

© Н.В. Чеботарева, А.М. Кучиева, О.А. Ли, С.В. Рошчупкина, В. Цао, 2020
УДК 616.611-002-004-053.8-08

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-2-52-59

Н.В. Чеботарева¹, А.М. Кучиева², О.А. Ли², С.В. Рошчупкина², В. Цао¹

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РИТУКСИМАБА ПРИ РЕЗИСТЕНТНОМ К ТЕРАПИИ ФОКАЛЬНО-СЕГМЕНТАРНОМ ГЛОМЕРУЛОСКЛЕРОЗЕ У ВЗРОСЛЫХ: СЕРИЯ НАБЛЮДЕНИЙ И КРАТКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

¹Кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, Институт клинической медицины им. Н.В.Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия; ²отделение «искусственная почка», клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней УКБ №3, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

РЕФЕРАТ

Стероид-резистентный фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) с нефротическим синдромом (НС) является прогрессирующим заболеванием почек с быстрым развитием терминальной почечной недостаточности (ТПН). В последние годы предпринимаются попытки лечения стероид-резистентного ФСГС анти-CD20-моноклональными антителами, ритуксимабом. В настоящее время опубликованы лишь единичные клинические наблюдения и серии, результаты которых противоречивы. **ЦЕЛЬЮ** нашего исследования было оценить эффективность применения ритуксимаба у больных с резистентным к терапии фокально-сегментарным гломерулосклерозом. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование вошли 6 пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом ФСГС. Критериями включения были наличие НС, резистентного к терапии высокими дозами кортикостероидов и другим схемам лечения, включая циклоспорин А, такролимус, микофенолата мофетил, циклофосфамид, и исключение вторичной формы заболевания. Пациентам проведен один курс лечения ритуксимабом от 2 до 4 инфузий (суммарная доза составила 1,0–2,0 г). Лабораторные параметры (суточная протеинурия, альбумин и рСКФСКD-EPI) анализировали до назначения ритуксимаба, а также через 6 и 12 мес после завершения лечения. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В результате терапии у одного пациента достигнута частичная ремиссия ФСГС, стабильная функция почек сохранялась в течение 12 мес наблюдения. У 4 из 6 пациентов наблюдалось дальнейшее прогрессирование с развитием ТПН в сроки от 1 до 3 лет, несмотря на уменьшение выраженности НС через 12 мес после введения ритуксимаба. У одного пациента сохранялся НС прежней выраженности в течение 6 мес после введения ритуксимаба, значимой положительной динамики со стороны протеинурии и белков сыворотки крови не отмечено. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Таким образом, мы не выявили значимого эффекта ритуксимаба у больных с резистентным к терапии ФСГС. Однако, учитывая эффективность применения препарата приблизительно у половины больных ФСГС по данным литературы, необходимы дальнейшие проспективные клинические исследования.

Ключевые слова: фокально-сегментарный гломерулосклероз, нефротический синдром, ритуксимаб

N.V. Chebotareva¹, A.M. Kuchieva², O.A. Lee², C.V. Roshchupkina², V. Cao¹

EXPERIENCE OF APPLICATION OF RITUXIMAB WITH RESISTANT FOCAL-SEGMENTAL GLOMERULOSCLEROSIS IN ADULTS: A SERIES OF OBSERVATIONS AND A BRIEF REVIEW OF LITERATURE

¹Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology, Clinical Institute named after N.V. Sklifosovsky, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Moscow, Russia; ²unit "artificial kidney", clinic of nephrology, internal and occupational diseases, Clinical Hospital №3, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Moscow, Russia

ABSTRACT

Steroid-resistant focal-segmental glomerulosclerosis (FSGS) with nephrotic syndrome (NS) is a progressive kidney disease with the rapid development of end-stage renal failure (ESRD). In recent years, attempts have been made to treat steroid-resistant FSGS with anti-CD20 monoclonal antibodies, rituximab. Currently, only a few clinical case reports and series with contradictory results have been published. **THE AIM** of our study was to evaluate the effect of rituximab in patients with resistant to the therapy focal segmental glomerulosclerosis. **MATERIALS AND METHODS:** The study included 6 patients with confirmed

*Чеботарева Н.В. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского. Тел.: 8-905-543-42-50, natasha_tcheb@mail.ru ORCID 0000-0003-2128-8560

* Natalia V. Chebotareva. 119991, Russia, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, p. 2. Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology of the Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, tel. 8-905-543-42-50, natasha_tcheb@mail.ru ORCID 0000-0003-2128-8560

diagnosis of FSGS. The inclusion criteria were the presence of steroid-resistant NS or to the other treatment regimens, including cyclosporin A, tacrolimus, mycophenolate mofetil, cyclophosphamide, and exclusion criteria were the secondary form of the disease. Patients were treated with one course of rituximab – 2 to 4 infusions (the total dose was 1.0–2.0 g). Laboratory parameters (daily proteinuria, albumin and eGFR CKD-EPI) were analyzed before rituximab, as well as 6 and 12 months after treatment. **RESULTS:** A partial remission of FSGS was achieved in one patient, stable renal function was maintained for 12 months follow-up. In 4 out of 6 patients, progression of the disease was observed with the development of ESRD in the period from 1 to 3 years, despite a decrease in the severity of NS. In one patient, the NS of the same severity persisted for 6 months after the treatment; no positive dynamics in proteinuria or serum proteins were observed. **CONCLUSION:** Thus, we did not show a significant effect of rituximab in patients with steroid-resistant FSGS. However, according to the literature the effect of rituximab has been achieved in approximately half of steroid-resistant FSGS cases, therefore further prospective clinical trials are needed.

Keywords: focal segmental glomerulosclerosis, nephrotic syndrome, rituximab

Для цитирования: Чеботарева Н.В., Кучиева А.М., Ли О.А., Рошчупкина С.В., Цао В. Опыт применения ритуксимаба при резистентном к терапии фокально-сегментарном гломерулосклерозе у взрослых: серия наблюдений и краткий обзор литературы. *Нефрология* 2020;24(2):52-59. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-2-52-59

For citation: Chebotareva N.V., Kuchieva A.M., Lee O.A., Roshchupkina C.V., Cao V. Experience of application of rituximab with resistant focal-segmental glomerulosclerosis in adults: a series of observations and a brief review of literature. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(2):52-59. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-2-52-59

ВВЕДЕНИЕ

Стероид-резистентный ФСГС с нефротическим синдромом является прогрессирующим заболеванием почек с развитием терминальной почечной недостаточности в короткие сроки, особенно при сохранении нефротического синдрома [1, 2]. Так, персистирование массивной протеинурии более 10 г/сут, как правило, приводит к утрате функции почек в течение 5 лет [3]. В то же время, снижение протеинурии менее 0,3 г/сут и сохранение стабильной функции почек в результате терапии у больных ФСГС являются наиболее важными предикторами почечной выживаемости [3–6]. Нерандомизированные ретроспективные исследования продемонстрировали различную частоту достижения полной ремиссии от 40 до 80% при лечении всех форм ФСГС [3, 4, 7–10]. Среди пациентов, получающих лечение, ответ удается получить в среднем у половины больных с гистологическим вариантом tip lesion и только у 24% с коллапсирующей нефропатией [9]. 5- и 10-летняя почечная выживаемость среди ответивших на лечение составляет 100% по сравнению с 65–40% среди пациентов с резистентным к терапии течением заболевания [10]. Однако лечение стероид-резистентных форм НС остается большой проблемой, так как ответ на цитостатики составляет приблизительно 18–22% [11]. Ингибиторы кальцийнейрина являются хорошей альтернативой лечению стероидами в индукции ремиссии НС (около 57–69%) [12, 13], но обладают нефротоксичностью при длительном применении. Высокие дозы стероидов, микофенолата мофетил и алкилирующие цитостатики не имеют больших преимуществ в лечении стероид-резистентных

форм ФСГС вследствие низкой эффективности [14].

Механизмы развития первичного ФСГС до конца не известны, традиционно фокусируются на нарушении функции Т-клеток, однако появляются указания на возможную роль В-клеток и циркулирующих «факторов проницаемости» в патогенезе ФСГС [15, 16]. В последние годы предпринимаются попытки лечения ФСГС ритуксимабом – химерными анти-CD20-моноклональными антителами, применение которых в первую очередь одобрено для использования при неходжкинской лимфоме, хроническом лимфолейкозе, ревматоидном артрите, а также при гранулематозе с полиангиитом и микроскопическом полиангиите [17]. Точный механизм, благодаря которому ритуксимаб оказывает эффект у пациентов с нефротическим синдромом, неясен, но предполагают влияние ритуксимаба на регуляторные Т-клетки [18, 19]. С 2009 года опубликованы противоречивые результаты использования ритуксимаба при стероид-резистентном ФСГС [20–22]. Мы приводим собственные результаты применения ритуксимаба у этой категории больных.

Целью нашего исследования было оценить эффективность применения ритуксимаба у больных с резистентным к терапии фокально-сегментарным гломерулосклерозом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 6 пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом ФСГС. Критериями включения были: наличие нефротического синдрома, резистентного к терапии высокими дозами кортикостероидов и другим схемам лече-

ния, включая циклоспорин А, такролимус, микофенолата мофетил, циклофосфамид, исключение вторичной формы заболевания, отсутствие системных заболеваний и инфекций, которые могли бы являться причиной нефротического синдрома. Резистентность к стероидам констатировали при отсутствии эффекта при применении высоких доз ПЗ 1 мг/кг/сут не менее 16 нед. У всех пациентов оценивали пол, возраст, наличие артериальной гипертензии, уровень суточной протеинурии, альбумина сыворотки крови, рСКФ_{СКД-ЕРІ} и проводимую иммуносупрессивную терапию до назначения ритуксимаба. В биоптатах почек определяли количество полностью склерозированных клубочков и выраженность тубуло-интерстициального фиброза: минимальный – до 10%, умеренный – от 10 до 25%, тяжелый – более 25% площади интерстиция. Пациентам проведен один курс лечения ритуксимабом. 4 из 6 пациентов получили 4 инфузии ритуксимаба еженедельно в суммарной дозе 2 г, пациенту №3 проведено 2 инфузии ритуксимаба в суммарной дозе 1 г, пациентке №4 проведено 3 инфузии, суммарно 1,5 г препарата (табл. 1).

Лабораторные параметры (суточная протеинурия, альбумин и креатинин сыворотки, рСКФ_{СКД-ЕРІ}) анализировали до назначения ритуксимаба, а также через 6 и 12 мес после завершения курса лечения. У 2 пациентов оценивали количество CD20 В-лимфоцитов через 3 мес после завершения кур-

са лечения ритуксимабом. Статистический анализ данных проводили с применением программных пакетов STATISTICA 10,0. Оценивали медиану и интерквартильный размах.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Применяли стандартные методы описательной статистики. Центральные тенденции при нормальном распределении признака оценивали по медиане и интерквартильному размаху. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$. Для расчетов использовали пакет прикладных статистических программ «Statistica Ver. 10.0» («StatSoft, Inc.», США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование вошли 4 мужчины и 2 женщины в возрасте от 20 до 60 лет (медиана 40 [24–46] лет) с морфологически подтвержденным диагнозом ФСГС. По результатам морфологического исследования процент полностью склерозированных клубочков в биоптатах составил от 0 до 27%. Тубулоинтерстициальный фиброз был минимальным у 1 пациента, умеренным – в 2 случаях, выраженным – в 3 случаях.

До назначения ритуксимаба применяли различные схемы иммуносупрессивной терапии без эффекта. Все пациенты получали преднизолон

Таблица 1 / Table 1

Характеристика пациентов со стероид-резистентным ФСГС
Characteristic of the study subjects

Пациенты	Пол, возраст (лет)	Терапия до RTX	Количество инфузий (доза) RTX	Показатели	До RTX	Через 6 мес	Через 12 мес
№1	Ж, 20	ГКС ЦсА ЦФА ММФ	4 (500 мг x4 = 2 г)	Протеинурия, г/сут	18	10	5,7
				Альбумин, г/л	14	22	26,2
				СКФ, мл/мин/1,73 м ²	66	62	59
№2	М, 35	ГКС ЦсА ЦФА	4 (500 мг x4 = 2 г)	Протеинурия, г/сут	3	8,4	8,3
				Альбумин, г/л	24	29	30,6
				СКФ, мл/мин/1,73 м ²	78	65	75
№3	М, 24	ГКС ЦсА ЦФА ММФ	2 (500 мг x2 = 1 г)	Протеинурия, г/сут	12,18	10,5	2,56
				Альбумин, г/л	19	22,2	35,2
				СКФ, мл/мин/1,73 м ²	106	43	12
№4	Ж, 46	ГКС ЦсА ММФ	3 (500 мг x3 = 1,5 г)	Протеинурия, г/сут	22	11	11
				Альбумин, г/л	19,8	17	18
				СКФ, мл/мин/1,73 м ²	62	10	12
№5	М, 45	ГКС ЦсА, такролимус ЦФА ММФ	4 (500 мг x4 = 2 г)	Протеинурия, г/сут	11	12	6,2
				Альбумин, г/л	28	24	23,8
				СКФ, мл/мин/1,73 м ²	87	18	13
№6	М, 60	ГКС ЦсА ЦФА ММФ	4 (500 мг x4 = 2 г)	Протеинурия, г/сут	4,95	3,9	-
				Альбумин, г/л	24	25	-
				СКФ, мл/мин/1,73 м ²	54	50	-

внутри в дозе 15–20 мг/сут, 4 – микофенолата мофетил, 2 из них в комбинации с ЦсА или такролимусом. Прием указанных препаратов был продолжен после инфузий ритуксимаба. Нефропротективная терапия ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента или блокаторами рецептора к ангиотензину также была продолжена после назначения ритуксимаба в прежнем объеме. У всех пациентов сохранялся нефротический синдром (медиана протеинурии составляла 8,6 (6,4–9,2) г/сут, сывороточного альбумина 19,3 (19,1–21,7) г/л, рСКФ_{СКД-ЕП} 49 (39–65) мл/мин/1,73 м² к моменту назначения ритуксимаба. Длительность иммуносупрессивной терапии до введения ритуксимаба составила 21 (18–36) мес.

В результате терапии у пациента № 2 был купирован нефротический синдром, сохранялась стабильная функция почек (рСКФ_{СКД-ЕП} 60 мл/мин) в течение 12 мес наблюдения. У пациентов №1, 3 и 5 отмечалось увеличение уровня альбумина сыворотки крови и уменьшение выраженности НС через 6 мес после введения ритуксимаба, однако НС персистировал, и у пациентов развивалась терминальная почечная недостаточность в сроки от 1 до 3 лет после терапии ритуксимабом. Следует отметить, что у этих пациентов при проведении биопсии почки выявлен выраженный тубулоинтерстициальный фиброз (25 % площади интерстиция и более). У пациентки №4 после введения ритуксимаба сохранялся тяжелый НС с быстрым прогрессированием до терминальной хронической почечной недостаточности (тПН) в течение 6 мес наблюдения. Одного пациента

удалось проследить только в течение 6 мес после введения ритуксимаба, значимой положительной динамики со стороны протеинурии и белков сыворотки крови не отмечено.

В целом по группе через 6 мес после завершения курса лечения сохранялся нефротический синдром, показатели протеинурии [10,5 (10–11) г/сут] и альбумина сыворотки крови [22,2 (22–24) г/л] оставались на прежнем уровне, отмечалось небольшое снижение рСКФ до 30,5 (14–47) мл/мин/1,73 м². К 12 мес после завершения терапии отмечалось снижение протеинурии до 5,95 (4,1–7,25) г/сут, повышение альбумина сыворотки крови до 27,4 (25–31,95) г/л, медиана рСКФ к 12 мес составила 36 (12,5–67) мл/мин/1,73 м², при этом четыре пациента в разные сроки (6 мес, 1 и 3 года) достигли тПН. У пациентов №3 и №5 через 3 и 6 мес после введения ритуксимаба сохранялась деплеция CD20 В лимфоцитов, однако прогрессирование болезни продолжалось. Серьезных побочных эффектов при лечении препаратом и в течение года наблюдения отмечено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Патофизиологические механизмы первичного ФСГС в настоящее время не до конца расшифрованы. Предполагают роль циркулирующих «факторов проницаемости», повреждающих подоцит и приводящих к развитию тяжелого нефротического синдрома [16, 17]. Препаратами выбора при ФСГС с НС по-прежнему являются глюкокортикостероиды, однако в трети случаев отмечается

Таблица 2 / Table 2

Клинические серии наблюдений применения ритуксимаба у больных со стероид-резистентным к терапии ФСГС

Summary of case series in steroid-resistant FSGS patients

Источник	Форма (количество больных)	Терапия до назначения ритуксимаба	Доза ритуксимаба	Ответ
Fernandez-Fresnedo G. et al. Clin J Am Soc Nephrol 2009 [25]	ФСГС (8)	ТАС (3), ММФ (7), ЦсА (2), ЦФА (7), ГКС (8)	4×375 мг/м ² (6), 4+2 (через 6 мес) × 375 мг/м ² (1), 8 × 375 мг/м ² (1)	3 – частичная ремиссия 5 – нет ответа
Sugiura H. et al. Nephron Clin Pract 2011 [27]	ФСГС (4)		1 × 375 мг/м ²	1 – ремиссия 3 – нет ответа
Ochi A. et al. Internal Medicine 2012 [28]	ФСГС (2)	ЦФА (2), ЦсА (1), ММФ (1), ГКС (4),	375 мг/м ² , однократно	2 – нет ответа
El-Reshaideh K. et al. Saudi J Kidney Dis Transpl 2012 [29]	ФСГС (8)	ГКС, ЦсА, ММФ, ЦФА	4 × 375 мг/м ²	7 – частичная ремиссия 1 – нет ответа
Kong W.Y. et al. Int Urol Nephrol 2013 [30]	ФСГС (4)	СуА (2), Csa (2), Aza (1), ММФ (1), steroids (3)	4 × 500 мг	2 – полная ремиссия 1 – частичная ремиссия 1 – нет ответа
Rocatello D. et al. Am J of Nephrol 2017 [31]	ФСГС (8)	Поддерживающая терапия	375 мг/м ² × 8 раз еженедельно	1 – частичная ремиссия 7 – нет ответа
Mohamed Hasham Varwani 2017 [32]	ФСГС (1)	Стероиды	4×375 мг/м ²	1 – полная ремиссия

стероидорезистентная форма, при которой эффективность применения альтернативных схем терапии ингибиторами кальцийнейрина, ММФ, алкилирующими цитостатиками остается невысокой [15]. Резистентность НС к терапии относится к неблагоприятным факторам прогрессирования ФСГС [10] с быстрым развитием тПН (в течение 5 лет). В последние годы, учитывая эффективность применения моноклональных анти-CD20-антител для купирования рецидивов ФСГС в трансплантате [23–26], предпринимаются попытки введения ритуксимаба пациентам с ФСГС в нативных почках, однако описаны лишь единичные клинические наблюдения и небольшие клинические серии (табл. 2).

По нашим данным, при лечении ритуксимабом (суммарно от 2 до 4 инфузий –1–2 г) шести пациентов с НС, резистентным к терапии ФСГС, у 1 пациента развилась частичная ремиссия болезни, у 3 – отмечено уменьшение протеинурии и повышение альбумина сыворотки крови через 12 мес после введения препарата, у 2 – не было отмечено какой-либо динамики белковых показателей и протеинурии.

Обращает внимание отсроченное наступление эффекта ритуксимаба в отношении снижения протеинурии. В нашей группе пациентов эффект отмечался лишь к 12 мес после завершения терапии. Отсроченное действие моноклональных антител анти-CD20 было показано на большей группе пациентов с нефротическим синдромом в рандомизированном контролируемом исследовании (GEMRITUX) у больных мембранозной нефропатией [33]. Достоверное снижение показателя протеинурии в целом по группе было отмечено через 6 мес лечения, а максимальное количество полных и частичных ремиссий было достигнуто только через 17 мес.

Хорошие результаты были получены при применении ритуксимаба у больных со стероид-зависимым и часторецидивирующим НС при ФСГС и болезни минимальных изменений. Так, применение препарата у 30 больных привело к снижению общего числа рецидивов болезни в год и кумулятивной дозы кортикостероидов, которые применялись для купирования НС. Безрецидивное течение нефрита отмечено у 18 (у 60%) пациентов через год наблюдения [34].

Результаты применения ритуксимаба у больных с резистентными к терапии формами ФСГС противоречивы. В серии наших наблюдений, несмотря на наметившуюся тенденцию к уменьшению протеинурии и повышению белков сыворот-

ки крови, у четырех пациентов развилась терминальная почечная недостаточность в различные сроки после завершения лечения. Однако в наше исследование вошли пациенты с неблагоприятным течением ФСГС и наличием нескольких факторов неблагоприятного прогноза: длительным (около 2 лет) персистированием тяжелого нефротического синдрома, резистентностью к нескольким схемам иммуносупрессивной терапии, а также наличием выраженного тубуло-интерстициального фиброза, превышающего 25% площади интерстиция (у 4 из 6 больных). Сходные результаты были получены так же и в исследовании испанской группы авторов, в котором среди 8 леченных ритуксимабом больных с резистентным к терапии ФСГС ремиссии удалось достичь у 3 пациентов при условии проведения дополнительных инфузий препарата с достижением суммарной дозы 3–4 г [35].

Однако по данным исследований, которые опубликованы в настоящее время, частота полной или частичной ремиссии у больных со стероид-резистентным ФСГС составляет 47% (16 из 35 больных) (см. табл. 2). Эффективность ритуксимаба приблизительно у половины больных с резистентными формами ФСГС позволяет обсуждать возможные механизмы действия препарата, вызывающего деплецию В-клеток, при нефротическом синдроме. Если при мембранозной нефропатии эффект ритуксимаба можно связать с подавлением В-клеток не только в циркуляции, но и локально в клубочке, то при ФСГС экспрессии CD20-позитивных клеток в клубочках обнаружено не было [36]. Так как эффект ритуксимаба был продемонстрирован у больных ревматоидным артритом и идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, некоторые авторы предполагают, что циркулирующие В-клетки также могут быть вовлечены в патогенез ФСГС, воздействуя на аутореактивные Т-клетки или путем непосредственного влияния на продукцию факторов проницаемости [37, 38].

С другой стороны – не было показано четкой зависимости эффекта ритуксимаба от степени подавления циркулирующих CD20 В-лимфоцитов при нефротическом синдроме. Заболевание может прогрессировать и при полной деплеции В-клеток, в то же время эффект ритуксимаба может быть достигнут при полном восстановлении пула CD20 В-лимфоцитов. Это дает основание предполагать наличие других, не связанных с подавлением В-лимфоцитов механизмов действия. Так, было показано непосредственное влияние

ритуксимаба на подоцит. У пациентов с рецидивами ФГС в трансплантате было выявлено значительное снижение числа подоцитов, экспрессирующих сфингомиелин-фосфодиэстеразную кислоту 3b и повышение экспрессии ацидсфингомилиназы в подоцитах, обработанных сывороткой больных ФГС. Применение анти-CD20-антител предотвращало эти изменения, что позволило предполагать прямое влияние анти-CD20-антител на актиновый цитоскелет подоцита [31].

Таким образом, на основании проанализированной литературы, можно обсуждать эффективность применения ритуксимаба при стероид-зависимом варианте течения ФГС, а также при рецидивах ФГС в трансплантате. При стероид-резистентном ФГС данные об эффективности ритуксимаба противоречивы и немногочисленны. В нашем исследовании не установлено значимого эффекта ритуксимаба у шести больных с резистентным к предшествующей иммуносупрессивной терапии ФГС. Ограничением исследований, опубликованных в настоящее время, в том числе и нашего, является отсутствие единой схемы и дозы вводимого препарата, что не позволяет достоверно сравнивать исходы лечения. В то же время, положительный эффект применения RTX приблизительно у половины больных с резистентными к терапии формами ФГС дает основания для проведения проспективных рандомизированных клинических испытаний.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. D'Agati V. The many masks of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1994;46(4):1223–1241. doi: <https://doi.org/10.1038/ki.1994.388>
2. Deegens JK, Assmann KJ, Steenbergen EJ et al. Idiopathic focal segmental glomerulosclerosis: a favourable prognosis in untreated patients? *Neth J Med* 2005;63(10):393–398
3. Rydel JJ, Korbet SM, Borok RZ et al. Focal segmental glomerular sclerosis in adults: presentation, course, and response to treatment. *Am J Kidney Dis* 1995;25(4):534–542. doi:10.1016/0272-6386(95)90120-5
4. Troyanov S, Wall CA, Miller JA, et al. Focal and segmental glomerulosclerosis: definition and relevance of a partial remission. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:1061–1068. doi: 10.1681/ASN.2004070593
5. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA et al. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. North America Nephrotic Syndrome Study Group. *Kidney Int* 1999; 56:2220–2226. doi:10.1046/j.1523-1755.1999.00778.x
6. Ponticelli C, Villa M, Banfi G et al. Can prolonged treatment improve the prognosis in adults with focal segmental glomerulosclerosis? *Am J Kidney Dis* 1999; 34:618–625 doi:10.1016/S0272-6386(99)70384-7
7. Cattran DC, Rao P. Long-term outcome in children and adults with classic focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1998; 32:72–79. doi: 10.1053/ajkd.1998.v32.pm9669427
8. Stirling CM, Mathieson P, Boulton-Jones JM et al. Treatment and outcome of adult patients with primary focal segmental glomerulosclerosis in five UK renal units. *QJM* 2005; 98:443–449. doi: 10.1093/qjmed/hci072
9. Chun MJ, Korbet SM, Schwartz MM et al. Focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic adults: presentation, prognosis, and response to therapy of the histologic variants. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:2169–2177. doi: 10.1097/01.ASN.0000135051.62500.97
10. Pokhariyal S, Gulati S, Prasad N et al. Duration of optimal therapy for idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *J Nephrol* 2003; 16:691–696
11. Korbet SM: Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis. In: Therapy in Nephrology and Hypertension: A Companion to Brenner and Rector's The Kidney, edited by Brady RJ, Wilcox CS, 2nd Ed., Philadelphia, W.B. Saunders, 2003:223–236
12. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA et al. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. North America Nephrotic Syndrome Study Group. *Kidney Int* 1999; 56: 2220–2226. doi:10.1046/j.1523-1755.1999.00778.x
13. Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A et al. A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1993; 43: 1377–1384. doi: 10.1038/ki.1993.194
14. Cattran DC, Wang MM, Appel G et al. Mycophenolate mofetil in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 2004; 62: 405–411. doi: 10.5414/cnp62405
15. Sharma M, Sharma R, McCarthy ET et al. «The FSGS factor:» enrichment and in vivo effect of activity from focal segmental glomerulosclerosis plasma. *J Am Soc Nephrol* 1999;10: 552–561. doi:10.1177/000992289903801009
16. Pollak MR. Focal segmental glomerulosclerosis: Recent advances. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17: 138–142. doi: 10.1097/MNH.0b013e3282f5dbe4.
17. Reff ME, Carner K, Chambers KS et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood* 1994; 83:435–445. doi: 10.1182/blood.V83.2.435.bloodjournal832435
18. Vallerskog T, Gunnarsson I, Widhe M et al. Treatment with rituximab affects both the cellular and the humoral arm of the immune system in patients with SLE. *Clin Immunol* 2007;122: 62–74. doi:10.1016/j.clim.2006.08.016
19. Bruneau S, Dantal J. New insights into the pathophysiology of idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Immunol* 2009; 133: 13–21
20. Peters HP, van de Kar NC, Wetzels JF. Rituximab in minimal change nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis: Report of four cases and review of the literature. *Neth J Med* 2008; 66: 408–415
21. Nakayama M, Kamei K, Nozu K et al. Rituximab for refractory focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 481–485. doi:10.1007/s00467-007-0640-x
22. Suri M, Tran K, Sharma AP et al. Remission of steroid-resistant nephrotic syndrome due to focal and segmental glomerulosclerosis using rituximab. *Int Urol Nephrol* 2008; 40: 807–810. doi:10.1007/s11255-008-9393-0
23. Nozu K, Iijima K, Fujisawa M et al. Rituximab treatment for posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) induces complete remission of recurrent nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology* 2005; 11 (20): 1660–1663. doi:10.1007/s00467-005-2013-7
24. Pescovitz MD, Book BK, Sidner RA. Resolution of recurrent focal segmental glomerulosclerosis proteinuria after rituximab treatment. *New England Journal of Medicine* 2006; 18 (354):1961–1963. doi: 10.1056/NEJMc055495
25. Hristea D, Hadaya K, Marangon N et al. Successful treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation by plasmapheresis and rituximab. *Transplant International* 2007; 1 (20):102–105. doi:10.1111/j.1432-2277.2006.00395.x
26. Gossman J, Scheuermann EH, Porubsky S et al. Abrogation of nephrotic proteinuria by rituximab treatment in a renal

transplant patient with relapsed focal segmental glomerulosclerosis. *Transplant International* 2007; 6(20): 558–562. doi:10.1111/j.1432-2277.2007.00477.x

27. Sugiura H, Takei T, Itabashi M et al. Effect of single dose rituximab on primary glomerular diseases. *Nephron Clin Pract* 2011; 117:98–105. doi: 10.1159/000319656.

28. Ochi A, Takei T, Nakayama K et al. Rituximab Treatment for Adult Patients with Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Intern Med* 2012; 51: 759–762. doi: 10.2169/internalmedicine.51.6854

29. El-Reshaid K, Sallam HT, Hakim AA et al. Rituximab in Treatment of Idiopathic Glomerulopathy. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2012;23(5):973–978. doi: 10.4103/1319-2442.100878.

30. Kong WY, Swaminathan R, Irish A. Our experience with rituximab therapy for adult-onset primary glomerulonephritis and review of literature. *Int Urol Nephrol* 2013; 45:795–802. doi: 10.1007/s11255-012-0206-0.

31. Roccatello D, Sciascia S, Rossi D. et al. High-Dose Rituximab Ineffective for Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Long-Term Observation Study. *Am J Nephrol* 2017;46:108–113 doi: 10.1159/000477944

32. Varwani MH, Sokwala A. Treatment of Steroid-Resistant Focal Segmental Glomerulosclerosis with Rituximab: A Case Report and Review of Literature. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2017;28(5):1175–1179. doi: 10.4103/1319-2442.215133.

33. 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: 348–358. doi: 10.1681/ASN.2016040449.

34. Ruggenti P, Ruggiero B, Cravedi P et al. Rituximab in Steroid-Dependent or Frequently Relapsing Idiopathic Nephrotic Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 850–863. doi: 10.1681/ASN.2013030251

35. Fernandez-Fresnedo G, Segarra A, Gonzalez E et al. Rituximab Treatment of Adult Patients with Steroid-Resistant Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1317–1323. doi: 10.2215/CJN.00570109

36. Fornoni A, Sageshima J, Wei C et al. Rituximab targets podocytes in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Sci Transl Med* 2011;3(85):85ra46. doi: 10.1126/scitranslmed.3002231.

37. Iharada A, Kaneko K, Tsuji S et al. Increased nitric oxide production by T- and B cells in idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology* 2009; 5 (29): 1033–1038. doi: 10.1007/s00467-008-1092-7

38. Dantal J, Godfrin Y, Koll R et al. Antihuman immunoglobulin anity immunoadsorption strongly decreases proteinuria in patients with relapsing nephrotic syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology* 1998; 9 (9): 1709–1715

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

Сведения об авторах:

Проф. Чеботарева Наталья Викторовна, д-р мед. наук
119991, Россия, Москва, ул. Трубетская, д. 8, стр. 2. Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского. Тел.: 8-905-543-42-50, natasha_tcheb@mail.ru ORCID 0000-0003-2128-8560

Кучиева Агунда Мэлсовна
119991, Россия, Москва, ул. Трубетская, д. 8, стр. 2. Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сече-

нова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), врач отделения «искусственная почка» Клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней УКБ №3. Тел.: 8-906-044-03-97, agunda_81@mail.ru ORCID 0000-0002-8360-7734

Ли Ольга Александровна

119991, Россия, Москва, ул. Трубетская, д. 8, стр. 2. Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), врач отделения «искусственная почка» Клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней УКБ №3. Тел.: 8-925-829-16-06, shoa1978@bk.ru ORCID 0000-0003-1739-677X

Рощупкина Светлана Васильевна

119991, Россия, Москва, ул. Трубетская, д. 8, стр. 2. Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), заведующий отделением нефрологии Клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней УКБ №3. Тел.: 8-916-614-41-81, roschupkina.sv@yandex.ru

Аспирант Цао Веньцзин

119991, Россия, Москва, ул. Трубетская, д. 8, стр. 2. Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. Тел.: 8-8-916-903-72-38, lrwj101031@gmail.com ORCID 0000-0003-2694-4547

Author information:

Prof. Natalia V. Chebotareva, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 119991, Russia, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, p. 2. Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology of the Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, tel. 8-905-543-42-50, natasha_tcheb@mail.ru ORCID 0000-0003-2128-8560

Kuchieva Agunda Melsova, MD

Affiliations: 119991, Russia, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, p. 2. Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenovskiy University), doctor of the artificial kidney department of the Clinic for Nephrology, Internal and Occupational Diseases, Clinical Hospital No. 3, tel. 8-906-044-03-97, agunda_81@mail.ru ORCID 0000-0002-8360-7734

Li Olga Alexandrovna, MD

Affiliations: 119991, Russia, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, p. 2. Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after

I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenovskiy University), doctor of the artificial kidney department of the Clinic for Nephrology, Internal and Occupational Diseases, Clinical Hospital No. 3, tel. 8-925-829-16-06, shoa1978@bk.ru ORCID 0000-0003-1739-677X

Roshchupkina Svetlana Vasilievna, MD

Affiliations: 119991, Russia, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, p. 2. Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenovskiy University), Head of the Department of Nephrology, Clinic for Nephrology, Internal and Occupational Diseases, Clinical Hospital No. 3, tel. 8-916-614-41-81, roschupkina.sv@yandex.ru

Postgraduate student Cao Wenjing, MD

Affiliations: 119991, Russia, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, p. 2. Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology of the Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, tel. 8-8-916-903-72-38, lrwj101031@gmail.com ORCID 0000-0003-2694-4547

Поступила в редакцию: 18.12.2019

Принята в печать: 31.01.2020

Article received: 18.12.2019

Accepted for publication: 31.01.2020