

Клиническое значение антител к рецептору фосфолипазы А2 М-типа у пациентов с первичной мембранозной нефропатией

П.А. Кахсурева, Е.С. Камышова, И.Н. Бобкова, Е.Ю. Андреева, О.А. Ли

Клиника им. Е.М. Тареева, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва

Для корреспонденции: Е.С. Камышова, Москва, 119435, Россолимо, 11/5. kamysheva_e_s@staff.sechenov.ru

Для корреспонденции: Кахсурева П.А., Камышова Е.С., Бобкова И.Н. и др. Клиническое значение антител к рецептору фосфолипазы А2 М-типа у пациентов с первичной мембранозной нефропатией. *Клин фармакол тер* 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 Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2023-4-45-50.

Цель. Изучить значение циркулирующих антител к рецептору фосфолипазы А2 М-типа (анти-PLA2R) в диагностике первичной мембранозной нефропатии (МН) и определении особенностей клинической картины заболевания.

Материал и методы. В исследование были включены 155 взрослых пациентов с первичной МН (112 мужчин и 43 женщины, медиана возраста 51 [36; 58] год). Контрольную группу составили 16 пациентов с другими морфологическими вариантами нефропатии. Уровни анти-PLA2R в сыворотке крови определяли методом непрямой иммунофлуоресценции. Титры анти-PLA2R < 1:10 рассматривали как референсные значения. Риск прогрессирования первичной МН оценивали на основании выраженности протеинурии, степени нарушения функции почек, наличия жизнеугрожающих осложнений нефротического синдрома (НС) и титра анти-PLA2R.

Результаты. Серологическое тестирование пациентов с НС на анти-PLA2R проводилось в среднем через 10 мес после выявления высокой протеинурии. Анти-PLA2R определялись у 94 (60,6%) пациентов с первичной МН в различных титрах: 1:20 (n=13), 1:40 (n=16), 1:80 (n=28), 1:160 (n=20), 1:320 (n=12) и 1:640 (n=5). В контрольной группе анти-PLA2R не обнаружены. У анти-PLA2R-позитивных пациентов наблюдалась более высокая протеинурия и чаще встречались НС и нарушение функции почек, соответствующее хронической болезни почек (ХБП) 3 стадии и выше. У пациентов со средними и высокими титрами анти-PLA2R ($\geq 1:160$) суточная экскреция белка с мочой и уровень креатинина были статистически значимо выше, а альбуминемия ниже, чем у пациентов с низкими титрами анти-PLA2R. Среди анти-PLA2R-позитивных пациентов была выше доля лиц с высоким и очень высоким риском прогрессирования первичной МН ($p=0,002$).

Заключение. Позднее тестирование пациентов с НС на анти-PLA2R может объяснить

невысокую частоту их выявления по сравнению с таковой в зарубежных исследованиях. Полученные результаты подтверждают информативность определения сывороточных анти-PLA2R для диагностики, оценки активности первичной МН и оптимизации тактики лечения и указывают на целесообразность более широкого внедрения этого теста в клиническую практику.

Ключевые слова. *Первичная мембранозная нефропатия, анти-PLA2R, нефротический синдром.*

Мембранозная нефропатия (МН) занимает ведущее место среди причин нефротического синдрома (НС) у взрослых и представляет собой гломерулярное заболевание, характеризующееся повреждением подоцитов в результате отложения в субэпителиальном пространстве иммунных комплексов, что приводит к активации системы комплемента и развитию протеинурии [1]. В состав иммунных комплексов могут входить как собственные аутоантигены подоцитов, так и экзогенные антигены. Приблизительно в 20-25% случаев МН является вторичной и обусловлена злокачественными новообразованиями, системными заболеваниями соединительной ткани, инфекциями, а также применением некоторых лекарственных препаратов. Клинические проявления МН не отличаются многообразием (типичны изолированная протеинурия или НС без нарушения функции почек), течение заболевания неоднородно: описаны как случаи самопроизвольных ремиссий (примерно у 1/3 пациентов), так и прогрессирующего снижения функция почек с развитием терминальной хронической почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии [2-4].

Хотя исследования патогенеза МН начались еще в конце 1950-х годов и уже первые работы на животных моделях продемонстрировали возможность формирования иммун-

ных комплексов *in situ* путем связывания циркулирующих антител с аутоантигенами, расположенными на подоцитах [5-7], подобные антигены у человека в течение многих лет оставались неустановленными. Оказалось, что мегалин – подоцитарный антиген, обнаруженный в 1982 г. у крыс (против него направлены антитела в модели хеймановского нефрита), не экспрессируется подоцитами человека, не содержится в клубочках и депозитах иммунных комплексов у пациентов с МН и, следовательно, не может участвовать в ее развитии [8]. Дальнейший прогресс в понимании механизмов развития МН был достигнут только в 2009 г., когда L. Weck и соавт. с помощью метода Вестерн-блот и последующей масс-спектрометрии идентифицировали первый подоцитарный аутоантиген человека – трансмембранный рецептор фосфолипазы A2 M-типа (PLA2R) [9]. Авторы выявили антитела к PLA2R (анти-PLA2R) у 26 (70%) из 37 пациентов с МН, не связанной с какими-либо другими заболеваниями, в то время как при вторичной МН, иных морфологических вариантах хронического гломерулонефрита и у здоровых добровольцев данные антитела отсутствовали [9]. В последующем сходные результаты были получены в работах других исследователей [10,11], что позволило рассматривать анти-PLA2R-ассоциированную МН как вариант первичной (идиопатической) МН.

К настоящему времени идентифицированы и другие подоцитарные антигены, которые могут быть мишенями для антител при МН, в том числе домен тромбоспондина 1 типа, содержащий 7A (THSD7A), экзостозин 1/экзостозин 2 (EXT1/EXT2), невральнй протеин 1, подобный эпидермальному фактору роста (NELL-1), семафорин 3В (SEMA3B), протокадерин 7 (PCDH7), протокадерин FAT1 (FAT1), молекула адгезии нервных клеток 1 (NCAM-1), рецептор 3 трансформирующего фактора роста β (TGFBR3), высокотемпературный рекомбинантный белок A1 (HTRA1), контактин-1 (CNTN1) и нетрин G1 (NTNG1), однако PLA2R по-прежнему остается наиболее значимым среди них с клинической точки зрения [12].

Впервые взаимосвязь между титрами анти-PLA2R и активностью первичной МН продемонстрировали L. Weck и соавт. На фоне иммуносупрессивной терапии у пациента наблюдалось исчезновение анти-PLA2R, которое предшествовало снижению протеинурии и повышению уровня альбумина в крови [9]. К настоящему времени в разных популяциях пациентов доказано, что при первичной МН уровни анти-PLA2R могут ассоциироваться с выраженностью протеинурии [13-16], ответом на лечение [13,17-19] и прогнозом [20]. В России такие исследования пока единичные и проводились они еще до широкого внедрения в клиническую практику и стандартизации методов анализа анти-PLA2R.

Целью исследования было изучить в отечественной популяции пациентов значение циркулирующих анти-PLA2R в диагностике первичной МН и определении особенностей клинической картины заболевания.

Материал и методы

В исследование включали взрослых (в возрасте ≥ 18 лет) пациентов с морфологически подтвержденной МН (анти-PLA2R позитивной и анти-PLA2R негативной) и пациентов с МН, подтвержденной только серологически (положительные анти-PLA2R), наблюдавшихся в Клинике им. Е.М. Тареева. Всем пациентам проведено обследование, исключившее вторичный характер нефропатии. Контрольную группу составили 16 пациентов с другими морфологическими вариантами нефропатии, у которых до проведения биопсии в связи с наличием НС исследовали в сыворотке крови анти-PLA2R на этапе обследования: фокально-сегментарный гломерулосклероз (n=9), болезнь минимальных изменений (n=2), IgA-нефропатия (n=1), фибриллярный гломерулонефрит (n=1), диабетическая нефропатия (n=2), амилоидоз (n=1).

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

Риск прогрессирования первичной МН оценивали на основании выраженности протеинурии, степени нарушения функции почек, наличия жизнеугрожающих осложнений НС и титра анти-PLA2R в соответствии со следующими критериями:

- низкий – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКД-ЕРІ (рСКФ), >60 мл/мин/1,73 м², протеинурия $<3,5$ г/сут, альбумин в крови >30 г/л и низкий титр анти-PLA2R;
- средний – рСКФ >60 мл/мин/1,73 м² и/или протеинурия $>4,0$ г/сут и отсутствие ее снижения более чем на 50% на фоне терапии блокаторами ренин-ангиотензиновой системы в течение 6 мес и/или низкий титр анти-PLA2R;
- высокий – рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² и/или протеинурия $>8,0$ г/сут, сохраняющаяся более 6 мес, и/или высокий титр анти-PLA2R;
- очень высокий – угрожающие жизни осложнения НС и/или быстрое снижение рСКФ, не объяснимое другими причинами.

Количественные переменные в зависимости от соответствия данных нормальному распределению представлены как среднее значение и стандартное отклонение или медиана и межквартильный размах, качественные – как частота (доли, проценты). Значимость межгрупповых различий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента или U-критерия Манна-Уитни в зависимости от характера распределения. Для проверки статистической значимости различий частотных показателей применяли критерий χ^2 Пирсона, а при ожидаемой частоте явления менее 5 – точный критерий Фишера. При значении $p < 0,05$ различия считали статистически значимыми.

Результаты

В исследование включены 155 пациентов с первичной МН (112 мужчин и 43 женщины, медиана возраста 51 [36; 58] год). Длительность МН до определения уровней анти-PLA2R (момент включения в исследование) составила 10 (4; 33) мес. Анти-PLA2R были выявлены у 94 (60,6%) пациентов в различных титрах: 1:20 (n=13), 1:40 (n=16), 1:80 (n=28), 1:160 (n=20), 1:320 (n=12) и 1:640

ТАБЛИЦА 1. Характеристика пациентов с первичной МН в зависимости от позитивности по анти-PLA2R

Показатель	Анти-PLA2R- (n=61)	Анти-PLA2R+ (n=94)	p
Мужчины, n (%)	40 (65,6)	72 (76,6)	0,134
Возраст на момент определения анти-PLA2R, лет	47,0 (31,0; 55,0)	52,0 (39,0; 60,0)	0,028
Длительность МН на момент определения анти-PLA2R, мес	12,0 (6,0; 38,0)	7,0 (3,0; 25,5)	0,005
НС, n (%)	34 (55,7)	77 (81,9)	0,001
Протеинурия, г/сут	3,0 (0,8; 6,3)	4,5 (2,7; 7,6)	0,003
Сывороточный альбумин, г/л	34,2 (25,5; 38,7)	28,0 (24,2; 31,0)	0,001
Холестерин, ммоль/л	6,5 (5,5; 7,2)	7,1 (5,8; 9,4)	0,051
Артериальная гипертония, n (%)	39 (63,9)	65 (69,1)	0,599
Креатинин, мкмоль/л	85,2 (71,0; 97,1)	95,0 (76,8; 113,9)	0,019
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	89,0 (69,0; 106,0)	76,0 (56,5; 101,3)	0,038
Стадия ХБП на момент обследования, n (%)			0,066
1-2	53 (86,7)	62 (65,8)	
3-5	8 (13,3)	32 (34,2)	

(n=5). Диагноз МН морфологически подтвержден у 140 пациентов, у 79 (84%) из них выявлены анти-PLA2R. У 15 пациентов диагноз МН установлен только серологически, а биопсия почек не проводилась в связи наличием противопоказаний (венозные тромботические осложнения, требующие лечения антикоагулянтами, у 13 пациентов, множественные кисты почек у 1) или отказом от процедуры (1 пациент). НС наблюдался у 111 (74,5%) пациентов (у 29 из них протеинурия превышала 8 г/сут), артериальная гипертония – у 96 (61,9%), снижение рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² – у 35 (22,6%). У половины пациентов с артериальной гипертонией повышение АД задолго предшествовало развитию клинических проявления первичной МН.

В контрольной группе у всех 16 пациентов с другими морфологическими вариантами нефропатии анти-PLA2R обнаружены не были.

Демографические и клиничко-лабораторные характеристики пациентов с первичной МН, у которых определялись и не определялись анти-PLA2R, приведены в табл. 1. В обеих группах преобладали мужчины. Пациенты с положительными анти-PLA2R были статистически значимо старше пациентов, у которых эти антитела отсутствовали. В группе анти-PLA2R-позитивных пациентов НС встречался чаще, уровни протеинурии и креатинина были выше, а альбумина и рСКФ ниже, чем у анти-PLA2R-негативных пациентов, что указывало на большую выраженность НС. Эти различия могли объясняться более высокой активностью заболевания у анти-PLA2R-позитивных пациентов.

Для подтверждения ассоциации между уровнями

анти-PLA2R и активностью МН мы сопоставили подгруппы пациентов с низкими (1:20–1:80) и средними/высокими (\geq 1:160) титрами данных антител (табл. 2). У пациентов с титрами анти-PLA2R \geq 1:160 медианы суточной потери белка с мочой и сывороточного уровня креатинина были статистически значимо ниже, а медиана содержания альбумина в сыворотке – выше, чем у пациентов с низкими титрами антител. Таким образом, различия выраженности НС и признаков активности гломерулонефрита между группами анти-PLA2R-позитивных и негативных пациентов формировались за счет пациентов с высокими титрами анти-PLA2R.

Среди анти-PLAR-позитивных пациентов была достоверно выше доля лиц с высоким и очень высоким риском прогрессирования МН, которые нуждались в проведении активной иммуносупрессивной терапии, тогда как среди анти-PLAR-негативных пациентов преобладали лица, относившиеся к группам низкого и среднего риска (p=0,002; рис. 1).

Обсуждение

В нашей работе частота выявления анти-PLA2R составила 60,6%. Этот показатель согласуется с результатами других исследований, хотя и был несколько ниже средних значений в европейских популяциях [9–11,13,18,19,21]. Вероятно, это обусловлено особенностями серологической диагностики первичной МН у российских пациентов, поскольку в нашей выборке во многих случаях анти-PLA2R исследовали уже при продолжительном течении заболевания (медиана длитель-

ТАБЛИЦА 2. Характеристика пациентов с первичной МН в зависимости от титра анти-PLA2R

Показатель	1:20–1:80 (n=57)	\geq 1:160 (n=37)	p
Мужчины, n (%)	46 (82,1)	26 (70,3)	0,180
Возраст на момент определения анти-PLA2R, лет	55 (36,5; 60,0)	51 (2,0; 59,0)	0,980
Длительность МН на момент определения анти-PLA2R, мес	7,0 (3,1; 25,0)	7,0 (3,0; 32,0)	0,911
Протеинурия, г/сут	4,5 (2,5; 7,9)	6,1 (3,4; 10,9)	0,047
Сывороточный альбумин, г/л	28,0 (24,2; 30,5)	22,5 (20,4; 30,1)	0,003
Холестерин, ммоль/л	6,6 (5,9; 8,8)	8,1 (5,7; 10,3)	0,050
Артериальная гипертония, n (%)	38 (62,3)	26 (70,3)	0,822
Креатинин, мкмоль/л	91,0 (76,6; 111,8)	102,0 (81,8; 121,8)	0,030
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	79,0 (56,0; 103,0)	61,0 (44,8; 76,8)	0,356
Стадия ХБП на момент обследования, n (%)			0,479
C1-2	41 (71,9)	21 (56,8)	
C3-5	16 (28,1)	16 (43,2)	

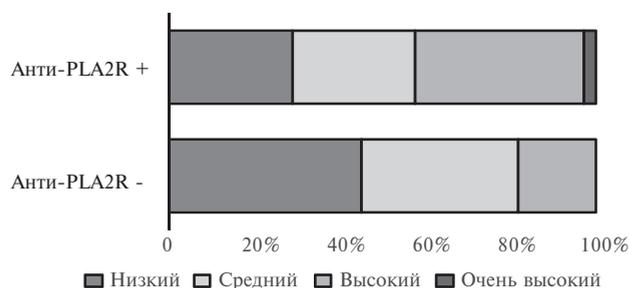


Рис. 1. Оцененный риск прогрессирования первичной МН у пациентов с разным серологическим статусом по анти-PLA2R

ности первичной МН к моменту определения антител составила в среднем 10 мес), когда циркулирующие антитела могли депонироваться в ткани почек. Кроме того, у части пациентов анти-PLA2R определяли в период ремиссии, в том числе медикаментозной. В двух третях случаев были обнаружены невысокие (1:20-1:80) титры анти-PLA2R, что также свидетельствует в пользу предположения о поздней серологической диагностике первичной МН в исследуемой популяции пациентов по причине недостаточной доступности метода. В контрольной группе у пациентов с другими морфологическими вариантами поражения почек, среди которых преобладали подоцитопатии, протекающие с высокой протеинурией, анти-PLA2R обнаружены не были, что подтверждает продемонстрированную ранее высокую специфичность этих антител при первичной МН [22].

Установленная связь анти-PLA2R с первичной МН открывает перспективы для неинвазивной диагностики заболевания, позволяющей избежать возможных осложнений биопсии почки (частота которых достигает 16,6%, в том числе серьезных – 1,5% [23]) и снизить стоимость обследования больных. В то же время существование анти-PLA2R-негативных вариантов МН, зависимость частоты выявления анти-PLA2R от используемого метода (НИФ или твердофазный иммуноферментный анализ [ELISA]), стадии заболевания, проводимой иммуносупрессивной терапии, а также возможность сочетания МН с другими вариантами поражения почек (например, диабетической нефропатией, острым интерстициальным нефритом, острым канальцевым некрозом и т.п.) ограничивают информативность диагностики первичной МН, основанной только на определении анти-PLA2R [24]. Результаты исследований последних лет позволили отчасти решить эту проблему. Так, НИФ характеризуется большей специфичностью по сравнению с ELISA у пациентов с низкими титрами анти-PLA2R, поэтому первый метод следует использовать для верификации серопозитивности и исключения ложноположительных результатов при титрах анти-PLA2R в пределах 2-30 RU/мл, полученных с помощью ELISA [22,25].

В отношении возможности сочетания МН с другими вариантами поражения почек решающее значение имеет возможность изменения тактики лечения. По данным S.A. Vobart и соавт. [26], у 60 серопозитивных

по анти-PLA2R пациентов с МН, у которых рСКФ превышала 60 мл/мин/1,73 м² и отсутствовали данные в пользу вторичного характера нефропатии, выявленные при нефробиопсии сопутствующие изменения (фокально-сегментарный гломерулосклероз у 1 и диабетическая нефропатия у 1) не повлияли на тактику лечения и, следовательно, нефробиопсия в такой ситуации не позволила получить новую информацию, способную изменить подход к терапии. Позднее авторы подтвердили эти результаты в более крупной выборке [27]. Все это, вместе взятое, нашло отражение в обновленных рекомендациях KDIGO 2021, согласно которым у пациентов с НС и положительными уровнями анти-PLA2R для подтверждения диагноза МН биопсия почки не требуется [28].

В то же время отсутствие анти-PLA2R не исключает анти-PLA2R-ассоциированный вариант МН, поскольку в ряде случаев, например, на ранней стадии заболевания, когда антитела образуются в небольшом количестве и, связываясь с антигеном, полностью “оседают” в клубочках, их концентрация в крови остается ниже порога определения. В этой ситуации обнаружение PLA2R в ткани почки позволяет диагностировать первичную МН [29]. Аналогичная картина может наблюдаться в период ремиссии нефропатии. По данным В. Svobodova и соавт. [30], в период ремиссии первичной МН анти-PLA2R определялись в сыворотке крови только в 22% случаев, а в ткани почки – в 59%.

Хотя наличие анти-PLA2R характеризуется высокой специфичностью в диагностике первичной МН, оно все же полностью не исключает ассоциацию МН с другими заболеваниями. В литературе описаны единичные случаи анти-PLA2R-позитивной МН, ассоциированной с саркоидозом, гепатитом В и злокачественными опухолями [31]. Мы также наблюдали 5 анти-PLA2R-позитивных пациентов с МН, у которых имелись онкологические заболевания (рак слепой кишки у 1, мочевого пузыря у 1 и желудка у 1), диагностированные в течение первого года после развития нефропатии, или хронический вирусный гепатит С (у 2). Данные пациенты были исключены из исследования ввиду высокой вероятности вторичной природы МН, для лечения которой требовалось, прежде всего, устранение возможного этиологического фактора.

Различие медианы возраста между анти-PLA2R-позитивными и негативными пациентами не достигло статистической значимости, хотя в нашем предыдущем исследовании наличие анти-PLA2R было ассоциировано с более старшим возрастом на момент начала заболевания и проведения нефробиопсии [32], что с учетом данных других отечественных авторов [33] может отражать обсуждавшиеся выше особенности диагностики первичной МН в отечественной популяции.

Полученные в нашей работе данные о связи титров анти-PLA2R с активностью первичной МН (в частности высокой протеинурией и более низкой альбуминемией) согласуются с результатами других исследований [13-15,34-37]. Примечательно, что у пациентов со сред-

ними и высокими титрами анти-PLA2R наблюдались более выраженные признаки активности заболевания, что также отмечали и другие авторы [13,14,21,34,37]. В качестве возможного механизма может обсуждаться наличие у этих пациентов более тяжелого повреждения подоцитов вследствие более активной выработки анти-PLA2R с последующим образованием большего количества иммунных комплексов и активацией системы комплемента [36].

До обнаружения анти-PLA2R тактику ведения пациентов с первичной МН определяли на основании традиционных показателей, таких как выраженность протеинурии и гипоальбуминемии и степень нарушения функции почек. К настоящему времени установлено, что анти-PLA2R не просто отражают активность заболевания и могут использоваться для диагностики МН и дифференциальной диагностики между первичной и вторичной формами заболеваниями, но и служат полезным серологическим маркером для мониторинга иммунологической активности заболевания (в том числе, вероятности развития ремиссии), а также могут быть использованы для оценки риска прогрессирования и прогноза заболевания [19,22,34,38,39]. В нашем исследовании доля пациентов с высоким и очень высоким риском прогрессирования оказалась выше среди анти-PLA2R-серопозитивных больных. Кроме того, эти пациенты ожидаемо чаще нуждались в проведении активной иммуносупрессивной терапии. Похожие результаты ранее были получены Е.С. Song и соавт. [36], в работе которых за период наблюдения иммуносупрессивную терапию получали 76% анти-PLA2R-позитивных пациентов и только 17% больных, у которых анти-PLA2R отсутствовали.

Заключение

Результаты нашего исследования продемонстрировали более низкую частоту выявления анти-PLA2R в исследуемой выборке по сравнению с таковой в работах зарубежных авторов, что, по-видимому, объясняется поздним тестированием пациентов с НС на анти-PLA2R в отечественной практике. Отсутствие анти-PLA2R в контрольной группе подтверждает ранее продемонстрированную другими исследователями высокую специфичность этих антител при первичной МН и позволяет обсуждать применение этого теста для неинвазивной диагностики МН. В то же время серонегативность не исключает возможность анти-PLA2R-ассоциированной МН, в связи с чем требуется активное внедрение в клиническую практику более информативного исследования анти-PLA2R в ткани почки. Кроме того, у всех пациентов с МН независимо от результатов серологической диагностики необходимо исключать ассоциированные состояния (новообразования, инфекции, системные заболевания и т.д.). Особенно тщательно следует обследовать анти-PLA2R-негативных пациентов с МН. Анти-PLA2R-позитивность ассоциирована с активностью первичной МН (в частности высокой протеинурией и более низкой альбуминемией),

причем у пациентов со средними и высокими титрами анти-PLA2R наблюдаются более выраженные признаки активности заболевания. Полученные результаты подтверждают информативность определения сывороточных анти-PLA2R для диагностики, оценки активности первичной МН и оптимизации тактики лечения и указывают на целесообразность более широкого внедрения этого теста в клиническую практику.

Конфликт интересов: нет.

- Alsharhan L, Beck LH Jr. Membranous nephropathy: core curriculum 2021. *Am J Kidney Dis* 2021;77(3):440-53.
- Polanco N, GutiOrrez E, CovarsT A, et al. Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(4):697-704.
- Donadio JV Jr, Torres VE, Velosa JA, et al. Idiopathic membranous nephropathy: the natural history of untreated patients. *Kidney Int* 1988;33(3):708-15.
- Schieppati A, Mosconi L, Perna A, et al. Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 1993;329(2):85-9.
- Heymann W, Hackel DB, Harwood S, et al. Production of nephrotic syndrome in rats by Freund's adjuvants and rat kidney suspensions. *Proc Soc Exp Biol Med* 1959;100(4):660-4.
- Van Damme BJ, Fleuren GJ, Bakker WW, et al. Experimental glomerulonephritis in the rat induced by antibodies directed against tubular antigens. V. Fixed glomerular antigens in the pathogenesis of heterologous immune complex glomerulonephritis. *Lab Invest* 1978;38(4):502-10.
- Couser WG, Steinmuller DR, Stilmant MM, et al. Experimental glomerulonephritis in the isolated perfused rat kidney. *J Clin Invest* 1978;62(6):1275-87.
- 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 U S A*. 1982;79(18):5557-61.
- Beck L, Bonogio R, 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.
- Bobart SA, De Vriese AS, Pawar AS, et al. Noninvasive diagnosis of primary membranous nephropathy using phospholipase A2 receptor antibodies. *Kidney Int* 2019;95:429-38.
- Wiech T, Stahl RAK, Hoxha E. Diagnostic role of renal biopsy in PLA2R-antibody-positive patients with nephrotic syndrome. *Mod Pathol* 2019;32:1320-28.
- Caravaca-Font3n F, Yandian F, Fervenza FC. Future landscape for the management of membranous nephropathy. *Clin Kidney J* 2023;16(8):1228-38.
- Hofstra JM, Beck LH, Beck DM, et al. Antiphospholipase A2 receptor antibodies correlate with clinical status in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1286-91.
- Li X, Wei D, Zhou Z, et al. Anti-PLA2R antibodies in Chinese patients with membranous nephropathy. *Med Sci Monit* 2016;22:1630-6.
- Pang L, Zhang AM, Li HX, et al. Serum anti-PLA2R antibody and glomerular PLA2R deposition in Chinese patients with membranous nephropathy: a cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e7218.
- Добронравов В.А., Лапин С.В., Лазарева Н.М. и др. Циркулирующие антигена к рецептору фосфолипазы А2 при первичной мембранозной нефропатии. *Нефрология*. 2012;16(4):39-44 [Dobronravov VA, Lapin SV, Lazareva NM, et al. Circulating phospholipase A2 receptor antibodies in primary membranous nephropathy. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2012;16(4):39-44 (In Russ.)].
- Bech AP, Hofstra JM, Brenchley PE, Wetzel JF. Association of anti-PLA2R antibodies with outcomes after immunosuppressive therapy in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9(8):1386-92.
- Ruggenenti P, Debiec H, Ruggiero B, et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibody titer predicts post-rituximab outcome of membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(10):2545-58.
- De Vriese AS, Glasscock RJ, Nath KA, et al. A proposal for a serology-based approach to membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:421-30.
- 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.
- Kanigicherla D, Gummadova J, McKenzie EA, et al. Anti-PLA2R antibodies measured by ELISA predict long-term outcome in a prevalent population of patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 2013;83:940-8.
- Du Y, Li J, He F, et al. The diagnosis accuracy of PLA2R-AB in the diagnosis of idiopathic membranous nephropathy: a meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(8):e104936.
- Pombas B, Rodríguez E, Sánchez J, et al. Risk factors associated with major complications after ultrasound-guided percutaneous renal biopsy of native kidneys. *Kidney Blood Press Res* 2020;45(1):122-30.
- McDonnell T, Wu HHL, Sinha S, Chinnadurai R. The role of PLA2R in primary membranous nephropathy: do we still need a kidney biopsy? *Genes (Basel)* 2023;14(7):1343.
- Behnert A, Schiffer M, Müller-Deile J, et al. Antiphospholipase A2 receptor autoantibodies: a comparison of three different immunoassays for the diagnosis of idiopathic membranous nephropathy. *J Immunol Res* 2014;2014:143274.
- Bobart SA, De Vriese AS, Pawar AS, et al. Noninvasive diagnosis of primary membranous nephropathy using phospholipase A2 receptor antibodies. *Kidney Int* 2019;95(2):429-38.
- Bobart SA, Han H, Tehrani S, et al. Noninvasive diagnosis of PLA2R-associated membranous nephropathy: A validation study. *Clin J Am Soc Nephrol*

- 2021;16(12):1833-9.
28. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 2021;100(4S):S1-276.
 29. van de Logt AE, Hofstra JM, Wetzels JF. Serum anti-PLA2R antibodies can be initially absent in idiopathic membranous nephropathy: seroconversion after prolonged follow-up. *Kidney Int* 2015;87(6):1263-4.
 30. Svobodova B, Honsova E, Ronco P, et al. Kidney biopsy is a sensitive tool for retrospective diagnosis of PLA2R-related membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(7):1839-44.
 31. Hoxha E, Beck LH Jr, Wiech T, et al. An indirect immunofluorescence method facilitates detection of thrombospondin type 1 domain-containing 7A-specific antibodies in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(2):520-31.
 32. Бобылева И.А., Кахсурьева П.А., Камышова Е.С. и др. Клинико-генетические особенности идиопатической мембранозной нефропатии у российских пациентов. *Клиническая нефрология* 2019;3:31-6 [Bobileva IA, Kakhshurueva PA, Kamysheva ES, et al. Variants of M-type phospholipase a2 receptor (PLA2R1) gene associated with susceptibility to idiopathic membranous nephropathy (IMN). *Klinicheskaya nefrologiya* 2019;3:31-36 (In Russ.)].
 33. Добронравов В.А., Майер Д.А., Бережная О.В. и др. Мембранозная нефропатия в российской популяции. *Терапевтический архив*. 2017;6:21-29 [Dobronravov VA, Mayer DA, Berezhnaya OV, et al. Membranous nephropathy in the Russian population. *Terapevticheskiy Arkhiv* 2017;89(6):21-9 (In Russ.)].
 34. Hofstra JM, Debec H, Short CD, et al. Antiphospholipase A2 receptor antibody titer and subclass in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012;23(10):1735-43.
 35. Oh YJ, Yang SH, Kim DK, et al. Autoantibodies against phospholipase A2 receptor in Korean patients with membranous nephropathy. *PLoS One* 2013;8(4):e62151.
 36. Song EJ, Jeong KH, Yang YA, et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibody as a prognostic marker in patients with primary membranous nephropathy. *Kidney Res Clin Pract*. 2018;37(3):248-56.
 37. Kim YG, Choi YW, Kim SY, et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibody as prognostic indicator in idiopathic membranous nephropathy. *Am J Nephrol* 2015;42(3):250-7.
 38. Radice A, Pieruzzi F, Trezzi B, et al. Diagnostic specificity of autoantibodies to M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R) in differentiating idiopathic membranous nephropathy (IMN) from secondary forms and other glomerular diseases. *J Nephrol* 2018;31(2):271-8.
 39. Zhang Q, Huang B, Liu X, et al. Ultrasensitive quantitation of anti-phospholipase A2 receptor antibody as a diagnostic and prognostic indicator of idiopathic membranous nephropathy. *Sci Rep* 2017; 7(1):12049.

Clinical significance of antibodies to the M-type phospholipase A2 receptor in patients with primary membranous nephropathy

P.A. Kakhshurueva, E.S. Kamysheva, I.N. Bobkova, E.Y. Andreeva, O.A. Li

Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

Aim. To evaluate the significance of circulating antibodies to the M-type phospholipase A2 receptor (anti-PLA2R) in the diagnosis of primary membranous nephropathy (MN) and the determination of the clinical features of the disease.

Material and methods. 155 adult patients with primary MN (112 men and 43 women, median age 51 [36; 58] years) were included. The control group consisted of 16 patients with other morphological variants of nephropathy. Anti-PLA2R serum levels were determined by indirect immunofluorescence. Anti-PLA2R titers <1:10 were considered as reference values. The risk of primary MN progression was assessed based on the severity of proteinuria, renal dysfunction, the presence of life-threatening complications of nephrotic syndrome (NS) and anti-PLA2R titer.

Results. Anti-PLA2R were tested on average 10 months after detection of high proteinuria. Anti-PLA2R were positive in 94 (60.6%) patients with primary MN in various titers: 1:20 (n=13), 1:40 (n=16), 1:80 (n=28), 1:160 (n=20), 1:320 (n=12) and 1:640 (n=5). None of the patients were anti-PLA2R positive in the control group. Anti-PLA2R-positive patients had higher proteinuria and were more likely to have NS and impaired renal function (chronic kidney disease stage 3 and higher). In patients with medium and high anti-PLA2R titers ($\geq 1:160$), daily urinary protein excretion and creatinine levels were statistically significantly higher, whereas albuminemia was lower than in patients with low anti-PLA2R titers. In anti-PLA2R-positive group, more patients had high and very high risk of progression of primary MN ($p=0.002$).

Conclusion. Delayed anti-PLA2R testing of patients with NS may explain a lower frequency of anti-PLA2R positivity compared to that in the other studies. Our results confirm the value of anti-PLA2R for MN diagnosis, assessment of disease activity and optimization of treatment. Anti-PLA2R testing should be widely implemented into clinical practice.

Key words. *Membranous nephropathy, PLA2R, nephrotic syndrom.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: E. Kamysheva. Rossolimo, 11/5, Moscow 119435, kamysheva_e_s@staff.sechenov.ru.

To cite: Kakhshurueva 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 Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2023-4-45-50.