

Завальна І.М. , Лагодич Є.К. 

Інститут післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Ефективність використання ритуксимабу при мембранозній нефропатії: клінічний випадок

For citation: *Pochki*. 2024;13(3):236-242. doi: 10.22141/2307-1257.13.3.2024.470

Резюме. Мембранозна нефропатія — це гломерулопатія, при якій основною мішенню є подоцит та ураження базальної мембрани клубочка. Захворювання частіше зустрічається у дорослих, здебільшого у віці понад 50 років. Клінічним проявом є нефротичний синдром, але часто розвивається безсимптомна протеїнурія. У механізмі ураження нирок має значення відкладання імунних комплексів у субепітеліальному просторі капілярної петлі клубочка з подальшою активацією системи комплементу. За останні двадцять років відбувся великий прогрес у ідентифікації потенційних антигенів-мішеней, основним з яких є білок — рецептор фосфоліпази-A2 М-типу (PLA2R) з циркулюючим антитілом проти PLA2R, що дає змогу оцінювати активність і прогноз мембранозної нефропатії. Цей шлях ураження відповідає приблизно 70–80 % випадків мембранозної нефропатії, яка характеризується як первинна.

Ключові слова: гломерулонефрит; мембранозний; автоантитіла; ритуксимаб; циклофосфамід; стероїди; інгібітори кальциневрину

Вступ

Мембранозна нефропатія (МН) — це гломерулопатія, що характеризується певними морфологічними ознаками, які включають субепітеліальні імунні відкладення в клубочкових капілярних петлях. Клінічна картина складається з нефротичного синдрому (НС) або безсимптомної протеїнурії. Вона може виникати в будь-якій віковій групі, частіше — у дорослих від 50 років, рідше — у дітей. В останні два десятиліття були виявлені потенційні цільові антигени. Основним антигеном є рецептор фосфоліпази-A2 М-типу (PLA2R), описаний 2009 року. Сироваткова доза анти-PLA2R антитіла має значно модифіковані критерії, як-от клінічна й імунологічна активність або ремісія. Також вона служить як прогностичний параметр і показання до імуносупресивної терапії. З 2014 року також були виявлені інші цільові антигени (THSD7A, EXT1/2, NELL1, Sema3B, NCAM1, PCDH7, HTRA1 і NTNG1). Деякі з цих антигенів мали свої особливості: наприклад, Sema3B переважно зустрічається у дітей, THSD7A — при деяких новоутвореннях, EXT1/2 — при системному червоному вовчаку й інших системних автоімунних захворюваннях.

Епідеміологія

МН є основною причиною нефротичного синдрому у дорослих білої раси без діабету (приблизно 30 %) [1, 2]. Проте показання до біопсії, генетика та характеристики середовища можуть впливати на епідеміологію гломерулопатій [3, 4]. У пацієнтів усіх вікових груп може розвинути МН, середній вік 50–60 років, більша поширеність — серед чоловіків (2 : 1) [2]. Близько 20 % пацієнтів на момент встановлення діагнозу досягли віку понад 60 років. Захворювання у дітей зустрічається рідко. Первинна МН, пов'язана з антитілами до PLA2R, зазвичай вражає чоловіків (75 % випадків), середній вік 52 роки. А МН, пов'язана із системним автоімунним захворюванням, частіше зустрічається у жінок (81 % випадків) у молодому віці. МН, асоційована зі злоякісними новоутвореннями, вражає пацієнтів, середній вік яких становить 65 років [5].

Клінічні прояви МН неоднорідні. У більшості випадків (70–80 %) хвороба розвивається непомітно та з високою 24-годинною протеїнурією (> 3,5 г/24 год), пов'язаною з периферичним набряком або анасаркою, гіпоальбумінемією та гіперхолестеринемією. Рідше

© 2024. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Завальна Ірина Миколаївна, лікар-нефролог, асистент, кафедра нефрології та урології, Інститут післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: irazavalna1978@gmail.com

For correspondence: Iryna Zavalna, Nephrologist, Assistant, Department of Nephrology and Urology, Postgraduate Education Institute, Bogomolets National Medical University, Taras Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: irazavalna1978@gmail.com

Full list of authors information is available at the end of the article.

спостерігається протеїнурія (< 3,5 г/24 год). Але в цих випадках можна спостерігати підвищення протеїнурії до нефротичного рівня у 60 % випадків протягом першого року спостереження [6].

Частота клінічних проявів при виникненні МН наведена у табл. 1.

Інші ознаки: мікроскопічна гематурія, артеріальна гіпертензія та зміни функції нирок викликають підозру щодо вторинної МН або деяких ускладнень. Клінічна еволюція випадків МН є неоднорідною: спонтанна повна ремісія (20–30 % за 5 років), часткова ремісія (20–25 % за 5 років), поступова еволюція до термінальної стадії хронічної хвороби нирок (40–50 % за 10 років) або швидко прогресуюча гостра ниркова недостатність [7]. Для визначення повної ремісії необхідне спостереження протягом 5 років. Рецидиви МН зазвичай виникають у випадках часткової ремісії та при припиненні імуносупресивної терапії. Фактори, які впливають на прогноз захворювання: вік від 50 років, інтенсивність і розвиток протеїнурії, високий рівень креатиніну в сироватці крові, наявність гломерулярного склерозу й інтерстиціального фіброзу, атрофія каналців.

Згідно з рекомендаціями KDIGO 2021 (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) [9], у пацієнтів із нефротичним синдромом і стабільною ШКФ сироваткова доза антитіл проти PLA2R, визначена за допомогою ELISA та непрямого імунофлуоресцентного аналізу, може бути достатньою для встановлення діагнозу. Якщо тест на антитіла до PLA2R негативний або якщо ця оцінка неможлива, тоді слід виконати біопсію нирки [8].

У деяких випадках, навіть за наявності антитіл до PLA2R, показана біопсія нирки, оскільки вона надає додаткову та потенційно важливу інформацію для діагностики і прогностичної оцінки. А саме при атиповому клінічному перебігу, особливо якщо є швидке зниження клубочкової фільтрації; при лабораторних змінах, що не характерні для МН, але пов'язані з PLA2R, зокрема це автоімунні маркери, як-от позитивні антинуклеарні антитіла; при незадовільній відповіді на імуносупресивну терапію з прогресуючим погіршенням клубочкової фільтрації; при збереженні нефротичного синдрому після зникнення анти-PLA2R.

Ідентифікація цільових антигенів у людини

2009 року білок — рецептор фосфоліпази-A2 М-типу (PLA2R) був ідентифікований як цільовий антиген [12], PLA2R є трансмембранним глікопротеїном, який широко експресується у подоцитах людини — як

у відростках подоцитів, так і на апікальній поверхні з маловідомою функцією. Пусковий механізм для вироблення анти-PLA2R антитіл залишається невідомим. Анти-PLA2R антитіла були виявлені в сироватці крові 70–80 % пацієнтів із первинною МН. Слід зазначити, що антитіла до PLA2R асоціюються з первинною МН, але можуть визначатися і при вторинних формах МН [13]. Участь анти-PLA2R антитіла в патогенезі МН була підтверджена в експериментальному дослідженні зі штамом свиней, які експресують PLA2R в нирках. У цих тварин розвинулася протеїнурія після введення плазми або очищених антитіл від пацієнтів із PLA2R-асоційованою МН.

Через п'ять років був ідентифікований інший цільовий антиген подоцитів — тромбоспондин типу 1, що містить домен 7A (THSD7A) [14]. Цей антиген часто зустрічається в 1–3 % випадків PLA2R-негативної МН. Випадки МН, пов'язані з антитілами до THSD7A, стосувалися деяких новоутворень. Крім того, успішне протипухлинне лікування викликало ремісію нефротичного синдрому, і цей білок уже ідентифіковано в деяких типах неопластичних клітин [15].

Анти-EXT1/2 антитіла присутні в субепітеліальних відкладеннях і пов'язані з СЧВ (близько 30 %) та іншими автоімунними захворюваннями. Близько 80 % пацієнтів з антитілами до EXT1/2 у біоптатах були жінками (середній вік: 35 років); близько 70 % пацієнтів мали сироваткові зміни автоімунних захворювань. У більшості цих пацієнтів також проведена біопсія нирки з ознаками вторинної МН, як-от відкладення C1q [16].

Білок NELL-1 (нейральний епідермальний фактор росту 1) був описаний 2020 року й ідентифікований приблизно у 20 % PLA2R-негативних пацієнтів, а антитіло проти NELL-1 було ідентифіковано в сироватці крові пацієнтів [17]. Ці пацієнти також продемонстрували більший зв'язок із появою новоутворень [17, 18].

Семафорин 3В (Sema 3В), описаний 2020 року [19], переважав у педіатричних пацієнтів, хоча його також виявляли у дорослих. Антитіла до Sema3В були виявлені в сироватці крові пацієнтів, вони пов'язані з клінічними та гістопатологічними особливостями, що свідчать про вторинний МН і відсутність відкладення IgG4. На сьогодні цей цільовий антиген є піонером серед випадків дитячої ідіопатичної МН.

Підхід і лікування

Лікування хворих на МН має бути індивідуальним. Лікування з підтримуючими заходами має бути встановлено для всіх пацієнтів з діагнозом МН, з наголосом на таке: контроль артеріального тиску; адекватність

Таблиця 1. Частота клінічних проявів при МН

Мембранозна нефропатія	Протеїнурія > 3,5 г/д — 75 %
	Гематурія < 25 %
	Артеріальна гіпертензія < 20 %
	Зниження ШКФ < 10 %
	Тромбоемболічні події — 8 %

дієти зі зниженим споживанням натрію; зменшення протеїнурії шляхом блокування ренін-ангіотензинової системи; контроль дисліпідемії та оцінка ризику тромбоемболічних подій із прийняттям рішення про профілактичну антикоагулянтну терапію при нефротичному синдромі з тяжкою гіпоальбумінемією, особливо у пацієнтів із сироватковим альбуміном < 2,5 г/дл [9].

Лікування призначається з огляду на ризик прогресування МН. Виділяють низький, помірний, високий і дуже високий ризик.

Для стратифікації ризику прогресування, на додаток до протеїнурії та рШКФ, вимірювання сироваткових антитіл проти PLA2R було включено у клінічну практику [1, 2, 9]. За наявності вони надають прогностичну інформацію та корелює з активністю захворювання.

У близько 30 % пацієнтів з МН може спостерігатися спонтанна ремісія протеїнурії з хорошим довгостроковим прогнозом для нирок (низький ризик прогресування до термінальної стадії хронічної хвороби нирок). У цих випадках імуносупресія не потрібна, і лікуванням вибору є підтримуюча терапія.

Імуносупресивну терапію можна відкласти на 3–6 місяців у випадках з низьким або помірним ризиком, оскільки існує ймовірність спонтанної ремісії.

Імуносупресивну терапію слід розпочинати у таких випадках: зниження клубочкової фільтрації (eGFR < 60 мл/хв/1,73 м²), пов'язане з МН (без іншого відповідного обґрунтування зміни ШКФ); важкий нефротичний синдром (гостре ураження нирок, тромботична подія або інфекція), а також у пацієнтів, які не відповідають задовільно на консервативне лікування.

Вибір імуносупресивної схеми залежатиме від стратифікації ризику та характеристик пацієнта.

Важливо підкреслити, що монотерапія стероїдами неефективна і не показана при МН.

Циклофосфамід

Схема перорального прийому циклофосфаміду, асоційованого зі стероїдами, яка називається «модифікована схема Понтічеллі», використовується як терапія, якій надають перевагу у пацієнтів із дуже високим ризиком, тобто коли спостерігається швидке зниження функції нирок і тяжкий нефротичний синдром.

Основними побічними ефектами, пов'язаними з циклофосфамідом, є: безпліддя, підвищена сприйнятливості до інфекцій, підвищений ризик злоякісних новоутворень (особливо при кумулятивному рівні понад 36 грамів), рак сечового міхура та мієлодисплазія. Важливо регулярно оцінювати загальний аналіз крові через ризик розвитку анемії, лейкопенії та тромбоцитопенії. Слід розглянути можливість використання триметоприму-сульфаметоксазолу для профілактики *Pneumocystis carinii* під час імуносупресії циклофосфамідом [21, 22].

Ліки та дозування (модифікована схема Понтічеллі):

— місяці 1, 3 і 5: метилпреднізолон 1 г (в/в) протягом 3 днів, потім преднізолон 0,5 мг/кг/день (перорально) протягом 27 днів;

— місяці 2, 4 і 6: циклофосфамід 2,0–2,5 мг/кг/день.

Інгібітори кальциневрину

Надійний варіант лікування у випадках помірного або високого ризику та для пацієнтів з супутнім цукровим діабетом. Також є терапією вибору для пацієнтів репродуктивного віку. Низькі дози преднізону слід поєднувати з інгібітором кальциневрину. Серед побічних явищ виділяється нефротоксичність циклоспорину і такролімусу. Крім того, циклоспорин може викликати гіпертрихоз і гіпертрофію ясен; такролімус може спричиняти судоми серед інших побічних явищ.

Препарати та дозування:

— циклоспорин: 3,5–5,0 мг/кг/добу у два прийоми; рекомендований рівень у сироватці крові (добова доза) 120–200 мкг/л; тривалість 12–18 місяців, або

— такролімус: 0,05–0,075 мг/кг/добу в два прийоми; бажаний рівень у сироватці: 3–5 мкг/л; тривалість: 12–18 місяців.

Ритуксимаб

Ритуксимаб — це моноклональне антитіло проти CD20, яке наразі вважається терапією вибору при рефрактерних захворюваннях, на додаток до варіанта початкової терапії у випадках середнього або високого ризику. У дослідженні Membranous Nephropathy Trial of Rituximab (MENTOR) порівнювали застосування циклоспорину в дозі 3,5–5 мг/кг/день протягом 6 місяців з ритуксимабом (1 г/дозу з додатковою дозою 1 г через 2 тижні). У цьому дослідженні не виявлено гіршої ефективності ритуксимабу порівняно з циклоспорином (відзначалася вища частота стійкої ремісії через 12 і 24 місяці) [23]. Слід відзначити, що у дітей також відмічається перспективність застосування ритуксимабу [24].

Дозування:

— 375 мг/м²/тиждень внутрішньовенно протягом 4 тижнів або

— 1 г внутрішньовенно, з додатковою дозою 1 г через 2 тижні.

Мета: на прикладі власного клінічного випадку оцінити ефективність використання ритуксимабу у пацієнта з мембранозною нефропатією.

Дослідження виконано з дотриманням принципів біоетики відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації, основних положень конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, етичного кодексу вченого України і наказу Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України № 690 від 23.09.2009 (зі змінами, внесеними згідно з Наказом МОЗ України № 523 від 12.07.2012). На проведення всіх клініко-лабораторно-інструментальних досліджень отримано інформовану згоду пацієнта.

Клінічний випадок

Пацієнт Л., 46 р. **Діагноз:** ХХН 1-ї стадії (ШКФ за СКД-EPI 2021 — 99 мл/хв/м²). Первинний мембранозний гломерулонефрит (біопсія 18.05.2023), нефротичний синдром. Артеріальна гіпертензія II ст., 2-го ст., ризик 4.

Анамнез захворювання. Хворіє з літа 2022 року, коли з'явилися слабкість і набряки нижніх кінцівок, по медичну допомогу не звертався. У жовтні 2022 року перехворів на COVID-19, після чого збільшився набряковий синдром (анасарка), але до медзакладів не звертався, лікування не отримував. Вперше відвідав нефролога навесні 2023 року.

Обстеження. Загальноклінічний аналіз сечі (ЗАС) (27.04.2023): прозора, жовта, ПВ — 1025, реакція — кисла, білок — 5,33 г/л, цукор — 0,7 ммоль/л, ацетон — не виявлено, лейкоцити — 1–2 в п/з, еритроцити — 4–6 в п/з, циліндри — гіалінові та зернисті.

Добова протеїнурія (27.04.2023): кількість — 1800 мл, білок — 9,1 г/добу.

Загальноклінічний аналіз крові (ЗАК) (27.04.2023): ер. — 5,3 Т/л, гемоглобін — 145 г/л, лейкоц. — 5,1 Г/л, тромбоц. — 273 Г/л, ШОЕ — 12 мм/год, креатинін — 74 мкмоль/л.

Біохімічний аналіз крові (27.04.2023): загальний білок — 39,7 г/л, альбумін — 19,5 г/л, холестерин — 6,9 ммоль/л, ЛПВЩ — 1,08 ммоль/л, ЛПНЩ — 4,63 ммоль/л, тригліцериди — 2,27 ммоль/л, сечовина — 7,49 ммоль/л, креатинін — 74,8 мкмоль/л, сечова кислота — 335 мкмоль/л, загальний білірубін — 2,8 мкмоль/л, АлАТ — 19 Од/л, АсАТ — 25 Од/л, лужна фосфатаза — 43 Од/л, глюкоза — 4,7 ммоль/л.

Було рекомендовано проведення біопсії нирки.

Обстежений на гепатити, ВІЛ, СЧВ. Антитіла до СЧВ, ВІЛ, гепатиту В і С негативні.

УЗД нирок (05.05.23): права нирка розташована типово, звичайної форми, збільшена, розміри 137 × 76 мм, контур рівний, межі чіткі, збиральна система не розширена, додаткових включень не містить. Паренхіма товщиною 23 мм. Пірамідки зниженої ехогенності. Ліва нирка розташована типово, звичайної форми, збільшена, розміри 133 × 60 мм, контур рівний, межі чіткі, збиральна система не розширена, додаткових включень не містить. Паренхіма товщиною 21 мм. Пірамідки зниженої ехогенності.

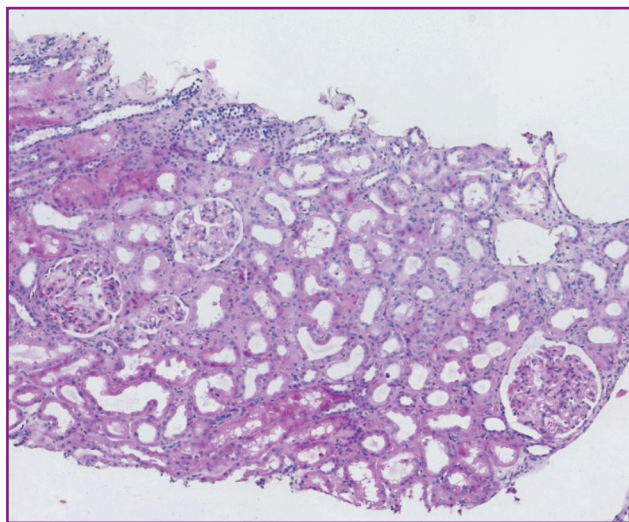


Рисунок 1. Гематоксилін-еозин

Проведено біопсію нирки (19.05.2023). У біопсії до 15 клубочків. Клубочки нормальних розмірів, спостерігається розширення мезангіального матриксу з проліферацією клітин мезангію, потовщення капілярних петель клубочків із подвоєнням контура гломерулярної базальної мембрани.

У просвітах капілярних петель деяких клубочків спостерігається скупчення еритроцитів. Частина клубочків містить фіброклітинні півмісяці до 1/3 діаметра капсули Боумена. Канальці частково у стані атрофії, просвіт деяких заповнений рясними білковими масами з ділянками десквамації епітелію.

Інтерстицій з ознаками помірного фіброзу, наявна помірна лімфогістіоцитарна інфільтрація. Судини середнього та крупного калібру з помірним потовщенням стінки за рахунок проліферації медії (рис. 1–3).

Songo Red (амілоїд) — негативне забарвлення (0).

Amyloid A — негативне забарвлення (0).

IgG — слабе забарвлення у капілярних петлях клубочків (+) та епітелії канальців (+).

IgA — негативне забарвлення (0).

IgM — слабе забарвлення у капілярних петлях клубочків (+) та епітелії канальців (+).

C3 — слабе забарвлення в капілярних петлях клубочка, мезангію й епітелії канальців (+).

C1q — негативне забарвлення (0).

PLA2R — помірне до вираженого забарвлення в капілярних петлях клубочка й епітелії частини канальців (++–+++) (рис. 4).

Легкі ланцюги Карпа — негативне забарвлення (0).

Легкі ланцюги Lambda — негативне забарвлення (0).

З огляду на анамнез, дані морфологічного, гістохімічного й імуногістохімічного досліджень, картина відповідає первинному мембранозному гломеруло-нефриту.

Для контролю перебігу захворювання й ефективності лікування було призначено визначення рівня антитіл (АТ) до рецептора фосфоліпази А2 (PLA2R).

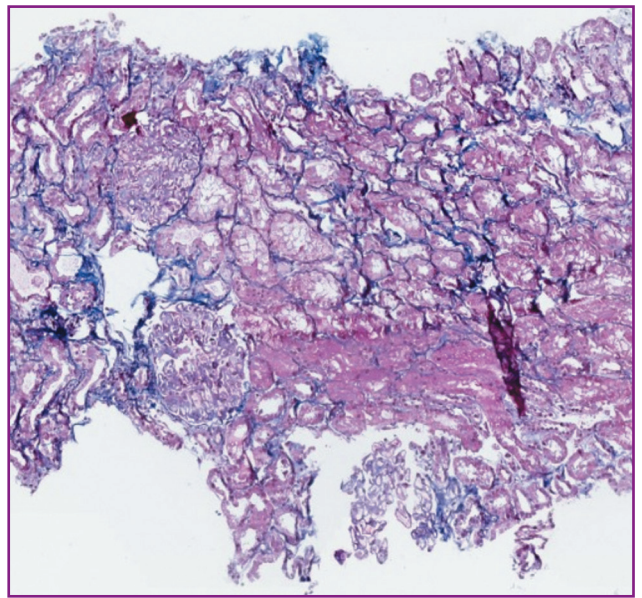


Рисунок 2. Массон трихром

Таблиця 2. Динаміка біохімічних показників

	18.10.22	27.04.23	16.11.23	11.01.24	13.03.24	24.05.24	07.08.24
Загальний білок	50,0	39,7	42,4	41,5	51,0	50,0	57,0
Альбумін	29,1	19,5	22,9	22,7	24,2	25,0	34,8
Сечовина	9,37	7,49	8,2	7,0	7,3	6,4	8,0
Креатинін	71,1	74,8	78	77,3	85,3	80,6	71,5
Сечова кислота	384	335	301	283	305	250	275
Холестерин	8,9	6,9	6,28	5,99	4,8	3,52	4,53
Тригліцериди	3,2	2,27	2,55	2,6	2,3	1,74	1,3

29.05.2023: АТ до рецептора фосфоліпази А2 (PLA2R) — 482 RE/мл (< 14 RE/мл — негативне значення, 14–20 RE/мл — межове значення, > 20 RE/мл — позитивне значення).

Призначене лікування:

- 1. Ритуксимаб 1 г в/в крапельно, повторна інфузія через 14 днів.
 - 2. Олмесартан 10 мг 2 рази на день, під контролем артеріального тиску.
 - 3. Дапагліфлозин 10 мг зранку 1 раз на день.
 - 4. Розувастатин 20 мг/добу, 1 раз на день ввечері після їжі.
 - 5. Торасемід 20 мг зранку.
- Контроль АТ до рецептора фосфоліпази А2 1 раз на 3 місяці.
- На фоні лікування зменшилися набряки, стабілізувався артеріальний тиск, знижується титр АТ до рецептора фосфоліпази А2.

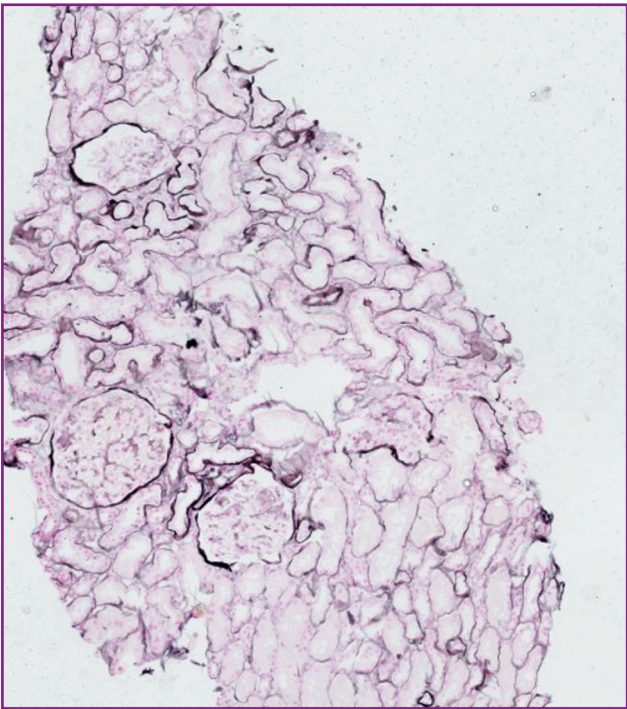


Рисунок 3. Сріблення за Джонсом

Артеріальний тиск у межах 120/70–110/70 мм рт.ст.

16.09.2023: АТ до рецептора фосфоліпази А2 (PLA2R) — 153 RE/мл.

THSD7A-Ak (Thrombospondin-Ak) — < 1 : 10 (норма < 1 : 10).

08.12.2023 була проведена повторна інфузія ритуксимабу в дозі 1 г.

17.03.2024: АТ до рецептора фосфоліпази А2 (PLA2R) — 134 RE/мл.

25.06.2024 була проведена інфузія ритуксимабу в дозі 1 г.

07.08.24: альбумін сечі — 2154 мг/л, креатинін сечі — 10928 мкмоль/л, альбумін-креатинінове співвідношення — 197,2.

Продовжується подальше лікування та спостереження за пацієнтом.

У табл. 2 наведена динаміка біохімічних показників крові пацієнта.

Висновки

- 1. Відмічається позитивна динаміка клініко-лабораторних показників на фоні проведення терапії ритуксимабом.
- 2. Для контролю перебігу захворювання й ефективності лікування бажано проводити визначення титру АТ до рецептора фосфоліпази А2 (PLA2R).

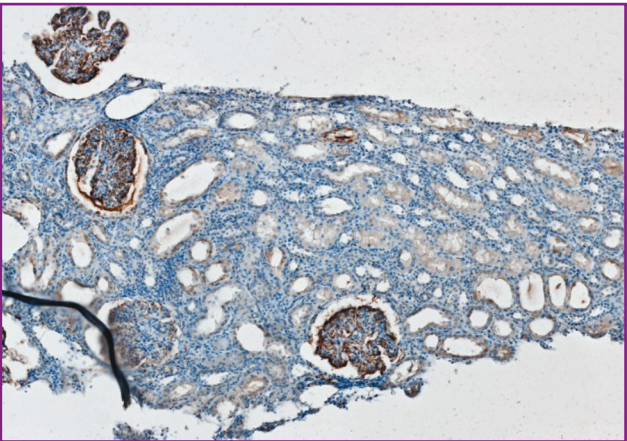


Рисунок 4. Імуногістохімія: PLA2R — помірно до вираженого забарвлення в капілярних петлях клубочка та епітелії частини каналців (+++–+++)

3. Важливо проводити дослідження для виключення вторинної форми мембранозної нефропатії, оскільки це має значення для вибору схем лікування.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Фінансування не заявлено.

Подяка: к.мед.н. М.Д. Івановій за морфологічний аналіз клінічного випадку.

References

1. Alsharhan L, Beck LH Jr. Membranous Nephropathy: Core Curriculum 2021. *Am J Kidney Dis.* 2021 Mar;77(3):440-453. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.10.009.
2. Ronco P, Beck L, Debiec H, et al. Membranous nephropathy. *Nat Rev Dis Primers.* 2021 Sep 30;7(1):69. doi: 10.1038/s41572-021-00303-z.
3. Malafronte P, Mastroianni-Kirsztajn G, Bet nico GN, et al. Paulista Registry of glomerulonephritis: 5-year data report. *Nephrol Dial Transplant.* 2006 Nov;21(11):3098-105. doi: 10.1093/ndt/gfl237.
4. Polito MG, de Moura LA, Kirsztajn GM. An overview on frequency of renal biopsy diagnosis in Brazil: clinical and pathological patterns based on 9,617 native kidney biopsies. *Nephrol Dial Transplant.* 2010 Feb;25(2):490-496. doi: 10.1093/ndt/gfp355.
5. Bobart SA, Tehranian S, Sethi S, et al. A Target Antigen-Based Approach to the Classification of Membranous Nephropathy. *Mayo Clin Proc.* 2021 Mar;96(3):577-591. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.11.028.
6. Couser WG. Primary Membranous Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 Jun 7;12(6):983-997. doi: 10.2215/CJN.11761116.
7. Silva VS, Hagemann R, Viero RM. Nephropatia membranosa. In: Barros RT, Ribeiro Alves MAVF, Dantas M, Kirsztajn GM, Sens YAS, editors. *Glomerulopathies: pathogenesis, clinical features and treatment.* Sao Paulo: Editora Sarvier; 2012. 76 p. Portuguese.
8. Bobart SA, de Vriese AS, Pawar AS, et al. Noninvasive diagnosis of primary membranous nephropathy using phospholipase A2 receptor antibodies. *Kidney Int.* 2019 Feb;95(2):429-438. doi: 10.1016/j.kint.2018.10.021.
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021 Oct;100(4S):S1-S276. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.021.
10. Van Damme BJ, Fleuren GJ, Bakker WW, Vernier RL, Hoedemaeker PJ. 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 Apr;38(4):502-510.
11. Debiec H, Guignon V, Mougenot B, et al. Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies. *N Engl J Med.* 2002 Jun 27;346(26):2053-2060. doi: 10.1056/NEJMoa012895.
12. 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 Jul 2;361(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa0810457.
13. Stehlé T, Audard V, Ronco P, Debiec H. Phospholipase A2 receptor and sarcoidosis-associated membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2015 Jun;30(6):1047-1050. doi: 10.1093/ndt/gfv080.
14. Tomas NM, Beck LH Jr, Meyer-Schwesinger C, et al. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 2014 Dec 11;371(24):2277-2287. doi: 10.1056/NEJMoa1409354.
15. Hoxha E, Wiech T, Stahl PR, et al. A Mechanism for Cancer-Associated Membranous Nephropathy. *N Engl J Med.* 2016 May 19;374(20):1995-1996. doi: 10.1056/NEJMc1511702.
16. Sethi S, Madden BJ, Debiec H, et al. Exostosin 1/Exostosin 2-Associated Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2019 Jun;30(6):1123-1136. doi: 10.1681/ASN.2018080852.
17. Sethi S, Debiec H, Madden B, et al. Neural epidermal growth factor-like 1 protein (NELL-1) associated membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2020 Jan;97(1):163-174. doi: 10.1016/j.kint.2019.09.014.
18. Caza TN, Hassen SI, Dvanajscak Z, et al. NELL1 is a target antigen in malignancy-associated membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2021 Apr;99(4):967-976. doi: 10.1016/j.kint.2020.07.039.
19. Sethi S, Debiec H, Madden B, et al. Semaphorin 3B-associated membranous nephropathy is a distinct type of disease predominantly present in pediatric patients. *Kidney Int.* 2020 Nov;98(5):1253-1264. doi: 10.1016/j.kint.2020.05.030.
20. Bombach AS. Management of Membranous Nephropathy in the PLA2R Era. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018 May 7;13(5):784-786. doi: 10.2215/CJN.12461117.
21. Jha V, Ganguli A, Saha TK, et al. A randomized, controlled trial of steroids and cyclophosphamide in adults with nephrotic syndrome caused by idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2007 Jun;18(6):1899-1904. doi: 10.1681/ASN.2007020166.
22. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, et al. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int.* 1995 Nov;48(5):1600-1604. doi: 10.1038/ki.1995.453.
23. Fervenza FC, Appel GB, Barbour SJ, et al.; MENTOR Investigators. Rituximab or Cyclosporine in the Treatment of Membranous Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019 Jul 4;381(1):36-46. doi: 10.1056/NEJMoa1814427.
24. Lagodych YeK. Use of rituximab in pediatric nephrology practice. *Počki.* 2023;12(1):33-38. Ukrainian. doi: 10.22141/2307-1257.12.1.2023.392.
25. Abstracts of the 55th ESPN Annual Meeting, Vilnius, Lithuania. *Pediatr Nephrol.* 2023 Sep 19:43-257. doi: 10.1007/s00467-023-06094-7.

Отримано/Received 03.08.2024

Рецензовано/Revised 13.08.2024

Прийнято до друку/Accepted 22.08.2024 ■

Information about authors

Iryna Zavalna, Nephrologist, Assistant, Department of Nephrology and Urology, Postgraduate Education Institute, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: irazavalna1978@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5541-7351>

Yelizaveta Lagodych, Pediatric Nephrologist, Assistant, Department of Nephrology and Urology, Postgraduate Education Institute, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: liza.petrenko25@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1045-4482>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. Funding not declared.

Acknowledgments. Thanks to Doctor of Medicine Ivanova M.D. for morphological analysis of a clinical case.

I.M. Zavalna, Ye.K. Lagodych

Postgraduate Education Institute, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Effectiveness of using rituximab in membranous nephropathy: a clinical case

Abstract. Membranous nephropathy is a glomerulopathy in which the primary target is the podocyte and damage to the glomerular basement membrane. The disease occurs more often in adults, mostly in people over 50 years old. The clinical manifestation is nephrotic syndrome, but in most cases, asymptomatic proteinuria may develop. In the mechanism of kidney damage, the deposition of immune complexes in the subepithelial space of the capillary loop of the glomerulus with subsequent activation of the complement system is important. Over the past twenty years, great progress has been

made in the identification of potential target antigens, the main of which is the M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R) protein with circulating anti-PLA2R antibody, which allows for assessment of the activity and prognosis of membranous nephropathy. This path of damage corresponds to approximately 70–80 % of cases of membranous nephropathy, which is characterized as primary.

Keywords: glomerulonephritis; membranous nephropathy; autoantibodies; rituximab; cyclophosphamide; steroids; calcineurin inhibitors