

© В.А.Добронравов, С.В.Лалин, Н.М.Лазарева, В.Г.Сиповский, И.И.Трофименко, А.А.Кисина, В.А.Титова, Е.С.Саганова, А.В.Смирнов, 2012
УДК 616.613-002.155:577.150.1:612.815.1

*В.А. Добронравов¹, С.В. Латин², Н.М. Лазарева², В.Г. Сиповский¹,
И.И. Трофименко¹, А.А. Кисина¹, В.А. Титова¹, Е.С. Саганова¹,
А.В. Смирнов¹*

ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ АНТИТЕЛА К РЕЦЕПТОРУ ФОСФОЛИПАЗЫ A₂ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ МЕМБРАНОЗНОЙ НЕФРОПАТИИ

*V.A. Dobronravov, S.V. Lapin, N.M. Lazareva, V.G. Sipovskiy, I.I. Trofimenko,
A.A. Kisina, V.A. Titova, E.S. Saganova, A.V. Smirnov*

CIRCULATING PHOSPHOLIPASE A₂ RECEPTOR ANTIBODIES IN PRIMARY MEMBRANOUS NEPHROPATHY

¹Научно-исследовательский институт нефрологии, кафедра пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им.акад. И.П. Павлова; ²Научно-методический центр Минздрава России по молекулярной медицине

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Оценка клинического значения выявления циркулирующих антител к подоцитарному трансмембранному рецептору секретируемой фосфолипазы A₂ М-типа (анти-PLA₂R АТ) у больных с первичной МН на фоне проводимой терапии. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ:** в обзорное исследование были включены 20 подтвержденных и проспективно наблюдаемых случаев первичной мембранозной нефропатии на фоне симптоматического лечения в сочетании или без сочетания с иммуносупрессией. Регистровали клинические данные на момент проведения биопсии почки и в процессе проспективного наблюдения: пол, возраст, концентрации креатинина и альбумина сыворотки крови, суточную протеинурию (СПБ), АД, расчетную скорость клубочковой фильтрации. Медиана периода проспективного наблюдения составила 525 (265–1030) дней. Анти-PLA₂R АТ класса IgG определяли после проведенного лечения методом непрямой иммунофлюоресценции. **РЕЗУЛЬТАТЫ:** анти-PLA₂R АТ были выявлены у 7 больных (группа 1) и отсутствовали у 13 из 20 обследованных больных (группа 2). На момент проведения биопсии почки группы не отличались по уровню протеинурии, альбуминемии, АД и функции почек. На фоне лечения в группе 1 не было зафиксировано существенного изменения уровня протеинурии, альбуминемии и случаев ремиссии заболевания; в группе 2 СПБ снизилась в несколько раз по сравнению с исходной, уровень альбумина сыворотки крови практически нормализовался, у всех больных констатировано достижение ремиссии заболевания (3 случая – частичной, 10 случаев – полной). Все случаи полной ремиссии были достигнуты на фоне комбинированной терапии кортикостероидами и циклоспорином. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** отсутствие циркулирующих анти-PLA₂R АТ на фоне проводимой терапии связано с достижением клинической ремиссии первичной МН; этот тест может быть использован для мониторинга активности заболевания, оценки эффективности терапии и прогноза.

Ключевые слова: мембранозная нефропатия, лечение, антитела, рецептор фосфолипазы A₂.

ABSTRACT

AIM OF THE STUDY: evaluation of clinical significance of circulating antibodies to transmembrane phospholipase A₂ M-type receptor of podocytes (anti-PLA₂R Ab) in patients with primary membranous nephropathy (MN) on the top of already administered therapy. **PATIENTS AND METHODS.** 20 proved or prospectively observed patients with primary membranous nephropathy on symptomatic treatment with or without immunosuppressive therapy were included into observational study. Clinical data obtained at the moment of biopsy and during prospective follow-up included: gender, age, serum creatinine and albumin concentration, daily proteinuria (DP), AP, estimated glomerular filtration rate. Median of prospective follow-up was 525 (265–1030) days. Anti-PLA₂R Ab of IgG class was detected after treatment by indirect immunofluorescence. **RESULTS.** Anti-PLA₂R Ab was found in 7 patients (group 1) and was absent in 13 (group 2) of 20 patients studied. There were no differences in level of proteinuria, albuminemia, AP and renal function at the time of biopsy. There were no significant changes in level of proteinemia, albuminemia and cases of clinical remissions in group 1 during treatment; in group 2 DP decreased significantly in contrast to initial value, serum albumin level practically normalized and clinical remission was achieved in all patients (3 cases – partial, 10 cases – complete). All cases of complete remission were observed after corticosteroids and cyclosporine combined therapy. **CONCLUSION.** Absence of anti-PLA₂R Ab in patients on therapy is associated with achievement of clinical remission of primary MN; this test can be applied for monitoring of the disease activity, evaluation of treatment efficacy and prognosis.

Key words: membranous nephropathy, treatment, antibodies, phospholipase A₂ receptor.

ВВЕДЕНИЕ

С современных позиций мембранозная нефропатия (МН) является вариантом иммуноопосредованной гломерулопатии, без явных воспалительных реакций в клубочках. Этиологически МН подразделяют на идиопатический (первичный) и вторичных вариант. Последний, составляющий около трети всех случаев МН, является результатом специфического поражения клубочков на фоне аутоиммунных заболеваний, новообразований и инфекций. Центральным звеном патогенеза МН является депозиция иммунных комплексов (ИК) в субэпителиальных пространствах базальной мембраны клубочка. Основой формирования ИК при МН, которое происходит *in situ*, является образование антител класса IgG к внутренним антигенам клубочка. В течение последних 3 лет прогресс в понимании патогенеза идиопатической МН был достигнут благодаря обнаружению антител к подоцитарному трансмембранному рецептору секретрируемой фосфолипазы A₂ M-типа (PLA₂R) как в циркуляции, так и в составе иммунных комплексов у большинства взрослых пациентов [1–4]. Антитела к PLA₂R (анти-PLA₂R АТ) в большинстве случаев находят при идиопатическом варианте заболевания, они почти не встречаются при вторичных вариантах МН [1,5] и, таким образом, полезны для дифференциальной диагностики. Вместе с тем, есть основания предполагать, что детекция анти-PLA₂R АТ может быть также использована для мониторинга иммунологической активности заболевания, выбора и контроля проводимого лечения. Оценка клинического значения выявления анти-PLA₂R АТ у больных с первичной МН на фоне терапии была главной целью данного исследования, с учетом ограниченного числа работ в этой области [6, 7].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В обзорное исследование были включены случаи первичной МН. Во всех случаях ди-

агноз был подтвержден в результате детального клинического обследования и проведения прижизненной биопсии почки в отделениях нефрологии СПбГМУ им.акад. И.П. Павлова в период с 2009 по 2011 г. Клиническая диагностика включала весь объем исследований, направленных на исключение известных причин развития вторичных форм МН [8]. Морфологический анализ базировался на проведении светооптического исследования (PAS, гематоксилин–эозин, серебрение по Джонсу, трихром), иммуноморфологии (IgG, C3) и электронной микроскопии.

Регистрируемые клинические данные на момент проведения биопсии почки и в процессе проспективного наблюдения включали следующие: пол, возраст, концентрации креатинина (Scr) и альбумина сыворотки крови, суточную протеинурию (СП), систолическое, диастолическое и среднее АД (среднее по 5 измерениям), расчетную скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) по формуле EPI [9]. Все больные на момент проведения биопсии почки имели признаки нефротического синдрома (НС). Наличие НС определяли при протеинурии >3,5 г/сут/1,73 м² и снижении концентрации альбумина сыворотки крови <30 г/л (табл. 1). Основные клинические данные обследованной группы представлены в табл. 1.

После установления диагноза МН все больные получали лечение (табл. 2) ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) в сочетании или без сочетания с блокаторами рецептора ангиотензина II (БРА) в течение всего периода проспективного наблюдения, медиана и интерквартильный размах которого составили 525 и 265–1030 дней соответственно. Основная часть больных (75%) получали также иммуносупрессивную терапию – монотерапию преднизолоном (2 больных, 10%), сочетание преднизолона и циклоспорина А (ЦсА) (12 больных – 60%), один пациент – ритуксимаб (1 больной, 5%). Кортикостероиды (КС) назначали, начиная с дозы 1 мг/кг массы тела в течение 2–4 мес. с последующим снижением дозы до поддерживающей, которая составляла 5–10 мг/сут. Начальная доза ЦсА составляла 3,5 мг/кг массы тела пациента с последующей коррекцией под контролем концентрации ЦсА сыворотки крови (целевая концентрация C₀ 100–150 нг/мл) [10].

В ходе проспективного наблюдения оценивали наступление ремиссии МН. Полную ремиссию определяли при снижении СПБ до уровня менее 0,5 г и регрессе нефротического синдрома; частичную – при снижении протеинурии на 50% от исходной при условии, что СПБ составляет менее 3,5 г [8, 11].

Таблица 1

Основные клинические показатели на момент проведения биопсии почки

Показатель	M±SD	Min	Max
Мужской пол, %	68	-	-
Возраст, годы	57±12	29	79
СПБ на момент биопсии, г	10,3±5,1	4,43	19,60
Альбумин сыворотки, г/л	18,9±5,9	10,7	29,0
САД, мм рт. ст.	139±15	119	162
ДАД, мм рт. ст.	85±6	71	111
Scr, ммоль/л	0,090±0,024	0,050	0,160
pСКФ, мл/мин/1,73м ²	79±20	40	120

Таблица 2

Стадия МН, наличие анти- PLA₂R антител, лечение и его эффективность

Фам.	Стадия МН	Анти-PLA ₂ R - АТ	ИАПФ/БРА	Иммуносупрессия	Эффект терапии
СЮ	3	2+	+/+	КС+ЦсА	НР
МЮ	2	2+	+/+	КС	НР
ПВ	2	0	+/-	КС	ЧР
БА	2	0	+/+	КС+ЦсА	ПР
КА	2	4+	+/+	КС+ЦсА	НР
ШС	3	4+	+/+	Нет	НР
ГЮ	1	0	+/-	Ритуксимаб	ЧР
ЕВ	1	0	+/+	Нет	ЧР
ШЛ	2	0	+/+	КС+ЦсА	ПР
ПИ	2	0	+/-	КС+ЦсА	ПР
ИИ	2	0	+/-	КС+ЦсА	ПР
ФИ	1	0	+/+	КС+ЦсА	ПР
ЛЯ	2	0	+/-	КС+ЦсА	ПР
ЖС	2	0	+/-	КС+ЦсА	ПР
КВ	1	0	+/-	КС+ЦсА	ПР
ПР	1	0	+/+	КС+ЦсА	ПР
МН	2	3+	+/+	Нет	НР
БЗ	1	3+	+/+	Нет	НР
ИБ	2	3+	+/+	Нет	НР
ИМ	3	0	+/+	КС+ЦсА	ПР

Примечание. ПР – полная ремиссия, ЧР – частичная ремиссия, НР – нет ремиссии.

Анти-PLA₂R АТ класса IgG определяли после проведенного лечения методом непрямой иммунофлюоресценции с помощью коммерческой тест-системы Anti-Phospholipase A₂ receptor IIFT (Euroimmun, Германия). В качестве субстрата в данной тест-системе используют клетки рекомбинантной трансфицированной клеточной линии EU 90, в качестве контроля – нетрансфицированные клетки. Стекла с нанесенным субстратом инкубировали в присутствии сыворотки исследуемого пациента (с позитивным и негативным контролем), а затем – при добавлении антител к им-

муноглобулинам человека, меченных флюорохромом (флюоресцеина изоцианатом). При наличии антител к рецептору фосфолипазы А₂ класса IgG регистрировали свечение цитоплазмы и клеточной мембраны трансфицированных клеток. Для оценки наличия и интенсивности свечения использовали люминесцентный микроскоп (Euroimmun, Eurostar, Германия). Результат оценивали полуколичественно (1+, 2+, 3+, 4+) в зависимости от интенсивности свечения (примеры приведены на рисунке).

Провели сопоставление клинических данных в группах больных с наличием и отсутствием анти-PLA₂R АТ после проведенного лечения. Для оценки различий применяли тест Вилкоксона для парных сравнений и тест Манна–Уитни для сравнения независимых выборок. Достоверными считали различия при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анти-PLA₂R АТ были выявлены у 7 больных (группа 1) и отсутствовали у 13 из 20 обследованных больных (группа 2) (см. табл. 2). В обеих группах несколько преобладали лица мужского пола (группа 1 – 57%, группа 2 – 67%). Больные с позитивной реакцией на анти-PLA₂R АТ были достоверно старше [66 (59;72) против 51 (45–57) лет, $p=0,005$]. Пациенты с наличием и отсутствием анти-PLA₂R АТ на момент проведения биопсии почки не отличались по уровню протеинурии, альбуминемии, АД и функции почек (табл. 3).

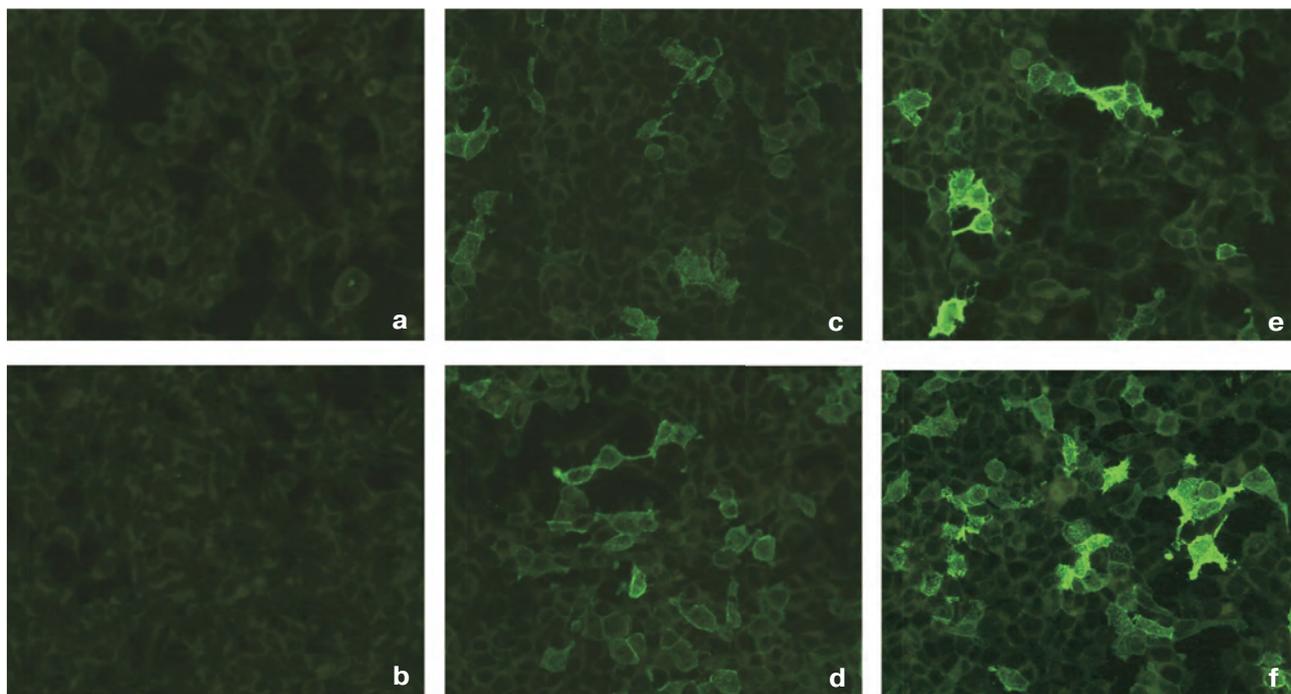
Существенная разница отмечена в группах по динамике клинических показателей на фоне проводимой терапии, медиана продолжительности которой в группе анти-PLA₂R (+) пациентов была в 3 раза меньше [158(64–295) против 570 (430–809) дней соответственно]. В группе 1 не было зафиксировано существенного изменения уровня протеинурии и альбуминемии (см. табл. 3). В то же время

Таблица 3

Клинические показатели на момент проведения биопсии и после лечения у пациентов с МН на фоне терапии в зависимости от наличия антител к PLA₂R (M+SD)

Показатель	Анти-PLAR2(+) - группа		Анти-PLAR2(-) группа		p(1–3)	p(2–4)
	исходно (1)	после лечения (2)	исходно (3)	после лечения (4)		
n	7	7	13	13		
СПБ, г	12,1±3,8	10,2±4,1	8,5±5,8	0,8±0,6 ^a	0,24	<0,001
Альбумин сыворотки крови, г/л	16,9±4,9	21,2±4,9	20,5±6,2	37,1±5,1 ^a	0,13	<0,001
САД, мм. рт. ст	146±9	132±16	137±18	119±5 ^a	0,35	0,046
ДАД, мм. рт. ст	87±11	80±6	83±6	75±5 ^a	0,75	0,24
Cr, ммоль/л	0,094±0,021	0,109±0,032	0,090±0,028	0,109±0,019 ^a	0,48	0,81
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	68±13	61±21	81±21	63±16 ^a	0,096	0,64

Примечание. ^a – различия с исходными значениями показателя достоверны при $p < 0,02$.



Определение антител к рецептору фосфолипазы A_2 методом непрямой иммунофлуоресценции. а – нетрансфицированные клетки, б – трансфицированные клетки (результат отрицательный), с – трансфицированные клетки: результат положительный (1+), d – трансфицированные клетки: результат положительный (2+), е – трансфицированные клетки: результат положительный (3+), f – трансфицированные клетки: результат положительный (4+).

в группе 2 СПБ снизилась в несколько раз по сравнению с исходной, а уровень альбумина сыворотки крови практически нормализовался (см. табл. 3). В результате в группе 1 ни в одном случае не отмечено наступления ремиссии заболевания. Напротив, у всех больных из группы 2 констатировано развитие ремиссии заболевания (3 случая – частичной, 10 случаев – полной) (см. табл. 2). Все случаи полной ремиссии были достигнуты на фоне комбинированной терапии кортикостероидами и ЦсА. В 2 случаях частичная ремиссия МН достигнута на фоне монотерапии преднизолоном или монотерапии ритуксимабом. В одном случае частичная ремиссия развилась при применении комбинации ИАПФ и БРА, без применения иммуносупрессивной терапии. В обеих группах отмечено достоверное снижение АД, которое было более выражено у больных из группы 2. Следует также отметить, что на фоне лечения в группе 2 было отмечено достоверное снижение СКФ (см. табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленное обсервационное исследование является первой работой в отечественной нефрологии, касающейся оценки клинического значения детекции антител к PLA_2R при первичной мембранозной нефропатии и выполненной вслед за двумя, недавно опубликованными зарубежными исследованиями. Так, Beck et al. исследовали изменения

циркулирующих анти- PLA_2R АТ на фоне лечения ритуксимабом у 35 взрослых с МН. Титр антител снизился после лечения у всех больных, имевших исходное их повышение (80%) [7]. Существенно, что уменьшение уровня анти- PLA_2R АТ предшествовало снижению протеинурии, а в одном случае обратный вираж антител наблюдали до клинического обострения процесса. Похожие результаты получены и голландскими исследователями на 18 больных с первичной МН, хотя анализ этой работы затруднен из-за отсутствия сведений о характере проводимой терапии [6].

Полученные нами данные определенно подтверждают связь циркулирующих анти- PLA_2R АТ с клиническими показателями активности идиопатической МН на фоне лечения. У всех больных с отсутствием детектируемых анти- PLA_2R АТ имел место хороший или отличный ответ на проведенное лечение в виде достижения полной или частичной ремиссии. Следует подчеркнуть, что у большинства больных (12 из 13) отсутствие анти- PLA_2R АТ было связано с проведением иммуносупрессивной терапии. При этом 10 из 12 больных получали преднизолон в сочетании с ЦсА. Преимущества выбора ИС, базирующейся на комбинации КС и ингибиторов кальцинейрина, как альтернативе применению алкилирующих агентов в качестве препаратов первой линии, детально обсуждено ранее [10]. Анализируемые здесь данные являются дополнитель-

ным подтверждением правильности предлагаемого подхода, что неудивительно с точки зрения современных представлений о патогенезе МН. Один из анти-PLA₂R(-)больных находился на терапии ритуксимабом, эффективность применения которого при идиопатической МН имеет достаточные доказательства [12–16]. В одном случае частичная ремиссия в сочетании с отрицательным тестом на анти-PLA₂R АТ достигнута на фоне монотерапии преднизолоном (из-за противопоказаний к применению ЦсА и алкилирующих средств). Только у одного больного частичная ремиссия была достигнута без применения иммуносупрессии, только на фоне двойной блокады ренин-ангиотензиновой системы (см. табл. 2).

Напротив, во всех анти-PLA₂R(+)-случаях не было отмечено существенной положительной динамики протеинурии. 4 из 7 больных, позитивных по анти-PLA₂R АТ, иммуносупрессивную терапию не получали в соответствии с рекомендациями KDIGO [17], но и не имели сколько-нибудь существенного клинического улучшения. Накопление подобного рода наблюдений в будущем может привести к пересмотру представлений о выборе терапии при наличии или высоком уровне анти-PLA₂R АТ в пользу более раннего начала иммуносупрессии, с учетом известных рисков, связанных с персистенцией нефротического синдрома. В 3 случаях были выявлены циркулирующие анти-PLA₂R АТ, наряду с отсутствием снижения протеинурии, несмотря на применение комбинации КС+ЦсА или монотерапию преднизолоном. Следует отметить, что в обоих случаях отсутствия эффекта от ИС-терапии у анти-PLA₂R (+)-больных сроки применения ЦсА были небольшими и составляли 2 и 6 мес., что может быть недостаточно для получения эффекта. В то же время у больных, достигнувших ремиссии на терапии преднизолоном и ЦсА, продолжительность последней была существенно больше. В целом, сохраняющиеся анти-PLA₂R АТ могут отражать как более высокую иммунологическую активность болезни, так и недостаточный объем или длительность проведения ИС-терапии. В частности, авторы предполагают, что отсутствие клинической динамики и наличие анти-PLA₂R АТ при применении КС+ЦсА может быть основанием для изменения терапии в пользу применения алкилирующих агентов или ритуксимаба [18].

Известно, что анти-PLA₂R АТ в большинстве случаев находят при идиопатическом варианте заболевания, и они почти не встречаются при вторичных вариантах МН [1, 5]. Можно предполагать, что в будущем, после накопления данных о точно-

сти метода [17], определение анти-PLA₂R АТ будет рекомендовано к использованию для первичной дифференциальной диагностики первичных и вторичных вариантов МН. Вместе с тем, клиническая значимость негативного теста на анти-PLA₂R АТ пока остается неясной. Такой результат, с одной стороны, может указывать на вторичную природу МН. С другой стороны – с учетом имеющихся данных, вероятны случаи «идиопатического» варианта МН, в которых основную роль в патогенезе могут играть другие антигены клубочка и аутоантитела [19]. Кроме того, отсутствие анти-PLA₂R АТ в циркуляции может быть обусловлено их быстрым клиренсом на фоне относительно низкой продукции [20].

В обеих группах больных на фоне терапии отмечено снижение СКФ. Эти изменения, вероятно, обусловлены изменениями гломерулярной гемодинамики, свойственной средствам ИАПФ и БРА. С другой стороны – причиной достоверного снижения СКФ в группе 2 могло способствовать применение ЦсА на фоне применения ИАПФ/БРА, поскольку теоретически негативное действие этих препаратов в отношении гломерулярной перфузии должно взаимно усиливаться. Авторы предполагают, что с учетом этих данных к решению вопроса о назначении средств, блокирующих компоненты ренин-ангиотензиновой системы (особенно комбинированной терапии ИАПФ+БРА), необходимо подходить с осторожностью. Предположительно во время индукционной фазы иммуносупрессии с включением ЦсА следует избегать одновременного применения ИАПФ/БРА, в дальнейшем применяя индивидуальный подход в зависимости от выраженности антипротеинурического эффекта терапии и динамики СКФ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Соответствующие коммерческие тесты появились в распоряжении практической нефрологии только недавно, поэтому представляемая работа имеет ряд очевидных ограничений, к которым относятся небольшой объем выборки и отсутствие данных по динамике уровня анти-PLA₂R АТ до и после проведенного лечения. Несмотря на это, анализ представленных наблюдений позволяет заключить, что анти-PLA₂R АТ определенно связаны с клиническими результатами лечения первичной МН и могут быть использованы для мониторинга течения заболевания, оценки и прогнозирования эффективности терапии. Кроме того, данный метод может быть полезен для выбора начальной терапии и ее последующей модификации на

основе не только клинической, но и иммунологической активности заболевания. С учетом потенциальной значимости для дифференциальной диагностики первичных и вторичных форм, определение анти-PLA₂R АТ может занять важное место и как тест, упрощающий первичную диагностику данной формы иммунной гломерулопатии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G. et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009; 361: 11–21
2. Stanescu HC, Arcos-Burgos M, Medlar A. et al. Risk HLA-DQA1 and PLA₂R1 alleles in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2011; 364: 616–626
3. Debiec H, Ronco P. PLA₂R autoantibodies and PLA₂R glomerular deposits in membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2011; 364: 689–690
4. Kerjaschki D, Farquhar MG. Immunocytochemical localization of the Heymann nephritis antigen (GP330) in glomerular epithelial cells of normal Lewis rats. *J Exp Med* 1983; 157: 667–686
5. Qin W, Beck LH Jr, Zeng C. et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibody in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22(6): 1137–1143
6. Hofstra JM, Beck LH Jr, Beck DM. et al. Anti-phospholipase A₂ receptor antibodies correlate with clinical status in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1286–1291
7. Beck LH, Fervenza FC, Beck DM. et al. Rituximab-induced depletion of anti-PLA₂R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1543–1550
8. Passerini P, Ponticelli C. Membranous nephropathy. In: Ponticelli C, Glasscock R (eds). *Treatment of Primary Glomerulonephritis*, 2nd edn. Oxford University Press: Oxford, UK, 2009, pp 261–312
9. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604–612
10. Смирнов АВ. Лечение гломерулопатий циклоспорином: правильный подход с неверным обоснованием. *Нефрология* 2010; 14(4):9-22
11. 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
12. Remuzzi G, Chiurciu C, Abbate M. et al. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy. *Lancet* 2002; 360: 923–924
13. Ruggenenti P, Chiurciu C, Brusegan V. et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy: A one-year prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1851–1857
14. Bomback AS, Derebail VK, McGregor JG. et al. Rituximab therapy for membranous nephropathy: A systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 734–744
15. Fervenza FC, Cosio FG, Erickson SB. et al. Rituximab treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 2008; 73: 117–125
16. Cravedi P, Sghirlanzoni MC, Marasa M. et al. Efficacy and safety of rituximab second-line therapy for membranous nephropathy: A prospective, matched-cohort study. *Am J Nephrol* 2011; 33: 461–468
17. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012; 2(2): 139–274
18. Segarra A, Praga M, Ramos N. et al. Successful treatment of membranous glomerulonephritis with rituximab in calcineurin inhibitor-dependent patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1083–1088
19. Murtas C, Bruschi M, Candiano G. et al. Coexistence of Different Circulating Anti-Podocyte Antibodies in Membranous Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7(9): 1394–1400
20. Debiec H, Ronco P. PLA₂R autoantibodies and PLA₂R glomerular deposits in membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2011; 364: 689–690

Поступила в редакцию 25.09.2012 г.

Принята в печать 11.10.2012 г.