doi: 10.17116/terarkh201688689-94

© Коллектив авторов, 2016

Идиопатическая мембранозная нефропатия: эволюция в понимании проблемы

И.Н. БОБКОВА, П.А. КАХСУРУЕВА, Е.В. СТАВРОВСКАЯ

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В обзоре освещена эволюция представлений о механизмах развития мембранозной нефропатии (МН) — гломерулопатии, являющейся наиболее частой причиной нефротического синдрома у взрослых. Основное внимание уделено первичной форме МН. Важным этапом на пути к пониманию природы данной клинико-морфологической формы гломерулонефрита стало создание его животной модели (хеймановский нефрит), а в последующем — расшифровка механизмов иммунокомплексного повреждения (активация комплемента, роль клеточного звена иммунитета) и идентификация аутоантигенов, ответственных за развитие идиопатической МН у человека (подоцитарная нейтральная эндопептидаза — NEP, трансмембранный М-типа рецептор фосфолипазы А2 — PLA2R, домен тромбоспондина 1-го типа, содержащий 7А, — THSD7A). Полученные данные легли в основу создания современных методов диагностики и лечения МН, включая патогенетически обоснованное подавление выработки аутоантител, а также молекулярно направленное действие на дисфункцию подоцитов.

Ключевые слова: мембранозная нефропатия; хеймановский нефрит; подоцитарная нейтральная эндопептидаза; трансмембранный М-типа рецептор фосфолипазы А2; домен тромбоспондина 1-го типа, содержащий 7А.

Idiopathic membranous nephropathy: Evolution in understanding the problem

I.N. BOBKOVA, P.A. KAKHSURUEVA, E.V. STAVROVSKAYA

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

The review highlights the evolution of ideas on the mechanisms responsible for the development of membranous nephropathy (MN), glomerulopathy that is the most common cause of nephrotic syndrome in adults. Primary emphasis is placed on the primary form of MN. The important step to understanding the nature of this clinical and morphological form of glomerulonephritis is to create its animal model (Heymann nephritis), then to decipher the mechanisms of immune complex damage (complement activation, a role of cellular immunity), and to identify autoantigens responsible for the development of idiopathic MN in man (podocyte neutral endopeptidase, transmembrane M-type phospholipase A2 receptor, thrombospondin type-1 domain-containing 7A. The findings constituted the basis for developing current methods for the diagnosis and treatment of MN, including the pathogenetically sound inhibition of autoantibody production, as well as a molecular orientation effect on podocyte dysfunction.

Keywords: membranous nephropathy, Heymann nephritis, podocyte neutral endopeptidase, transmembrane M-type phospholipase A2 receptor, thrombospondin type-1 domain-containing 7A.

АТ — антитела
ауто-АТ — аутоантитела
БМК — базальная мембрана капилляров
ГКС — глюкокортикостероиды
ГН — гломерулонефрит
МАК — мембраноатакующий комплекс
МН — мембранозная нефропатия
НС — нефротический синдром
ПУ — протеинурия
ХГН — хронический гломерулонефрит
ХН — хеймановский нефрит
IgG — иммуноглобулин G
PLA2R — трансмембранный М-типа рецептор фосфолипазы А2
THSD7A — домен тромбоспондина 1-го типа, содержащий 7А

Мембранозная нефропатия (МН) — вариант иммуноопосредованной гломерулопатии, характеризующейся диффузным утолщением и изменением структуры клубочковой базальной мембраны капилляров (БМК) вследствие отложения эпителием и внутри мембраны иммунных комплексов, и матриксного материала, продуцируемого пораженными подоцитами.

МН составляет почти 23% всех морфологических вариантов хронического гломерулонефрита (ХГН), является самой частой (почти 40%) причиной развития нефротического синдрома (НС) у взрослых.

Изучение механизмов развития МН имеет почти 60-летнюю историю, логическим началом которой явилось признание МН как отдельной клинико-морфологической формы гломерулонефрита (ГН), а последующими важными этапами стали создание животной модели и идентификация аутоантигенов, ответственных за развитие данного заболевания у человека. В новом тысячелетии МН остается одним из наиболее активно изучаемых заболеваний почек у взрослых. За последние десятилетия достиг-

Сведения об авторах:

Кахсуруева П.А. — асп. каф. нефрологии и гемодиализа института профессионального образования врачей

Ставровская Е.В. — к.м.н., доц. каф. нефрологии и гемодиализа Института профессионального образования

Контактная информация:

Бобкова Ирина Николаевна — д.м.н., зав. НИО нефрологии научно-исследовательского центра, проф. каф. нефрологии и гемодиализа института профессионального образования врачей; e-mail: irbo.mma@mail.ru

нуты большие успехи в расширении представлений о механизмах ее развития.

История открытия. В 1942 г. профессор Лондонского университета A. Ellis в журнале «Lancet» представил результаты анализа естественного течения брайтовой болезни у 600 пациентов и результатов посмертного исследования у 200 больных, наблюдавшихся более 20 лет в университетской клинике [1]. На основании клинической картины автор выделил 2 типа ГН: I тип характеризовался благоприятным течением заболевания с умеренной протеинурией, преобладанием гематурии, короткими эпизодами отеков, высокой частотой выздоровления; II тип ГН отличался рецидивирующим течением с высокой протеинурией, персистирующими отеками.

Термин «мембранозный гломерулонефрит» впервые использован E. Bell в 1946 г. при описании заболеваний клубочков почки, относящихся по классификации Эллиса к ГН II типа [2]. Наряду с мембранозным ГН в эту же группу включены липоидный нефроз и лобулярный ГН; таким образом, в рамках подобного клинического деления характерные для МН признаки еще не были очерчены.

В 50-е годы прошлого столетия благодаря возросшему интересу к морфологическому исследованию почечной ткани и внедрению новых технологий его проведения всего за 2 года описана триада признаков, которая до настоящего времени является основой диагностики МН. Так, в 1957 г. D. Jones [3], патоморфолог из Сиракузского университета в Нью-Йорке, используя при исследовании биоптатов почки специальную окраску на основе серебра (теперь она известна как окраска по Джонсону, визуализирующая ретикулиновые волокна соединительной ткани), описал один из типичных признаков мембранозного ГН — изменения в структуре БМК. В 1959 г. H. Movat и D. McGregor [4] при проведении у больных мембранозным ГН электронной микроскопии биоптатов почек (впервые этот метод исследования почечной ткани предложен M. Farquhar в 1957 г.) обнаружили электронно-плотные субэпителиальные депозиты в областях изменения БМК. Именно такая локализация депозитов послужила основанием для появления синонимов названия болезни — экстра- или эпимембранозный ГН. В настоящее время закрепилось название болезни «мембранозная нефропатия». В 1957 г. R. Mellors и соавт. [5], применив технику иммунофлюоресцентного исследования ткани почек (методика впервые описана A. Coons и M. Kaplan в 1950 г.), выявили наличие в субэпителиальных депозитах иммуноглобулина G (IgG) — третий характерный признак МН.

Современная диагностика МН основывается на гистологическом и иммунофлюоресцентном исследовании ткани почки. Основным морфологическим критерием МН на светооптическом уровне служат «пунктирность» и «шипики» БМК. Однако на ранних стадиях заболевания данные признаки могут отсутствовать. Для поздних стадий характерны «расщепление» и «удвоение» базальных мембран. При иммуногистохимическом исследовании в капиллярах клубочков обнаруживают фиксацию IgG (для идиопатической МН — преимущественно IgG4), компонентов системы комплемента (C3, C5в—9).

Электронно-микроскопическое исследование устраняет сомнения относительно характера структурных нарушений, особенно на ранних стадиях, когда светооптические изменения не выражены.

Этапы изучения патогенеза. *Создание животной модели.* Знание патогенеза МН значительно пополнены благодаря созданию экспериментальной модели, уже более 50 лет известной как хеймановский нефрит. В 1959 г. W. Heymann путем внутрибрюшинного введения крысам гомогената крысиных почек вызвал у животных заболевание, идентичное по своим клиническим и патологическим признакам МН человека (так называемый активный нефрит Хеймана, или хеймановский нефрит — ХН) [6]. Хейман предположил образование у крыс аутоантител (ауто-АТ) к какому-то неизвестному антигену, содержащемуся во введенном гомогенате, с последующим образованием иммунных комплексов и их отложением в почке, полученная экспериментальная модель рассматривалась как пример «аутоиммунного нефроза» [7]. В последующем подобная болезнь у крыс воспроизведена путем не активной, а пассивной иммунизации при введении им гетерологичных антител — АТ (полученных у овец или кроликов) к предполагаемому аутоантигену, содержащемуся в почечном гомогенате (так называемый пассивный ХН) [8]. В течение нескольких лет доминировала теория, согласно которой иммунные комплексы при ХН образуются преимущественно в циркуляции, где приобретают какие-то свойства, позволяющие им проникать в клубочки. В частности, обсуждалась их способность диссоциировать, проходить через БМК и агрегировать на ее субэпителиальной стороне.

В 1968 г. неизвестный аутоантиген частично охарактеризован. Установлено, что в гомогенате почечной ткани он представлен фракцией клеток почечных канальцев, а последующее биохимическое исследование этой фракции продемонстрировало, что он является гликопротеином, экспрессируемым щеточной каймой канальцевых эпителиоцитов [9]. Полученные данные индуцировали проведение целого ряда исследований, пытающихся прояснить, каким образом канальцевый антиген попадает в субэпителиальные депозиты.

В 1978 г. B. Van Damme [10] и W. Couser [11] продемонстрировали, что найденный антиген экспрессируется также в подоцитах, и это послужило объяснением повреждения клубочков и позволило обсуждать образование субэпителиальных иммунных комплексов *in situ*.

В 1980 г. D. Kerjaschki и M. Farquhar [12], используя метод аффинной хроматографии с иммобилизованным лектином, идентифицировали этот антиген. Им оказался гликопротеин молекулярной массой 600 kDa. В последующем он назван мегалином. Дальнейшие исследования показали, что мегалин является трансмембранным полиспецифическим рецептором из семейства липопротеинов низкой плотности, который у крыс (но не у человека) помимо щеточной каймы эпителиальных клеток канальцев локализован в клотриновых ямках на поверхности ножковых отростков подоцитов [13]. В проксимальных канальцах мегалин вместе с другим белком кубилином участвует в механизмах реабсорбции путем эндоцитоза профильтровавшихся белков, в частности альбумина [13]. Функции мегалина в подоцитах пока не уточнены. Установлено, что антигенные детерминанты, участвующие в воспроизведении ХН, ограничены лишь частью молекулы мегалина. Известно, что мегалин содержит несколько таких антигенных детерминант [13—16], гликозилирование этих эпитопов играет ключевую роль в реализации их нефритогенности [17].

Другой возможный механизм образования субэпителиальных депозитов освещен в работах S. Batsford [18] и W. Border [19], продемонстрировавших развитие типичной МН у животных при внутривенном вливании им катионных белков гетерологичной сыворотки (например, катионного IgG человека, ферритина или катионного бычьего альбумина). Исследователи убедительно показали, что повреждение вызвано электрохимически опосредованным отложением катионного антигена в субэпителиальных отделах БМК вследствие взаимодействия катионов с отрицательно заряженными (анионными) компонентами БМК (возможно, гепарансульфат-протеогликанами). Вслед за проникшими в БМК антигенами поступают циркулирующие АТ, что приводит к формированию иммунных комплексов *in situ*. По-видимому, данный механизм развития МН в большей степени характерен для вторичных форм этого заболевания.

Таким образом, спустя четверть века после первоначального описания МН осмыслены основные механизмы, ответственные за формирование при активном и пассивном ХН электронно-плотных субэпителиальных депозитов, содержащих IgG. Следующими этапами на пути к пониманию природы МН стало изучение механизмов, посредством которых образованные депозиты приводят к развитию протеинурии (ПУ), а также поиск антигенов, являющихся мишенью АТ при данной болезни у человека.

Участие системы комплемента в патогенезе МН. Формирование иммунных комплексов *in situ* из циркулирующих гетерологичных (пассивный нефрит) или аутологичных (активный нефрит) АТ и связанного с подоцитами антигена ведет к активации комплемента по альтернативному пути с образованием в субэпителиальном пространстве мембраноатакующего комплекса (МАК) C5в—9 с последующим повреждением подоцита, нарушением проницаемости фильтрационного барьера, развитием ПУ

[20, 21]. Подтверждением служит обнаружение при МН компонентов комплемента (С3, преимущественно С3с), а также С5в—9 МАК в составе иммунных депозитов [22, 23].

Впервые важная роль системы комплемента в развитии МН установлена в 1980 г. D. Salant и соавт. [24]. Предварительное подавление общей активности комплемента у лабораторных крыс путем введения им яда кобры предупреждало развитие ПУ при последующем воспроизведении у них ХН, несмотря на то что субэпителиальные депозиты в клубочках образовывались. Более поздние исследования показали, что у животных с ингибированной активностью С6 (необходимого компонента для формирования МАК) не развивается ПУ при последующем воспроизведении у них МН [25]. Полученные данные свидетельствовали о ключевой роли С5в—9 МАК в механизмах повреждения почек при МН.

Образованный на мембране подоцитов С5в—9 МАК вызывает сублетальное повреждение подоцитов через генерацию реактивных кислородных радикалов и протеиназ, расщепляющих компоненты мембран, активацию стресса эндоплазматической сети, реорганизацию активного цитоскелета, диссоциацию основных структурных белков щелевидной диафрагмы путем прямого цитопатического действия. В результате этих повреждений усиливается проницаемость капиллярной стенки клубочка, развивается ПУ [20, 26]. Повреждение С5в—9 МАК подоцитарной ДНК с ослаблением пролиферативных механизмов этих клеток, активация механизмов апоптоза, ослабление связи подоцитов с БМК и их слущивание в мочевое пространство способствуют потере подоцитов в клубочке, развитию очагов фиброза [20, 21]. Поврежденные подоциты начинают продуцировать компоненты матрикса, которые откладываются в подлежащей БМК, вызывая характерное ее утолщение. Расшифровка молекулярных механизмов повреждения подоцитов при МН послужила аргументом в пользу применения ряда препаратов, непосредственно воздействующих на подоцит с восстановлением его структуры и функции.

Убедительно показано, что циклоспорин не только оказывает иммуносупрессивное действие, но и блокирует в подоците кальцинейрин и тем самым препятствует дефосфорилированию белка синаптоподина, что обеспечивает стабилизацию α-актинового цитоскелета подоцита и, в конечном итоге, улучшает его функцию, снижает протеинурию [27, 28]. Свойством укреплять цитоскелет подоцита обладают и глюкокортикостероиды (ГКС) путем повышения активности RhoA-гуанинтрифосфатазы — основного белка синтеза стрессорных (пучковых) волокон α-актинового цитоскелета. В настоящее время все большее число исследователей склоняются к мысли, что при МН комбинация циклоспорина с низкими дозами ГКС может и должна рассматриваться в качестве терапии первой линии.

Образовавшийся на поверхности подоцита МАК при МН не приводит к лизису клетки, а наблюдается ее сублетальное повреждение. Обсуждается существование у подоцитов защитных механизмов от чрезмерного образования МАК [26]. Полагают, что в такой ситуации включается естественный эндоцитозный путь утилизации МАК, наблюдается его массивное проникновение через клатриновые пузырьки в везикулярные тела. Затем происходит экзоцитоз МАК, везикулярное содержимое попадает в мочевое пространство, при этом МАК может быть обнаружен в экскретируемой моче. Если емкость трансцеллюлярного пути насыщается, МАК проникает в подоцит и активирует в нем процессы повреждения.

Длительное время велись научные дискуссии о том, каким образом IgG4 (основной подкласс АТ при идиопатической МН) активирует комплемент по классическому пути, поскольку из-за низкого сродства он не способен это осуществить. В настоящее время допускают манансвязывающий (лектиновый) путь его активации, подобный механизму активации С1q классическому.

Роль клеточного звена иммунитета в патогенезе МН. Обсуждается роль Т-клеточного иммунитета в механизмах повреждения почек при МН [26]. Клеточная инфильтрация клубочков при ХН обычно невелика, но даже небольшое количество активированных Т-лимфоцитов индуцирует выработку медиаторов, которые способствуют развитию дисфункции подоцитов, усугубляют их повреждение, вызванное образованием иммунных комплексов и активацией комплемента.

Роль клеточного иммунного ответа в патогенезе МН подтверждается наблюдениями, в которых снижение количества цитотоксических клеток $CD8^+$ уменьшало выраженность повреждения. Так, на модели активного ХН показано, что подавление образования клеток $CD8^+$ предупреждало у крыс развитие ПУ [29]. Подобные эффекты наблюдались и при применении у крыс с активным ХН АТ анти-$CD8^+$ [30].

Важную роль в продукции нефритогенных АТ придают Th2-цитокинзависимой активации В-лимфоцитов $CD20^+$, в связи с чем теоретически обосновано применение при идиопатической МН анти-$CD20^+$-В-клеточных моноклональных АТ (ритуксимаба). Накапливаются данные об использовании при идиопатической МН ритуксимаба как препарата первого ряда, а также для лечения резистентных или зависимых от ингибиторов кальциневрина форм и купирования рецидива МН в трансплантате.

Изучение патогенеза идиопатической МН у человека. В течение нескольких десятилетий после создания Хейманом животной модели МН между различными исследовательскими группами постоянно велись дискуссии о том, насколько точно эта модель отражает механизмы развития болезни у человека. Ряд фактов, в частности неутешительные результаты обнаружения мегалина в нормальных подоцитах человека и анти-мегалиновых АТ в сыворотке крови больных идиопатической МН, позволили сомневаться в релевантности хеймановской модели. В то же время при вторичной форме МН у пациентов с серповидно-клеточной анемией антиген мегалина обнаружен в субэпителиальных депозитах. И хотя ряд вопросов еще долго не находил ответов, тем не менее близкое подобие клинических и морфологических проявлений МН у животных и человека позволило исследователем сойтись во мнении, что патогенез ХН и идиопатической МН у человека сходен, но не идентичен.

В течение многих лет попытки идентификации патогенных циркулирующих АТ при МН у человека были безуспешными. В 2002 г. открыт первый нефритогенный антиген человека — подоцитарная нейтральная эндопептидаза (NEP), или нефрилизин, содержащая цинк металлопротеиназа молекулярной массой 90 Kd. H. Debiec и исследовательская группа Pierre Ronco [31, 32] описали редкий неонатальный вариант МН у детей, рожденных от матерей с генетически обусловленным отсутствием NEP. В результате аллоиммунизации к NEP плода (полученной от отца) в организме матери вырабатываются анти-NEP АТ (подкласса IgG4 или IgG1), которые проникают через плацентарный барьер и взаимодействуют с NEP на подоцитах почек плода, что ведет к развитию типичной МН с ПУ и нефротическим синдромом у новорожденных. При этом в субэпителиальных депозитах обнаруживались IgG и С5в—9 МАС. Описанный авторами неонатальный вариант МН послужил четким подтверждением (полученным уже не в эксперименте, а у человека) общепринятой концепции [33, 34] о том, что подоциты и их ассоциированные с мембранами белки играют ключевую роль в развитии МН, предоставляя «антигенные мишени» для циркулирующих АТ с последующим формированием иммунных комплексов *in situ*.

Дальнейшие поиски антигенных подоцитарных мишеней при МН привели к тому, что в 2009 г. была установлена ведущая роль в патогенезе идиопатической МН у человека ауто-АТ, направленных на трансмембранный М-типа рецептор фосфолипазы А2 (PLA2R) [35]. L. Beck и другие сотрудники лаборатории David Salant из Бостонского университета показали, что циркулирующие и обнаруживаемые в депозитах анти-PLA2R АТ у больных идиопатической МН являются преимущественно IgG4 [35]. Циркулирующие в сыворотке анти-PLA2R АТ выявляются у 70—80% больных идиопатической МН, тогда как у здоровых, у пациентов с вторичной МН и при других видах ГН они не обнаруживаются [35, 36]. Это позволило предложить определение этих АТ в сыворотке для дифференциальной диагностики первичной и вторичной форм МН. Однако выявление АТ к PLA2R в биоптате почки является более чувствительным (74%) методом диагностики идиопатической МН, чем их определение в циркуляции (57%) [37]. Это означает, что в ряде случаев отсутствие

ауто-АТ к PLA2R в сыворотке не исключает развитие ассоциированной с PLA2R идиопатической МН.

Установлено, что уровень анти-PLA2R АТ в сыворотке крови в период обострения МН превышает таковой у пациентов с ремиссией заболевания и прямо коррелирует с выраженностью ПУ [36, 38, 39]. В ряде наблюдений показано, что снижение в результате лечения МН уровня анти-PLA2R АТ предшествовало значительному снижению ПУ [38]. Отмечено появление анти-PLA2R АТ в циркуляции при развитии возвратной МН в трансплантате и снижение уровня ауто-АТ при эффективном купировании рецидива болезни [40]. Эти наблюдения послужили весомым аргументом в пользу внедрения в практику метода неинвазивного мониторирования активности и эффективности лечения МН с определением циркулирующих анти-PLA2R АТ, по-видимому, более чувствительного, чем только оценка ПУ.

В настоящее время строение PLA2R расшифровано. Он имеет внутриклеточный домен, трансмембранный домен и внеклеточный отдел, представленный N-концевым богатым цистеином доменом, фибронектиновым доменом, С-типа лектиноподобными доменами. Решающая роль в формировании АТ к этому рецептору принадлежит внеклеточному эпитопу. Причем АТ вырабатываются только к эпитопам с определенными конформационными особенностями. В настоящее время еще не решен вопрос, что запускает эти изменения в рецепторах с последующей выработкой к ним ауто-АТ.

Важным аспектом развития МН является ее генетическая детерминированность. H. Stanescu [41] опубликовал результаты генетического обследования 556 пациентов — представителей европеоидной расы, страдающих идиопатической МН. Идентифицированы два аллеля, достоверно ассоциированных с идиопатической МН. Хромосома 2q24 содержит ген, кодирующий синтез рецептора PLA2R1, являющегося антигенной мишенью при идиопатической нефропатии. Хромосома 6p21 содержит ген, кодирующий комплекс HLA-DQA1; именно данный аллель HLA ассоциируется с продукцией ауто-АТ к PLA2R1. Частота выявления «аллелей риска» HLA в европейской популяции составила 39,2%. При гомозиготном носительстве обоих аллелей идиопатическая МН развивалась у 78,5% пациентов. В китайской популяции частота выявления «аллелей риска» HLA была ниже, чем у европейцев (12,1%) [42].

Пока не получило четкого разъяснения, почему 20—30% пациентов с идиопатической МН являются серонегативными по циркулирующим анти-PLA2R АТ. Возможно, что у ряда таких больных имеется «нераспознанная» вторичная МН. Обсуждается также наличие других подоцитарных антигенных детерминант, к которым вырабатываются свои комплиментарные АТ.

В 2014 г. N. Tomas и L. Beck описали у больных МН другой, отличный от PLA2R, мембраноассоциированный подоцитарный антиген — домен тромбоспондина 1-го типа, содержащий 7А (THSD7A) [43].

Первоначально THSD7A обнаружен в эндотелии сосудов плаценты. Полагают, что взаимодействуя с αVβ3 интегринами, он регулирует миграцию эндотелиальных клеток [44]. При иммуногистохимическом исследовании ткани здоровой почки подтверждена экспрессия данного белка клубочками почки. Выявлена четкая колокализация свечения в клубочках THSD7A и маркера подоцитов нефрина, что подтверждает экспрессию этого антигена именно в подоцитах [43].

THSD7A содержит большой внеклеточный отдел, представленный 11 повторениями тромбоспондина 1-го типа, 14 участками гликолизации и отдел богатый аргинином, глицином, аспарагиновой кислотой [43]. THSD7A и PLA2R имеют много общих структурных и биохимических свойств — экспрессируются на мембране подоцитов, имеют большую молекулярную массу, большой внеклеточный отдел, представленный множественными повторениями дисульфидно-связанных доменов и N-доменами гликолизации.

АТ к THSD7A выявляются примерно у 10% пациентов с первичной МН, негативных по АТ к PLA2R, и не обнаруживаются при вторичной МН и других заболеваниях клубочков почек [43, 45, 46]. Методом иммунопреципитации подтверждено, что АТ к THSD7A, как и АТ к PLA2,R относятся преимущественно к классу IgG4 [43].

У сероположительных по анти-THSD7A больных идиопатической МН выявлялась интенсивная экспрессия THSD7A в клубочках в отличие от пациентов с вторичной МН, у которых экспрессия THSD7A в клубочках почек и циркулирующие комплиментарные АТ не обнаруживались [43].

Установлено, что уровень ауто-АТ к THSD7A в циркуляции увеличивается в период обострения МН и снижается при уменьшении ПУ; это позволяет обсуждать возможность использования данного показателя как и анти-PLA2R АТ для неинвазивного мониторирования активности заболевания и оценки эффективности лечения [43].

Появились сообщения о выявлении помимо поверхностных и цитоплазматических подоцитарных антигенов, в частности альдозредуктазы, супероксиддисмутазы-2 [47].

Альдозредуктаза принадлежит к семейству альдокеторедуктаз, специфическая функция которой заключается в превращении глюкозы в сорбитол, накопление которого в клетках и тканях вызывает их повреждение. Фермент также вовлечен в процессы окисления жирных кислот. В норме он в небольшом количестве экспрессируется только в эпителиальных клетках в медуллярном отделе почки, отсутствует в клубочках. Супероксиддисмутаза относится к группе антиоксидантных ферментов, защищает организм человека от постоянно образующихся высокотоксичных кислородных радикалов. Супероксиддисмутаза катализирует дисмутацию супероксида в кислород и пероксид водорода.

Клинические исследования показали, что отложение АТ к альдозредуктазе и супероксиддисмутазе-2 в клубочках почки выявлялась только у больных первичной МН и не обнаружена в здоровой почке и при других видах нефрита. В сыворотке крови больных идиопатической МН достоверно повышены уровни циркулирующих АТ к альдозредуктазе и супероксиддисмутазе-2 [47]. Конфокальная и иммуноэлектронная микроскопия ткани почки у больных первичной МН подтвердила четкое совпадение отложения альдозредуктазы и супероксиддисмутазы-2 с депозитами IgG4 и МАК, что служило аргументом в пользу возможной роли данных аутоантигенов в генезе ИМН. Однако до настоящего времени это предположение остается спорным, поскольку в здоровых подоцитах альдозредуктаза и супероксиддисмутаза-2 не выявляются. В эксперименте *in vitro* подтверждено участие супероксиддисмутазы в регуляции окислительного стресса. Полагают, что в процессе уже развившейся МН и ее естественного течения возможна неоэкспрессия альдозредуктазы и супероксиддисмутазы-2 в подоцитах с последующей активацией механизмов окислительного стресса, который поддерживает и способствует прогрессированию повреждения подоцитов. Идея активации в подоцитах окислительного стресса при МН не нова [48]. В эксперименте с хеймановской моделью НС показано, что воздействие на подоциты МАК С5в—9 приводило к продукции ими кислородных радикалов и последующему их повреждению. В то же время воздействие на подоциты антиоксиданта пробукола приводило к уменьшению количества депозитов в клубочках и снижению ПУ.

Заключение

За последние несколько десятилетий благодаря, главным образом, экспериментальным исследованиям достигнуты большие успехи в изучении механизмов развития МН. В настоящее время мы наблюдаем новый виток знаний о природе МН, связанный прежде всего с расшифровкой механизмов иммунокомплексного повреждения (активация комплемента, роль клеточного звена иммунитета) и идентификацией аутоантигенов и ауто-АТ, ответственных за развитие идиопатической МН у человека (подоцитарные NEP, PLA2R, THSD7A). Детальное изучение патогенеза данного заболевания легло в основу создания современных методов диагностики МН, дифференциальной диагностики ее первичных и вторичных форм, проведения рациональной терапии, включающей патогенетически обоснованное подавление выработки ауто-АТ, а также молекулярно-направленное воздействие на дисфункцию подоцитов.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ellis A. Natural history of Bright's disease. Clinical, histological and experimental observations. *Lancet*. 1942;1:1-7.
   doi:10.1016/S0140-6736(00)41186-4.
2. Bell ET. *Renal Diseases*. Philadelphia, PA: Lea&Febiger; 1946:141-253.
3. Jones D. Nephrotic glomerulonephritis. *Am J Pathol*. 1957; 33: 313-329.
4. Movat HZ, McGregor DD. The fine structure of the glomerulus in membranous glomerulonephritis (lipoid nephrosis) in adults. *Am J Clin Pathol*. 1959;32:100-127.
5. Mellors RC, Ortega LG, Holman HR. Role of gammaglobulins in pathogenesis of renal lesions in systemic lupus erythematosus and chronic membranous glomerulonephritis, with an observation of the lupus erythematosuscell reaction. *J Exp Med*. 1957;1065:191-202.
   doi:10.1084/jem.106.2.191.
6. Heymann W, Hackel DB, Harwood S, Wilson SG, Hunter JL. Production of nephrotic syndrome in rats by Freund's adjuvant and rat kidney suspensions. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1959;100:660-664.
   doi:10.3181/00379727-100-24736.
7. Hunter JL, Hackel DB, Heymann W. Nephrotic syndrome in rats produced by sensitization to rat kidney proteins: immunologic studies. *J Immunol*. 1960;85:319-327.
8. Feenstra H, van den Lee R, Greben HA, Arends A, Hoedemaeker PJ. Experimental glomerulonephritis in the rat induced by antibodies directed against tubular antigens. I. The natural history: a histologic and immunohistologic study at the light microscopic and the ultrastructural level. *Lab Invest*. 1975;32:235-242.
9. Edgington TS, Glassock RJ, Dixon FJ. Autologous immune complex nephritis induced with renal tubular antigen: I. Identification and isolation of the pathogenetic antigen. *J Exp Med*. 1968;127: 555-572.
   doi:10.1084/jem.127.3.555.
10. Van Damme BJ, Fleuren GJ, Bakker WW, Vernier RL, Hoedemaeker PJ. Experimental glomerulonephritis in the rat nduced by antibodies directed against tubular antigens. V. Fixed glomerular antigens in the pathogenesis of heterologous immune complex glomerulonephritis. *Lab Invest*. 1978;38:502-510.
11. Couser WG, Steinmuller DR, Stilmant MM, Salant DJ, Lowenstein LM. Experimental glomerulonephritis in the isolated perfused rat kidney. *J Clin Invest*. 1978;62:1275-1287.
   doi:10.1172/jci109248.
12. Kerjaschki D, Farquhar MG. The pathogenic antigen of Heymann nephritis is a membrane glycoprotein of the renal proximal tubule brush border. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1982;79:5557-5561.
   doi:10.1073/pnas.79.18.5557.
13. Farquhar MG, Saito A, Kerjaschi D, Orlando RA. The Heymann nephritis antigen complex: megalin (gp330) and RAP. *J Am Soc Nephrol*. 1995;6:35-47.
14. Olienikov AV, Feliz BJ, Makker SP. A small N-terminal 60-kD fragment of gp600 (megalin), the major autoantigen of active Heymann nephritis, can induce a full-blown disease. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11:57-64.
15. Ronco P, Debiec H. Molecular dissection of target antigens and nephritogenic antibodies in membranous nephropathy: towards epitopedriven therapies. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:1772-1774.
   doi:10.1681/ASN.2006050497.
16. Tramontano A, Knight T, Vizzuso D, Makker SP. Nested N-terminal megalin fragments induce hightiter autoantibody and attenuated nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:1979-1985.
   doi:10.1681/ASN.2005101144.
17. Shah P, Tramontano A, Makker SP. Intramolecular epitope spreading in Heymann nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:3060-3066.
   doi:10.1681/ASN.2007030342.
18. Batsford S, Oite T, Takamiya H, Vogt A. Anionic binding sites in the glomerular basement membrane: possible role in the pathogenesis of immune complex glomerulonephritis. *Ren Physiol*. 1980;3:336-340.
   doi:10.1159/000172780.
19. Border WA, Kamil ES, Ward HJ, Cohen AH. Antigenic changes as a determinant of immune complex localization in the rat glomerulus. *Lab Invest*. 1981;45(5):442-449.
20. Nangaku M, Shankland SJ, Couser WG. Cellular response to injury in membranous nephropathy. *Am Soc Nephrol*. 2005;16:1195-1204.
   doi:10.1681/ASN.2004121098.
21. Glassock RJ. The pathogenesis of idiopathic membranous nephropathy: a 50-year odyssey. *Am J Kid Dis*. 2010;56(1):157-167.
   doi:10.1053/j.ajkd.2010.01.008.
22. Schulze M, Pruchno CJ, Burns M, Baker PJ, Johnson RJ, Couser WG. Glomerular C3c localization indicates ongoing immune deposit formation and complement activation in experimental glomerulonephritis. *Am J Pathol*. 1993;142:179-187.
23. Perkinson DT, Baker PJ, Couser WG, Johnson RJ, Adler S. Membrane attack complex deposition in experimental glomerular injury. *Am J Pathol*. 1985;120:121-128.
24. Salant DJ, Belok S, Madaio MP, Couser WG. A new role for complement in experimental membranous nephropathy in rats. *J Clin Invest*. 1980;66:1339-1350.
   doi:10.1172/JCI109987.
25. Baker PJ, Ochi RF, Schulze M, Johnson RJ, Campbell C, Couser WG. Depletion of C6 prevents development of proteinuria in experimental membranous nephropathy in rats. *Am J Pathol*. 1989;135:185-194.
26. Арьев А.Л., Изотова А.Б. Современные представление о патогенезе идиопатического гломерулонефрита. *Нефрология*. 2004;8(4):92-95.
27. Смирнов А.В. Лечение гломерулопатий циклоспорином: правильный подход с неверным обоснованием. *Нефрология*. 2010;14 (4):9-22.
28. Козловская Л.В. Хронический гломерулонефрит: аргументы в пользу циклоспорина. *Клиническая нефрология*. 2010;3:56-61.
29. Penny MJ, Boyd RA, Hall BM. Permanent CD8-Tcell depletion prevents proteinuria in active Heymann nephritis. *J Exp Med*. 1998;188:1775-1784.
   doi:10.1084/jem.188.10.1775.
30. Salant DJ, Cappaerll N, Madaio MP, Darby CM, Stillmant MM, Couser WG. Altered glomerular permeability induced by F(Ab)2 and FAb- antibodies to rat renal tubular epithelial antigen. *Kidney Int*. 1982;21:36-43.
   doi:10.1038/ki.1982.6.
31. Debiec H, Guigonis V, Mougenot B et al. Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies. *N Engl J Med*. 2002;346:2053-2060.
   doi:10.1056/NEJMc1011678.
32. Ronco P, Debiec H. Target antigens and nephritogenic antibodies in membranous nephropathy: of rats and men. *Semin Immunopathol*. 2007;29:445-458.
   doi:10.1007/s00281-007-0091-2.

33. Kerjaschki D. Pathomechanisms and molecular basis of membranous nephropathy. *Lancet*. 2004;364:1194-1196.

doi:10.1681/ASN.2004121080.

32. Ronco P, Debiec H. Clinical and Advances in membranous nephropathy: Success stories of a long journey. *Exp Pharm Physiol*. 2011;38:410-416.

doi:10.1111/j.1440-1681.2011.05506.x.

34. Beck LH, 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.

doi:10.1056/NEJMc1011678.

35. Hoxha E, Harendza S, Zahner G, Panzer UP, Steinmetz O, Fechner K, Helmchen U, Stahl RK. An immunofluorescence test for phospholipase-A2-receptor antibodies and its clinical usefulness in patients with membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(8):2526-2532.

doi:10.1093/ndt/gfr247.

36. Debiec H, Ronco P.: PLA2R autoantibodies and PLA2R glomerular deposits in membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 2011;364:689-690.

doi:10.1056/NEJMc1011678.

37. 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.

doi:10.1681/ASN.2010111125.

38. Hofstra JM, Beck LH, Beck DM, Wetzels JF, Salant DJ. Anti-phospholipase A2 receptor antibodies correlate with clinical status in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(6):1286-1291.

doi:10.2215/CJN.07210810.

39. Stahl R, Hoxha E, Fechner K. PLA2R autoantibodies and recurrent membranous nephropathy after transplantation. *N Engl J Med*. 2010;363(5):496-498.

doi:10.1056/NEJMC1003066.

40. Stanescu HC, Arcos-Burgos M, Medlar A, Bockenhauer D, Kottgen A, Dragomirescu L, Voinescu C et al. Risk HLA-DQA1 and PLA2R1 Alleles in Idiopathic Membranous Nephropathy. *N Engl J Med*. 2011;364:616-626.

doi:10.1056/NEJMc1011678.

41. Jicheng Lv, Wanyin Hou, Xujie Zhou, Gang Liu, Fude Zhou, Na Zhao, Ping Hou, Minghui Zhao, and Hong Zhang. Interaction between PLA2R1 and HLA-DQA1 variants associates with Anti-PLA2R antibodies and membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:1323-1329.

doi:10.1681/ASN.2012080771

42. Tomas NM, Beck L, Meyer-Schwesinger C, Seitz-Polski et al. Thrombospondin Type-1 Domain-Containing 7A in Idiopathic Membranous Nephropathy. *N Engl J Med*. 2014;371(24):2277-2287.

doi:10.1056/NEJMc1011678.

43. Wang CH, Su PT, Du XY et al. Thrombospondin type I domain containing 7A (THSD7A) mediates endothelial cell migration and tube formation. *J Cell Physiol*. 2009;222:685-694.

doi:10.1002/jcp.21990.

44. Iwakura T., Ohashi N, Kato A. Baba S., Yasuda H. Prevalence of Enhanced Granular Expression of thrombospondin type-1 domain-containing 7a in the glomeruli of Japanese patients with idiopathic membranous nephropathy. *PLoS ONE*. 2015;1:10.

doi:10.1371/journal./.

45. Larsen CP, Cossey N, Beck LH. THSD7A staining of membranous glomerulopathy in clinical practice reveals cases with dual autoantibody positivity. *Modern Pathol*. 2016;100:1-6.

doi:10.1038/modpathol.2016.32.

46. Prunotto M, Carnevali ML, Candiano G., Murtas C., Bruschi M. et al. Autoimmunity in membranous nephropathy targets aldose reductase and SOD2. *JASN*. 2010;21:507-519.

doi:10.1681/asn.2008121259.

47. Neale TJ, Ojha PP, Exner M, Poczewski H, Ruger B, Witztum JL, Davis P, Kerjaschki D. Proteinuria in passive Heymann nephritis is associated with lipid peroxidation and formation of adducts on type IV collagen. *J Clin Invest*. 1994;94:1577-1584.

doi:10.1172/jci117499.

Поступила 19.02.2016