

Новый подход к быстрой индукции ремиссии у больных при мембранозной нефропатии

В.А. Добронравов✉, О.Б. Быстрова, З.Ш. Кочоян, Е.Н. Фомичева

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

Аннотация

Цель. Оценить эффективность нового подхода – многоцелевой комбинированной терапии ритуксимабом (RTX), циклофосфамидом (ЦФ) и стероидами (С) для индукции ремиссии первичной мембранозной нефропатии (ПМН) в сравнении со стандартной иммуносупрессивной терапией.

Материалы и методы. В открытое проспективное сравнительное исследование включены 56 пациентов с диагнозом ПМН в возрасте 18–70 лет с нефротическим синдромом и повышением уровня антител к рецептору фосфолипазы A₂ (анти-PLA₂R) в циркуляции (средний возраст 51±12 лет, мужчин – 70%). Регистрировали демографические и клинические показатели на момент биопсии почки, данные свет-топического и иммуноморфологического исследований. Все пациенты получали стабильные дозы блокаторов ренин-ангиотензиновой системы. Сравнивали эффективность лечения в отношении развития клинических и иммунологических ремиссий в группе пациентов, получивших экспериментальное лечение RTX, ЦФ и стероидами (группа RTX+ЦФ+С, n=14), и двух контрольных группах: высокодозной терапии RTX (группа RTX, n=12), циклоспорина и стероидов (группа циклоспорина А+С, n=30).

Результаты. В группе RTX+ЦФ+С ремиссия достигнута в 100% случаев (из них полная ремиссия – 21,4%). Медиана периода времени до развития ремиссии составила 2,5 [1,0; 3,5] мес и достоверно меньше в сравнении с контрольными группами: RTX (8,7 [6,6; 14,0] мес, p=0,005) и циклоспорина А+С (12,4 [6,5; 19,9] мес, p<0,001). Кумулятивная частота развития клинических и иммунологических ремиссий также достоверно выше в группе RTX+ЦФ+С (p<0,001) и не отличается в контрольных группах. Аналогичные результаты получены при сравнительных анализах в тех же группах терапии ПМН, подобранных по индексу соответствия. Кумулятивная частота достижения клинических и иммунологических ремиссий в группе RTX+ЦФ+С выше, чем в объединенной группе пациентов, получивших другую терапию (p<0,001). Частота серьезных нежелательных явлений оказалась низкой и не отличалась в сравниваемых группах.

Заключение. Применение многоцелевой комбинированной терапии RTX, ЦФ и стероидами является эффективным подходом для быстрой индукции ремиссии ПМН и предупреждения осложнений нефротического синдрома.

Ключевые слова: первичная мембранозная нефропатия, антитела к рецептору фосфолипазы A₂ М-типа, лечение, ритуксимаб, стероиды, циклофосфамид, циклоспорин, ремиссия, иммунологическая ремиссия

Для цитирования: Добронравов В.А., Быстрова О.Б., Кочоян З.Ш., Фомичева Е.Н. Новый подход к быстрой индукции ремиссии у больных при мембранозной нефропатии. Терапевтический архив. 2021; 93 (6): 706–712. DOI: 10.26442/00403660.2021.06.200865

ORIGINAL ARTICLE

A novel approach to rapid induction of remission in primary membranous nephropathy

Vladimir A. Dobronravov✉, Olga B. Bystrova, Zinaida Sh. Kochoyan, Evgeniya N. Fomicheva

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the effectiveness of a novel multi-targeted treatment approach including rituximab (RTX), cyclophosphamide (CPH) and steroids (S) to the induction of remission in patients with primary membranous nephropathy (PMN) compared to standard immunosuppression (IST).

Materials and methods. An open-label prospective comparative study included 56 PMN patients (pts) with nephrotic syndrome (NS) and high serum level of antibodies to the phospholipase A₂ receptor – anti-PLA₂R (mean age 51±12 years, men – 70%). We recorded demographic and clinical parameters at the time of kidney biopsy, data from light-optical and immunomorphological studies. All pts were on stable doses of the renin-angiotensin systems blockers. We compared the effectiveness of different treatments in the inductions of clinical and immunological remissions in pts who received experimental treatment with RTX, CPH and S (RTX+CPH+S group, n=14) and two control groups: high-dose RTX therapy (group RTX, n=12), cyclosporine and steroids (group CsA+S, n=30).

Results. In the RTX+CPH+S group, remission was achieved in 100% of cases (of which complete remissions – CR in 21.4%). The median time-to-remission (2.5 [1.0; 3.5] months) was significantly lower compared to both control groups: RTX (8.7 [6.6; 14.0] months, p=0.005) and CsA+S (12.4 [6.5; 19.9] months, p<0.001). The cumulative incidence of clinical and immunological remissions was also significantly higher in the RTX+CPH+S group than in the control groups. These results were confirmed in comparative analyzes in the same treatment groups after propensity score matching. The cumulative incidence of clinical and immunological remissions in the RTX+CPH+S group was higher than in the combined group of patients who received other therapies (p<0.001). The incidence of serious adverse events was low and did not differ between groups.

Conclusion. The use of multi-targeted therapy with rituximab, cyclophosphamide, and steroids seems to be an effective approach for the rapid induction of PMN remission and prevention of NS complications.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Добронравов Владимир Александрович** – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной работе НИИ нефрологии, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней с клиникой. Тел.: +7(812)338-69-01; e-mail: dobronravov@nephrolog.ru; ORCID: 0000-0002-7179-5520

Быстрова Ольга Борисовна – врач-нефролог нефрологического отделения №2 НИИ нефрологии. E-mail: bystr.ol@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6527-6962

Кочоян Зинаида Шахроевна – клин. ординатор каф. пропедевтики внутренних болезней. E-mail: zinshak@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8433-876X

Фомичева Евгения Николаевна – врач-нефролог нефрологического отделения №2 НИИ нефрологии. ORCID: 0000-0001-5725-8254

✉ **Vladimir A. Dobronravov.** E-mail: dobronravov@nephrolog.ru; ORCID: 0000-0002-7179-5520

Olga B. Bystrova. E-mail: bystr.ol@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6527-6962

Zinaida Sh. Kochoyan. E-mail: zinshak@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8433-876X

Evgeniya N. Fomicheva. ORCID: 0000-0001-5725-8254

Keywords: primary membranous nephropathy, anti-PLA2R antibodies, treatment, rituximab, steroids, cyclophosphamide, cyclosporine, clinical remission, immunological remission

For citation: Dobronravov VA, Bystrova OB, Kochoyan ZSh, Fomicheva EN. A novel approach to rapid induction of remission in primary membranous nephropathy. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (6): 706–712. DOI: 10.26442/00403660.2021.06.200865

Введение

Первичная мембранозная нефропатия (ПМН) протекает с образованием иммунных комплексов *in situ*, в состав которых у большинства пациентов входят иммуноглобулины класса G 4-го типа (IgG₄) к подоцитарному трансмембранному рецептору секретируемой фосфолипазы A₂ M-типа (анти-PLA₂R), регистрируемые в циркуляции [1–3]. Иммунокомплексное и комплементопосредованное поражение подоцитов и структуры гломерулярной базальной мембраны в большинстве случаев приводят к развитию выраженной протеинурии и нефротического синдрома (НС) [4, 5]. Последний сопровождается резким увеличением риска жизнеугрожающих осложнений – тромбозов, инфекционных, метаболических. Для их профилактики, торможения прогрессирования болезни и улучшения прогноза критически важным является быстрое достижение ремиссии ПМН. Применение иммуносупрессивной терапии (ИСТ), направленной на контроль аутоиммунной реакции, снижение образования аутоантител, предупреждение образования и клиренс иммунных комплексов являются основным инструментом индукции ремиссии исходя из представлений о ПМН как аутоиммунном процессе.

Вместе с тем к недостаткам известных способов ИСТ ПМН относятся довольно низкая частота достижения ремиссий и длительные сроки лечения, необходимые для их достижения. По данным рандомизированных клинических исследований и их метаанализов, суммарная частота полных и частичных ремиссий составляет от 20 до 68% в течение первых 2 лет лечения без существенных различий между отдельными методами по эффективности и побочным действиям [6–10]. Сопоставимые данные о частоте ремиссий ПМН получены в Российской Федерации [11]. В результате у существенной доли пациентов в течение длительного периода сохраняются высокие риски осложнений персистирующего НС и прогрессирования болезни.

Цель исследования – разработка и оценка эффективности нового подхода к индукционной терапии ПМН в сравнении со стандартной ИСТ.

Материалы и методы

Пациенты

В открытое проспективное исследование в параллельных группах вошло 56 случаев с установленным клинико-морфологическим диагнозом ПМН в клинике НИИ нефрологии ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова» в период 2012–2020 гг. Для диагностики ПМН использовали результаты стандартных светооптического, иммуноморфологического и электронно-микроскопического исследований. Данные трансмиссионной электронной микроскопии использовали для определения стадий мембранозной нефропатии [12]. Основные критерии включения: возраст 18–70 лет, наличие НС, повышение уровня анти-PLA₂R в циркуляции, отсутствие противопоказаний к проведению ИСТ. Все пациенты получали стабильные дозы блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (БРАС).

Клинические данные

Регистрировали следующие показатели на момент установления диагноза ПМН и после проведенного лечения: пол,

возраст, суточную потерю белка (СПБ), альбумин сыворотки крови, креатинин сыворотки крови с определением расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ_{СКД-EP1}) [13], систолическое и диастолическое артериальное давление (АД). Наличие НС определяли при СПБ > 3,5 г/сут/1,73 м² и снижении концентрации альбумина в сыворотке крови < 30 г/л. Титр анти-PLA₂R определяли в разведениях сыворотки крови методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием клеточной линии, трансфицированной геном PLA₂R человека производства Euroimmun AG (Германия) и технологии BIOCHIP (норма < 1:10).

Группы сравнения и протоколы лечения

Основная группа многоцелевой индукционной терапии ритуксимабом – RTX, циклофосфамидом – ЦФ и стероидами – С (группа RTX+ЦФ+С) представлена 14 пациентами, которые получили лечение в соответствии с нижеприведенным протоколом. **RTX** вводили однократно внутривенно в виде длительной инфузии, введение в дозе 375 мг/м² (день 0); если уровень CD19-лимфоцитов в периферической крови ≥ 1% через 4 и/или 24 нед, осуществляли повторное введение RTX в той же дозе. **Стероиды:** метилпреднизолон в дозе 500 мг назначали внутривенно однократно (день 0), далее преднизолон назначали внутрь в дозе 1 мг/кг массы тела, но не более 60 мг/сут (1-я неделя) со снижением на 10 мг каждую следующую неделю до достижения дозы 10 мг/сут, которую пациент получал в течение 2 нед. Начиная с 8-й недели до 1 года все пациенты получали поддерживающую дозу 5 мг/сут. Для случаев с начальной дозировкой преднизолона < 60 мг/сут снижение доз предусмотрено в тех же пропорциях (от предшествующей суточной дозы): на 15% (2-я неделя), на 20% (3-я неделя); на 25% (4-я неделя), на 30% (5-я неделя); на 50% (6–7-я неделя); на 50% (начиная с 8-й недели до завершения терапии). ЦФ вводили внутривенно в дозе 7,5 мг/кг 4 раза (1 раз в каждые 2 нед: 1, 3, 5, 7-я недели).

В 1-ю группу сравнения включены пациенты на высокодозной терапии RTX (группа RTX, n=12): в виде монотерапии (n=5); в комбинации со стероидами (n=3), в комбинации с циклоспорином А (ЦсА)±С (n=3), в комбинации с ЦФ (n=1). В индукционной фазе RTX назначали по 375 мг/м² 4-кратно с недельным интервалом или по 1000 мг дважды через 2 нед.

Во 2-ю группу сравнения включены случаи, получавшие лечение ЦсА в комбинации с кортикостероидами (группа ЦсА+С, n=30). ЦсА применяли в средних индукционных дозах 3,0–5,0 мг/кг в сутки внутрь в 2 приема в течение как минимум 6 мес с регулярным контролем концентрации и целевым значением по нулевой точке 125–200 нг/мл с допустимым изменением показателя в зависимости от клинических условий; при достижении клинической ремиссии дозы и концентрации ЦсА снижали на 25–50%. У большинства преднизолон применяли в стабильно низких дозах – 0,15 мг/кг в сутки (около 10 мг/сут) в течение всего времени лечения ЦсА (n=23). В некоторых случаях в индукционной фазе начинали лечение высокодозными стероидами внутривенно (400–1000 мг метилпреднизолона) с последующим пероральным приемом в постепенно снижающихся дозировках до достижения поддерживающей – 0,15 мг/кг в сутки (n=7).

Таблица 1. Основные клинические параметры больных с мембранозной нефропатией на момент биопсии почки**Table 1. Basic clinical parameters at the time of kidney biopsy**

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Название группы (n)	RTX+ЦФ+C (n=14)	RTX (n=12)	ЦсА+C (n=30)
Возраст, лет	51±13	54±15	49±16
Мужской пол, %	62	77	76
Рост, см	176 [165; 176]	174 [165; 176]	176 [170; 182]
Масса тела, кг	82 [72; 93]	87 [78; 97]	91 [84; 105]
Исходная СПБ, г	10,2 [6,9; 15,2]	13,5 [6,3; 19,0]	12,4 [7,0; 18,6]
Альбумин сыворотки крови, г/л	23±5	24±5	21±8
рСКФ _{СКД-ЕР1} , мл/мин/1,73 м ²	84 [73; 105]	82 [39; 106]	87 [71; 106]
Эритроцитурия, клеток в поле зрения	4 [2; 7]	2 [1; 4]	4 [2; 10]
САД, мм рт. ст.	140 [130; 145]	136 [127; 147]	135 [120; 150]
ДАД, мм рт. ст.	88 [80; 90]	88 [80; 92]	84 [80; 90]
Исходные анти-PLA ₂ R, титр ¹	160 [80; 160]	80 [80; 160]	80 [40; 160] ^A
Предшествующая ИСТ, n (%)	2 (14)	5 (42)	5 (17)
БРАС, %	100	100	100
Стадия ПМН 1/2/3, n/n/n	5/7/2	3/8/2	7/13/10

Примечание. САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД; значения представлены как доли/проценты, или как среднее значение с его стандартным отклонением ($M \pm SD$), или как медиана с межквартильным интервалом [Me (25%; 75%)]; ^A $p=0,020$ в сравнении с группой RTX+ЦФ+C; другие межгрупповые различия недостоверны.

Период наблюдения и оценка эффектов лечения

Медиана периода наблюдения составила 27 [14; 51] мес. Пациентов наблюдали проспективно не менее 3 мес после начала лечения и не реже 1 раза в 2 мес в течение первого года, затем ежеквартально.

Первичными критериями эффективности стали минимальный период времени от начала лечения до достижения ремиссии, как правило, частичной, а также кумулятивная частота ремиссий. Полную ремиссию (ПР) определяли при СПБ < 0,5 г; частичную (ЧР) – при снижении протеинурии на 50% от исходного уровня при условии регресса НС (абсолютных значениях протеинурии < 3,5 г/сут/1,73 м² и/или альбумина крови > 30 г/л). Вторичные критерии: развитие иммунологической ремиссии (ИР), определяемой по нормализации анти-PLA₂R, кумулятивная частота достижения ИР, динамика анти-PLA₂R на фоне терапии.

Регистрировали серьезные нежелательные явления (СНЯ), ассоциированные с лечением по рекомендациям Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США и включающие летальный исход и состояния, требующие госпитального лечения или его продления или приведшие к нарушениям жизнедеятельности/нарушениям качества жизни [14].

Статистический анализ

Описательные статистики и тесты сравнения. Для описательной статистики использовали частоты (доли, %), средние величины и их стандартные отклонения ($\pm SD$), медианы и интерквартильный размах (25%; 75%) или 95% доверительные интервалы. Межгрупповые различия в зависимости от типа переменной и характера распределения оценивали при помощи Т-критерия Стьюдента, U-теста

Манна-Уитни, χ^2 -критерия Пирсона. Кумулятивные доли рассчитывали по методу Каплана–Мейера с оценкой межгрупповых различий тестом Манталя–Кокса. Различия считали достоверными при значении $p < 0,05$.

Псевдорандомизация. Для проверки устойчивости полученных результатов все сравнительные анализы также выполнены повторно в подгруппах, сформированных после применения методологии псевдорандомизации (подбора групп по индексу соответствия, propensity score matching – PSM) [15], для минимизации вероятного конфаундинга в условиях нерандомизированного исследования. В результате PSM подгруппы сравнения (RTX и ЦсА+C) имели одинаковые вероятности назначения исследуемой терапии (RTX+ЦФ+C), определенные с учетом возраста, протеинурии, рСКФ_{СКД-ЕР1} и морфологической стадии ПМН. Такой же подход применен для сравнения группы RTX+ЦФ+C с объединенной группой, включавшей пациентов на RTX и ЦсА+C.

Для всех статистических процедур использовали пакет прикладных программ SAS Statistical Software version 9.2 (SAS Institute Inc, США).

Результаты

В группу пациентов, получивших экспериментальное лечение (группа RTX+ЦФ+C), вошло 14 случаев, группа ЦсА+C включала 30 пациентов, а группа RTX – 12. В соответствии с критериями включения все группы характеризовались высокой протеинурией, гипоальбуминемией и высокой иммунологической активностью по уровню циркулирующих анти-PLA₂R. Достоверных различий между группами по исходным клиническим и демографическим показателям не выявлено за исключением более низкого уровня анти-PLA₂R в группе ЦсА+C (табл. 1).

Таблица 2. Показатели эффективности и безопасности лечения
Table 2. Indices of the treatment efficacy and safety

Показатель	Группа RTX+ЦФ+С	Группа RTX	Группа ЦсА+С
<i>n</i>	14	12	30
Период наблюдения, мес	13,1 [3,5; 21,0]	30 [17,0; 45,3]	31,6 [23,6; 61,8]
Ранние ремиссии ^а (полные ремиссии), %	100 (21,4)	75,0 (0)	80,0 (16,7)
Период времени до ранней ремиссии, мес*	2,5 [1,0; 3,5] ^{А,В}	8,7 [6,6; 14,0]	12,4 [6,5; 19,9]
Снижение СПБ в раннем периоде, %	-82,8 [-87,0; -76,8]	-78,6 [-89,6; -74,1]	-85,5 [-96,4; -66,7]
Ремиссии на момент завершения периода наблюдения ^а (полные ремиссии), %	92,9 (42,9)	69,2 (23,1)	67,7 (30,0)
Снижение СПБ при последующем наблюдении ^а , %	-95,4 [-100,0; -88,2]	-91,5 [-97,6; -77,2]	-91,5 [-96,4; -55,5]
Анти-PLA ₂ R после лечения, титр ⁻¹	0 [0; 0]	0 [0; 0]	20 [0; 80]
Нормализация анти-PLA ₂ R после лечения, %	79,6	83,3	46,7
Период времени до ИР, мес**	3,1 [2,0; 6,9] ^{А,В}	9,9 [4,7; 26,0]	21,3 [10,7; 27,1]
СНЯ всего, <i>n</i>	1	2	10

Примечание. *Для случаев с ПР/ЧР, **для случаев с ИР; ^А $p=0,005$ в сравнении со 2-й группой, ^В $p<0,001$ в сравнении с 3-й группой; значения представлены как *n* или доли/проценты или как медиана с межквартильным интервалом *Me* (25%; 75%).

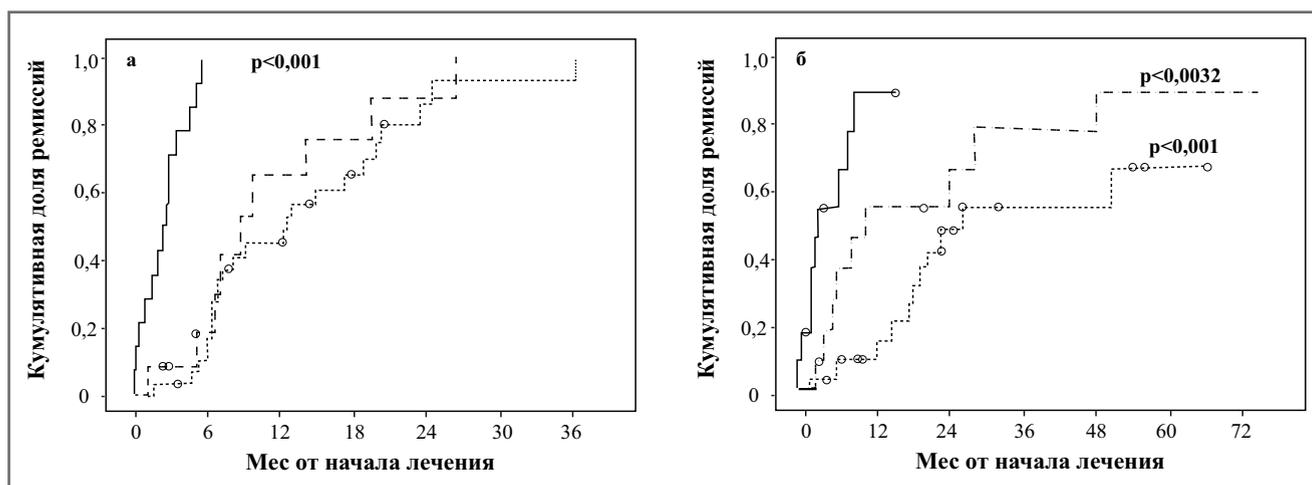


Рис. 1. Кумулятивные частоты полных и частичных клинических ремиссий (а) и иммунологических ремиссий (б) при различных типах индукционной терапии (сплошная линия – группа RTX+ЦФ+С; пунктир – группа RTX; точечная линия – группа ЦсА+С); кружки – цензурированные наблюдения, приведены значения *p* для межгрупповых различий (в сравнении с группой RTX+ЦФ+С).

Fig. 1. Cumulative rates of complete and partial clinical remissions (a) and immunologic remissions (b) in different induction therapies (solid line – rituximab + cyclophosphamide + steroids; broken line – rituximab; dotted line – cyclosporine A + steroids); circles – censored cases; *p*-values are indicated (in compare to rituximab + cyclophosphamide + steroids group).

На фоне проведенного лечения в общей группе ремиссия достигнута в 83,6% случаев (из них ПР в 14,5%) в пределах периода наблюдения. Не выявлено достоверных межгрупповых различий по степени снижения протеинурии и частоте достижения ремиссий. Вместе с тем в группе RTX+ЦФ+С ремиссию наблюдали в 100% случаев (из них ПР – 21,4%) и в значительно более короткий период времени в сравнении

с контрольными группами (табл. 2). Кумулятивная частота развития ремиссий достоверно выше в группе RTX+ЦФ+С в сравнении с контрольными группами, но не различалась в последних (рис. 1, а).

В период последующего наблюдения ремиссии сохранялись у 76% пациентов в общей группе и у всех пациентов из группы RTX+ЦФ+С (за исключением 1 пациента, имевшего откло-

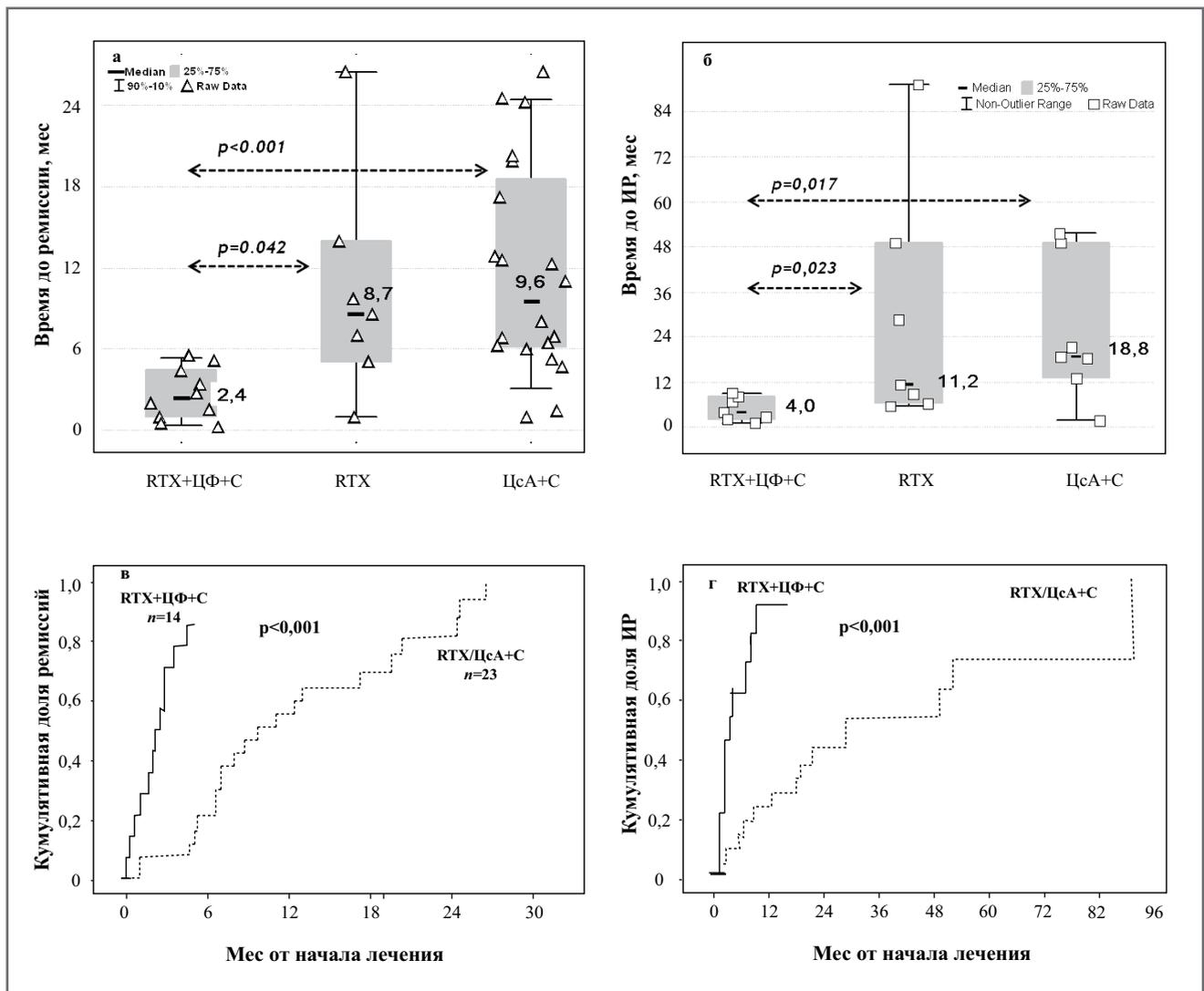


Рис. 2. Сравнительный анализ эффективности различного лечения в группах, подобранных при PSM: **а** – период до развития клинической ремиссии; **б** – период до развития иммунологической ремиссии; **в** – кумулятивная частота достижения клинической ремиссии; **г** – кумулятивная частота достижения иммунологической ремиссии; **а-г** – приведены значения p для межгрупповых различий (в сравнении с группой RTX + ЦФ + С); **а, б** – цифры обозначают значение медианы времени до ремиссии.

Fig. 2. Comparative analysis of treatment efficacy in propensity score matched groups: a – the period to the clinical remission; b – the period to the immunological remission; c – cumulative rate of clinical remissions; d – cumulative rate of immunological remissions; a–d – p values for differences between groups (in comparison with the RTX + cyclophosphamidum + steroids group); a, b – the numbers indicate the median time to remission.

нения от протокола лечения). В этой группе также отмечено увеличение доли случаев ПР в 2 раза. Пропорция случаев с ПР/ЧР численно ниже в контрольных группах, хотя эти различия не достигали выбранного уровня достоверности (см. табл. 2).

Пациенты в обеих группах, получавших RTX, имели более отчетливый регресс иммунологической активности как минимум с 2-кратным снижением титра анти-PLA₂R во всех случаях и нормализацией анти-PLA₂R в большинстве случаев. В группе RTX+ЦФ+С развитие полной ИР наблюдали в гораздо более короткие сроки после начала индукционной терапии ПМН (см. табл. 2). Кумулятивная частота развития ИР также достоверно выше в основной группе (рис. 1, б).

Уровни анти-PLA₂R в конце периода наблюдения не имели достоверных различий между тремя сравниваемыми группами (см. табл. 2), но очевидны при сравнении пациентов на лечении ЦсА+С с объединенной группой случаев

на терапии RTX ($p=0,046$). Частота ИР в последней существенно выше (81% vs 47%, $p=0,011$).

В группе RTX+ЦФ+С зарегистрировано 1 СНЯ на 15,7 пациенто-лет (в виде повышения трансаминаз в индукционной фазе лечения, потребовавшее увеличения сроков госпитализации). В группах сравнения RTX и ЦсА+С СНЯ выявлены в 2 (1 СНЯ на 19,1 пациенто-лет) и 10 случаях (1 СНЯ на 20,1 пациенто-лет) соответственно.

Сравнительный анализ в подгруппах разной терапии после PSM

Аналогичные сравнения выполнены в тех же группах терапии ПМН, сформированных после PSM (подбора парных случаев по индексам соответствия с учетом возраста, СПБ, рСКФ_{СКД-ЕП} и морфологической стадии болезни). В группу RTX+ЦФ+С вошло 10 наблюдений, в группу RTX – 10 (1:1), в группу ЦсА+С – 23 (~1:2).

Получены аналогичные результаты по первичным критериям эффективности: пациенты группы RTX+ЦФ+С имели значительно более высокую кумулятивную частоту развития клинической ремиссии ($p < 0,001$, данные не представлены) и более короткий период до развития ремиссии в сравнении группами RTX и ЦсА+С (рис. 2, а). Сроки достижения ИР также достоверно меньше в группе RTX+ЦФ+С vs. RTX vs. ЦсА+С (рис. 2, б).

Кумулятивная частота достижения клинических и ИР в группе RTX+ЦФ+С выше, чем в объединенной группе пациентов, получивших другую терапию и подобранных по индексу соответствия ($n=14$ и $n=23$ соответственно); рис. 2, в, г.

Обсуждение

Известные подходы к ИСТ, наиболее часто применяемые при ПМН в соответствии с текущими рекомендациями, включают применение ЦФ в комбинации со стероидами, циклоспорина в комбинации со стероидами и моноклональных антител к CD20 – RTX [16, 17].

К разработке нового подхода к лечению ПМН, планированию и реализации пилотного исследования оценки его эффективности нас побудила неудовлетворительно низкая частота и длительные сроки достижения ремиссий болезни при применении стандартной терапии. Так, при применении ЦФ частота полных или частичных ремиссий в среднем составляет 60% (95% доверительный интервал 46–77%) в сроки от 6 до 120 мес при более чем 4-кратном увеличении риска прекращения лечения или госпитализации из-за побочных эффектов терапии [6]. Исследования, касавшиеся оценки эффективности монотерапии RTX при ПМН, показали, что ремиссии в течение 2 лет наблюдают в 56–68% случаев, среди них полные – в 15–26% [7, 8, 18]. Существенно не отличаясь от другого лечения ПМН по эффективности снижения протеинурии, применение RTX, однако, ассоциировано с увеличением вероятности ПР и более глубокой деплеции анти-PLA₂R [8, 10]. По данным недавнего сравнительного исследования, частота ремиссий в течение 12 мес лечения ЦсА составила 52%, что сопоставимо по эффективности с лечением ЦФ и RTX [6, 9, 10].

При разработке концепции лечения мы исходили из предположения, что многоцелевое воздействие на иммунные механизмы болезни может определять значительно более высокую терапевтическую эффективность лечения в отношении быстрой индукции клинико-иммунологической ремиссии ПМН. Новый метод лечения ПМН от стандартных подходов отличает то, что он основан на принципе синергизма коррекции иммунных нарушений с применением в индукционной фазе одновременного воздействия тремя иммуносупрессивными препаратами – RTX, стероидами и ЦФ. Вероятные механизмы действия такого лечения заключаются в деплеции В-клеток и снижении образования специфических аутоантител; снижении числа активированных Т- и В-лимфоцитов; контроле Th-опосредованного гуморального/клеточного иммунного ответа.

Полученные данные убедительно продемонстрировали преимущество нового подхода перед стандартным лечением по выбранным первичным и вторичным критериям эффективности – срокам достижения клинических и иммунологических ремиссий и их кумулятивной частоте. Применение RTX+ЦФ+С позволило достичь 100% результата в индукции ремиссий при значительном сокращении сроков их достижения и может быть клиническим инструментом

предупреждения развития жизнеугрожающих осложнений длительно персистирующего НС, улучшения прогноза болезни. Примечательно, что полученные результаты достигнуты в наиболее сложной категории пациентов с выраженной клинической и иммунологической активностью болезни и значительно более низкой вероятностью ремиссии на фоне любой ИСТ или спонтанно [19, 20]. Мы не обнаружили публикаций с использованием подобного подхода к терапии ПМН. Обнадеживающие результаты также получены при применении комбинированной терапии RTX и ЦсА, косвенно подтверждая правильность концепции одновременного воздействия на В- и Т-клеточные механизмы аутоиммунитета для достижения ремиссии ПМН [21].

Другим ключевым отличием нового подхода является применение всех компонентов ИСТ в сниженных кумулятивных дозах с укорочением периода интенсивной лекарственной нагрузки, что позволяет обеспечивать необходимый профиль безопасности и существенную экономию ресурсов. В частности, это касается: возможности 2–4-кратного снижения доз RTX; снижения нагрузки стероидами и вероятности развития их типичных осложнений за счет быстрого перехода к поддерживающим дозам; низких кумулятивных доз ЦФ в сравнении со стандартными схемами его применения с уменьшением рисков миело- и гонадотоксичности и других побочных эффектов препарата.

Полученные данные также в целом свидетельствуют о преимуществах применения RTX как терапии 1-й линии перед ЦсА. Эти преимущества заключаются в возможности более глубокого ответа со стороны циркулирующих анти-PLA₂R – основного патогенетического механизма ПМН, что подтверждает результаты ранее проведенных исследований [8, 10].

Представленное исследование имеет ряд ограничений, которые следует учитывать при интерпретации результатов. Во-первых, полученные данные касаются только пациентов с высокой клинико-иммунологической активностью ПМН и не могут быть распространены на другие варианты течения болезни. Во-вторых, небольшое число наблюдений и отсутствие рандомизации требуют подтверждения более крупными исследованиями соответствующего дизайна. Отчасти проблема конфаундинга в оценке эффективности лечения преодолена дополнительным межгрупповым сравнительным анализом с применением методов псевдорандомизации, который полностью подтвердил основные результаты исследования, повысив степень их надежности. Также нами не проведен анализ сравнительной эффективности нового подхода и стандартной терапии с применением ЦФ, что объясняется низкой частотой его применения в реальной практике клиники из-за высокого риска побочных эффектов и отмены лечения [6, 22, 23].

Заключение

Применение комбинации RTX, ЦФ и стероидов, назначаемых в сниженных кумулятивных дозах, является эффективным и безопасным подходом для быстрой индукции ремиссий у пациентов с высокой клинической и иммунологической активностью ПМН.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

АД – артериальное давление
 анти-PLA₂R – антитела к рецепторам фосфолипазы А₂ М-типа
 ИР – иммунологическая ремиссия
 ИСТ – иммуносупрессивная терапия
 НС – нефротический синдром
 ПМН – первичная мембранозная нефропатия
 ПР – полная ремиссия
 pСКФ_{СКД-ЕР1} – расчетная скорость клубочковой фильтрации
 С – стероиды

СНЯ – серьезные нежелательные явления
 СПБ – суточная потеря белка
 ЦсА – циклоспорин А
 ЦФ – циклофосфамид
 ЧР – частичная ремиссия
 PSM (propensity score matching) – подбор групп по индексу соответствия
 RTX – ритуксимаб

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Glassock RJ. The pathogenesis of idiopathic membranous nephropathy: a 50-year odyssey. *Am J Kidney Dis.* 2010;56:157-67. DOI:10.1053/j.ajkd.2010.01.0082
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;361:11-21. DOI:10.1056/NEJMoa0810457
3. Schlumberger W, Hornig N, Lange S, et al. Differential diagnosis of membranous nephropathy with autoantibodies to phospholipase A2 receptor 1. *Autoimmun Rev.* 2014;13:108-13. DOI:10.1038/srep08803
4. Ma H, Sandor DG, Beck LH Jr. The role of complement in membranous nephropathy. *Semin Nephrol.* 2013; 33:6:531-42. DOI:10.1016/j.semnephrol.2013.08.004
5. Passerini P, Ponticelli C. Membranous nephropathy. In: Treatment of Primary Glomerulonephritis. Eds. C Ponticelli, R Glassock. 2nd edn. Oxford University Press: Oxford, UK, 2009; p. 261-312. DOI:10.1093/med/9780199552887.001.0001
6. Chen Y, Schieppati A, Chen X, et al. Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy in adults with nephrotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;10:CD004293. DOI:10.1002/14651858.CD004293.pub3
7. Zou PM, Li H, Cai JF, et al. Therapy of Rituximab in Idiopathic Membranous Nephropathy with Nephrotic Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chin Med Sci J.* 2018;33(1):9-19. DOI:10.24920/21803
8. Lu W, Gong S, Li J, et al. Efficacy and safety of rituximab in the treatment of membranous nephropathy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(16):e19804. DOI:10.1097/MD.000000000019804
9. Ren S, Wang Y, Xian L, et al. Comparative effectiveness and tolerance of immunosuppressive treatments for idiopathic membranous nephropathy: A network meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(9):e0184398. DOI:10.1371/journal.pone.0184398
10. 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
11. Добронравов В.А., Майер Д.А., Бережная О.В., и др. Мембранозная нефропатия в российской популяции. *Терапевтический архив.* 2017;89(6):21-9 [Dobronravov VA, Majer DA, Berezhnaja OV, et al. Membranous nephropathy in a Russian population. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2017;89(6):21-9 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201789621-29
12. Churg J, Ehrenreich T. Membranous nephropathy. *Perspect Nephrol Hypertens.* 1973;1:443-8
13. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-12. DOI: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006
14. U.S. Food and Drug Administration What is a Serious Adverse Event? Available at: <https://www.fda.gov/safety/reporting-serious-problems-fda/what-serious-adverse-event>. Accessed: 04.03.2021.
15. Rosenbaum PR, Rubin DB. The Central Role of the Propensity Score in Observational Studies for Causal Effects. *Biometrika.* 1983;70(1):41-55. DOI:10.1093/biomet/70.1.41
16. Cattran DC, Feehally J, Cook HT, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) glomerulonephritis work group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl.* 2012;2(2):186-97. DOI:10.1038/kisup.2012.20
17. KDIGO Clinical Practice Guideline On Glomerular Diseases. Public Review Draft. June 2020. Available at: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-GN-GL-Public-Review-Draft_1-June-2020.pdf. Accessed: 04.07.2020.
18. Huang L, Dong QR, Zhao YJ, et al. Rituximab for the management of idiopathic membranous nephropathy: a meta-analysis. *Int Urol Nephrol.* 2021;53(1):111-9. DOI:10.1007/s11255-020-02633-5
19. Wu W, Shang J, Tao C, et al. The prognostic value of phospholipase A2 receptor autoantibodies on spontaneous remission for patients with idiopathic membranous nephropathy: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(23):e11018. DOI:10.1097/MD.000000000011018
20. Dong D, Fan TT, Wang YY, et al. Relationship between renal tissues phospholipase A2 receptor and its serum antibody and clinical condition and prognosis of idiopathic membranous nephropathy: a meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):444. DOI:10.1186/s12882-019-1638-x
21. 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
22. Liu D, Yang Y, Kuang F, et al. Risk of infection with different immunosuppressive drugs combined with glucocorticoids for the treatment of idiopathic membranous nephropathy: A pairwise and network meta-analysis. *Int Immunopharmacol.* 2019;70:354-61. DOI:10.1016/j.intimp.2019.03.002
23. Zheng Q, Yang H, Liu W, et al. Comparative efficacy of 13 immunosuppressive agents for idiopathic membranous nephropathy in adults with nephrotic syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open.* 2019;9(9):e030919. DOI:10.1136/bmjopen-2019-030919

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.03.2021



OMNIDOCTOR.RU