (13; 44) мес. Спонтанные ПР или ЧР наблюдали у 7,5% больных. При многофакторном анализе вероятность ПР или ЧР увеличивалась в 3,2 раза при применении циклофосамида и/или циклоспорина и уменьшалась по мере снижения рСКФ.

Заключение. ПМН — нередкий вариант гломерулопатии в России, к особенностям которой следует отнести низкую частоту спонтанных ремиссий и выявления анти-PLA₂R AT. В рамках ренопротекции большинству больных ПМН требуются своевременная диагностика и лечение, для индивидуализации выбора и повышения эффективности которого необходимы дальнейшие исследования.

Ключевые слова: первичная мембранозная нефропатия, антитела к PLA₂R, глюкокортикостероиды, циклоспорин, циклофосфамид, спонтанная ремиссия, полная ремиссия, частичная ремиссия.

Membranous nephropathy in a Russian population

V.A. DOBRONRAVOV, D.A. MAYER, O.V. BEREZHNYAYA, S.V. LAPIN, A.V. MAZING, V.G. SIPOVSKY, A.V. SMIRNOV

I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

Aim. To analyze the clinical and morphological manifestations of membranous nephropathy (MN) and to evaluate the efficiency of its therapy.

Materials and methods. MN cases in 2009 to 2016 were retrospectively detected with a subsequent analysis of patients with primary MN (PMN). The titer of IgG-autoantibodies to phospholipase A₂ receptor (anti-PLA₂R Ab) was determined by an indirect immunofluorescence assay. Treatment outcomes, such as the time course of changes in proteinuria, nephrotic syndrome (NS), and the development of complete and partial remissions (CR and PR), were assessed.

Results. MN was detected in 201 cases; the secondary etiology of the disease was established in 24.9%. The prevalence of MN among morphologically confirmed glomerulopathies was 14%; that of PMN was 10.4%. The median period to diagnosis PMN was 8 (5; 19) months. 150 patients with PMN (66.7% were men; age was 50±15 years) were distributed according to the following morphological stages: Stages I (23.9%), II (48.5%), III (26.1%), and IV (1.5%). Elevated anti-PLA₂R Ab levels were found in 51.6% of cases; NS in the presence of proteinuria was detected in 85.6% of patients. An estimated glomerular filtration rate (eGFR) of <60 ml/min/1.73 m² was seen in 25% of cases. Treatment outcomes were evaluated in 80 cases; the median follow-up period was 19 (8; 40) months. 68% of cases had CR (32%) or PR (36%) with a median follow-up of 26 (13; 44) months. Spontaneous CRs or PRs were observed in 7.5% of the patients. Multivariate analysis showed that the probability of CR or PR increased 3.2-fold in the use of cyclophosphamide and/or cyclosporine and decreased as eGFR dropped.

Conclusion. In Russia, PMN is a common type of glomerulopathy, the specific features of which should include the low rates of spontaneous remissions and detection of anti-PLA₂R Abs. For renal protection, the majority of patients with PMN require timely diagnosis and treatment; individualization of the choice of treatment and its enhanced efficiency call for further investigations.

Keywords: primary membranous nephropathy, anti-PLA₂R antibodies, glucocorticosteroids, cyclosporine, cyclophosphamide, spontaneous remission, complete remission, partial remission.

АД — артериальное давление
анти-PLA₂R-АТ — антитела к рецепторам фосфолипазы A₂ M-типа
АПФ — ангиотензинпревращающий фермент;
БРА — блокаторы рецептора ангиотензина II
ГБМ — гломерулярная базальная мембрана

ДИ — доверительный интервал.
ИК — иммунные комплексы
ИСТ — иммуносупрессивная терапия
МН — мембранозная нефропатия
НС — нефротический синдром
ПМН — первичная мембранозная нефропатия

ПР — полная ремиссия
 РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система
 pCKФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации
 СПБ — суточная потеря белка
 ХБП — хроническая болезнь почек
 ЦФ — циклофосфамид

ЧР — частичная ремиссия
 CsA — циклоспорин
 PCr — креатинин сыворотки крови
 PLA₂R — подоцитарный трансмембранный рецептор секретрируемой фосфолипазы A₂ M-типа

По современным представлениям, мембранозная нефропатия (МН) является вариантом гломерулопатии, протекающей с субэпителиальной депозицией иммунных комплексов (ИК). Возникающие при МН изменения подоцитов и структуры гломерулярной базальной мембраны (ГБМ) в большинстве случаев приводят к выраженной протеинурии и нефротическому синдрому (НС) [1]. Различают идиопатический (первичный) и вторичный вариант заболевания; последний составляет около 1/3 всех случаев МН и развивается на фоне аутоиммунных заболеваний, злокачественных образований, инфекций, применения ряда лекарственных препаратов [2, 3]. Первичная МН (ПМН) протекает с образованием ИК *in situ*, в состав которых главным образом входят антитела класса IgG₄ к подоцитарному трансмембранному рецептору секретрируемой фосфолипазы A₂ M-типа (PLA₂R), также регистрируемые в циркуляции [4–7]. Исходя из представлений о ПМН как патологическом процессе аутоиммунной природы с повреждением эпителия клубочков и ГБМ, к основным направлениям лечения относят стабилизацию подоцитов и контроль аутоиммунной реакции, направленный на снижение образования аутоантител, предупреждение образования и выведение ИК. В соответствии с текущими международными рекомендациями с этими целями применяют блокаторы компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и иммуносупрессивную терапию (ИСТ). Помимо международных [8], опубликованы отечественные рекомендации по диагностике и лечению МН [9], хотя оригинальных исследований с описанием возможных особенностей клинико-морфологических проявлений и течения МН в российской популяции мы не обнаружили. Анализ клинических и морфологических проявлений заболевания среди госпитальных случаев с впервые установленным диагнозом МН, а также оценка эффективности последующего лечения стали целью настоящего исследования, которое является первой отечественной работой такого рода у взрослых.

Сведения об авторах:

Майер Дмитрий Андреевич — студент 6-го курса лечебного факультета

Бережная Ольга Владимировна — студентка 6-го курса лечебного факультета

Лалин Сергей Владимирович — к.м.н., зав. лаб. диагностики аутоиммунных заболеваний научно-методического центра Минздрава России по молекулярной медицине

Мазинг Александра Васильевна — н.с. лаб. диагностики аутоиммунных заболеваний научно-методического центра Минздрава России по молекулярной медицине

Сиповский Василий Георгиевич — к.м.н., зав. лаб. клинической иммунологии и морфологии

Смирнов Алексей Владимирович — д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, дир. НИИ нефрологии

Материалы и методы

Пациенты. В ретроспективное исследование вошли все случаи с впервые установленным диагнозом МН в клинике научно-исследовательского института нефрологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова за 7-летний период (01.05.09 по 01.05.2016). Случаи вторичной МН исключены из последующего детального анализа, который проведен в группе из 150 больных с первичным вариантом заболевания, подтвержденным результатами необходимого детального клинического обследования [10, 11].

Демографические и клинические данные. Регистрировали следующие показатели на момент установления диагноза МН и после проведенного лечения: пол, возраст, суточная потеря белка (СПБ), альбумин сыворотки крови, наличие НС, креатинин сыворотки крови (PCr) с определением расчетной скорости клубочковой фильтрации (pCKФ) [12], систолическое и диастолическое артериальное давление (АД). Наличие НС определяли при СПБ >3,5 г/сут/1,73 м² и снижении концентрации альбумина в сыворотке крови <30 г/л.

Морфологические данные. Использовали результаты светоптического, иммуноморфологического и электронно-микроскопического исследований. Для световой микроскопии применяли стандартные методики окрашивания: гематоксилином и эозином, PAS-реакцию, трихромальную окраску и серебрение по Джонсу. Распространенность гистологических изменений различных структур в пределах площади биоптата почки оценивали количественно (глобальный склероз клубочков) и полуколичественно (0 баллов <5%; 1 балл 6–25%; 2 балла 26–50%; 3 балла >50%). Иммуноморфологические данные включали стандартную полуколичественную оценку выраженности депозитов IgG и C3 в клубочках при иммунофлюоресцентной микроскопии (в баллах от 0 до 3). Данные трансмиссионной электронной микроскопии использовали для определения стадий МН [13].

Определение антител к рецептору фосфолипазы A₂. Титр антител класса IgG к рецептору фосфолипазы A₂ (анти-PLA₂R-АТ) определяли в разведениях сыворотки крови методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием клеточной линии, трансфицированной геном PLA₂R человека производства Euroimmun AG (Германия) и технологии ВЮСНIP (норма <1:10).

Период наблюдения и оценка эффектов лечения. Регистрировали данные о проведенной терапии: а) ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторами рецептора ангиотензина II (БРА); б) иммуносупрессивными препаратами — глюкокортикостероидами (ГКС), циклоспорином А (CsA), циклофосфамидом (ЦФ), ритуксимабом, включая их комбинации. Кроме того, регистрировали сроки лечения и исходы в виде оценки наступления ремиссии МН. Полную ремиссию (ПР) определяли при снижении СПБ менее 0,5 г и регрессе НС; частичную ремиссию (ЧР) — при снижении протеинурии на 50% от исходного уровня при абсолютных значениях протеинурии <3,5 г/сут/1,73 м² [2, 14, 15].

Статистический анализ. Для описательной статистики использовали частоты (доли, проценты), средние величины и их стандартные отклонения ($\pm SD$), медианы и интерквартильный размах (25%; 75%) или 95% доверительные интервалы (95% ДИ).

Контактная информация:

Добронравов Владимир Александрович — д.м.н., проф. каф. пропедевтики внутренних болезней, зам. дир. НИИ нефрологии по научной работе; 197022 Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 17; тел./факс: +7(812)338-6916; e-mail: dobbronravov@nephrolog.ru

Межгрупповые различия в зависимости от типа переменной и характера распределения оценивали при помощи критерия *t* Стьюдента, критерия *U* Манна—Уитни, критерия χ^2 Пирсона и дисперсионного анализа. Кумулятивные доли рассчитывали по методу Каплана—Майера. Для выявления связей применяли корреляционный анализ Пирсона или Спирмена, а для оценки ассоциации клинических и морфологических факторов с вероятностью наступления исхода — множественный регрессионный анализ Кокса. Различия или связи считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

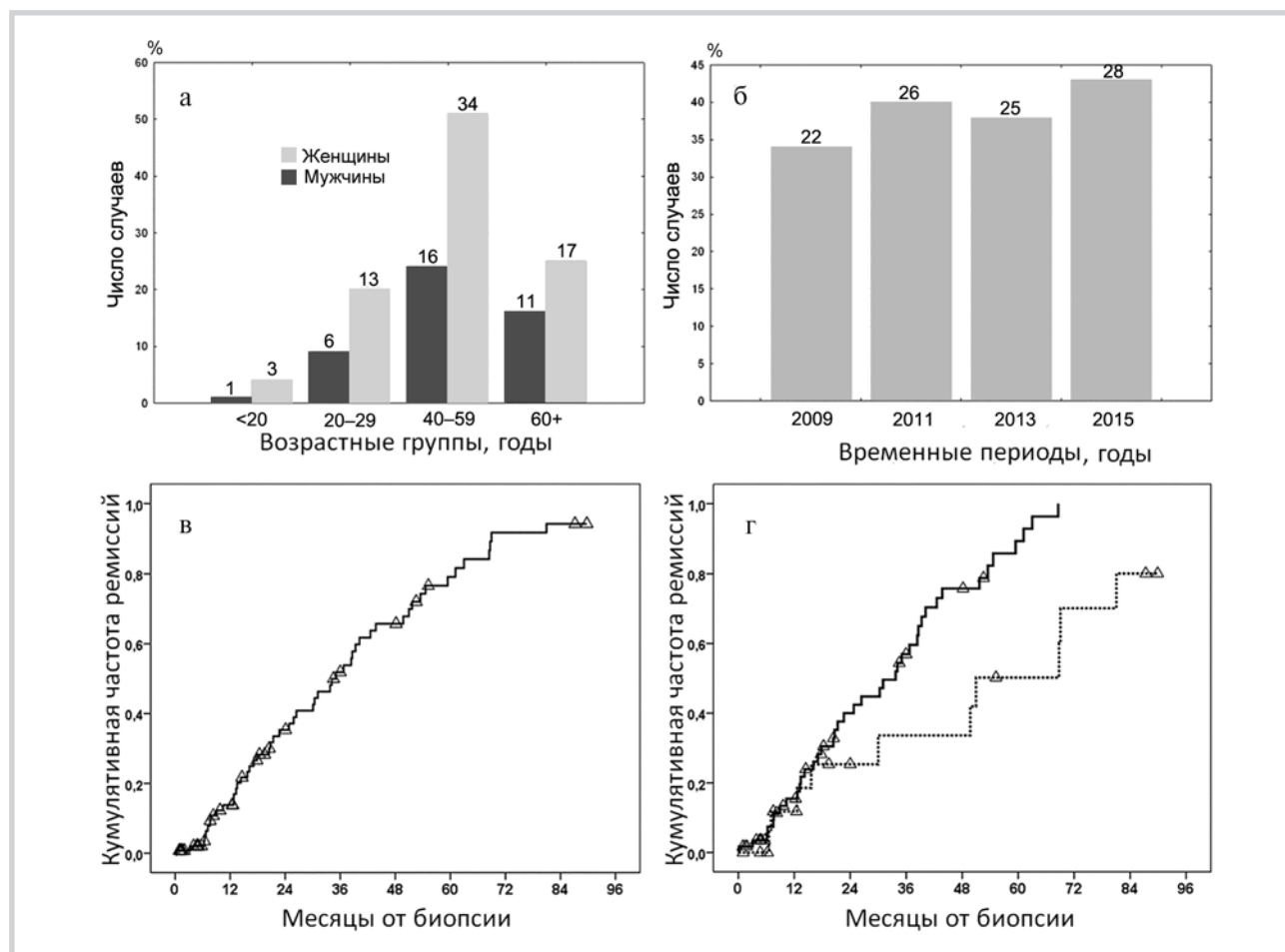
Распространенность МН. В анализируемом периоде в клинике НИИ нефрологии выполнено 1569 первичных биопсий по стандартным клиническим показаниям. Из них признаки первичных или вторичных гломерулопатий выявлены в 1450. Морфологический диагноз МН установлен у 201 пациента, из которых у 50 (24,9%) определена вторичная этиология процесса. Распространенность всех случаев МН среди всех индикаторных биопсий и среди случаев морфологически подтвержденных гломерулопатий составила соответственно 12,8 и 14%, а распространенность ПМН — 9,6 и 10,4%.

Демографические показатели. В группе существенно преобладали мужчины (66,7%) и пациенты старших воз-

растных групп (см. рисунок, а). Средний возраст пациентов был 50 ± 15 лет, а лица мужского в возрасте 41 года—59 лет представляли $1/3$ всех больных с ПМН. В течение анализируемого периода число ежегодно наблюдаемых случаев ПМН оставалось стабильным и составляло от 34 до 43 в пределах 2-летних интервалов (см. рисунок, б).

Морфология. Основные светооптические и иммуноморфологические изменения сводились к отчетливым депозитам IgG и фракции С3-комплемента в капиллярах клубочков, а также изменениям структуры ГБМ за счет ее утолщения и фуксинофильных субэпителиальных отложений (кроме I стадии). С учетом данных ультраструктурного анализа распределение пациентов по морфологическим стадиям заболевания было следующим: I стадия — 23,9%, II стадия — 48,5%, III стадия и IV стадия 26,1 и 1,5% соответственно. По мере прогрессирования признаков повреждения ГБМ отмечали небольшое, но достоверное увеличение выраженности атрофии канальцев, эластофиброза мелких артерий, а также объема гломерулярного матрикса. Доля фибропластических изменений клубочков существенно не различалась (табл. 1).

Анти-PLA₂R-АТ в циркуляции. Среди 82 пациентов, у которых на момент выполнения биопсии почки проведено исследование анти-PLA₂R АТ, повышение их титра



Результаты анализа клиничко-морфологических проявлений и оценки эффективности терапии МН.

а — распределение случаев ПМН по полу и возрасту; б — число и доля случаев ПМН по временным интервалам исследования; в — кумулятивная частота ПР и ЧР в общей группе ($n=80$); г — кумулятивная частота ПР и ЧР у пациентов на фоне терапии ЦФ или/и CsA (сплошная линия) и другой терапии (пунктир); треугольниками обозначены цензурированные случаи.

Таблица 1. Морфологические показатели в зависимости от ультраструктурной стадии мембранозной нефропатии

Показатель	Стадия			P_{ANOVA}
	I	II	III/IV	
Возраст, годы	49 (41; 56)	50 (40; 60)	56 (42; 64)	NS
Утолщение ГБМ, баллы	0 (0; 0)	1 (1; 1)	2 (1; 2)	<0,001
Субэпителиальные депозиты, баллы	0 (0; 0)	1 (1; 2)	2 (1; 2)	<0,001
Сегментарный гломерулосклероз, %	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	NS
Глобальный гломерулосклероз, %	0 (0; 6)	0 (0; 8)	5 (0; 11)	NS
Объем матрикса, баллы	1 (0; 2)	1 (1; 2)	2 (1; 2)	0,009
Тубулярная атрофия, баллы	0 (0; 1)	1 (0; 1)	1 (1; 1)	0,020
Интерстициальный фиброз, баллы	1 (0; 2)	1 (0; 2)	1 (0; 2)	NS
Гиалиноз артериол, баллы	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	NS
Эластофиброз, баллы	0 (0; 1)	1 (0; 2)	1 (1; 2)	0,004
Периваскулярный склероз, баллы	1 (0; 1)	1 (1; 1)	1 (1; 2)	NS

Примечание. Здесь и в табл. 3: NS — различия недостоверны.

Таблица 2. Основные клинические параметры на момент верификации диагноза

Показатель	Значение
СПБ, г	8,5 (5,0; 14,0)
Альбумин сыворотки, г/л	21,0 (15,6; 27,2)
НС, %	85,6
Креатинин, ммоль/л	0,092±0,031
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	83 (59; 99)
Стадии ХБП I/II/III/IV/V, %	39,8/35,0/22,0/3,2/0
Эритроцитурия, клетки в поле зрения	3 (2; 6)
Систолическое АД, мм. рт. ст.	140 (130; 155)
Диастолическое АД, мм. рт. ст.	90 (80; 90)

Примечание. ХБП — хроническая болезнь почек.

выявлено у 51,6%. При повышении анти-PLA₂R AT чаще определяли III и IV стадии ПМН при ультраструктурном анализе (46% против 20,5%; $p=0,002$). Этот показатель прямо коррелировал с исходным уровнем СПБ ($R=0,24$; $p=0,037$) и гемоглобина ($R=-0,31$; $p=0,007$), но не с другими клиническими параметрами.

Клинические проявления на момент верификации диагноза. Установить давность появления протеинурии по данным анамнестического исследования оказалось возможным у 71 пациента с ПМН, а медиана периода до установления диагноза составила 8 (5; 19) мес. У большинства пациентов имелся развернутый НС на фоне выраженной протеинурии при минимальной гематурии. В каждом четвертом случае рСКФ была менее 60 мл/мин/1,73 м². Анализируемую когорту больных также характеризовала склонность к артериальной гипертензии (табл. 2).

Лечение и эффекты. Базисная ИСТ первой линии была назначена 77% пациентов: монотерапия ГКС (10%), ГКС+ЦФ (12%), ГКС+CsA (51%), ритуксимаб (4%). В ряде случаев ЦФ как препарат первого ряда в последующем заменен на CsA (7%); 8 больным назначен ритуксимаб как препарат второго ряда ($n=4$) или в качестве монотерапии ($n=4$). Вместе с ИСТ все больные получали лечение средствами, блокирующими компоненты РААС: ингибиторы АПФ (56%), БРА (20%) и их комбинацию (24%). В 23% случаях проводили лечение только блокаторами РААС, из них ингибиторами АПФ (60%), БРА (20%) или их комби-

нацией (20%). В отсутствие противопоказаний назначали статины и средства профилактики тромбозов.

Данные динамического наблюдения были доступны в 80 случаях, а медиана периода наблюдения составила 19 (8; 40) мес. Смертельных исходов и развития терминальной почечной недостаточности не отмечено. Спонтанные ПР или ЧР наблюдали у 7,5% больных при медиане сроков наблюдения 13 (7; 24) мес.

Среди 72 больных с признаками НС его регресс наблюдали у 62%. В 68% случаев удалось добиться ПР (32%) или ЧР (36%). Определенный ответ на лечение не получен у 32% больных. В группе не ответивших на лечение отмечался более высокий средний возраст, наблюдали более низкие уровни альбумина в сыворотке крови и рСКФ, реже применяли ЦФ. Вместе с тем медиана периода терапии у не ответивших на лечение была в 2,5 раза меньше, чем у достигших ПР/ЧР (табл. 3).

Кумулятивная частота ремиссий увеличивалась пропорционально времени проведения терапии, и у пациентов, получавших ЦФ или CsA, была достоверно больше, чем у находившихся на другой терапии ($p=0,004$; логранговый критерий) (см. рисунок, в, г). Мультивариантный регрессионный анализ показал, что вероятность достижения ПР или ЧР увеличивается в 3,2 раза при применении ИСТ, включающей ЦФ и/или CsA. Вероятность развития ремиссий не отличалась при раздельном анализе случаев применения только CsA или ЦФ ($\text{Exp}\beta=2,93$ (1,03—8,32); $p=0,041$ и $\text{Exp}\beta=3,22$ (1,32—8,12); $p=0,01$, соответственно). Другим независимым фактором, ассоциированным с развитием ремиссии, была исходная рСКФ. В примененной регрессионной модели вероятность развития ремиссии возрастала на 25% на каждые 10 мл/мин/1,73 м² рСКФ (табл. 4).

Обсуждение

Клиника НИИ нефрологии является крупным федеральным центром, в значительной степени покрывающим потребности Санкт-Петербурга в специализированной помощи, и в котором более половины потока составляют пациенты из других регионов Российской Федерации. В связи с этим полученные данные о МН можно считать вполне репрезентативными для отечественной популяции. Представленные сведения о распространенности

Таблица 3. Клинико-морфологические показатели в группе ремиссий (ПР + ЧР) и в группе не ответивших на терапию

Показатель	Ответившие на терапию (ПР+ЧР; n=54)	Не ответившие на терапию (n=26)	p
Возраст, годы	49±15	57±13	<0,001
Стадия I—IV ПМН	2,1±0,7	2,1±0,7	NS
МН III—IV стадий, %	26,5	31,0	NS
анти-PLA ₂ R-АТ, титр ⁻¹	58 (25—91)*	91(44—143)**	0,08
Случаи с повышением анти-PLA ₂ R-АТ, %	44*	68**	NS
Нб, г/л	136±17	133±17	NS
СПБ, г	10,8±7,2	13,0±9,1	NS
Альбумин сыворотки крови, г/л	22,2±7,7	18,3±6,4	0,024
НС до начала лечения, %	88	93	NS
Креатинин, ммоль/л	0,086±0,028	0,102±0,031	0,036
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	85±24	72±24	0,020
Эритроцитурия, клетки в поле зрения	4,2±3,6	4,2±4,9	NS
САД, мм рт.ст.	143±19	142±22	NS
ДАД, мм рт.ст.	89±10	85±11	NS
Динамика СПБ, г	-9,26±6,68	0,35±5,98	<0,001
Динамика СПБ, %	-90 (-97; -67)	10 (-11; 46)	<0,001
Динамика СПБ, г/мес	-0,30 (-0,93; -0,16)	0,030 (-0,13; 0,26)	<0,001
Длительность терапии, мес	26 (13; 44)	10 (5; 20)	0,003
ГКС, %	80	70	NS
ЦФ, %	20	4	0,048
CsA, %	74	67	NS
Ингибитор АПФ, %	88	70	NS
БРА, %	58	63	NS
Ингибитор АПФ+БРА, %	46	33	NS
Ритуксимаб, %	11	8	NS

Примечание. * — n=32; ** — n=19; Нб — гемоглобин; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

Таблица 4. Факторы, ассоциированные с достижением ПР или ЧР при МН: результаты множественного регрессионного анализа (модель Кокса)

Показатель (единицы изменения)	B±SE	Expβ (95% ДИ)	p
Исходная протеинурия (1 г/24)	0,017±0,023	1,018 (от 0,972 до 1,065)	0,452
Возраст (1 год)	0,007±0,016	1,007 (от 0,976 до 1,039)	0,669
ИСТ с CsA или ЦФ (по сравнению с другой терапией)	1,153±0,445	3,166 (от 1,324 до 7,571)	0,010
Стадия III—IV (по сравнению с I—II стадиями)	-0,138±0,368	0,871 (от 0,423 до 1,792)	0,707
рСКФ (1 мл/мин/1,73 м ²)	0,025±0,009	1,025 (от 1,007 до 1,045)	0,008
Среднее АД (1 мм рт.ст.)	0,012±0,012	1,012 (от 0,989 до 1,036)	0,316

первичной и вторичной МН соответствуют современным и историческим данным из других географических регионов и указывают на этот вариант гломерулопатии как нередкую лечебно-диагностическую проблему в рутинной нефрологической практике [16—22].

Существенная частота выявления вторичной МН (24,9%) предполагает проведение обследования для выявления ее причин, особенно в отсутствие детектируемых анти-PLA₂R-антител. С практической точки зрения это требует определения и детализации дополнительных ресурсов и расходов при первичной диагностике в условиях специализированного отделения, выходящей за рамки «стандартного» нефрологического обследования.

В исследованной когорте больных ПМН отмечено преобладание мужчин (66,7%) и представителей старших возрастных групп, что типично и для других популяций

[23—25]. Выявление случаев ПМН у лиц моложе 20 лет было казуистикой (см. рисунок, а).

В 3 случаях из 4 ультраструктурный анализ показал наличие развернутых стадий заболевания (выше I), а у каждого четвертого пациента выявляли III или IV стадию процесса [26, 27]. Одной из вероятных причин можно считать длительное естественное течение процесса, поскольку среди случаев известного дебюта болезни медиана периода до установления диагноза ПМН и начала лечения составляла 8 мес. Показательно, что более чем в 50% случаев время дебюта болезни установить не удалось из-за отсутствия исследований мочи. У большинства протеинурия выполнено впервые в жизни при появлении явных нефротических отеков, что указывает на отсутствие эффективного скрининга на догоспитальном этапе, направленного на выявление гломерулопатий.

Считается, что PLA₂R служит главной мишенью аутоиммунитета при ПМН, хотя другие подоцитарные антигены также могут быть вовлечены в патологический процесс [28, 29]. Более низкая частота выявления анти-PLA₂R-АТ (51,6 %) в сравнении с ранее опубликованными данными (69—82%) [7, 30, 31] возможно связана со снижением выраженности первичной аутоиммунной реакции и/или «потреблением» почками циркулирующих в относительно низкой концентрации антител в результате поздней диагностики ПМН. С практической точки зрения внедрение в клиническую практику пока недоступного в большинстве регионов Российской Федерации метода определения анти-PLA₂R-АТ может иметь существенное клинико-экономическое значение. С одной стороны, это позволит сократить объем дополнительной диагностики, направленной на поиск причин вторичной этиологии процесса, поскольку известно, что анти-PLA₂R-положительные случаи почти всегда относятся к ПМН [4, 6]. С другой стороны, определение и мониторинг анти-PLA₂R-антител может быть важным для оценки прогноза и выбора лечения [32, 33], поскольку их повышенное содержание в циркуляции указывает на активную фазу или персистенцию аутоиммунной реакции, лежащей в основе патогенеза ПМН [31, 34]. Данные представления косвенно подтверждаются достоверной связью титра анти-PLA₂R-антител и протеинурии в анализируемой группе.

Вполне естественно между электронно-микроскопической, светооптической и иммуноморфологической оценками степени повреждения ГБМ прослеживаются отчетливые корреляции. По мере увеличения стадии ПМН отмечено закономерное прогрессирование выраженности фиброза интерстиция [35], связанное с известными «токсическими» тубулярными эффектами протеинурии [36—40]. Вместе с тем обращает внимание отсутствие параллелизма между объемом депозитов иммунных комплексов, содержащих IgG и C3, и степенью гломерулосклероза. Нарастание васкулярных изменений при прогрессировании поражения ГБМ указывает на вероятную патогенетическую связь между изменениями в этих компартаментах почки, определение деталей которой требует дополнительных исследований [41]. Можно также предполагать, что ремоделирование экстагломерулярных сосудов вносит дополнительный вклад в развитие фиброза интерстиция и снижение рСКФ, которое выявлено в значительном проценте случаев ПМН, несмотря на отсутствие выраженного гломерулосклероза. В сравнении с гломерулярными фибропластические изменения сосудов и интерстиция могут иметь более существенное прогностическое значение [42, 43] и рассматриваться в качестве отдельных мишеней ренопротективных вмешательств.

У большинства пациентов выявлен развернутый НС на фоне выраженной протеинурии, что считается типичным для ПМН [2, 8, 44]. В соответствии с текущими клиническими рекомендациями [45] пациентов с ПМН и выраженной протеинурией или НС следует относить к группе очень высокого риска развития терминальной почечной недостаточности и сердечно-сосудистых событий. Более того, по нашим данным, в каждом четвертом случае риски могут дополнительно увеличиваться за счет снижения рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² — известного предиктора смертности [46—48]. Осложнениями НС, а также

дисфункцией почек и артериальной гипертонией, очевидно, объясняется высокая (по сравнению с другими первичными гломерулопатиями) смертность при относительно низких темпах прогрессирования дисфункции почек [49]. В связи с этим основной краткосрочной целью ведения больных с ПМН следует считать существенное и быстрое снижение протеинурии в виде достижения ПР или ЧР. В некотором диссонансе с этими стандартными представлениями находятся клинические рекомендации по лечению больных с ПМН. В частности, на основании результатов отдельных исследований спонтанные ремиссии считают настолько характерной чертой ПМН [50], что ожидание их возможного развития является частью тактики ведения больных с МН и включено в действующие рекомендации [8]. Вместе с тем ремиссии, которые могли быть отнесены к спонтанным, в изучаемой когорте наблюдали лишь в 7,5% случаев при медиане сроков наблюдения 13 (7; 24) мес. Эти данные и наша многолетняя клиническая практика ведения подобных пациентов указывают на то, что низкая вероятность спонтанных ремиссий относится к популяционным особенностям ПМН в Российской Федерации и, очевидно, требует соответствующей коррекции рекомендаций.

Все пациенты получали терапию блокаторами РААС, что основано на представлениях об их ренопротективных свойствах, включая возможные эффекты в отношении подоцитов [51], а большинству также была назначена ИСТ на основе ЦФ или CsA, как правило, в сочетании с ГКС. Несмотря на данные ряда исследований о сопоставимой эффективности ЦФ и CsA в лечении ПМН [52], в описываемой группе отмечали диспропорцию в пользу выбора CsA как препарата первого ряда в соответствии с локальной политикой клиники последних лет [53, 54]. Монотерапию ГКС проводили в отдельных, редких случаях, в основном при противопоказаниях к назначению цитостатических препаратов. Одним из средств лечения больных МН является ритуксимаб, который применен в комбинации с цитостатиками или в качестве монотерапии в небольшой части случаев и имеет определенные перспективы [55—57] наряду с такролимусом, мизорибином и адренокортикотропным гормоном [58—60].

Достижение краткосрочных целей лечения первичной МН, регресса протеинурии и НС определяет долгосрочный прогноз [61, 62]. В анализируемой группе частота ответов на лечение в виде ПР и ЧР составила 68%, что сопоставимо с данными, полученными другими исследовательскими группами в разных географических регионах (58—87%), несмотря на значительно более короткий период наблюдения [58, 63—72].

Полученные данные также указывают на необходимость достаточно длительного лечения, поскольку медиана периода достижения ответа на терапию составила более 2 лет, а кумулятивная частота ремиссий увеличивалась по мере увеличения периода терапии, как и в других наблюдениях [30, 73]. В данном ретроспективном исследовании эффективность применения терапии на основе ЦФ и/или CsA подтверждена ее независимой связью с 3-кратным увеличением вероятности достижения ПР/ЧР при многофакторном анализе. Вместе с тем существенная доля случаев недостаточного ответа на лечение или его отсутствия требуют дальнейшей разработки подходов к индивидуализации выбора оптимальной терапии первого

ряда первой линии с учетом патогенеза, а также фенотипов ПМН, определяемых вариациями клинико-морфологических и иммунологических характеристик [74].

Заключение

Представленное наблюдательное исследование показало, что МН является нередким вариантом гломерулопатии в повседневной практике нефролога, требующим точной и своевременной клинической и морфологической диагностики. Демографические, клинические и морфологические проявления заболевания в России не отличаются от таковых в других географических регионах мира. К особенностям ПМН в отечественной популяции следует отнести низкую частоту спонтанных ремиссий и выяв-

ления антител, а также позднее выявление заболевания. В большинстве случаев пациенты с впервые выявленной ПМН нуждаются в лечении с применением блокады компонентов РААС и иммуносупрессивных препаратов, которая позволяет добиваться необходимых краткосрочных целей рено- и кардиопротекции — снижения протеинурии и регресса НС. Вместе с тем необходимы дальнейшие исследования с анализом отдаленных исходов течения ПМН, направленные на индивидуализацию выбора и повышение эффективности терапии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Лабораторная часть данного исследования частично выполнена за счет гранта Российского научного фонда, Соглашение №16-15-00118

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ma H, Sandor DG, Beck LH Jr. The role of complement in membranous nephropathy. *Seminars in Nephrology*. 2013; 33(6):531-542. doi:10.1016/j.semnephrol.2013.08.004
- Glasscock RJ. The pathogenesis of idiopathic membranous nephropathy: a 50 year odyssey. *Am J Kidney Dis*. 2010;56:157-167. doi:10.1053/j.ajkd.2010.01.008
- Kerjaschki D. Pathogenetic concepts of membranous glomerulopathy (MGN). *J Nephrol*. 2000;13(3):96-100.
- Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, Beck DM, Powell D, Cummins TD, Klein JB, Salant DJ M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 2009;361:11-21. doi:10.1056/NEJMoa0810457
- Hoxha E, Harendza S, Zahner G, Panzer UP, Steinmetz O, Fechner K, et al. An immunofluorescence test for phospholipase-A2-receptor antibodies and its clinical usefulness in patients with membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(8):2526-32. doi:10.1093/ndt/gfr247
- Schlumberger W, Hornig N, Lange S, Probst C, Komorowski L, Fechner K, et al. Differential diagnosis of membranous nephropathy with autoantibodies to phospholipase A2 receptor 1. *Autoimmun Rev*. 2014;13:108-113. doi:10.1038/srep08803
- Qin W, Beck LH, Zeng C, Chen Z, Li S, Zuo K, et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibody in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22:1137-1143. doi:10.1681/ASN.2010090967
- Cattran DC, Feehally J et al. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney International Supplements*. 2012; 2,186-197.
- Бобкова И.Н., Козловская Л.В., Цыгин А.Н., Шилов Е.М. Клинические рекомендации по диагностике и лечению мембранозной нефропатии. *Нефрология*. 2014;18(4):93-100. [Bobkova IN, Kozlovskaya LV, Cygin AN, Shilov EM. Clinical practice guidelines for diagnosis and treatment membranous nephropathy. *Nephrology*. 2014;18(4):93-100. (In Russ.)]
- Rihova Z, Honsova E, Merta M, Jancova E, Rysava R, Reiterova J, Zabka J, Tesar V. Secondary membranous nephropathy — one center experience. *Ren Fail*. 2005;27(4):397-402.
- Glasscock RJ. Secondary membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 1992;7(1):64-71.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-612.
- Churg J, Ehrenreich T. Membranous nephropathy. *Perspect Nephrol Hypertens*. 1973;1:443-448.
- Passerini P, Ponticelli C. Membranous nephropathy. In: Ponticelli C, Glasscock R (eds). *Treatment of Primary Glomerulonephritis*, 2nd edn. Oxford University Press: Oxford, UK, 2009:261-312. doi:10.1093/med/9780199552887.001.0001
- Jha V, Ganguli A, Saha TK et al. A randomized, controlled trial of steroids and cyclophosphamide in adults with nephrotic syndrome caused by idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:1899-1904. doi:10.1681/ASN.2007020166
- Yokoyama H, Taguchi T, Sugiyama H, Sato H. Membranous nephropathy in Japan: Analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). *Clin Exp Nephrol*. 2012;16:557-563. doi:10.1007/s10157-012-0593-7
- Chang JH, Kim DK, Kim HW, et al. Changing prevalence of glomerular diseases in Korean adults: a review of 20 years of experience. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:2406-2410. doi:10.1093/ndt/gfp091
- Xu X, Ning Y, Shang W, Li M, Ku M, Li Q, Li Y, Dai W, Shao J, Zeng R, Han M, He X, Yao Y, Lv Y, Liu X, Ge S, Xu G. Analysis of 4931 renal biopsy data in central China from 1994 to 2014. *Ren Fail*. 2016;38(7):1021-1030. doi:10.1080/0886022X.2016.1183443
- Maixnerova D, Jancova E, Skibova J, Rysava R, Rychlik I, Viklicky O, Merta M, Kolsky A, Reiterova J, Neprasova M, Kidorova J, Honsova E, Tesar V. Nationwide biopsy survey of renal diseases in the Czech Republic during the years 1994-2011. *J Nephrol* 2014, *J Nephrol*. 2015;28(1):39-49. doi:10.1007/s40620-014-0090-z
- Akiyama S, Akiyama M, Imai E, Ozaki T, Matsuo S, Maruyama S. Prevalence of anti-phospholipase A2 receptor antibodies in Japanese patients with membranous nephropathy. *Clin Exp Nephrol*. 2015;19(4):653-660. doi:10.1007/s10157-014-1054-2
- Abe S, Amagasaki Y, Konishi K, et al: Idiopathic membranous glomerulonephritis: Aspects of geographical differences. *J Clin Pathol*. 1986;39:1193-1198.
- Ehrenreich T, Porush JG, Churg J, et al: Treatment of idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 1976;295:741-746.

23. Rihova Z, Merta M, Maixnerowa D. Long-term outcome of patients with idiopathic membranous nephropathy. *Prague Med Rep.* 2006;107:189-198.
24. Troyanov S, Roasio L, Pandes M, et al. Renal pathology in idiopathic membranous nephropathy: a new perspective. *Kidney Int.* 2006;69:1641-1648.
doi:10.1038/sj.ki.5000289
25. Shiiki H, Saito T, Nishitani Y, Mitarai T, Yorioka N, Yoshimura A, Yokoyama H, Nishi S, Tomino Y, Kurokawa K, Sakai H. Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan. *Kidney Int.* 2004;65:1400-1407.
doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00518.x
26. Huang CC, Lehman A, Albawardi A, Satoskar A, Brodsky S, Nadasdy G, Hebert L, Rovin B, Nadasdy T. IgG subclass staining in renal biopsies with membranous glomerulonephritis indicates subclass switch during disease progression. *Mod Pathol.* 2013;26(6):799-805.
doi:10.1038/modpathol.2012.237
27. Toth T, Takebayashi S. Idiopathic membranous glomerulonephritis: a clinicopathologic and quantitative morphometric study. *Clin Nephrol.* 1992;38(1):14-19.
28. Murtas C, Bruschi M, Candiano G, Moroni G, Magistrini R, Magnano A, Bruno F, Radice A, Furci L, Argentiero L, Carnevali ML, Messa P, Scolari F, Sinico RA, Gesualdo L, Fervenza FC, Allegri L, Ravani P, Ghiggeri GM. Coexistence of different circulating anti-podocyte antibodies in membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(9):1394-400.
doi:10.2215/CJN.02170312
29. Hoxha E, Beck LH Jr, Wiech T, Tomas NM, Probst C, Mindorf S, Meyer-Schwesinger C, Zahner G, Stahl PR, Schöpper R, Panzer U, Harendza S, Helmchen U, Salant DJ, Stahl RA. An indirect immunofluorescence method facilitates detection of thrombospondin type 1 domain-containing 7A-specific antibodies in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2016.
doi:10.1681/ASN.2016010050
30. Ruggenti P, Debiec H, Ruggiero B, Chianca A, Pellé T, Gaspari F, Suardi F, Gagliardini E, Orisio S, Benigni A, Ronco P, Remuzzi G. Anti-phospholipase A2 receptor antibody titer predicts post-rituximab outcome of membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(10):2545-2558.
doi:10.1681/ASN.2014070640
31. Oh YJ, Yang SH, Kim DK, Kang SW, Kim YS. Autoantibodies against phospholipase A2 receptor in Korean patients with membranous nephropathy. *PLoS ONE.* 2013;8(4):e62151.
doi:10.1371/journal.pone.0062151
32. Добронравов В.А., Лапин С.В., Лазарева Н.М., Сиповский В.Г., Трофименко И.И., Кисина А.А., Титова В.А., Саганова Е.С., Смирнов А.В. Циркулирующие антитела к рецептору фосфолипазы А₂ при первичной мембранозной нефропатии. *Нефрология.* 2012;16(4):39-44. [Dobronravov VA, Lapin SV, Lazareva NM, Sipovskiy VG, Trofimenko II, Kisina AA, Titova VA, Saganova ES, Smirnov AV. Circulating phospholipase A2 receptor antibodies in primary membranous nephropathy. *Nephrology.* 2012;16(4):39-44. (In Russ.)]
33. Radice A, Trezzi B, Maggiore U, Pregnotato F, Stellato T, Nardano P, et al. Clinical usefulness of autoantibodies to M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R) for monitoring disease activity in idiopathic membranous nephropathy (IMN). *Autoimmun Rev.* 2016; 15:146-154.
doi:10.1016/j.autrev.2015.10.004
34. Lin W, Li H, Li X, Qin Y, Su Y, Yu Y, Guan Y, Duan L, Li Y, Wen Y, Li X. The relationship between anti-phospholipase A2 receptor antibody and idiopathic membranous nephropathy. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2015;54(9):783-788.
35. Paraskevakiou H, Kavantzias N, Pavlopoulos PM, Voudiklari S, Zerefos N, Papagalani N, Davaris P. Membranous glomerulonephritis: a morphometric study. *Pathol Res Pract.* 2000;196(3):141-144
doi:10.1016/S0344-0338(00)80093-X
36. Ryabov SI, Plotkin VY, Freici IJ, Nevorotin AJ. Possible role of the proximal convoluted tubules of human kidney in chronic glomerulonephritis. A quantitative electron-microscopic study. *Nephron.* 1978;21(1):42-47.
37. Sutariya B, Jhonsa D, Saraf MN. TGF- β : the connecting link between nephropathy and fibrosis. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2016;38(1):39-49.
doi:10.3109/08923973.2015.1127382
38. Cravedi P, Remuzzi G. Pathophysiology of proteinuria and its value as an outcome measure in chronic kidney disease. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;76:516-523.
doi:10.1111/bcp.12104
39. Liu WJ, Xu BH, Ye L, Liang D, Wu HL, Zheng YY, Deng JK, Li B, Liu HF. Urinary proteins induce lysosomal membrane permeabilization and lysosomal dysfunction in renal tubular epithelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2015;308:639-649.
doi:10.1152/ajprenal.00383.2014
40. Donadelli R, Zanchi C, Morigi M, Buelli S, Batani C, Tomasoni S, Corna D, Rottoli D, Benigni A, Abbate M, Remuzzi G, Zoja C. Protein overload induces fractalkine upregulation in proximal tubular cells through nuclear factor kappaB- and p38 mitogen-activated protein kinase-dependent pathways. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:2436-2446.
41. Gorritz JL, Martinez-Castelao A. Proteinuria: detection and role in native renal disease progression. *Transplant Rev (Orlando).* 2012;26(1):3-13.
doi:10.1016/j.trre.2011.10.002
42. Bohle A, von Gise H, Mackensen-Haen S, Stark-Jakob B. The obliteration of the post-glomerular capillaries and its influence upon the function of both glomeruli and tubuli functional interpretation of morphologic findings. *Kim Wochenschr.* 1981;59:1043-1051.
43. Remuzzi G, Ruggenti P, Benigni A. Understanding the nature of renal disease progression. *Kidney Int.* 1997;51:2-15.
44. Ronco P, Debiec H. Pathophysiological advances in membranous nephropathy: time for a shift in patient's care. *Lancet.* 2015;385:1983-1992.
doi:10.1016/S0140-6736(15)60731-0
45. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А., Каюков И.Г., Бобкова И.Н., Швецов М.Ю., Цыгин А.Н., Шутов А.М. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Нефрология.* 2012;16(1):89-115. [Smirnov AV, Shilov EM, Dobronravov VA, Kayukov IG, Bobkova IN, Shvetsov MYu, Cygin AN, Shutov AM. Natsional'nye rekomendatsii. Khronicheskaya bolezn' pochek: osnovnye printsipy skringinga, diagnostiki, profilaktiki i podkhody k lecheniyu. *Nefrologiya.* 2012;16(1):89-115. (In Russ.)]
46. Смирнов А.В., Каюков И.Г., Добронравов В.А. Концепция факторов риска в нефрологии: вопросы профилактики и лечения хронической болезни почек. *Нефрология.* 2008;12(1):7-13. [Smirnov AV, Kayukov IG, Dobronravov VA. Conception of risk factors in nephrology: questions of prophylaxis and treatment of chronic kidney disease. *Nephrology.* 2008;12(1):7-13. (In Russ.)]
47. Смирнов А.В., Седов В.М., Лхаахуу Од-Эрдэне, Каюков И.Г., Добронравов В.А., Панина И.Ю. Снижение скорости клубочковой фильтрации как независимый фактор риска сердечно-сосудистой болезни. *Нефрология.* 2006;10(4):7-17. [Smirnov AV, Sedov VM, Lhaahuu Od-Erdene, Kayukov IG, Dobronravov VA, Panina I Yu. Reduction of the glomerular filtra-

- tion rate as an independent risk factor of the cardio-vascular disease. 2006;10(4):7-17. (In Russ.)]
48. Мухин Н.А., Моисеев В.С. Кардиоренальные соотношения и риск сердечно-сосудистых заболеваний. *Вестник ПAMH*. 2003;11:50-55. [Mukhin NA, Moiseev VS. Cardiorenal ratio and the risk of cardiovascular diseases. *Vestnik RAMC*. 2003;11:50-55. (In Russ.)]
 49. Chou YH, Lien YC, Hu FC, Lin WC, Kao CC, Lai CF, Chiang WC, Lin SL, Tsai TJ, Wu KD, Chen YM. Clinical outcomes and predictors for ESRD and mortality in primary GN. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(9):1401-1408.
doi:10.2215/CJN.04500511
 50. Polanco N, et al. Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:697-704.
doi:10.1681/ASN.2009080861
 51. Кузьмин О.Б., Жежа В.В., Белянин В.В., Ландарь Л.Н. Гломерулярная гипертензия: молекулярные механизмы повреждения подоцитов и мезангиальных клеток. *Нефрология*. 2016;20(4):31-39. [Kuzmin OB, Zhezha VV, Belyanin VV, Landar LN. Glomerular hypertension: molecular mechanisms of podocytes and mesangial cells damage. *Nephrology*. 2016;20(4):31-39. (In Russ.)]
 52. Chen Y, et al. Immunosuppression for membranous nephropathy: a systematic review and meta-analysis of 36 clinical trials. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8:787-796.
doi:10.2215/CJN.07570712
 53. Смирнов А.В. Лечение гломерулопатий циклоспорином. Правильный подход с неверным обоснованием. *Нефрология*. 2010;14(4):9-22. [Smirnov AV. Glomerulopathy treatment by cyclosporine: the right approach with the wrong rationale. *Nephrology*. 2010;14(4):9-22. (In Russ.)]
 54. Смирнов А.В., Трофименко И.И. Практические вопросы применения циклоспорина в лечении гломерулопатий. *Нефрология*. 2010;14(4):96-102. [Smirnov AV, Trofimenko II. Practical issues of cyclosporine in the treatment of glomerulopathy. *Nephrology*. 2010;14(4):96-102. (In Russ.)]
 55. Cravedi P, Remuzzi G, Ruggenti P. Rituximab in primary membranous nephropathy: first-line therapy, why not? *Nephron Clin Pract*. 2014;128:261-269.
doi:10.1159/000368589
 56. Kong WY, Swaminathan R, Irish A. Our experience with rituximab therapy for adult-onset primary glomerulonephritis and review of literature. *Int Urol Nephrol*. 2013;45:795-802.
doi:10.1007/s11255-012-0206-0
 57. Bomback AS, Derebail VK, McGregor JG, Kshirsagar AV, Falk RJ, Nachman PH. Rituximab therapy for membranous nephropathy: A systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:734-744.
doi:10.2215/CJN.05231008
 58. Caro J, Gutiérrez-Solís E, Rojas-Rivera J, Agraz I, Ramos N, Rabasco C, Espinosa M, Valera A, Martín M, Frutos MÁ, Perea L, Juárez GF, Ocaña J, Arroyo D, Goicoechea M, Fernández L, Oliet A, Hernández Y, Romera A, Segarra A, Praga M; Grupo de Estudio de las Enfermedades Glomerulares de la Sociedad Española de Nefrología (GLOSEN). Predictors of response and relapse in patients with idiopathic membranous nephropathy treated with tacrolimus. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(3):467-474.
doi:10.1093/ndt/gfv306
 59. Saito T, Iwano M, Matsumoto K, Mitarai T, Yokoyama H, Yorikoka N, Nishi S, Yoshimura A, Sato H, Ogahara S, Sasatomi Y, Kataoka Y, Ueda S, Koyama A, Maruyama S, Nangaku M, Imai E, Matsuo S, Tomino Y; Refractory Nephrotic Syndrome Study Group. Mizoribine therapy combined with steroids and mizoribine blood concentration monitoring for idiopathic membranous nephropathy with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin Exp Nephrol*. 2016.
doi:10.1007/s10157-016-1340-2
 60. Tran TH, Hughes GJ, Greenfeld C, Pham JT. Overview of current and alternative therapies for idiopathic membranous nephropathy. *Pharmacotherapy*. 2015;35(4):396-411.
doi:10.1002/phar.1575
 61. Thompson A, Cattran DC, Blank M, Nachman PH. Complete and partial remission as surrogate end points in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(12):2930-2937.
doi:10.1681/ASN.2015010091
 62. McQuarrie EP, Stirling CM, Geddes CC. Idiopathic membranous nephropathy and nephrotic syndrome: outcome in the era of evidence-based therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(1):235-242.
doi:10.1093/ndt/gfr220
 63. Ram R, Guditi S, Kaligotla Venkata D. A 10-year follow-up of idiopathic membranous nephropathy patients on steroids and cyclophosphamide: a case series. *Ren Fail*. 2015;37(3):452-455.
doi:10.3109/0886022X.2014.996731
 64. van den Brand JA, van Dijk PR, Hofstra JM, Wetzels JF. Long-term outcomes in idiopathic membranous nephropathy using a restrictive treatment strategy. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(1):150-158.
doi:10.1681/ASN.2013020185
 65. Shin DH, Lee MJ, Oh HJ, Koo HM, Doh FM, Kim HR, Han JH, Park JT, Han SH, Choi KH, Yoo TH, Kang SW. Stepwise treatment using corticosteroids alone and in combination with cyclosporine in Korean patients with idiopathic membranous nephropathy. *Yonsei Med J*. 2013;54:973-982.
doi:10.3349/ymj.2013.54.4.973
 66. Hofstra JM, Debiec H, Short CD, Pellé T, Kleta R, Mathieson PW, Ronco P, Brenchley PE, Wetzels JF. Antiphospholipase A2 receptor antibody titer and subclass in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(10):1735-1743.
doi:10.1681/ASN.2012030242
 67. Ruggenti P, Cravedi P, Chianca A, Perna A, Ruggiero B, Gaspari F, Rambaldi A, Marasà M, Remuzzi G. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(8):1416-1425.
doi:10.1681/ASN.2012020181
 68. Lönnbro-Widgren J, Mölne J, Haraldsson B, Nyström J. Treatment pattern in patients with idiopathic membranous nephropathy-practices in Sweden at the start of the millennium. *Clin Kidney J*. 2016;9(2):227-233.
doi:10.1093/ckj/sfv152
 69. Sprangers B, Bomback AS, Cohen SD, Radhakrishnan J, Valeri A, Markowitz GS, D'Agati V, Appel GB. Idiopathic membranous nephropathy: clinical and histologic prognostic features and treatment patterns over time at a tertiary referral center. *Am J Nephrol*. 2012;36(1):78-89.
doi:10.1159/000339628
 70. Troyanov S, Wall CA, Miller JA, Scholey JW, Cattran DC; Toronto Glomerulonephritis Registry Group. Idiopathic membranous nephropathy: definition and relevance of a partial remission. *Kidney Int*. 2004;66(3):1199-1205.
doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00873.x
 71. Kanigicherla DA, Short CD, Roberts SA, Hamilton P, Nikam M, Harris S, Brenchley PE, Venning MC. Long-term outcomes of persistent disease and relapse in primary membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(12):2108-2114.
doi:10.1093/ndt/gfv435

-
72. Eriguchi M, Oka H, Mizobuchi T, Kamimura T, Sugawara K, Harada A. Long-term outcomes of idiopathic membranous nephropathy in Japanese patients treated with low-dose cyclophosphamide and prednisolone. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(10):3082-3088.
doi:10.1093/ndt/gfp251
73. Saito T, Iwano M, Matsumoto K, Mitarai T, Yokoyama H, Yorioka N, Nishi S, Yoshimura A, Sato H, Ogahara S, Shuto H, Kataoka Y, Ueda S, Koyama A, Maruyama S, Nangaku M, Imai E, Matsuo S, Tomino Y; Refractory Nephrotic Syndrome Study Group. Significance of combined cyclosporine-prednisolone therapy and cyclosporine blood concentration monitoring for idiopathic membranous nephropathy with steroid-resistant nephrotic syndrome: a randomized controlled multicenter trial. *Clin Exp Nephrol.* 2014;18(5):784-794.
doi:10.1007/s10157-013-0925-2
74. Pozdzik A, Beukinga I, Gu-Trantien C, Willard-Gallo K, Nortier J, Pradier O. Circulating (CD3(-)CD19(+)-CD20(-)IgD(-)CD27(high)CD38(high)) plasmablasts: a promising cellular biomarker for immune activity for anti-PLA2R1 related membranous nephropathy? *Mediators Inflamm.* 2016;2016:7651024.
doi:10.1155/2016/7651024

Поступила 13.01.17