



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

- State Institution «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»
- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

Research article

S. P. Fomina

doi: 10.31450/ukrjnd.1(77).2023.09

Nephrotic syndrome in children: international evidence and Ukraine 2022

State Institution «Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Citation:

Fomina S. Nephrotic syndrome in children: international evidence and Ukraine 2022. 2023;1(77):66-82. doi: 10.31450/ukrjnd.1(77).2023.09.

Summary. *This review aimed to summarize the current recommendations for conversion treatment of children with nephrotic syndrome and to identify the specifics of therapeutic management in Ukraine.*

The KDIGO guidelines of 2021 and the IPNA recommendations of 2020 and 2023, previous experience in Ukraine, and relevant clinical and legal aspects in 2022 were analyzed. Differences in the definitions of nephrotic children adopted in recent years were noted. International practice on disease conversion at the onset of nephrotic syndrome in children, steroid dependence, frequent recurrent course, and steroid resistance was summarized, and current measures of renal protection in children were presented. The spectrum of medicine used to treat nephrotic syndrome (glucocorticosteroids, calcineurin inhibitors, cyclophosphamide, mycophenolate mofetil, levamisole, chlorambucil, rituximab), their priority, dosage, monitoring, and duration of treatment in pediatrics depending on disease characteristics were presented. The consistency between the national treatment protocol and international recommendations for the main groups of medicines available in Ukraine was noted. In addition, the focus and limitations of treatment interventions depending on glucocorticosteroid sensitivity in Ukraine under martial law were summarized and practical points to facilitate clinical decision-making were highlighted. The urgency of establishing an adaptive guideline for the treatment of nephrotic children based on international experience and Ukrainian capabilities depending on the challenges of martial law was confirmed.

Article history:

Received December 25, 2022

Received in revised form
January 30, 2023

Accepted January 31, 2023

Key words: *steroid-sensitive nephrotic syndrome, steroid-resistant nephrotic syndrome, treatment protocol, glucocorticosteroids, immunosuppression, renoprotection, evidence base, practice points, martial law.*

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

© S. Fomina, 2023.

Correspondence should be addressed to Svitlana Fomina: sfomina@meta.ua



© Фоміна С.П., 2023

УДК 616.61-008.6-053.2-085(100+477)

С. П. Фоміна

Нефротичний синдром у дітей: світовий досвід та Україна 2022

Державна установа «Інститут нефрології Національної академії медичних наук України», Київ, Україна

Резюме. Мета роботи: огляд актуальних рекомендацій щодо конверсійної терапії дітей з нефротичним синдромом та визначення особливостей терапевтичного супроводу в Україні.

Проведено аналіз настанов KDIGO 2021 та рекомендацій IPNA 2020 і 2023, українського досвіду минулих років, клінічних і правових аспектів, актуальних в 2022 році. Розкрито відмінності визначень, що характеризують нефротичний синдром у дітей, прийняті в останні роки. Підсумовано міжнародний досвід по заходах, направлених на конверсію захворювання, при першому епізоді нефротичного синдрому у дітей, стероїдозалежності, часторецидивуючому перебігу, стероїдорезистентності та представлено актуальні засоби для ренопротекції у дітей. Окреслено спектр лікарських засобів, спрямованих на конверсію нефротичного синдрому (глюкокортикостероїди, кальциневірин інгібітори, циклофосфамід, мікофенолату мофетіл, левамизол, хлорамбуцил, ритуксимаб), їх пріоритетність, дози, моніторинг та тривалість застосування в педіатричній практиці з урахуванням особливостей захворювання. Визначена узгодженість національного протоколу лікування та міжнародних рекомендацій по основним групам лікарських засобів, доступним в Україні. Крім того були узагальнені спрямованість та обмеження терапевтичних заходів залежно від чутливості до глюкокортикостероїдів в Україні під час воєнного стану та виділено практичні точки для полегшення прийняття клінічного рішення. Підтверджено нагальність створення адаптивної настанови по лікуванню нефротичного синдрому у дітей на основі міжнародного досвіду та українських можливостей, з урахуванням викликів воєнного стану.

Ключові слова: стероїдочутливий нефротичний синдром, стероїдорезистентний нефротичний синдром, протокол лікування, глюкокортикостероїди, імуносупресія, ренопротекція, доказова база, практичні точки, воєнний стан.

«Найбільш складним для діагностики та лікування в структурі хронічної хвороби нирок (ХХН) у дітей є гломерулонефрит з нефротичним синдромом (НС), який в спеціалізованій нефрологічній клініці займає перше місце за частотою госпіталізації, складністю терапевтичного супроводу, неоднозначністю прогнозу і темпами прогресування...» [1]. Такий початок публікацій щодо НС залишається актуальним протягом десятиріч як в Україні, так і за її межами. З часом змінилися дефініції, уточнено діагностичні та прогностичні критерії, розширено спектр рекомендованих лікарських засобів (ЛЗ), але змінити наслідки НС, як і раніше, може тільки терапія «імуного впливу» (імунотропна терапія, конверсійна терапія), що включає глюкокортикостероїди (ГКС) та імуносупресанти.

Метою даної роботи став огляд актуальних рекомендацій щодо конверсійної терапії дітей з нефротичним синдромом та визначення особливостей терапевтичного супроводу цієї когорти в Укра-

їні. Проведено аналіз настанов KDIGO 2021 [2] та рекомендацій IPNA 2020 і 2023 [3, 4], співставлення з діючим в Україні протоколом лікування дітей з НС [5]. Вивчено правову базу застосування міжнародного досвіду в медичній практиці країни [6]. Узагальнено дані, отримані в процесі спілкування з дитячими нефрологами країни в 2022 році, по особливостям надання медичної допомоги дітям з даною патологією в умовах воєнного стану з його обмежуючими лікувальний процес складовими.

На сьогодні світова спільнота при виборі тактики ведення пацієнта з НС спирається на настанови KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) [2], оновлені в 2021 році. Окрім спеціально виділеної глави по НС у дітей в [2], дитячі нефрологи в 2020 та 2023 роках отримали розлогі клінічні рекомендації IPNA (International Pediatric Nephrology Association) по лікуванню стероїдочутливого (СЧ) та стероїдорезистентного (СР) НС [3, 4]. Поновлено визначення, що характеризують НС у дітей (табл. 1) [2-4].

Фоміна Світлана Петрівна

sfomina@meta.ua

Таблиця 1

Стандартні визначення для характеристики НС у дітей

Термін	Значення
нефротичний синдром (НС)	наявність протеїнурії нефротичного рівня та гіпоальбумінемії (<30 г/л) або набряків (якщо рівень альбумінемії не відомий)
протеїнурія нефротичного рівня	співвідношення протеїн/креатинін сечі (UPCR) в разовій порції ≥ 200 мг/ммоль (2 мг/мг) або протеїнурія ≥ 1 г/м ² /доба, або >40 мг/м ² /год, або тест-смужка +++ чи ++++
	>3.5 г/доба або UPCR >3 г/г, або >3 г/10 ммоль креатиніна у дітей >16 років (визначення, прийняте для дорослих)
стероїдоочутливість (СЧ)	повна ремісія (ПР) протягом 4 тижнів ГКС у стандартній дозі
стандартна доза ГКС, доба	60 мг/м ² або 2 мг/кг (максимум 60 мг)
повна ремісія (ПР)	3 і більше днів UPCR в разовій порції ≤ 20 мг/ммоль (0.2 мг/мг) або протеїнурія <0.1 г/м ² /доба, або негативний результат, або тест-смужка негативна
часткова ремісія (ЧР)	UPCR в разовій порції >20 , але <200 мг/ммоль (>0.2 мг/мг, але <2 мг/мг) і альбумінемія ≥ 30 г/л
рецидив	поява протеїнурії нефротичного рівня протягом 3 днів у дитини з документованою ПР або ЧР
часті рецидиви	≥ 2 рецидивів в перші 6 місяців після ПР (перший епізод НС) або ≥ 3 рецидивів протягом будь-яких 12 місяців
стероїдозалежність (СЗ)	2 рецидиви під час терапії ГКС (перший епізод НС або рецидив) або протягом 14 днів після відміни ГКС в стандартній дозі (рецидиви на низькій дозі – 0.5-0.25 мг/кг - чи 14 днів після неї не є свідченням СЗ)
пізня відповідь (пізня СЧ)	відсутність ПР протягом 4 тижнів ГКС в стандартній дозі, але досягнення її в період підтвердження (між 4 і 6 тижнями)
період підтвердження	5 та 6-й тижні лікування ГКС в стандартній дозі для підтвердження пізньої відповіді або стероїдорезистентності (СР)
НС, контрольований під час терапії	відсутність частих рецидивів або стійка ремісія та відсутність значної токсичності ЛЗ

Принципові зміни сталися в визначенні безпосередньо НС – з 5-ти класичних ознак залишено дві, причому наявність протеїнурії відповідного рівня є обов'язковою умовою для підтвердження діагнозу, а другою ознакою (на вибір) може бути гіпоальбумінемія або наявність набряків (якщо немає можливості визначити альбуміни сироватки). Змінився діапазон показників для альбуміну сироватки – точку відліку піднято до 30 мг/л проти попередньої 25 г/л (через варіації до 5.5 г/л при застосуванні різних методів дослідження, які можуть вплинути на клінічне рішення). Наголошено на важливості дослідження сечі протягом 3-х послідовних днів без чи з протеїнурією в якості критерія рецидиву чи ремісії.

Однозначно прийнято підтвердженням СЧ вважати досягнення ПР у хворого, яка докумен-

тована не пізніше 4-го тижня лікування ГКС в стандартній дозі, а тих, хто нормалізував аналіз сечі пізніше (до 6-го тижня: період підтвердження) – визнано СЧ з пізньою відповіддю (та більш складним перебігом надалі). Зміни торкнулися і дефініції часторецидивуючого НС, СЗ (рецидиви на низьких дозах ГКС не є ознакою СЗ), з'явилася додаткова опція «контрольованого НС» (див. табл. 1). Зрозуміло, що в протоколі лікування дітей з НС, що було прийнято в 2004 році (і чинність підтверджена до вересня 2023 року) [5], ці визначення не використовують.

Так само, чинний протокол розглядає клінічні рішення 20-ти річної давності, але напрацьований в подальшому доказовий досвід [1] оптимізував лікувальну тактику в Україні (рис. 1).

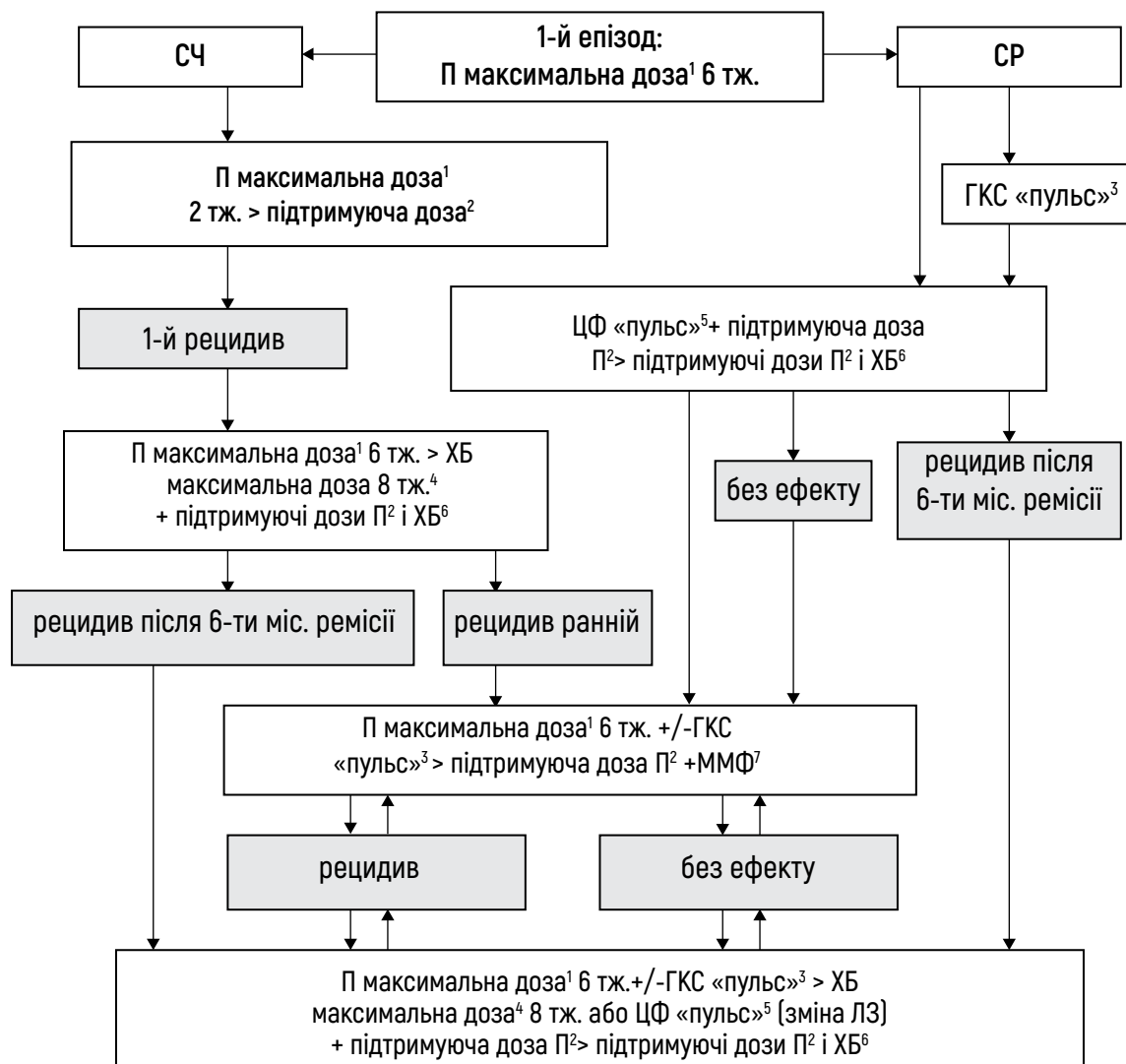


Рис. 1. Імунотропне лікування дітей з НС [1].

Примітка 1. Глюкокортико-стероїди (ГКС – преднізолон/П): ¹1.5-2 мг/кг/доба per os, ²зниження 5 мг/доба до 30-50% → підтримуючий режим зі зниженням протягом 9-12 місяців на 2.5 мг кожні 6-12 тижнів до 2.5-5 мг/доба;

Примітка 2. ГКС «пульс» внутрішньовенно: ³10-25 мг/кг (<1 г/доза) №3 через день;

Примітка 3. Хлорамбуцил (ХБ): ⁴0.15-0.2 мг/кг/доба per os (кумулятивна доза 8.5-10 мг/кг), ⁶0.1 мг/кг/доба 9-10 місяців (кумулятивна доза 20-27 мг/кг);

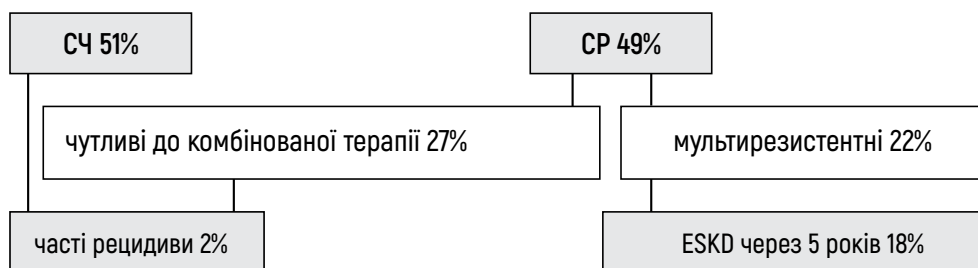
Примітка 4. Циклофосфамід (ЦФ): ⁵довенно 10-25 мг/кг (<1 г/доза) 1 раз в 3 тижні №3 (кумулятивна доза 30-36 мг/кг);

Примітка 5: ММФ: ⁷500-600 мг/м² на добу 12 місяців;

Примітка 6: СЧ стероїдочутливий, СР стероїдорезистентний, ЛЗ лікарський засіб.

Його ключовими моментами, що відрізняли режими лікування НС у дітей в Україні від світових стандартів, стали пролонгація максимальної дози ГКС (8 тижнів при 1-му СЧ епізоді, 6 тижнів в інших випадках) та підтримуючої терапії (до 9-12 місяців), розширені показання до імуносупресивних препаратів з акцентом на алкілюючі агенти (призначення їх вже при 1-му рецидиві СЧ НС, використання циклофосфаміда (ЦФ) в якості 1-го спаринг-агента при СР з пролонгацією). Відносна агресивність конверсійної терапії порівняно з міжнародною практикою була покликана «обіграти»

або загальмувати патологічний процес в нирках, її виправдовували особливості організаційної моделі системи охорони здоров'я країни та економічна ситуація. Однак аналіз наслідків НС у більш ніж 2000 дітей при застосуванні [1, 5] (референтний центр: відділ дитячої нефрології ДУ «Інститут нефрології НМАН України» на базі КНП «ДКЛ № 7», відділення дитячої нефрології) підтвердив ефективність терапевтичного супроводу данної когорти хворих, що заслуговує на повагу нефрологічної спільноти (рис. 2).



Примітка. ESKD End Stage Kidney Disease.

Рис. 2. Наслідки імунотропної терапії НС у дітей: 1980-2011 [1].

Сучасні медичні технології передбачають користування міжнародними ресурсами при виборі тактики ведення хворих і МОЗ України ініціювало імплементацію рекомендацій з якісною доказовою базою в практику надання медичної допомоги в країні [6]. На що може спиратися український лікар в клінічній практиці сьогодні? На чинний наказ, яким затверджено Протокол лікування - в нашому випадку це [5], повнота висвітлення теми в якому перевірені часом, однак її актуальність для 2004 року безумовно поступається сьогоднішньому рівню клінічної практики. Законодавством передбачено використання нового клінічного протоколу з рекомендованих МОЗ України англійських джерел (при цьому обов'язковим є наявність затвердженого МОЗ перекладу та повне дотримання послідовності дій та фармацевтичного спектру) [6]: такі протоколи відсутні. Серед переліку джерел клінічних настанов (останнє оновлення 2018 року) тільки Кохранівська бібліотека з її об'ємними та досить складними для сприйняття оглядами має публікації щодо НС у дітей [7-9], але вони навряд чи зможуть бути впроваджені в медичну практику будь-якої країни, оскільки створюються зовсім інших цілей і не дають чітких рекомендацій по тактиці ведення пацієнта. Правові підстави для використання є, також, у локального нового клінічного протоколу із затверджених МОЗ джерел [6] при дотриманні певних умов: 1) наявності затвердженого закладом охорони здоров'я (ЗОЗ) перекладу (хто підтверджує адекватність та легітимність перекладу – не уточнено); 2) наказу по ЗОЗ щодо засто-

сування перекладеного протоколу; 3) оформленою додатково інформованою згодою пацієнта (для дітей певного віку – обох батьків, а в разі неповної сім'ї чи опікунства відповідальності не доопрацьовані); 4) повної відповідності дії та складових (обсяг обстеження, ЛЗ, дози, моніторинг, тощо) тим, що зазначені в первинному документі. Такі локальні протоколи, навіть за їх наявності, враховуючи економічні та технологічні можливості системи охорони здоров'я України (зокрема - в діагностиці та лікуванні дітей з НС), навряд чи будуть дієздатними. Єдиний правовий шлях актуалізації клінічного супроводу хворих (в тому числі і дітей з НС) залишається створення адаптованих клінічних настанов з наступним поновленням протоколів МОЗ. Ініціація цього процесу назріла, але на жаль серед існуючих на сайті МОЗ рекомендованих посилань, які можуть стати основою для опрацювання, не згадано флагманів нефрології та дитячої нефрології – KDIGO та IPNA.

Чинний протокол [5] має чудову особливість – окремі положення сформовані таким чином, що дозволяють їх тлумачити в поновленому сьогоднішніми знаннями варіанті, не виходячи за правові межі. В першу чергу це стосується ренопротекції. Разом з формування поняття ХХН на перетині ХХ-ХХІ сторіччя концепція ренопротекції трансформувалася в щоденну клінічну практику. Наказ 2004 року не уточнює дози лікарських засобів (ЛЗ) для ренопротекції (на той момент доказова база по ним тільки створювалася), тож сьогодні ми користуємося вже актуалізованими даними (табл. 2).

Таблиця 2

Лікарські засоби (ЛЗ), що використовують для ренопротекції у дітей

ЛЗ	Вікові межі	Доза		Кратність призначення на добу
		початкова	максимальна	
Benazepril	≥6 років*	0.2 мг/кг/доба (до 10 мг/доба)	0.6 мг/кг/доба (до 40 мг/доба)	1
Captopril	новонароджені	0.05 мг/кг/доза	6 мг/кг/доба	1-4
	діти	0.5 мг/кг/доза	6 мг/кг/доба	3
Enalapril	≥1 місяць*	0.08 мг/кг/доба (до 5 мг/доба)	0.6 мг/кг/доба (до 40 мг/доба)	1-2

Продовження таблиці 2

ЛЗ	Вікові межі	Доза		Кратність призначення на добу
		початкова	максимальна	
Fosinopril	≥6 років до 50 кг*	0.1 мг/кг/доба (до 5 мг/доба)	40 мг/доба	1
	>50 кг*	5 мг/доба	40 мг/доба	1
Lisinopril	≥6 років*	0.07 мг/кг/доба (до 5 мг/доба)	0.6 мг/кг/доба (до 40 мг/доба)	1
Ramipril**	-	1.6 мг/м ² /доба	6 мг/м ² /доба	1
Quiapril	-	5 мг/доба	80 мг/доба	1
Candesartan**	1-5 років*	0.02 мг/кг/доба (до 4 мг/доба)	0.4 мг/кг/доба (до 16 мг/доба)	1-2
	≥6 років до 50 кг*	4 мг/доба	16 мг/доба	1
	>50 кг*	8 мг/доба	32 мг/доба	1
Irbesartan**	6-12 років	75 мг/доба	150 мг/доба	1
	>13 років	150 мг/доба	300 мг/доба	1
Losartan**	≥6 років*	0.7 мг/кг/доба (до 50 мг/доба)	1.4 мг/кг/доба (до 100 мг/доба)	1
Olmestartan**	≥6 років до 35 кг*	10 мг/доба	20 мг/доба	1
	>35 кг*	20 мг/доба	40 мг/доба	1
Valsartan**	≥6 років*	1.3 мг/кг/доба (до 40 мг/доба)	2.7 мг/кг/доба (до 160 мг/доба)	1

Примітка 1. *FDA ліцензований.

Примітка 2. **основний метаболізм в печінці: не потрібна корекція дози при ХХНЗ-4.

Дозування по ЛЗ для ренопротекції вперше комплексно окреслено в [10] і підтверджено в рекомендаціях IPNA [3]. З переліку інгібіторів ангіотензинперетворюючого фермента (іАПФ) тільки раміприл не потребує корекції дози при уповільненні швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ, мл/хв.), оскільки має основний метаболізм печінковий. Сартани (блокатори рецепторів до ангіотензину II - БРА), які застосовують в Україні у дітей не так часто, знаходяться через особливості метаболізму в значно вигіднішій позиції. Дози ЛЗ

для ренопротекції розраховують до максимально переносимих (в межах дозволених). Що вперше підкреслено в [2] і є новим для української аудиторії – іАПФ/БРА з метою ренопротекції не призначають в дебюті НС, оскільки вони можуть провокувати гостре пошкодження нирок (особливо при нефропатії мінімальних змін). В листі призначень ці ЛЗ мають з'являтися після 4-го тижня ГКС. Крім того, експерти наголошують на недоцільності їх застосовувати при СЧ НС (табл. 3).

Таблиця 3

Ренопротекція у дітей з НС [3, 4]: іАПФ/БРА – take home points (головне)

Так:
– з 4 тижня ГКС після підтвердження СР (В, помірна)*;
– максимальна доза (С, слабка)*, максимально переносима дозволена доза (мета: зменшення протеїнурії <1 г/доба);
– перевага ЛЗ з позанирковим метаболізмом (D, слабка)*
Ні:
– при внутрішньосудинній гіповолемії (X, сильна)*;
– при швидкій втраті функції нирок;
– при гострому пошкодженні нирок (X, сильна)*;
– при гіперкаліємії (X, сильна)*;
– при частій блювоті/діареї (X, сильна)*;
– в дебюті НС через можливу провокацію гострого пошкодження нирок (особливо при N04.0);
– при очікуванні швидкого покращення (N04.0, N04.1, СЧ)
Обережно:
при ХХН4 (X, сильна)
у дівчат з можливістю вагітності – обов'язкова контрацепція (X, сильна)*

Примітка. *рівень та сила доказів [3].

Основою конверсійної терапії НС сьогодні, як і 50 років тому, залишаються ГКС [11]. В дебюті НС загальна планована тривалість застосування преднізолону (П) за міжнародними рекомендаціями складає 8-12 тижнів (табл. 4), з них половина – щоденний прийом в стандартній дозі 2 мг/кг

(індукція), інша половина – 1.5 мг/кг через день без зменшення дози. Менша стандартна доза може пришвидшити ранній рецидив, а триваліше застосування ГКС в дебюті СЧ НС збільшує ризик побічних ефектів без впливу на вірогідність та частоту наступних загострень [4].

Таблиця 4

Застосування ГКС (за преднізолоном) у дітей з НС

Стан	Варіант	Тривалість, тижні (режим)	Добова доза		
			мг/м2	мг/кг	максимальна
Дебют (стандартний режим)	1	1 етап: 4 (щоденно)	60	2	60
		2 етап: 4 (через день)***	40	1.5	50
	2	1 етап: 6 (щоденно)	60	2	60
		2 етап: 6 (через день)***	40	1.5	50
Дебют (при СР)		1 етап: 4 (щоденно)	60	2	60
		2 етап (підтвердження): 2 (щоденно)	60	2	60
	3 етап (зниження на фоні СНІ): по 4 (через день)	40	1.5	50	
		30			
		20			
		10			
		10			
	або 3 етап: 24 (через день)***		<0.25		
Рецидив (при СЧ)		1 етап: *(щоденно)	60	2	60
		2 етап: ≥4 (через день)**	40	1.5	50
		3 етап: 16-24** ***	0.5		
ГРВІ (при СЧ)		1 (щоденно)		0.5	

Примітка 1. *1 раз на день максимальна доза до ПР плюс ≥3 днів.

Примітка 2. **при частих рецидивах та відсутності серйозних побічних ефектів, у віці 4-6 років (ризик частих рецидивів); можливий щоденний прийом.

Примітка 3. ***практичні точки [2].

Досягнення ПР до кінця 4-го тижня терапії ГКС, як зазначалось вже вище, підтверджує СЧ, але у одного хворого з 30-ти існує шанс пізньої відповіді (в наступні 2 тижні), через що загальну тривалість лікування рекомендують подовжити до 12 тижнів (6 тижнів стандартна доза, 6 тижнів – зменшена і через день), такий режим можливий на розсуд клініциста і у тих, хто досяг ПР в перші 4 тижні [2].

На відміну від українського протоколу, який пропонує дотримуватися фізіологічного циркадного ритму при прийомі ГКС, міжнародна спільнота віддає перевагу разовому прийому П вранці, вважаючи його більш комфортним та таким, що зменшує ризик пригнічення залежних ендокринних складових та порушення сну [4]. Допускають прийом ГКС і за два рази в першій половині дня з переходом на разовий прийом при зменшенні дози до 30 мг/доба [2].

Щодо вибору ЛЗ: в Україні існує практика використання замість П інших ГКС (частіше метилпреднізолон/МП чи медрол, в яких атом водню замінено на метильну групу). Міжнародні експерти наполягають на застосуванні саме П (або його попередника–проліки преднізону) для підтвердження

СЧ чи СР [2]. МП може бути використаним за потреби парентерального введення ГКС на короткий термін: надвисокі дози (при проведенні «пульс»-терапії) або еквівалентні дози (5 мг П=4 мг МП) при певних обставинах (непереносимість орального шляху введення, недотримання режиму прийому ЛЗ дитиною) [2]. В жодному актуальному джерелі в показаннях до внутрішньовенного введення не згадано набряковий синдром, що широко практикують в Україні, опираючись на міркування порушення всмоктування через набряклу слизову кишківника. Натомість акцентована інша можливість неадекватного дозування ГКС, що призводить до хибної оцінки СЧ – ситуація виникає тоді, коли розрахунок дози проводять за вагою. Дітям, особливо маленьким, рекомендують відштовхуватися від площі тіла (розрахунок по вазі може призвести до втрати до 15% ЛЗ, що надважливо при визначенні СР), а у випадку генералізованих набряків щоб уникнути передозування – від «сухої» ваги (орієнтовної ваги без набряків) [2, 4]. Для закріплення окремих нюансів по ГКС-терапії, які надважливі у визначенні СЧ чи СР при НС у дітей, має сенс для самоконтролю відповісти на питання (табл. 5).

Таблиця 5

Контрольні питання по застосуванню ГКС при НС у дітей

1. Дитина вагою 40 кг отримувала 35 мг П протягом 6 тижнів. Протеїнурія зберігається. Це СР?
2. Дитина отримує МП протягом 4 тижнів при індукційній терапії в дозі еквівалентній П. Протеїнурія зберігається. Це СР?
3. Дитина отримує П стандартну дозу per os при значних набряках. Доцільно переходити на внутрішньовенне введення ГКС?
4. Внутрішньовенне дозування ГКС передбачає подвоєння дози, порівняно з рекомендованою per os?
5. Дитина, хвора на СЧ НС, отримує підтримуючу терапію П більше 3-х місяців (доза 7.5 мг). Після ГРВІ з'явилася протеїнурія, набряки. Це свідчить про СЗ?
6. «Пульс» ГКС для підтвердження СР при 1-му епізоді НС проводять в 1-й день 5-го тижня лікування ГКС?

Примітка. Правильні відповіді в кінці публікації.

Окрім додаткових 2-х тижнів ГКС в стандартній дозі, в окремих випадках для підтвердження СР використовують введення надвисоких доз МП («пульс»). Оскільки «пульс» ГКС не є обов'язковою опцією, то існує декілька сценаріїв цієї процедури, подібних по ефекту, який оцінюють не раніше, ніж через 2 тижні. Trautmann et al пропонує варіант з введенням МП в дозі 15-30 мг/кг/доза (≤ 1 г) 1 раз на день №3 (або №5) і можливими повторами інфузії кожні 2-4 тижні до досягнення ремісії [3]; KDIGO рекомендує вводити ГКС 1 раз на добу тричі в разовій дозі 500 мг/м² [2]. При застосуванні «пульсу» ГКС послідовність дій лікаря виглядає так: 1) за відсутності ПР при лікуванні П протягом 4 тижнів в стандартній дозі розпочати ренопротекцію (іАПФ/БРА); 2) продовжити ГКС до 6 тижнів в тій же дозі (шанс пізньої відповіді); 3) призначити «пульс» МП №3 (або №5 з можливими повторами, день старту не уніфіковано); 4) після 6-го тижня документувати СР.

Важливим кроком після підтвердження СР є пошук генетичної складової НС, що можлива в кожного третьої дитини (якщо спроектувати дані по відомим когортним дослідженням). При моногенному варіанті захворювання експерти не бачать доцільності продовжувати ГКС, але гетерогенність генетично детермінованого НС залишає шанс пацієнтам на можливу стабілізацію на фоні спаринг-агентів та ренопротекції [12]. Надважливою складовою в прогнозі та формуванні тактики ведення хворого є, також, результати прижиттєвого дослідження тканини нирок, однак обговорення цієї теми потребує окремих публікацій через накопичений обсяг інформації. Заключення патогістолога рідко буває однозначним, і при його оцінці клініцист не тільки розглядає клініко-гістологічні паралелі перед прийняттям рішення, але мусить звертати увагу і на дотримання сучасного стандарту дослідження нефробіоптату, що присутнє далеко не завжди. В будь якому разі ідеальний ланцюг

формування подальшого супроводу дитини з СР НС починається з терапії ГКС, потім – генетичне тестування, потім – нефробіопсія, а вже за ними – прийняття клінічного рішення.

Лікування рецидиву НС при збереженні СЧ проводять стандартною дозою ГКС до 3-х днів після отримання негативного по білку аналізу сечі, повторюючи аналізи щоденно, далі – ще 4 тижні в альтернуючому режимі (див. табл. 1, 4). При частих рецидивах, так само як і у хворих віком 4-6 років з потенційно можливими частими рецидивами, допускають тривалішу терапію високими дозами ГКС та пролонгацію низьких доз ще на 24 тижні (див. табл. 4). Можливе призначення низьких доз ГКС і щоденно, а не через день – доказова база по вибору режиму ще не удосконалена [5]. Так само немає спільного рішення щодо застосування ГКС у СЧ хворих при ГРВІ: [2] вважає доцільним короткий курс П щоденно (навіть вже після відміни ГКС) у випадку СЗ чи частих рецидивах, на відміну від рекомендацій IPNA [4], яка допускають щоденне призначення тільки у тих, хто отримує підтримуючу терапію П та має в анамнезі рецидиви НС на фоні ГРВІ (див. табл. 4).

ГКС-обмежуючі ЛЗ (спаринг-агенти), які в національному протоколі призначають при 1-му рецидиві СЧ НС, в міжнародному просторі визнано опцією після 2-3 рецидиву та при часторецидивуючому перебігу чи СЗ. Їх застосовують тільки після досягнення ПР на фоні ГКС, підтвердивши попередньо збереження СЧ (послідовне призначення після ГКС, а не одночасне), з подовженням П мінімум ще на 2 тижні (після включення в протокол спаринг-агента). KDIGO наголошує, що вибір ЛЗ спирається на практичні точки, а не докази високої якості, і залежить від особливостей конкретного хворого [2]. Рекомендована пріоритетність (вибір 1-го шансу та альтернативи) має певні відмінності в різних рекомендаціях (табл. 6).

Таблиця 6

Пріоритетність спаринг-агентів в терапії дітей з НС

Стан	Послідовність використання			
	1	2	3	4
СЧ, 3-й рецидив	вибір серед наявних ЛЗ, обумовлений ресурсами, вподобаннями, наявністю побічних ефектів [2, 4]			
СЧ, часті рецидиви	ЦФ [2]	левамизол [2]		
	левамизол [4]	ММФ [4]	ЦФ [4]	
СЧ із СЗ	ММФ [2, 4]	Rtx [2]	CNI [2]	
		CNI [4]	Rtx [4]	ЦФ [4]
СР	CNI [2, 3]	ЦФ [2, 3]	ММФ [2, 3]	Rtx [2, 3]

1-й вибір при часторецидивуючому НС за [4] належить ЦФ *per os*. Його застосування рекомендують обмежити при СЧ одним курсом та часом досягнення кумулятивної дози (табл. 7), з обов'язковим супроводом низькими дозами ГКС (в альтернуючому режимі, починаючи з дози 1.5 мг/кг зі зменшенням до 0.3 мг/кг/доба) та адекватним лабораторним контролем для своєчасного виявлення

міелосупресії. Перевага внутрішньовенному ЦФ (див. табл. 7) надається у випадку, коли прихильність пацієнта до лікування та дотримання рекомендацій сумнівна. Основне занепокоєння викликає при лікуванні ЦФ можлива дисфункція гонад, однак ризик безпліддя має дозозалежний характер і дотримання рекомендовано режиму призначення його мінімізує.

Таблиця 7

Рекомендовані ГКС-обмежуючі ЛЗ у дітей з НС (СЧ варіант)

Пріоритет	ЛЗ	Дозування		Режим	Тривалість
		на добу	особливості		
1-а лінія	ЦФ (<i>per os</i>)	2 мг/кг	≤168 мг/кг/курс	щоденно	≤12 тижнів
	левамизол	2-2.5 мг/кг	≤150 мг/доба	через день	≥12 місяців
Альтернатива	ММФ	1200 мг/м ²	прийом за 2 рази	щоденно	≥12 місяців
	ЦФ (внутрішньовенно)	500 мг/м ²	≤1 г/доба, разова інфузія	1 раз на місяць	6 місяців
	Rtx	375 мг/м ²	разова інфузія	перерва 1-2 тижнів	від 1 до 4-х інфузій
	ЦсА	4-5 мг/кг	≤250 мг/доба, C0 60-150 нг/мл	щоденно	≥12 місяців
	Тас	0.1 мг/кг	≤10 мг/доба, C0 3-7-(10) нг/мл	щоденно	≥12 місяців

Примітка. C0 концентрація в крові до прийому ЛЗ.

В Україні з алкілюючих агентів в правовому полі залишається актуальною опція хлорамбуцилу при рецидиві НС [5]. В міжнародному просторі через гірший профіль безпеки його згадують тільки в історичному аспекті [4].

Останні роки відкрили заново для міжнародної нефрологічної спільноти левамизол, з підтвердженням в 2023 році IPNA в якості спаринг-агента 1-ї лінії при СЧ [4] (див. табл. 6). Його призначають, як і всі ГКС-обмежуючі ЛЗ, після досягнення ПР, через день (якщо на фоні альтернуючої дачі П – то в дні перерви) і тривало (див. табл. 7), з обов'язковим лабораторним контролем (щоквартально: аналіз крові клінічний, АлТ/АсТ; 1 раз на півроку – ANCA). В Україні є досвід використання левамизолу в якості додаткового імуномодулятора у частохворюючих дітей, а мінімальний моніторинг робить цей ЛЗ привабливим в умовах обмежених ресурсів.

Спаринг-агентом 1-го вибору при СЗ НС підтверджено ММФ та його похідні (тут і надалі вказано дози саме для ММФ щоб не ускладнювати сприйняття матеріалу, однак вибір цього ЛЗ чи його похідних та переваги визначаються здебільш ситуаційно) (див. табл. 6). В протоколі, який діє в Україні, дози ММФ не уточненні (на той час їх тільки досліджували), але прийняті розрахунки, актуальні на початку ери ММФ в педіатричній нефрології (500-600 мг/м²) з підтвердженими ефективністю та безпечністю [1]. Рекомендовані дози [2, 4] вдвічі вищі, спираються на якісну доказову базу і потребують для зменшення ризиків визначення C0 та фармакодинаміки ЛЗ (серії досліджень впродовж доби). Технічна складність цієї процедури є проблемою і для розвинутих країн, а в Україні, наскільки відомо, не виконується поза межами клінічних досліджень. Через можливість рецидиву НС після відміни тривалість застосування

ММФ має бути не менше ніж 12 місяців (див. табл. 7), надалі можна зменшувати дозу з відміною через 3–6 місяців [2, 4].

Останні роки в Україні стали ширше використовувати при лікуванні НС ЛЗ таргетної (цільової) дії ритуксимаб (Rtx). Світова спільнота звертається до цього ЛЗ при частих рецидивах СЧ НС або СЗ, або після «втрати контролю» над захворюванням (відсутності стійкої ПР після лікування ЛЗ 1-ї лінії вибору), особливо за наявності проблем з дотриманням рекомендацій у хворого (важливо у старших за віком дітей та підлітків) [4]. Режим використання Rtx та акценти лабораторного супроводу наведені в табл. 7 (див. і підсумовуючу таблицю), але хочу наголосити – призначення ЛЗ таргетної дії без контролю кластерів диференціації (CD) (можливість цього дослідження не завжди супроводжує наявність ЛЗ в ЗОЗ) знецінює наслідки. На сьогодні дані по Rtx у дітей обмежені, він не заявлений офіційно як ЛЗ при лікуванні НС (<https://www.dec.gov.ua/materials/>), але створення доказової бази відбувається «на наших очах».

Кальцінейрін інгібітори (CNI), які в світовому просторі конкурують з Rtx за право бути 2-м шансом у хворих з СЗ (після ММФ), мало залучені в практику дитячих нефрологів України через обмежену доступність до контролю адекватності дози (рівень в цільній крові) та нефротоксичність. Їх призначають, також, при частих рецидивах після 1-ї лінії (ЦФ або левамизол) чи за наявності побічних ефектів. Починають з мінімальної дози, достатньої для підтримки ПР, з подальшим контролем концентрації (C) та відміною не раніше ніж через 12-24 місяці. Звичай орієнтуються на рівень ЛЗ в крові перед його прийомом (C0), що можна досліджувати в широкий часовий проміжок (від 8.00 до 14.00 залежно від ситуації), хоча більш точні дані по метаболізму дає визначення через 2 години (C2) – але тоді потрібно дотримуватися жорсткого терміну з відхиленням у часі не більше 1-15 хвилин. Цільовий діапазон показників відштовхується від даних по трансплантації (хоча стартова доза вдвічі менша), оскільки для клубочкових захворювань C0 в принципі не опрацьовані [2]. До-

датково з уроків трансплантації: обов'язкові фіксовані години прийому CNI (з однаковим проміжком перед чи після їжі через особливості всмоктування); обов'язковий повторний підбір дози при переході з однієї форми на іншу чи зміні виробника; розподіл добової дози на 2 рази (у дітей до 6-ти років – на 3); обов'язкова корекція дози при взаємодії з іншими ЛЗ та при діареї; перевага циклоспорину А (ЦсА) над такролімусом (Tас) за наявності обтяженого анамнезу по цукровому діабету, при ФСГС, важких інфекційних процесах. В жодному з актуальних джерел не згадано, однак акцентовано в інструкції по застосуванню ЦсА у дітей з НС: стартову дозу зменшують вдвічі за наявності порушення азотовидільної функції нирок (до 2.5 мг/кг) (<https://www.dec.gov.ua/materials/>). Щодо Tас, то в переліку показань для його призначення НС поки не зазначено.

Проблему повторних рецидивів СЧ НС у дітей [5] намагається вирішити так само, як прийнято в Україні – індукція ГКС та зміна спаринг-агента (згідно переліку доступних). Достатні докази для оптимальної послідовності ЛЗ на сьогодні відсутні. Вибір має спиратися на переваги сім'ї та лікаря, ризики захворювання та побічних дій, клінічні особливості кожного пацієнта. Можливість завершення терапії розглядають не раніше 12-го місяця за умови ПР.

Більш прискіпливої уваги через важкість прогнозу потребує супровід дітей із СР НС. Значна обмеженість доказової бази (з невисокими за якістю та силою доказами) ускладнює прийняття клінічного рішення, однак безумовним є необхідність призначення ГКС-обмежуючого ЛЗ після підтвердження СР (див. підсумовуючу таблицю). Зниження ГКС пролонгують на 20 і більше тижнів, з огляду на їх геномні ефекти та для нейтралізації можливих побічних ефектів від спаринг-агенту (див. табл. 4). До імуносупресії 1-ї лінії (так звана ініціальна 2-а лінія після ГКС) відносять CNI – саме вони найчастіше індукують ремісію при СР НС (табл. 9). Ці ЛЗ не призначають при ХХН4, гострому пошкодженні нирок, артеріальній гіпертензії (див. підсумовуючу таблицю).

Таблиця 9

Рекомендовані ГКС-обмежуючі ЛЗ у дітей з НС (СР варіант)

Пріоритет	Лікарський засіб	Дозування		Режим	Тривалість
		на добу	особливості		
1-а лінія	ЦсА	4-5 мг/кг	C0 60-150 нг/мл	щоденно	≥12 місяців
	Tас	0.1 мг/кг	C0 5-10 нг/мл	щоденно	≥12 місяців
Альтернатива	ЦФ	500 (750) мг/м ²	разова інфузія	перерва 4 тижні або 1 місяць	6 місяців
	ЦФ	2.5 мг/кг	≤150 мг/кг/курс	щоденно	8 тижнів
	ЦФ	2.5 мг/кг		щоденно	3-6 місяців
	ХБ	0.2 мг/кг		щоденно	12 тижнів
	ММФ	1200 мг/м ²	C0 80-120 нг/мл	щоденно	тривало
	Rtx	375 мг/м ²	разова інфузія	перерва 2 тижнів	≤2 інфузії

Стартові дози СНІ та пріоритети такі самі, як і при СЧ НС (див. табл. 9), тривалість – мінімум 6 місяців [2-4], за винятком ситуацій, коли в процесі спостереження зафіксовано уповільнення ШКФ до рівня ХХН4 (розрахунок ШКФ визнано параметром безпеки при використанні СНІ). При позитивних змінах в сечовому синдромі на фоні лікування (ПР чи ЧР) хворому подовжують СНІ до 12-ти місяців і довше з можливим поступовим зменшенням дози для уникнення токсичних ефектів (розглядають перехід на ММФ). Однозначних рекомендацій щодо мінімізації дози та тривалості призначення СНІ після досягнення ремісії не існує, але етапи терапії СР НС (без відомої генетичної детермінанти) залежно від її ефективності можна окреслити так: 1) СНІ 6 місяців + іАПФ/БРА + зменшення ГКС (до відміни); 2) при досягненні ПР: зменшення СНІ протягом 12-24 місяців з відміною або заміною на ММФ (6 місяців), іАПФ/БРА; 3) при досягненні ЧР: подовження СНІ без зміни дози + іАПФ/БРА, при досягненні ПР – див. п. 2; 4) за відсутності ефекту: відміна СНІ, подовження іАПФ/БРА, участь в тематичних клінічних дослідженнях, пошук альтернативних ЛЗ; 5) при рецидиві після ПР чи ЧР: лікування за сценарієм, що був ефективним на попередньому етапі [3].

Якщо призначення СНІ не можливе (немає ЛЗ чи обмежений лабораторний контроль), то першим альтернативним актуальним спаринг-агентом залишається ЦФ, в комбінації зі ГКС чи без. Його застосування актуальне в Україні, однак міжнародні рекомендації приділяють ЦФ, як і іншим алкілюючим агентам при СР НС, мінімальну увагу (з більшою концентрацією інформації в додаткових матеріалах, а не в основному тексті), бо дослідження ефективності та ризиків цього ЛЗ проводилися на малих спеціальних групах і мають не високу якість та силу доказів. Через це [3] відмічає декілька схожих за ефектом варіантів застосування ЦФ (див. табл. 9). Перевага надають внутрішньовенному введенню з розрахунком на площу поверхні тіла (збільшення дози до 750 мг/м² допускають за рішенням клініциста вже на старті лікування або за відсутності ефекту після попередніх 3-х інфузій в дозі 500 мг/м² з частотою інфузій 1 раз на 4 тижні (див. табл. 9). Питання не перевищення кумулятивної дози не акцентують (на відміну від режимів ЦФ при СЧ НС), хоча і згадують при можливих ризиках [2, 3]. Вочевидь такий підхід обумовлений складним прогнозом та наслідками більшості випадків СР НС, коли в виборі ко-

ристь-ризик перевага надається можливості досягти стабілізації патологічного процесу при зростанні ускладнень чи побічних ефектів від терапії. Окремі зауваження стосуються техніки інфузії (тривалість – 4 години) та корекції дози при зменшенні рівня лейкоцитів крові (до 4 x 10⁹/л) чи уповільненні ШКФ (15-30 мл/хв: 70% вікової норми; <15 мл/хв: 50%). ЦФ *per os* менш прийнятний, але також можливий: крім рекомендованих доз та режимів (див. табл. 9), розглядають і інші – 2 мг/кг/д протягом 12-ти тижнів або 5 мг/кг/д зі зменшенням до 1-3 мг/кг при рівні лейкоцитів крові <5 x 10⁹/л [3]. В українському сегменті також не має уніфікованого підходу до ЦФ: в 2004 році [5] було розглянуто застосування ЦФ внутрішньовенно (подібний режим до згаданих вище, але з розрахунком дози на вагу) та доміязово (через токсичність та некомплаєнтність не застосовується), форми *per os* на тоді були відсутні; в 2013 році [1] дозування було переглянуто в сторону збільшення і наблизилось до міжнародного стандарту [3]. Дійсно, якщо умовна дитина в 6 років з вагою 20 кг та зростом 116 см мала отримати разову дозу інфузійно 400 мг за [3] (площа поверхні тіла 0.8 м² – доза 500 мг/м²), то в Україні 2004 року це становило 200-240 мг (10-12 мг/кг), в 2013 році – 200-500 мг (10-25 мг/кг). Щодо іншого представника алкілюючих агентів, що використовували в Україні протягом довгого періоду за [5], і продовжують призначати сьогодні за відсутності іншого вибору – хлорамбуцилу, то IPNA не дає рекомендацій щодо нього, але не заперечує, наводячи в додаткових матеріалах поодинокі дослідження з позитивними наслідками в окремих групах хворих [3].

Все ширше при СР НС призначають ММФ: після ЦсА чи ЦФ, а за певних обставин – замість них (технічна неможливість адекватного супроводу ЛЗ 1-ї лінії, побічні явища або ШКФ<30) в дозі, прийнятій для СЧ НС (див. табл. 9); тривалість лікування не визначена чітко, але становить не менше 12-ти місяців після досягнення ремісії, з поступовим зниженням надалі [3].

Роль Rtx при СР НС можна назвати «терапією відчаю» з обмеженою доказовою базою та відсутнім правовим полем у дітей з НС в Україні (див. табл. 9).

Основні положення оновленої доказової бази IPNA по конверсійному лікуванню дітей з НС в адаптованому вигляді наведено в таблиці 10. Оцінка рівня доказів за якістю (A, B, C, D, X) та силою (сильна, помірна, слабка та не визначена) представлена згідно першоджерел [3, 4].

Таблиця 10

Основні положення оновленої доказової бази IPNA

A. СЧ НС у дітей (2023 рік)

1-й епізод: призначити ГКС у дітей від 3-х місяців до 18-ти років в дозі 60 мг/м ² щоденно (або 2 мг/кг, максимум: 60 мг/доба) 4 тижні, потім 40 мг/м ² через день (або 1,5 мг/кг, максимум: 40 мг через день) або ті ж дози тривалістю по 6 тижнів (A, сильна)
ГКС: приймати <i>per os</i> 1 раз на день вранці (B, помірна)
ГКС: не зменшувати дозу під час дозування через день (A, сильна)

Продовження таблиці 10

ГКС: розрахунок дози на вагу («суха» вага) або площі поверхні тіла (В, слабка)
ГКС: на початку ГРВІ не використовувати короткий курс ГКС щоденно (низькі дози) для запобігання рецидиву (В, помірна)
ГКС: на початку ГРВІ використовувати короткий курс ГКС щоденно (низькі дози) у тих, хто отримує ГКС через день і мають в анамнезі інфекційно-асоційовані рецидиви (D, слабка)
1-й епізод: не використовувати інші імуномодулюючі або імуносупресивні ЛЗ, крім ГКС (С, слабка)
ГКС: використовувати преднізон або преднізолон як взаємозамінні ЛЗ, в однаковій дозі, при 1-му епізоді і наступних рецидивах (В, помірна)
Рецидив: ГКС один раз на день в дозі 2 мг/кг/доба (або 60 мг/м ² /доба, максимум: 60 мг) до ПР (УРСг ≤ 20 мг/ммоль або 0.2 мг/мг, або негативний, або сліди по тест-смужці протягом 3-х та більше днів поспіль), потім 1,5 мг/кг/доза (або 40 мг/м ² /доза, максимум: 40 мг) через день 4 тижні (В, помірна)
СЗ та часті рецидиви: підтримуюча терапія ГКС у всіх (В, помірна)
Часті рецидиви: призначення ГКС-обмежуючого ЛЗ або підтримуюча терапія низькими дозами ГКС щоденно чи через день (А, сильна)
ГКС-обмежуючий ЛЗ: призначають при відсутності контролю НС на терапії, ускладненому рецидиві або СЗ (В, сильна)
ГКС-обмежуючий ЛЗ: вибір спільно з пацієнтами і їх опікунами, з урахуванням ефективності і можливих побічних ефектів (Х, сильна)
ГКС-обмежуючий ЛЗ: вибрати з – СNІ, ЦФ, левамізол, ММФ (А, сильна)
Rtx: вибір при СЗ чи частих рецидивах при відсутності контролю (стійкої ПР) після курсу лікування в адекватній дозі хоча б одного з інших спаринг-агентів (В, помірна)
СЗ та часті рецидиви: перехід на інший спаринг-агент при відсутності контролю під час терапії за допомогою першого (Х, сильна)
ГКС-обмежуючий агент: припинення лікування (ГКС, левамізол, ММФ, СNІ) при ПР 12 і більше місяців (Х, середня)
СNІ: контроль С0 для забезпечення оптимальної дози (В, помірна)
ЦсА: початкова доза 3-5 мг/кг/доба (максимум: 250 мг) за 2 рази (кожні 12 годин), мета – С0 60–100 нг/мл або С2 300-550 нг/мл (В, помірна)
Тас: початкова доза 0.1-0.2 мг/кг/доба (максимум: 10 мг) за 2 рази (кожні 12 годин), мета – С0 3-7 нг/мл (С, помірна)
СNІ: використовувати найменшу ефективну дозу (Х, сильна)
СNІ: уникати використання більше, ніж 2-3 роки (В, помірна)
СNІ: проведення нефробиопсії при необхідності призначення більше 2-3 років для виключення токсичності (В, помірна)
ЦФ: один курс, розпочинати рег ос після ПР на фоні ГКС в дозі 2 мг/кг/доба (максимум: 150 мг/доба) 12 тижнів або 3 мг/кг/доба (максимум: 150 мг/доба) 8 тижнів (В, помірна)
ЦФ: максимальна кумулятивна доза – до 168 мг/кг (С, помірна)
ЦФ: один курс, внутрішньовенно 500 мг/м ² /доза (максимум: 1 г/доза) 1 раз на місяць №6 при невідомій прихильності пацієнта лікуванню (В, помірна)
ЦФ: одночасно призначати ГКС через день 40 мг/м ² (або 1.5 мг/кг) зі зниженням до 10 мг/м ² (або 0.3 мг/кг) (D, слабка)
ЦФ: контроль клінічного аналізу крові 1 раз на 2 тижні, щоб не пропустити нейтропенію (кількість нейтрофілів <1500 клітин/мкл) (D, слабка)
ЦФ: відміна при лейкопенії (<4.0 x 10 ⁹ /л) або нейтропенії (<1500 клітин/мкл), або тромбоцитопенії (<50 x 10 ⁹ /л) (Х, сильна)
ЦФ: після відновлення параметрів клінічного аналізу крові повернення до ЦФ в меншій дозі (Х, сильна)
Левамізол: призначати при ПР на фоні ГКС в дозі 2-2.5 мг/кг через день (максимум: 150 мг/доба) (В, помірна)
ММФ: початкова доза 1200 мг/м ² /доба (максимум: 3000 мг) в 2 прийоми (через 12 годин) (В, помірна)
ММФ: починати на фоні ГКС через день (С, слабка) з можливою відміною ГКС через 6-12 тижнів
ММФ: контроль фармакодинаміки при відсутності стійкої ПР на фоні рекомендованих доз (В, помірна)
ММФ: використання адекватної контрацепції у сексуально активних дівчат-підлітків (Х, сильна)
Rtx: призначати при СЗ чи частих рецидивах у випадку загострення після лікування хоча б одним іншим ГКС-обмежуючим ЛЗ в адекватній дозі (В, помірна), особливо у віці старше 7-9 років (С, слабка)
Rtx: доза 375 мг/м ² для кожної інфузії (максимум: 1000 мг/доза), від 1 до 4-х інфузій, бажано після досягнення ПР/ЧР (С, помірна)

Продовження таблиці 10

Rtx: контроль загальної кількості В-клітин CD19(+) до інфузії через 7 днів (мета - адекватне виснаження В-клітин: CD19 <5 клітин/мм ³ або <1% від кількості лімфоцитів (В, сильна)
Rtx: контроль рівня IgG до інфузії та періодично після для виявлення гіпогамаглобулінемії (В, сильна)
Rtx: після інфузії дозу ГКС та інших спаринг-агентів поступово зменшують за 2-3 місяці (В, сильна)
СЗ чи часті рецидиви: при неконтрольованому перебігу або при токсичності лікування – участь в доступному клінічному випробуванні (Х, сильна)

Б. СР НС у дітей (2020 рік)

Підтвердження СР: дозу ГКС зменшують з відміною через 6 місяців (D, слабка)
Підтвердження СР: почати імуносупресію 1-ї лінії – CNI (ЦсА або Тас) (В, помірна)
ГКС: після початку CNI зменшення дози 40 мг/м ² через день 4 тижні - 30 мг/м ² через день 4 тижні – 20 мг/м ² через день 4 тижні – 10 мг/м ² через день 8 тижнів – відміна (D, слабка)
CNI: не призначають або відміняють при ШКФ<30, гострому пошкодженні нирок та/або неконтрольованій артеріальній гіпертензії (Х, сильна)
Виявлена генетична детермінанта СР (моногенна форма): відміна CNI та ГКС (В, помірна)
ЦсА: початкова доза 3-5 мг/кг/д (максимальна: 250 мг/д) per os за 2 рази (В, слабка)
ЦсА: дозу титрують щоденно до досягнення С0 80-120 нг/мл (метод ТМС) (В, слабка)
Тас: початкова доза 0.1-0.2 мг/кг/д (максимальна: 5 мг/д) per os за 2 рази (В, слабка)
Тас: дозу титрують 1 раз на 3 дні до досягнення С0 4-8 нг/мл (В, слабка)
CNI: контроль С0 щотижня в період титрації (4 тижні), потім – кожні 1–3 місяці разом із рівнем креатинінемії як параметру безпеки (D, слабка)
CNI: дозу зменшують чи відміняють при ШКФ<30 (Х, сильна)
CNI: мінімальний період лікування для оцінки відповіді - 6 місяців (В, слабка)
CNI: за відсутності ЧР відміна через 6 місяців (В, помірна)
CNI: при ПР – зменшення дози до найменшої, можлива відміна через 12-24 місяці через ризик нефротоксичності (С, слабка)
CNI: при ПР 12 і більше місяців можливий перехід на ММФ (С, слабка)
CNI: при ЧР продовжити без зміни дози щонайменше 12 місяців (С, слабка)
CNI: рецидив на лікуванні – ГКС 60 мг/м ² щодня до ПР/ЧР або 4 тижні з подальшим поступовим зниженням дози після досягнення ПР/ЧР (С, слабка)
CNI: при рецидиві після відміни – повторний курс CNI з ГКС 4 тижні у високих дозах або ММФ (С, слабка)
CNI: при рецидиві після ПР/ЧР у випадку появи СЧ можливо призначити ММФ (С, слабка)
CNI: не зрозуміле зниження ШКФ або збільшення протеїнурії – нефробіопсія для оцінки нефротоксичності (С, слабка)
CNI: нефробіопсія при тривалому призначенні (> 2 років) або повторному курсі (С, слабка)
ММФ: призначають при ШКФ<30 (С, слабка)
ЦФ: при відсутності CNI, з високими дозами ГКС або без них (D, слабка)
CNI: за відсутності ефекту – участь в клінічному дослідженні для оцінки нових потенційних методів лікування (не класифіковано)
Rtx: можливе призначення при недоступності клінічного дослідження (С, слабка)
Rtx: дві інфузії в дозі 375 мг/м ² на інфузію (звичайно протягом 2 тижнів), мета – CD19<5 клітин/мкл або 1% (С, слабка)
Rtx: не призначати за наявності туберкульозу, гепатиту В або поліомавірусної інфекції (проводити скринінг перед початком лікування) (Х, сильна)
Rtx: при резистентності чи непереносимістю можливе застосування офатумумабу та екстракорпоральних методів очищення крові - плазмаобміну, імунoadсорбції або аферезу ліпідів (С, слабка)
Відсутність ефекту від імуносупресії: генетичний скринінг для прийняти рішення щодо подальшої імуносупресії (Х, сильна)
Відсутність ефекту від імуносупресії: відміна та продовження RAASi та інші підтримуючі заходи (Х, сильна)
Відсутність ефекту від імуносупресії: нові методи лікування, які доступні в клінічних дослідженнях (Х, сильна)
Відсутність ефекту від імуносупресії: рішення про продовження або відміну після обговорення з батьками його переваг та ризиків, вартості терапії (А, сильна)
Рецидив після відміни імуносупресивної терапії: ГКС 60 мг/м ² щодня до ПР/ЧР або максимуму 4 тижні з подальшим зниженням дози після досягнення ПР/ЧР, або альтернатива – відновлення імуносупресії, яка може запобігти рецидивам (D, слабка)

За відсутності ефекту від жодного із зазначених спаринг-агентів міжнародна нефрологічна спільнота бачить вихід в участі пацієнта в клінічних дослідженнях [3]. В рекомендованих МОЗ для імплементації Кохранівських оглядах щодо лікування дітей з НС можна побачити практично синхронні твердження: «Вкрай необхідно провести набагато більш масштабне дослідження, щоб підтвердити ці висновки» [9]; «... ефект від лікування тимчасовий, і багатьом дітям знадобляться додаткові курси Rtx. ... Порівняльні дослідження СНІ, ММФ, левамізолу та алкілюючих агентів продемонстрували незначні або відсутні відмінності у ефективності» [7]; «СНІ може підвищити ймовірність ПР або ЧР порівняно з плацебо/відсутністю лікування чи ЦФ. Для інших схем залишається невизначеним, чи втручання змінюють результати, оскільки достовірність доказів низька» [8]. Вочевидь, це одна з причин, що сприяла появі після тривалого обговорення в [2] розділу загального плану, де однозначно підкреслена необхідність адаптації настанови до конкретних умов:

«Керівництво призначено для допомоги в прийнятті рішень. Воно не визначає стандарт лікування та не повинно розглядатися як найкращий супровід»; «При використанні цих рекомендації медичні працівники повинні вирішити як застосувати їх у власній клінічній практиці»; «Варіації в практиці неминучі і виникатимуть при врахуванні клініцистами потреб конкретних пацієнтів, доступних ресурсів та обмежень, існуючих в медичному закладі чи притаманних типу медичної практики». Цього разу було виділено не тільки рекомендації з доказовою базою, але й так звані практичні точки (Practice Points), які загалом можна охарактеризувати як експертну думку. Зазначені практичні точки імуносупресії акцентують, що вибір лікувальної тактики, прийняття клінічного рішення є відповідальністю клініциста, що ґрунтується на власному досвіді та знаннях. Ми відштовхуємося від важкості клінічної картини та рівня ШКФ, намагаємося як мінімум уповільнити прогресування захворювання та пам'ятаємо, що не всіх можнавилікувати (табл. 11).

Таблиця 11

Практичні точки імуносупресії (адаптовано [2]): take home points

Вибір терапії:
– залежить від тяжкості клінічних симптомів та морфологічного типу – додержуйтесь безпечна доза ЛЗ з урахуванням рШКФ
Попередження прогресування:
– повна ремісія можлива не завжди – довготривале лікування та повторні курси можуть бути необхідними – зниження протеїнурії – вже позитивне досягнення в певних випадках
Мінімізація побічних дій:
– враховуйте можливість побічних дій – прислухайтеся до точки зору хворого – контролюйте приховані інфекції – контролюйте С0 за потреби – профілактуйте побічні дії ЛЗ – контролюйте кумулятивні дози ЛЗ – вакцинуюте

Життя України після 24 лютого 2022 року радикально змінилося і реаліями медичної спільноти, що працює з цивільним населенням, стала, в першу чергу, турбота про фізичну безпеку всіх учасників лікувального процесу. Ми стикнулися з вимушеними відхиленнями від усіх протоколів та алгоритмів через проблеми лабораторного та клінічного контролю, обмеження пересування, зміни спектру та логістики фармацевтичного ринку. В цих умовах маємо спиратись на рівень грамотності та критичності оточення хворого, здатність до контролю клінічної ситуації людьми, які реалізують рекомендації, але не завжди мають необхідний досвід.

Дітей з НС, що потребують активного лікування та моніторингу, стало менше. Зрозуміло, що через вимушену зовнішню міграцію зменшилась чисельність дитячого населення України, а через внутрішні переміщення – зв'язки із хворими частково втрачені. Однак слід пам'ятати, що в критичні періоди історії кіль-

кість хворих з певними діагнозами часто зменшується через зміну пріоритетів (акцент на вижиття) і, маючи проблеми, звернення до спеціаліста відтермінують.

Формально змінився і клінічний спектр пацієнтів – нефрологи стикаються зі складними і неконтрольованими випадками НС. «Прості» за терапевтичним супроводом випадки (СЧ НС) залишаються в регіонах, виходячи в кращому випадку на рівень вторинної ланки надання медичної допомоги. Батьки пацієнтів з попереднім досвідом лікування НС в мирні часи натепер, в умовах воєнних обмежень, починають діяти самі, орієнтуючись на інформацію та досвід, отримані раніше.

Всі, хто починає терапію, стикаються з лімітованими можливостями дотримання протоколу і специфікою правової бази. Ці місяці навчили використовувати наявний мінімум ЛЗ, а спілкування з колегами і оцінка доступних ресурсів – створити власні практичні точки (табл. 12, 13).

Таблиця 12

Практичні точки імуносупресії СЧ НС у дітей, уроки воєнного стану: take home points

<p>ГКС:</p> <ul style="list-style-type: none"> – стандартна доза П 1.5-2 мг/кг/доба 6 тижнів (при 1-му епізоді 8 тижнів) [5], далі підтримуюча доза до 6 місяців; – обмеження тривалості максимальної дози (зменшення після 3-х днів без протеїнурії) [2] у випадку контрольованого перебігу НС, за наявності інформзгоди; – при ГРВІ на підтримуючій дозі П – 0.5 мг/кг/доба безперервно 7 днів [2, 5]; – подовження тривалості підтримуючої терапії при часторецидивуючому перебігу чи СЗ [4] за наявності інформзгоди
<p>Левамізол:</p> <ul style="list-style-type: none"> – призначати при 1-му рецидиві в якості ГКС-обмежуючого засобу за наявності інформзгоди (перевага у частохворюючих дітей та при обмеженій можливості моніторингу інших ЛЗ) [2]
<p>2-й та наступні рецидиви:</p> <ul style="list-style-type: none"> – після 4-х тижнів ГКС послідовне призначення спаринг-агента, що не потребує ретельного моніторингу (левамізол або ММФ), при наявності адекватного супроводу – ЦФ per os з можливим обмеженням тривалості до досягнення кумулятивної дози 168 мг/кг [2, 4]; – не повертатися до попереднього спаринг-агента, що отримував перед поточним рецидивом [5]; – при частих рецидивах чи СЗ розглянути можливість СNI або Rtx за наявності адекватного супроводу та інформзгоди [2, 4]

Таблиця 13

Практичні точки імуносупресії СР НС у дітей, уроки воєнного стану: take home points

<p>ГКС:</p> <ul style="list-style-type: none"> – розглянути «пульс» ГКС за відсутності ремісії з 5-го тижня [5]; – подовження тривалості підтримуючої терапії більше 6-ти місяців [3, 5]
<p>Імуносупресія:</p> <ul style="list-style-type: none"> – з 6-го тижня ГКС [5]; – 1-й вибір – СNI за можливості адекватного супроводу (ЦсА: [5], Тас: [2, 3] за наявності інформзгоди); – альтернативний вибір – за можливості адекватного супроводу ЦФ внутрішньовенно 6 місяців [2, 3] (інформзгода) чи ЦФ per os до досягнення кумулятивної дози [5] без підтримуючої терапії (інформзгода), або ХБ до досягнення кумулятивної дози [5] без підтримуючої терапії (інформзгода); – відсутність ефекту від попередньої імуносупресії – ММФ 12 місяців з можливим подовженням [2, 3] (інформзгода) або Rtx [2, 3] (інформзгода); – уповільнення рШКФ<30 – перехід на ММФ [2, 3] (інформзгода); – відсутність адекватного супроводу – ММФ [2, 3] (інформзгода)

Сьогодні через проблеми фармакологічного забезпечення тривалість підтримуючої терапії ГКС або лікування алкілюючими агентами часто коротші, ніж зазначено в протоколі МОЗ, що наближає їх до міжнародних рекомендацій. Відсутність адекватного лабораторного моніторингу ЛЗ ще більше обмежили використання СNI, зменшили кількість хворих на алкілюючих агентах, надали перевагу ММФ, актуалізували опцію левамізолу при СЧ НС (див. табл. 11). Все частіше, щоб досягти конверсії перебігу СР НС, ми звертаємося до більш агресивних, але простіших за лабораторним контролем опцій – «пульс» ГКС та ЦФ, а в якості підтримуючого ЛЗ – до ММФ (див. табл. 12).

Оскільки правовою основою лікування дітей з НС залишається наказ МОЗ України за 2004 рік, але його дотримання стає складнішим вже не тільки через поновлення доказової бази, а й з технічних причин, неминує при воєнному стані, клініцист мусить подбати про свою правову безпеку при

прийнятті клінічного рішення щодо терапії. Етапи захисту, які сформовані на підставі ретельного вивчення [6], включають: 1) усне інформування батьків (і хворої дитини в певному віці) про особливості лікування НС за протоколом МОЗ і альтернативними рекомендаціями, і про їх право вибору проміж локальним досвідом, наявною доказовою базою, ресурсами, можливостями та ризиками; 2) отримання письмової згоди на лікування (в тому числі і тоді, коли вибір стосується українського досвіду за протоколом МОЗ, оскільки гарантувати повного його дотримання по ЛЗ, термінам та дозам не можливо); 3) письмове інформування адміністрації ЗОЗ (форма довільна) про прийняте рішення, з посиланнями на міжнародні рекомендації (якщо вибрано їх), аргументацією щодо ресурсів терапевтичного супроводу.

Що маємо в підсумку? Неоднозначні наслідки НС у дітей залишають актуальним проведення нових добре спланованих досліджень для уточнення

ефективності існуючих та пошуку нових протоколів лікування. Докази високої якості, сконцентровані KDIGO та IPNA в 2020-2023 роках, допомагають в прийнятті клінічного рішення в міжнародному просторі, однак знаходяться поза правового поля в Україні. Хоча по багатьом пунктам діючий національний протокол лікування дітей з НС узгоджується з міжнародними рекомендаціями, але він не враховує окремі ефективні групи лікарських засобів, докази по застосуванню яких були напрацьовані після 2004 року, втрату значення інших препаратів, зміну режимів призначення, корекцію дефініцій, тощо. Додаткове навантаження, якого медична спільнота не очікувала, дали радикальні зміни в Україні 2022 року, пов'язані з воєнним станом. Все це підтверджує нагальність створення адаптивної настанови по лікуванню дітей з НС на основі міжнародного досвіду з подальшою розробкою клінічного протоколу медичної допомоги цій

когорті хворих, що візьме до уваги можливості країни (економічні та організаційні), традиції та досвід національної клінічної практики, врахує виклики воєнного стану сьогодні і передбачить особливості неминучого періоду відновлення країни після його завершення.

Конфлікт інтересів: автор була членом робочої групи по створенню чинного Протоколу лікування дітей з нефротичним синдромом [5], захистила дисертацію на здобуття наукового ступеня д. мед. н. за темою «Імунотропна терапія дітей, хворих на гломерулонефрит з нефротичним синдромом» (спеціальність 14.01.37) [1].

Подяка. Глибока вдячність всім дитячим нефрологам, які працювали в Україні та продовжують свою роботу сьогодні, бо саме їх увага до НС та відданість справі змусили автора ініціювати цю публікацію.

Відповіді на контрольні питання Таблиці 5

1. Ні. Визначення СР чи СЧ проводять після застосування стандартної дози ГКС.
2. Ні. СР чи СЧ визначають при використанні П. Якісна доказова база по іншим ГКС при НС у дітей відсутня.
3. На розсуд лікаря, доказова база відсутня.
4. Ні.
5. Ні, за новим визначенням СЗ документують при рецидиві НС на дозі П 1.5 мг/кг або в перші 2 тижні після відміни ГКС в ці ж дозі. Рецидив на низьких дозах є просто рецидивом.
6. Можливо, але не обов'язково. Рекомендовано проводити «пульс» ГКС в термін з 5 по 6-й тиждень лікування 1-го епізоду НС, але чітких «прив'язок» до часу не озвучено.

Література (References).

1. *Fomina SP.* Imunotropna terapiia ditei, khvorykh na hlomerulonefryt z nefrotychnym syndromom [dysertatsiia]. Kyiv: Nats. akad. medychnykh nauk Ukrainy, Derzh. ustanova «In-t nefrolohii NAMN Ukrainy»; 2013. 384 p. [In Ukrainian].
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4S):S1-S276. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.021.
3. *Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S, Gipson D, Sinha A, Schaefer F, et al;* International Pediatric Nephrology Association. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2020;35(8):1529-1561. doi: 10.1007/s00467-020-04519-1.
4. *Trautmann A, Boyer O, Hodson E, Bagga A, Gipson DS, Samuel S, et al.;* International Pediatric Nephrology Association. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2023;38(3):877-919. doi: 10.1007/s00467-022-05739-3.
5. Nakaz MOZ Ukrainy «Pro zatverdzhennia klinichnykh Protokoliv likuvannia ditei zi spetsialnosti «Dytiacha nefrolohiiia» №436 vid 31.08.2004 [Internet]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0436282-04#Text>. [In Ukrainian].
6. Nakaz MOZ Ukrainy «Pro stvorennia ta vprovadzhennia medyko-tekhnolohichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy v systemi Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy» № 751 vid 28.09.2012 [Internet]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z2001-12#Text>. [In Ukrainian].
7. *Larkins NG, Liu ID, Willis NS, Craig JC, Hodson EM.* Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020;4(4):CD002290. doi: 10.1002/14651858.CD002290.pub5.

8. *Liu ID, Willis NS, Craig JC, Hodson EM.* Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019;2019(11):CD003594. doi: 10.1002/14651858.CD003594.pub6.
9. *Hahn D, Samuel SM, Willis NS, Craig JC, Hobson EM.* Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020 Aug 31;8;CD001533. doi: 10.1002/14651858.CD001533.pub6.
10. *Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, de Ferranti SD, et al;* Subcommittee on Screening and Management of High Blood Pressure in Children. *Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. Pediatrics.* 2017;140(3):e20171904. doi: 10.1542/peds.2017-1904.
11. *Gibson KL, Glenn D, Ferris ME.* Back to the future: therapies for idiopathic nephrotic syndrome. *Blood Purif.* 2015;39(1-3):105-9. doi: 10.1159/000368951.
12. *Preston R, Stuart HM, Lennon R.* Genetic testing in steroid-resistant nephrotic syndrome: why, who, when and how? *Pediatr Nephrol.* 2019;34(2):195-210. doi: 10.1007/s00467-017-3838-6.