

Іванов Д.Д.¹ , Дядик О.О.¹, Ротова С.О.¹, Іванова М.Д.² ¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна²Університет Мілано-Бікокка, м. Мілан, Італія

10-річний особистий досвід застосування ритуксимабу в нефрологічних пацієнтів

For citation: *Pochki*. 2020;9(2):99-104. doi: 10.22141/2307-1257.9.2.2020.203409

Резюме. У статті наведені дані 10-річних спостережень авторів щодо призначення ритуксимабу при хронічній хворобі нирок, що була викликана гломерулонефритом, системним червоним вовчаком або васкулітом. 27 дорослих пацієнтів (34 ± 6 років, 10 (37 %) чоловіків, 17 (63 %) жінок, тривалість ниркового захворювання становила $3,2 \pm 0,3$ року), 2 — із трансплантованою ниркою і 6 дітей отримували ритуксимаб у дозі 1 г двічі з перервою 2 тижні і потім через півроку. Середня доза ритуксимабу становила 2,4 г на курс лікування на одного хворого. 86 % (23) хворих була проведена біопсія, 17 % (4) — двічі, 4 % (1) — тричі, CD20-позитивні клітини в нефробіоптаті визначали 17 пацієнтам (74 %). Перед другим введенням ритуксимабу (через 6 місяців після першого введення) проводилось дослідження CD20 у сироватці крові, за наявності будь-якої кількості клітин або збереженні активного процесу доза ритуксимабу становила повторно по 1 г двічі. У 3 пацієнтів (11 %) під час введення препарату на $2,00 \pm 0,25$ години була алергічна реакція на нього. Для контролю артеріального тиску в гіпертензивних пацієнтів додатково призначали торацемід та моксонідин після введення метилпреднізолону. Супроводжувальна терапія включала призначення інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та сечогінні. Для оцінки ефективності терапії ритуксимабом використовували 2 показники: рівень протеїнурії (на початок лікування становив $3,7 \pm 1,0$ г/добу) та розрахункову швидкість клубочкової фільтрації (EPI) (на початок лікування — $55,50 \pm 3,33$ мл/хв). Загальна ефективність лікування ритуксимабом у досягненні ремісії становила 74 % серед нефрологічних пацієнтів, проте суттєво відрізнялась при різних нозологічних формах: найвища спостерігалась при люпус-нефриті (до 80 %), у половини пацієнтів із фокально-сегментарним гломерулосклерозом і мембранозною нефропатією, та абсолютно неефективною терапією була при гранулематозі з поліангіїтом при синдромі Гудпасчера. Прогностична значимість виявлення CD20 у нефробіоптаті для обґрунтування призначення ритуксимабу потребує подальших досліджень, проте їх велика кількість є прогностично несприятливим фактором. Визначення CD20 у крові може бути додатковим інструментом для обґрунтування строків другого/третього введення ритуксимабу.

Ключові слова: ритуксимаб; хронічна хвороба нирок; ритуксимаб при хронічній хворобі нирок; CD20 і терапія ритуксимабом

Вступ

Ритуксимаб на сьогодні є найбільш часто вживаним імунобіологічним препаратом в нефрології. Його застосовують у разі, коли попередня терапія вичерпала свої можливості. Відомо, що патологічна продукція надмірної кількості антитіл В-лімфоцитами притаманна для численних первинних та вторинних гломерулопатій. Тому необхідні специфічні та менш токсичні методи лікування, спрямовані на В-клітини, що про-

дукують антитіла. Ритуксимаб вибірково виснажує CD20, тому є варіантом вибору лікування для опосередкованих антитілами захворювань нирок [1].

Ритуксимаб був затверджений для медичного використання в 1997 році [2]. Ритуксимаб — це химерне (миша/людина) моноклональне антитіло проти білка CD20, яке в основному знаходиться на поверхні В-клітин імунної системи. Він руйнує (комплементзалежна цитотоксичність) як нормальні, так і злоякісні

© 2020. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Іванов Дмитро Дмитрович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри нефрології і нирково-замісної терапії, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: ivanovdd@i.kiev.ua

For correspondence: Dmytro D. Ivanov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of nephrology and renal replacement therapy, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: ivanovdd@i.kiev.ua

Full list of author information is available at the end of the article.

В-клітини, які мають кластер диференціювання CD20 на своїх поверхнях, і тому використовується для лікування захворювань, які характеризуються надлишком кількості В-клітин, надактивних В-клітин або дисфункціональних В-клітин. Це обумовлює його офіційне призначення за інструкцією при В-клітинних неходжкінських лімфомах, а також при хронічному лімфолейкозі, ревматоїдному артриті, гранулематозі з поліангіїтом і мікроскопічному поліангіїті [3]. Ритуксимаб був першим моноклональним антитілом проти CD20, схваленим FDA для лікування В-клітинних пухлин, а пізніше — для автоімунних захворювань [4–7].

Поза показаннями ритуксимаб застосовували при автоімунній гемолітичній анемії, тромботичній та ідіопатичній тромбоцитопенічній пурпурі, синдромі Еванса, бульозних шкірних захворюваннях, цукровому діабеті 1-го типу, синдромі Шегрена, хворобі Девіка, офтальмопатії Грейвса, автоімунному панкреатиті, IgG4- та IgA-опосередкованих хворобах, трансплантації [8]. За наявності захворювань нирок найчастіше ритуксимаб використовували при вовчаковому нефриті, мембранозній нефропатії, нефротичному синдромі (гормонозалежному і гормонорезистентному) та прогресуючих хворобах нирок.

Мета дослідження: оцінити досвід 10-річного лікування ритуксимабом та його ефективність у пацієнтів із прогресуючим перебігом нефрологічного захворювання.

Матеріали та методи

У табл. 1 наведена клінічна характеристика 27 пацієнтів, які отримували ритуксимаб у зв'язку з прогресуючим перебігом нефрологічного захворювання або ураженням нирок на тлі васкуліту [9]. Середній вік хворих — 34 ± 6 років, розподіл за статтю — 10 (37 %) чоловіків, 17 (63 %) жінок. Тривалість ниркового захворювання становила $3,2 \pm 0,3$ року.

Пацієнти отримували ритуксимаб за схемою 1 г двічі з перервою 2 тижні два рази на рік. Середня доза ритуксимабу становила 2,4 г на курс лікування на одного хворого. Окрім наведених у табл. 1 даних, 4 дитини (3 хлопчики, 1 дівчинка) отримували лікування ритуксимабом у зв'язку з гормонозалежною формою безперервно рецидивуючого нефротичного синдрому, 2 дитини — із приводу системного червоного вовчака (СЧВ). Двом дорослим пацієнтам проводилась синхронізація ритуксимабу з плазмаферезом у лікуванні кризи відторгнення трансплантованої нирки.

У жодного пацієнта, який проходив лікування ритуксимабом, не було розвитку онкологічної патології.

Протокол призначення ритуксимабу передбачав попереднє внутрішньовенне введення метилпреднізолону в дозі 0,50–0,75 г, потім ритуксимабу 1 г протягом 6–8 годин інфузоматом двічі з інтервалом у 2 тижні. Через 6 місяців вводили повторно 1–2 г, за потреби проводили третє введення в дозі 0,5–1,0 г. Один пацієнт із мембранозною нефропатією отримав 4 введення, один ВІЛ-інфікований — 6 разів. Дітям доза препаратів розраховувалась на 1 кг маси тіла, максимальна кількість

введень — 3 (двічі на початку й одна доза повторно) протягом року. Усі пацієнти давали інформовану згоду на ведення препарату.

Перед другим введенням ритуксимабу (через 6 місяців після першого введення) проводилось дослідження CD20 у сироватці крові, за наявності будь-якої кількості клітин або збереженні активного процесу доза ритуксимабу становила повторно по 1 г двічі.

У трьох пацієнтів (11 %) під час введення на $2,00 \pm 0,25$ години спостерігалась алергічна реакція на ритуксимаб у вигляді висипу, лихоманки та головного болю, у зв'язку з чим їм припинили призначення препарату. У всіх інших пацієнтів переносимість препарату була доброю. Для контролю артеріального тиску в гіпертензивних пацієнтів додатково призначали торасемід та моксонідин після введення метилпреднізолону.

Супроводжувальна терапія включала призначення інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, сечогінні. Глюокортикоїди за наявності їх прийому повністю відміняли протягом 2 місяців, за виключенням пацієнтів із СЧВ, у яких залишали мінімальну дозу 8 мг метипреду через добу.

Для оцінки ефективності терапії ритуксимабом використовували 2 показники: рівень протеїнурії (на початку лікування становив $3,7 \pm 1,0$ г/добу) та рШКФ (ЕРІ) (на початку лікування — $55,50 \pm 3,33$ мл/хв). Додатково оцінювали рівень артеріального тиску. У пацієнтів із прогресуючим перебігом фіксували початок нирково-замісної терапії.

86 % (23) пацієнтів було проведено біопсію, 17 % (4) — двічі, 4 % (1) — тричі, CD20-позитивні клітини в нефробіоптаті визначили в 17 пацієнтів (74 %) (рис. 1, 2).

Результати та обговорення

Загальна ефективність ритуксимабу у вигляді досягнення ремісії/часткової ремісії становила 74 %: із 27 дорослих у 2 поступово знижувалась рШКФ, 4 пацієнти перейшли на нирково-замісну терапію, 1 померла, серед дітей: усі 4 дитини досягли повної клініко-лабораторної ремісії. Серед пацієнтів, у яких був позитивний результат, динаміка протеїнурії до/після лікування становила $3,4 \pm 0,8$ г/добу та $0,3 \pm 0,1$ г/добу, рШКФ — $55,50 \pm 3,33$ та $64,10 \pm 2,33$ мл/хв відповідно. У двох пацієнтів із трансплантованою ниркою застосування плазмаферезу з ритуксимабом дозволило припинити криз відторгнення.

За нозологічними одиницями найгірший результат лікування був при гранулематозі Вегенера — обидва пацієнти перейшли на нікотинзамісну терапію (одна померла від ускладнень), синдромі Гудпасчера — пересаджена нирка з наступним відторгненням. Аналіз окремих нозологічних форм поданий у табл. 2.

Прогностична роль наявних CD20-позитивних клітин у біоптаті була виявлена тільки для пацієнтів із великою кількістю клітин у клітинних інфільтратах, в інтерстиції та в гломерулах. Чутливість методу становила 82 %, специфічність — 67 %.

У позитивній оцінці ефективності застосування ритуксимабу можна виділити два варіанти: позитивна динаміка клініко-лабораторних показників, що супроводжується зниженням протеїнурії та стабілізацією/покращанням рШКФ, та клінічний ефект без покращання лабораторних показників. Якщо перший варі-

ант є цілком зрозумілим та бажаним, другий, на наш погляд, теж виправдовує призначення ритуксимабу. У 3 пацієнтів із СЧВ застосування ритуксимабу не дозволило зупинити прогресивної втрати функції нирок та запобігти застосуванню НЗТ. Проте шкірні та судинні прояви повністю ліквідувались.

Таблиця 1. Характеристика пацієнтів, які отримували терапію ритуксимабом

Пацієнт	Клінічний діагноз	Морфологічний діагноз	Початковий/кінцевий рівень протеїнурії	Доза ритуксимабу, г	рШКФ до/після, мл/хв
М.	ГН, НС	1. ОГН 2. ФСГС (NOS тип), велика кількість В-лімфоцитів	5/1,7 Рецидив НС через 3 міс.	3	45/58
Д.	СЧВ, НС	ЛН IV типу	7/0,1	1	48/68
М.	НС, СПІД	ФСГС, 50% склероз, CD20 поодинокі	4/0,1	4,5	45/54
К.	ГН, ІСС, НС	Двічі: ФСГС, CD20 поодинокі	3,5/2,8	2	56/32
М.	ГН, НС	ФСГС	8/1,0	3	52/56
П.	СЧВ, НС	ЛН IV типу	3/1,3	2	52/58
Г.	Гранулематоз при поліангіїті		6/0,5	2,5	36/НЗТ
Т.	СЧВ, НС	Двічі: ЛН IV типу з ТІК	8/2,5	2	82/63
Н.	СЧВ, НС	ЛН IV типу	4/0,2	3	52/67
Д.	ГН, НС	МН, CD20 поодинокі	5/0	3	67/90
Ж.	ГН, НС	ВГН IV типу + МЗГН	4/0,1	3	42/68
М.	СЧВ, ІСС	ЛН IV типу	0,8/0,1	2,5	76/75
К.	Синдром Гуд-пасчера	ГН із напівмісяцями	5/1,5	3	33/НЗТ
Л.	ГН, ІСС	Двічі: МН, CD20 поодинокі	1,5/0,3	2	67/69
М.	ГН, НС	Двічі, МЗКГН із ТІК	5/5	2	46/НЗТ
П.	СЧВ, НС	ЛН V типу	2/0,1	3	52/68
Б.	СЧВ, ІСС	–	0,6/0,1	1,5	72/74
В.	ЛН, НС	ВГН IV типу	3/0,1	2	66/74
У.	ГН, ІСС	–	1,5/0,3	3	36/42
Р.	ГН, НС	МЗКГН	4/0,1	2	46/63
К.	СЧВ, НС	ЛН IV типу	3/0,3	2	47/57
С.	ГН, НС	IgA-нефропатія	3/0,2	2	84/87
С.	ГН, НС	МЗКГН	8/2	2	22/32
К.	ГН, ІСС	–	2,7/0,6	3	76/32
Л.	ГН, НС	МЗКГН, велика кількість (CD20+??) В-лімфоцитів	6/3	3	42/НЗТ
О.	АНЦА-асоційований васкуліт — гранулематоз із поліангіїтом	Швидкопрогресуючий ГН (pauci-immune варіант) із ТІК, велика кількість (CD20+??) В-лімфоцитів	4	2	35/ех (ускладнення терапії — пневмоцистна пневмонія)
Р.	ГН, НС із кріоглобулінемією	МН із ТІК	12/0,5	2	36/61

Примітки: ВГН — вовчаковий гломерулонефрит; ГН — гломерулонефрит; ІСС — інфекція сечової системи; СЧВ — системний червоний вовчак; МЗКГН — мезангіокапілярний ГН; ЛН — люпус-нефрит; НЗТ — нирково-замісна терапія; НС — нефротичний синдром; МН — мембранозна нефропатія, ТІК — тубулоінтерстиціальний компонент; рШКФ — розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; ФСГС — фокально-сегментарний гломерулосклероз.

Загальне враження від застосування ритуксимабу позитивне, акуратне призначення препарату не викликає негативних вражень навіть за відсутності очікуваного ефекту. На жаль, при гранулематозі з поліангіїтом наш досвід виявився абсолютно негативним. Отримані нами дані збігаються за окремими нозологіями з оглядами літератури [10, 11]. Так, ремісію при СЧВ досягнуто в 67 %, при МН — у 76 %, при ФСГС — у 74 %. В іншому обзорі 78% ефективність ритуксимабу документована при СЧВ, люпус-нефриті при окремих морфологічних типах (III–V), 50–60 % — при МН та 71 % — при ФСГС, проте виявилась значно нижчою при гранулематозі з поліангіїтом (негативний результат проти 76 %) [11].

Слід відзначити, що тільки 2 пацієнти, що були з трансплантованою ниркою, отримували ритуксимаб у комбінації із цитостатиками та невеликою дозою гормона. У всіх інших випадках циклофосфан, мофетилу мікофенолат були відмінені перед призначенням

ритуксимабу, крім 6–8 мг метипреду для осіб із СЧВ. Таким чином, наведені дані — це монотерапія ритуксимабом.

Разом із тим така терапія не була ефективною у всіх пацієнтів. Як можна підвищити її результат? На нашу думку, перспективними є 2 підходи: комбінація з мофетилу мікофенолатом або хлорамбуцилом або використання обинутузумабу — рекомбінантного гуманізованого моноклонального антитіла другого типу (ритуксимаб 1-го типу). Так, є декілька робіт, в яких стверджується про ефективність обинутузумабу при МН, одна з них — [12]. Можливо, є доцільним тестування антитіл до рецептора фосфоліпази А2 — рецептора М-типу для визначення ефективності такої терапії.

Ще один аспект є важливим. В інструкції до препарату не вказані нозології, при яких нерідко успішно застосовують препарат. Тому інформована згода, пояснення про те, як діє препарат, та можливий його ефект є складовою лікування [13].

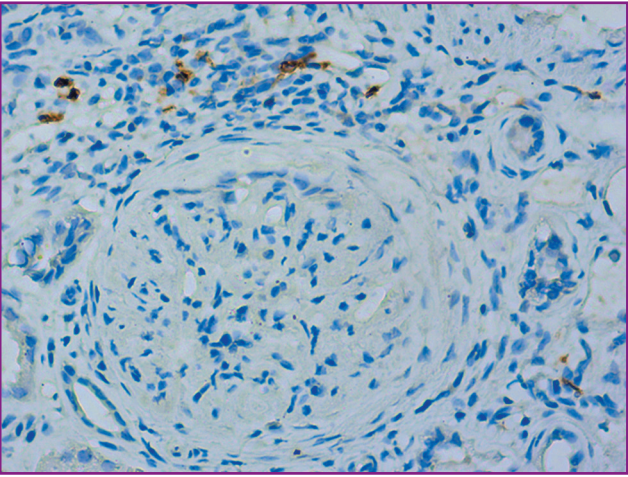


Рисунок 1. Пацієнт М., 33 р. ФСГС. Навколо клубочка, у ділянках клітинного інфільтрату, поодинокі CD20-позитивні В-лімфоцити. Імуногістохімічне дослідження з моноклональним антитілом до CD20, збільшення ×400

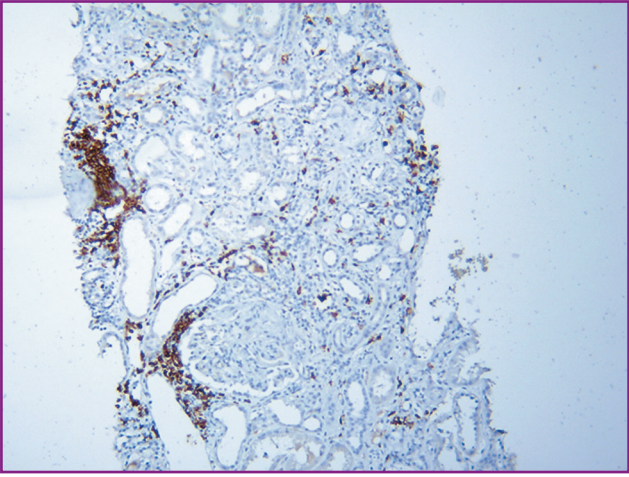


Рисунок 2. Пацієнтка О., 54 р. Гранулематоз із поліангіїтом — швидкопрогресуючий ГН (раусіттипе варіант). Велика кількість CD20-позитивних В-лімфоцитів у клітинних інфільтратах різної локалізації. Імуногістохімічне дослідження з моноклональним антитілом до CD20, збільшення ×100

Таблиця 2

Нозологія	Добова протеїнурія до/після лікування, г/добу	Статистична значущість	рШКФ до/після лікування, мл/хв	Статистична значущість	Примітка
Гранулематоз із поліангіїтом, синдром Гудпасчера, n = 3	2,5 ± 0,5/ 4,1 ± 1,1	н/д	34,0 ± 0,9/ 7,0 ± 3,1	P ≤ 0,05	Негативний результат
МН, n = 3	6,00 ± 3,05/ 0,3 ± 0,1	P ≤ 0,05	56,0 ± 10,3/ 63,00 ± 2,84	н/д	66% результат
ФСГС, n = 4	5,1 ± 1,0/ 1,40 ± 0,57	н/д	50,0 ± 2,7/ 50,0 ± 6,0	н/д	70% результат
ЛН IV типу, n = 8	4,1 ± 0,5/ 0,5 ± 0,3	P ≤ 0,05	62,0 ± 5,8/ 68,0 ± 3,7	н/д	78% результат
НС, гормонозалежний	3,7 ± 1,0/0	P ≤ 0,05	87,0 ± 3,1/ 91,0 ± 2,2	н/д	100% результат

Примітка: н/д — немає даних.

Висновки

1. Загальна ефективність лікування ритуксимабом у досягненні ремісії становила 74 % серед нефрологічних пацієнтів, проте суттєво відрізнялась при різних нозологічних формах: найвища спостерігалась при люпус-нефриті (до 80 %), у половини пацієнтів із ФСГС і МН, та абсолютно неефективним лікування було при гранулематозі з поліангіїтом при синдромі Гудпасчера.

2. Прогностична значимість виявлення CD20-позитивних клітин у нефробиоптаті для обґрунтування призначення ритуксимабу потребує подальших досліджень, проте їх велика кількість є прогностично несприятливим фактором.

3. Визначення CD20 у крові може бути додатковим інструментом для визначення строків другого/третього введення ритуксимабу.

4. Лікування ритуксимабом є ефективною та безпечною (?) опцією переважно для пацієнтів із ЛН, опцією вибору при МН та ФСГС.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Вклад авторів: Іванов Д.Д. — 32 клінічні спостереження; Ротова С.О. — 3 клінічні спостереження; Дядик О.О. і Іванова М.Д. — патоморфологічний аналіз.

References

1. Ramanath V, Nistala R, Chaudhary K. Update on the role of rituximab in kidney diseases and transplant. *Expert Opin Biol Ther*. 2012;12(2):223-233. doi:10.1517/14712598.2012.646984.
2. Bosch X, Ramos-Casals M, Khamashta MA, editors. *Drugs Targeting B-Cells in Autoimmune Diseases*. USA: Springer; Basel; 2014. doi: 10.1007/978-3-0348-0706-7.
3. *Rituximabi: instructions for medical use of the drug*. Available from: <https://chemoteka.com.ua/ua/instructions/substance/201>.
4. Melnyk AA. Immunobiological drugs in the treatment of rheumatic diseases. *Počki*. 2019;8(3):174-188. doi: 10.22141/2307-1257.8.3.2019.176456. (in Ukrainian).

5. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum*. 2012;64(4):1215-1226. doi:10.1002/art.34359.
6. Jónsdóttir T, Zickert A, Sundelin B, Henriksson EW, van Vollenhoven RF, Gunnarsson I. Long-term follow-up in lupus nephritis patients treated with rituximab—clinical and histopathological response. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(5):847-855. doi:10.1093/rheumatology/kes348.
7. 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):222-233. doi:10.1002/art.27233.
8. *Rituximab*. Available from: <https://en.wikipedia.org/wiki/Rituximab>
9. Ivanov DD, Tikhonenko NO, Tomin KV. Lupus Nephritis: Experience of Treatment with Rituximab (Clinical Observation). *Počki*. 2012;1(2):68-70. (in Ukrainian).
10. Chauhan K, Mehta AA. Rituximab in kidney disease and transplant. *Animal models and experimental medicine*. 2019;2(2):76-82. doi: 10.1002/ame2.12064.
11. Ramanath V, Nistala R, Chaudhary K. Update on the role of rituximab in kidney diseases and transplant. *Expert Opin Biol Ther*. 2012;12(2):223-233. doi:10.1517/14712598.2012.646984.
12. Klomjit N, Fervenza FC, Zand L. Successful Treatment of Patients With Refractory PLA2R-Associated Membranous Nephropathy With Obinutuzumab: A Report of 3 Cases. *Am J Kidney Dis*. 2020;S0272-6386(20)30637-5. doi:10.1053/j.ajkd.2020.02.444.
13. Oxford Kidney Unit. Treating kidney diseases with rituximab: information for patients.
14. Available from: <https://www.ouh.nhs.uk/patient-guide/leaflets/files/34610Prituximab.pdf>

Отримано/Received 09.04.2020

Рецензовано/Revised 20.04.2020

Прийнято до друку/Accepted 30.04.2020 ■

Information about authors

Dmytro D. Ivanov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of nephrology and renal replacement therapy, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine; e-mail: drivanovdd@gmail.com; ORCID iD: orcid.org/0000-0003-2609-0051

Olena O. Dyadyk, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pathologic and topographic anatomy, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Svitlana O. Rotova, MD, PhD, Professor, Head of the Department of nephrology and renal replacement therapy, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Mariia Ivanova, PhD researcher, Università di Milano-Bicocca, Milan, Italy; ORCID iD: orcid.org/0000-0002-7636-1000

Іванов Д.Д.¹, Дядик О.О.¹, Ротова С.О.¹, Іванова М.Д.²

¹Національна медична академія послєдипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Київ, Україна

²Университет Милано-Бикокка, г. Милан, Италия

10-летний личный опыт применения ритуксимаба у нефрологических пациентов

Резюме. В статье приведены данные 10-летних наблюдений авторов по использованию ритуксимаба при хронической болезни почек, вызванной гломерулонефритом, системной красной волчанкой или васкулитом. 27 взрослых пациентов (34 ± 6 лет, 10 (37 %) мужчин, 17 (63 %) женщин; продолжительность почечного заболевания составила 3,2 ± 0,3 года),

2 — с трансплантированной почкой и 6 детей получали ритуксимаб в дозе 1 г дважды с перерывом 2 недели и потом через полгода. Средняя доза ритуксимаба составила 2,4 г на курс лечения на одного больного. 86 % (23) больных была проведена нефробиопсия, 17 % (4) — дважды, 4 % (1) — трижды, CD20-позитивные клетки в нефробиоптате определяли 17 па-

пациентам (74 %). Перед вторым введением ритуксимаба (через 6 месяцев после первого введения) проводилось исследование CD20 в сыворотке крови, при наличии любого количества клеток или сохранении активного процесса доза ритуксимаба составляла повторно по 1 г дважды. У 3 пациентов (11 %) при введении препарата на $2,00 \pm 0,25$ часа была аллергическая реакция на ритуксимаб. Для контроля артериального давления у гипертензивных пациентов дополнительно назначали тора-семид и моксонидин после введения метилпреднизолонa. Со-проводительная терапия включала назначение ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и мочегонные. Для оценки эффективности терапии ритуксимабом использо-вали 2 показателя: уровень протеинурии (до начала лечения составил $3,7 \pm 1,0$ г/сут) и расчетную скорость клубочковой фильтрации (ЕРІ) (до начала лечения — $55,50 \pm 3,33$ мл/мин). Общая эффективность лечения ритуксимабом в достижении

ремиссии составила 74 % среди нефрологических пациентов, однако существенно отличалась при разных нозологических формах: самая высокая наблюдалась при люпус-нефрите (до 80 %), у половины пациентов с фокально-сегментарным гло-мерулосклерозом и мембранозной нефропатией, и абсолютно неэффективным лечение было при гранулематозе с полианги-итом при синдроме Гудпасчера. Прогностическая значимость выявления CD20 в нефробиоптате для обоснования назначе-ния ритуксимаба требует дальнейших исследований, однако большое количество CD20 является прогностически неблаго-приятным фактором. Определение CD20 в крови может быть дополнительным инструментом для обоснования сроков вто-рого/третьего введения ритуксимаба.

Ключевые слова: ритуксимаб; хроническая болезнь почек; ритуксимаб при хронической болезни почек; CD20 и терапия ритуксимабом

D.D. Ivanov¹, O.O. Dyadyk¹, S.O. Rotova¹, M.D. Ivanova²

¹Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

²Universita di Milano-Bicocca, Milan, Italy

10-year personal experience of rituximab use in nephrological patients

Abstract. The article presents 10-year authors' experience of rituximab use in chronic kidney disease caused by glomerulone-phritis, systemic lupus erythematosus, or vasculitis. Twenty-seven adult patients (34 ± 6 years, 10 (37 %) men, 17 (63 %) women, du-ration of renal disease 3.2 ± 0.3 years), 2 people with transplanted kidney and 6 children received rituximab at a dose of 1 g twice with an interval of 2 weeks and then after six months. The average dose of rituximab was 2.4 g per treatment course per patient. Twenty-three (86 %) individuals underwent nephrobiopsy, four (17 %) — twice, and one (4 %) person — three times, CD20-positive cells in the renal biopsy specimen were determined in 17 patients (74 %). Before the second injection of rituximab (6 months after the first injection), a blood serum CD20 was studied; in the presence of any number of cells or evidence for an active process, the dose of rituximab was repeated 1 g twice. Three patients (11 %) had an allergic reaction to the drug for 2.00 ± 0.25 hours. To control blood pressure in hypertensive patients, torasemide and moxo-nidine were additionally prescribed after administration of me-thylprednisolone. The therapy included administration of renin-

angiotensin system inhibitors and diuretics. Two criteria were used to evaluate the effectiveness of rituximab therapy: the level of proteinuria (before treatment initiation it was 3.7 ± 1 g/day) and estimated glomerular filtration rate (before treatment ini-tiation it was 55.50 ± 3.33 ml/min). The overall effectiveness of rituximab treatment in achieving remission was 74 % among nephrological patients; however, it differed significantly in vari-ous nosological forms: it was highest in lupus nephritis (up to 80 %), in half of patients with focal segmental glomerulosclero-sis and membranous nephropathy and was absolutely ineffective in granulomatosis with polyangiitis and Goodpasture syndrome. The prognostic significance of detecting CD20 in the renal biopsy specimen to justify the prescription of rituximab requires further researches; however, a large amount of CD20 is a prognostically unfavorable factor. Determination of CD20 in the blood can be an additional tool to justify the timing of the second/third adminis-tration of rituximab.

Keywords: rituximab; chronic kidney disease; rituximab in chronic kidney disease; CD20 and rituximab therapy