

УДК 616.61-008.6-053.2:602.68:615.277.3

DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.11.2.2022.365>Вакуленко Л.І.¹ , Литвинова О.М.², Посмітюха І.В.²¹Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна²КП «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» Дніпропетровської обласної ради, м. Дніпро, Україна

Застосування ритуксимабу в лікуванні дітей з нефротичним синдромом

For citation: *Роскі. 2022;11(2):86-91. doi: 10.22141/2307-1257.11.2.2022.365*

Резюме. Актуальність. Високий рівень рецидивів нефротичного синдрому в дітей і наслідки у вигляді стероїдної залежності й високого ризику побічних ефектів від кортикостероїдів потребують використання імуносупресивних стероїдзберігаючих засобів, які б збільшили довгострокову ремісію. Можливим альтернативним варіантом лікування визнане застосування ритуксимабу, химерного анти-CD20 моноклонального антитіла, яке інгібує CD20-опосередковану проліферацію і диференціацію В-клітин, що призводить до виснаження В-лімфоцитів периферичної крові. **Мета дослідження:** оцінка ефективності й безпеки лікування рецидиву нефротичного синдрому в дітей з використанням ритуксимабу на прикладі трьох клінічних випадків. **Матеріали та методи.** Проаналізований досвід призначення ритуксимабу в дітей за базами даних Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health і поданий власний аналіз лікування трьох дітей зі стероїдчутливим нефротичним синдромом. **Результати.** Проведено лікування нефротичного синдрому трьох дітей віком 5–7 років за допомогою ритуксимабу. Одна дитина мала другий рецидив, двоє дітей — перший рецидив. Попередній епізод нефротичного синдрому в усіх дітей лікувався відповідно до рекомендацій KDIGO 2021. Усі пацієнти отримали ритуксимаб по два внутрішньовенних введення (з інтервалом у два тижні) з розрахунку 15 мг/кг протягом 5–6 годин з попереднім введенням метилпреднізолону в дозі 7–10 мг/кг. Одна дитина мала побічні реакції на перше введення ритуксимабу у вигляді артеріальної гіпотензії до 70/40 мм рт.ст. і тахікардії до 116–118 уд/хв. Зменшення швидкості введення допомогло ліквідувати побічні ефекти. Наступне введення через два тижні дитина перенесла добре. Двоє інших дітей будь-яких побічних реакцій на обидва введення ритуксимабу не мали. Протягом 1 місяця після введення ритуксимабу побічних ефектів і гематологічних змін зареєстровано не було. Наступне введення ритуксимабу планується через 6 місяців після останнього введення з попереднім контролем рівня CD20. **Висновки.** Аналіз проведених досліджень застосування ритуксимабу підтверджує високу ефективність препарату при нефротичному синдромі в дітей і необхідність довгострокової оцінки. Ритуксимаб може розглядатися як препарат першої лінії для лікування рецидивів нефротичного синдрому, зокрема в умовах обмежених ресурсів. Наш особистий досвід призначення ритуксимабу виявив незначні короткострокові побічні реакції.

Ключові слова: діти; стероїдчутливий нефротичний синдром; ритуксимаб

Вступ

Дитячий ідіопатичний нефротичний синдром (ІНС) є одним з найпоширеніших захворювань клубочків, з якими стикаються дитячі нефрологи в усьому світі [1–3]. Захворюваність на нефротичний синдром (НС) залишається стабільною протягом останніх 60 років і

становить, за різними даними, 2–16,9 на 100 000 дітей у всьому світі зі значним варіюванням між різними етнічними групами й регіонами [1, 3–5]. Незважаючи на це, у близько 80 % дітей із стероїдчутливим нефротичним синдромом (СЧНС) виникають рецидиви, 30 % пацієнтів мають один рецидив після першого курсу

© 2022. The Authors. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), 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: Вакуленко Людмила Іванівна, доктор медичних наук, професор кафедри педіатрії 2, Дніпровський державний медичний університет, вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: vakulenkol@ukr.net; контактний тел.: +38 (097) 158 88 88.

For correspondence: Liudmyla Vakulenko, PhD, MD, Professor of the Department of pediatrics 2, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: vakulenkol@ukr.net; phone +38 (097) 158 88 88.

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

терапії кортикостероїдами (КС), 10–20 % пацієнтів — три або чотири рецидиви, а в решті, близько 30–50 % пацієнтів, які мають часті рецидиви, формується часто рецидивуючий НС (ЧРНС) або стероїдозалежний НС (СЗНС) [1, 2, 5, 6–8].

Через такий неприйнятно високий рівень рецидивів діти піддаються ризику стероїдної залежності, побічних ефектів від кортикостероїдів і потребують призначення імуносупресивних стероїдзберігаючих засобів [1, 5, 7, 9]. Велика увага приділяється оптимізації стероїдзберігаючих режимів, які б збільшили довгострокову ремісію [5, 6, 8, 10, 11].

На сьогодні немає єдиної думки щодо оптимального препарату другого ряду для дітей, які мають рецидиви. Препаратом нової терапевтичної надії у веденні дітей зі СЗНС визнаний ритуксимаб (РТК) [6, 11, 12]. РТК, химерне анти-CD20 моноклональне антитіло, яке інгібує CD20-опосередковану проліферацію і диференціацію В-клітин, що призводить до виснаження В-лімфоцитів периферичної крові, все частіше використовується як стероїдзберігаючий варіант лікування в дітей з ІНС [6, 8, 13, 14]. РТК на сьогодні є найбільш вживаним імунобіологічним препаратом в нефрології [15].

Недавні дослідження показали, що РТК може бути препаратом першої лінії для лікування неускладненого ЧРНС/СЗНС на ранній стадії, хоча для підтвердження його ефективності й безпеки необхідні подальші дослідження [6, 7, 12, 16]. Потребують уточнення оптимальний режим лікування (доза, інтервал і цикли), клінічні наслідки й потенційні побічні ефекти в довгостроковій перспективі [3, 11, 17, 18].

Ми наводимо наш особистий досвід лікування з використанням РТК у педіатричних пацієнтів із НС, які отримували РТК протягом останніх місяців, щоб зробити свій внесок у висвітлення проблеми, надати корисну інформацію про роль РТК у лікуванні цієї патології в дітей.

Мета дослідження: оцінка ефективності й безпеки лікування рецидиву СЧНС у дітей з використанням РТК на прикладі трьох клінічних випадків.

Матеріали та методи

Проаналізований досвід призначення ритуксимабу в дітей за базами даних Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health і поданий власний аналіз лікування трьох дітей із СЧНС.

Проведений аналіз клініко-лабораторних особливостей СЧНС у дітей, які проходили обстеження й отримували лікування у відділенні урології з нефрологічними ліжками КП «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» ДОР.

СЧНС був діагностований у трьох дітей: хлопчика 7 років 7 місяців, хлопчика 5 років 11 місяців, дівчинки 5 років 6 місяців.

У старшого хлопчика був другий рецидив, у двох інших дітей — перший рецидив. Попередній епізод НС у всіх дітей лікували згідно з рекомендаціями KDIGO 2021 [19].

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальною комісією з питань медичної етики ДОДКЛ. На проведення досліджень було отримано інформовану згоду батьків дітей.

Результати

Ритуксимаб призначали після усунення протеїнурії на тлі отримання пацієнтами максимальної пероральної дози преднізолону (2 мг/кг).

У лікуванні ми використали протокол призначення РТК, який передбачав попереднє внутрішньовенне введення метилпреднізолону в дозі 10–15 мг/кг, а потім ритуксимабу 15 мг/кг протягом 5–6 годин за допомогою інфузомата двічі з інтервалом у 2 тижні [15]. РТК розводили у звичайному фізіологічному розчині (1 мг/мл) і вводили зі швидкістю 0,5–1,5 мл/хв протягом приблизно 6 годин.

У дні лікування РТК, оскільки пацієнти отримували попереднє внутрішньовенне введення метилпреднізолону, преднізолон відмінявся. На наступний день після інфузії пацієнти продовжували пероральний прийом КС у тому ж дозуванні.

Старший хлопчик, віком 7 років 7 місяців, під час першого введення РТК мав побічну реакцію у вигляді артеріальної гіпотензії до 70/40 мм рт.ст. і тахікардії до 116–118 уд/хв. Побічні ефекти були розцінені як реакція на збільшення швидкості введення РТК. Припинення інфузії з подальшим зменшенням швидкості введення допомогло усунути ці побічні ефекти. Наступне введення через два тижні дитина перенесла добре. Артеріальний тиск не знижувався менше ніж до 90/60 мм рт.ст., частота серцевих скорочень не перевищувала 92 уд/хв. Двоє інших дітей жодних побічних реакцій на обидва введення РТК не мали. Протягом 1 місяця після введення ритуксимабу побічних ефектів і гематологічних змін зареєстровано не було. Наступне введення РТК планується через 6 місяців після останнього введення після попереднього контролю рівня CD20 у крові. Час спостереження за старшим хлопчиком, який отримав РТК найпершим і мав небажані ефекти під час введення РТК, становить на сьогодні 1 місяць.

В умовах обмежених ресурсів застосування РТК може бути виходом зі скрутної ситуації, бо його прийом не потребує контролю фармакокінетики й знижує ризик негативних подій під час лікування.

Обговорення

Кортикостероїдна терапія продовжує залишатися наріжним каменем у лікуванні НС [8, 9]. Однак більшість пацієнтів з частими рецидивами стають залежними від терапії КС. Крім того, тягар побічних ефектів КС може бути значним: порушення лінійного росту, зміни поведінки, ожиріння, синдром Кушинга, артеріальна гіпертензія, офтальмологічні розлади (катаракта), порушення толерантності до глюкози, зниження мінеральної щільності кісткової тканини (остеопенія) [1, 6–8, 17].

Нещодавно було переглянуто дозу й тривалість застосування КС при рецидивах НС для оптимізації швидкості ремісії і мінімізації токсичності КС [19, 20]. Існує думка, що хоча оптимальний режим прийому КС для лікування рецидиву на сьогодні остаточно не визначено, мало ймовірно, що в прагненні досягти довготривалої ремісії для дітей з НС доза або тривалість прийому КС істотно змінять його перебіг [10]. Проведений метааналіз 54 досліджень показує, що за останні майже 70 років досягнуто лише незначних успіхів у довгостроковій ремісії після лікування початкового прояву НС, а ризик рецидивів знизився несуттєво (з 78,4 до 66,2 %), незалежно від тривалості початкового лікування стероїдами [1, 10].

Негативні ефекти хронічного лікування ГК спонукали до застосування імуносупресивної кортикостероїдзберігаючої терапії в пацієнтів із СЗНС [9, 15, 16, 20].

Некортикостероїдними імуносупресивними препаратами, які використовують найбільш часто, є циклофосфамід, інгібітори кальциневрину (ІКН) циклоспорин А і такролімус, а також антипроліферативні засоби — азатиоприн або мікофенолату мофетил. Хоча вони й подовжують періоди ремісії, 30–40 % пацієнтів потерпають через токсичність лікування, препарати мають значні потенційні побічні ефекти, зокрема гальмування росту й розвитку, ослаблення імунної функції, нефро- і нейротоксичність, дисліпідемія, а деякі з них вимагають проведення регулярного терапевтичного моніторингу лікарських засобів. Такі особливості обмежують використання цих препаратів у довгостроковій підтримуючій терапії [2, 5, 11, 12, 17].

З огляду на вищеперераховане необхідно дослідити альтернативні варіанти лікування НС.

Ритуксимаб

Нещодавно на підставі результатів успішних клінічних спостережень рятівною терапією НС, що важко піддається лікуванню, було визнано застосування РТК. РТК є химерним мишачим/людським моноклональним антитілом, яке інгібує CD20-опосередковану проліферацію і диференціювання всіх підгруп В-клітин, за винятком плазматичних [2, 14, 15, 17]. Завдяки своїй ефективності в індукції виснаження В-клітин РТК є придатним для лікування зляканої лімфоми й аутоімунних захворювань, таких як системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит і розсіяний склероз, а також використовувався для лікування клубочкових захворювань, таких як ідіопатична мембранозна нефропатія і васкуліт, пов'язаний з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами [2, 15].

На думку В. Bazargani та ін., механізм протирецидивного ефекту НС можна пояснити безпосередньою взаємодією РТК з кислотою сфінгомеліназоподібною фосфодіестеразою 3b на подоцитах, що призводить до стабілізації функції і структури останніх. Більше того, РТК регулює цитоскелет і регуляторні елементи CD20-позитивних В-клітин. З іншого боку, РТК зменшує проліферацію В-клітин через індукцію їх апоптозу. Відповідно, функція В-клітин і, отже, їх взаємодія з

Т-клітинами пригнічуються, що запобігає повторному розвитку ІНС у майбутньому [14.]

Хоча роль В-клітин у патогенезі ІНС не з'ясована, було показано, що РТК ефективний в індукції тривалої ремісії і дозволяє зменшити супутнє імуносупресивне лікування в пацієнтів із ЧРНС або СЗНС з високою ефективністю в дітей [2, 4, 8, 13].

Огляд досліджень

До недавнього часу РТК використовувався як засіб третьої або четвертої лінії через занепокоєння щодо потенційних серйозних побічних ефектів, але з розширенням досвіду проводяться дослідження з використанням РТК на ранніх стадіях захворювання [6, 8, 15, 18].

Одне з найбільших досліджень РТК у пацієнтів зі СЧНС і стероїдрезистентним НС (СРНС) опублікували А. Sinha та ін. Дослідники включили 101 пацієнта зі СЗНС, 82 з яких спочатку отримували 2 дози РТК. Автори виявили, що як кумулятивна доза КС, так і кількість рецидивів були нижчими через 6 і 12 місяців після призначення РТК порівняно з 6 і 12 місяцями до РТК. Більше того, була також розрахована кумулятивна доза циклоспорину, яка була нижчою після РТК, ніж до РТК [21].

Кілька досліджень продемонстрували багатообіцяючі ефекти РТК у досягненні повної або часткової ремісії в пацієнтів із СЗНС і СРНС шляхом припинення або зменшення стероїдної і/або імуносупресивної терапії.

Зовсім недавно Р. Ravanì та ін. провели багатоцентрове відкрите дослідження СЗНС, який розвинувся в дітей протягом попередніх 6–12 місяців, а ремісія підтримувалася високими дозами преднізолону (без ІКН). Пацієнтів розділили на 2 групи: преднізолон (контроль) і одноразовий прийом РТК (основна група). Дані довгострокового спостереження вказують на те, що РТК не поступається стероїдам у підтримці повної ремісії захворювання при лікуванні СЗНС. Що стосується контролю гематологічних даних, то кількість CD20 була зниженою до < 1 % через 1 місяць у всіх учасників, які отримували РТК. Середній час відновлення CD20 становив 5,8 місяця (медіана 5,5; діапазон 4–12 місяців). Жоден учасник не мав лімфоцитопенії або нейтропенії. Рівні IgG у сироватці крові через 3 місяці після інфузії РТК були такими ж, як і в групі порівняння, а РТК мав прийнятний короткостроковий профіль побічних ефектів [8].

У дослідженні R. Topaloglu та ін. за участю 41 дитини, 21 з яких мала СЧНС, а 20 — СРНС, лікування РТК протягом 1 року дозволило значно зменшити кумулятивні дози КС та ІКН. Автори встановили, що РТК має кращий вплив не тільки на результат захворювання, але й на динаміку показника росту в пацієнтів із СЧНС порівняно з пацієнтами із СРНС [9].

Наступне клінічне дослідження, до якого ввійшла 61 дитина зі СЗНС у періоді ремісії, продемонструвало, що середня тривалість ремісії була значно вищою в групі РТК (40 пацієнтів), ніж у контрольній групі (21 пацієнт), — 9,0 проти 2,9 місяця (P = 0,004). Через 6 місяців після лікування показники ремісії станови-

ли 74,3 % у групі РТК проти 31,3 % у групі контролю ($P = 0,003$) [17].

Цікавими, на наш погляд, є результати дослідження, що проводилось у лікарні третього рівня Іспанії, до якого увішли 8 пацієнтів з ідіопатичним СЗНС. Пацієнтам, яким раніше проводилась імуносупресивна терапія, у дослідженні призначалось лікування РТК у будь-який період розвитку захворювання. Повне виснаження В-лімфоцитів після введення РТК було підтверджено вже після першої дози в 7 пацієнтів. Період виснаження становив 10,3 місяця (6,5–16 місяців), і лише в одного пацієнта за цей період був рецидив захворювання. Після початку лікування спостерігалось зменшення кількості рецидивів (3,6 рецидиву/рік проти 0,1 рецидиву/рік протягом першого року після прийому ритуксимабу). Після першого циклу РТК у 87,5 % пацієнтів можна було відмінити один або кілька препаратів. Після лікування РТК було досягнуто зниження доз КС на 96,5 % (28,5 мг/м²/добу за три місяці до лікування проти 1 мг/м²/добу протягом останніх трьох місяців спостереження) [3].

Останнім часом РТК з різними показниками ефективності використовують для лікування пацієнтів із СЧНС. У четвертому оновленому огляді досліджень Кокранівського реєстру, які опубліковані до березня 2020 року, оцінювали користь і шкоду некортикостероїдних імуносупресивних препаратів у дітей з рецидивуючим перебігом СЧНС і дітей з першим епізодом НС. Систематичний огляд 43 рандомізованих контрольованих досліджень, який охопив 91 звіт (2428 дітей), показав, що пероральний або внутрішньовенний циклофосфамід, пероральний хлорамбуцил, левамизол, циклоспорин і РТК істотно знижують частоту рецидивів у дітей з рецидивуючим СЧНС. Дані щодо ефективності РТК такі: порівняно з ІКН і преднізолоном РТК зменшує кількість дітей, у яких рецидив виникає через 6 місяців (5 досліджень, 269 дітей) і 12 місяців (3 дослідження, 198 дітей), докази помірного рівня. Через 6 місяців рецидив виник у 126 дітей/1000 із РТК порівняно з 548 дітьми/1000, які отримували лікування СЧНС без РТК [5].

В Україні першим, хто застосував РТК у дітей із НС, був Д.Д. Іванов. Завдяки терапії РТК Д.Д. Іванов та ін. досягли повної клініко-лабораторної ремісії гормонозалежної форми безперервно рецидивуючого НС у дітей [15].

Сприятливі результати, отримані після лікування педіатричних пацієнтів з використанням РТК, підтверджують ефективність цього препарату при СЗНС. У рандомізованому клінічному дослідженні, яке охопило 120 дітей з СЗНС, один курс терапії РТК продемонстрував значно більший відсоток безрецидивної виживаності протягом 12 місяців спостереження, ніж стандартна підтримуюча терапія такролімусом (90,0 % проти 63,3 %). Середня кумулятивна доза КС протягом 1 року дослідження була нижчою при застосуванні РТК порівняно з такролімусом (25,8 мг/кг проти 86,3 мг/кг). Це дозволило зробити висновок, що в дітей із СЗНС РТК є більш ефективним, ніж такролімус, для підтримки ремісії і може розглядатися як перша лінія кортикостероїдзберігаючої терапії [12].

Дещо суперечливі дані отримали інші дослідники. Проведений аналіз шести рандомізованих контрольованих досліджень і одного ретроспективного порівняльного контрольованого дослідження з оцінки ефективності й безпеки РТК при СЗНС у дітей показав, що порівняно з контрольованою групою група лікування РТК досягла статистично значущого високого рівня повної ремісії і значущих відмінностей за рівнем сироваткового альбуміну й швидкості клубочкової фільтрації. Однак лікування РТК несуттєво впливало на рівень креатиніну сироватки крові й несуттєво зменшувало частоту протеїнурії. Крім того, не було знайдено переваг РТК щодо безпеки лікування [11].

На сьогодні з'являються перші дослідження, у яких РТК використовується як перший кортикостероїдзберігаючий засіб на ранній стадії неускладненого СЗНС. Результати проведеного відкритого рандомізованого контрольованого дослідження показали, що РТК дозволяє повністю відмінити стероїди в пацієнтів дитячого віку зі СЗНС, досягти стійкої ремісії, а препарат має прийнятний короткостроковий профіль побічних ефектів [8].

У Саудівській Аравії проводилось нерандомізоване пілотне дослідження, яке порівнювало РТК з циклофосфамідом як першим КС-зберігаючим засобом в 46 дітей із часто рецидивуючим і стероїдозалежним/стероїдчутливим НС. Дослідження показало незначне збільшення 1-річної безрецидивної виживаності в групі РТК (84,2 % проти 58,6 %, $P = 0,1$) [1].

З 2019 року проводиться багатоцентрове подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження IDEC-C2B8 для лікування неускладненого ЧРНС/СРНС у дітей, до якого залучені 40 пацієнтів із 12 закладів Японії, результати якого ще не опубліковані. Передбачається, що дослідження зможе підтвердити можливість використання РТК як терапії першої лінії в пацієнтів на ранніх стадіях неускладненого ЧРНС/СРНС [6].

Оптимальний режим дозування РТК при НС на сьогодні не визначено. У публікаціях, які ми аналізували, дозування РТК у пацієнтів із НС варіювало. У більшості досліджень РТК вводили в дозі 375 мг/м² один раз на тиждень протягом 4 тижнів, що схоже на протокол лікування В-клітинної лімфоми, в інших дослідженнях використовувалася одноразова або дворазова інфузія РТК [6, 15, 17, 19, 20].

Побічні явища

Загалом дослідники вважають, що РТК має прийнятний короткостроковий профіль побічних ефектів. Описані побічні явища були переважно легкими й тимчасовими. Так, у 30 з 59 проаналізованих пацієнтів (50,8 %) виникла легка транзиторна інфузійна реакція (дискомфорт у грудях, лихоманка, блювання або шкірна висипка), що купірувалася прийомом антигістамінних препаратів і зниженням швидкості інфузії [17].

Найбільшу кількість побічних ефектів вказали Ү.Н. Аһн та ін. — 76,3 % пацієнтів із СЗНС, які отримували РТК. Але при цьому автори зазначили, що не було суттєвих відмінностей між групою РТК і контрольованою групою щодо загальної частоти небажаних явищ та інфекцій.

Повідомлялося про тяжкі побічні реакції, які включали дискомфорт у грудях, біль в епігастрії, навколупупковий біль, кропив'янку, грип і середній отит. Один пацієнт помер від гіпертонічної енцефалопатії через 10 місяців після лікування РТК, але було визнано, що ця подія була викликана ускладненнями, пов'язаними з важковиліковним НС, а не лікуванням РТК. Припинення інфузії потребували 5 пацієнтів, усі вони змогли перенести наступне введення РТК. У 21 пацієнта (35,6 %) після лікування РТК виникла інфекція (в основному легка) [17].

Інші дослідники повідомляли про легку нудоту і/або висипання на шкірі, які в усіх випадках успішно лікували шляхом уповільнення швидкості інфузії РТК і збільшення дози хлорфенаміну [8].

У дослідженні R. Topaloglu та ін. лише 1 пацієнт із 21 зі СЧНС і 2 пацієнти з 20 хворих зі СРНС мали легкі побічні реакції, пов'язані з інфузією РТК (поколуювання в горлі). У всіх цих пацієнтів після зниження швидкості інфузії побічні ефекти ліквідувалися й повторно при наступних дозах РТК не виникали. Жоден пацієнт не мав серйозних інфекцій або інших побічних явищ [9].

Легкі побічні ефекти (один легкий бронхоспазм і дві шкірні реакції) спостерігали В. Guzmán Morais та ін. у 3 із 8 пацієнтів (37,5 %) під час інфузії РТК. У всіх випадках симптоми зникали після тимчасового припинення прийому препарату, а інфузію РТК можна було завершити пізніше. Протягом періоду спостереження не зафіксовано жодних інфекційних чи інших ускладнень, пов'язаних із лікуванням РТК [3].

З'являються повідомлення про довгострокові спостереження за лікуванням РТК. R. Topaloglu та ін. не спостерігали значних побічних ефектів, пов'язаних із застосуванням препарату, за період спостереження після прийому РТК (медіана 46,5 місяця, діапазон 5–97 місяців) [9].

Проблеми і перспективи

РТК показав задовільні характеристики з точки зору ефективності, і його застосування може бути перспективним методом лікування НС у дітей. Однак більшість дослідників висловлюють думку про необхідність подальших досліджень і збору додаткових даних для клінічної практики [5, 6, 11].

Особлива увага приділяється клінічним наслідкам і потенційним побічним ефектам у довгостроковій перспективі призначення РТК [3, 5, 6, 11, 18].

Доцільною вважається також розробка відповідних досліджень для уточнення оптимального режиму лікування (доза, інтервал і цикли) [3].

Дослідники очікують, що завдяки додатковим даним РТК незабаром буде стандартним методом лікування частих рецидивів або стероїдної залежності в дітей із НС [6].

Висновки

1. Аналіз проведених досліджень застосування РТК підтверджує високу ефективність препарату при НС і дозволяє розглядати його як перспективний метод лікування НС у дітей.

2. РТК може розглядатися як препарат першої лінії для лікування рецидивів НС.

3. Необхідно проводити подальші дослідження довгострокової ефективності й безпеки РТК.

4. Наш особистий досвід використання РТК у лікуванні рецидивів НС показав його ефективність і незначні поодинокі побічні реакції тільки під час інфузії.

Внесок авторів. Вакуленко Л.І. — огляд клінічних спостережень; Литвинова О.М. — огляд 3 клінічних спостережень; Посмітюха І.В. — огляд 3 клінічних спостережень.

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

Подяка. Автори висловлюють подяку завідувачу кафедри нефрології та нирковозамісної терапії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., професору Д.Д. Іванову за консультативну допомогу у веденні пацієнтів, клінічні випадки яких описані в даній статті.

References

1. McKay AM, Parekh RS, Noone D. Therapeutic trials in difficult to treat steroid sensitive nephrotic syndrome: challenges and future directions. *Pediatr Nephrol.* 2022 Apr 28;1-18. doi: 10.1007/s00467-022-05520-6.
2. Colucci M, Carsetti R, Cascioli S, et al. B Cell Reconstitution after Rituximab Treatment in Idiopathic Nephrotic Syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2016 Jun;27(6):1811-22. doi: 10.1681/ASN.2015050523.
3. Guzmán Morais B, Ordóñez Álvarez FÁ, Santos Rodríguez F, Martín Ramos S, Fernández Novo G. Rituximab treatment in pediatric patients with steroid-dependent nephrotic syndrome: A tertiary hospital. *An Pediatr (Engl Ed).* 2022 Feb;96(2):83-90. doi: 10.1016/j.anpede.2020.12.019.
4. Kallash M, Smoyer WE, Mahan JD. Rituximab Use in the Management of Childhood Nephrotic Syndrome. *Front Pediatr.* 2019 May 10;7:178. doi: 10.3389/fped.2019.00178.
5. Larkins NG, Liu ID, Willis NS, Craig JC, Hodson EM. Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Apr 16;4(4):CD002290. doi: 10.1002/14651858.CD002290.pub5.
6. Nagano C, Sako M, Kamei K, et al. Study protocol: multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of rituximab for the treatment of childhood-onset early-stage uncomplicated frequently relapsing or steroid-dependent nephrotic syndrome (JSKDC10 trial). *BMC Nephrol.* 2019 Aug 2;20(1):293. doi: 10.1186/s12882-019-1470-3.
7. Vivarelli M, Deschênes G. Idiopathic Nephrotic syndrome Working Group Report. Sep 2016. Available from: https://www.espn-online.org/wp-content/uploads/b_upload/IdiopathicNephroticsyndromeWorkingGroupReport2016.pdf.
8. Ravani P, Rossi R, Bonanni A, et al. Rituximab in Children with Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome: A Multicenter, Open-Label, Noninferiority, Randomized Controlled Trial. *J Am Soc Nephrol.* 2015 Sep;26(9):2259-66. doi: 10.1681/ASN.2014080799.
9. Topaloglu R, Gülhan B, Çelegen K, et al. Rituximab for Children With Difficult-to-Treat Nephrotic Syndrome: Its Effects on Disease Progression and Growth. *Front Pediatr.* 2019 Jul 30;7:313. doi: 10.3389/fped.2019.00313.

10. Veltkamp F, Rensma LR, Bouts AHM; LEARNS consortium. Incidence and Relapse of Idiopathic Nephrotic Syndrome: Meta-analysis. *Pediatrics*. 2021 Jul;148(1):e2020029249. doi: 10.1542/peds.2020-029249.
11. Liu S, Gui C, Lu Z, Li H, Fu Z, Deng Y. The Efficacy and Safety of Rituximab for Childhood Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr*. 2021 Aug 20;9:728010. doi: 10.3389/fped.2021.728010.
12. Basu B, Sander A, Roy B, Preussler S, Barua S, Mahapatra TKS, Schaefer F. Efficacy of Rituximab vs Tacrolimus in Pediatric Corticosteroid-Dependent Nephrotic Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2018 Aug 1;172(8):757-764. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.1323.
13. Iijima K, Sako M, Nozu K, et al; Rituximab for Childhood-onset Refractory Nephrotic Syndrome (RCRNS) Study Group. Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014 Oct 4;384(9950):1273-81. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60541-9.
14. Bazargani B, Noparast Z, Khedmat L, et al. Efficacy of rituximab therapy in children with nephrotic syndrome: a 10-year experience from an Iranian pediatric hospital. *BMC Pediatr*. 2022 Jan 12;22(1):36. doi: 10.1186/s12887-022-03109-4.
15. Ivanov DD, Dyadyk OO, Rotova SO, Ivanova MD. 10-year personal experience of rituximab use in nephrological patients. *Po ki*. 2020;9(2):99-104. doi: 10.22141/2307-1257.9.2.2020.203409. (in Ukrainian).
16. Boumediene A, Vachin P, Sendeyo K, et al. NEPHRUTIX: A randomized, double-blind, placebo vs Rituximab-controlled trial assessing T-cell subset changes in Minimal Change Nephrotic Syndrome. *J Autoimmun*. 2018 Mar;88:91-102. doi: 10.1016/j.jaut.2017.10.006.
17. Ahn YH, Kim SH, Han KH, et al. Efficacy and safety of rituximab in childhood-onset, difficult-to-treat nephrotic syndrome: A multicenter open-label trial in Korea. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Nov;97(46):e13157. doi: 10.1097/MD.00000000000013157.
18. Meeuwisse C, Morgan CJ, Samuel S, Alexander RT, Rodriguez-Lopez S. Rituximab Use for the Treatment of Childhood Nephrotic Syndrome by Canadian Pediatric Nephrologists: A National Survey. *Can J Kidney Health Dis*. 2022 Mar 11;9:20543581221079959. doi: 10.1177/20543581221079959.
19. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int*. 2021 Oct;100(4S):S1-S276. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.021.
20. Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S, et al; International Pediatric Nephrology Association. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2020 Aug;35(8):1529-1561. doi: 10.1007/s00467-020-04519-1.
21. Sinha A, Bhatia D, Gulati A, et al. Efficacy and safety of rituximab in children with difficult-to-treat nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Jan;30(1):96-106. doi: 10.1093/ndt/gfu267.

Отримано/Received 02.06.2022

Рецензовано/Revised 12.06.2022

Прийнято до друку/Accepted 20.06.2022 ■

Information about authors

Liudmyla I. Vakulenko, PhD, MD, Professor of the Department of pediatrics 2, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: vakulenkol@ukr.net; phone +38(097)1588888; <https://orcid.org/0000-0003-3823-6134>

Olena M. Lytvynova, MD, pediatric nephrologist, Doctor of the urology department with nephrological beds of Communal Enterprise "Dnipropetrovsk Regional Children's Clinical Hospital of Dnipropetrovsk Regional Council", Dnipro, Ukraine

Iryna V. Posmitjuha, MD, pediatric hematologist, Head of the oncohematology department of Municipal Enterprise "Dnipropetrovsk Regional Child Clinical Hospital" of Dnipropetrovsk Regional Council, Dnipro, Ukraine

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Authors' contribution. L.I. Vakulenko — review of clinical researches; O.M. Lytvynova — review of 3 clinical researches; I.V. Posmitjuha — review of 3 clinical researches.

L.I. Vakulenko¹, O.M. Lytvynova², I.V. Posmitjuha²

¹Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

²Communal Enterprise "Dnipropetrovsk Regional Children's Clinical Hospital of Dnipropetrovsk Regional Council", Dnipro, Ukraine

Rituximab use in the treatment of children with nephrotic syndrome

Abstract. Background. High recurrence rates of nephrotic syndrome in children and consequences in the form of steroid dependence and a high risk of side effects from corticosteroids as a result involve immunosuppressive steroid-preserving agents that would increase long-term remission. Rituximab, a chimeric anti-CD20 monoclonal antibody that inhibits CD20-mediated B-cell proliferation and differentiation, has been identified as a possible alternative treatment. The purpose of the study — to estimate the efficacy and safety of treatment recurrence of nephrotic syndrome in children using rituximab like we did it on three clinical cases. **Materials and methods.** The experience of rituximab in children was analyzed according to the databases of Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health and our own study of the treatment of three children with steroid-sensitive nephrotic syndrome was presented. **Results.** Treatment of nephrotic syndrome in three children who are 5 to 7 years with rituximab was conducted. One child had a second recurrence, two children had a first recurrence. The previous episode of nephrotic syndrome in all children was treated according to the recommendations of KDIGO 2021. All patients received rituximab

(two intravenous injections two weeks apart) at a dose of 15 mg/kg for 5–6 hours with prior administration of methylprednisolone at a dose of 7–10 mg/kg. One child had side effects to the first administration of rituximab in the form of hypotension 70/40 and tachycardia 116–118. Reducing the speed of administration helped to eliminate side effects. The next injection in two weeks the child endured well. The other two children had no side effects to both rituximab injections. Moreover after 1 month of rituximab administration was without side effects or hematological changes. The next administration of rituximab is scheduled in 6 months after the last administration with prior control of CD20 level. **Conclusions.** In general a review of studies of rituximab confirms the high efficacy of the medication in nephrotic syndrome in children and the requirement for long-term evaluation. Rituximab can be considered as a first-line treatment for recurrence of nephrotic syndrome, including in resource-limited settings. Our own experience with rituximab in recurrent nephrotic syndrome has revealed slight short-term side effects.

Keywords: children; steroid-sensitive nephrotic syndrome; rituximab