

# Клинико-морфологические особенности идиопатической мембранозной нефропатии с фокально-сегментарным гломерулосклерозом

Е.С. Камышова<sup>✉1</sup>, И.Н. Бобкова<sup>1</sup>, П.А. Кахсуруева<sup>2</sup>, А.С. Абдулаева<sup>1</sup>, Т.Е. Руденко<sup>1</sup>, Е.В. Ставровская<sup>1</sup>, Е.Ю. Андреева<sup>1</sup>, О.А. Ли<sup>1</sup>, А.Ю. Суворов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Городская поликлиника №134» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

## Аннотация

**Цель.** Изучить влияние вторичного фокального сегментарного гломерулосклероза (ФСГС) на клиническую картину и прогноз идиопатической мембранозной нефропатии (ИМН) в отечественной когорте пациентов.

**Материалы и методы.** В одноцентровое ретроспективное когортное исследование включили 101 пациента с морфологически подтвержденной ИМН. В группах, выделенных в зависимости от наличия вторичного ФСГС (ИМН и ИМН+ФСГС), сравнили клинико-лабораторные и морфологические показатели. В подгруппе из 59 пациентов оценили почечные исходы.

**Результаты.** На момент биопсии почки медиана возраста составила 46,0 (33,0; 55,0) года, длительность ИМН – 6,8 (4,0; 15,6) мес. Вторичный ФСГС выявлен у 15 (14,9%) пациентов с ИМН. Исследуемые группы не различались по соотношению полов, возрасту начала ИМН и проведения биопсии почки. У пациентов с ИМН и ФСГС по сравнению с пациентами без ФСГС была выше протеинурия при одинаковых уровнях альбумина и общего белка в крови, ниже расчетная скорость клубочковой фильтрации, а также наблюдалась тенденция к более высоким уровням артериального давления и креатинина. Частота анти-PLA2R-позитивности в группах ИМН и ИМН+ФСГС не различалась. Прогрессирование хронической болезни почек (ХБП) наблюдалось у 10/52 (19,2%) и 5/7 (71,4%) пациентов в группах ИМН и ИМН+ФСГС соответственно ( $p=0,009$ ). По данным многофакторного регрессионного анализа Кокса, с прогрессированием ХБП были ассоциированы возраст проведения нефробиопсии (отношение шансов – ОШ 1,12, 95% доверительный интервал – ДИ 1,03–1,22;  $p=0,07$ ), наличие ФСГС (ОШ 0,05, 95% ДИ 0,01–0,34;  $p=0,002$ ) и ответ на 1-й курс иммуносупрессивной терапии (ОШ 0,33, 95% ДИ 0,12–0,95;  $p=0,039$ ).

**Заключение.** Вторичный ФСГС у пациентов с ИМН обуславливает большую выраженность протеинурии и снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации, а также является независимым фактором прогрессирования ХБП.

**Ключевые слова:** идиопатическая мембранозная нефропатия, фокально-сегментарный гломерулосклероз, прогрессирование хронической болезни почек

**Для цитирования:** Камышова Е.С., Бобкова И.Н., Кахсуруева П.А., Абдулаева А.С., Руденко Т.Е., Ставровская Е.В., Андреева Е.Ю., Ли О.А., Суворов А.Ю. Клинико-морфологические особенности идиопатической мембранозной нефропатии с фокально-сегментарным гломерулосклерозом. Терапевтический архив. 2024;96(6):580–586. DOI: 10.26442/00403660.2024.06.202725

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Введение

Мембранозная нефропатия (МН) является наиболее частой причиной нефротического синдрома (НС) у взрослых и представляет собой гломерулярное заболевание, которое характеризуется диффузным утолщением и изменением структуры базальной мембраны в результате

депозиции под ножками подоцитов иммунных комплексов (ИК), что приводит к активации комплемента и повреждению подоцитов с развитием протеинурии (ПУ) [1]. В состав депозитов, помимо иммуноглобулинов (Ig), могут входить как внутренние подоцитарные, так и экзогенные антигены. К настоящему времени идентифицировано бо-

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Камышова Елена Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: kamyshova\_e\_s@staff.sechenov.ru

Бобкова Ирина Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Кахсуруева Патимат Ахметовна – врач-нефролог, ГБУЗ «ГП №134»

Абдулаева Аммат Сайдиевна – ординатор каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Руденко Татьяна Евгеньевна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

<sup>✉</sup>Elena S. Kamyshova. E-mail: kamyshova\_e\_s@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-1823-0125

Irina N. Bobkova. ORCID: 0000-0002-8007-5680

Patimat A. Kakhshurueva. ORCID: 0009-0002-6138-870X

Ammat S. Abdulaeva. ORCID: 0009-0003-3908-9313

Tatiana E. Rudenko. ORCID: 0000-0002-1296-4494

## Idiopathic membranous nephropathy with focal segmental sclerosis

Elena S. Kamyshova<sup>✉1</sup>, Irina N. Bobkova<sup>1</sup>, Patimat A. Kakhsurueva<sup>2</sup>, Amnat S. Abdulaeva<sup>1</sup>, Tatiana E. Rudenko<sup>1</sup>, Ekaterina V. Stavrovskaya<sup>1</sup>, Elena Yu. Andreeva<sup>1</sup>, Olga A. Li<sup>1</sup>, Aleksandr Yu. Suvorov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Municipal Polyclinic No. 134, Moscow, Russia

### Abstract

**Aim.** To evaluate the clinical and pathological features and prognosis of idiopathic membranous nephropathy (IMN) with focal segmental sclerosis (FSGS) in a group of Russian patients.

**Materials and methods.** 101 patients with morphologically verified IMN were enrolled in our single-center cohort retrospective study. The patients were divided into IMN group and IMN+FSGS group. The primary and secondary outcomes were analyzed in 59 patients, which had follow-up data for period more than 6 months.

**Results.** At the time of renal biopsy the median age was 46.0 (33.0; 55.0) years and the median follow-up was 6.8 (4.0; 15.6) months. Secondary FSGS was revealed in 15 (14.9%) patients with IMN. The IMN and IMN+FSGS groups did not differ in gender, age of onset IMN and age of renal biopsy. In the IMN+FSGS group proteinuria was higher and estimated glomerular filtration rate was lower than that in the IMN group ( $p < 0.05$ ). The systolic arterial pressure and creatinine levels in the IMN+FSGS group were slightly higher than in the IMN group, but the difference was not significant. Anti-PLA2R positivity was similar in both groups. Chronic kidney disease (CKD) progression was observed in 10/52 (19.2%) and 5/7 (71.4%) patients in IMN and IMN+FSGS groups, respectively. In a multivariate Cox regression model, age of renal biopsy (odds ratio – OR 1.12, 95% confidence interval – CI 1.03–1.22;  $p = 0.07$ ), FSGS (OR 0.05, 95% CI 0.01–0.34;  $p = 0.002$ ) and response to initial course of immunosuppression (OR 0.33, 95% CI 0.12–0.95;  $p = 0.039$ ) were associated with the CKD progression.

**Conclusion.** In patients with IMN secondary FSGS is associated with a greater severity of proteinuria and a decrease in estimated glomerular filtration rate, and is also an independent factor of the CKD progression.

**Keywords:** idiopathic membranous nephropathy, focal segmental sclerosis, chronic kidney diseases progression

**For citation:** Kamyshova ES, Bobkova IN, Kakhsurueva PA, Abdulaeva AS, Rudenko TE, Stavrovskaya EV, Andreeva EYu, Li OA, Suvorov AYu. Idiopathic membranous nephropathy with focal segmental sclerosis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(6):580–586. DOI: 10.26442/00403660.2024.06.202725

лее 15 собственных антигенов подоцитов, которые могут быть мишенями для антител (АТ) при МН [2]. Среди них наиболее значимым с клинической точки зрения является трансмембранный рецептор фосфолипазы А2 М-типа (PLA2R). L. Beck и соавт. впервые показали, что АТ к PLA2R (анти-PLA2R) определяют преимущественно при так называемой идиопатической МН (ИМН), которая развивается в отсутствие каких-либо других заболеваний, а их титры ассоциированы с активностью нефропатии [3]. В дальнейшем другие исследования подтвердили эти результаты, а также продемонстрировали, что анти-PLA2R ассоциированы с выраженностью ПУ, ответом на иммуносупрессивную терапию (ИСТ) и прогнозом ИМН [4–7].

Течение ИМН неоднородно: по оценкам, в отсутствие лечения примерно у 1/3 пациентов развиваются спонтанные ремиссии и у стольких же наблюдается прогрессирующее течение ИМН с развитием терминальной почечной недостаточности (ТПН), требующей проведения замести-

тельной почечной терапии (ЗПТ) [1]. В связи с этим актуальным представляется установление факторов, определяющих особенности течения нефропатии и прогноз, что позволит персонифицировать тактику лечения и в ряде случаев избежать неоправданной ИСТ и ее осложнений.

К настоящему времени установлено, что с более быстрым прогрессированием ИМН ассоциированы как традиционные факторы, например пол, старший возраст начала заболевания [8], персистирующая высокая ПУ и рецидивы НС [9–11], повышенный уровень креатинина в сыворотке крови или снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на момент установления диагноза [10], так и недавно выявленные, в частности высокие уровни анти-PLA2R [12]. Подтверждено неблагоприятное прогностическое значение и ряда гистологических изменений в ткани почек, таких как наличие выраженного тубулоинтерстициального фиброза (ТИФ) [8–10] и поздней стадии МН [13]. В последние годы среди морфологических при-

### Информация об авторах / Information about the authors

**Ставровская Екатерина Викторовна** – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

**Андреева Елена Юрьевна** – канд. мед. наук, врач-нефролог Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

**Ли Ольга Александровна** – канд. мед. наук, зав. нефрологическим отделением Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

**Суворов Александр Юрьевич** – канд. мед. наук, ассистент каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

**Ekaterina V. Stavrovskaya.** ORCID: 0000-0001-6381-2186

**Elena Yu. Andreeva.** ORCID: 0009-0003-6188-1075

**Olga A. Li.** ORCID: 0000-0003-1739-677X

**Aleksandr Yu. Suvorov.** ORCID: 0000-0002-2224-0019

**Таблица 1. Общая характеристика пациентов с ИМН на момент НБ в зависимости от наличия ФСГС**  
**Table 1. General characteristics of patients with idiopathic membranous nephropathy at the time of nephrobiopsy, depending on the presence of focal segmental glomerulosclerosis**

Показатель	ИМН (n=86)	ИМН+ФСГС (n=15)	p
Мужчины, абс. (%)	52 (60,5)	9 (60,0)	0,594
Возраст на момент начала ИМН, лет	42,8 (31,4; 54,9)	46,8 (32,6; 57,9)	0,477
Возраст на момент НБ, лет	44,5 (32,8; 55,0)	50,0 (38,0; 58,0)	0,522
Длительность ИМН на момент НБ, мес	6,6 (4,0; 16,4)	6,9 (2,9; 14,0)	0,901
Частота НС, абс. (%)	77 (89,50)	14 (93,3)	0,543
ПУ, г/сут	4,8 (3,3; 7,5)	7,3 (4,0; 11,9)	0,041
ПУ>8 г/сут, абс. (%)	16 (18,6)	6 (40,0)	0,060
Сывороточный альбумин, г/л	26,4 (20,9; 29,9)	26,9 (20,9; 29,5)	0,625
Гипоальбуминемия <20 г/л, абс. (%)	15 (18,5)	3 (21,4)	0,522
Холестерин, ммоль/л	8,0 (6,5; 10,0)	8,0 (6,3; 10,4)	0,913
Триглицериды, ммоль/л	2,3 (1,7; 3,3)	2,7 (2,5; 3,0)	0,400
Эритроцитурия (в поле зрения), абс. (%)			0,109
≤3	37 (43,0)	2 (13,3)	
4–10	32 (37,2)	6 (40,0)	
≥10	17 (19,8)	7 (46,7)	
Систолическое АД, мм рт. ст.	125 (120; 140)	145 (0; 160)	0,066
Диастолическое АД, мм рт. ст.	80 (70; 90)	80 (80; 90)	0,256
Креатинин, мкмоль/л	79,6 (64,2; 104,0)	94,5 (75,2; 151,3)	0,097
рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	90,9 (63,1; 113,4)	66,5 (42,9; 92,8)	0,036
Стадия ХБП, абс. (%)			0,303
С1–С2	67 (77,9)	10 (66,7)	
С3–С5	19 (22,1)	5 (33,3)	
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	25,9 (22,2; 31,5)	27,7 (18,8; 38,5)	0,893
Мочевая кислота, мкмоль/л	335,0 (285,0; 430,0)	295,4 (258,2; 458,1)	0,665
Глюкоза, ммоль/л	5,1 (4,7; 5,5)	5,5 (4,9; 6,7)	0,191
Частота сопутствующего сахарного диабета 2-го типа, абс. (%)	7 (8,1)	2 (13,3)	0,520

знаков активно обсуждается вклад в определение прогноза гломерулярных фокальных и сегментарных изменений – фокального сегментарного гломерулосклероза (ФСГС) у пациентов с МН.

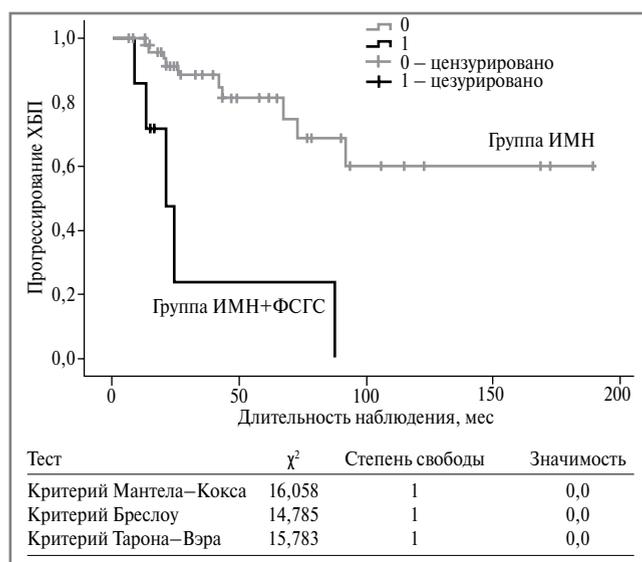
Впервые о наличии фокального склероза при МН упоминается в исследовании Т. Ehrenreich и J. Churg в 1977 г. [цит. по: 14]. В 1990 г. В. Van Damme и соавт. проанализировали частоту повреждений, затрагивающих капсулу Боумана (адгезий, фокального и сегментарного склероза и гиалиноза и других повреждений капсулы клубочка), и их вклад в течение МН у 63 пациентов [15]. Авторы показали, что повреждения капсулы ассоциированы с более низкой частотой ремиссий, более высокими уровнями ПУ и сывороточного креатинина на момент последнего обследования [15]. Далее последовал ряд работ, результаты которых были обобщены в метаанализе, проведенном в 2007 г., и в целом подтвердили данные, полученные В. Van Damme и соавт. [16–20]. Оказалось, что в большинстве включенных в метаанализ исследований у пациентов с ИМН и вторичным ФСГС уровни креатинина в крови, ПУ и артериального давления (АД) были выше, чем у пациентов без ФСГС. При ИМН со вторичным ФСГС реже наступали ремиссии, чем мог объясняться худший исход, продемонстрированный во многих работах. В то же время, согласно результатам метаанализа, выявление у

пациентов с ИМН ФСГС-подобных изменений в клубочках не всегда являлось адекватным предиктором прогноза и фактором, влияющим на инициацию ИСТ [20].

**Цель исследования** – изучить в отечественной когорте пациентов влияние вторичного ФСГС на клиническую картину и прогноз ИМН.

### Материалы и методы

В одноцентровое ретроспективное когортное исследование включали взрослых (≥18 лет) пациентов с ИМН, которые проходили стационарное или амбулаторное обследование в Клинике им. Е.М. Тареева УКБ №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) с 2014 по 2023 г. У всех пациентов исключен вторичный характер нефропатии и проведено стандартное патологоанатомическое исследование биоптата почки, включавшее световую микроскопию и иммуноморфологическое исследование с оценкой гломерулярных депозитов Ig A, M, G, компонентов комплемента C3 и C1q, κ и λ легких цепей Ig. ФСГС диагностировали при наличии очаговых и сегментарных гломерулярных повреждений, определяемых при световой микроскопии. ТИФ определяли при наличии склероза интерстиция и атрофии канальцев, занимающих более 15–20% площади почечной паренхимы.



**Рис. 1. Прогрессирование ХБП у пациентов с ИМН в зависимости от наличия ФСГС.** Кривые выживаемости Каплана–Мейера.

**Fig. 1. Chronic kidney disease progression in idiopathic membranous nephropathy with focal segmental sclerosis groups.** Kaplan–Meier survival curves.

Клинические и лабораторные показатели, включая уровень креатинина в сыворотке крови и СКФ, рассчитанную по формуле СКД-ЕРІ (рСКФ), оценивали на момент биопсии почки и в динамике, в том числе на момент последнего обследования.

Титры анти-PLA2R в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с помощью коммерческой тест-системы компании Euroimmun (Германия); значения <1:10 рассматривали как референсные. Низкими считали титры анти-PLA2R в пределах 1:20–1:80, средними/высокими –  $\geq$ 1:160.

Эффективность ИСТ оценивали по следующим критериям:

- полная ремиссия – снижение ПУ <0,3 г/сут при уровне альбумина >35 г/л и полном восстановлении или сохранении функции почек;

- частичная ремиссия – уменьшение признаков НС или купирование НС с персистированием ПУ >0,3 г/сут с улучшением или сохранением функции почек (для больных с НС) и снижение ПУ не менее чем на 50% с сохранением или восстановлением функции почек (для больных с активным хроническим гломерулонефритом без НС);

- отсутствие ответа на ИСТ – сохранение или нарастание выраженности НС и/или нарушения функции почек, персистирование ПУ >0,5 г/сут, несмотря на проводимую в течение 6 мес адекватную ИСТ.

### Оценка исходов

Почечные исходы анализировали в подгруппе пациентов, у которых продолжительность наблюдения после нефробиопсии (НБ) составила 6 мес и более и имелся достаточный набор данных для оценки функции почек. В качестве первичной конечной точки рассматривали удвоение уровня сывороточного креатинина, достижение ТПН (рСКФ <15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) или начало ЗПТ. Вторичной конечной точкой было прогрессирование ХБП, под которым понимали переход хронической болезни почек (ХБП) в более тяжелую стадию.

### Статистический анализ

Для непрерывных переменных рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение или медиану и межквартильный размах (в зависимости от типа распределения), для категориальных – частоты (проценты). Межгрупповые различия оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента или *U*-критерия Манна–Уитни в зависимости от характера распределения. Для проверки статистической значимости различий частотных показателей использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона, а при ожидаемой частоте явления менее 5 применяли точный критерий Фишера. Критерием статистической значимости считали  $p < 0,05$ . Анализ выживаемости выполнен путем построения кривых Каплана–Мейера и оценкой разницы логранк-критерием с расчетом относительного риска. Влияние независимых предикторов на исход оценивали с помощью регрессионного анализа Кокса.

### Результаты

В исследование включили 101 пациента (60,4% мужчин). На момент НБ медиана возраста составила 46,0 (33,0; 55,0) года, длительность ИМН – 6,8 (4,0; 15,6) мес. Вторичный ФСГС выявлен у 15 (14,9%) пациентов с ИМН. В зависимости от отсутствия или наличия ФСГС пациенты разделены на 2 группы («ИМН» и «ИМН+ФСГС» соответственно). Сравнение демографических и клинико-лабораторных характеристик пациентов в группах ИМН и ИМН+ФСГС приведены в табл. 1.

Исследуемые группы не различались по соотношению полов, возрасту начала ИМН и проведения НБ. У пациентов с ИМН в сочетании с ФСГС по сравнению с пациентами без ФСГС была выше ПУ, чаще отмечался ее уровень более >8 г/сут. В то же время концентрация альбумина в крови, частота НС и тяжелой гипоальбуминемии были сопоставимыми. Выявлена тенденция к более высокому уровню АД и креатинина, а также значимое снижение рСКФ в группе ИМН+ФСГС.

Анти-PLA2R исследованы у 82 пациентов, медиана длительности ИМН на момент анализа составила 9 мес. У большинства пациентов уровни АТ определены до начала ИСТ (в 59,4 и 84,6% случаев в группах ИМН и ИМН+ФСГС соответственно). Частота анти-PLA2R-позитивности в группах ИМН и ИМН+ФСГС не различалась: 42/70 (60%) и 6/12 (50,0%) соответственно ( $p = 0,431$ ). При ИМН с ФСГС чаще выявляли средние/высокие ( $\geq$ 1:160 и более) титры анти-PLA2R по сравнению с пациентами, у которых фокальные и сегментарные гломерулярные изменения отсутствовали, однако различия не достигли статистической значимости (25,0 и 15,7% соответственно;  $p = 0,431$ ).

Морфологические стадии в группах ИМН и ИМН+ФСГС распределялись следующим образом: I стадия диагностирована у 11,6 и 13,3% пациентов, II – у 40,7 и 53,3%, III – у 45,3 и 33,3%, IV – у 2,3 и 0% пациентов соответственно; значимые различия отсутствовали. Признаки ТИФ выявлены у 85,2 и 83,3% пациентов с отсутствием и наличием ФСГС соответственно, при этом в группе ИМН+ФСГС выраженность ТИФ была больше (поражение >15–20% площади паренхимы почки наблюдалось в 66,7% случаев по сравнению с 25,9% у пациентов без ФСГС;  $p = 0,008$ ).

Результаты наблюдения в динамике (медиана длительности наблюдения 35,1 [19,0; 64,7] мес) были доступны у 52/86 и 7/15 пациентов в группах ИМН и ИМН+ФСГС соответственно. За исключением одного пациента в группе ИМН, всем пациентам проводилась ИСТ. Большинство получали сочетанные «пульсы» циклофосамида и преднизолона

( $n=34$ ) или циклоспорин в сочетании с низкими дозами глюкокортикостероидов ( $n=19$ ), анти-В-клеточная терапия была инициирована у 5 пациентов. В ответ на инициальную ИСТ в группах ИМН и ИМН+ФСГС полная ремиссия была констатирована у 49,0 и 14,2% пациентов, частичная ремиссия – у 33,3 и 42,9% пациентов соответственно; ответ на ИСТ отсутствовал в 17,6 и 42,9% случаев соответственно ( $p=0,157$ ). Режим ИСТ потребовалось изменить у 22 пациентов (в 35,3 и 57,1% случаев в группах ИМН и ИМН+ФСГС соответственно;  $p=0,238$ ), в основном по причине неэффективности предыдущей схемы ( $n=14$ ), при этом у 14 больных применяли 2 режима ИСТ, у 7 и 1 пациента – 2 и 3 режима ИСТ соответственно. Суммарный ответ на ИСТ, определяемый как общий (полная и частичная ремиссия) ответ, достигнутый после 1 и более смены режима терапии, составил 94,1 и 71,4% в группах ИМН и ИМН+ФСГС соответственно ( $p=0,106$ ).

### Оценка исходов

За период наблюдения ТПН наступила у 1 (1,7%) пациентки из группы ИМН. Прогрессирование ХБП наблюдалось у 10/52 (19,2%) и 5/7 (71,4%) пациентов в группах ИМН и ИМН+ФСГС соответственно ( $p=0,009$ ). При сравнении кривых Каплана–Мейера для вторичной конечной точки выявлены значимые различия в прогрессировании ХБП у пациентов с ИМН в зависимости от наличия ФСГС. В группе ИМН медиана прогрессирования так и не была достигнута даже спустя 170 мес. В группе ИМН+ФСГС медиана времени до прогрессирования ХБП составила 20,9 (10,8; 31,1) мес. Результаты сравнения динамики прогрессирования ХБП по группам представлены на **рис. 1**.

Проводили однофакторный регрессионный анализ, по результатам которого отобраны следующие потенциальные предикторы (возраст на момент НБ, уровень систолического АД, рСКФ, наличие ФСГС, уровень анти-PLA2R, ответ на 1-й курс ИСТ, суммарный ответ на ИСТ). После включения их в единое регрессионное уравнение значимыми переменными оказались возраст на момент НБ (отношение шансов – ОШ 1,12, 95% доверительный интервал – ДИ 1,03–1,22;  $p=0,07$ ), наличие ФСГС (ОШ 0,05, 95% ДИ 0,01–0,34;  $p=0,002$ ) и ответ на 1-й курс ИСТ (ОШ 0,33, 95% ДИ 0,12–0,95;  $p=0,039$ ).

### Обсуждение

С момента появления первых публикаций, описывающих случаи ИМН с ФСГС, постоянно велись дискуссии о том, сочетание ли это двух самостоятельных вариантов поражения подоцитов либо ФСГС имеет вторичную природу [21]. По мере накопления данных, свидетельствующих о нередкости выявления МН с ФСГС, а также подтверждения ассоциации ФСГС с клиническими, серологическими, морфологическими маркерами активности ИМН, все более очевидной становится точка зрения о вторичной природе фокальных, сегментарных очагов склероза в клубочках при ИМН. В частности, Q. Gu и соавт., проанализировав особенности течения ИМН, первичного ФСГС и ИМН в сочетании с ФСГС, показали сходство клинико-лабораторных и патогистологических параметров у пациентов с ИМН и ИМН+ФСГС, в том числе по частоте выявления анти-PLA2R в сыворотке крови и отложений IgG4 в клубочках, на основании чего был сделан вывод о вторичности ФСГС у пациентов с ИМН [22].

Данные о частоте очагового и сегментарного фиброза клубочков в значительной степени варьируют. В первом описании Т. Ehrenreich и J. Churg ФСГС выявлен у 30% пациен-

тов [цит. по: 14]. В последующих работах частота ФСГС составила от 2,5 до 41,7% [8, 14, 15, 18, 20, 22–24]. Такой широкий разброс в его выявлении, возможно, обусловлен различной длительностью и активностью ИМН на момент морфологического исследования ткани почки, более зрелым возрастом пациентов в разных выборках, однако не исключается и разный подход авторов к трактовке ФСГС-подобных изменений у пациентов с ИМН. В нашем исследовании вторичный ФСГС выявлялся у 14,9% пациентов с ИМН, что не выходит за пределы частоты его обнаружения другими авторами. Мы не отметили связи очаговых и сегментарных фиброзных изменений в клубочках с полом (хотя у мужчин, как правило, ИМН протекает тяжелее), возрастом и длительностью ИМН до НБ, однако четко прослеживались ассоциации с клинико-лабораторными проявлениями активности. Так, у пациентов с ИМН и ФСГС суточная потеря белка с мочой оказалась выше, а рСКФ ниже по сравнению с пациентами без ФСГС. В группе пациентов с ИМН и ФСГС также наблюдалась тенденция к более высоким уровням систолического АД, эритроцитурии и креатинина в крови, что согласуется с результатами других авторов [14, 15, 20, 23, 24].

Мы не обнаружили значимых различий в частоте выявления анти-PLA2R. Аналогичные данные получены J. Li и соавт. [24], однако в их исследовании число выявления АТ было несколько выше: 74,2 и 79,0% в группах ИМН и ИМН+ФСГС по сравнению с нашей выборкой (60,0 и 50,0% соответственно). Это может объясняться как более отсроченным тестированием на анти-PLA2R, наблюдаемым в отечественной практике [5, 25], так и ИСТ, начатой до определения анти-PLA2 в связи с активностью ИМН. В то же время более высокие титры анти-PLA2R у наших пациентов с ИМН и ФСГС могли отражать более высокую активность нефрита в дебюте, что косвенно подтверждается более высокой ПУ и низкой рСКФ при одинаковой длительности МН. Ранее показано, что активная субэпителиальная депозиция ИК, содержащих анти-PLA2R, приводит к повреждению и слущиванию подоцитов с гломерулярной базальной мембраны, появлению участков ее оголения и образованию фокусов фиброза [1].

В ряде работ установлены ассоциации ФСГС со стадиями МН [14, 23, 24]. Это может находить объяснение в свете того, что более продвинутые стадии МН характеризуются не только диффузной субэпителиальной депозицией ИК, но и отложением матричного материала, продуцируемого пораженными подоцитами, вследствие чего гломерулярная базальная мембрана становится утолщенной, еще больше нарушаются связи с ней подоцитов, что облегчает их слущивание, способствуя более обширному образованию фокусов фиброза [18, 23]. У пациентов с ИМН и сопутствующим ФСГС также описаны более выраженные тубулоинтерстициальные и сосудистые изменения [14, 23, 24]. В нашей выборке при сравнительном анализе распределения патологических стадий МН значимых различий между группами ИМН и ИМН+ФСГС не выявлено. В то же время при одинаковой частоте ТИФ у пациентов с ИМН в сочетании со вторичным ФСГС его выраженность была больше по сравнению с пациентами без ФСГС.

Закономерно возникает вопрос: влияет ли наличие ФСГС у пациентов с ИМН на ответ на патогенетическую терапию? J. Li и соавт. [24] продемонстрировали достоверно более низкую частоту достижения ремиссий у пациентов с ИМН и ФСГС по сравнению с пациентами без ФСГС. В нашей выборке пациенты с ИМН и ФСГС реже отвечали на ИСТ, кроме того, им чаще, чем пациентам в группе ИМН, требовалась смена режима ИСТ, однако различия не

достигали статистической значимости, что, очевидно, связано с малым размером исследуемой выборки.

Накопленные к настоящему времени данные о прогностическом значении ФСГС при ИМН неоднозначны. Результаты одних исследований убедительно демонстрировали независимое влияние ФСГС на прогрессирование ИМН [15, 18], в то время как в других работах наличие ФСГС имело ограниченное влияние на прогноз или не подтверждалось, в том числе при включении в модели клинических и патологических переменных [19, 20]. Основной конечной точкой в этих исследованиях было удвоение креатинина, достижение ТПН или начало ЗПТ. В нашей работе только 1 пациентка достигла ТПН, поэтому для оценки почечного исхода мы использовали вторичную конечную точку – прогрессирование ХБП с переходом в более продвинутую стадию. Наличие ФСГС оказалось значимым фактором прогрессирования, в том числе по данным многофакторного регрессионного анализа.

В качестве еще одного фактора, который может стать предиктором неблагоприятного исхода, рассматривают лечение ингибиторами кальциневрина (ИКН). Эти препараты рекомендованы к применению в качестве одного из основных режимов терапии ИМН [26]. Они стабилизируют цитоскелет подоцита, снижая ПУ [27], но также могут увеличивать резистентность внутривисочечных сосудов, в первую очередь приносящей артериолы, вызывая таким образом ишемию почки – основной механизм развития хронических тубулоинтерстициальных изменений, ассоциированных с хронической токсичностью ИКН [28]. С учетом описанного в большинстве работ наличия тубулоинтерстициальных изменений у пациентов с сочетанием ИМН и ФСГС длительная терапия циклоспорином или такролимусом может привести к еще большему нарастанию выраженности ТИФ, который, в свою очередь, по данным ряда исследований, является независимым неблагоприятным прогностическим фактором [8–10]. Это предположение подтвердилось в недавнем ретроспективном исследовании Н. Не и соавт. [29], которые сравнили исходы у пациентов с ИМН и ФСГС в группах терапии циклофосфамидом и ИКН. Авторы показали, что риски снижения функции почек и рецидива были выше у пациентов, получавших ИКН. Среди наших пациентов отсутствовали различия в частоте назначения циклоспорина в группах ИМН и ИМН с ФСГС, а лечение циклоспорином не влияло

на прогрессирование. Тем не менее при выборе схемы терапии целесообразно учитывать исходную выраженность ТИФ и в процессе лечения строго мониторировать концентрацию препарата и его побочные эффекты.

### Заключение

Сочетание ИМН с ФСГС не редко в клинической практике. В подавляющем большинстве случаев ФСГС вторичен по отношению к ИМН, в сомнительных случаях целесообразно исследовать подоцитарные аутоантитела в ткани почки и АТ к ним в сыворотке крови. ФСГС, сопутствующий ИМН, определяет особенности клинической и патоморфологической картины, в частности более высокие уровни ПУ и АД, более низкую СКФ, большую выраженность ТИФ, сосудистых изменений (доказанных неблагоприятных прогностических факторов при ИМН), а также является независимым фактором риска прогрессирования ХБП. Наличие ФСГС и сопутствующих заболеванию тубулоинтерстициальных и сосудистых изменений необходимо учитывать при выборе патогенетической терапии.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

### Список сокращений

АД – артериальное давление  
 анти-PLA2R – антитела к рецептору фосфолипазы A2 M-типа  
 АТ – антитело  
 ДИ – доверительный интервал  
 ЗПТ – заместительная почечная терапия  
 ИК – иммунный комплекс  
 ИКН – ингибитор кальциневрина  
 ИМН – идиопатическая мембранозная нефропатия  
 ИСТ – иммуносупрессивная терапия  
 МН – мембранозная нефропатия  
 НБ – нефробиопсия

НС – нефротический синдром  
 ОШ – отношение шансов  
 ПУ – протеинурия  
 pСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации  
 СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
 ТИФ – тубулоинтерстициальный фиброз  
 ТПН – терминальная почечная недостаточность  
 ФСГС – фокальный сегментарный гломерулосклероз  
 ХБП – хроническая болезнь почек  
 Ig – иммуноглобулин  
 PLA2R – рецептор фосфолипазы A2 M-типа

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Alsharhan L, Beck LH Jr. Membranous nephropathy: Core curriculum 2021. *Am J Kidney Dis.* 2021;77(3):440-53. DOI:10.1053/j.ajkd.2020.10.009
- Caravaca-Fontán F, Yandian F, Fervenza FC. Future landscape for the management of membranous nephropathy. *Clin Kidney J.* 2023;16(8):1228-38. DOI:10.1093/ckj/sfad041

3. 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. DOI:10.1056/NEJMoa0810457
4. Hofstra JM, Beck LH Jr, Beck DM, et al. Anti-phospholipase A<sub>2</sub> receptor antibodies correlate with clinical status in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(6):1286-91. DOI:10.2215/CJN.07210810
5. Добронравов В.А., Лапин С.В. Лазарева Н.М., и др. Циркулирующие антитела к рецептору фосфолипазы А<sub>2</sub> при первичной мембранозной нефропатии. *Нефрология.* 2012;16(4):39-44 [Dobronravov VA, Lapin SV, Lazareva NM, et al. Circulating phospholipase A<sub>2</sub> receptor antibodies in primary membranous nephropathy. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2012;16(4):39-44 (in Russian)].
6. De Vriese AS, Glassock RJ, Nath KA, et al. A proposal for a serology-based approach to membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(2):421-30. DOI:10.1681/ASN.2016070776
7. Beck LH Jr, Fervenza FC, Beck DM, et al. Rituximab-induced depletion of anti-PLA2R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(8):1543-50. DOI:10.1681/ASN.201011125
8. Shiiki H, Saito T, Nishitani Y, et al. Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan. *Kidney Int.* 2004;65(4):1400-7. DOI:10.1111/j.1523-1755.2004.00518.x
9. Horvatic I, Ljubanovic DG, Bulimbasic S, et al. Prognostic significance of glomerular and tubulointerstitial morphometry in idiopathic membranous nephropathy. *Pathol Res Pract.* 2012;208(11):662-7. DOI:10.1016/j.prp.2012.08.004
10. Zuo K, Wu Y, Li SJ, et al. Long-term outcome and prognostic factors of idiopathic membranous nephropathy in the Chinese population. *Clin Nephrol.* 2013;79(6):445-53. DOI:10.5414/CN107681
11. Huh H, Lee H, Lee JP, et al. Factors affecting the long-term outcomes of idiopathic membranous nephropathy. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):104. DOI:10.1186/s12882-017-0525-6
12. Hoxha E, Harendza S, Pinn Schmidt H, et al. M-type phospholipase A<sub>2</sub> receptor autoantibodies and renal function in patients with primary membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(11):1883-90. DOI:10.2215/CJN.03850414
13. Marx BE, Marx M. Prediction in idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int.* 1999;56(2):666-73. DOI:10.1046/j.1523-1755.1999.00598.x
14. He HG, Wu CQ, Ye K, et al. Focal segmental glomerulosclerosis, excluding atypical lesion, is a predictor of renal outcome in patients with membranous nephropathy: A retrospective analysis of 716 cases. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):328. DOI:10.1186/s12882-019-1498-4
15. Van Damme B, Tardanico R, Vanrenterghem Y, Desmet V. Adhesions, focal sclerosis, protein crescents, and capsular lesions in membranous nephropathy. *J Pathol.* 1990;161(1):47-56. DOI:10.1002/path.1711610109
16. Wakai S, Magil AB. Focal glomerulosclerosis in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1992;41(2):428-34. DOI:10.1038/ki.1992.59
17. Lee HS, Koh HI. Nature of progressive glomerulosclerosis in human membranous nephropathy. *Clin Nephrol.* 1993;39(1):7-16. PMID: 8428410
18. Dumoulin A, Hill GS, Montseny JJ, Meyrier A. Clinical and morphological prognostic factors in membranous nephropathy: Significance of focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(1):38-48. DOI:10.1053/ajkd.2003.50015
19. Troyanov S, Roasio L, Pandes M, et al. Renal pathology in idiopathic membranous nephropathy: A new perspective. *Kidney Int.* 2006;69(9):1641-8. DOI:10.1038/sj.ki.5000289
20. Heeringa SF, Branten AJ, Deegens JK, et al. Focal segmental glomerulosclerosis is not a sufficient predictor of renal outcome in patients with membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(8):2201-7. DOI:10.1093/ndt/gfm188
21. Silva CAD, Custódio FB, Monteiro MLGDR, et al. Focal and segmental glomerulosclerosis and membranous nephropathy overlapping in a patient with nephrotic syndrome: A case report. *J Bras Nefrol.* 2020;42(1):113-7. DOI:10.1590/2175-8239-JBN-2018-0239
22. Gu QH, Cui Z, Huang J, et al. Patients with combined membranous nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis have comparable clinical and autoantibody profiles with primary membranous nephropathy: A retrospective observational study. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(21):e3786. DOI:10.1097/MD.0000000000003786
23. Gupta R, Sharma A, Mahanta PJ, et al. Focal segmental glomerulosclerosis in idiopathic membranous glomerulonephritis: A clinico-pathological and stereological study. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(2):444-9. DOI:10.1093/ndt/gfp521
24. Li J, Chen B, Gao C, et al. Clinical and pathological features of idiopathic membranous nephropathy with focal segmental sclerosis. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):467. DOI:10.1186/s12882-019-1641-2
25. Кахсуреува П.А., Камышова Е.С., Бобкова И.Н., и др. Клиническое значение антител к рецептору фосфолипазы А<sub>2</sub> М-типа у пациентов с первичной мембранозной нефропатией. *Клиническая фармакология и терапия.* 2023;23(4):45-50 [Kakhsurueva P, Kamysheva E, Bobkova I, et al. Clinical significance of antibodies to the M type phospholipase A2 receptor in patients with primary membranous nephropathy. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther.* 2023;32(4):45-50 (in Russian)]. DOI:10.32756/0869-5490-2023-4-45-50.
26. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4):753-79. DOI:10.1016/j.kint.2021.05.015
27. Nijenhuis T, Sloan AJ, Hoenderop JG, et al. Angiotensin II contributes to podocyte injury by increasing TRPC6 expression via an NFAT-mediated positive feedback signaling pathway. *Am J Pathol.* 2011;179(4):1719-32. DOI:10.1016/j.ajpath.2011.06.033
28. Feutren G, Mihatsch MJ. Risk factors for cyclosporine-induced nephropathy in patients with autoimmune diseases. International Kidney Biopsy Registry of Cyclosporine in Autoimmune Diseases. *N Engl J Med.* 1992;326(25):1654-60. DOI:10.1056/NEJM199206183262502
29. He HG, Huang YY, Liang QQ, et al. Calcineurin inhibitors or cyclophosphamide in the treatment of membranous nephropathy superimposed with FSGS lesions: A retrospective study from China. *Ren Fail.* 2023;45(2):2253930. DOI:10.1080/0886022X.2023.2253930

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.03.2024