



## СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА МЕМБРАНОЗНУЮ НЕФРОПАТИЮ

Тушина А.К.,

кандидат медицинских наук доцент

### Резюме

Мембранозная нефропатия – наиболее частая причина развития нефротического синдрома у взрослых. В XXI веке многие аспекты развития данного заболевания окончательно не установлены. Происходит постоянное обновление информации, связанное прежде всего с изучением новых звеньев патогенеза, а также внедрением обновленных методов лечения мембранозной нефропатии. В представленном обзоре отражены современные представления о патогенезе, клинике, диагностике и лечении мембранозной нефропатии.

**Ключевые слова:** мембранозная нефропатия, гломерулонефрит

### **Определение**

Мембранозная нефропатия – это морфологическая форма гломеруло-нефрита, для которой характерно диффузное утолщение стенок капилляров клубочков, связанное с диффузным субэпителиальным отложением иммунных комплексов, расщеплением и удвоением базальной мембраны клубочков. Несмотря на диффузный характер процесса, просвет капилляров остается открытым. При развитии мембранозной нефропатии в базальной мембране или вдоль клубочковых капилляров (субэпителиально) откладываются иммунные комплексы, состоящие обычно из иммуноглобулинов (Ig) класса G и C3-компонента системы комплемента.

### **Распространенность**

В МКБ-10 данное состояние идентифицируется как N03.2 – Диффузный мембранозный гломерулонефрит. Частота развития данной патологии составляет приблизительно 1 случай на 100000 населения в год. Каждая 4-я нефробиопсия пациента с нефротическим синдромом выявляет мембранозную нефропатию. По различным данным мембранозная нефропатия составляет от 3 до 15% всех морфологических типов гломерулонефрита и является наиболее частой причиной первичного нефротического синдрома у взрослых. В среднем мембранозная нефропатия клинически манифестирует в возрасте 30-50 лет и несколько чаще развивается у мужчин по сравнению с женщинами (соотношение составляет 1.3-2.2:1). Частота развития мембранозной нефропатии увеличивается с возрастом. Так, у детей удельный вес данной патологии не превышает 5% и только 2% случаев нефротического синдрома обусловлено развитием мембранозной нефропатии.

У 80% пациентов с диагностированной мембранозной нефропатией установить причину развития заболевания не удастся. В этом случае такой вариант относится к идиопатической мембранозной нефропатии. В остальных случаях патология носит вторичный характер. У детей, напротив, преобладает наличие вторичной мембранозной нефропатии – до 75%.

### **Этиология**

Причины развития мембранозной нефропатии разнообразны:

- лекарственные препараты (например, препараты золота, пеницилламин, НПВС);
- инфекции (например, вирусный гепатит В или С, сифилис, ВИЧ-инфекция и др.);
- аутоиммунные заболевания (например, СКВ, васкулиты, синдром Шегрена и др.);
- опухоли различных локализаций;
- паразитарные заболевания (например, малярия, шистосомоз, лейшманиоз и др.);
- другие заболевания (саркоидоз, поликистоз, первичный билиарный цирроз и др.).

### **Патогенез**

В основе заболевания лежит образование иммунных комплексов (ИК) и их субэпителиальное отложение в клубочках. Выделяют первичную, вторичную и аллоиммунную формы заболевания.

При первичной (идиопатической) мембранозной нефропатии основной депонирования ИК является образование аутоантител к внутреннему антигену клубочка. У 70-80% пациентов выявляются антитела к подоцитарному трансмембранному рецептору фосфолипазы А2 М-типа (PLA2R-AT), относящихся преимущественно к классу IgG4.

У остальных 20-30% пациентов с мембранозной нефропатией внутренний антиген клубочков и аутоантитела к ним не идентифицированы. Вторичная мембранозная нефропатия является результатом специфического поражения клубочков иммунными комплексами, в которые включены экзогенные (вирусные, опухолевые и другие) антигены.

Аллоиммунная форма обусловлена фетоматеринской иммунизацией женщин антителами к нейтральной эндопептидазе (NEP) – мембраноассоциированному антигенному белку подоцитов – и развитием типичной мембранозной нефропатии у плода. Также аллоиммунная форма развивается *de novo* в почке после трансплантации у NEP-дефицитных пациентов.

Механизм развития мембранозной нефропатии обусловлен рядом взаимосвязанных процессов. *In situ* формируются ИК из связанного с подоцитами антигенами и аутоантител класса IgG, что приводит к активации системы комплемента по классическому пути, который заканчивается образованием мембраноатакующего комплекса (C5b-C9) в субэпителиальном пространстве. В случае развития первичной мембранозной нефропатии аутоантитела относятся к IgG4, при формировании вторичного варианта повреждения ИК могут содержать также IgG1, G3 и другие. Отложение ИК происходит субэпителиально и интрамембранозно. Сформировавшийся мембраноатакующий комплекс вызывает сублетальное повреждение подоцитов через образование активных кислородных радикалов и эйкозаноидов. Наряду с этим происходит реорганизация активного цитоскелета, а также диссоциация белков щелевой диафрагмы путем прямого цитолитического действия. Все описанные выше процессы приводят к значительному повышению проницаемости гломерулярной капиллярной сетки, что клинически проявляется в виде протеинурии.

Морфологические изменения, видимые при световой микроскопии при первичном и вторичном вариантах мембранозной нефропатии идентичны.

На начальных этапах заболевания в клубочках нет пролиферации каких-либо клеток. По мере прогрессирования заболевания в результате утолщения базальной мембраны клубочек превращается в гиалиновую массу. Клетки подвергаются разрушению и лизису, пораженный клубочек склерозизируется.

#### **Клиническая диагностика**

Приблизительно у 80% взрослых с идиопатической мембранозной нефропатией в дебюте заболевания выявляется нефротический синдром, у остальных пациентов выявляется субнефротическая протеинурия. Течение заболевания может ассоциироваться со спонтанными ремиссиями и рецидивами. Спонтанные полные ремиссии нефротического синдрома возникают у 20% пациентов, а частичные – у 15%. Артериальная гипертензия в дебюте заболевания развивается редко, в дальнейшем отмечается в 20-50% случаев.

При вторичной мембранозной нефропатии клиническая картина во много представлена основным заболеванием. Отмечается, что у пациентов с мембранозной нефропатией, сопровождающейся развитием нефротического синдрома, чаще, чем при других морфологических вариантах гломерулонефритов, развиваются тромботические осложнения, в том числе тромбоз почечных вен (29%), тромбозы глубоких вен конечностей (17%), легочные тромбозы (17%). Вне обострения симптомы заболевания могут отсутствовать.

Для мембранозной нефропатии характерно наличие протеинурии, вплоть до нефротической. Гематурия как правило отсутствует на ранних стадиях заболевания, в дальнейшем может отмечаться в 25-40% случаев. Снижение компонентов системы комплемента в сыворотке крови больше характерно для вторичных форм заболевания, особенно при наличии системной красной волчанки или вирусного гепатита В. Скорость клубочковой фильтрации может как сохраняться в пределах нормы, так и быть сниженной.

В 2009 г. американский ученый L.Beck et al. (2009) обнаружили в крови пациентов с мембранозной нефропатией циркулирующие аутоантитела к определенному конформационно-зависимому эпитопу рецептора фосфолипазы A2 (PLA2R) M-типа, которые в почках представлены исключительно в клубочковых подоцитах [1]. Антитела к PLA2R локализуются вместе с IgG4 в субэпителиальных депозитах. Исследования показали, что связывание этих рецепторов вышеуказанными антителами индуцирует развитие идиопатической мембранозной нефропатии.

Таким образом обнаружение этих антител в клинической практике стало значимым маркером позитивной идентификации первичной формы заболевания по принципу «не исключено». Эти же ученые обнаружили признаки связи клинических проявлений заболевания (таких как протеинурия и нефротический синдром), активности заболевания и/или ответа на лечение с наличием циркулирующих в крови антител к PLA2R и их титром. Работу этих ученых многие коллеги считают главным прорывом в изучении мембранозной нефропатии. Однако существует ряд нерешенных вопросов:

- в какой доле случаев идиопатическая мембранозная нефропатия связана с наличием именно этого антитела (по мнению авторов – около 70%);
- каким образом антитела способствуют повышению проницаемости мембраны клубочков для белка;
- возможные способы предотвращения развития мембранозной нефропатии.

Выработка антител к PLA2R при идиопатической мембранозной нефропатии вероятнее всего генетически детерминирована и обусловлена полиморфизмом гена PLA2R1, значение которого в настоящее время активно изучается [2].

В 2014 г. этим же коллективом ученых был открыт новый белок, участвующий в развитии мембранозной нефропатии – тромбоспондин 1 типа, содержащий домен 7A (THSD7A) [3]. Молекулярная масса белка 250кДа. Антитела к этому белку были обнаружены у 5% пациентов с первичной мем-

бранозной нефропатией, отрицательных по антителам к PLA2R. Белок THSD7A экспрессируется исключительно на мембранах клетки и является одним из 5 адгезивных белков, регулирующих взаимодействие клеток между собой. THSD7A сконцентрирован в базальных отделах подоцита, при этом экспрессия в клетках эндотелия клубочков почек не обнаружена.

### Морфологические исследования

Мембранозная нефропатия является морфологической единицей, которая может быть установлена только при помощи биопсии почки, включая применение электронной микроскопии. Биопсия почки позволяет определить морфологический тип (вариант) гломерулонефрита и стадию течения заболевания.

Еще в 1957 г. David Jones в работе «Nephrotic glomerulonephritis» описал уникальные признаки патологии клубочков при мембранозной нефропатии, что позволило отличить ее от других «нефротических гломерулонефритов». Дальнейшее развитие иммунофлуоресцентной и электронной микроскопии позволили выделить определенные стадии в течении мембранозной нефропатии.

Стадия 1 – субэпителиальные депозиты без шипов;

Стадия 2 – «шипы» и «купола»;

Стадия 3 – депозиты внутри базальной мембраны;

Стадия 4 – толстая мембрана с резорбированными депозитами («изъеденная молью», «подобная швейцарскому сыру») (рис.1).

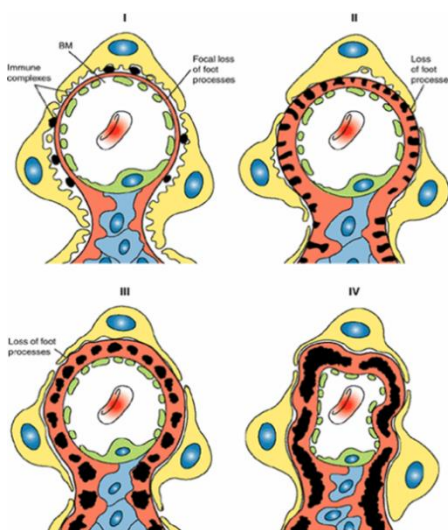


Рисунок 1 – Схематическое изображение стадий мембранозной нефропатии

**На стадии 1** при световой микроскопии видимых изменений в почках немного. Во всех клубочках обнаруживается утолщение стенок капилляров без признаков клеточной пролиферации и воспаления. Постановка диагноза возможна благодаря обнаружению депозитов IgG и C3 компонента системы комплемента вдоль стенки капилляров при иммунофлуоресценции. При электронной микроскопии определяется субэпителиальное отложение электронно-плотных масс (IgG и C3 компонента) на внешней стороне базальной мембраны с сегментарным расположением.

**Стадия 2** характеризуется увеличением клубочков и диффузным утолщением стенок капилляров. Пролиферация и расширение мезангия не характерно. Типичные признаки мембранозной нефропатии видны и при окраске серебром – шипы окрашены черным цветом, в то время как иммунные депозиты выглядят как зоны просветления. IgG видны на всем протяжении капиллярной стенки клубочков. При электронной микроскопии выявляются «шипы» и «пунктирность» на эпителиальной стороне мембраны. Слияние ножек подоцитов носит диффузный характер.

**Стадия 3** развивается через 4-5 лет течения заболевания и как правило клинически сопровождается протеинурией вплоть до нефротического синдрома, реже – почечной недостаточностью. При световой микроскопии видны диффузные иммунные депозиты и более выраженное утолщение базальной мембраны, неравномерное окрашивание стенки капилляров клубочка, выраженные депозиты IgG на базальной мембране клубочков. При электронной микроскопии наряду с субэпителиальными депозитами, полностью покрытыми новыми слоями базальной мембраны видны депозиты более ранних стадий. Клубочковые изменения усугублены явлениями склероза интерстиция, сосудистыми изменениями.

**Стадия 4** развивается через 5-10 лет течения заболевания и клинически чаще всего сопровождается артериальной гипертензией и почечной недостаточностью. При световой микроскопии выявляется неравномерное утолщение базальной мембраны в сочетании с сегментарным или тотальным гломерулосклерозом, сужение просветов капилляров. При электронной микроскопии в резко утолщенной базальной мембране видны полости с остатками депозитов.

На всех стадиях морфологического развития мембранозной нефропатии, как правило, нет клеточной пролиферации, экссудации или некроза, а присутствует фокальное слияние отростков подоцитов. Считается, что 1-2 морфологические стадии мембранозной нефропатии потенциально обратимы, на них возможно обратное развитие протеинурии, ремиссия нефротического синдрома.

Таким образом, к диагностическим морфологическим критериям диагностики мембранозной нефропатии можно отнести:

- утолщение стенок капилляров;
- нормальная клеточность;
- отложения IgG и C3 вдоль стенок капилляров;
- субэпителиальные депозиты при электронной микроскопии.

Идентичные морфологические изменения выявляются как при первичной, так и при вторичной форме мембранозной нефропатии. Поэтому при оценке каждого вновь выявленного пациента необходимо тщательное обследование для исключения вторичного характера заболевания. Так, по мнению многих исследователей основной причиной развития мембранозной нефропатии у взрослых являются аутоиммунные заболевания, второе место отводится инфекционным заболеваниям, затем следуют онкологические заболевания, применение лекарственных препаратов и воздействие токсических веществ.

### **Факторы риска**

Особое внимание следует уделить пациентам, имеющим факторы риска развития мембранозной нефропатии. Мембранозная нефропатия наиболее вероятна у пациентов старше 50 лет с нефротическим синдромом.

### **Диагностические инструментальные методы и дифференциальная диагностика**

Для подтверждения диагноза пациента следует направить в нефрологическое отделение с целью выполнения нефробиопсии. Диагноз идиопатической мембранозной нефропатии устанавливается после исключения возможных причин на основании данных анамнеза, результатов физикального осмотра и соответствующего лабораторного и инструментального обследования (в том числе с использованием серологических и визуализирующих методов, а также тщательного изучения почечных биоптатов при помощи световой, иммунофлуоресцентной и, по возможности, электронной микроскопии). Пациенты, у которых верифицирован диагноз мембранозной нефропатии должны пройти следующий спектр обследований:

- онкопоиск, особенно у пациентов с необъяснимой потерей массы тела, анемии, обнаружении крови в кале, пожилых пациентов;
- исключение лекарственно-индуцированной мембранозной нефропатии (каптоприл, нестероидные противовоспалительные препараты, клопидогрель, препараты лития и др.);
- маркеры вирусных гепатитов В и С;
- определение антинуклеарных антител.

Верификация основного заболевания, являющегося причиной развития мембранозной нефропатии, имеет большое значение для определения прогноза и тактики лечения пациента. Терапия вторичной формы мембранозной нефропатии сконцентрирована на коррекции основного заболевания, лечение идиопатической формы может быть потенциально токсичным как для функции почек, так и для пациента в целом.

### **Стратификация риска**

Терапия мембранозной нефропатии базируется на стратификации риска. В настоящее время установлены основные факторы, с наибольшей точностью предсказывающие почечный прогноз. Неблагоприятное прогностическое значение имеет высокая персистирующая протеинурия, нарушение функции почек на момент постановки диагноза и/или ее ухудшение в течение 6 месяцев наблюдения. С меньшей степенью доказательности в качестве предикторов прогрессирования мембранозной нефропатии рассматривается мужской пол, возраст старше 50 лет, наличие артериальной гипертензии, гистологические признаки тубулоинтерстициального фиброза и канальцевой атрофии, уровень экскреции с мочой IgG, C5b-9.

**Низкий риск** прогрессирования имеют больные МН с протеинурией менее 4 г в сутки, с нормальной функцией почек на момент постановки диагноза и сохраняющие ее в течение 6 месяцев наблюдения (с вероятностью 85-90% почечная недостаточность не разовьется в ближайшие 10 лет).

**Средний риск** прогрессирования имеют пациенты с протеинурией 4-8 г в сутки, с нормальной функцией почек и без ее ухудшения в течение 6 месяцев наблюдения (с вероятностью 50-55% прогрессирование ХБП через 10 лет).

**Высокий риск** прогрессирования имеют пациенты с мембранозной нефропатией и протеинурией более 8 г в сутки, независимо от состояния функции почек (с вероятностью 65-80% прогрессирование ХБП в течение 10 лет), а в сочетании с нарушенной функцией почек, а также при выявлении тубулоинтерстициальных изменений в ткани почек эта вероятность значительно увеличивается.

### Лечение

Согласно рекомендациям KDIGO (Болезни почек: улучшение глобальных результатов лечения) лечение пациентов с мембранозной нефропатией должно проводиться по стандартам, разработанным для терапии протеинурии любого генеза. Общие лечебные мероприятия включают в себя:

- ограничение потребления соли;
- отказ от курения;
- применение ингибиторов АПФ/ блокаторов рецептора ангиотензина II;
- исключение факторов риска сердечно-сосудистой патологии;
- назначение гиполипидемических препаратов;
- при отеках ограничение NaCl не более 4-6 г/сут в сочетании с контролем водного баланса, назначение диуретических препаратов;
- использование антикоагулянтов у пациентов с выраженной гипоальбуминемией (менее 25 г/л);
- вакцинация против инкапсулированных бактерий?
- антибиотикопрофилактика у пациентов с персистирующей гипогаммаглобулинемией?
- при лекарственной мембранозной нефропатии – отмена лекарства может привести к спонтанной ремиссии;
- лечение инфекции или опухоли также может привести к ликвидации или стойкой ремиссии вторичной формы заболевания [4].

Пациенты должны находиться под регулярным наблюдением нефролога с целью своевременной коррекции артериальной гипертензии, контроля уровня протеинурии, функции почек. При протеинурии свыше 0,5г/сут пациентам назначаются ингибиторы АПФ или блокаторы рецептора ангиотензина II как с антипротеинурической целью, так и для замедления развития фиброза почечной ткани. У пациентов с мембранозной нефропатией и дислипидемией проводится коррекция липидного обмена согласно рекомендациям при ХБП. Пациентам с артериальной гипертензией показана коррекция артериального давления с позиции нефропротекции.

Согласно современным рекомендациям назначение иммуносупрессантов при мембранозной терапии используется в следующих случаях:

1. Экскреция белка превышает 4 г/сут, сохраняется на уровне более 50% от исходного и не имеет тенденции к снижению на фоне антигипертен-



живной и антипротеинурической терапии в течение как минимум 6 месяцев наблюдения (IV).

2. Присутствуют тяжелые, инвалидизирующие и угрожающие жизни симптомы, связанные с нефротическим синдромом (IC).

3. Уровень сывороточного креатинина повышается на 30% и более в течение 6-12 месяцев от момента постановки диагноза, но расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) составляет не менее 25-30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, и эти изменения не могут быть объяснены другими осложнениями (IC).

На сегодняшний день нет четкого определения «точки невозврата» в контексте идиопатической мембранозной нефропатии, после достижения которой риск лечения **иммуносупрессантами** следовало бы расценить как неприемлемый или неоправданный. Не следует применять иммуносупрессивную терапию у пациентов со стабильным сывороточным креатинином более 320 мкмоль/л или расчетной СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, а также уменьшением размеров почек по результатам ультразвукового исследования (длина почки менее 8 см), или у пациентов с тяжелыми либо потенциально угрожающими жизни инфекциями. Позднее начало иммуносупрессивной терапии при развившейся почечной недостаточности, имеющих выраженных тубулоинтерстициальных изменениях в ткани почки малоэффективно. При этом риск развития осложнений проводимой терапии у таких пациентов выше.

Пациентам с мембранозной нефропатией без нефротического синдрома, нормальной функцией почек проведение иммуносупрессивной терапии нецелесообразно, так как риск развития у них почечной недостаточности минимален.

Согласно данным Кохрановского обзора и рекомендациям KDIGO лучшая доказательная база по лечению идиопатической мембранозной нефропатии имеется для сочетания **глюкокортикостероидов с алкилирующими агентами** (хлорамбуцилом или циклофосфамидом). Циклофосфамид более предпочтителен, так как имеет аналогичные показатели достижения ремиссии при более благоприятном профиле безопасности. При этом активно используется схема, разработанная Клаудио Понтичелли, которая заключается в 6-ти месячном курсе лечения с чередованием 30-ти дневных циклов [5].

Следует подбирать необходимую дозу циклофосфамида или хлорамбуцила в соответствии с возрастом больного и расчетной СКФ. Постоянное ежедневное (не циклическое) использование пероральных алкилирующих агентов также может быть эффективным, однако связано с большим риском токсичности, особенно при применении в течение более 6 месяцев (IC).

Лечение начинается с внутривенного введения 1 г метилпреднизолона ежедневно в течение трех дней с последующим пероральным применением данного препарата в дозе 0,5 мг/кг/сут в течение оставшейся части месяца. Второй месяц начинается с применения циклофосфамида внутрь в дозе 2 мг/кг/сут или хлорамбуцила 0,15-0,2 мг/кг/сут. В оставшиеся месяцы терапия проводится аналогичным образом. Требуется контроль сывороточного креатинина, альбумина, лейкоцитов крови, протеинурии каждые 32 недели первые 2 месяца, затем ежемесячно.

Такая схема лечения позволяет достигнуть ремиссии у 60% пациентов. Если ремиссия не достигнута, проводится еще один 6-месячный курс терапии (при условии отсутствия ухудшения функции почек или угрожающего развития нефротического синдрома).

Основной целью проводимой терапии является индукция длительной ремиссии заболевания. Полная ремиссия нефротического синдрома является предиктором хорошей долгосрочной почечной выживаемости. Рецидивы нефротического синдрома развиваются приблизительно у четверти пациентов.

Выполнять повторную биопсию почки допускается только в тех случаях, когда регистрируется быстрое снижение функции почек (удвоение суточного креатинина в течение 1-2 месяцев наблюдения) при отсутствии массивной протеинурии ( $>15$  г/сут).

Альтернативным режимом стартовой терапии идиопатической мембранозной нефропатии является назначение **циклоsporина или такролимуса**. Циклоспорин или такролимус в течение как минимум 6 месяцев у пациентов, отвечающих требованиям для проведения стартовой терапии, которые отказываются от циклического режима применения кортикостероидов/ алкилирующих агентов или имеют противопоказания к назначению указанных средств (ИС). Циклоспорин применяют 3,5-5,0 мг/кг/сут внутрь в два приема в равных дозах с интервалом в 12 часов, в комбинации с преднизолоном 0,15 мг/кг/сут в течение 6 месяцев. Схема применения такролимуса – 0,05-0,075 мг/кг/сут в два приема в равных дозах с интервалом в 12 часов без преднизолона в течение 6-12 месяцев.

Терапию данными препаратами рекомендовано начинать с минимальной дозировки и постепенно наращивать дозу. Острая нефротоксичность, как правило, развивается в первые 3 месяца лечения, и обусловлена системной вазоконстрикцией и сужением приносящей артериолы, вызванных повышением дозы. В качестве профилактики нефротоксического действия назначают блокаторы кальциевых каналов.

**Ингибиторы кальциневрина** рекомендуют отменять у пациентов, у которых не удалось достигнуть полной или частичной ремиссии после 6 месяцев лечения (ПС). Если ремиссия сохраняется и нет признаков токсичности ингибиторов кальциневрина, ограничивающей лечение, дозу препарата рекомендуется уменьшить с интервалами в 4-8 недель до 50% от начальной дозы. Продолжительность терапии составляет минимум 12 месяцев (ПС). Рекомендуют регулярно мониторировать концентрацию ингибиторов кальциневрина крови в период стартовой терапии, а также при выявлении необъяснимого повышения суточного креатинина ( $>20\%$  от исходного) в любом периоде лечения.

Множество выполняемых исследований посвящено изучению эффективности **ритуксимаба** у пациентов с идиопатической мембранозной нефропатии. Препарат исследуется в качестве стартовой или поддерживающей терапии, самостоятельно или в комбинации с другими препаратами. Однозначного заключения по данному препарату не принято, результаты порой противоречивы. При введении ритуксимаба снижается уровень анти- PLA2R. Уверенно можно утверждать, что ритуксимаб способен снижать уровень протеинурии (но не влиять на прогноз заболевания и частоту рецидивов в целом), имеет более без-

опасный профиль по сравнению с цитостатиками [6]. Как правило, препарат наиболее эффективен в качестве терапии резистентных форм заболевания [7].

**Мофетила микофенолат (ММФ).** Согласно результатам исследований ММФ в качестве стартовой терапии при идиопатической мембранозной нефропатии не был эффективен в отношении индукции ремиссии или замедления темпов развития прогрессирующей ХБП. Несмотря на то что ММФ в сочетании со стероидами могут быть сравнимы по эффективности со стандартным циклическим режимом применения алкилирующих агентов и стероидов, имеющиеся в настоящее время доказательства в пользу этого факта противоречивы, обладают низкой степенью достоверности и касаются только краткосрочных наблюдений. Значительная частота рецидивов при использовании ММФ существенно ограничивает перспективность использования этого подхода к лечению идиопатической мембранозной нефропатии. Монотерапия ММФ является неэффективной.

**Адренокортикотропный гормон (АКТГ)** одобрен FDA для лечения нефротического синдрома у пациентов с мембранозной нефропатией, обладает антипротеинурическим и гиполипидемическим эффектами.

### **Прогноз**

Прогноз мембранозной нефропатии в целом благоприятен. У нелеченых больных терминальная почечная недостаточность через 5 лет наблюдается у 14% пациентов, через 10 лет – у 30%, через 15 лет – у 40%. К факторам неблагоприятного прогноза относят:

- протеинурия более 8 г/сут;
- снижение почечной функции на момент постановки диагноза;
- мужской пол;
- возраст старше 50 лет;
- выраженность тубулоинтерстициального фиброза;
- отсутствие ответа на лечение.

При трансплантации почки рецидив мембранозной нефропатии развивается у трети пациентов.

### **Заключение**

Несмотря на достигнутые успехи в понимании механизмов развития мембранозной нефропатии, разработке новых методов диагностики и лечения данного состояния, ряд вопросов остается нерешенным:

- клинические, морфологические и биологические маркеры успешной терапии и/или благоприятного прогноза;
- измерение уровня антител к рецепторам фосфолипазы А<sub>2</sub> и мочевых биомаркеров;
- рандомизированные клинические исследования для сравнения использования алкилирующих агентов или ингибиторов кальциневрина с мофетила микофенолатом, ритуксимабом или адренокортикотропным гормоном в качестве стартовой терапии идиопатической мембранозной нефропатии с нефротическим синдромом;
- новые подходы к терапии могут быть направлены против анти-PLA2R1 аутоиммунного ответа или на меры по защите, репарации и/или регенерации поврежденных подоцитов.

## Внутренние болезни сегодня : сб. науч. тр., посвящ. 100-летию УО БГМУ

### Литература

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(1):11-21.

2. Бобылева И.А., Кахсуруева П.А., Камышова Е.С., и др. Изучение ассоциации вариантов гена рецептора фосфолипазы А2 М-типа (PLA2R1) с предрасположенностью к развитию идиопатической мембранозной нефропатии Клиническая фармакология и терапия. 2019;28(3).29-33.

3. Tomas NM, Beck LH Jr, Meyer-Schwesinger C, et al. Thrombospondin type-1 domain containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 2014;371(24):2277-87.

4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney inter., Suppl.* 2012;2:139-274.

5. Ponticelli C, Altieri P, Scolari F, et al. A randomized study comparing methylprednisolone plus, chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:444-450.

6. J. Zhang, L. Bian, F.-Z. Ma, et al. Efficacy and safety of rituximab therapy for membranous nephropathy: a meta-analysis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2018;22:8021-8029.

7. Батюшин М.М., Брновицкая Н.А., Синельник Е.А., и др. Опыт успешного применения ритуксимаба при резистентной к терапии мембранозной нефропатии. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2020;1(3):91-94.