

Лагодич Є.К. 

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Використання препарату ритуксимаб у педіатричній нефрологічній практиці

For citation: *Роски. 2023;12(1):33-38. doi: 10.22141/2307-1257.12.1.2023.392*

Резюме. Матеріали та методи. У статті наведені результати аналізу історій хвороби 16 дітей із гломерулопатіями, які отримували лікування ритуксимабом згідно зі встановленими діагнозами. Вік дітей від 5 до 18 років, розподіл за статтю — 5 хлопчиків (31,3 %), 11 дівчаток (68,8 %). 12 дітей (75 %) отримували ритуксимаб з приводу часто рецидивуючого/стероїдзалежного нефротичного синдрому (FRNS/SDNS) та 4 дитини (25 %) — з приводу вовчакового нефриту. **Результати.** У деяких випадках ритуксимаб призначався на фоні прийому *per os* глюкокортикоїдів. Під час введення ритуксимабу використовувався протокол, у якому передбачено попереднє введення метилпреднізолону у дозі 1 мг/кг або гідрокортизону 100 мг, з подальшим введенням ритуксимабу у дозі 15 мг/кг зі швидкістю приблизно 50 мл/годину за допомогою інфузомату, попередньо розведеного фізіологічним розчином 1 мг/мл, з постійним моніторингом за станом дитини. Частота інфузій ритуксимабу була як мінімум двічі з інтервалом у два тижні. За потреби, після контролю рівня CD20 у сироватці крові, за наявності будь-якої кількості клітин або при збереженні активного процесу ритуксимаб вводився повторно через 6 міс. після останнього введення. У дні лікування ритуксимабом діти, які отримували глюкокортикоїди *per os*, їх не отримували, але наступного дня після інфузії прийом стероїдів *per os* продовжувався в тій самій дозі. 9 дітей отримували супроводжувальну терапію *per os* інгібітором ангіотензинперетворюючого ферменту у ренопротективній дозі, яка не відмінювалась у дні проведення інфузії ритуксимабу. Під час введення ритуксимабу у 2 дітей відмічались побічні реакції у вигляді зниження артеріального тиску і тахікардії, які зазвичай виникали на тлі збільшення швидкості введення і після припинення інфузії та подальшого зменшення її швидкості усувались. У всіх інших дітей переносимість ритуксимабу була доброю. Проводилась оцінка ефективності терапії ритуксимабом за рівнем протеїнурії, який на початку лікування становив у середньому 4,0 г/л, а після введення ритуксимабу — 0,5 г/л. **Висновки.** На сьогодні, в умовах військового стану в Україні та обмежених ресурсів, використання ритуксимабу відкриває нові можливості у лікуванні нефрологічної патології у дітей, виступаючи альтернативою тривалого використання глюкокортикоїдів, спрощуючи лікування та знижуючи кількість побічних дій, особливо у дітей з FRNS/SDNS та при патології-опосередкованих АТ (вовчаковий нефрит). Але важливо додержуватись протоколу введення ритуксимабу та особливо швидкості введення через часті побічні інфузійні реакції.

Ключові слова: ритуксимаб; дитяча нефрологія; нефротичний синдром; вовчаковий нефрит

Вступ

Ритуксимаб (RTX) являє собою химерне (миша/людина) моноклональне антитіло зі здатністю виснажувати популяції В-клітин шляхом націлювання на антиген CD20, що експресується на клітинній поверхні. Препарат затверджений для медичного використання в 1997 році в онкології, спочатку при В-клітинній лімфомі та посттрансплантаційних лімфопроліфератив-

них захворюваннях, що передувало його поточному застосуванню в різних галузях медицини, де він став одним із найбезпечніших та найефективніших методів лікування на основі антитіл.

Останнім часом RTX частіше стали застосовувати у дітей з різними захворюваннями нирок, включно з вовчаковим нефритом, васкулітом, асоційованим з антинейтрофілії цитоплазматичними антитілами,

© 2023. 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: Лагодич Єлизавета Костянтинівна, асистентка кафедри нефрології та екстракорпоральних технологій, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: liza.petrenko25@gmail.com

For correspondence: Yelizaveta Lagodich, Assistant of the Department of Nephrology and Extracorporeal Technologies, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: liza.petrenko25@gmail.com

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

при нефротичному синдромі (НС) і за різних сценаріїв до та після трансплантації нирки [1–3].

Мета: оцінити ефективність та безпеку застосування RTX у дітей на прикладі 16 клінічних випадків.

Матеріали та методи

16 дітей віком 5–18 років із гломерулопатіями отримували лікування ритуксимабом згідно зі встановленими діагнозами. Ретроспективне дослідження оцінювало дані за дизайном РОЕМ (Patient-Oriented Evidence that Matters).

Проаналізовано статті з інформацією щодо RTX на ресурсах PubMed, Sage journal, BMC, NIH і наведено досвід використання RTX у дітей з нефрологічною патологією в Україні.

Результати та обговорення

Проаналізовано 16 історій хвороби дітей, яким проводилось в/в введення RTX у зв’язку з прогресуючим перебігом нефрологічної патології, віком від 5 до 18 років. Розподіл за статтю: 5 хлопчиків (31,3 %), 11 дівчаток (68,8 %). 12 дітей (75 %) отримували RTX з приводу часто рецидивуючого/стероїдзалежного нефротичного синдрому (FRNS/SDNS) та 4 (25 %) дитини — з приводу вовчакового нефриту (табл. 1).

У деяких випадках RTX призначався на фоні прийому *per os* глюкокортикоїдів. Під час введення RTX використовувався протокол, у якому передбачено попереднє введення метилпреднізолону у дозі 1 мг/кг або гідрокортизону 100 мг, з подальшим введенням RTX у дозі 15 мг/кг зі швидкістю приблизно 50 мл/годину за допомогою інфузомату, попередньо розведеного фізіологічним розчином 1 мг/мл, з постійним моніторингом стану дитини [4]. RTX вводився як мінімум дві-

чі з інтервалом у два тижні. За потреби, після контролю рівня CD20 у сироватці крові, за наявності будь-якої кількості клітин або при збереженні активного процесу RTX вводився повторно через 6 міс. після останнього введення [5]. У дні лікування RTX діти, які отримували стероїди *per os*, їх не отримували, але наступного дня після інфузії прийом глюкокортикоїдів *per os* продовжувався в тій самій дозі. Деякі діти отримували супроводжувальну терапію *per os* інгібітором ангіотензинперетворюючого ферменту у ренопротективній дозі, яка не відмінялась у дні введення RTX.

У двох дітей відмічались побічні реакції на введення RTX у вигляді зниження артеріального тиску і тахікардії, які зазвичай виникали на тлі збільшення швидкості введення і після припинення інфузії та подальшого зменшення її швидкості усувалися [4, 6]. У всіх інших дітей переносимість RTX була доброю.

Ефективність терапії RTX оцінювалась за рівнем протеїнурії, який на початку лікування становив у середньому 4,0 г/л, а після введення RTX — 0,5 г/л (табл. 1).

Важливим практичним аспектом є застосування ритуксимабу у дітей з нефротичним синдромом та люпус-нефритом в умовах обмежених ресурсів за військового стану в Україні. Введення ритуксимабу фактично виступає альтернативою тривалого прийому глюкокортикоїдів. Таким чином, спрощується лікування, зменшується кількість побічних дій та підвищується ефективність терапії, забезпечуючи безрецидивний перебіг, а лікар може впевнено контролювати виконання своїх призначень з огляду на те, що інфузія проводиться під контролем дитячого нефролога і діє 6–8 місяців.

RTX є химерним імуноглобуліновим антитілом IgG1 каппа-типу, яке індукує лізис В-клітин. Він скла-

Таблиця 1. Характеристика дітей, які отримували RTX

Пацієнт	Стать	Вік	Клінічний/морфологічний діагноз	Початковий/кінцевий рівень протеїнурії
М.	Хлоп.	18	НС	5/1,7
Д.	Дівч.	16	Люпус-нефрит	7/0,1
Т.	Дівч.	12	Люпус-нефрит	8/2,5
К.	Дівч.	12	НС	3/0
А.	Хлоп.	13	НС	3/0
П.	Дівч.	12	Люпус-нефрит	1/0
Ю.	Хлоп.	9	НС	6/2,5
З.	Дівч.	18	Люпус-нефрит	4/0
Ш.	Дівч.	15	НС	3/0
Б.	Дівч.	9	НС	6/0
С.	Дівч.	5	НС	3/0
К.	Дівч.	5	НС	3/0
П.	Дівч.	16	НС	4,5/1,5
Л.	Хлоп.	8	НС	3/0
С.	Хлоп.	6	НС	2/0
С.	Дівч.	6	НС	3/0

дається з константної послідовності людини (ділянка Fc) та варіабельної послідовності анти-CD20 миші (ділянка Fab) (рис. 1А).

Він зв'язується безпосередньо з антигеном CD20, який являє собою неглікозилований тетразв'язуючий фосфопроєїн, вбудований у клітинну мембрану, обмежений клітинами лінії В-клітин, включно з пре-В-клітинами, клітинами пам'яті та В-лімфоцитами, що виявлені в таких тканинах, як біла пульпа селезінки та лімфатичні вузли. У здорових плазматичних клітинах, про-В-клітинах чи інших нормальних тканинах цей специфічний антиген відсутній. Після зв'язування з RTX CD20 транслюкується в ліпідні рафти, де він передає сигнали через тирозинкінази, мітоген-активовані протеїнкінази і фосфоліпазу Сγ, опосередковуючи інгібування росту В-клітин або індукуючи апоптоз [2].

Механізм дії RTX реалізується за допомогою кількох шляхів, які дозволяють йому бути корисним при широкому спектрі захворювань нирок:

- виснаження В-клітин;
- непряма/пряма дія на Т-клітини;
- пряма дія на подоцити.

Виснаження В-клітин відбувається шляхом:

— антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності (ADCC). Антитіло RTX зв'язується із рецептором CD20 через свою частину Fab, відкриваючи свою ділянку Fc для ефektorних клітин, якот природні клітини-кілери, макрофаги та нейтрофіли (рис. 1Б) [7, 8];

— комплементзалежної цитотоксичності (CDC). Подібно до ADCC, В-клітинні лімфоцити утворюють комплекси з антитілом RTX та активують каскад комплементу, що призводить до формування мембраноатакуючого комплексу, який викликає лізис клітин [7, 8];

— прямого впливу на анормальні В-клітинні лімфоцити. Механізм прямої дії RTX на анормальні В-клітинні лімфоцити до кінця не зрозумілий. Щойно комплекс сформований, уражена клітина може безпосередньо зазнати апопто-

зу, інгібування проліферації та зміни клітинного циклу [1, 8].

Виснаження В-клітин, ймовірно, знижує вироблення анормальних автореактивних антитіл, що пояснює позитивний ефект RTX при різних аутоімунних нефрологічних захворюваннях [2].

Вплив на Т-клітинні лімфоцити

Оскільки В-клітини продукують коstimуючі сигнали після активації Т-клітин та цитокінів, які модулюють диференціювання Т-клітин, виснаження В-клітин може бути корисним при порушеннях, опо-

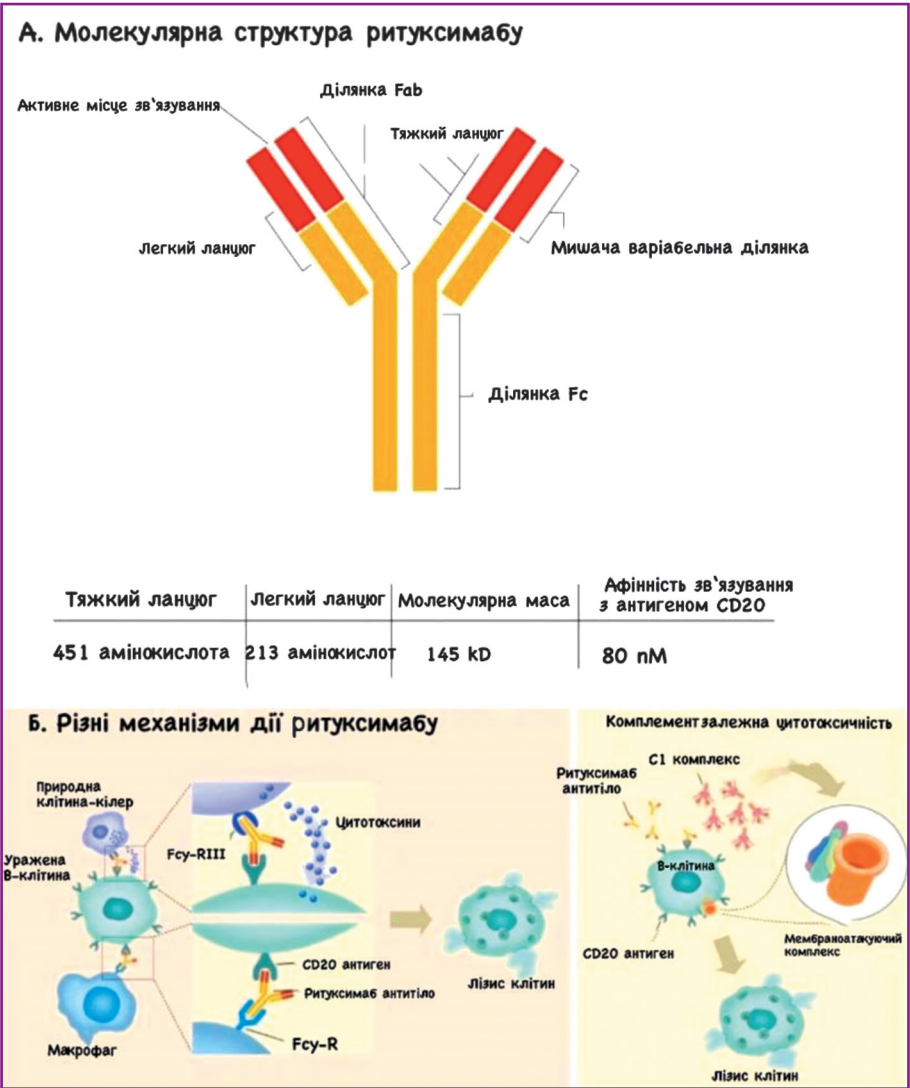


Рисунок 1: А. Молекулярна структура RTX, маса ланцюгів та афінність зв'язування. Б. Використання RTX антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності та комплементзалежної цитотоксичності (CDC) у кінцевому підсумку призводить до лізису клітин. Цей механізм має місце з макрофагами, природними клітинами-кілерами (NK) та нейтрофілами. На рисунку наведено приклад на NK-клітинах. RTX зв'язується з ураженою клітиною (CD20) через частину Fab і оголює ділянку Fc. Рецептор Fcγ-RIII/CD16 NK-клітин зв'язується з Fc-ділянкою ритуксимабу, утворюючи комплекс. Після свого утворення NK-клітина піддається дегрануляції, вивільняючи цитотоксини, які опосередковують лізис клітини-мішені. Під час CDC антитіло RTX зв'язується з ураженими клітинами (CD20) і викликає активацію каскаду комплементу [2]

середкованих Т-клітинами. Крім того, деякі Т-клітини можуть мати рецептори CD20, що забезпечують пряму дію RTX [9].

Пряма дія ритуксимабу на подоцити

Було показано, що RTX зв'язується із сфінгомієлінфосфодіестеразною кислотоподібною 3b (SMPDL-3b) на поверхні подоцитів, що регулює активність кислотної сфінгомієлінази та запобігає руйнуванню актинового цитоскелета та апоптозу подоцитів [10].

Використання ритуксимабу (RTX) у дитячій нефрології

Нефротичний синдром

Позитивний ефект RTX для педіатричного НС був виявлений випадково, коли дитині з часто рецидивуючим/стероїдзалежним НС (FRNS/SDNS) вводили RTX з приводу ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури. Поряд із підвищенням кількості тромбоцитів також відзначалася стійка ремісія НС [11].

На сьогодні, хоча механізми терапевтичних ефектів RTX залишаються незрозумілими, він став важливим інструментом в арсеналі дитячого нефролога. Протеїнурія при НС може бути обумовлена ще не розпізнаним фактором(-ами) проникності Т-клітинного цитокіну, і, як зазначено вище, це можна модулювати за допомогою виснаження В-клітин під дією RTX. Також, як сказано раніше, RTX має пряму стабілізуючу дію на подоцити [10, 12, 13].

За статистичними даними відомо, що у 50 % дітей з НС розвивається FRNS/SDNS, і їм потрібні стероїдзберігаючі препарати, як-от циклофосфамід, мікофенолату мофетил (MMF) та інгібітори кальциневрину (CNI)—такролімус або циклоспорин [14]. Тому вивченню дії RTX при НС приділяється велика увага в педіатричних дослідженнях, де він продемонстрував значний стероїдзберігаючий та CNI-зберігаючий потенціал серед FRNS/SDNS [15–20]. У публікації М. Kallash та співавт. щодо FRNS/SDNS було показано, що застосування RTX призводить до середньої ремісії тривалістю 12–20 тижнів, зниження частоти рецидивів та зменшення або відміни кортикостероїдів та інших імунодепресантів [21]. Також у нещодавньому дослідженні було продемонстровано його значний стероїдзберігаючий ефект, що поліпшує параметри зростання та ожиріння [22].

Васкуліт

Вважається, що порушення імунної системи та вироблення антитіл відіграють важливу роль як при асоційованому з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами (ANCA) васкуліті (AAV), включно з гранулематозом з поліангіїтом (GPA), еозинофільним гранулематозом з поліангіїтом (EGPA) та мікроскопічним поліангіїтом (MPA), так і при люпус-нефриті, тому ефект RTX щодо виснаження В-лімфоцитів, швидше за все, є позитивним в лікуванні цих патологій [2, 23].

Однак дослідження із використання RTX при вищезазначених нозологічних формах у педіатричних пацієнтів є обмеженими.

Marks і співавт. перші опублікували дослідження щодо успішно пролікованих дітей з люпус-нефритом, дійшовши висновку, що близько 50 % пацієнтів переходять у повну ремісію [24]. Basu і співавт. провели порівняльне дослідження у пацієнтів з люпус-нефритом, що розпочався в дитячому віці, які отримували RTX, MMF або циклофосфамід разом з пероральним преднізолоном, і відзначили, що у пацієнтів, які отримували RTX, період без загострень був значно довшим, ніж у пацієнтів, які отримували MMF та циклофосфамід. Автори дійшли висновку щодо більш високої ефективності та середньої безпеки RTX порівняно з MMF або циклофосфамідом у дітей з люпус-нефритом [25].

Введення та дозування ритуксимабу

Перед призначенням введення RTX рекомендовано виключення гепатиту В, туберкульозу та визначення вакцинального статусу пацієнта з дотриманням чинних рекомендацій з імунізації, вакцинацію слід завершити не менше ніж за 4 тижні до початку введення ритуксимабу [2, 14].

Звичайно за 30 хв до введення RTX дітям проводиться премедикація: хлорфенаміном або гідроксизином (0,5–1 мг/кг *per os*, максимально 100 мг), в/в метилпреднізолоном (1 мг/кг, максимально 50 мг), парацетамолом *per os* (10–15 мг/кг, максимально 1 г) та ондасетроном (0,15 мг/кг *per os* або в/в, максимально 8 мг) [2].

RTX призначається у дозі 375 мг/м² на інфузію, від 1 до 4 введень, на сьогодні немає чітких рекомендацій щодо кількості введень RTX у дітей при нефрологічній патології [27].

RTX розбавляють до 1–4 мг/мл у 0,9% розчині хлориду натрію і вводять спочатку зі швидкістю приблизно 1 мл/кг/годину (максимум 50 мл/годину), яку збільшують щогодини на 1 мл/кг при ретельному моніторингу будь-яких небажаних явищ [2].

При проведенні нещодавнього міжнародного багаторецентрового дослідження за участю 511 дітей від 1–18 років з тяжким перебігом SDNS/FRNS, які отримували RTX у трьох дозуваннях — низькому (375 мг/м²), середньому (375 мг/м² × 2) та високому (375 мг/м² × 3–4), разом з підтримуючою імуносупресивною терапією (одноразовий прийом кортикостероїдів, MMF або CNI при першому рецидиві або протягом 6 міс. після лікування ритуксимабом) або без неї, з подальшим спостереженням за дітьми протягом 18 міс. та більше, було отримано результати, що діти, яким вводили низькі дози RTX без підтримуючої імуносупресії, мали найменший безрецидивний період. Отже, як доза RTX, так і підтримуюча імуносупресія мали важливий вплив на результати лікування [28].

Клінічні рекомендації IPNA з діагностики та лікування дітей із стероїдрезистентним нефротичним синдромом (SRNS) пропонують призначати ко-тримоксазол усім дітям після введення RTX на період від 3 до 6 міс., залежно від відновлення В-клітин та супутнього імуносупресивного лікування, для антибіотикопрофілактики розвитку пневмоцистної пневмонії [29].

Можливі побічні ефекти

Більшість досліджень з використання RTX у педіатричній практиці показали достатній профіль безпеки.

Згідно з інструкцією до RTX найчастішим побічним явищем можуть бути інфузійні реакції (симптоми, подібні до анафілаксії, лихоманка, озноб, висип, ангіоневротичний набряк, задишка та гіпотензія), що зазвичай виникають протягом 30–120 хв після початку введення і корегуються зниженням швидкості інфузії або її припиненням. Ризик інфузійних реакцій значно знижується під час послідовних інфузій.

До інших можливих побічних ефектів належить головний біль, запаморочення, гіпертонія, інфаркт міокарда, шлуночкова тахікардія, мерехтлива аритмія, кашель, бронхоспазм, облітеруючий бронхіоліт, нудота, блювання, болі в животі, підвищення рівня АЛТ, порушення електролітного складу крові, периферичні набряки, гіпогаммаглобулінемія, лейкопенія, тромбоцитопенія та нейтропенія [30].

При довгостроковому спостереженні за пацієнтами після введення RTX дослідники не відмічали значних побічних ефектів [31].

Висновки

Використання RTX відкрило нові можливості у лікуванні нефрологічної патології у дітей, особливо при SDNS/FRNS та при патологія-опосередкованих АТ (AAV, вовчаковий нефрит).

З огляду на побічні явища у вигляді інфузійних реакцій, що виникають найчастіше, важливо дотримуватись рекомендованої швидкості інфузії та проводити постійний моніторинг стану дитини під час введення RTX.

Незважаючи на високу ефективність RTX при нефрологічній патології у дітей, необхідно проводити подальші дослідження щодо оптимальної частоти повторних доз при нефрологічній патології та довгострокових ефектів після введення RTX.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Подяка. Автор висловлює подяку завідувачу кафедри нефрології та нирково-замісної терапії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., професору Д.Д. Іванову, асистентці кафедри нефрології та екстракорпоральних технологій НМУ ім. О.О. Богомольця І.М. Завальній, д.м.н, завідувачці кафедри пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії № 2 професорці Л.І. Вакуленко за надану інформацію про використання ритуксимабу у дітей.

References

1. Bosch X, Ramos-Casals M, Khamashta MA, editors. *Drugs Targeting B-Cells in Autoimmune Diseases*. Basel: Springer; 2013. 1–4 pp. doi:10.1007/978-3-0348-0706-7.
2. Sinha R, Agrawal N, Xue Y, et al. Use of rituximab in paediatric nephrology. *Arch Dis Child*. 2021 Nov;106(11):1058–1065. doi:10.1136/archdischild-2020-321211.

3. Salles G, Barrett M, Foà R, et al. Rituximab in B-cell hematologic malignancies: a review of 20 years of clinical experience. *Adv Ther*. 2017 Oct;34(10):2232–2273. doi:10.1007/s12325-017-0612-x.
4. Vakulenko LI, Litvynova OM, Posmitjuha IV. Rituximab use in the treatment of children with nephrotic syndrome. *Po ki*. 2022;11(2):86–91. doi:10.22141/2307-1257.11.2.2022.365. (in Ukrainian).
5. Ivanov DD, Dyadyk OA, Rotova SA, 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).
6. Ivanov DD, Zavalna IM. Infusion reactions to rituximab administration: algorithm of management. *Počki*. 2022;11(2):81–85. doi:10.22141/2307-1257.11.2.2022.364. (in Ukrainian).
7. Wang W, Erbe AK, Hank JA, Morris ZS, Sondel PM. NK Cell-Mediated Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity in Cancer Immunotherapy. *Front Immunol*. 2015 Jul 27;6:368. doi:10.3389/fimmu.2015.00368.
8. Weiner GJ. Rituximab: mechanism of action. *Semin Hematol*. 2010 Apr;47(2):115–123. doi:10.1053/j.seminhematol.2010.01.011.
9. Mélet J, Mulleman D, Goupille P, Ribourtout B, Watier H, Thibault G. Rituximab-induced T cell depletion in patients with rheumatoid arthritis: association with clinical response. *Arthritis Rheum*. 2013 Nov;65(11):2783–2790. doi:10.1002/art.38107.
10. Fornoni A, Sageshima J, Wei C, et al. Rituximab targets podocytes in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Sci Transl Med*. 2011 Jun 1;3(85):85ra46. doi:10.1126/scitranslmed.3002231.
11. Benz K, Dötsch J, Rascher W, Stachel D. Change of the course of steroid-dependent nephrotic syndrome after rituximab therapy. *Pediatr Nephrol*. 2004 Jul;19(7):794–797. doi:10.1007/s00467-004-1434-z.
12. Wei C, Trachtman H, Li J, et al. Circulating suPAR in two cohorts of primary FSGS. *J Am Soc Nephrol*. 2012 Dec;23(12):2051–2059. doi:10.1681/ASN.2012030302.
13. Wang CS, Liverman RS, Garro R, et al. Ofatumumab for the treatment of childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2017 May;32(5):835–841. doi:10.1007/s00467-017-3621-8.
14. Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S, et al. 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.
15. 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.
16. Basu B, Sander A, Roy B, et al. 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.
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. 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):2259–2266. doi:10.1681/ASN.2014080799.
19. Iijima K, Sako M, Nozu K, et al. Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-de-

pendent nephrotic syndrome: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014 Oct 4;384(9950):1273-1281. doi:10.1016/S0140-6736(14)60541-9.

20. Ravani P, Magnasco A, Edefonti A, et al. Short-term effects of rituximab in children with steroid- and calcineurin-dependent nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Jun;6(6):1308-1315. doi:10.2215/CJN.09421010.

21. 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.

22. Sinha R, Banerjee S, Mukherjee A, Akhtar S, Pradhan S. Impact of rituximab on anthropometric indices among childhood steroid-dependent nephrotic syndromes. *Arch Dis Child*. 2021 Mar;106(3):283-285. doi:10.1136/archdischild-2019-318019.

23. Lee JY, Alsaleem A, Chiang GPK, et al. Hallmark trials in ANCA-associated vasculitis (AAV) for the pediatric rheumatologist. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2019 Jun 26;17(1):31. doi:10.1186/s12969-019-0343-4.

24. Marks SD, Patey S, Brogan PA, et al. B lymphocyte depletion therapy in children with refractory systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2005 Oct;52(10):3168-3174. doi:10.1002/art.21351.

25. Basu B, Roy B, Babu BG. Efficacy and safety of rituximab in comparison with common induction therapies in pediatric active lupus nephritis. *Pediatr Nephrol*. 2017 Jun;32(6):1013-1021. doi:10.1007/s00467-017-3583-x.

26. Cheng DR, Barton R, Greenway A, Crawford NW. Rituximab and protection from vaccine preventable diseases: applying the evidence

to pediatric patients. *Expert Rev Vaccines*. 2016 Dec;15(12):1567-1574. doi:10.1080/14760584.2016.1193438.

27. 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.

28. Chan EY, Webb H, Yu E, et al. Both the rituximab dose and maintenance immunosuppression in steroid-dependent/frequently-relapsing nephrotic syndrome have important effects on outcomes. *Kidney Int*. 2020 Feb;97(2):393-401. doi:10.1016/j.kint.2019.09.033.

29. Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S, et al. 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.

30. US Food and Drug Administration (FDA). Rituximab GENENTECH. BLA 103705. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=103705>. Accessed: September 30, 2020.

31. Topaloğlu R, Gülhan B, Çeleken 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.

Отримано/Received 10.01.2023

Рецензовано/Revised 25.01.2023

Прийнято до друку/Accepted 30.01.2023 ■

Information about authors

Yelizaveta Lagodych, Assistant of the Department of Nephrology and Extracorporeal Technologies, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: liza.petrenko25@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1045-4482>

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

Ye.K. Lagodych

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Use of rituximab in pediatric nephrology practice

Abstract. Materials and methods. The article presents the data on the analysis of case histories in 16 children with glomerulopathies who received treatment with rituximab in accordance with the diagnoses. Age of patients was 5 to 18 years, distribution by sex — 5 boys (31.3 %), 11 girls (68.8 %). Twelve children (75 %) received rituximab for frequently relapsing/steroid-dependent nephrotic syndrome (FRNS/SDNS) and 4 (25 %) children for lupus nephritis. **Results.** In some cases, rituximab was prescribed against the background of glucocorticoids *per os*. Rituximab therapy followed a protocol with pre-administration of 1 mg/kg methylprednisolone or 100 mg hydrocortisone, followed by 15 mg/kg rituximab at a rate of approximately 50 ml/h using an infusion pump, which had previously been diluted with saline 1 mg/ml, with constant monitoring of the child's condition. Rituximab was administered at least twice, two weeks apart. If necessary, after monitoring the level of CD20 in the blood serum, and in the presence of any number of cells or the preservation of the activity of the process, rituximab was administered again 6 months after the last injection. During treatment with rituximab, children who received glucocorticoids *per os* did not receive them, and the next day after the infusion they continued to receive them at the same dose. Nine children received concomitant

therapy *per os* with an angiotensin-converting enzyme inhibitor at a renoprotective dose, which was not canceled on the days of rituximab infusion. During the administration of rituximab, two children reported adverse reactions in the form of a decreased blood pressure and tachycardia, which most likely occurred against the background of an increased rate of administration, and after stopping the infusion and a subsequent decrease in its rate, they disappeared. All other children tolerated rituximab well. The effectiveness of rituximab therapy was evaluated by the level of proteinuria, which at the baseline averaged 4.0 g/l, and after rituximab infusion, it averaged 0.5 g/l. **Conclusions.** Today, in the conditions of martial law in Ukraine and limited resources, the use of rituximab opens new opportunities in the treatment of nephrological pathology in children, acting as an alternative to the long-term use of glucocorticoids, simplifying treatment and reducing the number of side effects, especially in children with FRNS/SDNS and pathology-mediated AT (lupus nephritis). However, it is important to adhere to the protocol for rituximab administration and especially the rate of administration due to frequent adverse infusion reactions.

Keywords: rituximab; pediatric nephrology; nephrotic syndrome; lupus nephritis