

Терапия ритуксимабом первичной мембранозной нефропатии, резистентной к иммуносупрессивной терапии

(клиническое наблюдение)

С.А. Малышева, А.Г. Борисов, В.П. Романов, Н.П. Потехин

ФГКУ “Главный военный клинический госпиталь имени акад. Н.Н. Бурденко МО РФ”

Therapy of primary membranous nephropathy, refractory to immunosuppressive therapy with Rituximab (clinical observation)

S.A. Malysheva, A.G. Borisov, V.P. Romanov, N.P. Potekhin

N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Defense Ministry of Russian Federation

Ключевые слова: мембранозная нефропатия, нефротический синдром, цитостатики, ритуксимаб

Представлено клиническое наблюдение успешного лечения ритуксимабом первичной мембранозной нефропатии, резистентной к различным режимам иммуносупрессивной терапии.

A clinical observation of the successful treatment of the primary membranous nephropathy, refractory to different modes of immunosuppressive therapy with rituximab is presented.

Key words: membranous nephropathy, nephrotic syndrome, cytotoxic agents, rituximab

Введение: мембранозная нефропатия (МН) является одной из форм хронического гломерулонефрита. При морфологической верификации нефритов она встречается в 3-15% случаев [7]. За последние три года в нефрологическом отделении ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, на основании исследования биоптатов почки у 110 больных, у 16 из них выявлена МН, что составило 14,5%. По годам это выглядит следующим образом: 2010 г. – из 42 морфологически верифицированных нефритов МН выявлена в 9,5% случаев, в 2011 г. из 34 – в 8,8%, в 2012 г. из 34 – в 26,5%, что свидетельствует об увеличении доли МН в структуре всех нефропатий практически в 3 раза. Среди всех больных с мембранозной нефропатией первичная МН диагностирована в 75%, а вторичная – в 25% случаев (при системной красной волчанке, новообразованиях), что в целом соответствует данным литературы, согласно которым вторичная МН выявляется у 30-35% больных с МН [4]. МН встречается преимущественно у мужчин, пик заболеваемости приходится на 30-50 лет, от 20 до 40% всех случаев нефротического синдрома у взрослых связаны с мембранозной нефропатией [7]. При гистологическом исследовании при данной морфологической форме имеется равномерное утолщение стенки ка-

пилляров вследствие субэпителиального отложения иммунных комплексов, по данным иммунофлюоресценции, выявляются депозиты IgG [1]. Среди наших больных также преобладали мужчины (94% всех случаев МН), возраст пациентов колебался от 19 до 75 лет. В клинической картине доминировал выраженный нефротический синдром (НС), артериальная гипертензия встречалась относительно редко – в 25% случаев.

Всем пациентам с НС проводилась помимо нефропротективной, иммуносупрессивная терапия, так как известно, что у трети нелеченых пациентов МН с нефротическим синдромом через 5-15 лет высока вероятность развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности [3]. Нами использовались как сочетание глюкокортикоидов и циклофосфана (ЦФ) или хлорамбуцила (схема Понтичелли), так и, при неэффективности данной терапии, ингибитор кальциневрина – циклоспорин [2, 3], что позволило достичь ремиссии МН у 88% больных. Среди наших пациентов у 1 развилась терминальная почечная недостаточность (ТПН). В одном случае отмечен рецидив НС в сроки 6 лет после достижения неполной ремиссии нефрита, и у пациента сохранялись клинико-лабораторные признаки

*Адрес для переписки: Борисов Алексей Геннадьевич. 111250, г. Москва, Госпитальная пл., д. 3.
e-mail: bag22@rambler.ru*

активности нефрита на фоне проведения основных схем лечения МН. Учитывая данные литературы об эффективности при первичной МН высокоселективных иммуносупрессантов – моноклональных антител [6, 8], у этого пациента мы применили ритуксимаб. Основанием для выбора данного препарата явилась резистентность к стандартной терапии глюкокортикоидами и цитостатиками, а также к циклоспоринолу.

Приводим данное клиническое наблюдение.

Больной Х., 1951 года рождения, заболел летом 2002 года, когда на фоне инфицирования потертости левой стопы появились общая слабость, выраженные отеки на ногах, повышение артериального давления (АД) до 150/90 мм рт.ст., протеинурия до 7,0 г/л. Был госпитализирован в ноябре 2002 г. в нефрологическое отделение ГВКГ им. Бурденко МО РФ. Сочетание нефротического синдрома (в крови общий белок 45 г/л, альбумины 20 г/л, холестерин 10 ммоль /л, суточная протеинурия – 12,0 г) и артериальной гипертензии позволило диагностировать хронический гломерулонефрит смешанного типа. Нарушений азот-выделительной функции почек на тот период времени не было: скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по пробе Реберга – 109,0 мл/мин. По данным УЗИ правая почка (ПП) – 113x55 мм, паренхима 20 мм, левая почка (ЛП) – 126x54 мм, паренхима 17 мм.

Биопсия почки выполнена 10.12.02 г.: нефробипат представлен корковым слоем из 7 клубочков, имеется диффузное утолщение базальных мембран клубочков (БМК), небольшое расширение мезангия и слабая очаговая пролиферация мезангиоцитов; эпителий извитых канальцев в состоянии белковой дистрофии, в строме небольшие очаги склероза. При иммуногистохимическом исследовании – фиксация IgG на БМК диффузного мелко-гранулярного характера. При электронно-микроскопическом исследовании – в клубочке обнаружены субэпителиальные иммунные комплексы, расположенные цепочками; БМК утолщена, отдельные иммунные комплексы погружены в нее; между другими – образуются выросты базальной мембраны – «шпики». Морфологическая картина соответствует мембранозной нефропатии 2-3 стадии (исследование выполнено на кафедре патологической анатомии ММА им. Сеченова, морфологи проф. В.А. Варшавский, Е.П. Голицына). В ходе обследования исключена системная красная волчанка, хронические инфекции, новообразования, лекарственные воздействия, которые могли бы явиться причиной развития вторичной МН. Начато лечение по схеме Понтичелли: преднизолон 0,5 г/кг массы тела, «пульс» метилпреднизолона (МПЗ) №3, суммарно 3,0 г, лейкоран (хлорамбуцил) 0,2 г/кг массы тела, кроме того проводилась гипотензивная терапия ингибиторами АПФ, низкомолекулярными гепаринами (НМГ) для профилактики тромбозов

и статинами, учитывая выраженные нарушения липидного обмена. Иммуносупрессия проводилась в течение 6 месяцев, до июня 2003 г. При контрольной госпитализации в отделение в октябре 2003 года – полный регресс отеков, нормализация АД, лабораторные признаки неполной ремиссии хронического гломерулонефрита: суточная протеинурия – 0,6 г, в крови: общий белок – 62,0 г/л, альбумин – 35 г /л, холестерин – 5,5 ммоль /л, α_2 -глобулины – 17,6% (исходно – 21,4%), ЦИК-91 (ранее более 200) опт.ед. Продолжена терапия ингибиторами АПФ с нефропротективной целью и добавлен аллопуринол из-за гиперурикемии (более 8 мг/дл). При обследовании пациента в 2004 г. – ремиссия ХГН: суточная протеинурия до 0,04 г при следовой протеинурии в общем анализе мочи, общий белок – 72 г/л, альбумин – 39 г/л, холестерина – 4,7 ммоль /л, СКФ – 116 мл/мин. Сохранялось некоторое ускорение СОЭ – до 30 мм/час, гиперфибриногенемия – 4,7 г /л, что расценено как следовая активность гломерулонефрита. Размеры почек по данным УЗИ практически не изменились: ПП – 105x48 мм, ЛП – 128x55 мм, паренхима до 15 мм с обеих сторон. Ремиссия заболевания сохранялась более 6 лет – до ноября 2009 г., когда после перенесенного острого бронхита вновь появились общая слабость, отеки голеней, вновь повысилось АД до 140/100 мм рт. ст. Во время госпитализации в марте 2010 г. диагностировано обострение ХГН с рецидивом НС: суточная протеинурия до 13,0 г в крови: альбумины – 26,0 г/л, холестерин – 10,0 ммоль/л, креатинин – 94 мкмоль/л, мочевины – 6,6 ммоль/л, фибриноген – 7,0 ммоль/л. Впервые исследован гомоцистеин крови – выявлено его повышение до 31,0 мкмоль/л (до 2 норм). Начато медикаментозное лечение: «пульс» МПЗ 1,0 г и ЦФ 1,0 г, нефропротективная терапия. Через 4 месяца в связи с сохранением выраженного НС и отмеченным повышением в крови креатинина до 130,0 мкмоль/л была изменена схема иммуносупрессивной терапии. К лечению добавлен сандимун-неорал (циклоспорин) до 200 мг/сут, доза изменялась с учетом поддержания терапевтической концентрации циклоспорина в крови 110-160 нг/мл. Терапия продолжалась до апреля 2012 года, с учетом имеющихся в литературе сведений об эффективности длительного, до 1 года, приема циклоспорина у больных с МН [10]. Однако сохранялись клинико-лабораторные признаки НС: альбумин – 26,0-31,0 г/л, холестерин – 8,6-4,3 ммоль /л, суточная протеинурия до 11,0 г, периферические отеки, артериальная гипертензия, корригируемая приемом 10 мг моноприла (фозиноприл), отмечено повышение в крови уровня α_2 -глобулина – 14,6%, ускорение СОЭ до 56,0 мм/час. Креатинин крови повысился до 200,0 мкмоль/л, СКФ по данным пробы Реберга снизилась с 55,0 до 47,0 мл/мин. Повышение уровня азотистых шлаков крови, снижение СКФ были расценены как проявле-

ние циклоспориновой нефротоксичности. По данным УЗДГ выявлены посттромботические изменения малоберцовых вен левой голени, что, с учетом сохраняющегося повышения гомоцистеина крови до 20,0 мкмоль/л, свидетельствовало в пользу тромбфилического состояния, в связи с чем к лечению добавлены витамины группы В, фолиевая кислота.

29.03.12 г. проведена повторная биопсия почки (гистологическое исследование проводилось в ГKB №52, морфолог Столяревич Е.С.). В препарате 31 клубочек, 2 полностью склерозированы, еще в 3 – небольшие участки сегментарного склероза капиллярных петель с образованием сращений с капсулой Боумена. Оставшиеся клубочки увеличены в размерах, капиллярные петли резко утолщены, одноконтурные. Небольшой очаговый фиброз интерстиция и атрофия канальцев, занимающие около 20% почечной паренхимы. Просвет многих канальцев расширен за счет снижения высоты канальцевого эпителия с утратой «щеточной каймы» вплоть до оголения тубулярной базальной мембраны. Имеются интерстициальные «пенистые клетки». Артерии – без особенностей; артериолы – одна приносящая артериола с экссудативными изменениями. При иммунофлюоресценции: IgG – периферия капиллярных петель 1+, С3 – периферия капиллярных петель 1+, лямбда – периферия капиллярных петель 1+. Морфологическая картина соответствовала МН 3 стадии. Признаки острого канальцевого некроза.

Учитывая рефрактерность нефротического синдрома к ранее проводимой иммуносупрессивной терапии, повышение азотистых шлаков крови без выраженного склероза клубочков и тубуло-интерстициального компонента (ГИК) в нефробиоптате, была предпринята попытка лечения ритуксимабом, с учетом данных литературы об эффективности его при МН, как препарата второй линии у пациентов со средним и высоким риском развития ТПН [11]. Схема лечения выбрана как при лечении В-клеточных лимфом: по 375 мг/м² 1 раз в неделю, 4 недели подряд, затем повторение данного курса через 6 месяцев [5]. Проведены 4 введения по 580 мг ритуксимаба и солумедрола по 500 мг: 26.04., 3.05., 10.05., 17.05.12.г. Лечение пациент перенес удовлетворительно, отмечалась лишь умеренная слабость. Через 2 недели после последнего введения, отмечено снижение гемоглобина крови до 107,0 г/л, СОЭ до 31,0 мм/час, суточной протеинурии до 7,5 г, креатинина до 138,0 мкмоль/л, повышение альбуминов крови до 35,0 г/л. Из сопутствующей терапии: крестор, фолиевая кислота, теветен, тромбоасс. Во время госпитализации в августе 2012 г. самочувствие оставалось удовлетворительным, при осмотре – пастозность стоп, цифры АД не выше 130/80 мм рт. ст., при минимальной гипотензивной терапии. В анализах крови гемоглобин – 120,0 г/л, лейкоциты – 7,4 тыс., тромбоциты – 193,0 тыс., СОЭ – 33,0 мм/час, общий белок – 57,0 г/л, альбумины

– 35,0 г/л, креатинин – 125,0 мкмоль/л, мочевиная кислота – 5,7 мг/дл, фибриноген – 4,3 г/л; суточная протеинурия 6,0 г, мочевого осадок скудный. По представленным данным можно было говорить о положительной динамике – снижение суточных потерь белка в 2 раза, стабилизации белкового обмена, по сравнению с данными от марта-апреля 2012 г. до начала лечения ритуксимабом. Размеры почек по данным УЗИ: ПП 108x55 мм, ЛП 120x52 мм (паренхима справа – до 18 мм, слева – до 12 мм). Через полгода от первого курса ритуксимаба, в конце ноября 2012 года вновь проведено 4 введения по 580 мг: 28.11., 05.12., 12.12., 19.12.12 гг., в сочетании с 500 мг солумедрола перед каждым введением указанного препарата. Отмечена дальнейшая положительная динамика, отеки купированы, АД не повышалось выше 130/90 мм рт. ст. В анализах крови: альбумин – 39,0-37,0 г/л, холестерин – 5,0 ммоль/л, гомоцистеин – 12,5 ммоль/л, фибриноген – 3,7 ммоль/л, креатинин – 111,0 мкмоль/л, КФ – 71,0 мл/мин, суточная протеинурия – 1,2 г, в периферической крови ускорение СОЭ до 38,0 мм/час. При УЗИ почки прежних размеров. Продолжалась гипотензивная терапия: вазотензом 50 мг, статинами, фолиевой кислотой, тромбоассом. По данным контрольных анализов, выполненных в феврале 2013 г.: в крови общий белок – 72,0 г/л, креатинин – 74,0 мкмоль/л, мочевиная – 6,0 ммоль/л, гемоглобин – 130,0 г/л, суточная протеинурия – 0,066 г. Таким образом, можно говорить о достижении полной ремиссии МН через 9 месяцев от начала лечения ритуксимабом.

Обсуждение

Приведенный клинический случай демонстрирует некоторые особенности течения и лечебной тактики при МН.

Заболевание манифестировало быстрым развитием НС, который разрешился на фоне 6-месячной терапии, включавшей кортикостероиды и цитостатики. Рецидив НС отмечен через 6 лет, причем как в дебюте МН, так и при рецидиве НС, велика вероятность инфекции как провоцирующего фактора. Иные причины нефропатии в ходе детально проведенного обследования и длительного наблюдения были исключены. Таким образом, можно говорить о доказанном первичном варианте МН. В настоящее время появилась дополнительная возможность с высокой степенью достоверности дифференцировать первичную и вторичную МН с помощью определения в крови больного антител субкласса IgG4 к рецепторам М-типа фосфолипазы А2 (PLA2R) [9]. На момент настоящего наблюдения мы не имели возможности выполнять данное исследование, однако последующий наш опыт позволяет говорить о высокой информативности этого метода.

В межрецидивный период, несмотря на полное разрешение НС, все-таки сохранялись минималь-

ные, «остаточные», признаки активности воспалительного процесса в виде стойкого ускорения СОЭ, тенденции к гиперфибриногенемии, следовой протеинурии. Несмотря на это, на фоне постоянного приема ингибиторов АПФ и статинов функция почек за весь период наблюдения оставалась нормальной.

Нефротический синдром, ознаменовавший рецидив нефропатии, оказался резистентным к ранне показавшей свою эффективность схеме лечения кортикостероидами и цитостатиками (схема Понтичелли). Переход на длительный (8 месяцев) прием циклоспорина не только не оправдал надежду в отношении эффективности лечения НС, но и способствовал формированию циклоспориновой нефротоксичности в виде нарастания нарушений азот-выделительной функции почек. Связь последней с циклоспорином, а не с активностью нефропатии, доказана результатами повторной биопсии почки, а также фактом восстановления функции почек после отмены препарата. Из сказанного следует, что одним из показаний для повторной биопсии почки у больных с МН служит появление признаков почечной недостаточности при применении потенциально нефротоксичных препаратов, что требует исключения острого канальцевого повреждения.

Выявленное на фоне клинико-лабораторной активности заболевания повышение уровня гомоцистеина крови может рассматриваться не как проявление первичного сопутствующего тромбофилического состояния, а как маркер почечной дисфункции. В данном случае об этом заставляет думать не столько снижение содержания гомоцистеина в крови больного после назначения фолиевой кислоты, сколько нормализация этого показателя параллельно с восстановлением почечных функций. Вместе с тем, установленная роль гомоцистеина в склонности к тромбообразованию делает оправданным назначение фолиевой кислоты во всех случаях его повышения.

Наконец, данный случай демонстрирует эффективность применения ритуксимаба как альтернативного способа лечения МН в случае отсутствия ожидаемых результатов от последовательного назначения общепринятых на сегодняшний день режимов терапии этого варианта нефропатий, однако окончательные выводы можно сделать по мере дальнейшего накопления клинического опыта, что тем более важно, учитывая высокую стоимость данного вида лечения и большую частоту (до 35%) спонтанных ремиссий НС при первичной МН [12].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. *Варшавский В.А., Проскурнева Е.П., Гасанов А.Б. и соавт.* Об уточнении клинико-морфологической классификации хронического гломерулонефрита // *Нефрология и диализ.* 1999. Т. 1. № 2-3. С. 100-106.
2. *Козловская А.В.* Хронический гломерулонефрит: аргументы в пользу применения циклоспорина // *Клиническая нефрология.* 2010. №3. С. 56-59.
3. *Мухин Н.А., Козловская А.В., Шилов Е.М., Гордовская Н.Б. и др.* Рациональная фармакотерапия в нефрологии // М. Литера, 2006. 896 с.
4. *Мухин Н.А., Козловская А.В., Шилов Е.М. и др.* Мембранозная нефропатия: как дифференцировать первичный и паранеопластический варианты? // *Клиническая нефрология.* 2009. №2. С. 75-78.
5. *Мухин Н.А., Семенкова Е.Н., Кривошеев О.Г., Новиков П.П.* Применение ритуксимаба при тяжелых АНЦА-ассоциированных системных васкулитах // *Клиническая нефрология.* 2010. №2. С. 40-45.
6. *Насонов Е.А.* Перспективы применения ритуксимаба при аутоиммунных заболеваниях человека // *Русский медицинский журнал.* 2007. №15(26). С. 1-6.
7. *Нефрология: Учебное пособие для послевузовского образования / Под ред. Е.М. Шилова.* М. ГЭОТАР-МЕДИА, 2007. 688 с.
8. *Пулин А.А., Горностаева Е.Ю., Роизупкина С.В., Гуркина С.С., Козловская А.В., Фомин В.В., Мухин Н.А.* Эффективность лечения ритуксимабом больного идиопатической мембранозной нефропатией, резистентной к стандартной иммуносупрессивной терапии // *Клиническая нефрология.* 2011. №5. С. 72-77.
9. *Beck Jr L.H., Bonogio R.G., Lambeau G. et al.* M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 361. P. 11-21.
10. *Cattran D.C., Alexopoulos E., Heering P. et al.* Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome: workshop recommendations // *Kidney Int.* 2007. Vol. 72. P. 1429-1447.
11. *Fervenza F.C., Cosio F.G., Erickson S.B. et al.* Rituximab treatment of idiopathic membranous nephropathy // *Kidney Int.* 2008. Vol. 73. P. 117-125.
12. *KDIGO. Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis // Kidney Int. supplements.* 2012. Vol. 2. issue 2. 274 p.

Дата получения статьи: 05.11.2013
Дата принятия к печати: 13.06.2014