

© Коллектив авторов, 2020  
DOI: 10.21886/2712-8156-2020-1-3-91-94

## ОПЫТ УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ РИТУКСИМАБА ПРИ РЕЗИСТЕНТНОЙ К ТЕРАПИИ МЕМБРАНОЗНОЙ НЕФРОПАТИИ

**М.М. Батюшин, Н.А. Бронуицкая, Е.А. Синельник, Н.Б. Бондаренко, А.В. Разина, К.Р. Богомолова**

*ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия*

В качестве введения представлен в статье небольшой обзор, посвященный проблеме мембранозной нефропатии. В качестве клинического случая был выбран пациент, страдающий мембранозной нефропатией, резистентной к традиционной терапии глюкокортикоидами и циклофосфаном, а также циклоспорином. Применение ритуксимаба в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> двукратно с разницей в одну неделю привело к развитию у пациента ремиссии, нормализации клинических и лабораторных показателей. Не было выявлено побочных эффектов ритуксимаба.

**Ключевые слова:** мембранозная нефропатия; ритуксимаб; резистентный нефротический синдром.

**Для цитирования:** Батюшин М.М., Бронуицкая Н.А., Синельник Е.А., Бондаренко Н.Б., Разина А.В., Богомолова К.Р. Опыт успешного применения ритуксимаба при резистентной к терапии мембранозной нефропатии. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2020;1(3):91-94. DOI: 10.21886/2712-8156-2020-1-3-91-94.

**Контактное лицо:** Михаил Михайлович Батюшин, batjushin-m@rambler.ru.

## EXPERIENCE OF SUCCESSFUL USE OF RITUXIMAB IN TREATMENT-RESISTANT MEMBRANOUS NEPHROPATHY

**M.M. Batiushin, N.A. Bronovitskaya, E.A. Sinelnik, N.B. Bondarenko, A. V. Razina, K.R. Bogomolova**

*Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia*

The article presents as an introduction a short review on the problem of membranous nephropathy. A patient suffering from membranous nephropathy that is resistant to traditional therapy with glucocorticoids and cyclophosphane, as well as cyclosporine, was selected as a clinical case. The use of rituximab at a dose of 375 mg/m<sup>2</sup> twice with a difference of one week led to the development of remission in the patient, normalization of clinical and laboratory parameters. No side effects of rituximab were detected.

**Key words:** membranous nephropathy; rituximab; resistant nephrotic syndrome.

**For citation:** Batiushin M.M., Bronovitskaya N.A., Sinelnik E.A., Bondarenko N.B., Razina A.V., Bogomolova K.R. Experience of successful use of rituximab in treatment-resistant membranous nephropathy. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2020;1(3):91-94. DOI: 10.21886/2712-8156-2020-1-3-91-94.

**Corresponding author:** Mikhail M. Batiushin, batjushin-m@rambler.ru.

### Введение

Мембранозная нефропатия является одной из форм хронического гломерулонефрита и характеризуется в клиническом течении преимущественно нефротическим синдромом и гораздо реже — гипертензионным синдромом, нефритическим синдромом или изолированным мочевым синдромом [1]. Мембранозная нефропатия относится к тем формам нефрита, которые, дебютируя в зрелом и пожилом возрасте, требуют исключения вторичных причин своего

развития, в частности, малигнизации. При первичных формах часто положительным оказывается титр антител к фосфолипазе А<sub>2</sub>, а в ряде случаев — к тромбоспондину, что в последнее время широко используется при проведении дифференциальной диагностики заболевания [2;3]. Морфологические проявления, свойственные для мембранозной нефропатии, можно оценить преимущественно с помощью электронной микроскопии, и касаются они отложений депозитов иммунных комплексов субэпителиально, субэндотелиально и интрамембранозно [4].

В лечении мембранозной нефропатии используют традиционно глюкокортикостероиды и иммунодепрессанты типа циклофосаида, циклоспорина, реже — такролимус. Однако в ряде случаев возникают резистентные к традиционной терапии формы нефрита, характеризующиеся длительной персистенцией нефротического синдрома продолжительностью более 12 мес. [5]. В такой ситуации обычно прибегают к переводу больного на симптоматическую терапию с пониманием того, что галопирующими темпами будет происходить прогрессирование почечной дисфункции. В качестве альтернативы в последние годы предлагается терапия ритуксимабом, позволяющая достичь ремиссии у части больных с резистентным нефротическим синдромом.

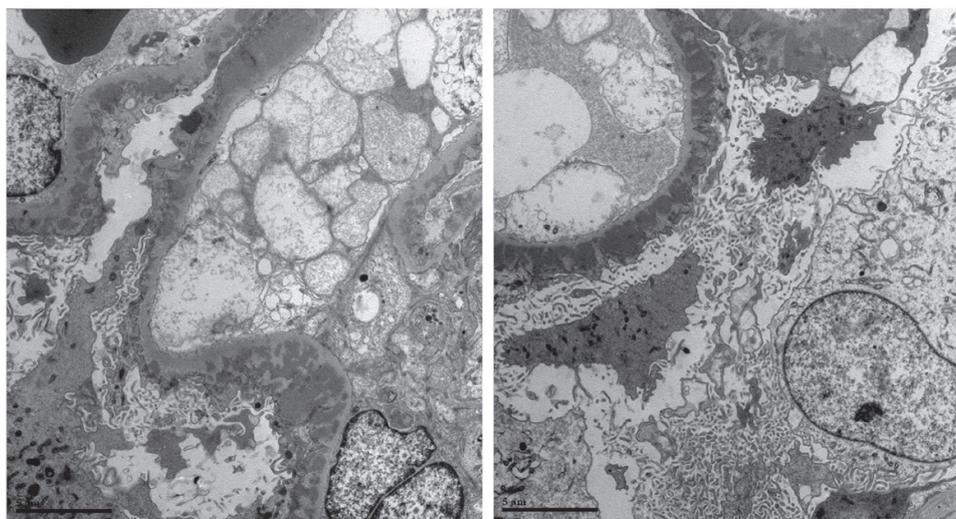
В настоящее время ритуксимаб рассматривается как первая линия терапии или терапия второй линии при резистентности нефротического синдрома при мембранозной нефропатии к препаратам первой линии. Возможности применения ритуксимаба на старте лечения продемонстрированы в исследовании MENTOR [6]. Было показано, что по частоте наступления ремиссии на терапии ритуксимаб не уступал циклоспорину, а по способности поддержания ремиссии в течение 24 мес. наблюдения превосходил его. В качестве аргумента использования ритуксимаба при резистентных формах в качестве второй линии следует привести результаты мета-анализа пяти клинических исследований, продемонстрировавшего эффективность и безопасность ритуксимаба [7].

Ритуксимаб обычно назначается в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела внутривенно капельно в первый и восьмой дни терапии,

возможно также применение его в дозе 1 г также двухкратно или в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> один раз в четыре недели в рамках четырех курсов. Препятствием к назначению ритуксимаба в РФ является отсутствие указания на возможность его применения при гломерулонефрите в инструкции к препарату, хотя в Европе он применяется при лечении не только мембранозной нефропатии, но и болезни минимальных изменений, некоторых вторичных форм гломерулонефрита. Соответственно, проведение данной терапии предполагает обоснованное получение разрешения врачебной комиссии на использование ритуксимаба офлэйбл. Ниже представлен клинический случай применения терапии ритуксимабом при ведении больного с резистентным нефротическим синдромом вследствие мембранозной нефропатии.

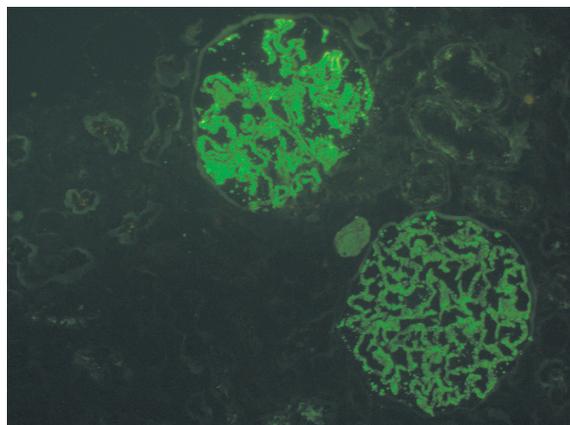
### Описание клинического случая

Пациент Н. в 2017 г. впервые обратился с жалобами на выраженную общую слабость, отеки нижних конечностей до верхней трети бедра, пастозность лица, повышение артериального давления в поликлинику по месту жительства. Пациенту была диагностирована патология почек и назначена симптоматическая терапия, включающая диуретические препараты (тора-семид, фуросемид), ингибитор ангиотензин превращающего фермента (лизиноприл), блокатор медленных кальцевых каналов (амлодипин), с незначительным положительным эффектом. В октябре пациент отметил нарастание отеков, учащение гипертонических кризов. Пациент вновь обратился за медицинской помощью, был



**Рисунок 1. Электронная микроскопия клубочка почки. Субэндотелиально и интрамембранозно расположено большое количество электронно-плотных депозитов с деформацией и неравномерным утолщением базальной мембраны.**

госпитализирован в нефрологическое отделение РостГМУ, где была выполнена пункционная нефробиопсия (21.11.2017), по результатам которой верифицирован хронический гломерулонефрит, мембранозная нефропатия 2 стадии (рисунки 1–2).



**Рисунок 2.** Иммунофлюоресцентная микроскопия клубочков почки (свечение антиIgG). Отмечено яркое свечение депозитов из IgG, окаймляющее базальные мембраны клубочков, виды участки двуконтурности мембран (отложение депозитов как субэндотелиально, так и субэпителиально), а также в виде зерен интрамембранозные депозиты.

Пациенту была подобрана антигипертензивная терапия (ирбесартан, бисопролол, нифедипин-ХЛ), лечебное питание (полипротен нефро, кетокислоты) с положительным эффектом, в виде уменьшения отеков, купирования гипертонических кризов, повышения уровня альбумина крови. Первые месяцы наблюдения пациент отказывался от проведения патогенетической терапии и в апреле 2018 г. вновь обратился к нефрологу. Данное обращение было обусловле-

но ухудшением состояния больного, проявляющимся нарастанием отеков, высокими значениями протеинурии, постепенным снижением почечной функции (по лабораторным данным уровень суточной протеинурии за прошедший период составлял от 9 до 16 г/сут, креатинин — 109 мкмоль/л, мочевины — 5,0 ммоль/л). Была начата патогенетическая терапия по схеме Понтичелли (пульс-терапия метилпреднизолоном по 500 мг в сутки в течение 3 дней, затем на протяжении 27 дней по преднизолон давался в дозе 30 мг в сутки, далее пациент переводился на циклофосфамид в дозе 300 мг/нед в течение 27 дней, далее цикл терапии повторялся). Патогенетическая терапия по данной схеме проводилась до апреля 2019 г, уровень протеинурии колебался в пределах 16,5–4,35 г/сут. По лабораторным данным отмечалась значительная положительная динамика в виде снижения протеинурии более чем в два раза, однако добиться хотя бы частичной ремиссии заболевания не удалось, что потребовало поиска альтернативных схем терапии. Принимая во внимание неэффективность проводимой патогенетической терапии (схема Понтичелли в объеме 13 курсов), сохранение высоких цифр суточной протеинурии (16,5–4,35 г/сут), без снижения почечной функции (креатинин — 103 мкмоль/л, мочевины — 8,3 ммоль/л), было принято решение о проведении курса патогенетической терапии препаратом второй линии — ритуксимабом. С мая до сентября 2019 г. пациент получал ритуксимаб по 750 мг 1 раз в 4 недели, было проведено 4 курса. Положительный эффект отмечался в виде снижения протеинурии до 0,23 г/сут, креатина до 84 мкмоль/л, мочевины — до 5,5 ммоль/л. Таким образом, наблюдалась развитие частичной ремиссии нефрита с купированием явлений нефротического синдрома. Лабораторные данные пациенты представлены в табл. 1.

Таблица 1

**Лабораторные данные Пациента Н.**

Дата	Креатинин, мкмоль/л	Мочевина, ммоль/л	Мочевая кислота, мкмоль/л	Суточная протеинурия, г/сут	Альбумин крови, г/л
апрель 2018 г.	Старт схемы Понтичелли				
апрель 2018 г.	109	5,0	-	16,5	18,5
июнь 2018 г.	84	4,8	-	-	20,0
август 2018 г.	89	5,4	-	5,808	24,3
декабрь 2018 г.	77	4,7	308	7,42	-
февраль 2019 г.	103	8,3	343	4,35	27,8
май 2019 г.	Старт терапии ритуксимабом				
июнь 2019 г.	103	-	-	2,97	30,0
июль 2019 г.	113	7,0	-	1,84	33,3
октябрь 2019 г.	84	5,5	-	1,32	35,1
ноябрь 2019 г.	80	6,1	280	0,23	36,2

Таким образом, действие ритуксимаба в качестве патогенетической терапии второй линии привело к преодолению медикаментозной резистентности гломерулонефрита. Следует отметить, что после наступления ремиссии пациент прекратил обследование в условиях нефрологического отделения, мотивируя это хорошим самочувствием, однако, со слов пациента, уровень протеинурии у него колеблется от 0,2 до 0,5 г/сут, отмечаются нормальные креатинина и альбумина крови, из чего можно сделать вывод о сохранении частичной ремиссии на протяжении одного года.

В заключение следует отметить, что терапия ритуксимабом при мембранозной нефропатии является перспективным направлением терапии как резистентных форм в качестве второй линии, так и нефротических форм в качестве первой линии терапии.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бобкова И.Н., Кахсуруева П.А., Ставровская Е.В. Идиопатическая мембранозная нефропатия: эволюция в понимании проблемы. *Терапевтический архив*. 2016;88(6):89-94. DOI: 10.17116/terarkh201688689-94
2. Добронравов В.А., Лапин С.В., Лазарева Н.М., Сиповский В.Г., Трофименко И.И., Кисина А.А., и др. Циркулирующие антитела к рецептору фосфолипазы А2 при первичной мембранозной нефропатии. *Нефрология*. 2012;16(4):39-44. DOI: 10.24884/1561-6274-2012-16-4-39-44
3. Burbelo PD, Joshi M, Chaturvedi A, Little DJ, Thurlow JS, Waldman M, et al. Detection of PLA2R Autoantibodies before the Diagnosis of Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(1):208-217. doi: 10.1681/ASN.2019050538.
4. Couser W.G. Primary Membranous Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(6):983-997. doi: 10.2215/CJN.11761116.
5. Bomback A.S., Fervenza F.C. Membranous Nephropathy: Approaches to Treatment. *Am J Nephrol*. 2018;47 Suppl 1:30-42. doi: 10.1159/000481635.
6. Fervenza FC, Appel GB, Barbour SJ, Rovin BH, Lafayette RA, Aslam N, et al. Rituximab or Cyclosporine in the Treatment of Membranous Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;381(1):36-46. doi: 10.1056/NEJMoa1814427
7. Zhang J, Bian L, Ma FZ, Jia Y, Lin P. Efficacy and safety of rituximab therapy for membranous nephropathy: a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(22):8021-8029. doi: 10.26355/eurrev\_201811\_16431

#### Информация об авторах

**Батюшин Михаил Михайлович**, д.м.н., проф., профессор кафедры внутренних болезней № 2, заведующий нефрологическим отделением ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-2733-4524. E-mail: batjushin-m@rambler.ru.

**Брновицкая Наталья Александровна**, к.м.н., врач-нефролог нефрологического отделения, ассистент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) ФПКППС, ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: sadovnichaya@list.ru.

**Синельник Елена Александровна**, ассистент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

**Бондаренко Николай Борисович**, врач-нефролог нефрологического отделения, ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: n.bondarenko61@gmail.com.

**Разина Александра Владимировна**, к.м.н., врач-нефролог нефрологического отделения ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: pasechnik-alexandra@mail.ru.

**Богомолова Кристина Руслановна**, студент 4 курса педиатрического факультета, ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: bowsaw@mail.ru.

#### Information about the authors

**Mikhail M. Batyushin**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Internal Diseases No. 2, Head of the Nephrology Department, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-2733-4524. E-mail: batjushin-m@rambler.ru.

**Natalya A. Bronovitskaya**, Cand. Sci. (Med.), nephrologist of the nephrological department, assistant of the department of general medical practice (family medicine), Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: sadovnichaya@list.ru.

**Elena A. Sinelnik**, Assistant of the Department of Pathological Anatomy, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

**Nikolay B. Bondarenko**, nephrologist of the nephrology department, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: n.bondarenko61@gmail.com.

**Alexandra V. Razina**, Cand. Sci. (Med.), Nephrologist of the Nephrology Department, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: pasechnik-alexandra@mail.ru.

**Kristina R. Bogomolova**, 4th year student of the pediatric faculty, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: bowsaw@mail.ru.