

# Применение ритуксимаба при стероид-зависимом нефротическом синдроме у детей

**Т.В. Вашурина, О.И. Зробок, О.В. Комарова, Л.В. Леонова, Е.Л. Семикина, Т.В. Маргиева, А.М. Мазо, С.В. Дмитриенко, Т.В. Вознесенская, П.В. Ананьин, Т.В. Сергеева, А.Н. Цыгин**  
Нефрологическое отделение ФГБНУ «Научный центр здоровья детей»,  
119991 Москва, Ломоносовский пр., д. 2, стр. 1

## Rituximab treatment for idiopathic steroid-dependent nephrotic syndrome in children

**T.V. Vashurina, O.I. Zrobok, O.V. Komarova, L.V. Leonova, E.L. Semikina, T.V. Margieva, A.M. Mazo, S.V. Dmitrienko, T.V. Voznesenskaya, P.V. Ananin, T.V. Sergeeva, A.N. Tsygin**  
Pediatric nephrology department, Scientific centre of children's health,  
2 Lomonosovsky pr, bld. 1, Moscow, 119991, Russia

**Ключевые слова:** Ритуксимаб, идиопатический стероид-зависимый нефротический синдром, иммуносупрессивные агенты, дети

### Резюме

**Обоснование:** В последнее десятилетие результаты зарубежных исследований свидетельствуют об успешном использовании ритуксимаба (РТМ) в лечении детей со стероид-зависимым нефротическим синдромом (СЗНС), рецидивирующим, несмотря на применение традиционных иммунодепрессантов.

**Цель исследования:** Оценить эффективность и безопасность терапии ритуксимабом у детей с рефрактерным стероид-зависимым нефротическим синдромом.

**Материалы и методы:** Группу пациентов составили 9 детей (медиана возраста 11,5 лет). Все пациенты были зависимы от высоких доз преднизолона – медиана 0,46 (диапазон 0,32-0,78) мг/кг/сут, выявляли высокую частоту рецидивов НС – 3,0 (1,8-6,0) рец./год, несмотря на применение различных режимов иммуносупрессивной терапии, и имели клинические признаки тяжелой стероидной токсичности. В течение первого курса РТМ вводилось от одной до четырех инфузий, внутривенно еженедельно в дозе 375 мг/м<sup>2</sup>. Повторные инфузии препарата осуществлялись в связи с возобновлением рецидивов НС, либо в связи с восстановлением пула CD19-В-клеток (CD19 > 1%).

**Результаты:** Спустя 6 месяцев и 12 месяцев после инициального лечения РТМ: ни у одного ребенка не отмечалось рецидивов НС; терапия преднизолоном была полностью прекращена у 33,3% и 66,6% пациентов, соответственно; у остальных детей дозы преднизолона были значимо снижены – до 0,095 (0,04-0,25) мг/кг/сут ( $p < 0,01$ ) и 0,04 (0,02-0,04) мг/кг/сут ( $p < 0,01$ ). Пять пациентов с долгосрочным периодом наблюдения требовали проведения повторных курсов РТМ. На поддерживающей терапии преднизолоном, в низкой дозе 0,04 (0,04-0,10) мг/кг/сут, находятся четверо (80%) из пяти пациентов, показывая существенное снижение частоты рецидивов НС – медиана 0,4 рец./год. ЦСА отменен всем пациентам.

**Заключение:** Ритуксимаб является новым эффективным биологическим агентом для лечения пациентов с рефрактерным СЗНС, который демонстрирует значимое сокращение частоты рецидивов болезни, а также существенное стероид-сберегающее и циклоспорин-сберегающее действие.

### Abstract

**Background:** In the last decade, the results of many studies have shown the successful use of rituximab (RTX) in the treatment of children with steroid-dependent nephrotic syndrome (SDNS), which relapses despite of the use of conventional immunosuppressive agents.

**The aim** of our study was to evaluate the efficacy and safety of rituximab therapy in children with refractory SDNS.

Адрес для переписки: Вашурина Татьяна Валериевна  
Телефон: +7 (499) 134-04-49 E-mail: tvv-09@mail.ru

**Materials and methods:** The group of patients included 9 children (median age 11.5 years). All patients were dependent on high doses of prednisolone: the median 0.46 (range 0.32-0.78) mg/kg/day, revealed a high incidence of relapses NS 3.0 (1.8-6.0) times/years, and had clinical signs of severe steroid toxicity. The children received one to four intravenous infusions weekly of 375 mg/m<sup>2</sup> RTX during the first course.

**Results:** Within 6 months and 12 months after an initial treatment with RTX: none of the children developed relapses of NS; steroids have been discontinued in 33.3% and 66.6% of patients, respectively; in other children the dose of prednisone was significantly reduced to 0.095 (0.04-0.25) mg/kg/day ( $p < 0,01$ ) and 0.04 (0.02-0.04) mg/kg/day ( $p < 0,01$ ). All five patients with long-term follow-up required repeated courses of RTX. The maintenance therapy of low-dose prednisone (median 0.04 mg/kg/day) was reintroduced in 80% of patients showing a significant reduction in the frequency of relapses of NS (median 0.4 times/year). Cyclosporine A have been discontinued in all patients.

**Conclusion:** The use of Rituximab leads to a significant reduction in the frequency of relapses, as well as a significant steroid-sparing and cyclosporine-sparing effect in patients with refractory SDNS.

**Key words:** Rituximab, Idiopathic steroid-dependent nephrotic syndrome, Immunosuppressive agents, Children

## Введение

Идиопатический нефротический синдром (ИНС) – наиболее частая иммуноопосредованная форма гломерулярных болезней в детском возрасте; морфологической основой ИНС является болезнь минимальных изменений и фокально-сегментарный гломерулосклероз.

У подавляющего большинства детей ИНС первоначально является стероид-чувствительным, однако в 40-60% случаев НС впоследствии рецидивирует, а более чем 25% случаев рецидивирующего течения пациенты становятся стероид-зависимыми и требуют лечения другими иммуносупрессивными агентами, такими как циклофосфамид, ингибиторы кальцинейрина (циклоспорин, такролимус), мофетила микофенолат [1, 2, 12, 19, 36]. Несмотря на то, что применение этих иммуносупрессивных препаратов в ряде случаев способствует освобождению от стероидной зависимости, некоторые дети продолжают оставаться трудноизлечимыми, часто страдая от тяжелой стероидной токсичности (отставание в росте, ожирение, гирсутизм, остеопороз, катаракта, артериальная гипертензия) и от побочных эффектов ингибиторов кальцинейрина (хроническая нефротоксичность, гипертрихоз, гиперплазия десен) и алкилирующих цитостатиков (инфекции, цитопения, азооспермия).

В настоящее время основным биологическим агентом, применяемым для лечения рефрактерного стероид-зависимого НС, является ритуксимаб (RTM), представляющий собой синтетические химерные моноклональные антитела к CD-20 антигену на поверхности В-лимфоцитов. Механизм его действия основан на деплеции В-лимфоцитов (комплемент-зависимая, антитело-зависимая клеточная цитотоксичность и индукция апоптоза).

Точный патогенез идиопатического стероид-чувствительного НС неизвестен, и хотя давно установлена ведущая роль дисфункции Т-лимфоцитов в его развитии, данные некоторых исследователей свидетельствуют об активации

В-лимфоцитов в течение рецидива болезни, особенно у пациентов со стероидной зависимостью [21, 35]. Важной функцией В-клеток является их участие в костимуляторных реакциях. Взаимодействие костимуляторных молекул CD80/CD86-CD28, CD40-CD40L приводит к активации Т-хелперов и поликлональной активации В-лимфоцитов [13, 32]. Ритуксимаб, вызывая деплецию В-клеток, способен блокировать активацию Т-лимфоцитов, что ведет к восстановлению регуляторных функций Т-хелперов и способствует поддержанию ремиссии стероид-зависимого нефротического синдрома [13, 32].

Результаты недавних исследований, проведенных в Японии, Франции, Германии, Италии [8, 10, 14, 17, 18, 20, 27, 29, 30, 34], а также двух международных исследований [11, 26], свидетельствуют об успешном использовании анти-В-клеточной терапии при рефрактерном стероид-зависимом НС. Показано, что использование ритуксимаба прекращает, либо значительно урежает рецидивы болезни, приводя к снижению доз и уменьшению количества иммунодепрессантов.

Однако до настоящего времени ритуксимаб все еще не имеет разрешения для применения в детской нефрологической практике, а его место и безопасность в лечении стероид-зависимого нефротического синдрома все ещё устанавливается.

Низкий уровень и качество доказательности (2С) имеет рекомендация, касающаяся применения ритуксимаба при стероид-зависимом НС у детей [практические клинические рекомендации KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) по лечению гломерулонефритов]. Согласно этим рекомендациям препарат может быть использован у детей со стероид-зависимым НС, которые продолжают часто рецидивировать, несмотря на оптимальные комбинации преднизолона и стероид-сберегающих агентов, и/или имеют серьезные побочные действия терапии [22].

**Цель исследования:** оценить эффективность и безопасность терапии ритуксимабом детей с реф-



Таблица 1

Клинические характеристики детей со стероид-зависимым нефротическим синдромом до начала терапии ритуксимабом

N	Пол	Возраст дебюта НС (годы)	Морф. диагноз	Длительность болезни (годы)	Рецидивы		Возраст к началу терапии (годы)	Индекс массы тела	Стероидная токсичность	Иммуносупрессивные агенты (длительность терапии/годы)
					N	(эпизоды/год)				
1	М	2,5	ФСГС	6,0	18	(3,0)	8,5	24,7	экзогенный гиперкортицизм (избыток веса, задержка роста) катаракта, эрозивный эзофагит	Пред. (6,0), ЦФ (0,2) ЦсА (2,5), ММФ (0,6) ТКР (1,0)
2	М	6,0	БМИ	8,0	14	(1,8)	14,0	29,8	экзогенный гиперкортицизм (избыток веса, задержка роста) эрозивный гастрит	Пред. (8,0), ЦФ (0,3) ЦсА (4,2)
3	М	6,0	БМИ	6,2	17	(2,7)	12,2	20,1	катаракта, эрозивный гастрит	Пред. (6,0), МПГ «+» ЦсА (5,5), ММФ (3,9)
4	Ж	2,5	БМИ	10,0	37	(3,7)	12,5	23,2	-	Пред. (8,0), хлорамбуцил (0,3), ЦсА (4,4), ММФ (0,5)
5	Ж	3,6	БМИ	5,5	10	(1,8)	9,1	27,5	экзогенный гиперкортицизм (кушингоидный тип ожирения, задержка роста, остеопороз, артериальная гипертензия)	Пред. (4,7), ЦФ (0,2) ЦсА (4,9), ММФ (2,0)
6	М	2,0	БМИ	1,3	6	(6,0)	3,3	22,6	экзогенный гиперкортицизм (кушингоидный тип ожирения, задержка роста, артериальная гипертензия), грибковое поражение пищевода	Пред. (1,3), ЦсА (0,4) ММФ (0,9)
7	Ж	6,0	БМИ	2,8	12	(4,2)	8,8	41,6	экзогенный гиперкортицизм (кушингоидный тип ожирения, задержка роста, остеопороз, артериальная гипертензия) катаракта	Пред. (2,8), МПГ «+» ЦсА (1,9), ММФ (1,2)
8	М	4,0	БМИ	8,0	20	(2,5)	12,0	28,1	экзогенный гиперкортицизм (кушингоидный тип ожирения, остеопороз, артериальная гипертензия)	Пред. (8,0), МПГ «+» ЦсА (1,5), ЦФ (0,3) ММФ (0,5), ТКР (0,4)
9	М	6,0	БМИ	5,5	18	(3,2)	11,5	24,5	артериальная гипертензия	Пред. (5,5), ЦсА (3,0) ММФ (1,5), ТКР (1,0)
<b>Мед. Макс.</b>		<b>4,0</b> 2,0 6,0		<b>6,0</b> 1,3 10,0	<b>17,0</b> 6,0 37,0	<b>(3,0)</b> (1,8) (6,0)	<b>11,5</b> 3,3 14,0	<b>24,7</b> 20,1 41,6		

РТМ – ритуксимаб; Пред. – преднизолон; МПГ – пульс-терапия метилпреднизолом; ЦФ – циклофосфамид; ЦсА – циклоспорин; ТКР – такролимус; ММФ – микофенолат; ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз; БМИ – болезнь минимальных изменений; НС – нефротический синдром

Таблица 2

Эффективность терапии ритуксимабом у детей со стероид-зависимым нефротическим синдромом в течение года после первого курса

N	I курс мг/м <sup>2</sup> x n	Рецидивы до РТМ		Рецидивы после I курса		Иммуносупрессивные агенты до начала терапии РТМ				Иммуносупрессивные агенты после I курса РТМ				
		N	(n/год)	6 мес N	12 мес N	Пред. мг/кг/сут	ЦсА/ТКР мг/кг/сут	ММФ мг/м <sup>2</sup> /сут	Пред. мг/кг/сут	ЦсА/ТКР мг/кг/сут	ММФ мг/м <sup>2</sup> /сут	Пред. мг/кг/сут	ЦсА мг/кг/сут	ММФ мг/м <sup>2</sup> /сут
1	375 x 4	18	(3,0)	0,0	0,0	0,78	- / -	-	отмена	-	-	отмена	-	-
2	375 x 4	14	(1,8)	0,0	0,0	0,37	2,6 / -	-	отмена	2,2	-	отмена	2,0	-
3	375 x 4	17	(2,7)	0,0	0,0	0,64	- / -	1100	0,09	-	990	0,04	-	990
4	375 x 4	37	(3,7)	0,0	0,0	0,32	3,2 / -	-	0,04	2,8	-	0,04	1,3	-
5	375 x 1	10	(1,8)	0,0	0,0*	0,38	3,9 / -	1400	0,10	2,3	900	отмена	1,2	900
6	375 x 2	6	(6,0)	0,0	0,0	0,75	- / -	1030	0,25	-	900	отмена	-	900
7	375 x 2	12	(4,2)	0,0	0,0**	0,50	2,3 / -	1000	0,04	отмена	1450	0,04	-	-
8	375 x 2	20	(2,5)	0,0	0,0	0,46	- / -	-	0,12	-	1350	0,02	-	1050
9	375 x 2	18	(3,2)	0,0	0,0	0,35	- / 0,16	-	отмена	отмена	1100	отмена	-	1100
Мед. Мин.		17,0 6,0	(3,0) (1,8)			0,46 0,32	2,9 2,3	1065 1000	0,095 <sup>(n=6)</sup> 0,04	2,3 2,2	1045 900	0,04 <sup>(n=4)</sup> 0,02	1,3 1,2	990 900
Макс.		37,0	(6,0)			0,78	3,9	1400	0,25	2,8	1450	0,04	2,0	1100

РТМ – ритуксимаб; Пред. – преднизолон; ЦсА – циклоспорин; ТКР – такролимус; ММФ – метотрексат

\* Пациент 5 – спустя 7 месяцев проведено повторное введение РТМ № 1

\*\* Пациент 7 – спустя 7 месяцев проведено повторное введение РТМ № 1

Спустя 6 месяцев и 12 месяцев после окончания I курса РТМ: терапия преднизолоном была полностью прекращена у трех (33,3%) и шести (66,6%) пациентов, соответственно; у остальных, дозы преднизолона были значимо снижены – до 0,095 (0,04-0,25) мг/кг/сут ( $p < 0,01$ ) и 0,04 (0,02-0,04) мг/кг/сут ( $p < 0,01$ ) (табл. 2).

ЦсА отменен у одного из четырех пациентов, получавших препарат к моменту начала терапии РТМ, у остальных пациентов дозы препарата были снижены до 2,3 (2,2-2,8) мг/кг/сут и 1,3 (1,2-2,0) мг/кг/сут, спустя 6 и 12 месяцев (до РГА – медиана 2,9 (диапазон 2,3-3,9) мг/кг/сут) (табл. 2).

С целью индукции длительной ремиссии НС, пять (55,5%) из девяти пациентов получали терапию ММФ.

Спустя 8 месяцев после инициального лечения РТМ признаки стероидной токсичности (синдром экзогенного гиперкортицизма) купированы у пяти из шести пациентов, выявлявших их до начала терапии препаратом, один пациент сохранил «кушингоидный» тип ожирения с задержкой роста.

### Период наблюдения более 1 года

К настоящему времени медиана длительности наблюдения пяти пациентов составляет 2,6 (1,9-6,0) года (табл. 3). Оценка длительности ремиссии, за период более 12 месяцев, не проводилась четырем пациентам (пациенты 6, 7, 8, 9), т.к. длительность наблюдения к настоящему времени составила лишь 12 месяцев.

Показанием к проведению повторных курсов РТМ явилось возобновление рецидивов НС у пациента 1 (табл. 3). В течение шести лет после I курса было проведено четыре повторных курса РТМ (суммарно 6 инфузий), на фоне которых наблюдается значимое снижение частоты рецидивов – 1,6 рец./год (до начала РТМ – 3,0 рец./год), в условиях поддерживающей терапии преднизолоном в дозе 0,1 мг/кг/сут (до РТМ – 0,78 мг/кг/сут).

Пациент 2 получил пять повторных курсов РТМ (суммарно 6 инфузий), в течение 4,5 лет, три из кото-

Таблица 3  
Эффективность терапии ритуксимабом у детей со стероидзависимым нефротическим синдромом в долгосрочном периоде наблюдения

N	Наблюдение		Курсы РТМ		Длительность периодов между повторными курсами РТМ	Рецидивы (до РТМ)		Рецидивы (РТМ > 1 года)		Первый рецидив НС (после I курса)	Преднизолон (до РТМ)	Преднизолон (РТМ > 1 года)
	месяцы	(годы)	число курсов	число инфузий		N	(n/год)	N	(n/год)			
1	72	(6,0)	5	4 (1)-2*-2*-1*-1*	12,5 - 12 - 12 - 10	18	(3,0)	10	(1,6)	12,5	0,78	0,10
2	54	(4,6)	6	4 (1)-2*-1*-1*-1-1	13 - 9 - 7 - 10 - 7	14	(1,8)	2	(0,4)	12,5	0,37	отмена
3	30	(2,6)	2	4 (1)-1	13	17	(2,7)	0	(0,0)	-	0,64	0,04
4	29	(2,5)	4	4 (1)-1-2*-1	13 - 4 - 11	37	(3,7)	1	(0,4)	13,5	0,32	0,04
5	21	(1,9)	3	1 (1)-1-2*	7 - 10	10	(1,8)	1	(0,5)	15,0	0,38	0,05
Мед.	30	(2,6)				17,0	(2,7)	1,0	(0,4)		0,38	0,04
Мин.	21	(1,9)				10,0	(1,8)	0,0	(0,0)		0,32	0,04
Макс.	72	(6,0)				37,0	(3,7)	10,0	(1,6)		0,78	0,10

РТМ – ритуксимаб

\* повторные курсы ритуксимаба, в связи с возобновлением рецидивов нефротического синдрома

рых (по 1 инфузии) в отсутствии рецидива болезни, в связи с восстановлением CD19, что позволило дважды продлить ремиссию НС вне стероидной терапии, в течение 16 и 23 месяцев (табл. 3).

**Пациент 3** не рецидивировал в течение 2,5 лет после начала терапии РТМ (число рецидивов до начала лечения – 2,7 рец./год), в условиях поддерживающей терапии преднизолоном в низкой дозе 0,04 мг/кг/сут (до РТМ – преднизолон 0,64 мг/кг/сут). Повторное введение РТМ (одна инфузия) было осуществлено через 13 месяцев после I курса, в связи с восстановлением CD19-В-клеток (табл. 3).

Первое повторное введение РТМ **пациенту 4** было проведено спустя 13 месяцев после I курса, в связи с восстановлением CD19-В-клеток. Через месяц после повторного курса произошел рецидив на фоне полной деплеции CD19, с последующим повторным введением РТМ через 4 месяца (две инфузии) и 11 месяцев (одна инфузия), в связи с восстановлением CD19 (табл. 3). После последней инфузии РТМ ремиссия НС сохраняется в течение 15 месяцев, на фоне поддерживающей терапии преднизолоном 0,04 мг/кг/сут (до РТМ – частота рецидивов НС 3,7 рец./год, преднизолон 0,32 мг/кг/сут).

**Пациент 5** получил два повторных курса РТМ (суммарно три инфузии), в течение 21 месяца. Первое повторное введение препарата осуществлено в связи с восстановлением CD19, что позволило достичь отмены преднизолона спустя год после начала терапии РТМ и продлить ремиссию НС до 15 месяцев (вне стероидной терапии – 2 месяца). Две последующие инфузии РТМ осуществлены спустя 10 месяцев после первого повторного введения, в связи с возобновлением рецидивов НС (два рецидива). Ремиссия НС сохраняется, в течение 4 месяцев, на фоне поддерживающей терапии преднизолоном в низкой дозе 0,05 мг/кг/сут (до РТМ – преднизолон 0,38 мг/кг/сут) (табл. 3).

Таким образом, в долгосрочном периоде наблюдения все пациенты (100%) требовали проведения повторных курсов РТМ. Длительная ремиссия НС вне стероидной терапии сохраняется у одного ребенка (пациент 2). Четверо (80%) из пяти пациентов продолжают находиться на поддерживающей терапии преднизолоном в низкой дозе – медиана 0,04 (диапазон 0,04-0,10) мг/кг/сут (до РТМ – медиана 0,38 (диапазон 0,32-0,78) мг/кг/сут) (табл. 3). ЦСА отменен всем пациентам.

В большинстве случаев (у 60% пациентов) период до развития рецидива НС после первого курса РТМ был более одного года (12,5-13,5 месяцев) (табл. 3). Необходимо подчеркнуть, что и в течение всего периода наблюдения у 80% пациентов наблюдалось существенное снижение частоты рецидивов НС – медиана 0,4 рец./год (до РТМ – 2,7 рец./год) (табл. 3). Лишь один (20%) из пяти пациентов не рецидивировал, в течение 2,5 лет после инициального курса РТМ (пациент 3).

Таблица 4

**Влияние восстановления CD19-B-клеток на течение стероид-зависимого нефротического синдрома после первого курса ритуксимаба в краткосрочном периоде наблюдения**

N	CD19 (до начала РТМ)		CD19 (после I курса РТМ)				Первый рецидив НС (после I курса РТМ)
	кл./мкл	%	6 мес		12 мес		
			кл./мкл	%	кл./мкл	%	
1	555	15,0	нет сведений	-	79	1,9	через 12,5 мес
2	204	70	131	6,0	374	6,3	через 12,5 мес
3	929	18,0	0	0,0	262	12,0	«-»
4	443	11,9	0	0,0	300	14,0	через 13,5 мес
5	1649	18,7	520	12,9	1285*	14,5*	через 15,0 мес
6	1011	14,8	0	0,0	нет сведений	-	«-»
7	737	12,6	0	0,0	0**	0,0**	«-»
8	371	10,6	0	0,0	60	3,1	«-»
9	431	11,7	0	0,0	51	2,0	«-»
<b>Мед.</b>	<b>555</b>	<b>12,6</b>			<b>170,5</b> (n=8)	<b>4,7</b> (n=8)	
<b>Мин.</b>	204	7,0			0	0,0	
<b>Макс.</b>	1649	118,7			1285	14,5	

РТМ – ритуксимаб

НС – нефротический синдром

\* Пациент 5 – спустя 7 месяцев проведено повторное введение РТМ (№ 1)

\*\*Пациент 7 – спустя 7 месяцев проведено повторное введение РТМ (№ 1)

С целью поддержания длительной ремиссии всем пациентам проводится сопутствующая иммуносупрессивная терапия ММФ.

### Деплеция В-клеток

Деплеция CD19-B-клеток (CD19 <1% от суммарного числа лимфоцитов) была достигнута через 7 дней после первой инфузии ритуксимаба у всех пациентов.

Число инфузий препарата в течение первого курса не влияло на длительность деплеции CD19-B-клеток. Выявлено, что и у двух детей, получивших четыре инфузии РТМ, и у четырех детей, получивших две инфузии РТМ, спустя шесть месяцев после первого курса препарата сохранялась деплеция CD19 (суммарно 75% пациентов) (табл. 4). Определение числа CD19 спустя 6 месяцев после первого курса РТМ не проводилось одному пациенту (табл. 4).

Полное восстановление CD19 (медиана 4,7%, 170,5 кл/мкл) наблюдалось у семи (87,5%) из восьми детей, через 12 месяцев после первого курса препарата (табл. 4). Определение числа CD19 спустя 12 месяцев после первого курса РТМ не проводилось одному пациенту (табл. 4).

Четверо (57,1%) из семи пациентов, восстановивших CD19-B-клетки, рецидивировали спустя 12,5-15 месяцев после первого курса РТМ (табл. 4).

### Побочные действия

Все дети обладали хорошей толерантностью к терапии РТМ. Инфузионных реакций, а также инфекционных осложнений не наблюдалось ни у одного пациента. Двое (22,2%) из девяти пациентов демонстрировали нейтропению спустя 4 месяца после инициального (1 инфузия) курса и повторного курса РТМ с последующим спонтанным восстановлением количества гранулоцитов.

В трех случаях (33,3%) из девяти была выявлена гипогаммаглобулинемия: у пациента 3 и пациента 7 – спустя шесть месяцев и семь месяцев после первого и повторного курсов РТМ, у пациента 9 – спустя 8 месяцев после первого курса препарата.

### Обсуждение

Мы исследовали действие РТМ в группе 9 детей с идиопатическим стероид-зависимым НС, рефрактерным к лечению традиционными иммуносупрессивными препаратами (ЦсА, такролимус, ММФ, алкилирующие цитостатики). Результаты нашего исследования подтверждают эффективность применения РТМ в лечении этого заболевания, что проявлялось в значимом сокращении частоты рецидивов, а также существенном снижении количества и доз сопутствующих иммуносупрессивных препаратов (преднизолон, циклоспорин).

Таблица 5  
Сравнительные данные краткосрочных исследований эффективности ритуксимаба при стероидзависимом нефротическом синдроме у детей

Авторы	Пациенты (n)	Морфологический диагноз	Возраст начала терапии РТМ (годы)	Ритуксимаб I курс (мг/м <sup>2</sup> /п)	Пациенты с повторными курсами	Длительность наблюдения (месяцы)	Ремиссия НС после I курса РТМ			Первый рецидив после I курса РТМ
							6 мес	12 мес	16 мес	
	(n)		(годы)	(мг/м <sup>2</sup> /п)	%	(n)	(n)	% / (n)	% / (n)	
Rytula et al. 2010 (ретроспект.)	28	БМИ (17) ФСГС (5) МезПГН (2)	1,5-17	375 x 1-4 750 x 2	17,8	(5)	12,0	83,0 (23) 42,8 (12)	46,0 (13) (через 6 мес)	
Sinha et al. 2012 (ретроспект.)	10		12,2 ± 2,3	375 x 2-3 (из такролимус)	-		18,0	90,0 (9) 80,0 (12)	10,0 (1) (через 6 мес)	
Guignon et al. 2008 (просп.)	15	БМИ (15)	14 (16,0-22,0)	375 x 2-4	+		9,5 (6,0-39,0)	80,0 (12)	20,0 (3) (через 7-13 мес)	
Kamei et al. 2009 (просп.)	12		12,7 ± 3,9	375 x 1	58,3	(7)	6,0	25,0 (3)	75,0 (9) (через 6 мес)	
Gulati et al. 2010 (просп.)	24	БМИ (12) ФСГС (2)	11,7 (5,0-17,0)	375 x 2	4,1	(1)	16,8 (12,0-38,0)	83,0 (20)	12,5 (3) (через 11 мес)	
Sellier-Leclerc et al. 2010 (просп.)	22	БМИ (18)	13,5	375 x 2-4	81,8	(18)	18,0 (5,0-23,0)	59,1 (13)	40,9 (9) (через 8 мес)	
Fujinaga et al. 2010 (просп.)	10	БМИ (10)	11,1 ± 4,5	375 x 1	50,0	(5)	17,0	50,0 (5)	50,0 (5)	

РТМ – ритуксимаб; ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз; БМИ – болезнь минимальных изменений; МезПГН – мезангиолифферативный гломерулонефрит

В течение 6 месяцев и 12 месяцев после инициального лечения РТМ, ни у одного ребенка не отмечалось рецидивов НС (медиана частоты рецидивов до РТМ – 3,0 рец./год), все дети (100%) находились в ремиссии НС. Признаки стероидной токсичности (синдром экзогенного гиперкортицизма – «кушингоидный» тип ожирения, задержка роста, остеопороз, артериальная гипертензия) купированы у 83,3% пациентов.

Первое сообщение о применении РТМ у детей с идиопатическим нефротическим синдромом относится к 2004 году [4]. Авторы описали подростка с 35 рецидивами стероид-зависимого НС, обусловленного фокально-сегментарным гломерулосклерозом, у которого развилась идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура. Введение РТМ привело к ремиссии тромбоцитопенической пурпуры и купированию рецидивов НС [4].

К настоящему времени по данным пяти исследований, проведенных во Франции, Японии (Fujinaga S. et al. 2010, Guignon V. et al. 2008, Kamei K. et al. 2009, Sellier-Leclerc A-L. et al. 2010, Sinha A. et al. 2012), и двух международных исследований (Gulati et al. 2010, Prytula A. et al. 2010) с краткосрочным периодом наблюдения (в среднем 12 месяцев, общим числом включенных в анализ больных от 10 до 28), больше половины детей (около 65%) оставались в ремиссии НС в течение 6 месяцев и 12 месяцев после первого курса РТМ, и в среднем 43% детей рецидивировали через 7 месяцев после первого курса РТМ [8, 10, 11, 18, 26, 30, 33] (табл. 5).

По данным трех ретроспективных исследований (Ito S. et al. 2011, Kemper M.J. et al. 2012, Tellier S. et al. 2013) и одного проспективного исследования (Sellier-Leclerc A-L. et al. 2012), с периодом наблюдения от двух до пяти лет (численность групп пациентов от 18 до 55) [17, 20, 29, 34], около 40% детей оставались в ремиссии спустя 24 месяца после первого курса РТМ, повторные курсы требовались от 41,8% до 96,6% детей.

Результаты долгосрочного рандомизированного исследования, проведенного Ravani P. et al. [27], показывают, что спустя два года после начала терапии РТМ лишь 10% детей оставались в

Таблица 6

Сравнительные данные долгосрочных исследований эффективности ритуксимаба при стероид-зависимом нефротическом синдроме у детей

Авторы	Пациенты (n)	Возраст начала терапии РТМ (годы)	Ритуксимаб I курс (мг/м <sup>2</sup> /п)	Пациенты с повторными курсами	Длительность наблюдения (месяцы)	Длительность деплеции В-клеток (CD19)		Отмена иммуносупрессивных агентов	
						после I курса (медиана/месяцы)	после повтор. курса	%	(n)
Kemper et al. 2012 (ретроспект.)	37	13,4 (6,4-18,0)	375 x 1-4	65,5	29,4 (24,0-92,8)	-	преднизолон	94,5 через 1,3 (0,37-6,0) мес	(35)
Ito et al. 2013 (ретроспект.)	55	11,3	375 x 1-4 (№ 1 – 85%)	41,8	58,0 (2,0-176)	5,0	преднизолон ЦсА, ММФ	77,0 32,7	(41) (18)
Tellier et al. 2013 (ретроспект.)	18	13,5 (5,9-18,0)	375 x 1-4	83,3	38,4 (24,0-63,6)	9,0	преднизолон	44,5	(8)
Sellier-Leclerc et al. 2012 (просп.)	30	9,5 ± 0,83	375 x 1-4	96,6	38,0 ± 1,3 (25,5-51,7)	6,9	ЦсА/ТКР/ММФ	38,9	(7)
Ravani et al. 2013 (просп.)	46	9,9 ± 4,3	375 x 1-2	84,7	36,0 (12,0-60,0)	6,5	преднизолон	76,6 93,3	(23) (28)
						7,3	преднизолон	54,0 через 6,0 мес	(25)
							ЦсА/ТКР	59,0	(27)

РТМ – ритуксимаб; ЦсА – циклоспорин; ТКР – такролимус; ММФ – метотрексат; микрофенолат

ремиссии без повторных курсов введения и 37% пациентов – с повторными курсами (суммарно повторные курсы были проведены 84,7% детей).

Наше исследование включало пять пациентов с долгосрочным периодом наблюдения (медиана 2,6 (1,9-6,0) года). Все пациенты (100%) требовали проведения повторных курсов РТМ. На поддерживающей терапии преднизолоном в низкой дозе – 0,04 (0,04-0,10) мг/кг/сут продолжают находиться 80% пациентов, показывая существенное снижение частоты рецидивов НС – медиана 0,4 рец./год (до РТМ – 2,7 рец./год).

В большинстве приведенных исследований [8, 17, 18, 20, 27, 29, 30, 34] длительность деплеции В-клеточной популяции влияла на время возникновения рецидивов, со средней продолжительностью деплеции после первого курса 5-8 месяцев (табл. 6).

В нашем исследовании, спустя 12 месяцев после первого курса РТМ, у 7 (77,7%) из 9 пациентов отмечалось восстановление CD19, средняя продолжительность деплеции составила 6 месяцев. Связь рецидивов НС (через 12,5-15 месяцев после первого курса РТМ), с восстановлением CD19-В-клеток прослеживалась у 57,1% пациентов.

Эффективное продление ремиссии НС, путем введения дополнительных инфузий РТМ сразу после восстановления В-клеток, было подтверждено несколькими авторами. Sellier-Leclerc A-L. et al. было показано, что продление деплеции CD19, в течение пятнадцати месяцев, индуцировало длительную ремиссию стероид-зависимого НС у детей, несмотря на восстановление CD19-В-клеток [29]. Kimata T. et al. применили новую схему введения РТМ (четыре введения – 375 мг/м<sup>2</sup>, 1 раз в 3 месяца, в течение года) с учетом минимального периода деплеции; все пять детей, вошедших в исследование, достигли длительной ремиссии НС вне стероидной терапии в течение года после последнего введения препарата с отменой преднизолона [23].

В течение последних лет протоколы введения РТМ при стероид-зависимом НС имеют тенденцию

к уменьшению числа (от четырех до одной-двух) инфузий, в течение первого курса [10, 20, 30, 34]. Это объясняет неоднородность инициального курса РТМ в нашем исследовании; в течение первого курса равному числу детей были введены четыре и две инфузии препарата (44,4% и 44,4% соответственно), один пациент – получил 1 инфузию. Число инфузий препарата в течение первого курса РТМ не влияло на длительность деплеции CD19-В-клеток. В целом, 75% детей – двое, получивших четыре инфузии РТМ, и четверо, получивших две инфузии РТМ, сохраняли деплецию CD19 спустя 6 месяцев после первого курса препарата.

По данным Sellier-Leclerc A-L. et al. не было существенных различий в длительности деплеции В-клеток между пациентами, получившими две, три или четыре инфузии РТМ в течение первого курса [30]. Исследование Kemper M.J. et al. не выявило различий в длительности ремиссии в периоде наблюдения двух и более лет между группами детей, получивших одну-две или три-четыре инфузии в течение первого курса, хотя время возникновения первого рецидива было существенно короче у пациентов, получивших одну или две инфузии РТМ [20].

Недавно были опубликованы результаты первого многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо контролируемого исследования, завершеного Iijima K. et al. [14]. Результаты исследования эффективности и безопасности ритуксимаба в группе 24 пациентов, получавших РТМ, сравнивались с группой плацебо (24 пациента). Несмотря на то, что к концу года наблюдения рецидивировали 17 детей в группе РТМ и 23 ребенка в группе плацебо, были найдены достоверные различия в длительности периода ремиссии вне стероидной терапии (267 дней против 101 дня), частоте рецидивов 1,54 эпизода/год против 4,17 эпизодов/год), средних дозах преднизолона к концу исследования (8,37 мг/м<sup>2</sup>/сут против 21,02 мг/м<sup>2</sup>/сут). В-клетки периферической крови снижались менее 5 кл./мкл немедленно после первой дозы ритуксимаба со средним периодом деплеции около 5 месяцев (148 дней). Их восстановление до нормального уровня фиксировалось 253 днем (медиана 118). Ни одного рецидива не было отмечено в группе РТМ в период деплеции.

По данным долгосрочных исследований [17, 20, 27, 29, 34], успешная отмена преднизолона была проведена у подавляющего большинства детей, а отмена сопутствующих иммуносупрессивных агентов, в основном ингибиторов кальцинейрина, в среднем в 50% случаев (табл. 6).

В нашем исследовании, спустя 6 месяцев и 12 месяцев после первого курса РТМ, стероиды были отменены у 33,3% и 66,6% пациентов соответственно; у остальных детей дозы преднизолона были значимо снижены ( $p < 0,01$ ). ЦсА отменен у одного (25%) из четырех пациентов, получавших препарат к моменту начала терапии РТМ, у остальных паци-

ентов дозы ЦсА были снижены (медианы доз до РТМ – 2,9 мг/кг/сут, спустя 6 месяцев и 12 месяцев – 2,3 мг/кг/сут и 1,3 мг/кг/сут соответственно).

Применение сопутствующей иммуносупрессивной терапии в проспективных исследованиях японских авторов позволяет существенно редуцировать частоту рецидивов НС после терапии РТМ, однако не выявляет предпочтительных агентов [9, 16]. Так, в проспективное исследование Ito S. et al. [16] вошли 9 детей со стероид-зависимым нефротическим синдромом, которым после терапии РТМ был назначен мофетил микофенолат. Результаты исследования сравнивались с группой из 7 детей – без последующего назначения ММФ. По прошествии года рецидивировали лишь 3 пациента из первой группы и 6 пациентов из второй группы. Напротив, в другом проспективном исследовании Fujinaga S. et al., спустя 1,5 года после однократной инфузии ритуксимаба рецидивировало лишь 15% детей, получавших ЦсА, против 43%, получавших ММФ [9].

Дети с идиопатическим НС обладают хорошей толерантностью к РТМ. Побочные реакции, возникающие в течение инфузии (респираторные расстройства, лихорадка, уртикарная сыпь, тошнота, рвота, гипертензия, гипотензия, брадикардия, тахикардия, слабость, повышенное потоотделение), купируются сразу после её прекращения без последующего возобновления при повторных введениях РТМ. Из наиболее частых отсроченных побочных эффектов, по данным первого многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо контролируемого исследования, проведенного в Японии [14], были отмечены лимфопения и нейтропения (17% и 8%, соответственно).

Редкие случаи пневмоцистной пневмонии после применения РТМ описаны как у взрослых, так и у детей после трансплантации почек и при рефрактерном НС [5, 7, 24, 28, 31]. У пациентов с этой же нозологией не доложено ни одного случая таких тяжелых осложнений, как прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия и легочное кровотечение, хотя описан фатальный исход вследствие интерстициальной пневмонии у ребенка со стероид-резистентным НС [6].

В нашем исследовании ни у одного пациента не было отмечено инфузионных реакций, а также инфекционных осложнений. У двоих из девяти пациентов (22,2%) развилась нейтропения с последующим спонтанным восстановлением количества нейтрофильных лейкоцитов. В трех случаях (33,3%) из девяти была выявлена гипогаммаглобулинемия.

## Заключение

Поддержание устойчивой ремиссии со снижением количества и доз иммуносупрессивных препаратов и последующим купированием их тяжелых побочных реакций является основной задачей терапии

идиопатического стероид-зависимого нефротического синдрома.

Ритуксимаб является новым эффективным биологическим агентом для лечения пациентов с рефрактерным стероид-зависимым нефротическим синдромом, который демонстрирует значимое сокращение частоты рецидивов болезни, а также существенное стероид-сберегающее и циклоспорин-сберегающее действие.

**Никто из авторов не имеет конфликтов интересов.**

## Литература

1. Детская нефрология: практическое руководство / Под ред. Э. Лойманна, А.Н. Цыгина, А.А. Саркисяна. М.: ЛИТТЕРА, 2010. 400 с.
2. Матвеева М.В., Зробок О.И., Вашурина Т.В. и др. Оценка эффективности такролимуса у детей с нефротическим синдромом, рефрактерным к терапии циклоспорином А. Педиатрия. 2014. Т. 93. № 2: 81-85.
3. Armitage J.D., Montero C., Benner A. et al. Acute coronary syndromes complicating the first infusion of rituximab. Clin. Lymphoma Myeloma. 2008. 8: 253-255.
4. Benz K., Dotsch J., Rascher W. et al. Change of the course of steroid-dependent nephrotic syndrome after rituximab therapy. Pediatr. Nephrol. 2004. 19: 794-797.
5. Bitzan M., Ouahed J.P., Carpineta L. et al. Cryptogenic organizing pneumonia after rituximab therapy for presumed post-kidney transplant lymphoproliferative disease. Pediatr. Nephrol. 25: 1163-1167.
6. Chaumais M.C., Garnier A., Chalard F. et al. Fatal pulmonary fibrosis after rituximab administration. Pediatr. Nephrol. 2009. 24: 1753-1755.
7. Czarniak P., Zaluska-Lesniewska I., Zagozdzon I., Zurowska A. Difficulties in diagnosing severe Pneumocystis jiroveci pneumonia after rituximab therapy for therapy for steroid-dependent nephrotic syndrome. Pediatr. Nephrol. 28: 987-988.
8. Fujinaga S., Hirano D., Nishizaki N. et al. Single infusion of rituximab for persistent steroid-dependent minimal-change nephrotic syndrome after long-term cyclosporine. Pediatr. Nephrol. 2010. 25: 539-544.
9. Fujinaga S., Someya T., Watanabe T. et al. Cyclosporine versus mycophenolate mofetil for maintenance of remission of steroid-dependent nephrotic syndrome after a single infusion of rituximab. Eur. J. Pediatr. 2013. 172: 513-518.
10. Guignon V., Dallochio A., Baudouin V. et al. Rituximab treatment for severe steroid- or cyclosporine-dependent nephrotic syndrome: a multicentric series of 22 cases. Pediatr. Nephrol. 2008. 23: 1269-1279.
11. Gulati A., Sinha A., Jordan S.C. 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. 5: 2207-2012.
12. Haffner D., Fisher D.C. Nephrotic syndrome and rituximab: facts and perspectives. Pediatr. Nephrol. 2009. 24: 1433-1438.
13. Iijima K. Rituximab for childhood refractory nephrotic syndrome. Pediatr. Int. 2011. 53: 617-621.
14. Iijima K., Sako M., Nozu K. et al. Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2014. 384: 1273-1281.
15. ISKDC: The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. J. Pediatr. 1981. 98: 561-564.
16. Ito S., Kamei K., Ogura M. et al. Maintenance therapy with mycophenolate mofetil after rituximab in pediatric patients with with steroid-dependent nephrotic syndrome. Pediatr. Nephrol. 2011. 26: 1823-1828.
17. Ito S., Kamei K., Ogura M. et al. Survey of rituximab treatment for childhood-onset refractory nephrotic syndrome. Pediatr. Nephrol. 2013. 28: 257-264.
18. Kamei K., Ito S., Nozu K. et al. Single dose of rituximab for refractory steroid-dependent nephrotic syndrome in children. Pediatr. Nephrol. 2009. 24: 1321-1328.
19. Kaneko K. Pathogenesis in childhood idiopathic nephrotic syndrome: an update of patchwork. Curr. Pediatr. Rev. 2009. 5: 55-64.
20. Kemper M.J., Gellermann J., Habbig S. et al. Long-term follow-up after rituximab for steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome. Nephrol. Dial. Transplant. 2012. 27: 1910-1915.
21. Kemper M.J., Meyer-Jark T., Lilova M., Muller-Wiefel D.E. Combined T- and B-cell activation in childhood steroid-sensitive nephrotic syndrome. Clin. Nephrol. 2003. 60: 242-247.
22. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group: KDIGO Clinical practice guideline for glomerulonephritis. Kidney Int. 2012. suppl. 2: 139-274.
23. Kimata T., Hasui M., Kino J. et al. Novel use of rituximab for steroid-dependent nephrotic syndrome in children. Am. J. Nephrol. 2013. 38: 483-488.
24. Kumar D., Gourishankar S., Mueller T. et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia after rituximab therapy for antibody-mediated rejection in a renal transplant recipient. Transpl. Infect. Dis. 2009. 11: 167-170.
25. Poterucha J.T., Westberg M., Nerheim P. et al. Rituximab-induced polymorphic ventricular tachycardia. Tex. Heart Inst. J. 2010. 37: 218-220.
26. Prytula A., Iijima K., Kamei K. et al. Rituximab in refractory nephrotic syndrome. Pediatr. Nephrol. 2010. 25: 461-468.
27. Ravani P., Ponticelli A., Siciliano C. et al. Rituximab is a safe and effective long-term treatment for children with steroid and calcineurin inhibitor-dependent idiopathic nephrotic syndrome. Kidney Int. 2013. 84: 1025-1033.
28. Sato M., Ito S., Ogura M. et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia with multiple nodular granulomas after rituximab for refractory nephrotic syndrome. Pediatr. Nephrol. 2013. 28: 145-149.
29. Sellier-Leclerc A-L., Baudouin V., Kwon T. et al. Rituximab in steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome in

childhood-follow-up after CD19 recovery. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012. 27: 1083-1089.

30. *Sellier-Leclerc A-L., Macher A-L., Loirat C. et al.* Rituximab efficiency in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2010: 1109-1115.

31. *Shelton E., Yong M., Cobney S.* Late onset Pneumocystis pneumonia in patients receiving rituximab for humoral renal transplant rejection. *Nephrology.* 2009. 14: 96-99.

32. *Shimada M., Araya C., Rivard C. et al.* Minimal change disease: a «tow-hit» podocyte immune disorder?. *Pediatr. Nephrol.* 2011. 26: 645-649.

33. *Sinba A., Bagga A., Gulati A., Hari P.* Short-term efficacy of rituximab versus tacrolimus in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2012. 27: 235-241.

34. *Tellier S., Brochard K., Garnier A. et al.* Long-term outcome of children treated with rituximab for idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2013. 28: 911-918.

35. *Yildiz B., Cetin N., Kural N., Colak O.* CD19 + CD23+ B cells, CD4 + CD25+ T cells, E-selectin and interleukin-12 levels in children with steroid sensitive nephrotic syndrome. *Italian J. of Pediatr.* 2013. 39: 1-7.

36. *Van Husen M., Kemper M.J.* New treatment options in steroid-sensitive and -resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2011. 26: 881-892.

Дата получения статьи: 26.05.2015

Дата принятия к печати: 04.02.2016