

Современный взгляд на лечение мембранозной нефропатии

И.Н. Бобкова, Е.С. Камышова

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Мембранозная нефропатия (МН) является наиболее частой причиной нефротического синдрома у взрослых. С момента воспроизведения животной модели МН и признания подоциттарного повреждения ключевым механизмом развития данной нефропатии идентификация аутоантител к подоциттарным антигенам, в первую очередь к рецептору фосфолипазы А2 (aPLA2R), разработка методов их определения и мониторинга как суррогата иммунологической активности открыли новую эру в диагностике, оценке лечения, прогнозировании течения идиопатической МН (ИМН). В новом тысячелетии МН продолжает активно изучаться, так как ряд аспектов патогенеза данного заболевания еще нуждается в уточнении, до сих пор не существует однозначного мнения относительно оптимального подхода к лечению ИМН. Комплексная клиническая и серологическая оценка пациентов с ИМН может быть ключом к индивидуальному выбору протоколов лечения. У пациентов с aPLA2R-положительной ИМН предиктором ремиссии заболевания является снижение титра/исчезновение антител против PLA2R в сыворотке крови, а рецидив болезни ассоциирован с появлением/нарастанием этих антител в циркуляции. Проведенные к настоящему времени исследования (GEMRITUX, MENTOR, STARMEN, NICE и др.) подтверждают приемлемый профиль безопасности и эффективность терапии ИМН анти-CD20-моноклональными антителами (ритуксимабом): более чем у 1/2 пациентов удается достичь ремиссии нефротического синдрома/снижение протеинурии, возможно добиться более длительных, по сравнению с традиционной терапией, ремиссий ИМН. Полученные данные позволяют рассматривать терапию ритуксимабом и анти-CD20-антителами нового поколения не только в качестве альтернативы более токсичному лечению циклофосфаном и ингибиторами кальцинейрина, а как самостоятельное перспективное направление терапии пациентов с ИМН, что полностью меняет парадигму лечения данной гломерулопатии.

Ключевые слова: мембранозная нефропатия, антитела к рецептору фосфолипазы А2, анти-CD20-моноклональные антитела, ритуксимаб, алкилирующие цитостатики, глюкокортикостероиды, ингибиторы кальцинейрина.

Для цитирования: Бобкова И.Н., Камышова Е.С. Современный взгляд на лечение мембранозной нефропатии. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (6): 99–104. DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000676

Modern view on treatment of membranous nephropathy

I.N. Bobkova, E.S. Kamyshova

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Membranous nephropathy (MN) is the most common cause of nephrotic syndrome in adults. Since the moment of animal model creation and the recognition of podocytes damage as a key mechanism of MN development, the identification of antigens, first of all the phospholipase A2 receptor (PLA2R), and the development of methods of PLA2R autoantibodies detection and its monitoring opened a new era in the idiopathic MN (iMN) diagnosis, treatment and prognosis evaluation. MN continues to be actively studied in the new millennium, since a number of aspects of its pathogenesis still need to be clarified, and there is still no clear opinion on the iMN treatment optimal approach. Comprehensive clinical and serological assessment of patients with iMN can be the key to individual choice of treatment protocols. In patients with aPLA2R-positive iMN, the predictor of disease remission is the aPLA2R titer decrease or aPLA2R disappearance in the blood serum, and disease relapse is associated with the aPLA2R appearance or increase of aPLA2R titer in the circulation. Studies which were conducted by today (GEMRITUX, MENTOR, STARMEN, NICE, etc.) confirmed the acceptable safety profile and effectiveness of iMN therapy by anti-CD20 monoclonal antibodies (rituximab): more than half of of iMN patients had remission of nephrotic syndrome or proteinuria decrease, remissions in anti-CD20 monoclonal antibodies treated patients were longer compared to traditional therapy. The obtained data allows us to consider rituximab and anti-CD20 antibody therapy of a new generation not only as an alternative to the more toxic treatment with cyclophosphane and calcineurin inhibitors, but as an independent promising direction of therapy for patients with iMN, which completely changes the paradigm of treatment of this glomerulopathy.

Keywords: membranous nephropathy, phospholipase A2 receptor antibodies, anti-CD20 monoclonal antibodies, rituximab, alkylating cytostatics, glucocorticosteroids, calcineurin inhibitors.

For citation: Bobkova I.N., Kamyshova E.S. Modern view on treatment of membranous nephropathy. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (6): 99–104. DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000676

ГКС – глюкокортикостероиды
ИКН – ингибиторы кальцинейрина
ИМН – идиопатическая мембранозная нефропатия
ИСТ – иммуносупрессивная терапия
МН – мембранозная нефропатия
НС – нефротический синдром

ПУ – протеинурия
ЦФА – циклофосфамид
aPLA2R – фосфолипаза А2
KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) –
рекомендации по лечению гломерулонефритов

Введение

Мембранозная нефропатия (МН) – иммунологически опосредованное гломерулярное повреждение, характеризующееся субэпителиальным отложением иммунных ком-

плексов, клинически проявляющееся у большинства больных нефротическим синдромом (НС).

С момента воспроизведения животной модели МН (1959 г.) и признания подоциттарного повреждения ключевым механизмом развития данной нефропатии в течение многих десяти-

летий проводился поиск подоцитарных аутоантигенов и аутоантител, ответственных за развитие идиопатической МН (ИМН) у человека [1]. Идентификация этих аутоантител, в первую очередь к рецептору фосфолипазы А2 (aPLA2R), разработка методов их определения и мониторинга как сурrogата иммунологической активности открыли новую эру в диагностике, оценке лечения и прогнозировании течения ИМН [2–6]. Но и в новом тысячелетии МН продолжает активно изучаться, так как ряд аспектов патогенеза данного заболевания еще нуждается в уточнении. В частности, до сих пор неизвестно, какие изменения иммунной регуляции синтеза aPLA2R способствуют развитию спонтанной ремиссии ИМН (примерно в 20–30% случаев, причем не только с низкой, но и массивной протеинурией – ПУ) [7] или длительному персистированию НС с развитием нефросклероза (от 30 до 50% больных), какие механизмы вызывают распространение иммуногенных эпитопов в молекуле PLA2R, к которым начинают вырабатываться аутоантитела [8–10]. До сих пор не существует однозначного мнения относительно оптимального подхода к лечению ИМН. Новые знания могут лечь в основу разработки схем рациональной терапии ИМН, направленной на подавление выработки аутоантител к подоцитарным антигенам.

Традиционная терапия МН

Современные показания к началу иммуносупрессивной терапии (ИСТ) разработаны с учетом особенностей естественного течения МН (высокая частота ремиссий), возможной эффективности антипротеинурической терапии, а также рисков, ассоциированных с персистированием выраженной ПУ, и потенциальной токсичности иммунодепрессантов. В настоящее время показанием к началу ИСТ служат сохраняющийся (несмотря на антипротеинурическую терапию) выраженный НС с развитием тяжелых/угрожающих жизни осложнений или прогрессирование почечной недостаточности. Такой подход базируется на оценке риска прогрессирования хронической болезни почек. В основе традиционной ИСТ при МН лежит применение глюкокортикостероидов (ГКС), алкилирующих цитостатиков и ингибиторов кальцинейрина (ИКН) [11, 12]. Предлагаемые схемы иммуносупрессии менялись по мере накопления результатов наблюдательных и рандомизированных исследований. Так, монотерапия ГКС продемонстрировала неэффективность в отношении снижения ПУ, в то время как по данным продолжительных исследований алкилирующие цитостатики – циклофосфамид (ЦФА) или хлорамбуцил – в виде монотерапии или в сочетании с ГКС увеличивали частоту ремиссии по сравнению с антипротеинурической терапией или монотерапией ГКС [13]. На данный момент, согласно действующим рекомендациям *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)* 2012 г. по лечению гломерулонефритов, первой линией терапии у пациентов с высоким риском прогрессирования ИМН является применение ГКС и алкилирующих цитостатиков в альтернирующем режиме (схема Понтичелли) [14–16]. Такое лечение позволяет добиться ремиссии в 50–70% случаев [17–19], но ассоциировано с повышенным риском развития лимфопролиферативных заболеваний, злокачественных новообразований, инфекций,

миелотоксичности, ятрогенного сахарного диабета, бесплодия и других серьезных нежелательных явлений [20–23].

Альтернативой алкилирующим цитостатикам считаются ИКН (циклоспорин и такролимус), иммуносупрессивное действие которых обусловлено ингибированием кальцийрегулируемого энзима кальцинейрина и блокадой одного из важнейших путей активации Т-лимфоцитов, следствием чего в конечном счете является нарушение транскрипции и экспрессии ряда генов цитокинов, прежде всего интерлейкинов 2 и 4, интерферона γ , фактора некроза опухоли α и др. Конечный эффект этого воздействия – нарушение функции Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов [24].

Кроме того, установлено, что помимо воздействия на Т-лимфоциты (иммунное звено патогенеза нефропатий) ИКН обладают уникальными свойствами восстанавливать структуру и функцию подоцита, что лежит в основе антипротеинурического эффекта этих препаратов [25]. Блокируя кальцинейрин и препятствуя таким образом дефосфорилированию белка синаптоподина в подоцитах, ИКН способствуют восстановлению и стабилизации α -актинового цитоскелета подоцита, который становится динамичным, обеспечивая подвижность малым отросткам подоцитов [25]. Благодаря этому поврежденный подоцит восстанавливает свою способность менять форму, «подтягивать» или «расслаблять» ножки, регулировать проницаемость щелевой диафрагмы для белка.

ИКН широко используются для лечения МН. Препараты характеризуются хорошей переносимостью и эффективностью. Так, частота достижения ремиссии в течение первого года терапии составляет 70–80%, особенно у пациентов с относительно сохранной функцией почек [26, 27]. Однако, несмотря на то что на фоне применения ИКН антипротеинурический ответ наступает быстрее по сравнению с алкилирующими цитостатиками [28], частота рецидивов ИМН также оказалась выше (около 50% в течение первого года после прекращения терапии) [20, 23, 29, 30], а логически обоснованное увеличение продолжительности терапии с целью продления ремиссии ассоциировано с повышенным риском нежелательных явлений, в первую очередь нефротоксичности.

Моноклональные антитела к CD20-антигену В-лимфоцитов. Эффективность и безопасность ритуксимаба

Возможность более специфического лечения пациентов с ИМН появилась благодаря установлению роли В-лимфоцитов и вырабатываемых ими нефритогенных антител в патогенезе МН [31–33]. ЦФА наряду с мощным, но неселективным влиянием на выработку антител В-лимфоцитами одновременно обладает неспецифическими антимитотическими и иммуносупрессивными свойствами, с которыми связаны многие нежелательные эффекты препарата [32]. В то же время ритуксимаб, представляющий собой моноклональные антитела к CD20-антигену на поверхности В-лимфоцитов, позволяет воздействовать на В-клетки селективно, не вызывая неспецифической иммуносупрессии, так как анти-

Сведения об авторах:

Бобкова Ирина Николаевна – д.м.н., проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины. ORCID: 0000-0002-8007-5680

Контактная информация:

Камышова Елена Сергеевна – к.м.н., доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины. Тел.: +7(916)344-48-38; e-mail: kamyshova-es@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1823-0125

ген CD20 не экспрессируется на гемопоэтических стволовых клетках, плазмочитах или клетках других нормальных тканей [34, 35]. Перспективность применения ритуксимаба одними из первых продемонстрировали итальянские авторы у 8 пациентов с ИМН и тяжелым НС, не отвечавших на ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента [34, 36]. Терапия хорошо переносилась и способствовала значительному снижению ПУ (на 62% по сравнению с исходным уровнем), причем антипротеинурический эффект сохранялся более 1 года и ассоциирован со стабилизацией функции почек и снижением массы тела, артериального давления и сывороточного креатинина [36]. Эти результаты подтвердились в ряде других небольших исследований [37, 38], в которых частота достижения полной или частичной ремиссии протеинурии составила 50 и 80% через 1 и 2 года соответственно. В 2012 г. P. Ruggenti и соавт. опубликовали результаты проспективного исследования, включавшего 100 пациентов с ИМН (медиана наблюдения 29 мес), из которых 65 больных достигли полной или частичной ремиссии; при этом частота ремиссии у пациентов, ранее получавших и не получавших ИСТ, не различалась [39]. Тем не менее отсутствие рандомизированных контролируемых исследований ритуксимаба на момент разработки рекомендаций KDIGO 2012 г. не позволило обсуждать его применение в качестве препарата 1-й линии в лечении МН.

До недавнего времени являлись доступными результаты только одного рандомизированного контролируемого исследования, в котором применение ритуксимаба (2 инфузии по 375 мг/м² с перерывом в 7 дней) в сочетании со стандартной антипротеинурической терапией сравнивали с использованием только стандартной антипротеинурической терапии (GEMRITUX) [40]. Исследование было небольшим (включало 75 пациентов) и краткосрочным (первичный исход оценивали через 6 мес). В итоге частота достижения первичного исхода (полной или частичной ремиссии) в группе ритуксимаба и стандартной антипротеинурической терапии статистически значимо не различалась и составила 35,1 и 21,1% соответственно, т.е. через 6 мес лечения эффективность ритуксимаба не отличалась от эффективности антипротеинурической терапии. Тем не менее post hoc-анализ результатов последующего наблюдения выявил значительное преимущество ритуксимаба к 17-му месяцу: ремиссии достигли 64,9% больных, получавших данный препарат, по сравнению с 34,2% пациентов в группе антипротеинурической терапии ($p < 0,01$). Кроме того, авторы показали, что присоединение ритуксимаба к антипротеинурической терапии способствовало снижению титра aPLAR уже к 3-му месяцу и индукции полной иммунологической ремиссии у 56 и 50% больных к 3 и 6-му месяцу соответственно. По данным многофакторного анализа исходная концентрация aPLAR менее 275 отн. ед/мл оказалась единственным фактором, ассоциированным с достижением ремиссии к 6-му месяцу (первичная конечная точка) и сохранением ее в течение периода наблюдения без модификации лечения, назначенного при рандомизации, независимо от группы лечения и других корректирующих переменных. В результате авторы пришли к выводу, что уровень aPLAR может быть ранним маркером ответа на ритуксимаб, а присоединение ритуксимаба к стандартной антипротеинурической терапии демонстрирует приемлемый профиль безопасности.

Летом 2019 г. F. Ferrnza и соавт. [41] опубликовали результаты проспективного рандомизированного исследования (Membranous Nephropathy Trial of Rituximab – MENTOR), целью которого являлось оценить у пациентов с МН эффективность ритуксимаба в индукции и поддержании ремиссии

(независимо от исходного титра aPLAR) в сравнении с ингибиторами кальциневрина. 130 больных с персистирующей не менее 3 мес, несмотря на блокаду ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ПУ ≥ 5 г/сут и расчетную скорость клубочковой фильтрации ≥ 40 мл/мин/1,73 м², получали ритуксимаб (две инфузии по 1000 мг с перерывом в 14 дней) исходно и повторно через 6 мес при частичном ответе (снижение ПУ более чем на 25% через 6 мес) либо циклоспорин в дозе 3,5 мг/кг массы тела в сутки в течение 6 мес (при наступлении полной ремиссии) или 12 мес (при достижении к 6-му месяцу частичной ремиссии) с последующей отменой в течение 2 мес. Пациентов исключали из исследования, если в любой группе терапии через 6 мес снижение ПУ составляло менее 25%. Первичный исход – достижение полной или частичной ремиссии через 24 мес. К 12-му месяцу ремиссии достигли 60% пациентов в группе ритуксимаба и 52% больных в группе циклоспорина. К 24-му месяцу первичный исход достигнут у 39 (60%) из 65 пациентов в группе ритуксимаба по сравнению с 13 (20%) из 65 пациентов в группе циклоспорина ($p < 0,001$ как для не меньшей эффективности, так и для превосходства). Более того, полная ремиссия к 24-му месяцу наблюдалась у 35% больных, получавших ритуксимаб, и отсутствовала в группе циклоспорина. В то же время в группе циклоспорина отмечалась неожиданно низкая частота ремиссии ПУ и высокая – рецидивов, что авторы объяснили включением пациентов с более высокой исходной протеинурией. Среди лиц, достигших ремиссии, титры aPLAR снижались быстрее и в большей степени в группе ритуксимаба, свидетельствуя о том, что индуцированная ритуксимабом иммунологическая ремиссия предшествует ремиссии клинической. Наблюдалась тенденция к меньшей частоте серьезных нежелательных явлений в группе ритуксимаба по сравнению с группой циклоспорина (17 и 31% соответственно; $p = 0,06$). Функция почек, напротив, оказалась хуже в группе циклоспорина: у пациентов, достигших ремиссии, средний клиренс креатинина во всех временных точках отмечен выше в группе ритуксимаба; разница показателей между группами составила 26 мл/мин/1,73 м² (95% доверительный интервал 17–35) через 12 мес и 18 мл/мин/1,73 м² (59% доверительный интервал 5–31) через 24 мес. Остаточное нарушение функции почек сохранялось даже после прекращения терапии циклоsporином, свидетельствуя о возможном нефротоксическом действии препарата. Таким образом, исследование MENTOR показало, что монотерапия ритуксимабом не менее эффективна и даже превосходит терапию циклоспорин в отношении сохранения ремиссии.

Это позволило обсуждать возможность изменения текущих рекомендаций KDIGO по лечению МН с включением в них ритуксимаба как альтернативы ИКН и, возможно, алкилирующих цитостатиков, когда применение последних невозможно (беременность, достижение предельной безопасной кумулятивной дозы ЦФА и т.д.). В связи с этим возникает много вопросов, в том числе в отношении оптимального режима терапии. Так, неясно, будет ли ритуксимаб столь же эффективен, как ЦФА и ГКС? Ожидается, что ответить на этот вопрос позволят результаты продолжающегося в настоящее время исследования RE-CYCLO – пилотного открытого рандомизированного исследования в двух параллельных группах, сравнивающего ритуксимаб со схемой Понтичелли (ГКС/ЦФА) [42]. В то же время наличие ограничений (открытый дизайн и выбранная конечная точка – достижение полной ремиссии через 12 мес – по сути суррогатная, чем клинически значимая), а также небольшой размер выборки могут затруднить интерпретацию результатов.

Другой вопрос: возможно ли сочетание ритуксимаба с другими иммуносупрессивными препаратами, в частности с ИКН? В 2016 г. М. Waldman и соавт. опубликовали предварительные результаты комбинированного применения ритуксимаба и циклоспорина у 13 пациентов с МН высокого риска (средняя ПУ 10,8 г/сут) [43]. Все пациенты получали ритуксимаб (по 1000 мг дважды с перерывом в 14 дней) и циклоспорин в дозе 3 мг/кг в сутки в течение 6 мес с последующим снижением на 50 мг/сут каждые 3 мес до полной отмены. Второй курс ритуксимаба проводился не ранее 6 мес после введения первой дозы при концентрации CD19+ В-лимфоцитов ≥ 5 клеток/мкл (подтвержденной дважды с интервалом не менее 2 нед). К 9-му месяцу полной или частичной ремиссии достигли 92% пациентов, а к 12-му месяцу полная ремиссия наблюдалась у 54% больных. За период исследования рецидив развился у 2 пациентов. В 2019 г. авторы представили обновленные данные (включив еще 21 пациента), согласно которым частота полной ремиссии составила 52% к 12-му месяцу и 57% – к 24-му месяцу; иммунологический ответ к 24-му месяцу достигнут у 82% больных [44].

В ближайшее время ожидаются результаты многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования по оценке эффективности комбинированной терапии ритуксимабом и такролимусом по сравнению с ГКС/ЦФА (STARMEN), первичной конечной точкой в котором является доля пациентов, достигших полной или частичной ремиссии через 24 мес [45]. В этом исследовании также изучается роль aPLAR как маркера ответа на лечение и отдаленного прогноза.

Проведенные исследования в целом свидетельствуют о хорошей переносимости ритуксимаба [46–50]; при МН из побочных эффектов наиболее часто наблюдаются инфузионные реакции, которые не являются серьезными и, как правило, разрешаются при временном прерывании инфузии или введении гидрокортизона [39]. В исследованиях MENTOR и GEMRITUX продемонстрирован хороший профиль безопасности ритуксимаба, сопоставимый со стандартной антипротеинурической терапией и превосходящий профиль безопасности циклоспорина [40, 41].

Схемы лечения ритуксимабом

Остается открытым вопрос об оптимальной дозе ритуксимаба. Схемы применения ритуксимаба при МН заимствованы из рекомендаций по лечению лимфомы (375 мг/м² 1 раз в неделю в течение 4 нед) и ревматоидного артрита (1000 мг дважды с перерывом в 14 дней) и с учетом особенностей МН (в частности, потери ритуксимаба с мочой при тяжелой ПУ) могут нуждаться в коррекции. В предыдущих работах F. Ferrnzenza и соавт. [37, 38] концентрация ритуксимаба в сыворотке крови при дозировании по 375 мг/м² 1 раз в неделю в течение 4 нед не отличалась от таковой при двукратном введении по 1000 мг с перерывом в 14 дней. И, несмотря на более эффективную деплецию В-лимфоцитов при последовательном введении 4 доз, степень снижения протеинурии через 12 мес в обеих группах сопоставима. P. Ruggenenti и соавт. [50] выступают за однократное введение ритуксимаба, а необходимость повторного применения предлагают обсуждать в зависимости от уровня В-лимфоцитов и динамики ПУ, тем более учитывая, что у большинства пациентов с ИМН CD20+ В-лимфоциты исчезают в течение 24 ч после введения 375 мг/м² ритуксимаба [39, 51]. Это ставит под вопрос необходимость введения дополнительных доз ритуксимаба, ассоциированных с увеличением стоимости лечения,

риска нежелательных явлений и развития гиперчувствительных/нейтрализующих антител без приобретения дополнительных преимуществ.

В то же время сравнение двух режимов дозирования ритуксимаба при МН в когортах GEMRITUX (две инфузии по 375 мг/м² с интервалом в 1 нед) и NICE (по 1000 мг с интервалом в 2 нед) показало, что использование более высоких доз ритуксимаба обеспечивало достижение большего числа иммунологических и клинических ремиссий [28] за счет более эффективного снижения уровня В-лимфоцитов и степени «распространения» эпитопов (показатель числа эпитопов в рецепторе, распознаваемых аутоантителами). Авторы высказали предположение, что потеря ритуксимаба с мочой при недостаточной исходной дозировке может привести к субтерапевтическому уровню препарата, и действительно, остаточные уровни ритуксимаба в плазме крови через 3 мес оказались ниже в когорте GEMRITUX по сравнению с когортой NICE [28]. Тем не менее частота ремиссий на момент завершения наблюдения в когорте GEMRITUX статистически значимо не отличалась от таковой в когорте NICE и исследовании MENTOR, в котором ритуксимаб также вводили в дозе 1000 мг с перерывом в 14 дней. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования с целью установления оптимального режима дозирования ритуксимаба с учетом выраженности НС/ПУ, титра aPLAR и числа В-лимфоцитов.

Лечение антителами к CD20-антигену В-лимфоцитов и серологический ответ

Результаты исследований, свидетельствующие, что снижение уровня aPLAR предшествует ремиссии НС/ПУ [5, 52], а повторное их появление – рецидиву ИМН [5], позволяют предположить, что мониторинг уровня aPLAR (т.е. иммунологический ответ) позволит более специфично и на ранних сроках определять эффективность лечения по сравнению с оценкой динамики ПУ (т.е. клиническим ответом).

Как в когорте GEMRITUX, так и в исследовании MENTOR частота клинической ремиссии через 6 мес в группах терапии достоверно не различалась, однако применение ритуксимаба ассоциировано с более высокой частотой «иммунологической» ремиссии [40, 41]. В исследовании MENTOR эта закономерность сохранялась в группе ритуксимаба и после 6 мес. Интересный факт: у единственного aTnSD7A-позитивного пациента в исследовании MENTOR после введения ритуксимаба антитела исчезли через 3 мес, а затем развилась полная ремиссия. Представляется, что механизм подавления выработки aPLAR ритуксимабом значительно отличается от механизма действия циклоспорина, после прекращения терапии ИНК уровни aPLA2R восстанавливаются. Неизвестно, будет ли терапия, ориентированная на уровень данных антител, предотвращать подобный ребаунд-эффект.

Инновационные подходы лечения ИМН

Несмотря на положительные моменты, ритуксимаб, по-видимому, не станет препаратом выбора для всех пациентов с МН. Около 40% больных в исследовании MENTOR не ответили на лечение. Вполне возможно, что у некоторых из них в результате длительной терапии ритуксимабом впоследствии достигнут эффект, особенно у пациентов с более тяжелым НС и более высокими уровнями aPLA2R. Полная элиминация высоких титров aPLA2R необязательно произойдет через 6 мес, и в клинической практике пациентам со значительным снижением уровня aPLA2R, скорее всего,

был бы повторно назначен ритуксимаб. Несмотря на то, что, согласно протоколу исследования MENTOR, эти пациенты считались не ответившими на лечение и из него исключены, представляет интерес, у скольких из них наблюдалось бы значительное снижение титра aPLA2R как предиктор успешного лечения.

У пациентов, резистентных к лечению ритуксимабом, который связывает эпитопы только на большой внеклеточной петле молекулы CD20, альтернативой может стать терапия анти-CD20-антителами, связывающими как малые, так и большие внеклеточные петли молекулы CD20 и, следовательно, обладающими способностью специфически распознавать большее количество эпитопов (например, офатумаб). Обсуждается также возможность воздействия на плазматические клетки памяти, которые, избегая воздействия анти-CD20-препаратов, могут продуцировать аутоантитела независимо от деплеции В-лимфоцитов. Однако эти плазматические клетки могут быть мишенью анти-CD38-антител, разработанных для лечения плазматических дискразий (например, даратумаб и изатуксимаб) [53, 54]. У других пациентов может быть эффективен белиумаб – антитело к растворимому имитатору В-лимфоцитов (BLyS), который, как показали С. Barrett и соавт. [55], при ИМН уменьшал ПУ и оказывал синергическое действие на истощение аутоантител при использовании в комбинации с ритуксимабом. Потенциальные методы лечения также могут заключаться в удалении антител, например с помощью плазмообмена, а также терапии, направленной на систему комплемента или плазматические клетки памяти. Инновационным подходом могут стать разработка и адаптивный перенос цитотоксических Т-лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы, содержащие иммуногенные домены PLA2R и другого подоцитарного антигена – тромбоспондина типа 1, содержащего домен 7A (THSD7A), мишенями которого станут клоны В-клеток, участвующих в патофизиологии заболевания [56].

Для успешного внедрения этих дополнительных подходов решающее значение будет иметь возможность идентификации пациентов, которым более быстрое, по сравнению

с монотерапией ритуксимабом, достижение ремиссии принесет наибольшую пользу. Такая стратификация пациентов может быть достигнута на основе комплексной оценки выраженности ПУ, функции почек и титров антител к анти-PLA2R, а также поиска новых информативных биомаркеров, например отражающих распространение иммуногенных эпитопов PLA2R – механизма, с которым ассоциированы более тяжелое течение ИМН и ее устойчивость к стандартной терапии [28]. Значимыми факторами также могут быть этническая принадлежность пациента и другие генетические детерминанты, однако их роль в патогенезе заболевания и связь с ответом на лечение еще нуждаются в уточнении. Необходимы дальнейшие исследования, результаты которых лягут в основу разработки схем персонализированной терапии ИМН и таким образом позволят повысить ее эффективность и минимизировать побочные эффекты, сохранив качество жизни больных.

Заключение

Комплексная клиническая и серологическая оценка пациентов с ИМН может быть ключом к индивидуальному выбору протоколов лечения. У лиц с aPLA2R-положительной ИМН предиктором ремиссии заболевания является снижение титра/исчезновение антител против PLA2R в сыворотке крови, а рецидив болезни ассоциирован с появлением/нарастанием этих антител в циркуляции. Проведенные к настоящему времени исследования подтверждают приемлемый профиль безопасности и эффективность терапии ИМН анти-CD20-моноклональными антителами (ритуксимабом): у 2/3 пациентов удается вызвать ремиссию ИС/снижение ПУ, причем более длительные, по сравнению с традиционной терапией. Полученные данные позволяют рассматривать терапию ритуксимабом и анти-CD20-антителами II поколения не только в качестве альтернативы более токсичному лечению ЦФА и ИКН, но и как самостоятельное перспективное направление терапии пациентов с ИМН.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бобкова И.Н., Кахсуруева П.А., Ставровская Е.В., Филатова Е.Е. Эволюция в понимании патогенеза идиопатической МН – от экспериментальных моделей к клинике. *Альманах клинической медицины*. 2017;45(7):553-64 [Bobkova IN, Kahsurueva PA, Stavrovskaja EV, Filatova EE. Jevoljucija v ponimanii patogeneza idiopaticeskoj MN – ot jeksperimental'nyh modelej k klinike. *Al'manah klinicheskoj mediciny*. 2017;45(7):553-64 (In Russ.)]. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-7-553-564
2. Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 2009;361(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa0810457
3. Debiec H, Ronco P. PLA2R autoantibodies and PLA2R glomerular deposits in membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 2011;364(7):689-90. doi: 10.1056/NEJM1011678
4. Hu SL, Wang D, Gou WJ, et al. Diagnostic value of phospholipase A2 receptor in idiopathic membranous nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *J Nephrol*. 2014;27:111-6. doi: 10.1007/s40620-014-0042-7
5. 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;26:2545-58. doi: 10.1681/ASN.2014070640
6. Jullien P, Seitz Polski B, Maillard N, et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibody levels at diagnosis predicts spontaneous remission of idiopathic membranous nephropathy. *Clin Kidney J*. 2017;10:209-14. doi: 10.1093/ckj/sfw121
7. Polanco N, Gutiérrez E, Covarsí A, et al. Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(4):697-704. doi: 10.1681/ASN.2009080861
8. 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. doi: 10.1056/NEJM199307083290203
9. Troyanov S, Wall CA, Miller JA, et al.; Toronto Glomerulonephritis Registry Group. Idiopathic membranous nephropathy: definition and relevance of a partial remission. *Kidney Int*. 2004;66(3):1199-205. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00873.x
10. Glassock RJ. The treatment of idiopathic membranous nephropathy: a dilemma or a conundrum? *Am J Kidney Dis*. 2004;44(3):562-6.
11. Ruggenenti P, Cravedi P, Remuzzi G. Latest treatment strategies for membranous nephropathy. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8(18):3159-71. doi: 10.1517/14656566.8.18.3159
12. Hofstra JM, Fervenza FC, Wetzels JF. Treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Nat Rev Nephrol*. 2013;9(8):443-58. doi: 10.1038/nmeph.2013.125
13. Perna A, Schieppati A, Zamora J, et al. Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy: a systematic review. *Am J Kidney Dis*. 2004;44(3):385-401. PMID: 15332211
14. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int (Suppl.)*. 2012; 2:139-274.

15. Beck L, Bomback AS, Choi MJ, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis [published correction appears in *Am J Kidney Dis*. 2017 Mar;69(3):485]. *Am J Kidney Dis*. 2013;62(3):403-41. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.06.002
16. Howman A, Chapman TL, Langdon MM, et al. Immunosuppression for progressive membranous nephropathy: a UK randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;381(9868):744-51. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61566-9
17. Ponticelli C, Zucchelli P, Imbasciati E, et al. Controlled trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 1984;310(15):946-50. doi: 10.1056/NEJM198404123101503
18. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cesana B. Methylprednisolone plus chlorambucil as compared with methylprednisolone alone for the treatment of idiopathic membranous nephropathy. The Italian Idiopathic Membranous Nephropathy Treatment Study Group. *N Engl J Med*. 1992;327(9):599-603. doi: 10.1056/NEJM199208273270904
19. 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;18(6):1899-904. doi: 10.1681/ASN.2007020166
20. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. *Kidney Int*. 2001;59(4):1484-90. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.0590041484.x
21. Praga M, Barrio V, Juárez GF, Luño J; Grupo Español de Estudio de la Nefropatía Membranosa. Tacrolimus monotherapy in membranous nephropathy: a randomized controlled trial. *Kidney Int*. 2007;71(9):924-30. doi: 10.1038/sj.ki.5002215
22. McQuarrie EP, Stirling CM, Geddes CC. Idiopathic membranous nephropathy and nephrotic syndrome: outcome in the era of evidence-based therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(1):235-42. doi: 10.1093/ndt/gfr220
23. Van den Brand JAJG, Ruggenenti P, Chianca A, et al. Safety of Rituximab Compared with Steroids and Cyclophosphamide for Idiopathic Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(9):2729-37. doi: 10.1681/ASN.2016091022
24. Fitzpatrick L, Kaiser M, Stewart BH, Hoskin DW. Effect of interferon-gamma, interleukin-2 and interleukin-4 on cyclosporin-A-mediated inhibition of anti-CD3-induced T-lymphocyte proliferation. *Int J Immunopharmacol*. 1994;16(4):289-93. doi: 10.1016/0192-0561(94)90003-5
25. Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S, et al. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. *Nat Med*. 2008;14(9):931-8. doi: 10.1038/nm.1857
26. Mathieson PW. Proteinuria and immunity – an overstated relationship? *N Engl J Med*. 2008;359(23):2492-4. doi: 10.1056/NEJMcibr0806881
27. Pasquier E, Kavallaris M, André N. Metronomic chemotherapy: new rationale for new directions. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010;7(8):455-65. doi: 10.1038/nrclinonc.2010.82
28. Seitz-Polski B, Dahan K, Debiec H, et al. High-Dose Rituximab and Early Remission in PLA2R1-Related Membranous Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(8):1173-82. doi: 10.2215/CJN.11791018
29. Alfaadhel T, Cattran D. Management of Membranous Nephropathy in Western Countries. *Kidney Dis (Basel)*. 2015;1(2):126-37. doi: 10.1159/000437287
30. Biancone L, Andres G, Ahn H, et al. Inhibition of the CD40-CD40ligand pathway prevents murine membranous glomerulonephritis. *Kidney Int*. 1995;48(2):458-68. doi: 10.1038/ki.1995.314
31. Kerjaschki D, Neale TJ. Molecular mechanisms of glomerular injury in rat experimental membranous nephropathy (Heymann nephritis). *J Am Soc Nephrol*. 1996;7(12):2518-26.
32. Cupps TR, Edgar LC, Fauci AS. Suppression of human B lymphocyte function by cyclophosphamide. *J Immunol*. 1982;128(6):2453-7.
33. Zhu LP, Cupps TR, Whalen G, Fauci AS. Selective effects of cyclophosphamide therapy on activation, proliferation, and differentiation of human B cells. *J Clin Invest*. 1987;79(4):1082-90. doi: 10.1172/JCI112922
34. Remuzzi G, Chiurciu C, Abbate M, et al. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy [published correction appears in *Lancet* 2002 Dec 21-28;360(9350):2090]. *Lancet*. 2002;360(9337):923-4. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11042-7
35. Ruggenenti P, Fervenza FC, Remuzzi G. Treatment of membranous nephropathy: time for a paradigm shift. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(9):563-79. doi: 10.1038/nrneph.2017.92
36. Ruggenenti P, Chiurciu C, Brusegan V, et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy: a one-year prospective study. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(7):1851-7. doi: 10.1097/01.asn.0000071511.35221.b3
37. Fervenza FC, Cosio FG, Erickson SB, et al. Rituximab treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int*. 2008;73(1):117-25. doi: 10.1038/sj.ki.5002628
38. Fervenza FC, Abraham RS, Erickson SB, et al. Rituximab therapy in idiopathic membranous nephropathy: a 2-year study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(12):2188-98. doi: 10.2215/CJN.05080610
39. Ruggenenti P, Cravedi P, Chianca A, et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(8):1416-25. doi: 10.1681/ASN.2012020181
40. Dahan K, Debiec H, Plaisier E, et al. Rituximab for Severe Membranous Nephropathy: A 6-Month Trial with Extended Follow-Up. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(1):348-58. doi: 10.1681/ASN.2016040449
41. Fervenza FC, Appel GB, Barbour SJ, et al. Rituximab or Cyclosporine in the Treatment of Membranous Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;381(1):36-46. doi: 10.1056/NEJMoa1814427
42. Scolari F, Dallera N, Gesualdo L, et al. Rituximab versus steroids and cyclophosphamide for the treatment of primary membranous nephropathy: protocol of a pilot randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2019;9(12):e029232. Published 2019 Dec 4. doi: 10.1136/bmjopen-2019-029232
43. Waldman M, Beck LH Jr, Braun M, et al. Membranous nephropathy: Pilot study of a novel regimen combining cyclosporine and Rituximab. *Kidney Int Rep*. 2016;1(2):73-84. doi: 10.1016/j.ekir.2016.05.002
44. Waldman M, Austin HA, Balow JE. Rituximab or Cyclosporine for Membranous Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1688. doi: 10.1056/NEJMc1910393
45. Rojas-Rivera J, Fernández-Juárez G, Ortiz A, et al. A European multi-centre and open-label controlled randomized trial to evaluate the efficacy of Sequential treatment with TAcrolimus-Rituximab versus steroids plus cyclophosphamide in patients with primary MEMbranous Nephropathy: the STARMEN study. *Clin Kidney J*. 2015;8(5):503-10. doi: 10.1093/ckj/sfv075
46. Meijer JM, Meiners PM, Vissink A, et al. Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62(4):960-8. doi: 10.1002/art.27314
47. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):222-33. doi: 10.1002/art.27233
48. Tang R, Yu J, Shi Y, et al. Safety and efficacy of Rituximab in systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2020;83:106389. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106389
49. Wang Z, Bao HW, Ji Y. A systematic review and meta-analysis of rituximab combined with methotrexate versus methotrexate alone in the treatment of rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(8):e19193. doi: 10.1097/MD.00000000000019193
50. Ruggenenti P, Cravedi P, Remuzzi G. Rituximab for membranous nephropathy and immune disease: less might be enough. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2009;5(2):76-7. doi: 10.1038/ncpneph1007
51. Cravedi P, Ruggenenti P, Sghirlanzoni MC, Remuzzi G. Titrating rituximab to circulating B cells to optimize lymphocytolytic therapy in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2(5):932-7. doi: 10.2215/CJN.01180307
52. Beck LH Jr, Fervenza FC, Beck DM, et al. Rituximab-induced depletion of anti-PLA2R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(8):1543-50. doi: 10.1681/ASN.2010111125
53. Frerichs KA, Nagy NA, Lindenbergh PL, et al. CD38-targeting antibodies in multiple myeloma: mechanisms of action and clinical experience. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14(3):197-206. doi: 10.1080/1744666X.2018.1443809
54. Schriewer L, Schütze K, Petry K, et al. Nanobody-based CD38-specific heavy chain antibodies induce killing of multiple myeloma and other hematological malignancies. *Theranostics*. 2020;10(6):2645-58. doi: 10.7150/thno.38533
55. Barrett C, Willcocks LC, Jones RB, et al. Effect of belimumab on proteinuria and anti-phospholipase A2 receptor autoantibody in primary membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;gfr086. doi: 10.1093/ndt/gfz086
56. Ruggenenti P, Remuzzi G. A First Step toward a New Approach to Treating Membranous Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;381(1):86-8. doi: 10.1056/NEJMe1906666

Поступила 26.03.2020