

УДК 616-053.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.12.4.2023.427>

Звенігородська Г.Ю.¹ , Кислова Ю.О.² , Андруневич Р.Р.³ 

¹Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

²ВП «Лікарня Святого Миколая» КНП «1 територіальне медичне об'єднання м. Львова», м. Львів, Україна

³КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр», м. Львів, Україна

Нові досягнення в дитячій нефрології: результати ESPN 2023

For citation: *Роскі. 2023;12(4):187-191. doi: 10.22141/2307-1257.12.4.2023.427*

Резюме. 28 вересня — 1 жовтня 2023 у Вільнюсі, Литва, відбувся 55-й Європейський конгрес дитячих нефрологів (ESPN), на якому було подано нові досягнення у світовий дитячий нефрології. Програма включала 66 сесій з доповідями, курси СМЕ (безперервної медичної освіти), виступили 117 запрошених спікерів, відбулися засідання робочих груп з різних питань дитячої нефрології, надруковано близько 450 тез та обговорено 292 постерні доповіді, серед яких були 2 від авторів з України. Цікавим були курси СМЕ для молодих лікарів, що готували їх до міжнародного іспиту, і 5-хвилинні доповіді відомих спеціалістів, що значно збільшило кількість поданого матеріалу. Серед інноваційних підходів у дитячій нефрології були розглянути такі препарати, як фінеренон (селективний нестероїдний антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів), спарсентан (антагоніст рецепторів ангіотензину/ендотеліну) при синдромі Альпорта, фокально-сегментарному гломерулосклерозі (ФСГС), ІgА-нефропатії; дапагліфлозин (інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу) при хронічній хворобі нирок і піо-глітазон при протеїнурії. Були подані нові підходи до лікування ІgА-нефропатії — контроль протеїнурії з інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), тонзилектомія, ритуксимаб, екулізумаб; ФСГС — плазмаферез, ритуксимаб (CD20), офатумумаб (CD20), абатацепт (CD80/86), белатасепт (CD80/86), даратумумаб (CD38); мембранозної нефропатії — контроль протеїнурії з іАПФ, ритуксимаб, інгібітор кальциневрину, глюкокортикостероїди, циклофосфамід; мембранопротрофікативного гломерулонефриту — контроль протеїнурії з іАПФ; С3-гломерулонефриту — контроль протеїнурії з іАПФ, екулізумаб. Розглянуті окремі положення з настанов щодо ВК-поліомавірусу (ВКРyV), зокрема, пропонується щомісячний скринінг ВКРyV-ДНКемії в плазмі крові до 9-го місяця, потім кожні 3 місяці до 24-го місяця, після чого проводити додатковий скринінг кожні 3 місяці до кінця третього року після трансплантації педіатричних реципієнтів нирки (С, слабкий). У педіатричних пацієнтів зі стабільною функцією нирок і високим рівнем ВКРyV-ДНКемії, незважаючи на зниження імуносупресивної терапії, ми пропонуємо розглянути можливість біопсії ниркового алотрансплантата, оскільки підвищення рівня креатиніну може сповільнюватися в дітей зі значним ураженням нирок, включно з відторгненням (А, сильний).

Ключові слова: ESPN 2023; дитяча нефрологія; хронічна хвороба нирок; трансплантація в дітей; біологічна терапія

28 вересня — 1 жовтня 2023 у Вільнюсі, Литва, відбувся 55-й Європейський конгрес дитячих нефрологів (ESPN), у якому взяли участь 913 делегатів (766 — особисто) із 73 країн світу. Дитячі нефрологи України також долучилися до даного заходу. Під час конгресу було проведено 66 сесій з доповідями, курси СМЕ

(Continuing medical education — безперервна медична освіта), виступили 117 запрошених спікерів, відбулися засідання робочих груп з різних питань дитячої нефрології, надруковано близько 450 тез та обговорено 292 постерні доповіді. Окремо слід зазначити, що навчання молодих нефрологів (до 40-річного віку), яке

© 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: Звенігородська Ганна Юріївна, доцент кафедри педіатрії № 2, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна; e-mail: anna.zvenigorodska@hotmail.com

For correspondence: Zvenigorodska Hanna, associate professor of the Department of Pediatrics 2, National Pirogov Memorial Medical University, Pirogov st., 56, Vinnytsia, 21018, Ukraine; e-mail: anna.zvenigorodska@hotmail.com

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

традиційно відбувається напередодні основного конгресу, є безкоштовним при затвердженні форми-подання і є основою підготовки до іспиту з дитячої нефрології в країнах ЄС — IPNA-ESPN Master for Junior Classes (4th Cycle).

Традиційно під час конгресу наукові сесії були присвячені гломерулярним хворобам, діалізу і трансплантації, САКУТ-синдрому й тубулопатіям, хронічній хворобі нирок (ХХН), гіпертензії. 55-й Конгрес ESPN підсумував останні досягнення в дитячій нефрології, окреслив подальші напрямки роботи та розвитку, була можливість ознайомитися з новітніми методами діагностики й лікування, результатами клінічних досліджень.

Так, щодо клінічних досліджень нефротичного синдрому в дітей були наведені попередні дані вивчення першого епізоду стероїд-чутливого нефротичного синдрому (СЧНС) NERPROVIR-3. Дослідження мало на меті визначити вплив левамізолу на запобігання рецидиву при першому епізоді СЧНС. Левамізол у дозі 2,5 мг/кг через день призначався пацієнтам, які досягли ремісії після 4-го тижня прийому преднізолону строком на 6 місяців. Спостереження за пацієнтами проводили протягом 2 років. Виявлено вірогідне зменшення (на 30 %) кількості рецидивів СЧНС у перші 12 місяців після дебюту, а також подовження тривалості ремісії після першого рецидиву. Причому доведено, що 6-місячний курс левамізолу добре переносився і таблетки могли використовуватись у дітей віком 2–6 років.

Міжнародне сліпе плацебо-контрольоване дослідження LEARNS також вивчає вплив левамізолу на частоту й запобігання рецидиву СЧНС у перший рік після дебюту захворювання і на якість життя пацієнтів. Дослідження INTENT зосереджене на визначенні альтернативного режиму лікування стероїд-чутливого ідіопатичного нефротичного синдрому в дітей за допомогою мікофенолату мофетилу. Дизайн включає дітей із першим епізодом СЧНС, які досягли ремісії за допомогою стандартного лікування преднізолоном. Далі експериментальній групі пропонується призначити терапію мікофенолату мофетилом з метою вивчення частоти рецидивів протягом наступних 24 місяців.

Що стосується IgA-нефропатії та IgAV-гломерулонефриту, то й досі немає багатоцентрових досліджень даних захворювань, а отже, підходи до діагностики й лікування в дітей розрізняються. Продовжують вивчатися в дитячій практиці такі препарати, як фінеренон (селективний нестероїдний антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів), спарсентан (антагоніст рецепторів ангіотензину/ендотеліну) при синдромі Альпорта, фокально-сегментарному гломерулосклерозі (ФСГС), IgA-нефропатії та дапагліфлосин (інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу) при хронічній хворобі нирок (ХХН).

Широко обговорювалися питання антибіотико-профілактики в дітей з різним ступенем міхурово-се-

човідного рефлюксу (МСР). Так, група дослідників з 39 центрів у Європі вивчали вплив тривалої антибіотико-профілактики на запобігання інфекції сечової системи (ІСС) у новонароджених (1–5 міс. життя) з МСР III, IV, V без ІСС в анамнезі протягом 24 місяців. Виявилось, що антибіотико-профілактика має невелику, але все ж таки вірогідну перевагу в запобіганні першому епізоду ІСС порівняно з її відсутністю. Хоча формування нових рубців нирки і швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) були однаковими в обох групах.

На секції з трансплантації нирок були продемонстровані криві для 5-річного виживання трансплантата, стратифіковані за різними віковими групами (до 5 років, 6–11 років, 12–19 років) — найвищий рівень втрати трансплантата від посмертних донорів у реципієнтів наймолодшого віку, що, імовірно, пов'язано з хірургічними труднощами трансплантації (імовірно, за рахунок недотримання схем імуносупресії). Найвищий показник втрати трансплантата в реципієнтів від наймолодших посмертних донорів. У той же час вік родинного донора не впливає на ризик втрати трансплантата, незалежно від віку реципієнта. Продемонстрована модель Маркова, або онлайн-калькулятор (Online Risk Calculator, <http://transplantmodels.com/esrdrisk>), який дозволяє порівняти, розрахувати відсоток і спрогнозувати виживаність пацієнтів, які мають трансплантацію від живого донора, і визначити потребу в наступній посмертній трансплантації, і навпаки, початкову посмертну трансплантацію з можливістю наступної трансплантації від живого донора.

Також було озвучено проблеми, що виникають при посмертній трансплантації: збільшений час холодової ішемії, ішемічне реперфузійне пошкодження, катастрофічні події донора перед фіксацією смерті мозку, що могли порушити функцію нирок, вплив часу серцево-легеневої реанімації донора, невідомі медичні стани донора. Розширені критерії донора (вік 60 років або 50–60 років, ті, які мають або гіпертензію в анамнезі, або підвищену концентрацію креатиніну, або смерть через серцево-судинну катастрофу) не підходять молодим реципієнтам через низький рівень виживаності.

Крім того, обговорювалися протоколи імуносупресії та результати трансплантації при несумісності за АВО та HLA.

Звісно, трансплантована нирка має обмежений час роботи, тому діти, які потребують нирковозамісної терапії, починаючи з раннього дитинства, імовірно, будуть потребувати другої або третьої трансплантації нирки за життя. Трансплантація від живого донора забезпечує довгострокову виживаність трансплантата і є кращим варіантом для дітей. Крім того, трансплантація нирки є кращим варіантом нирковозамісної терапії, про що свідчить рівень смертності дітей перших 4 років життя, які перенесли трансплантацію нирок, — 1,78 проти 4,71 у дітей того ж віку, які мали діаліз, незалежно від типу.

Багато уваги приділялось вакцинації до і після трансплантації нирки. Усе більше доказів свідчить про те, що отримання живих ослаблених вакцин після трансплантації нирок є безпечним і необхідним через порушення колективного імунітету. Було продемонстровано дані консорціуму експертів з інфекційних захворювань, трансплантології, вакцинації та імунології щодо введення вакцин проти вітряної віспи та кору, краснухи, паротиту (КПК) після трансплантації. Вакцина КПК рекомендована під час спалаху або подорожі до ендемічних зон ризику. Пацієнтам, які отримували антипроліферативні засоби (наприклад, мофетилу мікофенолат), препарати, що виснажують Т-клітини, або ритуксимаб, або мають стійке підвищене вірусне навантаження вірусом Епштейна — Барр (ВЕБ), або перебувають у стані функціональної толерантності, слід вакцинуватися з обережністю й пройти більш поглиблену оцінку, щоб визначити переваги вакцинації. КПК і вакцина проти вітряної віспи вважаються безпечними для пацієнтів, які клінічно здорові, у яких минув понад 1 рік після трансплантації нирки та 2 місяці після епізоду гострого відторгнення, підлягають ретельному моніторингу і відповідають певним критеріям низького рівня імуносупресії.

Були висвітлені стратегії III Міжнародного консенсусу щодо стандартизованого підходу до профілактики/превентивної терапії безсимптомної вірусемії цитомегаловірусної інфекції (ЦМВ), лікування різного ступеня тяжкості ЦМВ у реципієнтів із трансплантованою ниркою, оскільки ЦМВ залишається одним з найпоширеніших ускладнень після трансплантації нирки та підвищує ризики ускладнень, втрати трансплантата, захворюваності та смертності. Окрім застосування валганцикловіру, ганцикловіру подані результати застосування інгібіторів mTOR (еверолімусу), який асоціюється з меншою реплікацією ЦМВ.

Обговорювались фактори ризику посттрансплантативного лімфопроліферативного розладу (ПТЛР), як раннього (упродовж 1 року після трансплантації), так і пізнього (> 12 місяців).

Фактори ризику раннього ПТЛР:

- первинна інфекція ВЕБ (приблизно 90 % випадків);
- обсяг імуносупресивної терапії;
- вік реципієнта (немовлята, діти дошкільного віку).

Фактори ризику для пізнього ПТЛР:

- тривала імуносупресивна терапія;
- старший вік реципієнта.

Під час обговорення вірусних інфекцій у пацієнтів з трансплантованою ниркою були висвітлені рекомендації щодо імунізаційної профілактики:

- відсутні ефективні та схвалені вакцини проти ВЕБ, тому їх не можна рекомендувати для профілактики ВЕБ-інфекції та розвитку ПТЛР у дітей із трансплантованими нирками;

— препарати анти-CD20 не рекомендують використовувати для профілактики передачі ВЕБ після трансплантації і/або захворювання на ВЕБ.

Були подані рекомендації (TTS Guideline 2023) щодо поширеності, діагностики, лікування ВК-поліомавірусу (ВКРyV) у реципієнтів трансплантованої нирки в Європі. Вони пропонують проводити щомісячний скринінг на ДНК ВКРyV у плазмі до 9-го місяця, потім кожні 3 міс. до 24-го місяця, далі додатковий скринінг кожні 3 міс. до кінця третього року після трансплантації.

На симпозиумах, які присвячені урологічним питанням, було приділено увагу мікційній уросонографії як процедурі, яка має високу діагностичну точність, чутливість і специфічність для виявлення навіть мінімального рефлюксу. Широко використовується для діагностики рефлюксу в дівчаток, для спостереження за пацієнтами з виявленим рефлюксом, диференціальної діагностики між рефлюксуючою та нерефлюксуючою дилатацією сечовивідних шляхів, діагностики МСР у трансплантованих пацієнтів. Обмеження даного методу полягають у неможливості візуалізації уретри й сечоводу під час сечовипускання.

На секції з трансплантації нирок були подані захворювання, які найчастіше рецидивують після трансплантації нирки, і біомаркери для раннього їх виявлення:

- IgA-нефропатія — 10–40 % (IgA, Gd-IgA1, aGd-IgA1-ab, IgG-IgA, sigA-CD89 complex);
- ФСТС — 20–40 % (suPAR, aCD40 ab, aAT1R ab);
- мембранозна нефропатія (МН) — 10–40 % (PLA2R ab, THSD7A ab);
- мембранопроліферативний гломерулонефрит (МППГН) — 20–60 % (комплемнт, C3Nef).

Також були наведені можливі шляхи вирішення:

- IgA-нефропатія — контроль протеїнурії з інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), тонзилектомія, ритуксимаб, екулізумаб;
- ФСТС — плазмаферез, ритуксимаб (CD20), офатумумаб (CD20), абатацепт (CD80/86), белатасепт (CD80/86), даратумумаб (CD38);
- МН — контроль протеїнурії з іАПФ, ритуксимаб, інгібітор кальциневрину, глюкокортикостероїди, циклофосфамід;
- МППГН — контроль протеїнурії з іАПФ;
- C3-гломерулонефрит — контроль протеїнурії з іАПФ, екулізумаб.

Велика увага була приділена інфекційним ускладненням після трансплантації. Найбільше уваги було приділено ЦМВ, вірусу Епштейна — Барр і ВК-поліомавірусу.

Наводимо основні тези щодо діагностики й лікування інфекційних ускладнень.

Вірус Епштейна — Барр

Контроль рівня ВЕБ шляхом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР):

- кожні 2 тижні в перші 3 місяці після Tx;
- 1 раз на місяць із 3–6 місяців після Tx;
- 1 раз на три місяці до 1 року після Tx.

У зв'язку з відсутністю вакцин з доведеною ефективністю ми не можемо рекомендувати їх, щоб запобігти ВЕБ-інфекції, захворюванню/ПТЛР.

Використання імуноглобуліну не рекомендується для запобігання ВЕБ-інфекції та розвитку ПТЛР (1А).

Використання анти-CD20 не рекомендується для запобігання розвитку трансформації у ПТЛР (1А).

Використання ацикловіру, ганцикловіру не рекомендується як хіміопрофілактика для запобігання ВЕБ-інфекції (включно з ПТЛР) у ВЕБ-позитивних реципієнтів (1А/1В).

ВК-поліомавірус (витяг із настанов)

Пропонується щомісячний скринінг ВКРyV-ДНКемії в плазмі крові до 9-го місяця, потім кожні 3 місяці до 24-го місяця, після чого проводити додатковий скринінг кожні 3 місяці до кінця третього року після трансплантації в педіатричних реципієнтів нирки (С, слабкий).

У педіатричних пацієнтів зі стабільною функцією нирок і високим рівнем ВКРyV-ДНКемії, незважаючи на зниження імуносупресивної терапії, ми пропонуємо розглянути можливість біопсії ниркового алотрансплантата, оскільки підвищення рівня креатиніну може сповільнюватися в дітей зі значним ураженням нирок, включно з відторгненням (А, сильний).

Ми пропонуємо не використовувати додаткову терапію, включно з лефлуномідом, цидофовіром і фторхінолонами, через відсутність досліджень і можливі небажані ефекти, що виникають через супутнє зниження імуносупресії (D, слабкий).

Цитомегаловірус

Кількісне визначення ЦМВ методом ПЛР є золотим стандартом для діагностики, моніторингу хвороби та лікування.

Моніторинг ЦМВ під час терапії:

— ПЛР щотижня;

— у разі високої чутливості аналізу (нижня межа кількісного визначення < 200 МО/мл) — припинення терапії після 1 негативного результату і контроль через 1 тиждень;

— у разі низької чутливості — припинення терапії після 2-кратного негативного результату;

— гістологія та імуногістохімія при тканинно-інвазивних захворюваннях ЦМВ.

Лікування:

— валганцикловір для лікування безсимптомної вірусемії ЦМВ (раніше: в/в ганцикловір для дітей віком до 5 років);

— валганцикловір або внутрішньовенно ганцикловір для терапії легкого або середнього ступеня тяжкості ЦМВ-хвороби залежно від віку, прихильності тощо (раніше: в/в ганцикловір дітям до 12 років);

— внутрішньовенно ганцикловір для лікування тяжкої форми ЦМВ.

Терапевтичні можливості:

— доза валганцикловіру = 2 профілактичні дози на день, зважаючи на ШКФ;

— доза ганцикловіру в/в 5 мг/кг 2 рази на день, зважаючи на ШКФ;

— зниження імуносупресії (якщо можливо), перехід на інгібітор mTOR, якщо необхідно.

Тема війни в Україні та лікування нефрологічних пацієнтів була висвітлена спільно з польськими колегами, зокрема, на початку повномасштабного вторгнення, у перші три місяці війни 34 пацієнти з нефрологічними захворюваннями (12 — перитонеальний діаліз, 10 — гемодіаліз, 9 — реципієнти після Тх, 3 — пацієнти з уродженими нефротичними синдромами) і 40 членів їх сімей були евакуйовані для продовження лікування в Польщі. Ми мали змогу особисто подякувати за підтримку України та всебічну допомогу, яка була надана, і нагадати, що війна в Україні триває.

Наші колеги подали 2 доповіді (усна та стендова із обговоренням), які викликали величезний інтерес [1, 2]. Інтеграція наших знань у світовий простір набуває реальних масштабів.

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

References

1. Ivanov D, Lagodych Y, Bezruk V, et al. Lessons of war: children's nephrological care in Ukraine. Su-3MP 100. In: Abstracts of the 55th ESPN Annual Meeting, Vilnius, Lithuania. *Pediatr Nephrol.* 2023;38(Suppl 2):43–257. doi: 10.1007/s00467-023-06094-7.

2. Lagodych Y, Ivanov D, Vakulenko L, Zavalna I, Melnyk I. Use of Rituximab in glomerular pathology in children. Fr-P 101. In: Abstracts of the 55th ESPN Annual Meeting, Vilnius, Lithuania. *Pediatr Nephrol.* 2023;38(Suppl 2):43–257. doi: 10.1007/s00467-023-06094-7.

Отримано/Received 03.10.2023

Рецензовано/Revised 31.10.2023

Прийнято до друку/Accepted 02.11.2023 ■

Information about authors

Hanna Zvenigorodska, Associate Professor of the Department of Pediatrics 2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: anna.zvenigorodska@hotmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0111-6051>

Yuliya Kislova, Doctor of Medicine, Associate Professor, Saint Nicholas Hospital, Municipal non-profit enterprise "Lviv Territorial Medical Union", Lviv, Ukraine; e-mail: ykyslova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1902-9471>

Andrunevich Roman, Pediatric Nephrologist of the ENT Department of ENT "West Ukrainian Specialized Children's Medical Center", Lviv, Ukraine; e-mail: andrunevych.r@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0005-5645-257X>

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.

G.Yu. Zvenigorodska¹, Yu.O. Kislova², R.R. Andrunovich³

¹National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

²Saint Nicholas Hospital, MNPE "First Territorial Medical Association of Lviv", Lviv, Ukraine

³West Ukrainian Specialized Children's Medical Center, Lviv, Ukraine

New advances in pediatric nephrology: ESPN 2023 results

Abstract. On September 28 — October 1, 2023, the European Society for Paediatric Nephrology (ESPN) 55th Annual Meeting was held in Vilnius, Lithuania, where new achievements in the world of pediatric nephrology were presented. The program included 66 sessions with reports, continuing medical education courses, 117 invited speakers, meetings of working groups on various issues of pediatric nephrology were held, about 450 abstracts were printed and 292 poster presentations were discussed, including two by authors from Ukraine. Courses for young doctors, preparing them for the international exam, and 5-minute reports by well-known specialists became interesting in the organization of continuing medical education, which significantly increased the amount of presented material. Among the innovative approaches in pediatric nephrology, the following drugs have been considered: finerenone (a selective non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist), sparsentan (an angiotensin/endothelin receptor antagonist) for Alport syndrome, focal segmental glomerulosclerosis, IgA nephropathy, dapagliflozin (a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor) for chronic kidney disease and pioglitazone for proteinuria. New approaches have been introduced: to IgA nephropathy — proteinuria control with

angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi), tonsillectomy, rituximab, eculizumab; to focal segmental glomerulosclerosis — plasmapheresis, rituximab (CD20), ofatumumab (CD20), abatacept (CD80/86), belatacept (CD80/86), daratumumab (CD38); to membranous nephropathy — proteinuria control with ACEi, rituximab, calcineurin inhibitors, glucocorticoids, cyclophosphamide; to membranoproliferative glomerulonephritis — proteinuria control with ACEi, eculizumab. Specific provisions of the BK polyomavirus (BKPyV) guidelines were considered, in particular, monthly screening for BKPyV-DNAemia in blood plasma is suggested until month 9, then every 3 months until month 24, after which additional screening every 3 months until the end of the third year after transplantation in pediatric kidney recipients (C, weak). In pediatric patients with stable renal function and high BKPyV-DNAemia, despite reduction in immunosuppressive therapy, we suggest consideration of renal allograft biopsy, as creatinine elevation may be decreased in children with significant renal involvement, including rejection (A, strong).

Keywords: ESPN 2023; pediatric nephrology; chronic kidney disease; transplantation in children; biological therapy