

Лагодич Є.¹ , Іванов Д.¹ , Вакуленко Л.² , Литвинова О.³¹Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна²Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна³КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я ДОР», м. Дніпро, Україна

Клінічний випадок стероїдзалежного нефротичного синдрому в дитини

For citation: *Роски. 2023;12(2):119-122. doi: 10.22141/2307-1257.12.2.2023.407*

Резюме. Нефротичний синдром (НС) є поширеною патологією клубочків, яка зустрічається в педіатричній практиці. Основними клінічними ознаками є масивна протеїнурія, гіпоальбумінемія, гіперліпідемія та набряки. Серед усіх випадків НС 75 % дітей мають гістологічний варіант ураження клубочків у вигляді хвороби мінімальних змін, яка чутлива до гормональної терапії, але легко призводить до рецидиву і формування стероїдної залежності. Таким дітям часто потрібно продовжити час прийому гормональних препаратів або додати інші імунодепресанти, які можуть мати значну токсичність. Серед доступних варіантів лікування імунодепресантами — застосування циклофосфаміду, циклоспорину А, такролімусу і мікофенолату мофетилу. Введення ритуксимабу — можливий альтернативний варіант лікування стероїдзалежного нефротичного синдрому в дітей. Однак ефективність і безпека ритуксимабу в лікуванні дитячого стероїдзалежного нефротичного синдрому все ще є суперечливими. Метою було оцінити ефективність і безпеку лікування ритуксимабом у дитини із стероїдзалежним нефротичним синдромом на прикладі клінічного випадку з власної практики.

Ключові слова: ритуксимаб; дитяча нефрологія; нефротичний синдром; стероїдзалежний нефротичний синдром

Вступ

Нефротичний синдром (НС) є поширеною патологією клубочків, яка зустрічається в педіатричній практиці. Основними клінічними ознаками є масивна протеїнурія, гіпоальбумінемія, гіперліпідемія і набряки [1]. За відсутності вчасного лікування можуть виникнути серйозні ускладнення, включно з розвитком термінальної стадії ниркової недостатності, що значно впливає на якість життя дітей [2].

Серед усіх випадків НС 75 % дітей мають гістологічний варіант ураження клубочків у вигляді хвороби мінімальних змін, що чутлива до гормональної терапії, але легко призводить до рецидиву і розвитку стероїдної залежності. Таким дітям часто потрібно продовжити час прийому гормональних препаратів або додати інші імунодепресанти, які можуть мати значну токсичність [3]. Серед доступних варіантів лікування імунодепресантами — призначення циклофосфаміду, циклоспорину А, такролімусу і мікофенолату мофети-

лу. Хоча ефективність цих препаратів є прийнятною, їх використання в довгостроковій підтримуючій терапії обмежують пов'язані з ними побічні ефекти та токсичність, зокрема сповільнення росту та розвитку, ослаблена імунна функція, нефротоксичність і дисліпідемія [4]. Тому для вирішення цих проблем потрібні нові препарати.

Ритуксимаб (RTX) — це химерне моноклональне антитіло, націлене на трансмембранний білок CD20 на В-лімфоцитах. Спочатку він був ефективним при лікуванні В-клітинної лімфоми, а потім використовувався для лікування таких захворювань, як системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит і васкуліт [5]. Останнім часом вчені з багатьох країн використовували RTX як препарат для лікування дітей з НС і досягли певних ефектів у лікуванні [6–8].

Мета: на прикладі клінічного випадку з власної практики оцінити ефективність і безпеку використання RTX при стероїдзалежному НС у дитини.

© 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 Єлізавета Костянтинівна, асистент 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 authors information is available at the end of the article.

Дослідження виконано з дотриманням принципів біоетики відповідно до Гельсінської декларації. На проведення всіх клініко-параклінічних досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Клінічний випадок

Хлопчик А., 11 років, захворів гостро у 2016 році в 4-річному віці, коли був дебют гломерулонефриту з нефротичним синдромом, що характеризувався значною протеїнурією, гіпопротеїнемією та альбумінемією, гіперхолестеринемією та набряковим синдромом. Через 2 міс. після відміни прийому глюкокортикоїдів (ГК) у 2018 році виник перший рецидив НС, з приводу чого до терапії ГК був доданий лейкоеран. На фоні зниження дози ГК до 5 мг в альтернуючому режимі в дитини в 7-річному віці у 2019 році розвинувся другий рецидив НС, з приводу чого хворий отримувач ГК + делагіл. У 2020 році на фоні відміни терапії ГК у дитини виник третій рецидив НС, у зв'язку з чим призначено ГК + мікофенолату мофетил. Через 1 тиждень після відміни терапії ГК у 2022 році, у 10-річному віці, виник четвертий рецидив НС.

Дитина надійшла зі значним набряковим синдромом за типом анасарки, артеріальною гіпертензією 2-го ступеня.

При клінічному огляді хлопчика привертала увагу наявність побічних ефектів від терапії ГК: медикаментозний синдром Іценка — Кушинга, хлопчик надлишкового харчування, має місяцеподібне обличчя, бліді й рожеві стрії на стегнах, попереку, боковій частині тулуба, животі. Індекс маси тіла до розвитку набрякового синдрому — $33,1 \text{ кг/м}^2 (+3,7 \text{ Q})$. З анамнезу: дитина має пароксизмальні психоподібні та нейроендокринні зміни реактивного характеру.

Загальний білок — 40 г/л, альбумін — 19 %, глюкоза — 7,4 ммоль/л, калій — 4,4 ммоль/л, натрій — 136 ммоль/л, хлор — 109 ммоль/л, сечовина — 4,5 ммоль/л; азот сечовини — 2,2 ммоль/л; креатинін — 45 мкмоль/л; холестерин — 9,23 ммоль/л.

Коагулограма: міжнародний нормалізований час — 1,12; активований частковий тромбoplastинний час — 34; тромбіновий час — 30; фібриноген — 8,4; розчинні фібрин-мономерні комплекси — 8.

Загальний аналіз сечі: питома вага — 1,026; рН — 6,5; білок — 3,31 г/л, клітини епітелію: плоский — 2–3, еритроцити: незмінні — 2–5, лейкоцити — 6–9 у п/з, циліндри гіалінові — 1–2 у п/з.

Призначена в/в терапія ГК у дозуванні 120 мг/добу не привела до значного ефекту, що змусило провести три сеанси пульс-терапії ГК у дозуванні 1,0 г/добу.

Було прийнято рішення про додавання до терапії RTX. За час спостереження дитини з серпня 2022 року по квітень 2023 року тричі проведено інфузію RTX за схемою: 1 день — 14 днів — 6 міс. за стандартним протоколом введення, який включав премедикацію в/в введенням метилпреднізолону 125 мг з подальшим введенням RTX у дозі 15 мг/кг на інфузію, що становило 750 мг. RTX був розчинений до 1 мг/мл у 0,9% розчині хлориду натрію і вводився спочатку зі швидкістю

приблизно 1 мл/кг/годину з подальшим збільшенням швидкості введення щогодини на 1 мл/кг з ретельним моніторингом будь-яких побічних явищ, які можуть включати інфузійні реакції (симптоми, подібні до анафілаксії, лихоманку, озноб, висип, ангіоневротичний набряк, задишку та гіпотензію), які зазвичай виникають протягом 30–120 хв після початку введення, та інші можливі побічні ефекти — головний біль, головокружіння, гіпертонію, інфаркт міокарда, шлуночкову тахікардію, миготливу аритмію, кашель, бронхоспазм, облітеруючий бронхіоліт, нудоту, блювання, болі в животі, підвищення рівня АЛТ, порушення електролітного складу крові, периферичні набряки, гіпогаммаглобулінемію, лейкопенію, тромбоцитопенію та нейтропенію [9, 20, 21].

Введення RTX дитина переносила добре, побічних явищ не відзначалось ні під час інфузії RTX, ні після неї.

У день введення RTX, оскільки проводилась терапія в/в метилпреднізолоном, дитині відмінявся прийом ГК з подальшим поверненням до того ж дозування ГК на наступний день після введення.

На фоні введення RTX у дитини знизився рівень протеїнурії в разовому аналізі сечі з 3,31 г/л до повної ліквідації білка після першого введення RTX, регресували інші лабораторні прояви НС. При подальшому спостереженні за дитиною білок у разовому і добовому аналізах сечі відсутній, проявів НС чи побічних дій проведеної терапії не відзначається. На сьогодні дитина отримує мінімальну дозу ГК 5 мг через день, проявів рецидиву захворювання не відзначається.

Через 6 місяців після проведення інфузії буде досліджуватись рівень CD20 для визначення необхідності наступного введення ритуксимабу.

Обговорення

Згідно з даними нещодавнього систематичного огляду досліджень, які присвячені вивченню безпеки та ефективності лікування RTX при стероїдозалежному НС у дітей, порівняно з контрольною групою лікування RTX значно покращує досягнення повної ремісії в дітей із стероїдозалежним НС. Крім того, у групі лікування RTX краще, ніж у контрольній групі, відбувалась нормалізація рівня сироваткового альбуміну, швидкості клубочкової фільтрації та зменшення протеїнурії [10].

Загальноприйнята точка зору полягає в тому, що в патогенезі дитячого нефротичного синдрому беруть участь регуляторні цитокіни Т-клітин. Крім того, В-клітини можуть посилювати Т-клітинні відповіді шляхом вироблення антитіл, які стимулюють цитокіни, викликають запальні реакції, тим самим прискорюючи й посилюючи виникнення і розвиток НС [11]. Застосування RTX є новим терапевтичним підходом до клінічного лікування НС, індукує апоптоз клітин шляхом зв'язування з антигеном мембрани CD20 як у нормальних, так і в злоякісних В-клітинах [12, 13]. Однак є також дослідження, які припускають, що НС можна лікувати шляхом подоцит-специфічної експресії гена білкового кодування сфінгомієлін-фосфодієстеразної кислоти 3В (SMPDL3b) — у терапії RTX [14].

Дані систематичного огляду Sidi Liu та ін. продемонстрували, що RTX має перевагу в частоті досягнення повної ремісії порівняно з іншими методами лікування [10]. У дослідженні A. Gulati та ін., у якому було проаналізовано 33 дитини із стероїдозалежним НС, які отримували лікування RTX, показники ремісії становили 48,5 % через 6 місяців, причому в більшості з них була стійка ремісія (15 випадків, 94 %) [15]. А. Prytula та ін. повідомили, що після терапії RTX близько 66 % пацієнтів досягли повної або часткової ремісії стероїдозалежного і часто рецидивуючого НС [16]. Інше дослідження показало, що 20 (80 %) із 25 пацієнтів із стероїдозалежним НС досягли повної ремісії після прийому RTX, і тільки в одному випадку після відміни RTX стався рецидив [17]. Отримані результати вказують на те, що лікування RTX є ефективним у досягненні повної ремісії при лікуванні стероїдозалежного НС.

RTX добре переносявся більшістю пацієнтів із стероїдозалежним НС, причому інфузійні реакції були побічним ефектом, про який повідомлялося найчастіше — у 5–53 % [18]. Як правило, уповільнення швидкості інфузії або застосування антигістамінних препаратів полегшувало його, і дуже небагато дітей мали серйозні алергічні реакції. Коли деякі пацієнти не переносять імуносупресивні агенти або розвивають стійкість до них, лікування RTX також може дати позитивний лікувальний ефект [4, 19].

Висновки

Отже, RTX можна вважати безпечною та ефективною альтернативною терапією при стероїдозалежному НС у дітей, що допомагає підтримати ремісію на фоні нетривалого (до 4 міс.) прийому ГК, уникнути рецидиву та необхідності проведення подальшої стероїдної терапії.

RTX має більше переваг у швидкості досягнення повної ремісії порівняно з іншими стероїдзберігаючими препаратами.

Проте безпека й довгострокова ефективність RTX продовжують вивчатися і потребують подальших досліджень.

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

References

1. Dolcemascolo V, Vivarelli M, Colucci M, et al. Nephrotic-Range Proteinuria and Peripheral Edema in a Child: Not Only Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Case Rep Nephrol Dial.* 2016 Nov 1;6(3):120-127. doi:10.1159/000449423.
2. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet.* 2003 Aug 23;362(9384):629-39. doi:10.1016/S0140-6736(03)14184-0.
3. Arif MK, Arif M, Amjad N. A histopathological outlook on nephrotic syndrome: A pediatric perspective. *Indian J Nephrol.* 2016 May-Jun;26(3):188-189. doi:10.4103/0971-4065.159555.
4. Sinha A, Bagga A. Rituximab therapy in nephrotic syndrome: implications for patients' management. *Nat Rev Nephrol.* 2013 Mar;9(3):154-169. doi:10.1038/nrneph.2012.289.
5. Grenda R, Jarmużek W, Rubik J, Piętko B, Prokurat S. Rituximab is not a "magic drug" in post-transplant recurrence of nephrotic syndrome. *Eur J Pediatr.* 2016 Sep;195(9):1133-1137. doi:10.1007/s00431-016-2747-1.
6. Safdar OY, Aboualhameel A, Kari JA. Rituximab for troublesome cases of childhood nephrotic syndrome. *World J Clin Pediatr.* 2014 Nov 8;3(4):69-75. doi:10.5409/wjcp.v3.i4.69.
7. Ashikaga E, Uda S, Kamata K, et al. Single low-dose rituximab for the treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome with acute kidney injury. *CEN Case Rep.* 2016 May;5(1):56-60. doi:10.1007/s13730-015-0199-5.
8. Iijima K, Sako M, Nozu K. Rituximab for nephrotic syndrome in children. *Clin Exp Nephrol.* 2017 Apr;21(2):193-202. doi:10.1007/s10157-016-1313-5.
9. RITUXAN (Rituximab). Available: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/1997/ritugen112697-lab.pdf. Accessed September 20, 2020.
10. 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.
11. Kim AH, Chung JJ, Akilesh S, et al. B cell-derived IL-4 acts on podocytes to induce proteinuria and foot process effacement. *JCI Insight.* 2017 Nov 2;2(21):e81836. doi:10.1172/jci.insight.81836.
12. Kemper MJ, Meyer-Jark T, Lilova M, Müller-Wiefel DE. Combined T- and B-cell activation in childhood steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Clin Nephrol.* 2003 Oct;60(4):242-247. doi:10.5414/cnp60242.
13. Abdel-Hafez M, Shimada M, Lee PY, Johnson RJ, Garin EH. Idiopathic nephrotic syndrome and atopy: is there a common link? *Am J Kidney Dis.* 2009 Nov;54(5):945-953. doi:10.1053/j.ajkd.2009.03.019.
14. 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.
15. Gulati A, Sinha A, Jordan SC, et al. Efficacy and safety of treatment with rituximab for difficult steroid-resistant and -dependent nephrotic syndrome: multicentric report. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 Dec;5(12):2207-2212. doi:10.2215/CJN.03470410.
16. Prytula A, Iijima K, Kamei K, et al. Rituximab in refractory nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2010 Mar;25(3):461-468. doi:10.1007/s00467-009-1376-6.
17. Iwabuchi Y, Takei T, Moriyama T, Itabashi M, Nitta K. Long-term prognosis of adult patients with steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome following rituximab treatment. *Medicine (Baltimore).* 2014 Dec;93(29):e300. doi:10.1097/MD.0000000000000300.
18. Kamei K, Ogura M, Sato M, Ito S, Ishikura K. Infusion reactions associated with rituximab treatment for childhood-onset complicated nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2018 Jun;33(6):1013-1018. doi:10.1007/s00467-018-3900-z.
19. 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).
20. Vakulenko LI, Lytvynova OM, Posmitjuka IV. Rituximab use in the treatment of children with nephrotic syndrome. *Počki.* 2022;11(2):86-91. doi:10.22141/2307-1257.11.2.2022.365. (in Ukrainian).
21. Lagodych YeK. Use of rituximab in pediatric nephrology practice. *Po ki.* 2023;12(1):33-38. doi:10.22141/2307-1257.12.1.2023.392. (in Ukrainian).

Отримано/Received 15.05.2023

Рецензовано/Revised 06.06.2023

Прийнято до друку/Accepted 10.06.2023 ■

Information about authors

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

Dmytro D. Ivanov, MD, PhD, Professor, Department of nephrology and extracorporeal technologies, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: ivanovdd@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-2609-0051>

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

Olena M. Lytvynova, Communal Enterprise "Regional Medical Centre of Family Health 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.

Ye. Lagodych¹, D. Ivanov¹, L. Vakulenko², O. Lytvynova³

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

³Communal Enterprise "Regional Medical Centre of Family Health of Dnipropetrovsk Regional Council", Dnipro, Ukraine

Clinical case of steroid-dependent nephrotic syndrome in a child

Abstract. Nephrotic syndrome (NS) is a common glomerular pathology encountered in pediatric practice. The main clinical signs are massive proteinuria, hypoalbuminemia, hyperlipidemia, and edema. Among all cases of NS, 75 % of children have a histological variant of glomerular lesions in the form of minimal change disease that is sensitive to hormone therapy, but easily leads to relapse and steroid dependence. These children often need to extend the time of taking hormonal drugs or add other immunosuppressants, which can have significant toxicity. Available immunosuppressant treatment options include cyclophosphamide, cyclosporine A,

tacrolimus, and mycophenolate mofetil. The use of rituximab is a possible alternative treatment for steroid-dependent nephrotic syndrome in children. However, the efficacy and safety of rituximab in the treatment of childhood steroid-dependent nephrotic syndrome is still controversial. The purpose was to evaluate the efficacy and safety of rituximab treatment in a child with steroid-dependent nephrotic syndrome on the example of a clinical case from our own practice.

Keywords: rituximab; pediatric nephrology; nephrotic syndrome; steroid-dependent nephrotic syndrome